



MEMORIA ANUAL 2018

Resumen Ejecutivo

CENTRO DE REGULACIÓN GENÓMICA



© CRG 2019

REALIZADO POR: Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas
Centro de Regulación Genómica (CRG)
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, España
www.crg.eu

TEXTO Y GRÁFICOS: Científicos del CRG, Miembros del equipo de Administración del CRG,
Kat Arney, Departamento de Comunicación y Relaciones
Públicas

DISEÑO GRÁFICO: Ondeuev Comunicació S.L.

FOTOGRAFÍA: Ivan Marti, científicos del CRG

VÍDEO: Adrià Sunyol

DEPÓSITO LEGAL: DL B 16411-2019

CONTENIDOS

RESUMEN DEL AÑO	4
DESTACADOS CIENTÍFICOS	16
Manuel Irimia	7
Toni Gabaldón	9
Luciano Di Croce, Marc A Marti-Renom	11
Susana de la Luna	13
Jerome Solon	15
Eduard Sabidó	17
Holger Heyn	19
Ivo Gut, Sergi Beltrán	21
Investigación y Servicios Científicos	24
Nuevas incorporaciones	28
Premios	30
Investigadores/as ERC en el CRG	31
DATOS Y CIFRAS	32
INFORME FINANCIERO	38
AGRADECIMIENTOS	40



RESUMEN DEL AÑO

La Memoria Anual del CRG de 2018 describe el progreso alcanzado por el instituto en relación con sus prioridades estratégicas y científicas, las personas y las plataformas tecnológicas que hacen del CRG un lugar único y vibrante para la innovación y los nuevos descubrimientos científicos.

Continuamos avanzando en nuestras prioridades estratégicas, especialmente en la coordinación de la Alianza de Centros Severo Ochoa y Unidades María de Maeztu (SOMMa), con el objetivo de influir en la política científica española e incrementar la visibilidad de la ciencia en España, impulsar la innovación a través de la creación de una nueva compañía *spin-off*, Seqera Labs, y promover una cultura en ciencia abierta a través de numerosas actividades de participación ciudadana y de educación. Por último, si bien no menos importante, creamos un nuevo centro de formación que cuenta con instalaciones bioinformáticas completamente equipadas, donde acogemos a estudiantes e instructores de todo el mundo. En el núcleo de nuestra estrategia subyace una ciencia de excelencia impulsada por científicos de prestigio internacional, que cuenta con el apoyo de tecnologías de vanguardia y de un equipo de administración y de apoyo a la investigación comprometido y efectivo.

OBJETIVOS ESTRATÉGICOS

SOMMa se lanzó oficialmente en octubre de 2017. En 2018, las actividades de la alianza se centraron en influenciar la política científica española para salvaguardar la competitividad de la ciencia en España, promover la visibilidad de los centros y unidades de excelencia, y llegar a la sociedad a través de la organización de la tercera edición de la conferencia 100xCiencia (Madrid, 15 de noviembre). En marzo de 2018, la alianza presentó el "Informe SOMMa: acciones necesarias para salvaguardar la competitividad de la ciencia", que instaba a los políticos españoles a eliminar las barreras que obstaculizan la actividad de las organizaciones de investigación y las universidades del país. La alianza se ha convertido en una herramienta muy poderosa para influir en la política científica.

Como parte de nuestro compromiso para impulsar la innovación, lanzamos con éxito una nueva compañía *spin-off*, Seqera Labs, para comercializar el software de código abierto NextFlow, que dará apoyo y servicios para garantizar la reproducibilidad en el cálculo intensivo de datos. De manera similar, Microomics, una empresa creada a finales de 2017, que ofrece servicios de consultoría sobre el microbioma, está desarrollando su actividad con éxito y tiene previsto llegar al umbral de rentabilidad a mitad de 2019, gracias al apoyo continuado del CRG durante 2018.

Continuamos esforzándonos para desarrollar una cultura y buenas prácticas en Ciencia Abierta. Las publicaciones en Acceso Abierto del CRG alcanzaron casi el 70% y hemos comenzado a trabajar en una política de gestión de datos de investigación abiertos junto con otros institutos de Catalunya. Estamos promoviendo activamente diversas iniciativas para implicar a los ciudadanos en nuestra investigación: la segunda edición del proyecto de ciencia ciudadana "Saca la Lengua" y el desarrollo de un juego de mesa colaborativo que contiene los resultados de este proyecto; y el proyecto H2020 ORION sobre Ciencia Abierta, que incluye el lanzamiento del nuevo proyecto de ciencia ciudadana GENIGMA. La igualdad de género es otra de las iniciativas clave. Hemos implementado un plan

de igualdad de género en colaboración con el proyecto europeo LIBRA coordinado por el CRG. Como resultado, en los últimos tres procesos de selección de jefes de grupo júnior, tres de los cinco jefes de grupo contratados por el CRG son científicas excelentes.

CIENCIA

Este año, estamos orgullosos de los notables descubrimientos realizados por los científicos del CRG para impulsar el concepto de biología integrativa, dilucidando importantes mecanismos genéticos y moleculares relacionados particularmente con la reprogramación celular, las células madre embrionarias, y el esclarecimiento de los orígenes de la regulación génica en vertebrados. Algunos de los avances más significativos se describen en el apartado de Destacados Científicos de este informe. El CRG participa en diversos proyectos colaborativos internacionales, incluida la iniciativa LifeTime (Martí-Renom, Heyn, Di Croce, Bertero, Lligadas), liderada por un consorcio multidisciplinar, distribuido en 18 países europeos, que tiene como objetivo revolucionar la atención sanitaria mediante la comprensión y la predicción de cómo las células cambian a medida que envejecen y progresan hacia la enfermedad. También recibimos financiación de la Chan Zuckerberg Initiative para participar en el proyecto Human Cell Atlas (Heyn), y una prestigiosa ayuda ERC Synergy de 8,3 M€ para dilucidar el origen y la progresión de la leucemia ('BCLLAtlas'), liderada por Gut y Heyn, en colaboración con el IDIBAPS. Otros proyectos liderados por científicos del CRG son la red de formación interdisciplinaria europea encabezada por Di Croce para investigar cómo el genoma se organiza en el tiempo y su relación con la salud y la enfermedad ('ChromDesign'); y dos ayudas ERC Proof of Concept para explorar potenciales aplicaciones clínicas de resultados recientes del CRG sobre cáncer de mama y neumonía, respectivamente (Beato y Serrano). También es importante destacar que un proyecto europeo coordinado por el CRG, MycoSynVac, fue seleccionado junto con otros 19 proyectos para ser presentado en el Parlamento Europeo. El CRG acoge el Archivo Europeo de Genomas y Fenomas (EGA) junto con el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). En 2018, EGA se estableció como repositorio central para la preservación y la compartición seguras de datos genómicos y fenotípicos humanos, participando en diversos proyectos financiados con fondos europeos, en especial en el European Open Science Cloud, así como en diversas asociaciones con Canadá, y en la Global Alliance for Genomics and Health, como proyecto impulsor.

PERSONAS

Nuestro colectivo de jefes de grupo y unidad es verdaderamente internacional y altamente multidisciplinar. En 2018, dimos la bienvenida a tres nuevos jefes de grupo: dos jefes de grupo júnior, Eva Nova, procedente del Garvan Institute of Medical Research, en Sídney, Australia, que trabaja sobre regulación génica, y Donate Weghorn, procedente de la Harvard Medical School, en EEUU, centrada en la evolución del cáncer; y el jefe de grupo sénior, Jorge Ferrer, procedente del Imperial College London, en el Reino Unido, que estudia la diabetes humana. Por otra parte, despedimos con nuestros mejores deseos a los jefes de grupo júnior Stephan Ossowski y Eulàlia Martí, que se han trasladado a sus nuevas posiciones como jefe de grupo en la Universidad de Tübingen, y como profesora asociada en la Universidad de Barcelona, respectivamente.

TECNOLOGÍA

Las plataformas tecnológicas del CRG son instrumentales para dar servicio a nuestros propios investigadores y a la comunidad científica local e internacional, así como para el desarrollo de nuevos métodos y protocolos. En 2018, la Unidad de Proteómica CRG/UPF fue reconocida como nuevo nodo de la Infraestructura Científica y Tecnológica Singular (ICTS) 'IOT', de la cual ya formaban parte el CNAG-CRG (Centro Nacional de Análisis Genómico) y el COS (Centre for Omics Sciences) en Reus. Esta infraestructura tiene como objetivo convertirse en un foco de tecnología para el análisis integrado de -ómicas.

Este año, la dirección y la administración han invertido esfuerzos significativos en acciones orientadas a mejorar y lidiar con el cambiante y creciente marco regulador en ciencia, así como con un contexto político complejo e incierto y las limitaciones presupuestarias asociadas. Hacemos todo lo posible para conseguir un marco adecuado para los institutos públicos de investigación con regulaciones específicas para la ciencia, y para incrementar los presupuestos progresivamente, necesarios para respaldar la imparable velocidad de nuestro entorno científico.

2019 ya está tomando forma como un año repleto de retos, pero muy prometedor, con descubrimientos científicos fascinantes, nuevas caras, tecnologías disruptivas y logros para la comunidad del CRG y más allá. El CRG continúa siendo un lugar único y dinámico.



Luis Serrano
Director

The background features a stylized illustration of laboratory glassware, including two large Erlenmeyer flasks and a graduated cylinder, rendered in various shades of blue and green. A small silhouette of a scientist in a white lab coat is positioned in the bottom right corner. The overall aesthetic is clean and modern, with a color palette dominated by blues and greens, accented with a small orange circle in the upper right. The text is centered in a bold, blue, sans-serif font.

DESTACADOS CIENTÍFICOS



Anfioxos, o lancetas.
Crédito: Vincent Moncorgé

EL PATIO DE RECREO DE LA EVOLUCIÓN

Una pequeña criatura marina arroja luz sobre los cambios genéticos que impulsan la evolución

Vamos de excursión a unos doscientos kilómetros siguiendo la costa de Barcelona hacia el norte, evitando las playas y los parques de ocio de la Costa Brava, en dirección a la frontera francesa y el pequeño pueblo costero de Banyuls-sur-Mer. Es aquí, en aguas poco profundas del Mediterráneo, donde encontramos nuestros sujetos científicos.

Escarba en la arena y sacarás un puñado de pequeños y puntiagudos animalitos conocidos como lancetas (también llamados anfioxos, del griego 'afilado por los dos extremos'), que se parecen a las finas y sabrosas anchoas que también viven por aquí. Pero a pesar de que pueda compartir la misma apariencia que estos pequeños y huesudos pececillos, el anfioxo es un tipo de organismo más simple.

Los vertebrados como los peces, aves y mamíferos tienen una espina ósea que protege la larga médula espinal que tienen a lo largo del dorso. Mientras que comparten el mismo esquema corporal básico y disponen de un nervio central (protegido por un grueso tubo conocido como cuerda dorsal), el anfioxo carece de esta estructura ósea protectora, lo que lo convierte en un cordado sofisticado más que en un vertebrado simple. De hecho, es uno de los parientes vivos más cercanos de los animales con espina dorsal, y se cree que es lo más parecido que tenemos hoy a un antiguo antepasado vertebrado.

Las inusuales características del anfioxo y su cercana relación con vertebrados más complejos han fascinado a los biólogos evolutivos durante más de 150 años, situando a estas inusuales criaturas en el punto central del árbol de la vida.

El anfioxo ha entrado con firmeza en el siglo XXI gracias a un relevante estudio [publicado en la revista Nature](#) por el investigador del CNRS Héctor Escriva, José Luis Gómez-Skarmeta del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, y el jefe de grupo del CRG Manuel Irímia. Los investigadores han estado combinando enormes conjuntos de datos de cerca de 100 muestras distintas de tejidos de anfioxos –incluidas nueve partes del cuerpo por separado y 16 estados del desarrollo, desde un huevo hasta

un adulto- para crear el plano molecular más detallado de la especie hasta la fecha, mapeando exactamente cómo los genes se activan y desactivan para crear este cuerpo en forma de aguja.

“La belleza de este artículo es que reunimos todos los tipos de datos distintos –ADN, regulación génica y actividad- además de tejidos diferentes, lo que realmente captura toda la complejidad,” dice Irimia. “El reto fue que se trataba de una cantidad gigantesca de información –ciertamente es el conjunto de datos más grande que he tenido nunca en mis manos.”

Una vez que el equipo dispuso de toda la información junta, se pusieron a trabajar comparando patrones y el control de la actividad génica en anfibios con diversas especies de vertebrados, incluidos peces, ranas y pollos, ratones y humanos, en busca de pistas sobre cómo las cosas cambiaron una vez que los dos grupos se separaron allá en las neblinas de la evolución.

A nivel genético, existen diferencias clave entre anfibios y vertebrados. En algún punto del pasado, cuando los dos grupos se separaron, el genoma completo de los primeros vertebrados se duplicó dos veces. Esto creó la ingente cantidad de material genético con el que trabaja la evolución, generando un abanico gigantesco de innovaciones evolutivas sobrecogedoras y maravillosas en las especies de todo el mundo.

Mientras tanto, el genoma del anfibio continuó evolucionando lenta y firmemente, de manera gradual, acumulando pequeños cambios más que duplicaciones dramáticas. Además de tener sólo un único conjunto inicial de genes, el anfibio también carece de muchos de los complejos controles genéticos que se encuentran en los vertebrados.

Los investigadores descubrieron que mientras que los ‘interruptores de control’ básicos que activan y desactivan los genes se han preservado tanto en los anfibios como en animales más complejos, los vertebrados han evolucionado a través de muchas más capas de complicados circuitos regulatorios que permiten una activación mucho más precisa de genes para una variedad más amplia de finalidades.

Es como la diferencia entre un interruptor de luz simple conectado sólo a una bombilla, que sólo puede encenderse o apagarse, y un complicado sistema de iluminación del hogar conectado por Wifi que puede crear todos los tipos de ambientes en cualquier punto de la casa.

Otro de los descubrimientos clave del estudio explica lo que sucedió después de que el genoma de los primeros vertebrados se duplicara dos veces, produciendo cuatro copias de cada gen. Durante más de 50 años, los investigadores sospecharon que esta bonanza genética llevaba a copias individuales de genes que se volvían más especializados en sus funciones en los vertebrados –por ejemplo, sólo estando activo en el cerebro o en cierto punto del desarrollo del embrión.

Por primera vez, gracias al gigantesco conjunto de datos creado por Irimia y sus colegas, ahora podemos demostrar que esto es así. Sin embargo, de forma contraria al sentido común, descubrieron que los genes que están más restringidos en su ubicación de actividad, han evolucionado controles mucho más complejos que aquellos que están activos de manera más general en el cuerpo.

“Mediante la creación de estos planos genéticos y moleculares detallados, y al compararlos con otras especies, hemos sido capaces de destapar las capas regulatorias que han evolucionado en el tiempo y comprender los controles genéticos únicos que emergieron en los vertebrados para dar lugar a sus formas corporales más complejas,” explica Irimia.

“Podemos pensar en la aparición de los vertebrados como en una ‘evolución sin límites’. Las duplicaciones del genoma no sólo incrementaron el número de genes con que estos organismos pueden jugar, sino que también evolucionaron interruptores de control mucho más complejos y especializados –algo que ha demostrado ser fundamental en el origen de estos animales.”



OBRA DE REFERENCIA:

Marlétaz F, Firbas PN, Maeso I, Tena JJ, Bogdanovic O, Perry M, Wyatt CDR, de la Calle-Mustienes E, Bertrand S, Burguera D, Acemel RD, van Heeringen SJ, Naranjo S, Herrera-Ubeda C, Skvortsova K, Jimenez-Gancedo S, Aldea D, Marquez Y, Buono L, Kozmikova I, Permanyer J, Louis A, Albuixech-Crespo B, Le Petillon Y, Leon A, Subirana L, Balwierz PJ, Duckett PE, Farahani E, Aury JM, Mangenot S, Wincker P, Albalat R, Benito-Gutiérrez É, Cañestro C, Castro F, D’Aniello S, Ferrier DEK, Huang S, Laudet V, Marais GAB, Pontarotti P, Schubert M, Seitz H, Somorjai I, Takahashi T, Mirabeau O, Xu A, Yu JK, Carninci P, Martinez-Morales JR, Crollius HR, Kozmik Z, Weirauch MT, Garcia-Fernández J, Lister R, Lenhard B, Holland PWH, Escriva H, Gómez-Skarmeta JL, Irimia M.

“*Amphioxus functional genomics and the origins of vertebrate gene regulation.*”

Nature, 564(7734):64-70. doi: 10.1038/s41586-018-0734-6. Epub 2018 Nov 21.



LA PERSONALIDAD EN UN TUBO

Un experimento de ciencia ciudadana permite mapear los microbios bucales de España

Los hay más en tu cuerpo que células humanas. Cada uno de nosotros acoge trillones de bacterias, hongos y otros organismos microscópicos de más de 10.000 especies diferentes, colectivamente conocidos como el 'microbioma', que crecen en cualquier rincón posible, desde las suaves extensiones de nuestra piel a los hediondos y oscuros conductos del intestino.

El microbioma es uno de los temas más candentes de la biología en estos momentos, con investigadores de todo el mundo compitiendo por comprender las conexiones entre las diferentes poblaciones de bacterias que habitan el cuerpo de cada persona y su salud. Así que cuando Toni Gabaldón y su equipo del grupo de Genómica Comparativa del CRG se sentaron a diseñar un fascinante proyecto de ciencia ciudadana a nivel nacional para adolescentes, recogiendo y analizando muestras de bacterias de estudiantes de bachillerato a lo largo y ancho de España, parecía un plan perfecto.

En lugar de pedir a los adolescentes que recogieran muestras de heces o de su piel, al equipo de Gabaldón se le ocurrió la idea de analizar la saliva, con el objetivo de obtener una imagen del conjunto de bacterias que hay en la boca. Muy pocos investigadores habían estudiado el microbioma oral, y esto ofrecía el potencial de obtener nuevos resultados científicamente relevantes, y así nació *Saca La Lengua*.

"Se trataba de una forma poco convencional de desarrollar un proyecto científico, pero queríamos encontrar algo que combinara la genómica, la bioinformática y la participación ciudadana, y que respondiera preguntas científicamente interesantes y clínicamente relevantes," explica Gabaldón. "Las muestras de saliva son fáciles de recoger y no había casi nada sobre el microbioma oral de los adolescentes, así que vimos un buen nicho."

El equipo de *Saca la Lengua* alquiló una autocaravana, la forró de vinilos de colores brillantes en forma de bacterias y emprendió un viaje de tres meses alrededor de institutos de bachillerato de toda España (incluso durmiendo en la autocaravana algunas noches), dando charlas sobre investigación genómica, bioinformática y carreras científicas.

Lo más destacable es que los investigadores trabajaron con los estudiantes para recoger 2.000 tubos llenos de saliva, y les enseñaron cómo centrifugar los tubos en una centrifugadora para recoger las bacterias, y para

luego almacenarlos en frío hasta que pudieran ser enviados al CRG para la extracción del ADN, la secuenciación y el análisis.

Además de donar su saliva a la ciencia, también se implicó a los estudiantes para que contribuyeran a desarrollar otras partes del proyecto –por ejemplo, en un cuestionario sobre su dieta, hábitos de higiene y salud– para averiguar si alguno de estos factores tenía alguna influencia en los tipos de bacterias que vivían en sus bocas.

“Por supuesto, se trataba de adolescentes, así que tenían sus propias ideas sobre lo que era importante para ellos. Por ejemplo, querían saber si tener un piercing en la lengua podía tener un efecto en su microbioma,” dice Gabaldón.

De vuelta en el CRG, los investigadores usaron una técnica llamada ‘barcoding’ para identificar las diversas familias de microbios que estaban presentes en cada muestra de saliva, centrándose en la secuencia de un solo gen que se encuentra en todos los tipos de bacteria. Al final, 1.555 de las muestras recogidas fueron de suficiente calidad para obtener un buen resultado, lo que proporcionó una lectura de los niveles relativos de cientos de grupos diferentes de bacterias en la boca de cada persona.

A continuación, Gabaldón y su equipo cruzaron estos perfiles con los datos que habían recogido en los cuestionarios de los estudiantes y con más información general sobre las poblaciones en diferentes partes de España. A pesar de que no encontraron diferencias significativas entre los microbiomas orales de los adolescentes viviendo en ciudades en comparación con los que vivían en zonas más rurales, aparecieron algunas correlaciones intrigantes: por ejemplo, los estudiantes que se habían besado con algún/a compañero/a tendían a tener una proporción más amplia de especies bacterianas en la boca, mientras que personas que usaban con frecuencia enjuagues bucales tendían a tener una proporción más alta de bacterias ‘malas’. También se dieron cuenta de que los microbiomas de los profesores eran muy distintos a los de sus estudiantes, lo que probablemente refleja diferencias en los hábitos alimenticios y de ingestión de líquidos –los adolescentes comen más dulces, mastican chicle y beben refrescos mientras que sus profesores preferían el café y el alcohol.

Al hacer un repaso, los investigadores descubrieron un patrón más importante que surgía de sus datos. Se dieron cuenta de que las colecciones de bacterias se dividían en dos grupos distintos, análogos a dos tipos diferentes de ‘ecosistema’ en la boca. De manera más intrigante, algunos grupos bacterianos mostraban distribuciones geográficas que parecían seguir el mapa de diversos sistemas de canalización de agua en España, que eran la fuente del agua del grifo en el país, y que contenían diferentes mezclas de sales y metales.

¿Podían los componentes químicos del agua del grifo local tener un efecto en los tipos de bacterias creciendo en la boca de cada estudiante?

“Revisamos las bases de datos de la composición del agua en España y descubrimos que la composición del agua del grifo era uno de los vínculos más fuertes para la composición del microbioma oral,” explica Gabaldón. “Esto tiene mucho sentido –bebemos agua todo el tiempo, cocinamos con ella y nos lavamos los dientes con ella. Ciertos tipos de bacterias crecen de forma diferente en respuesta a sales específicas, así que parece probable que el agua del grifo pueda tener un efecto a largo plazo sobre el microbioma.”

El equipo publicó los resultados de su estudio inicial en la revista *Microbiome* y expandieron el proyecto a una segunda fase. Después de los adolescentes, los investigadores recogieron saliva de otras 2.000 personas de todas las edades de público general y trabajaron con grupos de pacientes para incluir muestras de personas con distintas enfermedades, como la fibrosis quística, síndrome de Down y celiaquía.

No se trata sólo de los potenciales beneficios públicos derivados de una mayor comprensión de los microbios de nuestras bocas y cómo afectan a nuestra salud, sino que estos simples tubos de saliva también han tenido un gran impacto en los investigadores implicados en el proyecto.

“El proyecto cambió muchas cosas para mí,” dice Gabaldón. “Como científico estás acostumbrado a ver cosas desde una perspectiva, que está influida por todo lo que has aprendido antes y todas tus ideas, pero escuchar desde fuera lo que piensan otros –todas las preguntas que hacen sin tener un conocimiento previo– realmente abre tu mente.”

“Estas son las cosas que le interesan a la gente y que les preocupan. Cada uno de nosotros trabajó horas extra en este proyecto, desde los estudiantes de doctorado a los técnicos, pero todos estamos muy contentos porque da un propósito mayor a nuestro trabajo del día a día.”



OBRA DE REFERENCIA:

Willis JR, González-Torres P, Pittis AA, Bejarano LA, Cozzuto L, Andreu-Somavilla N, Alloza-Trabado M, Valentín A, Ksiezopolska E, Company C, Onywerwa H, Montfort M, Hermoso A, Iraola-Guzmán S, Saus E, Labeeuw A, Carolis C, Hecht J, Ponomarenko J, Gabaldón T.

“Citizen science charts two major ‘stomatotypes’ in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition.”

Microbiome, 6(1):218. doi.org/10.1186/s40168-018-0592-3.



PREPARADOS PARA LA ACCIÓN

Los genes están preparados en la 'parrilla de salida', esperando a entrar en acción para construir un embrión

Es el día de la Gran Carrera. Todos los coches están alineados en la parrilla de salida con sus motores acelerando y los neumáticos agarrándose al asfalto, esperando la señal de salida. Las luces cambian y la mayoría de los coches salen disparados por el circuito en medio de una nube de humo y neumáticos que chirrían, mientras algunos pilotos desafortunados se han quedado parados y tendrán que retirarse de la carrera.

El mundo de las carreras de coches, rebosante de adrenalina, puede parecer muy lejano a los complejos procesos moleculares que transforman un único óvulo fertilizado en un embrión, pero no por eso son menos emocionantes.

En los primeros días de desarrollo, el embrión de mamífero, como por ejemplo un humano o un ratón, no es más que una pequeña bola de células madre, cada una con el potencial de convertirse en uno de los centenares de tipos de células que conforman el cuerpo.

En esta fase, la vida se mueve deprisa. Las células se multiplican velozmente y tienen que tomar decisiones rápidas sobre si seguir un destino celular u otro. Estas elecciones las realizan un conjunto de genes que están controlados por promotores bivalentes –interruptores de control genético bidireccionales que están preparados tanto para activarse en el desarrollo temprano e impulsar rápidamente altos niveles de actividad génica, como para desactivarse y apagar el gen completamente.

Los investigadores habían descubierto previamente que existen tipos opuestos de 'etiquetas' químicas, conocidos como modificaciones de histonas, que están presentes en estos interruptores bidireccionales –uno que dice al gen ADELANTE (actívale), y el otro que actúa como una señal represiva de STOP. Las etiquetas activas las establece una molécula llamada MLL2, mientras que las señales de silencio las establecen las proteínas Polycomb.

Al inicio del desarrollo estas señales de STOP y ADELANTE están perfectamente equilibradas, y mantienen al gen situado y preparado para entrar rápidamente en el patrón correcto de actividad génica, ya sea activo o inactivo, como un coche de carreras en la línea de salida.

Para saber más sobre la interacción entre los dos tipos de señales en los interruptores, Luciano Di Croce, jefe de grupo en el CRG, formó equipo con Marc A. Marti-Renom en el CNAG-CRG y Ali Shilatifard en la Northwestern University de Chicago, y publicaron sus descubrimientos en la revista *Nature Genetics*.

Es obviamente muy difícil estudiar los primeros instantes del desarrollo en el útero de un animal vivo, así que los investigadores usaron células embrionarias de ratón cultivadas en el laboratorio. Bajo condiciones óptimas, estas células crecerán en pequeños grupos conocidos como cuerpos embrioides.

A pesar de que estos grupos de células no son exactamente lo mismo que un embrión real en fase de crecimiento procedente de un óvulo fertilizado –y nunca serán capaces de convertirse en un bebé de ratón– plasman algunas de las decisiones tempranas y cambios en la actividad génica que se produce durante el desarrollo, y que están impulsados por genes controlados por interruptores bivalentes.

Mediante el uso de técnicas de ingeniería genética, los científicos eliminaron MLL2 de las células madre embrionarias. Esto erradicó todas las señales de activación de los interruptores génicos bivalentes y sólo dejó las señales de STOP, inclinando significativamente el equilibrio a favor del apagado de los genes.

Como podía esperarse, muchos genes importantes para el desarrollo no se activaron cuando debían, y las células modificadas no eran capaces de crecer en cuerpos embrioides. Observando con más detenimiento la ubicación de estos genes dentro del núcleo, los investigadores descubrieron que esos genes habían sido trasladados a regiones que están usualmente asociadas con genes inactivos.

“Descubrimos que al cambiar el equilibrio de las modificaciones de histonas en estos promotores tenía efectos profundos en la actividad génica y en la estructura del genoma,” explica Di Croce.

“Genes que normalmente debían activarse se empaquetaban en áreas que contenían genes silenciados y que normalmente no se necesitan en estas células –es el equivalente genético de aparcar un coche en el garaje si no piensas conducir más,” añade Marti-Renom.

Hubo algo más inusual sobre los genes con interruptores bivalentes en células sin MLL2, en que el equilibrio de las señales se había inclinado hacia STOP. En células embrionarias normales, los genes altamente activos forman un círculo, de manera que sus partes iniciales y finales están muy cerca. Esto significa que la maquinaria de lectura de genes puede saltar rápidamente desde el final hasta el principio para empezar de nuevo, como un coche de carreras dando vueltas y más vueltas a un circuito.

Pero en las células sin MLL2, las partes iniciales y finales de los genes estaban muy separadas, y se hacía difícil conseguir niveles muy altos de actividad génica, lo que desvelaba otra vía en que los genes que normalmente deberían estar preparados para la acción estaban silenciados.

En resumen, los descubrimientos del equipo empiezan a iluminar la compleja interacción entre las modificaciones de histonas y la organización tridimensional de los genes en los estadios más tempranos del desarrollo, cuando las células toman decisiones muy rápido sobre qué hacer para construir un embrión. También existen implicaciones para comprender qué puede haber ido mal cuando el desarrollo se tuerce, y provoca el aborto o defectos de nacimiento, y en enfermedades en que está implicada la actividad génica trastornada, como el cáncer.

“Ahora sabemos más sobre el papel de las modificaciones de histonas en los promotores bivalentes y por qué son importantes para una activación óptima de los genes,” dice Di Croce. “Está claro que es necesario que haya un equilibrio entre marcadores activos y represivos para mantener la conformación circular y que se produzca una activación rápida, y ahora comprendemos qué sucede cuando el equilibrio cambia.”

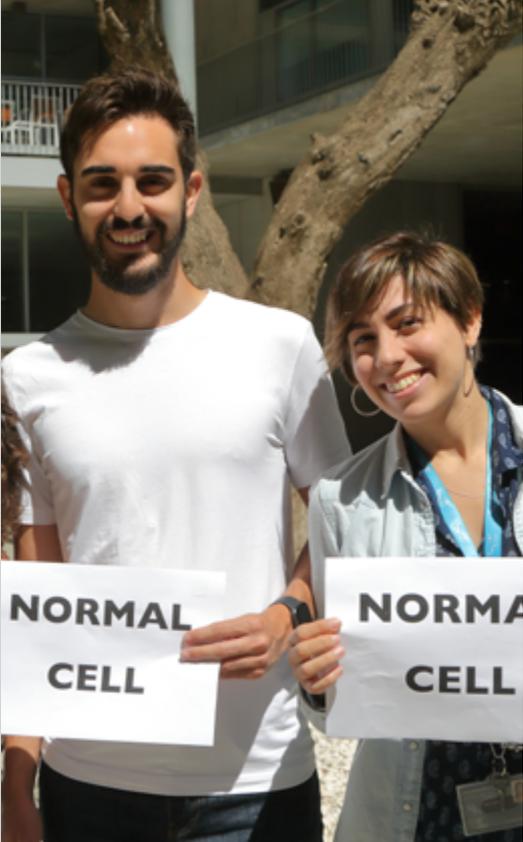


OBRA DE REFERENCIA:

Mas G, Blanco E, Ballaré C, Sansó M, Spill YG, Hu D, Aoi Y, Le Dily F, Shilatifard A, Marti-Renom MA, Di Croce L.

“Promoter bivalency favors an open chromatin architecture in embryonic stem cells.”

Nat Genet, 50(10):1452-1462. doi: 10.1038/s41588-018-0218-5. Epub 2018 Sep 17.



MALAS COMPAÑÍAS

Moléculas hiperactivas se alían para causar problemas

El cáncer de páncreas es una mala noticia. La enfermedad a menudo se detecta demasiado tarde, a causa de una carencia, una vez se ha extendido de forma agresiva por el cuerpo, y menos de una de cada diez personas sobrevive más allá de los cinco años tras el diagnóstico –una cifra que apenas ha cambiado en décadas.

Ahora Susana de la Luna y su equipo en el grupo de Señalización y Regulación Génica en el CRG parecen haber descubierto una parte importante del puzzle del cáncer de páncreas.

La investigación de de la Luna se centra en un grupo de cinco proteínas vinculadas denominadas quinasas reguladas por tirosina de especificidad dual (en inglés DYRKs), que envían señales en el interior de las células pegando pequeñas etiquetas químicas en otras proteínas, bien para animarlas a actuar o bien para desactivarlas.

Las DYRKs parecen ser moléculas multiusos con un amplio espectro de funciones celulares, tales como **la activación de genes**, mediante el control de la proliferación celular, o la modificación de otras proteínas importantes para que las células lleven a cabo trabajos específicos en el cuerpo.

Una en particular –DYRK1A- parece ser muy importante para el desarrollo de células nerviosas del cerebro. Así que fue una gran sorpresa cuando también apareció en células de cáncer de páncreas.

“De la Luna unió esfuerzos con Cristina Fillat –una investigadora puntera en cáncer de páncreas en el Institut d’Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), junto al Hospital Clínic, en el corazón de Barcelona, quien se había dado cuenta de que algunas muestras de tumores pancreáticos presentaban altos niveles de DYRK1A y, en cambio, esta no aparecía en tejidos sanos.

“Esto nos sorprendió porque la sobre-expresión de DYRK1A detiene la proliferación de las células, así que su presencia en células cancerígenas resultó muy inesperada,” dice de la Luna. “Así que realmente queríamos saber qué estaba pasando.”

Para descubrirlo, de la Luna y su equipo redujeron o eliminaron DYRK1A de las células de cáncer de páncreas cultivadas en su laboratorio, ya fuera mediante el uso de ingeniería genética o a través de



una sustancia llamada harmina. De forma enigmática, ambos tratamientos ralentizaron el crecimiento de las células, y también redujeron su capacidad de moverse y extenderse.

Para trasladar estos resultados de la placa de Petri a la vida real, el grupo de Fillat probó la misma estrategia en ratones con cáncer de páncreas, lo que incrementó su tiempo de supervivencia de forma significativa en comparación con animales que no habían sido tratados. Al observar con más detenimiento, los investigadores descubrieron que los niveles de dos quinasas de señalización impulsoras del cáncer –EGFR y MET– también se redujeron junto con DYRK1A.

Sus descubrimientos, [publicados en la revista Gut](#), sugieren que las tres proteínas se unen en el interior de las células cancerígenas, y forman una banda de ‘chicos malos’ que toman el control celular e impulsan el crecimiento tumoral.

“Nos dimos cuenta de que DYRK1A se unía con estas quinasas, y las estabilizaban, de forma que podían enviar señales que daban órdenes de proliferar a las células cancerígenas,” dice. “Al reducir DYRK1A también se reducían tanto EGFR como MET –¡dos por el precio de una!

A pesar de que la harmina no es adecuada para su uso en pacientes humanos, debido a sus efectos secundarios, los descubrimientos de la Luna y Fillat han generado mucha excitación ya que los fármacos diseñados para bloquear DYRK1A podrían convertirse en un nuevo tratamiento útil para el cáncer de páncreas, quizás en combinación con terapias de bloqueo de EGFR o MET.

Sin embargo, los fármacos de bloqueo de DYRK no serían adecuados como tratamiento universal para todos los tipos de cáncer. A pesar de que DYRK1A impulsa el crecimiento del cáncer de páncreas y de otros tipos de cáncer, como tumores cerebrales, podría jugar un papel protector contra el cáncer en otros tipos de cáncer distintos. Esta capacidad dual puede parecer confusa, pero como explica de la Luna, todo depende de qué proteínas se hayan unido al equipo.

“Trabajamos con la idea de que todo depende del contexto y de las proteínas con que DYRK1A trabaje en ese tipo específico de célula –a veces esto es bueno, y a veces es malo,” dice.

“Esto pone de manifiesto la importancia de comprender la composición molecular de un tumor antes de decantarse por un tratamiento, para saber si estamos tratando con un equipo ‘bueno’ apoyado por DYRK1A, que impide el crecimiento celular de un tumor, o con un equipo ‘malo’ que lo promueve.”

Los investigadores están estudiando ahora organoides pancreáticos –pequeños ‘mini-páncreas’ cultivados en el laboratorio a partir de muestras tumorales humanas- para probar nuevos fármacos y combinaciones que podrían resultar prometedoras. Existe un interés creciente en los inhibidores de DYRK en laboratorios académicos y en compañías farmacéuticas, así que de la Luna espera que pronto darán con algún tratamiento potencial para iniciar ensayos clínicos.

Finalmente, existe una agradable simetría en el hecho que el fuerte y positivo equipo formado por la colaboración entre de la Luna y Fillat haya contribuido a destapar al pernicioso equipo de proteínas en acción en las células de cáncer de páncreas.

“Ninguno de nuestros laboratorios podría haber hecho esto por separado, y este estudio conjunto es mucho más que la suma de sus partes,” dice de la Luna. “Nuestros grupos son muy diferentes –el nuestro es molecular, mientras que el de Cristina se enfoca en terapias contra el cáncer- pero tenemos perspectivas complementarias sobre el problema. Ahora hemos solicitado una ayuda conjunta para hacer avanzar nuestra colaboración, así que estamos muy emocionadas por ver lo que descubriremos juntas en el futuro.”



OBRA DE REFERENCIA:

Luna J, Boni J, Cuatrecasas M, Bofill-De Ros X, Núñez-Manchón E, Gironella M, Vaquero EC, Arbones ML, de la Luna S, Fillat C.

“DYRK1A modulates c-MET in pancreatic ductal adenocarcinoma to drive tumour growth.”

Gut, pii: gutjnl-2018-316128. doi:

10.1136/gutjnl-2018-316128.



EN TENSIÓN

Cómo mantener la forma y la tensión en el tejido rápidamente cambiante de un embrión de mosca de la fruta

Puede que tenga menos de un milímetro de largo y sólo un día de vida, pero en el embrión de una mosca de la fruta pasan muchas cosas cuando se dobla y se pliega para tomar forma. Finas láminas de células (epitelios) están en movimiento, envolviéndose a sí mismas alrededor del embrión en forma de óvalo y cerrándose a lo largo del dorso.

Este proceso, conocido como cierre dorsal, funciona un poco como cuando cierras la cremallera de una maleta. Es una fase esencial en la trayectoria del embrión, desde el óvulo fertilizado a la larva serpenteante, y es una fuente de inacabable fascinación para Jérôme Solon y su equipo en el CRG.

Hace unos años, Solon [realizó un importante descubrimiento](#) que reveló que uno de los factores impulsores de esta cremallera biológica procede de las células del hueco (conocidas como la amnioserosa) que se encogen y mueren. El resto procede de cables de robustas moléculas conocidas como actina y miosina –actomiosina- que conectan las células que rodean el hueco en la superficie del embrión y las juntan.

Sin embargo, a pesar de que Solon y su equipo ya habían descubierto cómo estas células podían generar las fuerzas, existía otro misterio que esperaba a ser resuelto.

A pesar de que estas láminas epiteliales se mueven todo el tiempo a medida que sus células van cambiando de tamaño, forma y número, la superficie siempre se mantiene lisa y tirante, sin arrugas molestas, huecos entre células o espacios en los bordes de las células causados por una presión excesiva. Esto sugiere que la forma de la célula y la tensión en la lámina tisular se ajusta de alguna manera para que se mantenga igual. Así pues, ¿qué está pasando?

Para averiguarlo, el equipo de Solon realizó un simple experimento que nadie había llevado a cabo antes: tomaron algunos embriones de moscas de la fruta y los estrujaron, con muchísimo cuidado, entre finas piezas de cristal. La presión sobre los embriones estira su cubierta epitelial, y la eliminación de la presión provoca que las láminas tisulares se onduelen momentáneamente, antes de volver a alisarse.

“Nos dimos cuenta de que la respuesta debía de estar en las conexiones entre células individuales,” dice. Estas uniones están hechas de conjuntos de la molécula adhesiva cadherina, que forma pequeñas cadenas con la ayuda de filamentos de actomiosina. Hay que destacar que estas uniones pueden alargarse o acortarse rápidamente añadiendo o quitando moléculas si es necesario.

“Nuestra idea era apretar y estirar embriones para ver qué sucedía en las uniones entre las células cuando las poníamos juntas o las separábamos,” dice Solon. “Esto requiere una precisión minuciosa, ya que hablamos de una milésima de milímetro: aprieta demasiado y el embrión estallará, y si aprietas poco no verás nada.”

Al observar detenidamente lo que ocurría en las uniones cuando apretaban o liberaban la presión en los embriones, Solon y su equipo se dio cuenta de que las longitudes de las conexiones de las células cambiaban rápidamente. Sus resultados muestran que la tensión entre células se mantiene ajustando rápidamente la longitud de la unión para adaptarse al nivel de elongación.

“Si la conexión se tensa demasiado, la célula aporta más actomiosina para tirar de todo y juntarlo de nuevo. Y si es demasiado flexible y floja porque las células se amontonan, alguna de las uniones se elimina para que pueda restaurarse la tensión correcta,” explica.

Para comprender cómo funciona, imagínate una cadena de gente cogida de la mano en una superficie cambiante y elástica, donde todos intentan mantener una tensión estable. Si se distancian demasiado y la cadena corre el riesgo de romperse, pueden llamar a algunos amigos más y agarrarse con fuerza para mantener la cadena fuerte y robusta. Pero si empiezan a amontonarse demasiado cerca, los amigos extra tendrán que dejar la cadena.

“Estábamos muy emocionados cuando vimos la reacción de las células —no esperábamos que fuera algo tan impresionante teniendo en cuenta que era un experimento muy simple, pero es sorprendente la velocidad a la que las células se adaptan mientras el embrión cambia su forma,” dice Solon. “En nuestro artículo anterior, mostramos que las células se contraían para ayudar a cerrar el embrión y ahora hemos resuelto el misterio sobre cómo garantizan su forma y cómo mantienen su integridad mientras lo hacen, esto es, mediante un reajuste constante de las uniones entre ellas.”

Publicado en la revista *Developmental Cell*, este descubrimiento arroja luz sobre cómo los tejidos mantienen su estructura durante la sucesión de cambios dinámicos que ocurren durante el desarrollo. Otros investigadores han descubierto procesos similares en funcionamiento en el epitelio de otros organismos, tales como renacuajos en desarrollo, lo que sugiere que son una parte fundamental de la mecánica de la vida.

“Los embriones son tan dinámicos —es sorprendente las cosas que suceden en cuestión de minutos, y siempre descubrimos algo que no esperábamos sobre cómo las células se mueven y responden a presiones externas,” dice Solon. “Es un sistema auto-organizado increíble que puede soportar todo tipo de cambios, a pesar de que cada embrión pueda parecer igual. Pienso que es realmente impresionante.”



OBRA DE REFERENCIA:

Sumi A, Hayes P, D'Angelo A, Colombelli J, Salbreux G, Dierkes K, Solon J. “Adherens Junction Length during Tissue Contraction Is Controlled by the Mechanosensitive Activity of Actomyosin and Junctional Recycling.” *Dev Cell*, 47(4):453-463.e3. doi: 10.1016/j.devcel.2018.10.025.



DESHAZ LA MEZCLA

Cómo distinguir los sutiles sabores moleculares de una mezcla biológica

Baja *La Rambla* dando un paseo –es el bullicioso bulvar que cruza el centro de Barcelona– y encontrarás *Escribà*, una centenaria pastelería famosa por sus extrañas y maravillosas creaciones. Al comer un pedazo de un delicioso pastel, podrás deducir cierta información sobre los componentes principales –harina, azúcar, crema, y quizás un intenso sabor a fruta o chocolate. Sin embargo, probablemente no serías capaz de identificar cada uno de los ingredientes, especialmente los que se encuentran en pequeñas cantidades.

Los científicos se enfrentan a un reto similar cuando intentan averiguar las identidades y proporciones de todos los miles de componentes de una muestra biológica compleja, como por ejemplo sangre o un tumor, que contienen millares de moléculas distintas.

Una forma de hacerlo es con una técnica llamada espectrometría de masas, que identifica moléculas según su tamaño. En primer lugar, todos los componentes de la muestra se calientan hasta que pasan a fase gas (vaporizar) i acumulan las cargas eléctricas del solvente. Finalmente, todas las moléculas con esta carga se mandan volando a un detector que mide el tamaño (masa) y cargan todo lo que lo alcanzan proporcionando una lectura detallada de la lista completa de ingredientes de una muestra biológica.

La espectrometría de masas se está convirtiendo rápidamente en una herramienta poderosa para la investigación biomédica, ya que permite a los investigadores medir con precisión los niveles de moléculas específicas en todos los tipos de células y muestras –por ejemplo, monitorizando los niveles de ciertas proteínas en la sangre que actúan como señales de aviso tempranas de enfermedad o revelan el grado de eficacia de un tratamiento en un paciente.

Pero existe un problema: muchas de las moléculas más útiles a nivel médico sólo están presentes en cantidades extremadamente pequeñas. Pueden obviarse fácilmente si se usa la técnica más común de espectrometría de masas (adquisición dependiente de los datos), que examina los datos mediante el muestreo de subconjuntos de todas las moléculas en una mezcla.

Si volvemos al ejemplo del pastel delicioso, esto es el equivalente de intentar identificar todos los sabores e ingredientes tomando un par de pequeños bocados en lugar de comiéndose el pastel entero. No sólo es difícil distinguir los sabores sutiles, sino que también existe la posibilidad de perderse por completo trocitos de chocolate, cristales de caramelo o pedacitos de fruta, que no estén distribuidos de manera uniforme.

Si lo traducimos a muestras de pacientes, esto significa que es posible observar diferentes muestras del mismo paciente y obtener una lista ligeramente distinta de los 'ingredientes' moleculares cada vez.

Una alternativa es usar un enfoque denominado adquisición independiente de los datos (DIA, en inglés), que reúne información sobre cada una de las moléculas en una muestra –el equivalente a comer el pastel entero. Sin embargo, esto genera una cantidad ingente de datos que puede resultar muy difícil de analizar, lo que implica que también podrían pasarse por alto las moléculas muy raras.

Un investigador y una investigadora de la Unidad de Proteómica CRG/UPF –Eva Borràs y Eduard Sabidó– han solucionado este problema con un nuevo método llamado DIA+, que describen en un artículo científico publicado en la revista *Analytical Chemistry*.

El descubrimiento clave se produjo cuando se dieron cuenta de que podían sacar partido al hecho que el espectrómetro de masas convierte cada molécula en dos versiones, cada una con una carga eléctrica distinta (2+ o 3+). Estas versiones se interpretan como dos componentes químicos separados, lo que indica que las moléculas raras parecen ser incluso más escasas de lo que realmente son.

Sólo mediante la combinación de los datos de ambas versiones, 2+ y 3+, de la misma molécula juntas, se concentra el 'sabor', y se estimula la señal hasta el punto en que es posible detectar niveles muy bajos de químicos raros de forma fiable y reproducible.

"Todo el colectivo que trabaja en este campo tiene este problema y la mayoría de gente está intentando resolverlo mediante la mejora de la tecnología," dice Borràs. "En lugar de ello, decidimos pensar de forma diferente, revisitamos los métodos actuales y desarrollamos una nueva vía para operar el espectrómetro de masas a través de la medición de estas partículas juntas."

"La información está ahí –todo químico sabe que estas dos cosas son lo mismo, pero nadie las ha puesto juntas," añade Sabidó. "Parece tan obvio, que nadie había pensado en hacerlo antes."

Él y su equipo trabajan ahora con médicos en hospitales de Madrid y Barcelona para analizar muestras de pacientes que han sido tratados de cáncer de mama y otras enfermedades. Esperan encontrar moléculas en la sangre que puedan indicar el grado de eficacia probable de un tratamiento específico en cada paciente y encontrar señales de aviso tempranas de recaída en el cáncer.

"El impacto de la espectrometría de masas en biomedicina es enorme," dice Sabidó. "DIA nos permite observar todas las proteínas presentes en una muestra de manera consistente y fiable, lo que es vital en las aplicaciones clínicas."

"Cuando empezamos a presentar nuestro método en conferencias la gente nos decía que era muy elegante, que era agradable oírlo," dice Borràs. "No es complicado y es fácil de aplicar, así que esperamos que lo adopten muchos investigadores que trabajan en este campo."

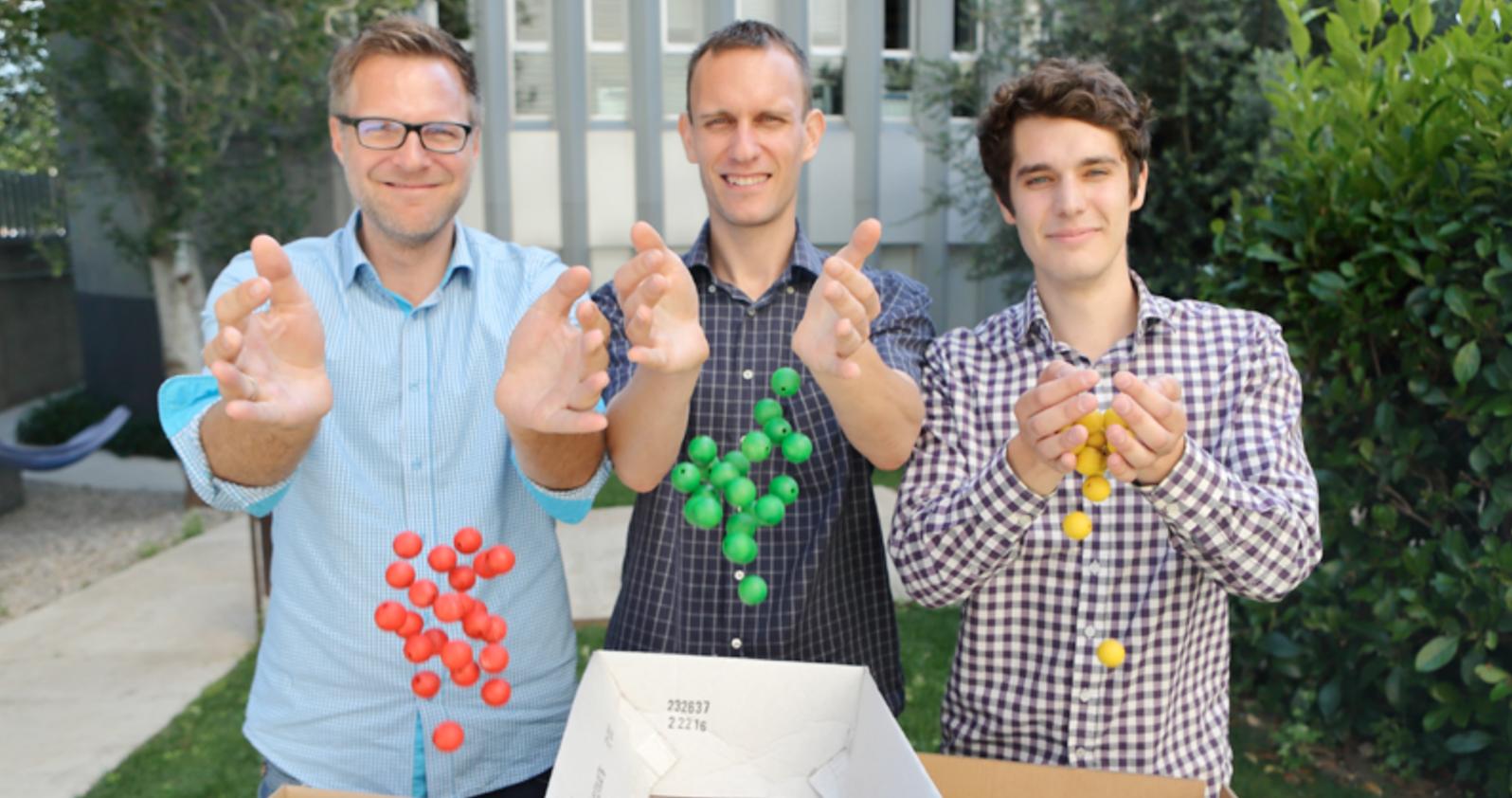


OBRA DE REFERENCIA:

Borràs E, Sabidó E.

"DIA+: A Data-Independent Acquisition Method Combining Multiple Precursor Charges to Improve Peptide Signal."

Anal Chem, 90(21):12339-12341. doi: 10.1021/acs.analchem.8b03418. Epub 2018 Oct 11.



CÓMO ELABORAR EL MAPA DE LA MENTE DE UN RATÓN

Una inteligente herramienta computacional examina cuidadosamente datos de millones de células a la vez

Existen más de 200 tipos distintos de células en un animal como un ratón o un ser humano, desde los huesos a la sangre y la piel, el bazo, el corazón, el pelo y cualquier cosa entremedio.

Observa más detenidamente, y la imagen se vuelve mucho más detallada. Por ejemplo, existen al menos 10.000 tipos distintos de células nerviosas en el cerebro –que se suman a los muchos millones en total- cada una con sus particulares características y trabajos especializados.

Como analogía, imagina una gran empresa internacional como un banco. Existen amplias áreas de trabajo en la organización –directores, administradores, contables, miembros del servicio de atención al cliente, especialistas en comunicación, recepcionistas, personal de limpieza, etc.- y los individuos o los grupos dentro de cada equipo pueden incluso tener una función más especializada.

Decir simplemente que todas estas personas son ‘empleados de banca’ no nos aporta nada sobre cómo se estructura la empresa o cómo funciona. De forma similar, y para comprender cómo funciona el cerebro, necesitamos hacer un plano detallado sobre cómo son estas células, dónde están y qué hacen.

Recientes avances tecnológicos permiten a los investigadores medir los patrones de actividad génica en células individuales de cualquier parte del cuerpo relativamente de manera rápida y fácil, lo que genera enormes conjuntos de datos de miles o incluso millones de células.

Esta es la parte fácil. La parte difícil es examinar cuidadosamente toda esta información y distinguir grupos de células específicos que comparten el mismo perfil, lo que significa que es probable que tengan la misma función en el cuerpo. Uno de los mayores problemas es el hecho que la actividad génica de una célula individual es muy ruidosa y con muchas fluctuaciones aleatorias en los niveles de actividad entre células, y esto dificulta descubrir si dos células cualesquiera son parecidas o no.

Un conjunto de datos obtenido recientemente contiene perfiles de actividad génica de unos 1,3 millones de células individuales recogidas del cerebro de un feto de ratón en desarrollo, cuando han pasado tres cuartas partes del tiempo de gestación. Diez veces mayor que cualquier conjunto de datos previo, fue producido por la

empresa 10x Genomics, la cual los publicó con la esperanza de que alguien fuera capaz de encontrar la forma de analizar tal ingente cantidad de información.

El reto llamó la atención de Holger Heyn, jefe de equipo centrado en la genómica de células individuales en el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), y de su investigador postdoctoral Giovanni Iacono.

"El coste decreciente de las técnicas de células individuales y su veloz crecimiento significa que existe una marea de datos actualmente," dice Heyn. "Puede ser de un millón de células ahora mismo, pero pronto podría ser de diez millones o más –queríamos desarrollar una herramienta para analizar estos enormes conjuntos de datos de forma que se pudiera ampliar en el futuro."

Heyn y Iacono se embarcaron en el desarrollo de una nueva herramienta computacional llamada bigScale, que sería capaz de examinar detenidamente los datos de los 1,3 millones de células cerebrales e identificar los diferentes tipos ocultos entre ellas. Uno de los mayores retos fue dilucidar cómo manejar tal ingente cantidad de datos biológicos y cómo cargarlos en la memoria funcional del ordenador para procesarlos.

Para resolver el problema, los investigadores encontraron un truco para comprimir los datos mediante la agrupación de datos de células que parecían ser iguales para crear índices de células, o i-células y, a continuación, cargarlas en el ordenador. Es un poco parecido a embalar para mudarse de casa: poner cada objeto individual de forma separada en la parte trasera de una furgoneta llevaría mucho tiempo y sería caótico y confuso, así que la tarea resulta mucho más manejable si pones los libros en una caja, los platos y boles en otra, y así sucesivamente. Y es mucho más fácil desembalarlo todo y ordenarlo todo de nuevo una vez en el destino final.

"Cada i-célula representa una célula típica de un tipo particular, lo que nos permite reducir el conjunto de datos de más de un millón de células a alrededor de 26.000," dice Heyn. "Comprimimos todo en i-células y analizamos los grupos biológicamente relevantes y, a continuación, pudimos desempaquetarlos todo de nuevo para observar todas las células individuales."

"Era la primera vez que desarrollaba una herramienta así de ambiciosa, y cada vez que surgía un reto –ya fuera en el tamaño de la memoria del ordenador o en el almacenamiento de datos, o los pasos en el análisis– sólo debíamos abordarlo por separado, solucionar el problema y volver a ponerlo todo junto de nuevo," añade Iacono.

Heyn y Iacono usaron este método para abordar las escurridizas células Cajal-Retzius, un pequeño grupo de células nerviosas difíciles de localizar, que tomaron su nombre de los neurocientíficos Santiago Ramón y Cajal y Gustaf Retzius, quienes las describieron por primera vez al final del siglo XIX. Estas existen durante un corto período de tiempo durante el desarrollo, y ayudan a controlar la organización y el crecimiento de partes importantes del cerebro, a pesar de que mueren justo después de nacer.

Su rareza y su breve existencia hacen que las células Cajal-Retzius sean difíciles de aislar y estudiar, pero el equipo del CNAG-CRG descubrió más de 15.000 en el conjunto de datos total de 1,3 millones de células cerebrales de ratón –el grupo más grande de este tipo de células individuales jamás analizado de esta forma.

"Este enorme conjunto de datos ha estado ahí durante más de un año, repleto de información biológica súper interesante a la que nadie podía echar un vistazo," explica Iacono. "Ahora podemos encontrar células raras con propiedades que no se habían visto nunca antes."

bigScale ha sido adoptado rápidamente por muchos investigadores que trabajan en proyectos para elaborar mapas de células a gran escala, y Iacono ha reescrito el software en un lenguaje más fácil de usar para que el mayor número posible de personas se anime a utilizarlo. Una posible aplicación es el Human Cell Atlas –un ambicioso proyecto cuyo objetivo es elaborar un mapa del más de un millón de tipos de células en el cuerpo humano, que van desde el desarrollo temprano en el útero hasta la edad adulta y en enfermedades como el cáncer.

Otra oportunidad se presenta en la investigación clínica, en el análisis de células individuales en la sangre o en muestras de tejidos para monitorizar la progresión de enfermedades como el cáncer e incluso para detectar señales tempranas de aviso de una enfermedad antes de que estas resulten externamente obvias.

"bigScale permite echar un vistazo al futuro y ver cómo podría ser el análisis de *big data*. Esperamos que muchas de las personas que trabajan en este campo usen la herramienta," dice Heyn. "Estamos muy emocionados al ver cómo crece, y felices de contribuir a la comunidad científica."



OBRA DE REFERENCIA:

Iacono G, Mereu E, Guillaumet-Adkins A, Corominas R, Cuscó I, Rodríguez-Esteban G, Gut M, Pérez-Jurado LA, Gut I, Heyn H.

"bigScale: an analytical framework for big-scale single-cell data."

Genome Res, 28(6):878-890. doi:

10.1101/gr.230771.117. Epub 2018

May 3.z



PERSONAL E INTRANSFERIBLE

Una nueva y poderosa plataforma de datos impulsa las posibilidades de la medicina personalizada

Como podría deducirse de su nombre, las enfermedades raras son raras. Sin embargo, los números pronto empiezan a acumularse: mientras que una enfermedad rara cualquiera afecta a menos de una persona de cada dos mil, existen miles de enfermedades distintas. Esto suma alrededor del 7 por ciento de la población o equivale a una de cada 13 personas o, dicho de otra forma, las enfermedades raras afectan aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo.

Peor todavía, la mayoría de pacientes con enfermedades raras tardan hasta cinco años en recibir un diagnóstico, tiempo durante el cual ellos y sus familias tienen que vivir con incertidumbres y retrasos en el inicio del tratamiento.

Uno de los problemas clave radica en el hecho que un médico es posible que sólo vea a un puñado de pacientes con enfermedades raras en años y puede que sólo se encuentre con una enfermedad específica una vez en toda su carrera. A pesar de que los médicos puedan reportar casos sobre pacientes individuales, mucha de la información sobre diagnósticos y tratamientos de enfermedades raras se mantiene aislada en historiales clínicos confidenciales y en publicaciones científicas desconocidas alrededor del mundo en lugar de estar organizada y compartida de forma que pueda beneficiar a los pacientes.

“Hace aproximadamente cinco años, decidimos que debíamos poner fin a esto,” dice Ivo Gut, director del CNAG-CRG. “Estos pacientes a menudo son niños, lo que supone una pesada carga para los padres – cuidar de su hijo e ir de un médico a otro en busca de respuestas lleva muchísimo tiempo, dinero y energía emocional.”

“Nos dimos cuenta de la necesidad de construir un sistema online que permitiera a los médicos trabajar más deprisa y de forma más efectiva para emitir un diagnóstico o prescribir un tratamiento potencial para enfermedades raras, y encontrar otros casos similares en otros lugares que pudieran proporcionar información vital para poner fin a esta odisea del diagnóstico.”

Gut formó equipo con Sergi Beltran, jefe de la Unidad de Bioinformática del CNAG-CRG, para desarrollar la Plataforma de Análisis de Genomas y Fenomas en el seno del proyecto RD-Connect, una colaboración

internacional de investigación para enfermedades raras. La innovadora plataforma global de datos permite a los médicos almacenar, analizar y compartir de manera segura y ética todo tipo de información sobre sus pacientes con enfermedades raras.

Los datos genómicos juegan un papel significativo, ya que la mayoría de enfermedades raras están causadas por variaciones genéticas hereditarias específicas, aunque esto no sea todo. Otros tipos de información incluyen los niveles de varias moléculas en la sangre, así como síntomas físicos y mediciones. Todos estos conjuntos de datos se agrupan para proporcionar una imagen detallada y exacta de cómo los cambios en los genes de un paciente individual afectan a su cuerpo y causan su enfermedad.

RD-Connect ahora contiene información sobre más de 5.000 individuos y ha permitido la identificación de cientos de nuevos genes implicados en enfermedades raras, acortando el tiempo para diagnosticar la mayoría de las enfermedades raras a aproximadamente un año. Es importante destacar que también ha comportado certidumbre a muchas familias que estaban desesperadas esperando respuestas.

Disponer de un diagnóstico específico para una enfermedad rara proporciona el nombre y la causa de dicha enfermedad, lo que desbloquea el acceso a ayudas económicas y otros tipos de apoyo. En algunos casos, aunque no en todos, un diagnóstico confirmado puede apuntar hacia un tratamiento específico, como fármacos, cambios alimenticios o altas dosis de suplementos vitamínicos. Y también puede proporcionar la causa de algo que anteriormente era un misterio frustrante.

“Conocer lo que no funciona es muy importante para las familias,” explica Gut. “Algunas creen que su hijo está enfermo por algo que hayan podido hacer ellos –piensan que es su culpa o que han cometido algún error. Nosotros podemos decirles, ‘no, sólo habéis tenido mala suerte’, y esto les ayuda a calmar sus ánimos.”

Lo que es más importante, la plataforma RD-Connect posibilita compartir y buscar datos de manera segura, ética y sin riesgos, y permite a los médicos encontrar información que puede ayudar a sus propios pacientes.

“En el caso de enfermedades extremadamente raras, es muy difícil saber cómo tratarlas de la mejor manera,” dice Gut. “Nuestra plataforma proporciona acceso de manera efectiva a todos los médicos del mundo. Los médicos pueden encontrar información sobre lo que funciona y lo que no funciona para pacientes similares compartiendo detalles sobre buenas prácticas y tratamientos.”

La tecnología de la plataforma permite a los usuarios en otros lugares ‘conectarse’ y buscar casos similares –o incluso ayudar a diagnosticar pacientes en otros hospitales- sin trasladar datos entre instituciones y países. También proporciona una forma estandarizada de reunir información genética y clínica y reportar resultados a médicos y consejeros genéticos, garantizando que todo el mundo habla el mismo ‘lenguaje de datos’ cuando se trata de diagnosticar y tratar pacientes.

Cinco años después, más de 400 médicos usan la plataforma RD-Connect, contribuyen y analizan datos para ayudar a diagnosticar y tratar a sus pacientes con enfermedades raras. El equipo del CNAG-CRG también trabaja con colaboradores en Finlandia y otros países para establecer el sistema como parte de su servicio nacional de salud.

La plataforma también se usa en dos grandes proyectos europeos sobre enfermedades raras, [Solve-RD](#) y [EJP-RD](#), conectando médicos e investigadores en toda Europa para analizar, compartir y diagnosticar miles de los más desafiantes casos de enfermedades raras sin resolver.

En España, el CNAG-CRG está implicado en diversos proyectos regionales vinculados a la Medicina Personalizada. URD-Cat (Programa de Enfermedades Raras Sin Diagnosticar de Catalunya), liderado por Luis Pérez-Jurado, trabaja para diagnosticar a 1.000 pacientes con enfermedades neurológicas raras en siete hospitales catalanes, y el [Proyecto 1.000 Genomas de Navarra, coordinado por Ángel Alonso](#), es un proyecto piloto para diagnosticar enfermedades raras y tratar el cáncer en el servicio de salud, basado en el uso de secuenciación genómica como test diagnóstico de vanguardia.

“El Proyecto 1.000 Genomas de Navarra tiene un enfoque basado en el genoma, para discernir cómo poner a disposición de cualquier persona este tipo de pruebas genéticas en el sistema de salud,” explica Beltran.

“Hemos customizado la plataforma para ellos, y hemos recogido información fenotípica y genómica de 1.000 personas con enfermedades raras o cáncer, hemos procesado los datos de manera estandarizada y la hemos puesto a su disposición a través de la plataforma, para que los médicos puedan decidir qué es lo mejor para sus pacientes.”

Sin embargo, los beneficios potenciales de las herramientas que el equipo del CNAG-CRG ha construido van más allá de las enfermedades raras e incluyen otros estados de salud, como el cáncer.

Los investigadores del CNAG-CRG han formado equipo con Núria López-Bigas en el IRB Barcelona y con David Torrens en el Barcelona Supercomputing Center para los desarrollos bioinformáticos de [MedPerCan](#) –un proyecto piloto de medicina personalizada en cáncer en Catalunya.

Usado en tres de los principales hospitales en Barcelona, el proyecto usa una versión adaptada de la tecnología subyacente de RD-Connect para establecer un flujo de trabajo que permite diagnosticar y tratar a pacientes de cáncer de forma más personalizada, catalogar los genes defectuosos subyacentes que promueven la enfermedad e identificar posibles terapias útiles.

La secuenciación de ADN de URD-Cat, MedPerCan y el Proyecto 1.000 Genomas de Navarra se realiza en el CNAG-CRG, lo que destaca la importancia vital del centro y su apoyo a la medicina de precisión en España.

Esta nueva plataforma no sólo puede ayudar a diagnosticar enfermedades raras y tratar el cáncer de forma más efectiva, sino que también revisa las variaciones genéticas que afectan a cómo las personas responden o no a ciertos fármacos (esto se conoce como fármaco-genómica). Y también puede proporcionar información sobre el patrón más amplio de los cambios genéticos presentes en el genoma de un individuo, lo que podría ser relevante cuando se plantea formar una familia.

“Lo que es una medicina para una persona es veneno para otra, así que ¿qué es lo que marca la diferencia?” pregunta Gut. “¿Es la genética? ¿Psicología? ¿Dieta y estilo de vida? ¿Ejercicio? ¿Sueño? Los sistemas que pueden establecer correlaciones de toda esta información y analizarla de manera conjunta, incluidos los datos de los propios pacientes, podría hacernos avanzar realmente. Este es el futuro que nos aguarda – recoger la máxima información posible sobre la vida y la salud de un individuo y averiguar qué es lo mejor para él y por qué.”

“El sistema trata de organizar e interrogar a los datos sobre los genes y sus efectos sobre la salud, en lugar de focalizarse en una enfermedad en particular,” señala Beltran. “Ahora estamos adaptando la plataforma RD-Connect para proporcionar conocimientos sobre la mejor forma de tratar a alguien basándonos en la conformación genética y molecular de su enfermedad –esto es medicina personalizada o de precisión.”

Por ejemplo, mientras que hay muchos pacientes afectados por el mismo tipo de cáncer, cada caso es una enfermedad individual con sus propias peculiaridades biológicas. Actualmente, los pacientes reciben tratamientos según las características físicas y moleculares de su tumor. Sin embargo, estos son todavía grupos relativamente grandes, y algunas de las personas con cáncer responden bien a la terapia mientras que otras no.

Comprender la compleja interacción entre las características genéticas y moleculares subyacentes de la enfermedad posiblemente apuntará hacia terapias más probables de resultar efectivas –algo para lo que la tecnología subyacente de RD-Connect está exactamente diseñada. A pesar del éxito de su sistema a día de hoy, Beltran y Gut estaban convencidos de que estaban rezagados en este campo en el momento en que se les ocurrió construir RD-Connect.

“Pensamos que jugaríamos con desventaja con respecto a otras plataformas que ya se estaban construyendo,” dice Gut. “Pero incluso ahora, a pesar de que mucha gente habla sobre hacer algo parecido, todavía no existe nada comparable en este campo.”

“Estoy muy orgulloso de nuestro equipo,” añade Gut. “Ha sido un proceso faraónico y ha implicado mucho trabajo por parte de nuestros ingenieros. También estoy muy agradecido a los primeros usuarios que nos ayudaron a mejorar y a depurar fallos del sistema. Cinco años después de comenzar este proyecto, ha resultado ser exactamente lo que debíamos hacer y estoy encantado con lo que hemos conseguido.”





INVESTIGACIÓN Y SERVICIOS CIENTÍFICOS

El amplio abanico de temáticas, enfoques y tecnologías en el CRG permite abordar un amplio espectro de aspectos fundamentales en ciencias de la vida y biomedicina. La investigación en el CRG se organiza en cuatro áreas principales: regulación génica, células madre y cáncer; biología celular y del desarrollo; bioinformática y genómica; y biología de sistemas. Desde el 1 de julio de 2015, el Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG) forma parte de esta estructura de investigación.

BIOINFORMÁTICA Y GENÓMICA

Los logros científicos del programa en 2018 incluyen: a) el desarrollo de Pergola, una herramienta para visualizar y analizar datos longitudinales que utiliza la infraestructura lógica construida para mostrar anotaciones a lo largo de secuencias genómicas; b) la investigación del impacto de la muerte del organismo en los patrones de transcripción en tejidos, y el desarrollo correspondiente de una herramienta forense diseñada para predecir el tiempo desde el momento de la muerte según los valores de la expresión génica en algunos tejidos seleccionados; c) la revelación de pruebas sobre la existencia de un ciclo sexual activo en *Candida glabrata*, un patógeno fúngico oportunista; y d) el descubrimiento de una serie de proteínas que regulan la expresión de la alfa-sinucleína, relacionada con la enfermedad de Parkinson, a través de interacciones con su 3'UTR.

Nuestro programa también lidera el proyecto de ciencia ciudadana "Saca la lengua" (<https://www.sacalalengua.org>). El objetivo del proyecto es estudiar el microbioma de la boca y su posible relación con nuestras características ambientales y estilo de vida.

Varios grupos del programa participan en diversos proyectos genómicos a gran escala, tales como ENCODE, GTEx, PanCancer, I5K, F1K, WebOfLife, IASIS, Human Cell Atlas y otros.

El programa ha continuado implementando y dando apoyo al European Genome-phenome Archive (EGA) en colaboración con el European Bioinformatics Institute (EBI). El EGA es un ELIXIR Core Data Resource y una ELIXIR Recommended Deposition Database. Es uno de los proyectos impulsores de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH). El EGA es también uno de los organismos piloto de demostración de la European Open Science Cloud (EOSC).



Roderic Guigó
Coordinador



Vivek Malhotra

Coordinador

BIOLOGÍA CELULAR Y DEL DESARROLLO

La misión de los científicos del programa de Biología Celular y del Desarrollo es revelar los mecanismos de compartimentación celular, división y organización tisular. El departamento está formado por Vivek Malhotra (mecanismo de secreción de proteínas), Isabelle Vernos (dinámica de microtúbulos y husos mitóticos), Jerome Solon (organización tisular), Sebastian Maurer (localización de ARN citoplasmático), Verena Ruprecht (dinámica de células y tejidos) y Elvan Boke (biología de ovocitos y latencia celular). Manuel Mendoza, nuestro colega, fue contratado como jefe de grupo del IGBMC, en Estrasburgo en 2017. Thomas Surrey, jefe de grupo sénior, procedente del Francis Crick Institute, de Londres, es una figura líder en el mecanismo de los microtúbulos y la dinámica del huso mitótico, que se incorporará al CRG en octubre de 2019.

Los miembros del programa han publicado un gran número de artículos científicos destacados, pero hay uno en particular que merece una mención especial. Este trabajo del laboratorio de Jerome Solon Sumi *et al. Dev Cell* (2018), describe cómo el citoesqueleto y la eliminación de proteínas específicas de las uniones celulares controlan la organización tisular. Estos resultados podrían ayudar a comprender de qué modo controlan los animales el tamaño, la forma y la fisiología de un tejido.

Vivek Malhotra fue elegido miembro de la Sociedad Americana de Biología Celular. Elvan Boke disfruta de una beca del Consejo Europeo de Investigación (ERC). Isabelle Vernos es miembro del Consejo Científico del ERC, donde preside el Comité de Igualdad de Género.



Juan Valcárcel

Coordinador

REGULACIÓN GÉNICA, CÉLULAS MADRE Y CÁNCER

En 2018 dimos la bienvenida a Eva Novoa y su grupo, procedentes del Garvan Institute of Medical Research de Sidney, Australia. El grupo de Novoa estudia los mecanismos y funciones del *epitranscriptoma*, un amplio conjunto de varias modificaciones químicas que pueden estar presentes en las moléculas de ARN y regular su función.

Los aspectos destacados de la investigación de este año incluyen trabajos colaborativos, en los que hay involucrados hasta cinco de los grupos del programa, que muestran los roles del activador de la desmetilación y de la función de la arquitectura de la cromatina en la regulación de las decisiones sobre el destino celular durante la reprogramación celular. Los efectos de la conformación del genoma sobre el tráfico de factores de transcripción y la bivalencia promotora en favor de una arquitectura genómica abierta de las células madre también fueron descubrimientos apasionantes. Los avances en la regulación basada en el ARN incluyen una función de la Dicer-2 en la activación del ARNm mediante la poliadenilación citoplasmática y su aplicación para el uso potencial de oligonucleótidos antisentido modificadores del empalme en terapias de cáncer. Otro hallazgo importante fue el papel de la quinasa DYRK1A en el control de las respuestas angiogénicas de las células endoteliales. La evidencia de la movilización de células de médula ósea endógena en la retina del ratón para inducir la fusión celular mediada mediante la reprogramación de células de las glándulas Müller puede allanar el camino a nuevas terapias contra la degeneración de la retina.



Ben Lehner

Coordinador

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

El Programa de Biología de Sistemas del CRG es un centro líder en Europa en biología cuantitativa. El objetivo del programa ha sido siempre contratar a jefes de grupo que contemplen un enfoque cuantitativo de los problemas biológicos fundamentales, en lugar de centrarse en temas concretos. Por lo tanto, el programa ha cubierto una amplia gama de preguntas: desde genética y redes dinámicas génicas reguladoras hasta sistemas de neurociencia. Sin embargo, subyacente a esta diversidad, es un objetivo común combinar la recopilación sistemática y cuantitativa de datos con modelos computacionales para llegar a una comprensión más profunda de los procesos biológicos complejos. De hecho, una característica clave del programa es la integración de los enfoques computacionales y experimentales en los mismos laboratorios, con, excepcionalmente, todos los jefes de grupo contratados, que eran a la vez investigadores que mezclaban enfoques computacionales y experimentales en su etapa de investigadores postdoctorales.

En 2018, el programa fue evaluado por Comité Científico Asesor del CRG y un comité internacional. El comité concluyó que:

‘El programa de Biología de Sistemas ha sido un gran éxito a todos los niveles. Ha habido una gran cantidad



de publicaciones de alta calidad y un gran éxito a la hora de atraer ingresos a través de ayudas externas procedentes de fuentes de financiación "blue chip". El comité aplaudió la manera en la que todos los programas de investigación individuales habían combinado con tanta precisión los enfoques de computacionales y experimentales, clave para el éxito de los proyectos de biología cuantitativa. En términos más generales, se realizó una difusión pública ejemplar, y un compromiso y desarrollo de actividades comerciales y de traslación dentro del programa. Además, el Programa de Biología de Sistemas ha servido de enfoque para una comunidad más amplia que agrupa varios grupos externos al CRG dentro del edificio; ello queda reflejado en una sólida cartera de publicaciones conjuntas.'

Celebramos y felicitamos a todos los jefes de grupo y a los miembros del programa por sus éxitos, que han dado lugar a esta evaluación extremadamente positiva del programa.

Finalmente, en 2019, Arnau Sebé-Pedrós se incorporará al programa como nuevo jefe de grupo júnior. Arnau era, hasta hace poco, investigador postdoctoral en el Instituto Weizmann de Israel. El laboratorio de Sebé-Pedrós utilizará métodos de genómica unicelular para estudiar los orígenes y la evolución de los tipos celulares. ¡Bienvenido, Arnau!

SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

El programa de los Servicios Científico-Técnicos actualmente está formado por siete unidades básicas: Genómica, Proteómica, Microscopía Óptica Avanzada, Cribaje Biomolecular y Tecnología de Proteínas, Citometría de Flujo, Bioinformática, e Ingeniería de Tejidos. El programa también comprende el Servicio de Histología y la Unidad de Almacenamiento y Computación que sólo son accesibles para a los usuarios del PRBB, o para usuarios internos, respectivamente.

Todas estas unidades trabajan para implementar nuevas tecnologías y aplicaciones como respuesta tanto a las necesidades de nuestros usuarios como a las futuras orientaciones en sus respectivos campos. Las nuevas tecnologías más destacables creadas en 2018 incluyen:

- Aplicación de espectrometría de masas para la caracterización de interacciones proteína-proteína y determinación estructural de proteínas mediante *crosslinkers* químicos seguidos de LC-MS (Cromatografía líquida-Espectrometría de masas)
- Identificación y aislamiento de vesículas extracelulares por citometría de flujo para el estudio de la carga de las vesículas
- CRISPR/Cas9 Edición génica directamente en embriones
- Transposón PiggyBac en células madre embrionarias del ratón
- CRISPR/Cas9 Edición génica en células de madre embrionarias humanas
- Derivación y cultivo de organoides intestinales
- Generación y producción de la enzima interna CAS9 marcada con fluorescencia
- Desarrollo de canales NextFlow para grandes flujos de trabajo, compartición y contribución a la comunidad

Con el fin de establecer una solución integrada para la gestión de solicitudes a todos los servicios científico-técnicos, estamos trabajando de cerca con los desarrolladores del software Agendo para personalizarlo y ofrecer una solución integrada para todos nuestros usuarios. Agendo gestionará todas las reservas y pedidos producidos en las diversas unidades, se convertirá en el canal de comunicación y ofrecerá el seguimiento de muestras y proyectos a nuestros usuarios.

La unidad de Proteómica fue reconocida en 2018 como un nuevo nodo de la Infraestructura Científica y Tecnológica Singular (ICTS) denominada Infraestructura para tecnologías de ómica (IOT), formada también por el CNAG (Centro Nacional de Análisis Genómico) y el COS (Centro de Ciencias Ómicas) en Reus.

Los servicios científico-técnicos del CRG no sólo están bien establecidos a nivel local, con usuarios procedentes de diferentes instituciones tanto en España como en el extranjero, sino que también son reconocidos como socios en iniciativas europeas. La unidad de Proteómica es parte del consorcio INFRAIA (H2020) EPIC-XS recientemente concedido. La unidad de Microscopía óptica avanzada forma parte de la iniciativa EuroBioimaging (EuBI) del ESFRI y su jefe, Timo Zimmerman, es coordinador nacional de técnicas de imagen biológica. Las unidades de Genómica y Proteómica son miembros de MERIL, el portal de la Infraestructura de



Mònica Morales
Directora

Investigación Europea, que incluye servicios con relevancia más allá del territorio nacional (el CRG es el único Servicio de Proteómica en España en este portal).

Los servicios científico-técnicos son miembros de la Core Facilities Excellence Alliance "Core for Life" (www.coreforlife.eu), que incluye también el EMBL (Heidelberg, Alemania), el VIB (Gante/Lovaina, Bélgica), el MPI-CBG (Dresde, Alemania), el VBCF (Viena, Austria), el FGCZ (Zurich, Suiza), así como el Instituto Pasteur y el Instituto Curie (París, Francia). Core For Life pretende compartir y consolidar los procedimientos, unir esfuerzos en la capacitación del personal y la validación de la tecnología, y compartir el acceso a las instalaciones entre varios institutos.



Ivo Gut
Director

CNAG-CRG

En 2018, reagrupamos nuestras prioridades estratégicas en cinco temas: cáncer, enfermedades raras, medicamentos personalizados, análisis de unicelulares y el genoma en acción (epigenética). Las claves de estos temas son la secuenciación de alto rendimiento de ácidos nucleicos y el análisis de datos. La cartera de secuenciadores se ha diversificado y ampliado con un Illumina NovaSeq6000, un controlador genómico de cromosomas 10x, un Oxford Nanopore Gridlon y una instrumentación auxiliar que permite la racionalización de materiales biológicos para la secuenciación. Los instrumentos se despliegan según las necesidades del usuario de la Unidad de Secuenciación del CNAG-CRG y la Unidad de Genómica del CRG. Ello asegura la capacidad suficiente en ambos lugares para todas las aplicaciones. Fuimos renovados como ICTS (Infraestructuras Científicas y Técnicas Singulares) y, a partir de enero de 2019, se incluye la Unidad de Genómica del CRG y la Unidad de Proteómica CRG/UPF. Además de la re-certificación y la re-acreditación de las ISO9001 y ISO17025, el CNAG-CRG se ha convertido en un Centro Experto en BBMRI. La asociación con biobancos europeos facilita la investigación académica e industrial.

El proyecto RD-Connect, financiado por la UE, que nos permitió establecer la Plataforma de Análisis Genoma-Fenoma del RD-Connect (RD-Connect GPAP) finalizó en 2018. Debido al traslado del antiguo coordinador científico de RD-Connect, Hanns Lochmüller, asumimos el liderazgo científico de dicho proyecto para el año final y terminamos con éxito el proyecto. La plataforma de análisis RD-Connect Genoma-Fenoma es ahora un recurso reconocido IRDiRC y una herramienta clave para el proyecto Solve-RD, financiado por la UE, y forma una parte importante del próximo proyecto conjunto europeo sobre enfermedades raras (EJP-RD) que comienza a principios del 2019. El GPAP de RD-Connect tiene actualmente más de 4.000 entradas de pacientes y es utilizado por más de 600 clínicos e investigadores. Para mantener el impulso generado por RD-Connect, establecimos la comunidad RD-Connect, que tiene como objetivo mantener la conexión entre los investigadores de enfermedades raras y los pacientes. El GPAP de RD-Connect también se encuentra en el centro de los dos proyectos financiados por el Departamento de Salud de Cataluña (PERIS) URDCat y MedPerCan, que amplían su utilidad para realizar los registros sanitarios electrónicos e integrar datos genómicos de pacientes con cáncer.

Los investigadores del CNAG-CRG también han tenido éxito este año a la hora de atraer financiación nueva, como un proyecto ERC Synergy (BCLL@tlas) y varios proyectos europeos Horizon2020 (EUCanCan, que se basa en el trabajo del proyecto ICGC-CLL y EJP-RD). Nuestra actividad de genómica de unicelulares ha dado lugar a la financiación por parte de la Iniciativa Chan-Zuckerberg para asociarnos al proyecto Human Cell Atlas. Estamos tomando un liderazgo internacional en el análisis del genoma a través del proyecto de infraestructura EASI-Genomics, que coordinaremos nosotros. Aparte de muchas actividades de infraestructura que serán posibles a través de dicho proyecto, podremos establecer la normalización internacional de métodos en genómica. Nuestro primer proyecto Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI), que se centra en la inmunoterapia para el cáncer, empieza en 2019. Los proyectos IMI son proyectos colaborativos entre academia e industria. Una nueva red de formación europea Marie Skłodowska-Curie, llamada ChromDesign, brindará apoyo a los estudiantes de doctorado que trabajan en proyectos sobre estructura nuclear. La Comisión Europea también apoya la iniciativa LifeTime para la preparación de un Proyecto 'Flagship' de Tecnologías Futuras y Emergentes.

El desarrollo de herramientas computacionales para diferentes tipos de análisis de datos genómicos es un componente importante de nuestra actividad. Este año hemos estrenado varias herramientas computacionales nuevas, la GEM-BS, que se adoptó como canal estándar para el análisis de la metilación de ADN por



parte del Consorcio Internacional Epigenoma Humano, BigScale para el análisis de unicelulares, y las TADbit y TADkit, que son herramientas para analizar la conformación nuclear.

La medicina personalizada es un tema muy candente y la genómica participa en ella de una manera importante. Una iniciativa de los estados miembros de la UE para compartir más de un millón de genomas humanos junto con el fenotipo y la información clínica en toda Europa de una manera conjunta y federada se inició en 2018. Varias de nuestras iniciativas nos están posicionando muy bien para tener un papel importante en este proyecto: el NAGEN1000, un proyecto piloto financiado por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, y los dos proyectos catalanes PERIS, MedPerCan y URDCat, sobre la integración de la información genómica en el sistema clínico. Estos proyectos nos sitúan en un sólido camino para la implementación integral de la medicina personalizada y nos permitirán desempeñar un papel esencial en la medicina del futuro.

EGA

EGA es un servicio para el archivo permanente y el intercambio de todo tipo de datos genéticos y fenotípicos identificables personalmente a partir de proyectos de investigación biomédica. Los datos del EGA se recogieron a partir de individuos que dieron consentimiento informado y que autorizaron la publicación de sus datos sólo para un uso específico en investigación o para los investigadores siempre con buenas finalidades. Estrictos protocolos estrictos regulan la gestión, almacenamiento y distribución de la información por parte del proyecto EGA.

Desde su lanzamiento, investigadores de todo el mundo han depositado y han accedido a datos de más de 1.700 estudios de varios tipos en el EGA. Estos estudios varían según los experimentos de genotipado basados en matrices a gran escala en miles de muestras en diseños de casos control o estudios basados en la población, en estudios basados en secuencias diseñados para comprender cambios en el genoma, transcriptoma o epigenoma, tanto en tejidos normales como en diversas enfermedades como el cáncer. Como resultado, el EGA ha crecido desde aproximadamente 50 TB hasta 5.800 TB durante los últimos seis años.



Jordi Rambla
Jefe en funciones

NUEVAS INCORPORACIONES

Dos destacadas científicas júnior y un reconocido científico sénior establecieron sus nuevos grupos de investigación en el CRG durante el 2018.

EVA MARÍA NOVOA

Eva es una científica española que hizo su doctorado en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), antes de aceptar una posición de investigadora postdoctoral en el Massachusetts Institute of Technology (MIT) y el Broad Institute del MIT y Harvard, en Boston, EEUU, primero con una beca EMBO y más tarde con una beca HSFP. Tras este período, se mudó al Garvan Institute of Medical Research en Sídney, Australia, donde aceptó una plaza de investigadora postdoctoral sénior, antes de convertirse en jefa de grupo en el mismo instituto.

Uno de los mayores retos en biología actualmente es comprender cómo se regula la expresión génica con precisión quirúrgica en una dimensión temporal, espacial y dependiente de un tejido. Históricamente, los estudios de la expresión génica en genomas completos han medido, normalmente, la abundancia de mRNA en lugar de la síntesis de proteínas, en gran medida porque dichos datos son mucho más fáciles de obtener. Sin embargo, la correlación entre los niveles de mRNA y la abundancia de proteínas es muy baja, lo que sugiere que la regulación transcripcional por sí misma no es suficiente para desvelar la compleja orquestación de la expresión génica. En las últimas décadas, la comunidad científica ha empezado a reconocer el papel fundamental que los mecanismos de regulación transcripcional juegan en la expresión génica. A pesar de ello, los científicos todavía están lejos de comprender cómo la expresión génica está perfectamente calibrada y regulada en los tejidos y en la enfermedad, lo que sugiere que faltan variables en la ecuación.

En el laboratorio de Eva usan una combinación de técnicas experimentales y computacionales para desvelar los secretos de tres capas de la regulación transcripcional: el epitranscriptoma, la estructura de los ARN y la especialización del ribosoma.



Eva María Novoa
Jefa de Grupo Júnior



Donate Weghorn
Jefa de Grupo Júnior

DONATE WEGHORN

Después de su doctorado en Física Teórica en la Universidad de Colonia, en Alemania, Donate aceptó una plaza de investigadora postdoctoral en el Departamento de Medicina y en el Departamento de Informática Biomédica, en la Harvard Medical School, en Boston, EEUU.

La mutación, la selección y las condiciones estocásticas se combinan para dejar su huella en los datos genéticos. Con las herramientas y los análisis adecuados, la información resultante puede dar ventaja para describir procesos de mutaciones, obtener estimaciones de la selección y revelar dinámicas evolutivas más intrincadas.

El laboratorio de Donate está interesado en diversos temas del ámbito de la genética. Uno de los temas centrales del laboratorio es el cáncer como sistema evolutivo y la selección como indicador. Esto implica investigar diferentes modos de selección activa durante la tumorigénesis, incluida la selección negativa, y en ambas, las partes codificantes y no codificantes del genoma. El equipo analiza secuencias y otros conjuntos de datos y desarrolla enfoques matemáticos y computacionales para calcular la selección. Un aspecto importante de estos esfuerzos es explicar la heterogeneidad de los índices de mutación. Los cálculos de la fuerza de la selección en cáncer permiten una priorización de genes y de regiones no codificantes por su relevancia en la enfermedad, con el objetivo último de impulsar los avances terapéuticos. El equipo amplía algunos de los análisis a niveles de la genética de poblaciones humanas, que es otra área activa de investigación en su laboratorio. El principal objetivo de su trabajo es la descripción cuantitativa de los procesos evolutivos a través del desarrollo de nuevos modelos probabilísticos y métodos computacionales.



Jorge Ferrer
Jefe de Grupo Sénior

JORGE FERRER*

La impresionante carrera de Jorge le llevó a ocupar diferentes posiciones en diversos hospitales e institutos de investigación, tanto en España como en EEUU, como por ejemplo la Harvard Medical School y el Hospital General de Massachusetts, en Boston, y el Hospital Clínico y el IDIBAPS, en Barcelona. Llegó al CRG después de un período de seis años en el Reino Unido, donde ocupó una posición de Catedrático y Jefe de Sección, en el Imperial College London. Más tarde, fue nombrado Director de Genética y Genómica, en el NIHR Imperial BRC.

La diabetes mellitus afecta a más de 400 millones de personas. Las estrategias actuales para prevenir y tratar la diabetes están limitadas por el escaso conocimiento de los defectos moleculares que la causan.

El laboratorio de Jorge se centra en comprender los cambios en la regulación del genoma que causan la diabetes monogénica y poligénica. En él estudian las redes génicas que son esenciales para que las células beta productoras de insulina mantengan la homeostasis de glucosa, y desarrollan estrategias para manipular estas redes en pacientes humanos. También están interesados en cómo los mecanismos de regulación génica pueden aprovecharse para terapias regenerativas en la diabetes autoinmune. Para alcanzar estos objetivos, combinan la regulación genómica, la genética humana, y la ingeniería genómica en sistemas modelo.

**El laboratorio de Ferrer se está trasladando del Imperial College London y estará totalmente instalado en el CRG a finales del 2020.*



PREMIOS



Premio Nacional de Investigación 2018

Roderic Guigó



XII Premio Fundación Francisco Cobos

Luis Serrano



Premio Optimistas Comprometidos 2018

Mara Dierssen



Premio Trébol a la Solidaridad 2018

DOWN ESPAÑA

Mara Dierssen



FEBS National Lecturer Award

Luis Serrano



Impulso 2018

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

Micromomics



Young Invest. Award

SOCIEDAD CATALANA DE BIOLOGÍA

Verónica Llorens y Ben Lehner

INVESTIGADORES/AS ERC EN EL CRG



STARTING GRANTS



Manuel Irimia



Elvan Boke

CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner



Toni Gabaldón

ADVANCED GRANTS



Jorge Ferrer



Luis Serrano



Juan
Valcárcel

SYNERGY GRANTS



Miguel Beato



Thomas Graf



Guillaume
Filion



Marc A.
Marti-Renom
(CNAG-CRG)



Ivo Gut
(CNAG-CRG)



Holger Heyn
(CNAG-CRG)

PROOF OF CONCEPT GRANTS



Juan
Valcárcel



Miguel Beato



Luis Serrano



The background features a stylized illustration of a person with long hair and glasses, wearing a blue top and pants, sitting on a blue horizontal bar and working on a laptop. To the left, a blue network diagram with nodes and connecting lines is visible. On the right, there are several overlapping, semi-transparent blue and green geometric shapes, including a large 'X' and a curved bar at the bottom. The overall color palette is dominated by shades of blue and green, with a soft, hazy background.

DATOS Y CIFRAS*

Nota: Los datos globales incluyen los datos del CNAG-CRG. El CNAG-CRG forma parte del CRG desde el 1 de julio de 2015.

PUBLICACIONES



243

Publicaciones Totales



68%

Publicaciones en Acceso Abierto



77%

Publicaciones 1er Cuartil
187 publicaciones



9

Media Factor de Impacto

FINANCIACIÓN (M€)



42,3

Presupuesto Total

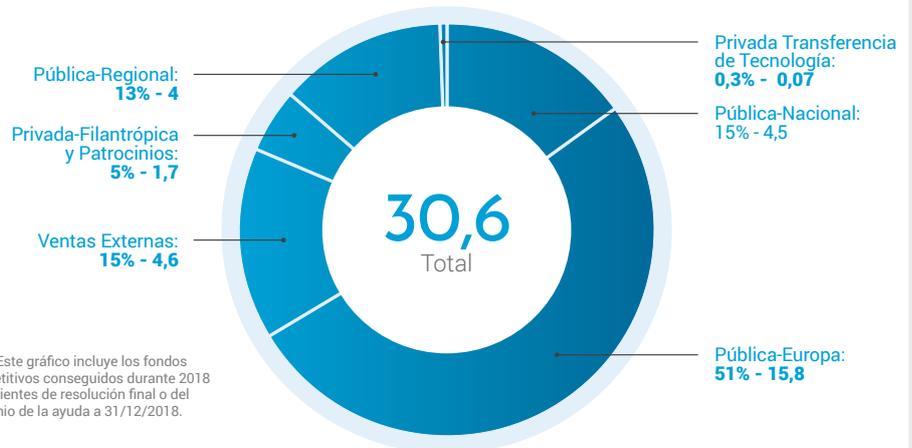
33,1

CRG

9,2

CNAG-CRG

Financiación Externa concedida en 2018



Nota: Este gráfico incluye los fondos competitivos conseguidos durante 2018 y pendientes de resolución final o del convenio de la ayuda a 31/12/2018.

PROYECTOS



129

Proyectos y Redes Activos Totales

11

son proyectos ERC activos (16 beneficiarios ERC)

20

son otros proyectos de investigación y redes H2020 activos

9

son proyectos europeos coordinados activos

11

son proyectos de investigación internacionales activos (no CE)



22

Ayudas Postdoctorales Activas Totales



9

Proyectos Europeos Coordinados Activos Totales



Hermes Super Resolution microscopy system



PERSONAL



TOTAL

486*

Total

(*EJC, equivalente jornada completa: 468,9)

408

CRG

78

CNAG-CRG



PROGRAMAS DE INVESTIGACIÓN

309

Total

279

CRG

30

CNAG-CRG



SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

97

Total

53

CRG

44

CNAG-CRG



ADMINISTRACIÓN Y SOPORTE CIENTÍFICO

80

Total

76

CRG

4

CNAG-CRG



GRUPOS DE INVESTIGACIÓN*

31

Total

28

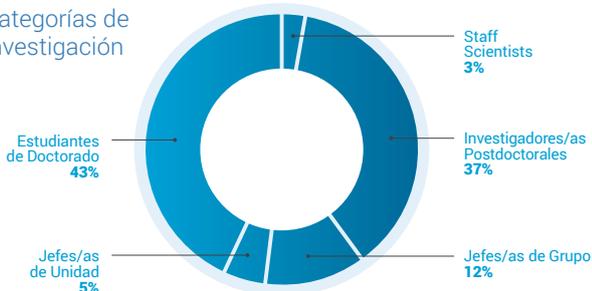
CRG

3

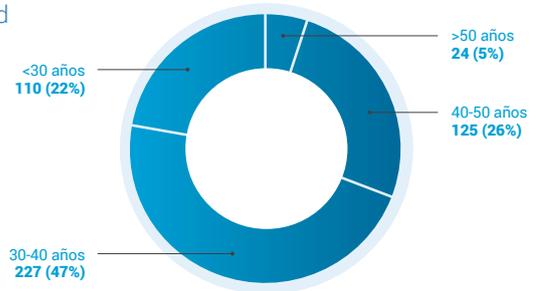
CNAG-CRG

*(a 31 de diciembre de 2018)

Categorías de Investigación



Edad



INTERNACIONALIDAD

39

nacionalidades representadas

56%

Jefes/as de Grupo + Jefes/as de Unidad

57%

Estudiantes de Doctorado

64%

Investigadores/as Postdoctorales

59%

Total Personal de Investigación

GÉNERO



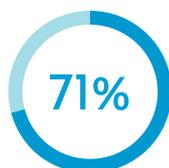
MUJERES POR CATEGORÍAS PROFESIONALES



Jefas de Grupo



Jefas de Unidad



Staff Scientists



Investigadoras
Postdoctorales



Estudiantes de
Doctorado

SOLICITANTES EN PROCESOS DE SELECCIÓN



1.062

57%

Mujeres



792

43%

Hombres

CANDIDATOS/AS SELECCIONADOS/DAS EN PROCESOS DE SELECCIÓN



31

52%

Mujeres



29

48%

Hombres

MUJERES PONENTES INVITADAS



32%

EVENTOS



8

Simposios / Congresos Internacionales



151

Seminarios de Alto Nivel



FORMACIÓN AVANZADA



TESIS

17

Tesis Doctorales leídas



CURSOS CIENTÍFICOS

35

Cursos internos

277

Participantes

6

Cursos externos

168

Participantes



COURSES@CRG

4

(cursos internacionales)

82

Participantes*
*de 26 países distintos



COMPETENCIAS TRANSFERIBLES Y DESARROLLO PROFESIONAL

5

Cursos internos

77

Participantes



CURSOS DE INNOVACIÓN

1

Curso (externo)

3

Participantes
*del CRG

DESARROLLO DE TECNOLOGÍA Y NEGOCIO



19

Nuevas Tecnologías identificadas en proceso de evaluación



PATENTES

2

Priority

1

PCT

2

National Phases



38

Acuerdos Firmados con Empresas e Inversores



6

Proyectos Gestionados en Proceso de Valorización

 **seqeralabs**

1

Spin-offs

COMUNICACIÓN, DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN CIENTÍFICAS

Relaciones con los Medios



Redes Sociales (a 31 de diciembre de 2018)



Divulgación y Educación Científicas

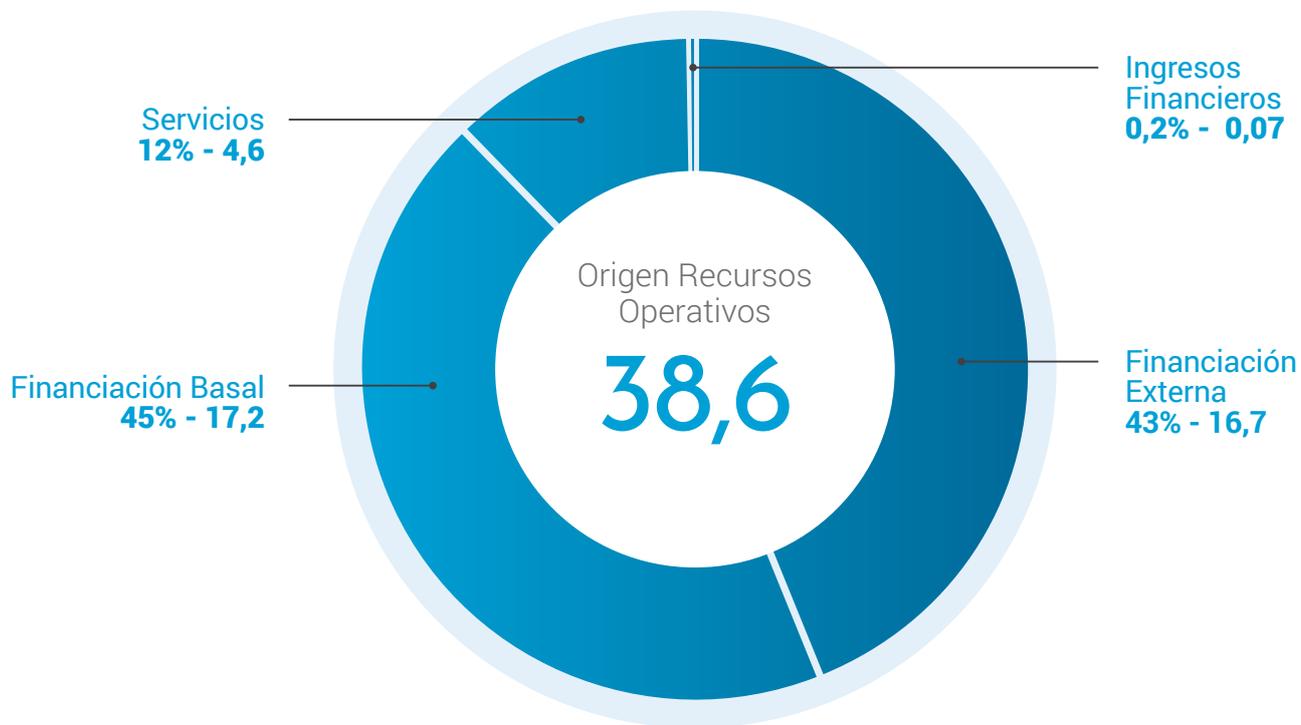


INFORME FINANCIERO

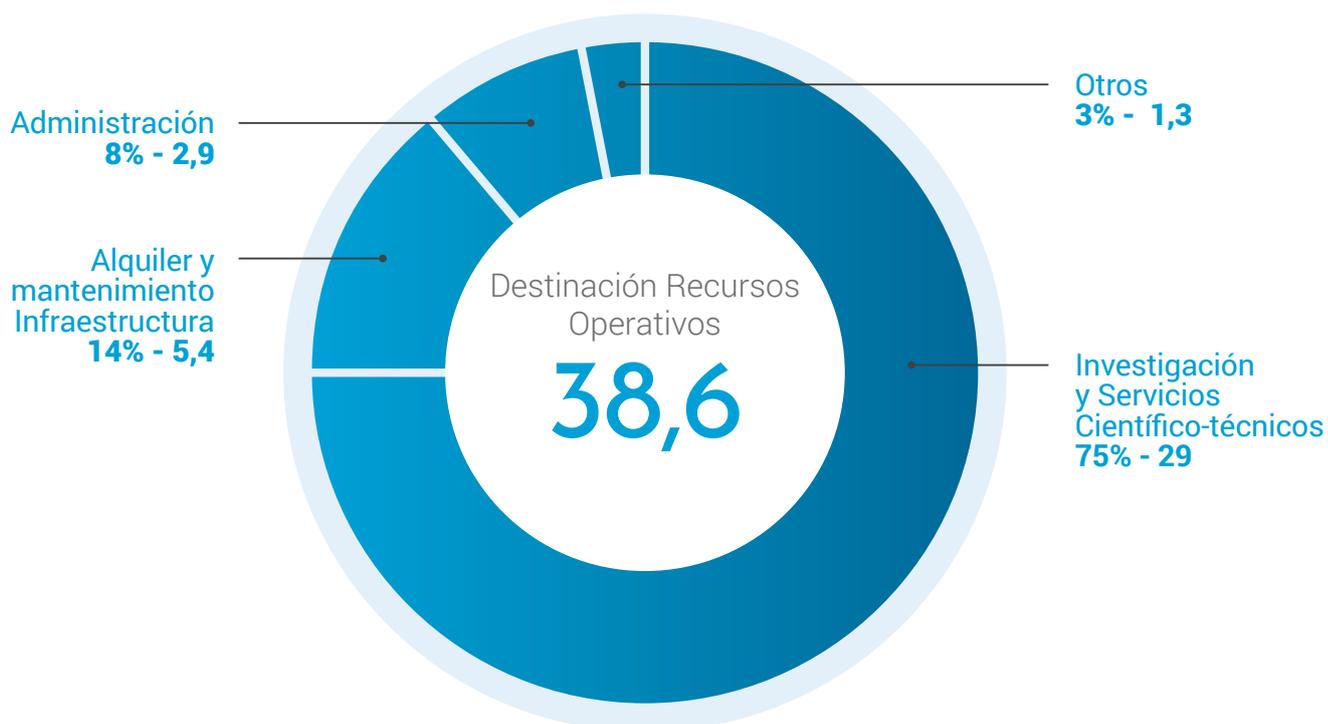


ORIGEN Y DESTINACIÓN DE LOS RECURSOS OPERATIVOS

ORIGEN RECURSOS OPERATIVOS EN M€



DESTINACIÓN RECURSOS OPERATIVOS EN M€



The background features a soft gradient from light blue at the top to a warm orange and yellow at the bottom, suggesting a sunset or sunrise. Overlaid on this are various abstract geometric shapes in shades of blue and green. These include a large, curved blue shape in the upper right, a smaller blue circle in the upper left, and several vertical and horizontal rectangular blocks in different shades of blue and green. The overall style is modern and artistic.

AGRADECIMIENTOS

El apoyo de nuestros patrones, y financiadores públicos y privados es clave para lograr la misión del CRG, de cara a descubrir y hacer avanzar el conocimiento en beneficio de la sociedad, la salud pública y la prosperidad económica.

PATRONES



FINANCIADORES PÚBLICOS



Los fondos FEDER y FSE han sido instrumentales en los últimos años a través de diferentes esquemas de financiación y en una variedad de actividades en apoyo a nuestra investigación y para mantener nuestras infraestructuras en la vanguardia de la técnica. Para más detalles sobre los proyectos co-financiados con estos fondos, ver la sección ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG en la web del CRG (<http://www.crg.eu/en/content/erdf-and-esf-funds-crg>).

FINANCIADORES PRIVADOS



OBRA SOCIAL "LA CAIXA"

La Fundación Bancaria "la Caixa" da apoyo a varias iniciativas clave en el CRG, tales como el Programa Internacional de Doctorado desde 2008 y otras actividades científicas y de divulgación desde 2014: la asociación entre el CRG y el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) para gestionar conjuntamente el European Genome-phenome Archive (EGA), y la primera iniciativa de ciencia ciudadana del CRG 'Saca la Lengua'. En la primera mitad de 2016, la Fundación decidió financiar generosamente la segunda edición de 'Saca la Lengua', que se desarrolló desde octubre de 2016 hasta el final de 2018. Durante esta segunda edición, el proyecto llevó a cabo el segundo 'tour' a nivel nacional, abordando con éxito nuevos retos, alcanzando nuevos públicos objetivo y recogiendo muestras de diferentes tipos de población y de pacientes con



distintos tipos de enfermedades. En 2018, y gracias a distintas convocatorias competitivas, nos fueron concedidos una ayuda 'Caixa Impulse', 4 becas de doctorado INPhiT y dos proyectos importantes en la Primera Convocatoria de Proyectos de Investigación en Salud. Las jefas de grupo Maria Pia Cosma y Fátima Gebauer recibieron fondos para desarrollar sus proyectos, que explorarán nuevos tratamientos para la degeneración de la retina y la metástasis de melanoma y su progresión, respectivamente.

AXA RESEARCH FUND

La "Cátedra AXA de Predicción del Riesgo en enfermedades relacionadas con la edad" fue creada en 2014 por un periodo de quince años con una dotación de un millón de euros. El Dr. Ben Lehner fue nombrado primer titular de esta cátedra para continuar su labor en el desarrollo de una medicina personalizada que ofrezca a las personas una mayor protección frente a los riesgos únicos que encaran en enfermedades como el cáncer. En 2017, el Dr. Bernhard Payer fue nombrado el segundo titular de esta cátedra para un período de 3 años.



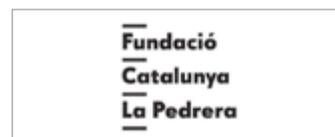
FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces concedió financiación durante 4 años a dos estudiantes de doctorado de gran talento para llevar a cabo su investigación en el CRG. Los estudiantes seleccionados en una convocatoria competitiva fueron Xavi Hernández (laboratorio de Luis Serrano) y María de las Mercedes Barrero (laboratorio de Bernhard Payer), que desarrollarán su tesis desde septiembre de 2018 hasta septiembre de 2022.



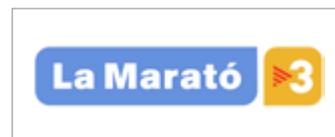
FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

La Fundación Catalunya-La Pedrera apoya las actividades de formación profesional para los estudiantes jóvenes y con talento con el fin de fomentar su interés por la ciencia y emprender una carrera científica. Las actividades principales incluyen estancias de verano científicas en Món Natura Pirineus y en el CRG, donde los estudiantes participan en las sesiones y eventos centrados en temas científicos con el objetivo de, finalmente, proponer y desarrollar su propia idea de proyecto. Desde 2016, el CRG también es uno de los institutos que acoge estudiantes de la Barcelona International Youth Science Challenge (BYISC), un programa internacional de excelencia de dos semanas en verano que busca estimular el talento científico entre los jóvenes de todo el mundo y fomentar su entusiasmo para desarrollar una investigación científica y una carrera en el ámbito de las ciencias.



FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundación Marató TV3 financia diversos proyectos de investigación dirigidos por investigadores del CRG relacionados con las diferentes ediciones del maratón televisivo: tres proyectos de la edición de 2012 sobre "Cáncer" (Thomas Graf, Pia Cosma y Susana de la Luna), dos proyectos de la edición de 2013 de "Enfermedades neurodegenerativas" (Fátima Gebauer y Luciano Di Croce), un proyecto de la edición de 2014 sobre "Las enfermedades del corazón" (Gian G. Tartaglia), dos proyectos de la edición de 2016 sobre "Lesiones medulares y cerebrales adquiridas" (Marc Martí-Renom y Mara Dierssen), y un proyecto de la edición de 2017 sobre "Modelaje de la estructura cromosómica tridimensional en las células beta para identificar mecanismos genéticos de la diabetes tipo 2" (Jorge Ferrer).



FONDATION JEROME LEJEUNE

La relación entre el CRG y la Fundación Jerome Lejeune comenzó hace mucho tiempo. Han apoyado varias de las iniciativas de investigación de Mara Dierssen vinculadas con la identificación de las bases moleculares y genéticas en diversas patologías acompañadas de retraso mental: el síndrome de Rett, el síndrome X frágil, el síndrome de William-Beuren y el síndrome de Down. Dierssen recibió también el primer Premio Internacional Sisley-Jerome Lejeune en 2010. En 2016, otorgaron una beca al proyecto de Eduard Sabidó en la elucidación del mecanismo de acción de la epigallocatequina-3-galato como agente terapéutico en el fenotipo cognitivo en modelos de ratones con síndrome de Down (2015-2017). Más recientemente, en 2017, a Mara Dierssen le concedieron un nuevo proyecto, titulado 'Generador del Cambio Epigenético en Síndrome de Down' (2017-2019).





AECC

En los últimos años, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) ha apoyado una serie de proyectos e iniciativas de investigación por científicos del CRG. En 2015, Pedro Vizán (en el laboratorio de Luciano Di Croce) recibió la Beca de Investigación Oncológica de la AECC para un proyecto que pretende identificar y "atacar" las células madre implicadas en el cáncer, que finalizará en 2019. En 2018, Cátia Moutinho (en el laboratorio de Holger Heyn) recibió una beca postdoctoral para su proyecto sobre análisis de células individuales de células de cáncer de pulmón, para comprender su resistencia a la terapia. La beca se prolongará hasta septiembre de 2020.



THE VELUX FOUNDATIONS

Las fundaciones Velux están financiando el proyecto de investigación titulado "Regenerating Photoreceptors in Retinitis pigmentosa", de nuestra PI Pia Cosma. La retinitis pigmentosa (RP) es una enfermedad grave que afecta a una de cada 3.500 personas, que sufren una pérdida progresiva de la visión y para la que no hay cura actualmente. El objetivo del proyecto es poner a prueba la reprogramación mediada por fusión celular como terapia en ratones rd10, un modelo de ratón con RP, con el objetivo final de regenerar los fotorreceptores y alcanzar el rescate funcional de la visión (octubre 2015-febrero 2019).



FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (FUNDELA)

Nuestro Investigador Principal Luciano Di Croce recibió una ayuda de FUNDELA en noviembre de 2017 para abordar la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la ELA, mediante el empleo de cribado de factores epigenéticos. La ayuda finalizó en diciembre de 2018.



GLENN FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH

La Glenn Foundation financia actualmente el proyecto 'Temporal scaling in *C. elegans* aging', de nuestro Investigador Principal Nicholas Stroustrup hasta octubre de 2018.



THE BARCELONA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (BIST)

El BIST contribuye a diversas iniciativas activas en el CRG. En primer lugar, co-financia 2 becas FI del AGAUR en los laboratorios de los Investigadores/as Principales Pia Cosma y Roderic Guigó durante cuatro años. Por otra parte, 2 proyectos de las convocatorias Ignite del BIST fueron concedidos a investigadores del CRG. El primero fue para Victoire Neguembor (laboratorio Pia Cosma) y se titula "GenStorm an integrated approach to visualize and model the spatial conformation of genes at the nanoscale level". El segundo fue concedido a Jofre Font (laboratorio Miguel Beato), al proyecto 'Role of phase separation in gene regulation and chromatin architecture'.



CLÍNICA EUGIN

En marzo de 2018, el CRG y Eugin firmaron un acuerdo de colaboración sobre investigación molecular aplicada a la reproducción asistida. El proyecto conlleva la creación de cuatro grupos de trabajo que centrarán su investigación en aumentar el conocimiento sobre el envejecimiento de los óvulos, su sensibilidad al paso del tiempo, y a estudiar si la microbiota vaginal tiene un impacto en la reproducción asistida. Los grupos del CRG implicados son los de Isabelle Vernos, Toni Gabaldón, Bernhard Payer y Elvan Böke. Este acuerdo consolida una relación ya existente entre las dos organizaciones, a través del grupo de Isabelle Vernos, con quien Eugin había trabajado durante cuatro años para promover la investigación interdisciplinar orientada a pacientes y a la sociedad.



THE NOVO NORDISK FOUNDATION CENTER FOR BASIC METABOLIC RESEARCH

A través de una alianza de investigación internacional con Jorge Ferrer, se desarrolla el proyecto "Identificación y caracterización funcional de nuevos genes y regiones de regulación genómica asociados con la Diabetes que se Inicia en la Edad Adulta de los Jóvenes" (MODY, en sus siglas en inglés). El objetivo principal del proyecto es identificar y caracterizar a nivel molecular mecanismos que causan el inicio temprano de la hiperglucemia humana hereditaria autosómica dominante, incluidos nuevos subconjuntos de MODY. El proyecto comenzó en IDIBAPS en junio de 2015, se transfirió al CRG en octubre de 2018, y finalizará en diciembre de 2019.



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fondo de la Silicon Valley Community Foundation, concedió una ayuda a Holger Heyn, del CNAG-CRG, y a otros 84 proyectos, para financiar el Human Cell Atlas (HCA), un esfuerzo global para mapear cada tipo de célula sana del cuerpo humano, como recurso para estudiar la salud y la enfermedad. El proyecto concedido a Heyn se titula "Benchmarking single-cell RNA sequencing methods" y se desarrollará desde abril de 2018 a marzo de 2019.



PATROCINADORES









Visita la versión completa en:
annualreport2018.crg.eu



Centro de Regulación Genómica

Dr. Aiguader, 88
PRBB Building
08003 Barcelona, Spain

Tel.: +34 93 316 01 00
Fax +34 93 316 00 99

comunicacio@crg.eu
<http://www.crg.eu>

Visita la versión completa de la Memoria Anual 2018:
annualreport2018.crg.eu

Miembros del Patronato:



Miembro de:

