Lluís Montoliu

Fa 10 anys de la invenció del CRISPR, una eina revolucionària per modificar l'ADN amb una precisió i una facilitat sense precedents, i la seva importància va ser reconeguda pel premi Nobel de química del 2020. Lluís Montoliu, pioner de la tècnica a Espanya al Centre Nacional de Biotecnologia (CNB-CSIC) i autor d"Editando genes' (NextDoor, 2019), fa un balanç d'aquesta dècada prodigiosa.

# «Menjarem les aplicacions de la tècnica CRISPR»

MICHELE CATANZARO
**Barcelona**

**— ¿Què és el CRISPR?**
— És un conjunt d'eines que els humans hem après dels bacteris. Aquests les utilitzen des de fa milions d'anys per defensar-se dels virus. Nosaltres les hem convertit en una eina per modificar l'ADN d'una forma molt senzilla. Mai havíem tingut tanta facilitat per modificar cada lletra individual dels 3.000 milions de parells de lletres que componen l'ADN.

**— ¿Per què és tan important?**
— Ara podem reproduir en cèl·lules i ratolins malalties genètiques que sovint tenen tan sols una lletra fora de lloc, duplicada o esborrada. Les CRISPR ens permeten fer teràpia gènica d'una forma molt més eficaç. Deu anys després de la invenció, no hi ha cap laboratori de genètica que no utilitzi el CRISPR d'una manera o altra.

**— ¿És una tècnica experimental o ja s'aplica?**
— En l'àmbit de la biotecnologia, està en plena explosió. S'utilitza per desactivar gens de plantes, perquè estiguin més adaptades a la sequera o siguin més resistents a les plagues. L'any passat es van produir els primers tomàquets enriquits amb una molècula que redueix la pressió arterial. Les aplicacions del CRISPR ens les menjarem, abans que ens les injectin com a medicaments.

**— ¿Tenen cap aplicació mèdica?**
— Els primers èxits clínics són el resultat de la inactivació d'alguns gens per mitjà del CRISPR. El 2019, [la pacient nord-americana] Victoria Grey va superar la seva anèmia falciforme per mitjà d'aquesta estratègia. Ara hi haurà uns 50 pacients tractats, la meitat d'ells curats. També s'està estudiant en amiloïdosi per transtiretina i talassèmia beta. Una de les aplicacions més importants és la immunoteràpia del càncer. Per mitjà del CRISPR, es poden inactivar gens que fan de fre al sistema immunològic. Si es treu aquest fre, el sistema immunològic d'un pacient pot contribuir a combatre el seu càncer, en certs casos. I després hi ha el potencial dels editors de bases.

> «És un conjunt d'eines que els humans hem après dels bacteris»

> «S'han produït els primers tomàquets amb una molècula que redueix la pressió arterial»

> «Si hem de produir fàrmacs per a milionaris, jo baixo d'aquest tren»

**— ¿Què són els editors de bases?**
— Als inicis [de les CRISPR] hi havia molta incertesa: el sistema també actuava en parts de l'ADN que no eren el seu objectiu. El 2016, es van desenvolupar els editors de base, que combinen les CRISPR amb altres sistemes en una eina molt precisa: una espècie de corrector que no només esborra la lletra que no volem sinó també la reemplaça amb la que necessitem. Els editors de base s'estan aplicant a l'anèmia falciforme i també a una condició molt freqüent: l'excés de colesterol a la sang.

**— ¿Són assequibles aquestes teràpies?**

David Castro

**L'investigador Lluís Montoliu.**

— De moment, la teràpia gènica té un cost exorbitant. Haurem d'estar molt atents que les empreses [que produeixen fàrmacs basats en el CRISPR] tinguin el seu benefici, però amb uns preus que els sistemes de salut puguin assumir. El lucre legítim s'ha de conjugar amb uns beneficis que arribin a tot el món. Si hem de produir fàrmacs per a milionaris, jo baixo d'aquest tren.

**— ¿Quines són les aplicacions més futuristes?**
— En xenotrasplantaments amb òrgans de porc ja s'han aplicat modificacions fetes amb CRISPR, en fase d'assaig. Potser el més sorprenent que he sentit és la idea d'utilitzar les CRISPR per desextingir el mamut. El primer pas seria intervenir en centenars de gens de l'ADN de l'elefant asiàtic, per aconseguir un genoma semblant al del mamut. Hi ha altres dificultats, però amb molta paciència potser es podria aconseguir.

**— O sigui, ¿es parla de modificar animals?**
— Una empresa dels EUA ha desactivat un gen que fa que les vaques de races europees tinguin el pèl més curt, cosa que permet que es puguin explotar en climes més càlids. Altres empreses volen desactivar el gen que produeix una proteïna de la saliva dels gats que al seu torn causa l'al·lèrgia a aquests felins. El fet és que, molt probablement, aquests gens també tenen altres funcions, que podrien resultar perjudicades. Cal preguntar-se si aquestes modificacions beneficien l'animal o només l'humà.

**— La ciència ha condemnat l'aplicació del CRISPR als embrions d'unes bessones xineses el 2018.**
— L'investigador que ho va fer va intervenir en un gen regulador del sistema immunitari, amb l'objectiu d'impedir la infecció pel VIH. Malgrat tot, aquest gen també està implicat en el dengue, la grip i altres malalties, que passen a ser molt més agressives [després de la modificació genètica]. Tenim només 20.000 gens, que fan centenars de milers de funcions. Quan n'inactivem un per dificultar la infecció pel VIH, hem de menjar-nos altres conseqüències. Cal ser més prudents amb aquestes intervencions.

**— ¿Però aquesta prudència no valdria per a qualsevol aplicació del CRISPR?**
— La inactivació de qualsevol gen pot produir conseqüències inesperades a més de les que vols. Fer-ho sense conèixer la biologia del gen que es vol modificar és imprudent. Cal fer-ho després. En el cas dels tomàquets modificats es van fer molts assajos abans de trobar la planta justa.

**— ¿El CRISPR i els transgènics són coses diferents?**
Les alteracions que s'introdueixen amb les CRISPR reprodueixen una realitat que ja hi ha en la natura, la que s'obté per mitjà de l'encreuament d'espècies. El CRISPR és una forma d'encreuament assistit. No estem introduint material genètic nou: no estem introduint cap gen extern. Estem encenent i apagant gens. Per això, aquestes modificacions no s'han de considerar com una transgènesi, com fa actualment la Unió Europea. D'aquesta forma, estem renunciant a aprofitar una tecnologia que va néixer a Europa. ■

Compartim les preguntes sobre el món en què vivim que la ciència pot respondre. Escaneja el codi QR per escriure'ns.