



MEMÒRIA ANUAL 2018

Resum Executiu

CENTRE DE REGULACIÓ GENÒMICA



EXCELENCIA
SEVERO
OCHOA

© CRG 2019

REALITZAT PER:	Departament de Comunicació i Relacions Públiques Centre de Regulació Genòmica (CRG) Dr. Aiguader, 88 08003 Barcelona, Espanya www.crg.eu
TEXT I GRÀFICS:	Científics del CRG, Membres de l'equip d'Administració del CRG, Kat Arney, Departament de Comunicació i Relacions Públiques
DISSENY GRÀFIC:	Ondeuev Comunicació S.L.
FOTOGRAFIA:	Ivan Martí, científics del CRG
VÍDEO:	Adrià Sunyol
DIPÒSIT LEGAL:	DL B 16410-2019

CONTINGUTS

RESUM DE L'ANY	4
DESTACATS CIENTÍFICS	6
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
Recerca i Serveis Científics	24
Noves incorporacions	28
Premis	30
Investigadors/es ERC al CRG	31
DADES I XIFRES	32
INFORME FINANCER	38
AGRAÏMENTS	40



RESUM DE L'ANY

La Memòria Anual del CRG de 2018 descriu el progrés assolit per l'institut en relació amb les seves prioritats estratègiques i científiques, les persones i les plataformes tecnològiques que fan del CRG un lloc únic i vibrant per a la innovació i els nous descobriments científics.

Continuem avançant en les nostres prioritats estratègiques, especialment en la coordinació de l'Aliança de Centres Severo Ochoa i Unitats Maria de Maeztu (SOMMa), amb l'objectiu d'influir en la política científica espanyola i incrementar la visibilitat de la ciència a Espanya, impulsar la innovació a través de la creació d'una nova companyia *spin-off*, Seqera Labs, i promoure una cultura en ciència oberta a través de nombroses activitats de participació ciutadana i d'educació. Per últim, però no per això menys important, vam crear un nou centre de formació que compta amb instal·lacions bioinformàtiques completament equipades, on acollim estudiants i instructors de tot el món. En el nucli de la nostra estratègia hi ha una ciència d'excel·lència impulsada per científics de prestigi internacional, que compta amb el suport de tecnologies d'avantguarda i d'un equip d'administració i de suport a la recerca compromès i efectiu.

OBJECTIUS ESTRATÈGICS

SOMMa es llança oficialment a l'octubre de 2017. Al 2018, les activitats de l'aliança se centraren en influenciar la política científica espanyola per salvaguardar la competitivitat de la ciència a Espanya, promoure la visibilitat dels centres i unitats d'excel·lència, i arribar a la societat a través de l'organització de la tercera edició de la conferència 100xCiència (Madrid, 15 de novembre). Al març de 2018, l'aliança presentà l'"Informe SOMMa: accions necessàries per salvaguardar la competitivitat de la ciència", que instava als polítics espanyols a eliminar les barreres que obstaculitzen l'activitat de les organitzacions de recerca i les universitats del país. L'aliança s'ha convertit en una eina molt poderosa per influir en la política científica.

Com a part del nostre compromís per impulsar la innovació, vam llançar amb èxit una nova companyia *spin-off*, Seqera Labs, per a comercialitzar el programari de codi obert NextFlow, que donarà suport i serveis per garantir la reproductibilitat en el càlcul intensiu de dades. De manera similar, Microomics, una empresa creada a finals de 2017, que ofereix serveis de consultoria sobre el microbioma, està desenvolupant la seva activitat amb èxit i té previst arribar al llindar de rendibilitat a meitat de 2019, gràcies al suport continuat del CRG durant el 2018.

Continuem esforçant-nos per desenvolupar una cultura i bones pràctiques en Ciència Oberta. Les publicacions en Accés Obert del CRG arribaren gairebé al 70% i hem començat a treballar en una política de gestió de dades de recerca obertes juntament amb d'altres instituts de Catalunya. Estem promovent activament diverses iniciatives per implicar els ciutadans en la nostra recerca: la segona edició del projecte de ciència ciutadana "Treure la Llengua" i el desenvolupament d'un joc de taula col·laboratiu que conté els resultats d'aquest projecte; i el projecte H2020 ORION sobre Ciència Oberta, que inclou el llançament del nou projecte de ciència ciutadana GENIGMA. La igualtat de gènere és una altra de les iniciatives clau. Hem implementat un pla d'igualtat de gènere en col·laboració

amb el projecte europeu LIBRA, coordinat pel CRG. Com a resultat, en els darrers tres processos de selecció de caps de grup júnior, tres dels cinc caps de grup contractats pel CRG són científiques excel·lents.

CIÈNCIA

Aquest any, estem orgullosos dels notables descobriments realitzats pels científics del CRG per impulsar el concepte de biologia integrativa, dilucidant importants mecanismes genètics i moleculars relacionats particularment amb la reprogramació cel·lular, les cèl·lules mare embrionàries, i l'esclariment dels orígens de la regulació gènica en vertebrats. Alguns dels avenços més significatius es descriuen a l'apartat de Destacats Científics d'aquest informe. El CRG participa en diversos projectes col·laboratius internacionals, inclosa la iniciativa LifeTime (Marti-Renom, Heyn, Di Croce, Bertero, Lligadas), liderada per un consorci multidisciplinari, distribuït en 18 països europeus, que té com a objectiu revolucionar l'atenció sanitària mitjançant la comprensió i la predicció de com les cèl·lules canvien a mesura que envol·leixen i progressen cap a la malaltia. També vam rebre finançament de la Chan Zuckerberg Initiative per participar en el projecte 'Human Cell Atlas' (Heyn), i un prestigiós ajut ERC Synergy de 8,3 M€, per dilucidar l'origen i la progressió de la leucèmia ('BCLLAtlas'), liderat per Gut i Heyn, en col·laboració amb l'IDIBAPS. Altres projectes liderats per científics del CRG són la xarxa de formació interdisciplinària europea encapçalada per Di Croce per investigar com el genoma s'organitza en el temps i la seva relació amb la salut i la malaltia ('ChromDesign'); i dos ajuts ERC Proof of Concept per explorar potencials aplicacions clíniques de resultats recents del CRG sobre càncer de mama i pneumònia, respectivament (Beato i Serrano). També és important destacar que un projecte europeu coordinat pel CRG, MycoSynVac, fou seleccionat juntament amb 19 projectes més per a ésser presentat al Parlament Europeu. El CRG acull l'Arxiu Europeu de Genomes i Fenomes (EGA) juntament amb el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). Al 2018, l'EGA es va establir com a repositori central per a la preservació i la compartició segures de dades genòmiques i fenotípiques humanes, participant en diversos projectes finançats amb fons europeus, en especial en el European Open Science Cloud, així com en diverses associacions amb Canadà, i en la Global Alliance for Genomics and Health, com a projecte impulsor.

PERSONES

El nostre col·lectiu de caps de grup i d'unitat és veritablement internacional i altament multidisciplinari. Al 2018, vam donar la benvinguda a tres nous caps de grup: dos caps de grup júnior, l'Eva Novoa, procedent del Garvan Institute of Medical Research, a Sidney, Austràlia, que treballa sobre la regulació gènica, i la Donata Weghorn, procedent de la Harvard Medical School, als EUA, centrada en l'evolució del càncer; i el cap de grup sènior, Jorge Ferrer, procedent de l'Imperial College London, al Regne Unit, que estudia la diabetis humana. D'altra banda, vàrem acomiadar amb els nostres millors desitjos als caps de grup júnior Stephan Ossowski i Eulàlia Martí, que s'han traslladat a les seves noves posicions com a cap de grup júnior a la Universitat de Tübingen, i com a professora associada a la Universitat de Barcelona, respectivament.

TECNOLOGIA

Les plataformes tecnològiques del CRG són instrumentals per donar serveis als nostres propis investigadors i a la comunitat científica local i internacional, així com per al desenvolupament de nous mètodes i protocols. Al 2018, la Unitat de Proteòmica CRG/UPF fou reconeguda com a nou node de la Infraestructura Científica i Tecnològica Singular (ICTS) 'IOT', de la qual ja formaven part el CNAG-CRG (Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica) i el COS (Centre for Omics Sciences) a Reus. Aquesta infraestructura té com a objectiu convertir-se en un focus de tecnologia per a l'anàlisi integrat d'òmiques.

Aquest any, la direcció i l'administració han invertit esforços significatius en accions orientades a millorar i afrontar el canvi i creixent marc regulador en ciència, així com un context polític complex i incert i les limitacions pressupostàries associades. Fem tot el possible per aconseguir un marc adequat per als instituts públics de recerca amb regulacions específiques per a la ciència, i per incrementar els pressupostos progressivament, necessaris per recolzar la imparable velocitat del nostre entorn científic.

El 2019 ja està prenent forma com un any replet de reptes, però molt prometedor, amb descobriments científics fascinants, noves cares, tecnologies disruptives i èxits per a la comunitat del CRG i més enllà. El CRG continua essent un lloc únic i dinàmic.



Luis Serrano

Director

DESTACATS
CIENTÍFICS



Amfioxos, o llancetes.
Crèdits: Vincent Moncorgé.

EL PATI D'ESBARJO DE L'EVOLUCIÓ

Una petita criatura marina esclareix els canvis genètics que impulsen l'evolució.

Anem d'excursió a uns dos-cents quilòmetres seguint la costa de Barcelona cap al nord, evitant les platges i els parcs d'oci de la Costa Brava, en direcció a la frontera francesa i el petit poble coster de Banyuls-sur-Mer. És aquí, en les aigües poc profundes del Mediterrani, on trobem els nostres subjectes científics.

Furga a la sorra i trauràs un grapat de petits i punxeguts animallets coneguts com llancetes (també anomenats amfioxos, del grec 'esmolat pels dos extrems'), que s'assemblen a les fines i saboroses anxoves que també viuen per aquí. Tot i que pugui compartir la mateixa aparença que aquests petits i ossuts peixets, l'amfiox és un tipus d'organisme més simple.

Els vertebrats com els peixos, les aus i els mamífers tenen una espina òssia que protegeix la llarga medul·la espinal que tenen al llarg del dors. Mentre que comparteixen el mateix esquema corporal bàsic i disposen d'un nervi central (protegit per un tub gruixut conegut com corda dorsal), a l'amfiox li manca aquesta estructura òssia protectora, fet que el converteix en un cordat sofisticat, més que no pas en un vertebrat simple. De fet, és un dels parents vius més propers dels animals amb espina dorsal, i es creu que és el més semblant que tenim avui dia a un antic avantpassat vertebrat.

Les inusuals característiques de l'amfiox i la seva propera relació amb vertebrats més complexos han fascinat als biòlegs evolutius durant més de 150 anys, situant a aquestes inusuals criatures en el punt central de l'arbre de la vida.

L'amfiox ha entrat amb fermesa en el segle XXI gràcies a un rellevant estudi [publicat a la revista Nature](#) per l'investigador del CNRS Héctor Escriva, José Luis Gómez-Skarmeta del Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, i el cap de grup del CRG Manuel Irimia. Els investigadors han estat combinant enormes conjunts de dades de prop de 100 mostres distintes de teixits d'amfioxos –incloses nou parts del cos per separat i 16 estats del desenvolupament, des d'un ou fins a un adult– per a crear el plànol molecular més detallat de l'espècie fins a l'actualitat, mapant exactament com els gens s'activen i desactiven per a crear aquest cos en forma d'agulla.

"La bellesa d'aquest article és que vàrem reunir tots els tipus de dades distintes –ADN, regulació gènica i activitat- a més de teixits diferents, fet que realment captura tota la complexitat," diu Irimia. "El repte fou que es tractava d'una quantitat gegantesca d'informació –certament és el conjunt de dades més gran que he tingut mai a les meves mans."

Un cop que l'equip disposà de tota la informació junta, es posaren a treballar comparant patrons i el control de l'activitat gènica en amfioxos amb diverses espècies de vertebrats, inclosos peixos, granotes i pollastres, ratolins i humans, cercant pistes sobre com les coses canviaren un cop que els dos grups se separaren en els inicis de l'evolució.

A nivell genètic, existeixen diferències clau entre amfioxos i vertebrats. En algun punt del passat, quan els dos grups se separaren, el genoma complet dels primers vertebrats es duplicà dues vegades. Això creà la ingent quantitat de material genètic amb què l'evolució treballa, generant un ventall gegantesc d'innovacions evolutives sobrecol·lidores i meravelloses en les espècies de tot el món.

Mentrestant, el genoma de l'amfiox continuà evolucionant lentament i ferma, de manera gradual, acumulant petits canvis més que no pas duplicacions dramàtiques. A més de tenir només un únic conjunt inicial de gens, a l'amfiox també li manquen molts dels complexos controls genètics que es troben en els vertebrats.

Els investigadors descobriren que mentre que els 'interruptors de control' bàsics que activen i desactiven els gens s'han preservat tant en els amfioxos com en animals més complexos, els vertebrats han evolucionat a través de moltes més capes de complicats circuits de regulació que permeten una activació molt més precisa de gens per a una varietat més àmplia de finalitats.

És com la diferència entre un interruptor de llum simple connectat només a una bombeta, que només es pot encendre o apagar, i un complicat sistema d'il·luminació de la llar connectat per Wifi que pot crear tots els tipus d'ambients en qualsevol punt de la casa.

Un altre dels descobriments clau de l'estudi explica el que succeí després que el genoma dels primers vertebrats es dupliqués dues vegades, i produís quatre còpies de cada gen. Durant més de 50 anys, els investigadors sospitaren que aquesta bonança genètica conduïa a còpies individuals de gens que es tornaven més especialitzats en les seves funcions en els vertebrats –per exemple, només essent actius al cervell o en un cert punt del desenvolupament de l'embrió.

Per primer cop, gràcies al gegantesc conjunt de dades creat per Irimia i els seus col·legues, ara podem demostrar que això és així. Tanmateix, de forma contrària al sentit comú, descobriren que els gens que estan més restringits en la seva ubicació d'activitat, han evolucionat controls molt més complexos que els gens que estan actius de manera més general en el cos.

"Mitjançant la creació d'aquests plànols genètics i moleculars detallats, i en comparar-los amb d'altres espècies, hem estat capaços de destapar les capes de regulació que han evolucionat en el temps i comprendre els controls genètics únics que sorgiren en els vertebrats per donar lloc a les seves formes corporals més complexes," explica Irimia.

"Podem pensar en l'aparició dels vertebrats com en una 'evolució sense límits'. Les duplicacions del genoma no només incrementaren el nombre de gens amb què aquests organismes poden jugar, sinó que també evolucionaren interruptors de control molt més complexos i especialitzats –fet que ha demostrat ser fonamental en l'origen d'aquests animals."



OBRA DE REFERÈNCIA:

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 È, 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 PERSONALITAT EN UN TUB

Un experiment de ciència ciutadana permet mapar els microbis bucal d'Espanya

Nhi ha més al teu cos que cèl·lules humanes. Cadascun de nosaltres acull trilions de bacteris, fongs i d'altres organismes microscòpics de més de 10.000 espècies diferents, col·lectivament coneguts com 'el microbioma', que creixen en qualsevol racó possible, des de les suaus extensions de la nostra pell als pudents i foscos conductes de l'intestí.

El microbioma és un dels temes més candents de la biologia en aquests moments, amb investigadors d'arreu del món competint per comprendre les connexions entre les diferents poblacions de bacteris que habiten el cos de cada persona i la seva salut. Així que quan en Toni Gabaldón i el seu equip del grup de Genòmica Comparativa del CRG s'asseguren a dissenyar un fascinant projecte de ciència ciutadana a nivell nacional per a adolescents, recollint i analitzant mostres de bacteris d'estudiants de batxillerat d'Espanya, semblava un pla perfecte.

Enlloc de demanar als adolescents que recollissin mostres de femta o de la seva pell, a l'equip d'en Gabaldón se'ls va ocórrer la idea d'analitzar la saliva, amb l'objectiu d'obtenir una imatge del conjunt de bacteris que hi ha a la boca. Molt pocs investigadors havien estudiat el microbioma oral, i això oferia el potencial d'obtenir nous resultats científicament rellevants, i així va néixer [Saca La Lengua](#).

"Es tractava d'una forma poc convencional de desenvolupar un projecte científic, però volíem trobar alguna cosa que combinés la genòmica, la bioinformàtica i la participació ciutadana, i que respongués preguntes científicament interessants i clínicament rellevants," explica Gabaldón. "Les mostres de saliva són fàcils de recollir i no hi havia gairebé res sobre el microbioma oral dels adolescents, així que vam veure un bon nínxol."

L'equip de Saca la Lengua llogà una autocaravana, la folrà de vinils de colors brillants en forma de bacteris i emprengué un viatge de tres mesos per instituts de batxillerat de tota Espanya (fins i tot dormint a l'autocaravana algunes nits), donant xerrades sobre recerca genòmica, bioinformàtica i carreres científiques.

El més destacable és que els investigadors treballaren amb els estudiants per recollir 2.000 tubs plens de saliva, i els ensenyaren com centrifugar els tubs en una centrifugadora per recollir els bacteris, i per després emmagatzemar-los en fred fins que es poguessin enviar al CRG per a l'extracció de l'ADN, la seqüenciació i l'anàlisi.

A més de donar la seva saliva a la ciència, també s'implicà els estudiants per a què contribuïssin a desenvolupar d'altres parts del projecte –per exemple, en un qüestionari sobre la seva dieta, hàbits d'higiene i salut– per esbrinar si algun d'aquests factors tenia alguna influència en els tipus de bacteris que vivien a les seves boques.

“Evidentment, es tractava d'adolescents, així que tenien les seves pròpies idees sobre el que era important per a ells. Per exemple, volien saber si tenir un *piercing* a la llengua podia tenir un efecte en el seu microbioma,” diu Gabaldón.

De tornada al CRG, els investigadors empraren una tècnica anomenada 'barcoding' per identificar les diverses famílies de microbis que estaven presents en cada mostra de saliva, centrant-se en la seqüència d'un sol gen que es troba en tots els tipus de bacteri. Al final, 1.555 de les mostres recollides foren de suficient qualitat per obtenir un bon resultat, el que proporcionà una lectura dels nivells relatius de centenars de grups diferents de bacteris a la boca de cada persona.

A continuació, Gabaldón i el seu equip creuaren aquests perfils amb dades que havien recollit en els qüestionaris dels estudiants i amb més informació general sobre les poblacions en diferents parts d'Espanya. Tot i que no trobaren diferències significatives entre els microbiomes orals dels adolescents vivint en ciutats en comparació amb els que vivien en zones més rurals, van aparèixer algunes correlacions intrigants: per exemple, els estudiants que s'havien fet petons amb algun/a company/a tendien a tenir una proporció més àmplia d'espècies bacterianes a la boca, mentre que persones que utilitzaven amb freqüència col·lutoris bucals tendien a tenir una proporció més alta de bacteris 'dolents'. També s'adonaren que el microbioma dels professors eren molt diferents als microbiomes dels seus estudiants, el que probablement reflecteix diferències en els hàbits alimentaris i d'ingestió de líquids –els adolescents mengen més dolços, masteguen xiclet i beuen refrescos, mentre que els professors preferien el cafè i l'alcohol.

Fent un repàs, els investigadors descobriren un patró més important que sorgia de les seves dades. S'adonaren que les col·leccions de bacteris es dividien en dos grups diferents, anàlegs a dos tipus diferents d'ecosistema a la boca. De manera més intrigant, alguns grups bacterians mostraven distribucions geogràfiques que semblaven seguir el mapa de diversos sistemes de canalització d'aigua a Espanya, que eren la font de l'aigua de l'aixeta al país, i que contenien diferents mesclures de sals i metalls.

Podien els components químics de l'aigua de l'aixeta local tenir un efecte en els tipus de bacteris creixent a la boca de cada estudiant?

“Revisarem les bases de dades de la composició de l'aigua a Espanya i descobrirem que la composició de l'aigua de l'aixeta era un dels vincles més forts per a la composició del microbioma oral,” explica Gabaldón. “Això té molt de sentit –bevem molta aigua, cuinem amb aigua i ens rentem les dents amb aigua. Certs tipus de bacteris creixen de forma diferent en resposta a les sals específiques, així que sembla probable que l'aigua de l'aixeta pugui tenir un efecte a llarg termini sobre el microbioma.”

L'equip publicà els resultats del seu estudi inicial a la revista *Microbiome* i expandiren el projecte a una segona fase. Després dels adolescents, els investigadors recolliren saliva de 2.000 persones més de totes les edats de públic general, i treballaren amb grups de pacients per incloure mostres de persones amb diferents malalties, com la fibrosi quística, síndrome de Down i celiaquia.

No es tracta només dels potencials beneficis públics derivats d'una millor comprensió dels microbis de les nostres boques i com afecten a la nostra salut, sinó que aquests simples tubs de saliva també han tingut un gran impacte en els investigadors implicats en el projecte.

“El projecte canvià moltes coses per mi,” diu Gabaldón. “Com a científic, estàs acostumat a veure coses des d'una perspectiva, que està influenciada per tot el que has après abans i totes les teves idees, però escoltar des de fora el que pensen d'altres –totes les preguntes que fan sense un coneixement previ– realment obre la teva ment.”

“Aquestes són les coses que li interessen a la gent i que els preocupen. Cadascun de nosaltres treballa hores extra en aquest projecte, des dels estudiants de doctorat fins als tècnics, però tots estem molt contents perquè dóna un propòsit més gran a la nostra feina del dia a dia.”



OBRA DE REFERÈNCIA:

Willis JR, González-Torres P, Pittis AA, Bejarano LA, Cozzuto L, Andreu-Somavilla N, Alloza-Trabado M, Valentín A, Ksiezopolska E, Company C, Onywera 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.



PREPARATS PER A L'ACCIÓ

Els gens estan preparats a la 'graella de sortida', esperant per entrar en acció per construir un embrió.

És el dia de la Gran Carrera. Tots els cotxes estan alineats a la graella de sortida amb els seus motors accelerant i els pneumàtics agafant-se a l'asfalt, esperant el senyal de sortida. Els llums canvien i la majoria dels cotxes surten disparats pel circuit enmig d'un núvol de fum i pneumàtics que grinyolen, mentre alguns pilots desafortunats s'han quedat parats i hauran de retirar-se de la cursa.

El món de les curses de cotxes, desbordant d'adrenalina, pot semblar molt llunyà dels complexos processos moleculars que transformen un únic òvul fertilitzat en un embrió, però no per això són menys emocionants.

En els primers dies del desenvolupament, l'embrió d'un mamífer, com ara un humà o un ratolí, no és més que una petita bola de cèl·lules mare, cadascuna amb el potencial de convertir-se en un dels centenars de tipus de cèl·lules que conformen el cos.

En aquesta fase, la vida es mou de pressa. Les cèl·lules es multipliquen veloçment i han de prendre decisions ràpides sobre si seguir un destí cel·lular o un altre. Aquestes eleccions les realitzen un conjunt de gens que estan controlats per promotors bivalents –interruptors de control genètic bidireccionals que estan preparats tant per a activar-se en el desenvolupament primerenc i impulsar ràpidament alts nivells d'activitat gènica, com per a desactivar-se i apagar el gen completament.

Els investigadors havien descobert prèviament que existeixen tipus oposats d'etiquetes químiques, coneguts com a modificacions d'histones, que estan presents en aquests interruptors bidireccionals –un que diu al gen ENDAVANT (activa't), i l'altre que actua com un senyal repressiu d'STOP. Les etiquetes actives les estableix una molècula anomenada MLL2, mentre que els senyals de silenci els estableixen les proteïnes Polycomb.

A l'inici del desenvolupament aquests senyals d'STOP i ENDAVANT estan perfectament equilibrats, i mantenen el gen situat i preparat per entrar ràpidament en el patró correcte d'activitat gènica, ja sigui actiu o inactiu, com un cotxe de curses a la línia de sortida.

Per saber més sobre la interacció entre els dos tipus de senyals als interruptors, Luciano Di Croce, cap de

grup al CRG, formà equip amb en Marc A. Martí-Renom al CNAG-CRG i Ali Shilatifard a la Northwestern University de Chicago, i publicaren els seus descobriments a la revista *Nature Genetics*.

És òbviament molt difícil estudiar els primers instants del desenvolupament a l'úter d'un animal viu, així que els investigadors empraren cèl·lules mare embrionàries de ratolí cultivades al laboratori. Sota condicions òptimes, aquestes cèl·lules creixeran en petits grups coneguts com a cossos embrioides.

Tot i que aquests grups de cèl·lules no són exactament el mateix que un embrió real en fase de creixement procedent d'un òvul fertilitzat –i mai seran capaços de convertir-se en un nadó de ratolí– plasmen algunes de les decisions primerenques i canvis en l'activitat gènica que es produeix durant el desenvolupament, i que estan impulsats per gens controlats per interruptors bivalents.

Mitjançant l'ús de tècniques d'enginyeria genètica, els científics eliminaren MLL2 de les cèl·lules mare embrionàries. Això erradicà tots els senyals d'activació dels interruptors gènics bivalents i només deixà els senyals d'STOP, inclinant significativament l'equilibri a favor de l'apagat dels gens.

Com podia esperar-se, molts gens importants per al desenvolupament no s'activaren quan ho havien de fer i les cèl·lules modificades no eren capaces de créixer en els cossos embrioides. Observant amb més deteniment la ubicació d'aquests gens dins del nucli, els investigadors descobriren que aquests gens havien estat traslladats a regions que estan usualment associades amb gens inactius.

"Descobrírem que el canvi en l'equilibri de les modificacions d'histones en aquests promotors, tenia efectes profunds en l'activitat gènica i en l'estructura del genoma," explica Di Croce.

"Gens que normalment havien d'activar-se s'empaquetaven en àrees que contenien gens silenciats i que normalment no es necessiten en aquestes cèl·lules –és l'equivalent genètic d'aparcar un cotxe al garatge si no penses conduir més," afegeix Martí-Renom.

Hi va haver quelcom més inusual sobre els gens amb interruptors bivalents en cèl·lules sense MLL2, en què l'equilibri dels senyals s'havia inclinat cap a STOP. En cèl·lules embrionàries normals, els gens altament actius formen un cercle, de manera que les parts inicials i finals estan molt a prop. Això significa que la maquinària de lectura de gens pot saltar ràpidament des del final fins al principi per començar de nou, com un cotxe de curses donant voltes i més voltes a un circuit.

Però en les cèl·lules sense MLL2, les parts inicials i finals dels gens estaven molt separades, i es feia difícil aconseguir nivells molt alts d'activitat gènica, fet que revelava una altra via en què els gens que normalment haurien d'estar preparats per a l'acció estaven silenciats.

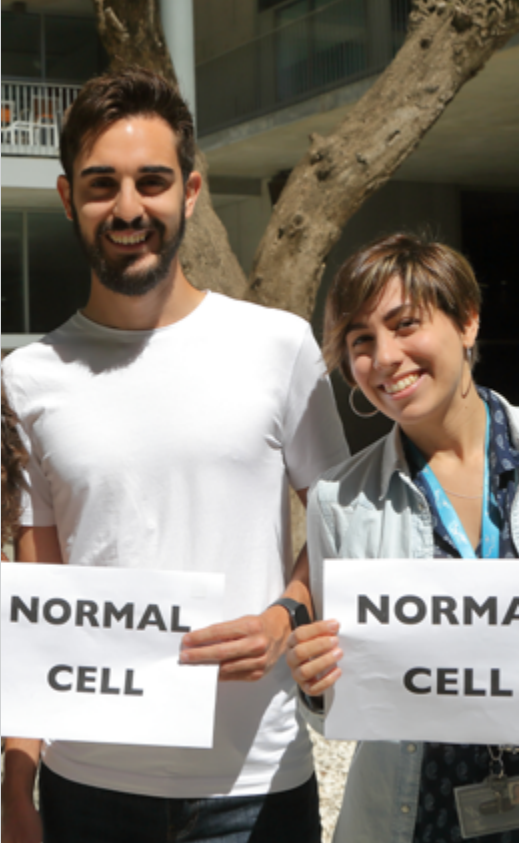
En resum, els descobriments de l'equip comencen a esclarir la complexa interacció entre les modificacions d'histones i l'organització tridimensional dels gens en els estadis més primerencs del desenvolupament, quan les cèl·lules prenen decisions molt ràpid sobre què fer per a construir un embrió. També existeixen implicacions per comprendre què pot haver funcionat malament quan el desenvolupament es torça, i provoca l'avortament o defectes de naixement, i en malalties en què està implicada l'activitat gènica trastornada, com el càncer.

"Ara sabem més sobre el paper de les modificacions d'histones en els promotors bivalents i per què són importants per a una activació òptima dels gens," diu Di Croce. "Està clar que és necessari que hi hagi un equilibri entre marcadors actius i repressius per mantenir la conformació circular i que es produeixi una activació ràpida, i ara comprenem què succeeix quan l'equilibri canvia."



OBRA DE REFERÈNCIA:

Mas G, Blanco E, Ballaré C, Sansó M, Spill YG, Hu D, Aoi Y, Le Dily F, Shilatifard A, Martí-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.



MALES COMPANIES

Molècules hiperactives s'alien per causar problemes

El càncer de pàncrees és una mala notícia. La malaltia sovint es detecta massa tard, a causa d'una manca, un cop s'ha estès de manera agressiva pel cos, i menys d'una de cada deu persones sobreviu més enllà dels cinc anys després del diagnòstic —una xifra que gairebé no ha canviat en dècades.

Ara, la Susana de la Luna i el seu equip de Senyalització i Regulació Gènica al CRG sembla que han descobert una part important del trencaclosques del càncer de pàncrees.

La investigació de de la Luna se centra en un grup de cinc proteïnes vinculades denominades quinases regulades per tirosina d'especificitat dual (en anglès DYRKs), que envien senyals a l'interior de les cèl·lules enganxant petites etiquetes químiques en d'altres proteïnes, bé per animar-les a actuar o bé per desactivar-les.

Les DYRKs semblen ser molècules multiusos amb un ampli espectre de funcions cel·lulars, com ara l'**activació de gens**, mitjançant el control de la proliferació cel·lular, o la modificació d'altres proteïnes importants per a què les cèl·lules duguin a terme treballs específics al cos.

Una en particular —DYRK1A— sembla ser molt important per al desenvolupament de cèl·lules nervioses del cervell. Així que fou una gran sorpresa quan també aparegué en cèl·lules de càncer de pàncrees.

“De la Luna uní esforços amb la Cristina Fillat —una investigadora puntera en càncer de pàncrees a l'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), al costat de l'Hospital Clínic, al cor de Barcelona, qui s'havia adonat que algunes mostres de tumors pancreàtics presentaven alts nivells de DYRK1A i, en canvi, aquesta molècula no apareixia en teixits sans.

“Això ens va sorprendre perquè la sobre-expressió de DYRK1A atura la proliferació de les cèl·lules, així que la seva presència en cèl·lules cancerígenes resultà molt inesperada,” diu de la Luna. “Així doncs, realment volíem saber què estava succeint.”

Per descobrir-ho, de la Luna i el seu equip reduïren o eliminaren DYRK1A de les cèl·lules de càncer de pàncrees cultivades al seu laboratori, ja fos mitjançant l'ús d'enginyeria genètica o a través d'una subs-

tància anomenada harmina. De manera enigmàtica, ambdós tractaments alentiren el creixement de les cèl·lules, i també reduïren la seva capacitat de moure's i estendre's.

Per traslladar aquests resultats de la placa de Petri a la vida real, el grup de Fillat provà la mateixa estratègia en ratolins amb càncer de pàncrees, fet que incrementà el seu temps de supervivència de forma significativa en comparació amb animals que no havien estat tractats. En observar amb més deteniment, els investigadors descobriren que els nivells de dues quinases de senyalització impulsors de càncer –EFGR i MET– també es reduïren juntament amb DYRK1A.

Els seus descobriments, [publicats a la revista Gut](#), suggereixen que les tres proteïnes s'uneixen a l'interior de les cèl·lules cancerígenes, i formen una banda de 'nois dolents' que prenen el control cel·lular i impulsen el creixement tumoral.

"Ens adonàrem que DYRK1A s'unia amb aquestes quinases i les estabilitzaven, de manera que podien enviar senyals que donaven ordres de proliferar a les cèl·lules cancerígenes," diu. "En reduir DYRK1A també es reduïen tant EFGR com MET –dos pel preu d'una!

Tot i que l'harmina no és adequada per al seu ús en pacients humans, a causa dels seus efectes secundaris, els descobriments de de la Luna i Fillat han generat molta excitació, ja que els fàrmacs dissenyats per bloquejar DYRK1A podrien esdevenir un nou tractament útil per al càncer de pàncrees, potser en combinació amb teràpies de bloqueig d'EGFR o MET.

Tanmateix, els fàrmacs de bloqueig de DYRK no serien adequats com a tractament universal per a tots els tipus de càncer. Tot i que DYRK1A impulsa el creixement del càncer de pàncrees i d'altres tipus de càncer, com ara tumors cerebrals, podria jugar un paper protector contra el càncer en d'altres tipus de càncer diferents. Aquesta capacitat dual pot semblar confusa, però com explica de la Luna, tot depèn de quines proteïnes s'hagin unit a l'equip.

"Treballem amb la idea que tot depèn del context i de les proteïnes amb què DYRK1A treballi en aquest tipus específic de cèl·lula – de vegades això és bo, i d'altres és dolent," diu.

"Això posa de manifest la importància de comprendre la composició molecular d'un tumor abans de decantar-se per un tractament, per saber si estem tractant amb un equip 'bo' amb el suport de DYRK1A, que impedeix el creixement cel·lular d'un tumor, o amb un equip 'dolent' que el promou."

Els investigadors estan estudiant ara organoides pancreàtics –petits 'mini-pàncrees' cultivats al laboratori a partir de mostres tumorals humanes– per provar nous fàrmacs i combinacions que podrien resultar prometedores. Existeix un interès creixent en els inhibidors de DYRK en laboratoris acadèmics i en empreses farmacèutiques, així que de la Luna espera que aviat trobaran algun tractament potencial per iniciar assajos clínics.

Finalment, existeix una agradable simetria en el fet que el fort i positiu equip format per la col·laboració entre de la Luna i Fillat hagi contribuït a destapar el pernicios equip de proteïnes en acció a les cèl·lules de càncer de pàncrees.

"Cap dels nostres laboratoris hauria pogut fer això per separat, i aquest estudi conjunt és molt més que la suma de les seves parts," diu de la Luna. "Els nostres equips són molt diferents –el nostre és molecular, mentre que el de la Cristina s'enfoca en teràpies contra el càncer– però tenim perspectives complementàries sobre el problema. Ara hem sol·licitat un ajut conjunt per fer avançar la nostra col·laboració, i estem molt emocionades per veure el que descobrirem juntes en el futur."



OBRA DE REFERÈNCIA:

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 TENSIÓ

Com mantenir la forma i la tensió en el teixit ràpidament canviant d'un embrió de mosca de la fruita

És possible que faci menys d'un mil·límetre de llarg i només tingui un dia de vida, però a l'embrió d'una mosca de la fruita passen moltes coses quan es doblega i s'aplega per prendre forma. Fines làmines de cèl·lules (epitelis) estan en moviment, embolcallant-se al voltant de l'embrió en forma oval i tancant-se al llarg del dors.

Aquest procés, conegut com a tancament dorsal, funciona una mica com quan tanques la cremallera d'una maleta. És una fase essencial en la trajectòria de l'embrió, des de l'òvul fertilitzat fins a la larva serpentejant, i és una font d'inacabable fascinació per a en Jérôme Solon i el seu equip al CRG.

Fa uns anys, Solon **realitzà un important descobriment** que revelà que un dels factors impulsors d'aquesta cremallera biològica procedeix de les cèl·lules que hi ha al buit (conegudes com la amnioserosa) que s'encongeixen i moren. La resta procedeix de cables de robustes molècules conegudes com actina i miosina –actomiosina- que connecten les cèl·lules que envolten el buit a la superfície de l'embrió i les ajunten.

Tanmateix, tot i que Solon i el seu equip ja havien descobert com aquestes cèl·lules podien generar les forces, existia un altre misteri que esperava a ésser resolt.

Tot i que aquestes làmines epitelials es mouen tota l'estona a mesura que les seves cèl·lules van canviant de mida, forma i número, la superfície sempre es manté llisa i tibant, sense arrugues molestes, buits entre cèl·lules o espais a les vores de les cèl·lules causats per una pressió excessiva. Això suggereix que la forma de la cèl·lula i la tensió a la làmina tissular s'ajusta d'alguna manera per a què es mantingui igual. Així doncs, què està passant?

Per esbrinar-ho, l'equip de Solon realitzà un simple experiment que ningú no havia dut a terme abans: prengueren alguns embrions de mosques de la fruita i els premsaren, amb molta cura, entre fines peces de vidre. La pressió sobre els embrions estira la seva coberta epitelial, i l'eliminació de la pressió provoca que les làmines tissulars s'ondulin momentàniament, abans de tornar a allisar-se.

"Ens adonàrem que la resposta devia ésser a les connexions entre cèl·lules individuals," diu. Aquestes unions estan fetes de conjunts de la molècula adhesiva cadherina, que forma petites cadenes amb l'ajut de filaments d'actomiosina. S'ha de destacar que aquestes unions poden allargar-se o acurtar-se ràpidament afegint o traient molècules si és necessari.

"La nostra idea era estrènyer i estirar embrions per veure què succeïa en les unions entre les cèl·lules quan les posàvem juntes o les separàvem," diu Solon. "Això requereix una precisió minuciosa, ja que parlem d'una mil·lèsima de mil·límetre: si estrenys massa, l'embrió explotarà, i si estrenys poc, no veuràs res.

En observar amb deteniment el que succeïa en les unions quan estrenyien o alliberaven la pressió en els embrions, Solon i el seu equip s'adonà que les longituds de les connexions de les cèl·lules canviaven ràpidament. Els seus resultats mostren que la tensió entre cèl·lules es manté ajustant ràpidament la longitud de la unió per adaptar-se al nivell d'elongació.

"Si la connexió es tensa massa, la cèl·lula aporta més actomiosina per estirar-ho i ajuntar-ho tot un altre cop. I si és massa flexible i fluixa perquè les cèl·lules s'amunteguen, alguna de les unions s'elimina per a què es pugui restaurar la tensió correcta," explica.

Per comprendre com funciona, imagina't una cadena de gent agafada de la mà en una superfície canviant i elàstica, on tothom intenta mantenir una tensió estable. Si es distancien massa i la cadena corre el risc de trencar-se, poden cridar a alguns amics més i agafar-se amb força per mantenir la cadena forta i robusta. Però si comencen a amuntegar-se massa junts, els amics extra hauran de deixar la cadena.

"Estàvem molt emocionats quan vam veure la reacció de les cèl·lules –no esperàvem que fos quelcom tan impressionant, tenint en compte que era un experiment molt simple, però és sorprenent la velocitat a què les cèl·lules s'adapten mentre l'embrió canvia la seva forma," diu Solon. "En el nostre anterior article, mostràrem que les cèl·lules es contreïen per ajudar a tancar l'embrió i ara hem resolt el misteri sobre com garanteixen la seva forma i com mantenen la seva integritat mentre ho fan, que és mitjançant un reajustament constant de les unions entre elles."

Publicat a la revista *Developmental Cell*, aquest descobriment esclareix com els teixits mantenen la seva estructura durant la successió de canvis dinàmics que es produeixen durant el desenvolupament. D'altres investigadors han descobert processos similars en funcionament a l'epiteli d'altres organismes, com ara capgrossos en desenvolupament, fet que suggereix que són una part fonamental de la mecànica de la vida.

"Els embrions són tan dinàmics –és sorprenent les coses que succeeixen en qüestió de minuts, i sempre descobrim alguna cosa que no esperàvem sobre com les cèl·lules es mouen i responen a pressions externes," diu Solon. "És un sistema auto-organitzat increïble que pot suportar tot tipus de canvis, tot i que cada embrió pugui semblar igual. Penso que és realment impressionant."



OBRA DE REFERÈNCIA:

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.



DEFÉS LA MESCLA

Com distingir els subtils sabors moleculars d'una mescla biològica

Baixa La Rambla passejant –és el bulliciós boulevard que creua el centre de Barcelona- i trobaràs Escribà, una pastisseria centenària famosa per les seves estranyes i meravelloses creacions.

Quan menges un tros d'un pastís deliciós, pots deduir certa informació sobre els components principals –farina, sucre, crema, i potser un intens sabor a fruita o xocolata. Tot i això, probablement no series capaç d'identificar cadascun dels ingredients, especialment aquells que s'hi troben en petites quantitats.

Els científics s'enfronten a un repte similar quan intenten esbrinar les identitats i proporcions de tots els milers de components d'una mostra biològica complexa, com ara sang o un tumor, que contenen milers de molècules distintes.

Un manera d'aconseguir-ho és amb una tècnica anomenada espectrometria de masses, que identifica molècules segons la seva mida. En primer lloc, tots els components de la mostra s'escalfen fins que passen a fase gas (vaporitzar) i acumulen les càrregues elèctriques del solvent. Finalment, totes les molècules amb aquesta càrrega s'envien volant a un detector que mesura la mida (massa) i carreguen tot el que toquen proporcionant una lectura detallada de la llista completa d'ingredients d'una mostra biològica.

L'espectrometria de masses s'està convertint ràpidament en una eina poderosa per a la recerca biomèdica, ja que permet als investigadors mesurar amb precisió els nivells de molècules específiques en tots els tipus de cèl·lules i mostres –per exemple, monitoritzant els nivells de certes proteïnes a la sang que actuen com a senyals d'avís primerenques de malaltia o revelen el grau d'eficàcia d'un tractament en un pacient.

Però existeix un problema: moltes de les molècules més útils a nivell mèdic només estan presents en quantitats extremadament petites. Poden ometre's fàcilment si s'usa la tècnica més comuna d'espectrometria de masses (adquisició dependent de les dades), que examina les dades mitjançant el mostreig de subconjunts de totes les molècules en una mescla.

Si tornem a l'exemple del pastís deliciós, això és l'equivalent a intentar identificar tots els sabors i ingredients prenent un parell de petites mossegades, enlloc de fer-ho menjant-se el pastís sencer. No només és difícil distingir els sabors subtils, sinó que també existeix la possibilitat de perdre's completament trossos de xocolata, cristalls de caramel o bocins de fruita, que no estiguin distribuïts de manera uniforme.

Si ho traduïm a mostres de pacients, això significa que és possible observar diferents mostres del mateix pacient i obtenir una llista lleugerament distinta dels 'ingredients' moleculars cada cop.

Una alternativa és emprar un enfocament denominat adquisició independent de les dades (DIA, en anglès), que reuneix informació sobre cadascuna de les molècules en una mostra –l'equivalent a menjar el pastís sencer. Tanmateix, això genera una quantitat ingent de dades que pot resultar molt difícil d'analitzar, fet que implica que també es podrien passar per alt les molècules molt rares.

Un investigador i una investigadora de la Unitat de Proteòmica del CRG/UPF –Eva Borràs i Eduard Sabidó– han solucionat aquest problema amb un nou mètode anomenat DIA+, que descriuen en un article científic publicat a la revista *Analytical Chemistry*.

El descobriment clau es produí quan s'adonaren que podien treure partit al fet que l'espectròmetre de masses converteix cada molècula en dues versions, cadascuna amb una càrrega elèctrica distinta (2+ o 3+). Aquestes versions s'interpreten com a dos components químics separats, el que indica que les molècules rares semblen ser, fins i tot, més escasses del que realment són.

Només mitjançant la combinació de les dades d'ambdues versions, 2+ i 3+, de la mateixa molècula juntes, es concentra el 'sabor', i s'estimula el senyal fins al punt en què és possible detectar nivells molt baixos de químics rars de manera fiable i reproducible.

"Tothom que treballa en aquest cap té aquest problema i la majoria de gent està intentant solucionar-ho mitjançant la millora de la tecnologia," diu Borràs. "Enlloc d'això, decidirem pensar de forma diferent, revisitàrem els mètodes actuals i desenvolupàrem una nova via per operar l'espectròmetre de masses a través del mesurament d'aquestes partícules juntes."

"La informació hi és –tot químic sap que aquestes dues coses són el mateix, però ningú les ha posat juntes," afegeix Sabidó. "Sembla tan obvi, que ningú havia pensat a fer-ho abans."

Ell i el seu equip treballen ara amb metges a hospitals de Madrid i Barcelona per analitzar mostres de pacients que han rebut tractament per al càncer de mama i d'altres malalties. Esperen trobar molècules a la sang que puguin indicar el grau d'eficàcia probable d'un tractament específic en cada pacient i trobar senyals d'avís primerenques de recaiguda en el càncer.

"L'impacte de l'espectrometria de masses en biomedicina és enorme," diu Sabidó. "DIA ens permet observar totes les proteïnes presents en una mostra de manera consistent i fiable, fet vital en les aplicacions clíniques."

"Quan vam començar a presentar el nostre mètode en conferències, la gent ens deia que era molt elegant, que era agradable escoltar-lo," diu Borràs. "No és complicat i és fàcil d'aplicar, així que esperem que l'adoptin molts investigadors que treballen en aquest camp."

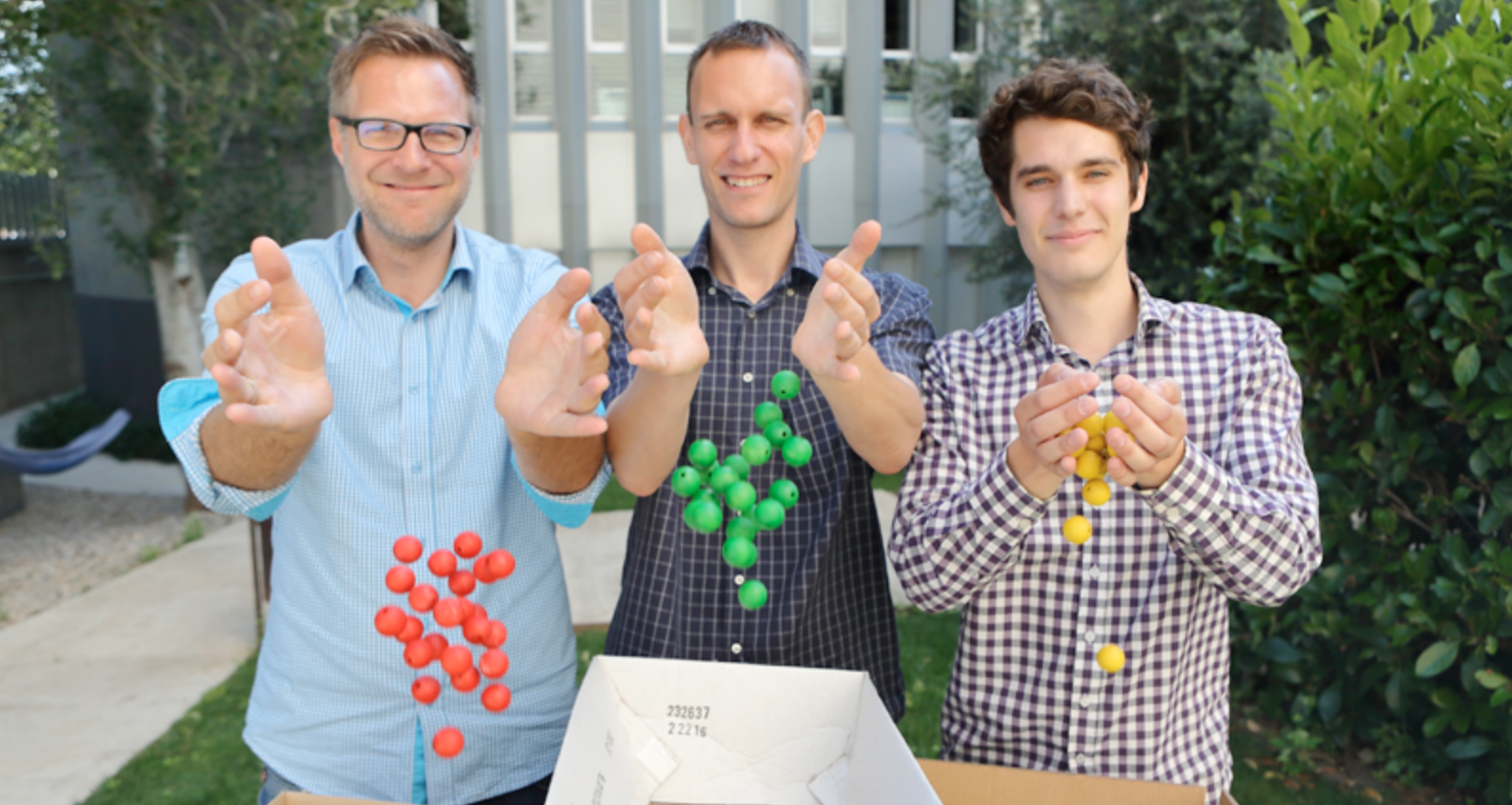


OBRA DE REFERÈNCIA:

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.



COM ELABORAR EL MAPA DE LA MENT D'UN RATOLÍ

Una intel·ligent eina computacional examina curosament dades de milions de cèl·lules alhora

Existeixen més de 200 tipus distints de cèl·lules en un animal com un ratolí o un ésser humà, des dels ossos fins a la sang i la pell, la melsa, el cor, els cabells i qualsevol cosa entremig.

Observa amb més deteniment, i la imatge es torna molt més detallada. Per exemple, existeixen almenys 10.000 tipus distints de cèl·lules nervioses al cervell –que se sumen als molts milions en total– cadascuna amb les seves particulars característiques i feines especialitzades.

Com a analogia, imagina una gran empresa internacional com ara un banc. Existeixen àmplies àrees de treball a l'organització –directors, administradors, comptables, membres del servei d'atenció al client, especialistes en comunicació, recepcionistes, personal de neteja, etc.- i els individus o els grups dins de cada equip poden, fins i tot, tenir una funció més especialitzada.

Dient simplement que totes aquestes persones son 'empleats de banca' no ens aporta res sobre com s'estructura l'empresa o com funciona. De manera similar, i per comprendre com funciona el cervell, necessitem fer una mapa detallat sobre com són aquestes cèl·lules, on estan i què fan.

Recents avenços tecnològics permeten als investigadors mesurar els patrons d'activitat gènica en cèl·lules individuals de qualsevol part del cos relativament de manera ràpida i fàcil, fet que genera enormes conjunts de dades de milers o fins i tot milions de cèl·lules.

Aquesta és la part fàcil. La part difícil és examinar curosament tota aquesta informació i distingir grups de cèl·lules específics que comparteixen el mateix perfil, el que significa que és probable que tinguin la mateixa funció al cos. Un dels problemes més grans és el fet que l'activitat gènica d'una cèl·lula individual és molt sorollosa i amb moltes fluctuacions aleatòries en els nivells d'activitat entre cèl·lules, i això dificulta descobrir si dues cèl·lules qualsevol són semblants o no.

Un conjunt de dades obtingut recentment conté perfils d'activitat gènica d'uns 1,3 milions de cèl·lules individuals recollides del cervell d'un fetus de ratolí en desenvolupament, quan han passat tres quartes parts del temps de gestació. Deu vegades més gran que qualsevol conjunt de dades previ, fou produït

per l'empresa 10x Genomics, que els publicà amb l'esperança que algú fos capaç de trobar la forma d'analitzar aquesta ingent quantitat d'informació.

El repte va cridar l'atenció de Holger Heyn, cap d'equip centrat en la genòmica de cèl·lules individuals al Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG), i del seu investigador postdoctoral Giovanni Iacono.

"El cost decreixent de les tècniques de cèl·lules individuals i el seu ràpid creixement significa que existeix una marea de dades actualment," diu Heyn. "Pot ser d'un milió de cèl·lules ara mateix, però aviat podria ser de deu milions o més – volíem desenvolupar una eina per analitzar aquests enormes conjunts de dades de manera que es pogués ampliar en el futur."

Heyn i Iacono s'embarcaren en el desenvolupament d'una nova eina computacional anomenada bigScale, que seria capaç d'examinar amb deteniment les dades dels 1,3 milions de cèl·lules cerebrals i identificar els diferents tipus ocults entre elles. Un dels majors reptes fou dilucidar com gestionar aquesta ingent quantitat de dades biològiques i com carregar-les a la memòria funcional de l'ordinador per processar-les.

Per resoldre el problema, els investigadors trobaren un truc per comprimir les dades mitjançant l'agrupació de dades de cèl·lules que semblaven ésser iguals per crear índexs de cèl·lules, o i-cèl·lules i, a continuació, carregar-les a l'ordinador. És una mica semblant a embalar per traslladar-se de casa: posar cada objecte individual de manera separada a la part del darrere d'una furgoneta implicaria molt de temps i seria caòtic i confús, així que la tasca resulta molt més fàcil si poses els llibres en una capsa, els plats i els bols en una altra, i així successivament. I és molt més fàcil desembalar-ho tot i ordenar-ho tot de nou un cop al destí final.

"Cada i-cèl·lula representa una cèl·lula típica d'un tipus particular, el que ens permet reduir el conjunt de dades de més d'un milió de cèl·lules a aproximadament unes 26.000," diu Heyn. "Vam comprimir tot en i-cèl·lules i vam analitzar els grups biològicament rellevants i, a continuació, vam poder desempaquetar-ho tot de nou per observar totes les cèl·lules individuals."

"Era el primer cop que desenvolupava una eina així d'ambiciosa, i cada vegada que sorgia un repte –ja fos en la capacitat de la memòria de l'ordinador o en l'emmagatzematge de dades, o els passos en l'anàlisi– només havíem d'abordar-lo per separat, solucionar el problema, i tornar a posar-ho tot junt un altre cop," afegeix Iacono.

Heyn i Iacono empraren aquest mètode per abordar les escuradisses cèl·lules Cajal-Retzius, un petit grup de cèl·lules nervioses difícils de localitzar, que prengueren el seu nom dels neurocientífics Santiago Ramón y Cajal i Gustaf Retzius, qui les van descriure per primer cop a finals del segle XIX. Aquestes cèl·lules existeixen durant un breu període de temps durant el desenvolupament, i ajuden a controlar l'organització i el creixement de parts importants del cervell, tot i que moren just després de néixer.

La seva raresa i la seva breu existència fan que les cèl·lules Cajal-Retzius siguin difícils d'aïllar i estudiar, però l'equip del CNAG-CRG en descobrí més de 15.000 en el conjunt de dades total de 1,3 milions de cèl·lules cerebrals de ratolí –el grup més gran d'aquest tipus de cèl·lules individuals mai analitzat d'aquesta forma.

"Aquest enorme conjunt de dades ha estat disponible durant més d'un any, replet d'informació biològica molt interessant a la qual ningú podia fer-hi una ullada," explica Iacono. "Ara podem trobar cèl·lules rares amb propietats que no s'havien vist mai abans."

bigScale ha estat adoptat ràpidament per molts investigadors que treballen en projectes per elaborar mapes de cèl·lules a gran escala, i Iacono ha reescrit el programari en un llenguatge més fàcil d'usar per a què el major nombre possible de persones s'animi a emprar-lo. Una possible aplicació és el Human Cell Atlas –un ambiciós projecte l'objectiu del qual és elaborar un mapa del més d'un milió de tipus de cèl·lules del cos humà, que van des del desenvolupament primerenc a l'úter fins a l'edat adulta i en malalties com ara el càncer.

Una altra oportunitat es presenta en la recerca clínica, en l'anàlisi de cèl·lules individuals de la sang o en mostres de teixits per monitoritzar la progressió de malalties com el càncer i fins i tot per detectar senyals primerencs d'avís d'una malaltia abans que resultin externament obvis.

"bigScale permet fer una ullada al futur i veure com podria ser l'anàlisi de *big data*. Esperem que moltes de les persones que treballen en aquest camp utilitzin l'eina," diu Heyn. "Estem molt emocionats quan veiem com creix, i feliços de contribuir a la comunitat científica."



OBRA DE REFERÈNCIA:

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 I INTRANSFERIBLE

Una nova i poderosa plataforma de dades impulsa les possibilitats de la medicina personalitzada

Com podria deduir-se del seu nom, les malalties rares són rares. Tanmateix, els números aviat comencen a acumular-se: mentre que una malaltia rara qualsevol afecta a menys d'una persona de cada dues mil, existeixen milers de malalties distintes. Això suma al voltant del 7 per cent de la població o equival a una de cada 13 persones o, dit d'una altra manera, les malalties rares afecten aproximadament 300 milions de persones al món.

Pitjor encara, la majoria de pacients amb malalties rares triguen fins a cinc anys en rebre un diagnòstic, temps durant el qual ells i les seves famílies han de viure amb incerteses i retards en l'inici del tractament.

Un dels problemes clau radica en el fet que un metge és possible que només es trobi amb un grapat de pacients amb malalties rares en anys i potser que només es trobi amb una malaltia específica un cop en tota la seva carrera. Tot i que els metges puguin reportar casos sobre pacients individuals, molta de la informació sobre diagnòstics i tractaments de malalties rares es manté aïllada en historials clínics confidencials i en publicacions científiques desconegudes en tot el món enlloc d'estar organitzada i compartida de forma que pugui beneficiar els pacients.

"Fa aproximadament cinc anys, decidírem que devíem posar fi a tot això," diu Ivo Gut, director del CNAG-CRG. "Aquests pacients sovint són nens, fet que suposa una pesada càrrega per als pares –cuidar del seu fill i anar d'un metge a un altre cercant respostes implica molt de temps, diners i energia emocional."

"Ens adonàrem de la necessitat de construir un sistema online que permetés als metges treballar més de pressa i de forma més efectiva per emetre un diagnòstic o prescriure un tractament potencial per a malalties rares, i trobar d'altres casos similars en d'altres llocs que poguessin proporcionar informació vital per posar fi a aquesta odissea del diagnòstic."

Gut s'alià amb en Sergi Beltran, cap de la Unitat de Bioinformàtica del CNAG-CRG, per desenvolupar la Plataforma d'Anàlisi de Genomes i Fenomes al si del projecte RD-Connect, una col·laboració internacional de recerca per a malalties rares. La innovadora plataforma global de dades permet als metges emmagatzemar, analitzar i compartir de manera segura i ètica tot tipus d'informació sobre els seus pacients amb malalties rares.

Les dades genòmiques juguen un paper significatiu, ja que la majoria de malalties rares estan causades per variacions genètiques hereditàries específiques, tot i que això no és tot. D'altres tipus d'informació inclouen els nivells de diverses molècules a la sang, així com símptomes físics i mesuraments. Tots aquests conjunts de dades s'agrupen per proporcionar una imatge detallada i exacta de com els canvis en els gens d'un pacient individual afecten el seu cos i causen la seva malaltia.

RD-Connect ara conté informació sobre més de 5.000 individus i ha permès la identificació de centenars de nous gens implicats en malalties rares, escurçant el temps per diagnosticar la majoria de malalties rares a aproximadament un any. És important destacar que també ha comportat certesa a moltes famílies que estaven desesperades esperant respostes.

Disposar d'un diagnòstic específic per a una malaltia rara proporciona el nom i la causa de l'esmentada malaltia, fet que desbloqueja l'accés a ajuts econòmics i d'altres tipus de suport. En alguns casos, tot i que no en tots, un diagnòstic confirmat pot apuntar cap a un tractament específic, com ara fàrmacs, canvis alimentaris o altes dosis de suplementes vitamínics. I també pot proporcionar la causa d'allò que anteriorment era un misteri frustrant.

"Conèixer el que no funciona és molt important per a les famílies," explicat Gut. "Algunes creuen que el seu fill està malalt per alguna cosa que hagin pogut fer ells –pensen que és culpa seva o que han comès algun error. Nosaltres podem dir-los, 'no, només heu tingut mala sort', i això els ajuda a calmar els ànims."

El que és més important, la plataforma RD-Connect possibilita compartir i buscar dades de manera segura, ètica i sense riscos, i permet als metges trobar informació que pot ajudar als seus propis pacients.

"En el cas de malalties extremadament rares, és molt difícil saber com tractar-les de la millor manera," diu Gut. "La nostra plataforma proporciona accés de manera efectiva a tots els metges del món. Els metges poden trobar informació sobre el que funciona i el que no funciona per a pacients similars compartint detalls sobre bones pràctiques i tractaments."

La tecnologia de la plataforma permet als usuaris en d'altres llocs 'connectar-se' i buscar casos similars –o fins i tot ajudar a diagnosticar pacients en d'altres hospitals- sense traslladar dades entre institucions i països. També proporciona una forma estandarditzada de reunir informació genètica i clínica i reportar resultats a metges i consellers genètics, garantint que tothom parla el mateix 'llenguatge de dades' quan es tracta de diagnosticar i tractar pacients.

Cinc anys després, més de 400 metges usen la plataforma RD-Connect, contribueixen i analitzen dades per ajudar a diagnosticar i tractar els seus pacients amb malalties rares. L'equip del CNAG-CRG també treballa amb col·laboradors a Finlàndia i d'altres països per establir el sistema com a part del seu servei nacional de salut.

La plataforma també s'usa en dos grans projectes europeus sobre malalties rares, [Solve-RD](#) i [EJP-RD](#), connectant metges i investigadors a tota Europa per analitzar, compartir i diagnosticar milers dels casos més desafiants de malalties rares sense resoldre.

A Espanya, el CNAG-CRG està implicat en diversos projectes regionals vinculats a la Medicina Personalitzada. URD-Cat (Programa de Malalties Rares Sense Diagnosticar de Catalunya), liderat per Luis Pérez-Jurado, treballa per diagnosticar 1.000 pacients amb malalties neurològiques rares en set hospitals catalans, i el [Projecte 1.000 Genomes de Navarra, coordinat per Ángel Alonso](#), és un projecte pilot per diagnosticar malalties rares i tractar el càncer al servei de salut, basat en l'ús de seqüenciació genòmica com a test diagnòstic d'avantguarda.

"El Projecte 1.000 Genomes de Navarra té un enfocament basat en el genoma, per discernir com posar a disposició de qualsevol persona aquest tipus de proves genètiques al sistema de salut," explica Beltran. "Hem personalitzat la plataforma per a ells, i hem recollit informació fenotípica i genòmica de 1.000 persones amb malalties rares o càncer, hem processat les dades de manera estandarditzada i l'hem posat a la seva disposició a través de la plataforma, per a què els metges puguin decidir què és el millor per als seus pacients."

Tanmateix, els beneficis potencials de les eines que l'equip del CNAG-CRG ha construït van més enllà de les malalties rares i inclouen d'altres estats de salut, com ara el càncer.

Els investigadors del CNAG-CRG han format equip amb la Núria López-Bigas a l'IRB Barcelona i amb en David Torrens al Barcelona Supercomputing Center per als desenvolupaments bioinformàtics de **MedPerCan** –un projecte pilot de medicina personalitzada en càncer a Catalunya.

Emprat en tres dels principals hospitals a Barcelona, el projecte utilitza una versió adaptada de la tecnologia subjacent d'RD-Connect per establir un flux de treball que permet diagnosticar i tractar pacients de càncer de forma més personalitzada, catalogar els gens defectuosos subjacents que promouen la malaltia i identificar possibles teràpies útils.

La seqüenciació d'ADN d'URD-Cat, MedperCan i el Projecte 1.000 Genomes de Navarra es realitza al CNAG-CRG, fet que destaca la importància vital del centre i el seu suport a la medicina de precisió a Espanya.

Aquesta nova plataforma no només pot ajudar a diagnosticar malalties rares i tractar el càncer de forma més efectiva, sinó que també revisa les variacions genètiques que afecten a com les persones responen o no a certs fàrmacs (això es coneix com a farmacogenòmica). I també pot proporcionar informació sobre el patró més ampli dels canvis genètics presents al genoma d'un individu, el que podria ser rellevant quan es planifica formar una família.

"El que és una medicina per a una persona és verí per una altra, així que, què és el que marca la diferència?" pregunta Gut. "És la genètica? Psicologia? Dieta i estil de vida? Exercici? El son? Els sistemes que poden establir correlacions de tota aquesta informació i analitzar-la de manera conjunta, incloses les dades dels propis pacients, podria fer-nos avançar realment. Aquest és el futur que ens espera –recollir la màxima informació possible sobre la vida i la salut d'un individu i esbrinar què és el millor per a ell i per què."

"El sistema tracta d'organitzar i interrogar les dades sobre els gens i els seus efectes sobre la salut, en lloc de focalitzar-se en una malaltia en particular," assenyala Beltran. "Ara estem adaptant la plataforma RD-Connect per tal d'aportar coneixements sobre la millor forma de tractar algú basant-nos en la conformació genètica i molecular de la seva malaltia –això és medicina personalitzada o de precisió."

Per exemple, mentre que hi ha molts pacients afectats per mateix tipus de càncer, cada cas és una malaltia individual amb les seves pròpies peculiaritats biològiques. Actualment, els pacients reben tractaments segons les característiques físiques i molecular del seu tumor. Tanmateix, aquests són encara grups relativament grans, i algunes de les persones amb càncer responen bé al tractament, mentre que d'altres no.

Comprendre la complexa interacció entre les característiques genètiques i moleculars subjacents de la malaltia possiblement apuntarà a tractaments més probables de resultar efectius –allò per a què la tecnologia subjacent d'RD-Connect està exactament dissenyada. Tot i l'èxit del seu sistema a dia d'avui, Beltran i Gut estaven convençuts que anaven endarrerits en aquest camp en el moment en què se'ls va ocórrer construir RD-Connect.

"Pensàvem que jugaríem amb desavantatge en relació amb d'altres plataformes que ja s'estaven construint," diu Gut. "Però fins i tot ara, tot i que molta gent parla sobre fer alguna cosa semblant, encara no existeix res comparable en aquest camp."

"Estic molt orgullós del nostre equip," afegeix Gut. "Ha estat un procés faraònic i ha implicat molta feina per part dels nostres enginyers. També estic molt agraït als primers usuaris que ens ajudaren a millorar i depurar errors del sistema. Cinc anys després de començar aquest projecte, ha resultat ésser exactament el que havíem de fer i estic encantat amb el que hem aconseguit."



RECERCA I SERVEIS CIENTÍFICS

L'ampli ventall de temàtiques, enfocaments i tecnologies al CRG permet abordar un ampli espectre d'aspectes fonamentals en ciències de la vida i la biomedicina. La recerca al CRG s'organitza en quatre àrees principals: regulació gènica; cèl·lules mare i càncer; biologia cel·lular i del desenvolupament; bioinformàtica i genòmica; i biologia de sistemes. Des de l'1 de juliol de 2015, el Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG) és part d'aquesta estructura de recerca.

BIOINFORMÀTICA I GENÒMICA

Les fites científiques del programa al 2018 inclouen: a) el desenvolupament de Pergola, una eina per a visualitzar i analitzar dades longitudinals que utilitza la infraestructura lògica construïda per a mostrar anotacions al llarg de seqüències genòmiques; b) la investigació de l'impacte de la mort de l'organisme en els patrons de transcripció en teixits, i el desenvolupament corresponent d'una eina forense dissenyada per a predir el temps des del moment de la mort segons els valors de l'expressió gènica en alguns teixits seleccionats; c) la revelació de proves sobre l'existència d'un cicle sexual actiu en *Candida glabrata*, un patògen fúngic oportunista; i d) el descobriment d'una sèrie de proteïnes que regulen l'expressió de l'alfa-sinucleïna, que està relacionada amb la malaltia de Parkinson, a través d'interaccions amb la seva 3' UTR.

El nostre programa també lidera el projecte de ciència ciutadana "Treure la llengua" (<https://www.sacalallengua.org/>). L'objectiu del projecte és estudiar el microbioma de la boca i la seva possible relació amb les nostres característiques ambientals i estil de vida.

Diversos grups del programa participen en diversos projectes genòmics massius, com ENCODE, GTEx, PanCancer, I5K, F1K, WebOfLife, IASIS, el Human Cell Atlas i d'altres.

El programa ha continuat implementant i donant suport al European Genome-phenome Archive (EGA), en col·laboració amb el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI). L'EGA és un Core Data Resource d'ELIXIR i una Recommended Deposition Database d'ELIXIR. EGA també és un dels projectes impulsors de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH), i un dels organismes pilot de demostració de l'European Open Science Cloud (EOSC).



Roderic Guigó
Coordinador



Vivek Malhotra

Coordinador

BIOLOGIA CEL·LULAR I DEL DESENVOLUPAMENT

La missió dels científics del programa de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament és revelar els mecanismes de compartimentació cel·lular, divisió i organització tissular. El departament està format per Vivek Malhotra (mecanisme de secreció de proteïnes), Isabelle Vernos (dinàmica de microtúbuls i fusos mitòtics), Jerome Solon (organització tissular), Sebastian Maurer (localització d'ARN citoplasmàtic), Verena Ruprecht (dinàmica de cèl·lules i teixits) i Elvan Boke (biologia d'òcits i latència cel·lular). Manuel Mendoza, el nostre col·lega, va ser contractat com a cap de grup de l'IGBMC, a Estrasburg el 2017. Thomas Surrey, cap de grup sènior, procedent del Francis Crick Institute, de Londres, és una figura capdavantera en el mecanisme dels microtúbuls i la dinàmica del fus mitòtic, que s'incorporarà al CRG a l'octubre de 2019.

Els membres del programa han publicat un gran nombre d'articles científics rellevants, però n'hi ha un en particular que mereix una menció especial. Aquest treball del laboratori de Jerome Solon, Sumi *et al.* *Dev Cell* (2018), descriu com el citoesquelet i l'eliminació de proteïnes específiques de les unions cel·lulars controlen l'organització tissular. Aquests resultats podrien ajudar a comprendre com els animals controlen la mida, la forma i la fisiologia d'un teixit.

En Vivek Malhotra va ser elegit membre de la Societat Americana de Biologia Cel·lular. L'Elvan Boke gaudeix d'un ajut del Consell Europeu de Recerca (ERC). La Isabelle Vernos és membre del Consell Científic de l'ERC, on presideix el Comitè d'Igualtat de Gènere.



Juan Valcárcel

Coordinador

REGULACIÓ GÈNICA, CÈL·LULES MARE I CÀNCER

El 2018 vàrem donar la benvinguda a Eva Novoa i el seu grup, procedents de l'Institut Garvan d'Investigació Mèdica de Sydney, Austràlia. El grup de Novoa estudia els mecanismes i funcions de l'*epitranscriptoma*, un ampli conjunt de diverses modificacions químiques que poden estar presents en les molècules d'ARN, i regular-ne la seva funció.

Els aspectes destacats de la recerca d'aquest any inclouen treballs col·laboratius, on hi ha involucrats fins a cinc dels grups del programa, que mostren els rols de l'activador de la desmetilació i de l'arquitectura de la cromatina en la regulació de les decisions sobre el destí cel·lular durant la reprogramació cel·lular. Els efectes de la conformació del genoma sobre el tràfic de factors de transcripció i la bivalència promotora en favor d'una arquitectura genòmica oberta de les cèl·lules mare també van ser descobriments apassionants. Els avenços en la regulació basada en l'ARN inclouen una funció de la Dicer-2 en l'activació de l'ARNm mitjançant la poliadenilació citoplasmàtica i una sol·licitud de patent per a l'ús potencial d'oligonucleòtids antisentit modificadors de l'empalmament en teràpies de càncer. Una altra troballa important va ser el paper de la quinasa DYRK1A en el control de les respostes angiogèniques de les cèl·lules endotelials. L'evidència de la mobilització de cèl·lules de medul·la òssia endògenes a la retina del ratolí per induir la fusió cel·lular mediada mitjançant la reprogramació de cèl·lules de les glàndules Müller pot aplanar el camí a noves teràpies contra la degeneració de la retina.



Ben Lehner

Coordinador

BIOLOGIA DE SISTEMES

El programa de Biologia de Sistemes del CRG és un centre líder a Europa en biologia quantitativa. L'objectiu del programa ha estat sempre contractar caps de grup que utilitzin un enfocament quantitatiu dels problemes biològics fonamentals, enlloc de centrar-se en temes concrets. Per tant, el programa ha cobert una àmplia gamma de preguntes: des de genètica i xarxes dinàmiques de regulació gènica fins a sistemes de neurociència. Tanmateix, subjacent a aquesta diversitat, és un objectiu comú combinar la recopilació sistemàtica i quantitativa de dades amb models computacionals per arribar a una comprensió més profunda dels processos biològics complexos. De fet, una característica clau del programa és la integració dels enfocaments computacional i experimental en els mateixos laboratoris, amb, excepcionalment, tots els caps de grup contractats, que eren a la vegada investigadors que barrejaven enfocaments computacionals i de laboratori quan eren investigadors postdoctorals.

El 2018, el programa va ser avaluat pel Comitè Científic Assessor del CRG i un comitè internacional. El comitè va concloure que:

'El programa de Biologia de Sistemes ha estat un gran èxit a tots els nivells. Hi ha hagut una gran quantitat de publicacions d'alta qualitat i un gran èxit a l'hora d'atraure ingressos a través d'ajuts externs pro-



cedents de fonts de finançament “blue chip”. El comitè va aplaudir la manera en què tots els programes de recerca individuals havien combinat amb tanta precisió els enfocaments experimentals i computacionals, clau per a l'èxit dels projectes de biologia quantitativa. En termes més generals, es va realitzar una difusió pública exemplar i un compromís i desenvolupament d'activitats comercials i de translació dins del programa. A més, el programa de Biologia de Sistemes ha servit d'enfocament per a una comunitat més àmplia que agrupa diversos grups externs al CRG dins de l'edifici; quelcom que queda reflectit en una sòlida cartera de publicacions conjuntes.

Celebrem i felicitem tots els caps de grup i els membres del programa pels èxits que han donat lloc a aquesta avaluació extremadament positiva del programa.

Finalment, l'any 2019, Arnau Sebé-Pedrós s'incorporarà al programa com a nou cap de grup júnior. L'Arnau era fins fa poc investigador postdoctoral a l'Institut Weizmann d'Israel. El laboratori de Sebé-Pedrós utilitzarà mètodes de genòmica unicel·lulars per estudiar els orígens i l'evolució dels tipus cel·lulars. Benvingut, Arnau!

SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

El programa dels serveis científicotècnics actualment està format per set unitats: Genòmica, Proteòmica, Microscòpia Òptica Avançada, Cribatge Biomolecular i Tecnologia de Proteïnes, Citometria de Flux, Bioinformàtica, i Enginyeria de Teixits. El programa també comprèn el Servei d'Histologia i la Unitat d'Emmagatzematge i Computació que només són accessibles als usuaris del PRBB, o usuaris interns, respectivament.

Totes aquestes unitats treballen per a implementar noves tecnologies i aplicacions com a resposta tant a les necessitats dels nostres usuaris com a les futures orientacions en els seus respectius camps. Les noves tecnologies més destacables creades el 2018 inclouen:

- Aplicació d'espectrometria de masses per a la caracterització d'interaccions proteïna-proteïna i determinació estructural de proteïnes mitjançant crosslinkers químics seguits de LC-MS (Cromatografia líquida-Espectrometria de masses)
- Identificació i aïllament de vesícules extracel·lulars per citometria de flux per a l'estudi de la càrrega de les vesícules
- CRISPR/Cas9 Edició gènica directament en embrions
- Transposó PiggyBac en cèl·lules mare embrionàries de ratolí
- CRISPR/Cas9 Edició gènica en cèl·lules de mare embrionàries humanes
- Derivació i cultiu d'organoides intestinals
- Generació i producció de l'enzim intern Cas9 marcat amb fluorescència
- Desenvolupament de canals NextFlow per a grans fluxos de treball, compartició i contribució a la comunitat

Per tal d'establir una solució integrada per a la gestió de sol·licituds a tots els serveis científicotècnics, estem treballant de prop amb els desenvolupadors del programari Agendo per tal de personalitzar-lo i oferir una solució integrada per a tots els nostres usuaris. Agendo gestionarà totes les reserves i sol·licituds rebudes a totes les unitats, es convertirà en el canal de comunicació i oferirà el seguiment de mostres i projectes als nostres usuaris.

La unitat de Proteòmica va ser reconeguda el 2018 com un nou node de la Infraestructura Científica i Tecnològica Singular (ICTS) anomenada Infraestructura per a tecnologies omiques (IOT), formada també pel Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG) i el Centre per a Ciències de l'OMS (COS) a Reus.

Els serveis científicotècnics del CRG no només estan ben establerts a nivell local, amb usuaris procedents de diferents institucions tant a Espanya com a l'estranger, sinó que també estan reconegudes com a **socis en iniciatives europees**. La unitat de Proteòmica és part del consorci INFRAIA (H2020) EPIC-XS recentment concedit. La unitat de Microscòpia òptica avançada forma part de la iniciativa EuroBioimaging (EuBI) de l'ESFRI i el seu cap, Timo Zimmerman, és coordinador nacional de tècniques d'imatge biològica. Les unitats de Genòmica i Proteòmica són membres de MERIL, el portal de la Infraestructura de Recerca Europea, que inclou els serveis amb rellevància més enllà del territori nacional (el CRG és l'únic Servei de Proteòmica a Espanya en aquest portal).

Els serveis científicotècnics són membres de la Core Facilities Excellence Alliance “Core for Life” (www.coreforlife.eu), que inclou també l'EMBL (Heidelberg, Alemanya), la VIB (Gent/Lovaina, Bèlgica), l'MPI-CBG (Dresden, Alemanya), la VBCF (Viena, Àustria), l'FGCZ (Zuric, Suïssa), i l'Institut Pasteur i l'Institut Curie (París, França). Core For Life pretén compartir i consolidar els procediments, unir esforços en la capacitat del personal i la validació de la tecnologia, i compartir l'accés a les instal·lacions entre diversos instituts.



Mònica Morales
Directora



Ivo Gut
Director

CNAG-CRG

El 2018, vam reagrupar les nostres prioritats estratègiques en cinc temes: càncer, malalties rares, medicina personalitzada, anàlisis d'unicel·lulars i el genoma en acció (epigenètica). Les claus d'aquests temes són la seqüenciació d'alt rendiment d'àcids nucleics i l'anàlisi de dades. La cartera de seqüenciadors s'ha diversificat i ampliat amb un Illumina NovaSeq6000, un controlador genòmic de crom 10x, un Oxford Nanopore Gridlon i una instrumentació auxiliar que permet la racionalització de materials biològics per a la seqüenciació. Els instruments es despleguen segons les necessitats de l'usuari de la Unitat de Seqüenciació del CNAG-CRG i la Unitat de Genòmica del CRG. Això assegura la capacitat suficient en tots dos llocs per a totes les aplicacions. Vam ser renovats com a ICTS (Infraestructures Científiques i Tècniques Singulares) i, a partir del gener del 2019, s'hi inclourà la Unitat de Genòmica del CRG i la Unitat de Proteòmica CRG/UPF. A més de la re-certificació i la re-acreditació de les ISO9001 i ISO17025, el CNAG-CRG s'ha convertit en un Centre Expert BBMRI. L'associació amb biobancs europeus facilita la recerca acadèmica i industrial.

El projecte RD-Connect, finançat per la UE, que ens va permetre establir la Plataforma d'Anàlisi Genoma-Fenoma de l'RD-Connect (RD-Connect GPAP), va finalitzar el 2018. Degut al trasllat de l'antic coordinador científic del RD-Connect, Hanns Lochmüller, vam assumir el lideratge científic d'aquest projecte per a l'any final i vam acabar amb èxit el projecte. La plataforma d'anàlisi RD-Connect Genoma-Fenoma és ara un recurs reconegut IRDiRC i una eina clau per al projecte Solve-RD finançat per la UE, i forma una part important del proper projecte conjunt europeu sobre malalties rares (EJP-RD) que comença a principis del 2019. El GPAP d'RD-Connect té actualment més de 4.000 entrades de pacients i és utilitzat per més de 600 clínics i investigadors. Per tal de mantenir l'impuls generat per RD-Connect, vam establir la comunitat RD-Connect, que té com a objectiu mantenir la connexió entre els investigadors de malalties rares i els pacients. El GPAP d'RD-Connect també es troba al centre dels dos projectes finançats pel Departament de Salut de Catalunya (PERIS) URDCat i MedPerCan, que amplien la seva utilitat per realitzar els registres sanitaris electrònics i integrar dades genòmiques de pacients amb càncer.

Els investigadors del CNAG-CRG també han tingut èxit aquest any a l'hora d'atreure nou finançament, com ara un projecte ERC Synergy (BCLL @ tlas) i diversos projectes europeus Horizon2020 (EUCanCan, que es basa en el treball del projecte ICGC-CLL i EJP-RD). La nostra activitat de genòmica d'unicel·lulars ha donat lloc al finançament per part de la Iniciativa Chan-Zuckerberg per tal que ens associem al projecte Human Cell Atlas. Estem prenent un lideratge internacional en l'anàlisi del genoma a través del projecte d'infraestructura EASI-Genomics, que coordinarem nosaltres. A part de moltes activitats d'infraestructura que seran possibles a través d'aquest projecte, podrem establir la normalització internacional de mètodes en genòmica. El nostre primer projecte Iniciativa de Medicaments Innovadors (IMI), que se centra en la immunoteràpia per al càncer, començarà el 2019. Els projectes IMI són projectes col·laboratius entre acadèmia i indústria. Una nova xarxa de formació europea Marie Skłodowska-Curie, anomenada ChromDesign, donarà suport als estudiants de doctorat que treballen en projectes sobre l'estructura nuclear. La Comissió Europea també dona suport la iniciativa LifeTime per a la preparació d'un Projecte 'Flagship' de Tecnologies Futures i Emergents.

El desenvolupament d'eines computacionals per a diferents tipus d'anàlisi de dades genòmiques és un component important de la nostra activitat. Enguany hem estrenat diverses eines computacionals noves, la GEM-BS, que es va adoptar com a canal estàndard per a l'anàlisi de la metilació d'ADN per part del Consorci Internacional Epigenoma Humà, BigScale per a l'anàlisi d'unicel·lulars, i les TADbit i TADkit, que són eines per analitzar la conformació nuclear.

La medicina personalitzada és un tema molt candent i la genòmica hi participa d'una manera important. Una iniciativa dels estats membres de la UE per compartir més d'un milió de genomes humans juntament amb el fenotip i la informació clínica a tota Europa d'una manera conjunta i federada es va iniciar el 2018. Diverses de les nostres iniciatives ens estan posicionant molt bé per tenir un paper important en aquest projecte: el NAGEN1000, un projecte pilot finançat pel Servei Navarrès de Salut-Osasunbidea, i els dos projectes catalans PERIS, MedPerCan i URDCat, sobre la integració de la informació genòmica en el sistema clínic. Aquests projectes ens situen en un camí sòlid per a la implementació integral de la medicina personalitzada i ens permetran exercir un paper essencial en la medicina del futur.



ARXIU EUROPEU DE GENOMES I FENOMES (EGA)

L'EGA és un servei per a l'arxiu permanent i l'intercanvi de tot tipus de dades genètiques i fenotípiques identificables personalment procedents de projectes de recerca biomèdica. Les dades de l'EGA es van recollir a partir d'individus que van acceptar un consentiment informat i que van autoritzar la publicació de les seves dades només per a un ús específic en recerca o per als investigadors sempre amb bones finalitats. Estrictes protocols regulen la gestió, emmagatzematge i distribució de la informació per part del projecte EGA.

Des del seu llançament, investigadors de tot el món han dipositat i han accedit a dades de més de 1.700 estudis a l'EGA de diversos tipus. Aquests estudis varien segons els experiments de genotipatge basats en matrius a gran escala en milers de mostres en dissenys de casos control o estudis basats en la població, a estudis basats en seqüències dissenyats per comprendre canvis en el genoma, transcriptoma o epigenoma, tant en teixits normals com en diverses malalties com el càncer. Com a resultat, l'EGA ha crescut des d'aproximadament 50 TB fins a 5.800 TB durant els últims sis anys.



Jordi Rambla

Cap en funcions

NOVES INCORPORACIONS

Dues destacades científiques júnior i un reconegut científic sènior establiren els seus nous grups de recerca al CRG el 2018.

EVA MARÍA NOVOA

Eva és una científica espanyola que va fer el seu doctorat a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB Barcelona), abans d'acceptar una plaça d'investigadora postdoctoral al Massachusetts Institute of Technology (MIT) i el Broad Institute del MIT i Harvard, a Boston, EUA, primer amb una beca EMBO i més tard amb una beca HSFP. Després d'aquest període, es traslladà al Garvan Institute of Medical Research a Sidney, Austràlia, on s'incorporà com a investigadora postdoctoral sènior, abans de convertir-se en cap de grup al mateix institut.

Un dels principals reptes en biologia actualment és comprendre com es regula l'expressió gènica amb precisió quirúrgica en una dimensió temporal, espacial i dependent d'un teixit. Històricament, els estudis de l'expressió gènica en genomes complets han mesurat, normalment, l'abundància de mRNA enlloc de la síntesi de proteïnes, en gran mesura perquè aquestes dades eren molt més fàcils d'obtenir. Tanmateix, la correlació entre els nivells de mRNA i l'abundància de proteïnes és molt baixa, el que suggereix que la regulació transcripcional per si mateixa no és suficient per revelar la complexa orquestració de l'expressió gènica. En les darreres dècades, la comunitat científica ha començat a reconèixer el paper fonamental que els mecanismes de regulació transcripcional juguen en l'expressió gènica. Tot i això, els científics encara estan lluny de comprendre com l'expressió gènica està perfectament calibrada i regulada en els teixits i la malaltia, el que suggereix que falten variables a l'equació.

Al laboratori de l'Eva empren una combinació de tècniques experimentals i computacionals per revelar els secrets de tres capes de la regulació transcripcional: l'epitranscriptoma, l'estructura dels ARN i l'especialització del ribosoma.



Eva María Novoa

Cap de Grup Júnior



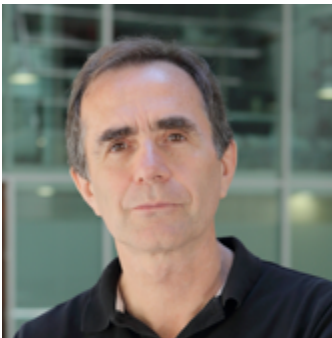
Donate Weghorn
Cap de Grup Júnior

DONATE WEGHORN

Després del seu doctorat en Física Teòrica a la Universitat de Colònia, a Alemanya, la Donate va acceptar una plaça d'investigadora postdoctoral al Departament de Medicina y al Departament d'Informàtica Biomèdica, a la Harvard Medical School, a Boston, als EUA.

La mutació, la selecció i les condicions estocàstiques es combinen per deixar la seva petjada en les dades genètiques. Amb les eines i les anàlisis adequades, la informació resultant pot donar avantatge per descriure processos de mutacions, obtenir estimacions de la selecció i revelar dinàmiques evolutives més complexes.

El laboratori de la Donate està interessat en diversos temes de l'àmbit de la genètica. Un dels temes centrals del laboratori és el càncer com a sistema evolutiu i la selecció com a indicador. Això implica investigar diferents modes de selecció activa durant la tumorigènesi, inclosa la selecció negativa, i en ambdues, les parts codificants i no codificants del genoma. L'equip analitza seqüències i conjunts de dades i desenvolupa enfocaments matemàtics i computacionals per a calcular la selecció. Un aspecte important d'aquests esforços és explicar l'heterogeneïtat dels índexs de mutació. Els càlculs de la força de la selecció en càncer permeten una prioritització de gens i de regions no codificants per la seva rellevància en la malaltia, amb l'objectiu final d'impulsar els avenços terapèutics. L'equip amplia algunes de les anàlisis a nivells de la genètica de poblacions humanes, que és una altre àrea activa de recerca al seu laboratori. El principal objectiu del seu treball és la descripció quantitativa dels processos evolutius a través del desenvolupament de nous models probabilístics i mètodes computacionals.



Jorge Ferrer
Cap de Grup Sènior

JORGE FERRER*

La impressionant carrera d'en Jorge el portà a ocupar diferents posicions en diversos hospitals i instituts de recerca, tant a Espanya com als EUA, com ara la Harvard Medical School i l'Hospital General de Massachusetts, a Boston, i l'Hospital Clínic i l'IDIBAPS, a Barcelona. Arribà al CRG després d'un període de sis anys al Regne Unit, on ocupà una posició de Catedràtic i Cap de Secció, a l'Imperial College London. Més tard, fou nomenat Director de Genètica i Genòmica, a l'NIHR Imperial BRC.

La diabetis mellitus afecta més de 400 milions de persones. Les estratègies actuals per prevenir i tractar la diabetis estan limitades per l'escàs coneixement dels defectes moleculars que la causen.

El laboratori d'en Jorge se centra en comprendre els canvis en la regulació del genoma que causen la diabetis monogènica i poligènica. Hi estudien les xarxes gèniques que són essencials per a què les cèl·lules beta productores d'insulina mantinguin l'homeòstasi de glucosa, i hi desenvolupen estratègies per manipular aquestes xarxes en pacients humans. També està interessats en com els mecanismes de regulació gènica poden aprofitar-se per a teràpies regeneratives en la diabetis autoimmunitària. Per assolir aquests objectius, combinen la regulació genòmica, la genètica humana, i l'enginyeria genòmica en sistemes model.

**El laboratori de Ferrer s'està traslladant de l'Imperial College London i estarà totalment instal·lat al CRG a finals de 2020.*



PREMIS



Premi Nacional de Recerca 2018

Roderic Guigó



XII Premi Fundación Francisco Cobos

Luis Serrano



Premi Optimistas Comprometidos 2018

Mara Dierssen



Premi Trébol a la Solidaridad 2018

DOWN ESPAÑA

Mara Dierssen



FEBS National Lecturer Award

Luis Serrano



Impulso 2018

UNIVERSIDAD DE ALICANTE

Microomics



Young Invest. Award

SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA

Verónica Llorens

Ben Lehner

INVESTIGADORS ERC AL 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.
Martí-Renom
(CNAG-CRG)



Ivo Gut
(CNAG-CRG)



Holger Heyn
(CNAG-CRG)

PROOF OF CONCEPT GRANTS



Juan
Valcárcel



Miguel Beato



Luis Serrano

The background is a light blue gradient with abstract shapes. In the top left, there is a line graph with blue dots connected by lines. In the bottom left, a person with long dark hair and glasses is sitting at a desk, working on a laptop. The laptop screen is a solid light blue. In the top right, there is a large, stylized 'X' mark made of thick, dark blue lines. The title 'DADES I XIFRES*' is written in a bold, dark blue, sans-serif font in the upper right quadrant.

DADES I XIFRES*

(*) Nota: Les dades globals inclouen les dades del CNAG-CRG.
El CNAG-CRG forma part del CRG des de l'1 de juliol de 2015.

PUBLICACIONS



243

Publicacions Totals



68%

Publicacions en
Accés Obert



77%

Publicacions 1r Quartil
187 publicacions



9

Mitjana Factor d'Impacte

FINANÇAMENT (M€)



42,3

Pressupost Total

33,1

CRG

9,2

CNAG-CRG

Finançament Extern concedit el 2018

Públic-Regional:
13% - 4
Privat-Filantropic i
Patrocinis:
5% - 1,7
Vendes Externes:
15% - 4,6

30,6
Total

Privat Transferència
de Tecnologia:
0,3% - 0,07
Públic-Nacional:
15% - 4,5

Públic-Europa:
51% - 15,8

Nota: Aquest gràfic inclou els fons
competitius aconseguits durant el 2018 i
pendents de resolució final o del conveni
de l'ajut a 31/12/2018.

PROJECTES



129

Projectes i Xarxes Actius
Totals

11

són projectes ERC actius
(16 beneficiaris ERC)

20

són altres projectes de recerca i
xarxes H2020 actius

9

són projectes europeus
coordinats actius

11

són projectes de recerca
internacionals actius (no CE)



22

Ajuts Postdoctorals Actius
Totals



9

Projectes Europeus
Coordinats Actius Totals



Hermes Super Resolution
microscopy system



PERSONAL



TOTAL

486*

Total

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

408

CRG

78

CNAG-CRG



PROGRAMES DE RECERCA

309

Total

279

CRG

30

CNAG-CRG



SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

97

Total

53

CRG

44

CNAG-CRG



ADMINISTRACIÓ I SUPORT CIENTÍFIC

80

Total

76

CRG

4

CNAG-CRG



GRUPS DE RECERCA
a 31 de desembre de 2018

31

Total

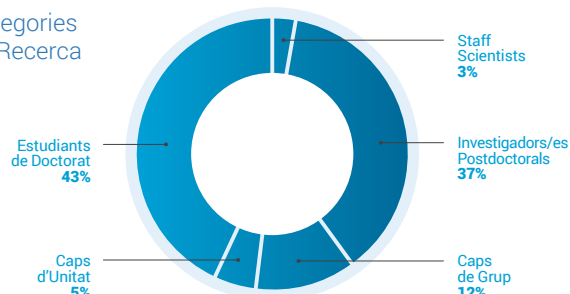
28

CRG

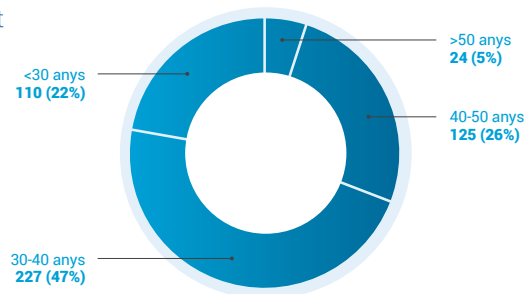
3

CNAG-CRG

Categories de Recerca



Edat



INTERNACIONALITAT

39

nacionalitats representades

56%

Caps de Grup+Caps d'Unitat

57%

Estudiants de Doctorat

64%

Investigadors/es Postdoctorals

59%

Total Personal de Recerca

GÈNERE



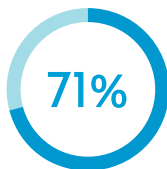
DONES PER CATEGORIES PROFESSIONALS



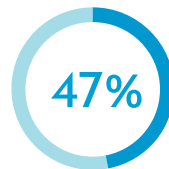
Caps de Grup



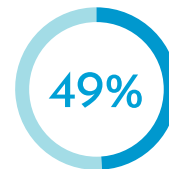
Caps d'Unitat



Staff Scientists



Investigadores
Postdoctorals



Estudiants
de Doctorat

SOL·LICITANTS EN PROCESSOS DE SELECCIÓ



1.062

57%

DONES



792

43%

HOMES

CANDIDATS/ES SELECCIONATS/DES EN PROCESSOS DE SELECCIÓ



31

52%

DONES



29

48%

HOMES

DONES PONENTS CONVIDADES



32%

ESDEVENIMENTS



8

Simposis / Congressos Internacionals



151

Seminaris d'Alt Nivell



FORMACIÓ AVANÇADA



TESIS

17

Tesis Doctorals Llegides



CURSOS CIENTÍFICS

35

Cursos interns

277

Participants

6

Cursos externs

168

Participants



COURSES@CRG

4

Cursos
internacionals

82

Participants*
* de 26 països distints



COMPETÈNCIES TRANSFERIBLES
I DESENVOLUPAMENT
PROFESSIONAL

5

Cursos interns

77

Participants



CURSOS D'INNOVACIÓ

1

Extern

3

*Participants
*del CRG

DESENVOLUPAMENT DE TECNOLOGIA I NEGOCI



19

Noves Tecnologies identificades
en procés d'avaluació



PATENTS

2

Priority

1

PCT

2

National Phases



38

Acords Signats amb Empreses i
Inversors



6

Projectes Gestionats en Procés
de Valorització

 **seqeralabs**

1

Spin-offs

COMUNICACIÓ, DIVULGACIÓ I EDUCACIÓ CIENTÍFIQUES

Relacions amb els Mitjans



2.197

Aparicions en Mitjans

281

Escrits

1.692

Online

191

Blogs

22

Ràdio

11

TV

Xarxes Socials (a 31 de desembre de 2018)



SEGUIDORS TWITTER

10.940

@CRGenomica

2.115

@cnag_eu



FACEBOOK

3.753

M'agrada

3.779

Seguidors



SEGUIDORS LINKEDIN

5.839

CRG

1.591

CNAG-CRG



YOUTUBE

163.952

Visualitzacions Canal
YouTube

Divulgació i Educació Científiques



218

Activitats Organitzades
(en 35 categories
d'activitats diferents)



10.765

Públic Beneficiari Total

7.621

Escoles i estudiants

10

Entitats Socials

65

Professorat

3.069

Públic General

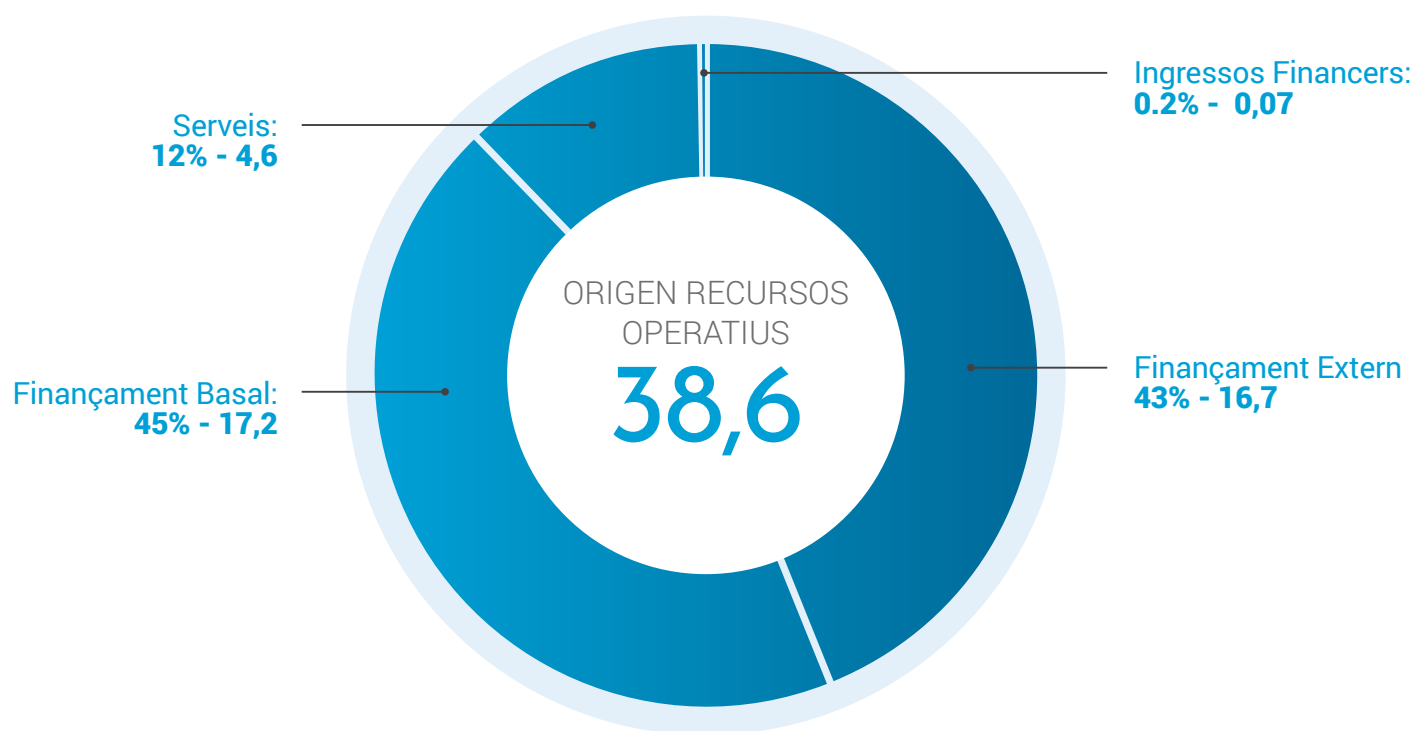


INFORME FINANCER

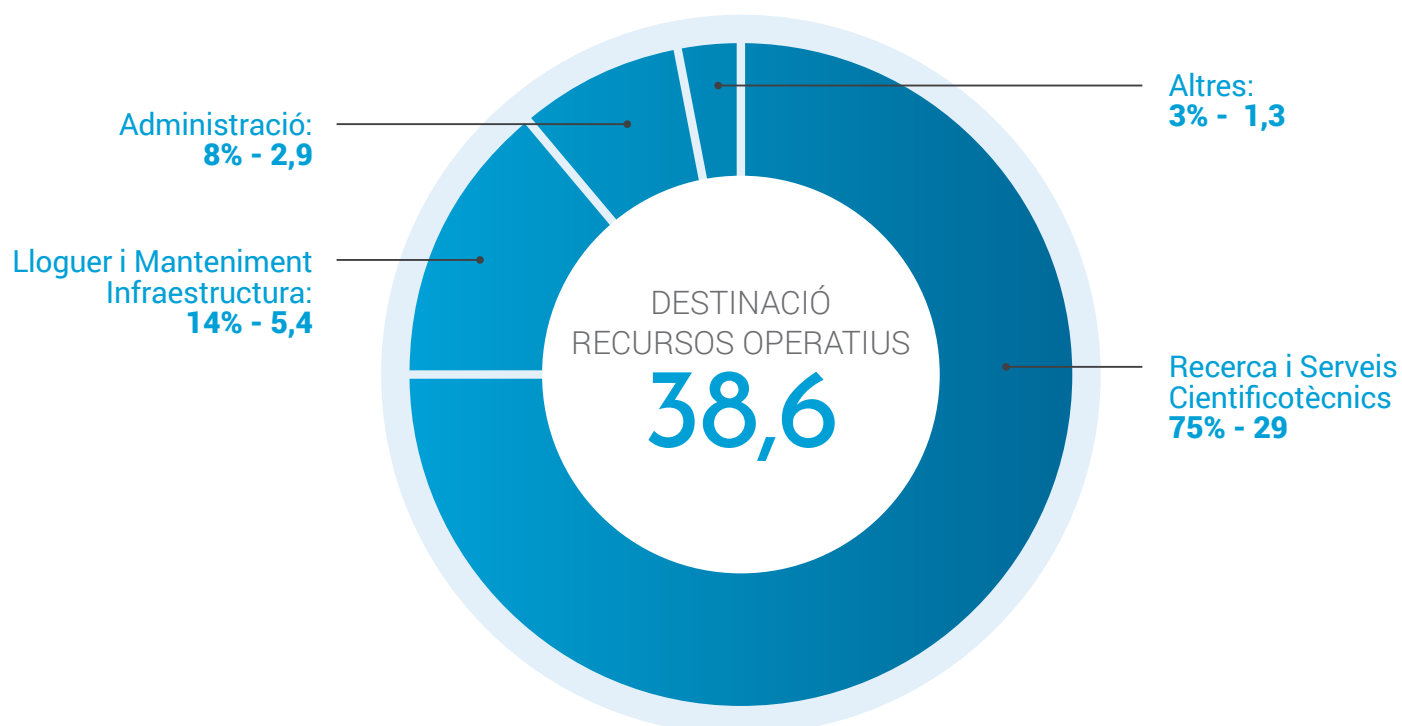


ORIGEN I DESTINACIÓ DELS RECURSOS OPERATIUS GESTIONATS

ORIGEN RECURSOS OPERATIUS EN M€



DESTINACIÓ RECURSOS OPERATIUS EN M€

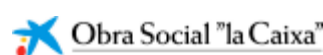


The background is a vibrant, abstract composition. It features a central gradient of warm colors, transitioning from a pale yellow at the top to a soft orange and then a light blue at the bottom, resembling a sunset or sunrise. Overlaid on this gradient are various geometric shapes in shades of blue and teal. In the upper right, there's a large, curved shape that looks like a stylized wheel or a large letter 'C'. To its left, a smaller circle with a textured, crater-like surface is visible. On the left side, there's a vertical rectangular shape with horizontal lines, suggesting a scale or a ruler. In the bottom left, a large, stylized letter 'A' is formed by overlapping triangles. On the right side, there's a small, stylized figure that looks like a person walking or running. The overall style is modern and artistic, with a focus on clean lines and a rich color palette.

AGRAÏMENTS

El suport dels nostres patrons, i finançadors públics i privats és clau per a aconseguir la missió del CRG de cara a descobrir i fer avançar el coneixement en benefici de la societat, la salut pública i la prosperitat econòmica.

MEMBRES DEL PATRONAT



FINANÇADORS PÚBLICS



Els fons FEDER i FSE han estat instrumentals en els últims anys a través de diferents esquemes de finançament i en una varietat d'activitats en suport de la nostra recerca i per mantenir les nostres infraestructures en l'avantguarda de la tècnica. Per a més detalls sobre els projectes cofinançats amb aquests fons, visiteu la secció ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG (www.crg.eu/en/content/erdf-and-esf-funds-crg) al web del CRG.

FINANÇADORS PRIVATS



OBRA SOCIAL "LA CAIXA"

La Fundació Bancària "la Caixa" dona suport a diverses iniciatives clau al CRG, com ara el Programa Internacional de Doctorat des del 2008 i altres activitats científiques i de divulgació des del 2014: l'associació entre el CRG i el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) per a gestionar conjuntament el European Genome-phenome Archive (EGA), i la primera iniciativa de ciència ciutadana del CRG 'Treu la Llengua' ('Saca la Llengua'). A la primera meitat de 2016, la Fundació va decidir finançar generosament la segona edició de 'Treu la Llengua', que es desenvolupà des de l'octubre de 2016 fins al final de 2018. Durant aquesta segona edició, el projecte dugué a terme el segon 'tour' a nivell nacional, abordant amb èxit nous reptes, assolint nous públics objectiu i recollint mostres de diferents tipus de població i de pacients amb distints tipus de malalties. Al 2018, i gràcies a diferents

convocatòries competitives, ens foren concedits un ajut 'Caixa Impulse', 4 beques de doctorat INPhINIT i dos projectes importants de la Primera Convocatòria de Projectes de Recerca en Salut. Les caps de grup Maria Pia Cosma i Fàtima Gebauer reberen fons per desenvolupar els seus projectes, que exploraran nous tractaments per a la degeneració de la retina i la metastasi de melanoma i la seva progressió, respectivament.

AXA RESEARCH FUND

La "Càtedra AXA de Predicció del Risc en malalties relacionades amb l'edat" va ser creada el 2014 per un període de 15 anys amb una dotació d'un milió d'euros. El Dr. Ben Lehner va ser nomenat primer titular d'aquesta càtedra per continuar la seva tasca en el desenvolupament d'una medicina personalitzada que ofereixi a les persones una millor protecció davant dels riscos únics que encaren en malalties com el càncer. Al 2017, el Dr. Bernhard Payer va ser nomenat el segon titular d'aquesta càtedra per un període de 3 anys.



FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces concedí finançament durant 4 anys a dos estudiants de doctorat de gran talent per dur a terme la seva recerca al CRG. Els estudiants seleccionats en una convocatòria competitiva, foren Xavi Hernández (laboratori de Luis Serrano) i María de las Mercedes Barrero (laboratori de Bernhard Payer), que desenvoluparan les seves tesis des de setembre de 2018 a setembre de 2022.

**FUNDACIÓN
RAMÓN ARECES**

FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

La Fundació Catalunya-la Pedrera dona suport a les activitats de formació professional per als estudiants joves i amb talent per fomentar el seu interès per la ciència i emprendre una carrera científica. Les activitats principals inclouen estades d'estiu científiques a Món Natura Pirineus i al CRG, on els estudiants prenen part en les sessions i esdeveniments a l'entorn de temes científics amb l'objectiu de, finalment, proposar i desenvolupar la seva pròpia idea de projecte. Des del 2016, el CRG també és un dels instituts que acull estudiants de la Barcelona International Youth Science Challenge (BYISC), un programa internacional d'excel·lència de dos setmanes a l'estiu que busca estimular el talent científic entre els joves de tot el món i fomentar el seu entusiasme per desenvolupar una recerca científica i una carrera en l'àmbit de la ciència.

**Fundació
Catalunya
La Pedrera**

FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundació Marató TV3 finança diversos projectes d'investigació dirigits per investigadors del CRG relacionats amb les diferents edicions de la marató televisiva: tres projectes de l'edició de 2012 sobre "Càncer" (Thomas Graf, Pia Cosma i Susana de la Luna), dos projectes de l'edició de 2013 de "Malalties neurodegeneratives" (Fàtima Gebauer i Luciano Di Croce), un projecte de l'edició de 2014 sobre "Les malalties del cor" (Gian G. Tartaglia), dos projectes de l'edició de 2016 sobre "Lesions medul·lars i cerebrals adquirides" (Marc Martí-Renom i Mara Dierssen), i un projecte de l'edició de 2017 sobre 'Modelatge de l'estructura cromosòmica tridimensional en les cèl·lules beta per identificar mecanismes genètics de la diabetis tipus 2' (Jorge Ferrer).

La Marató 3

FONDATION JEROME LEJEUNE

La relació entre el CRG i la Fundació Jerome Lejeune va començar fa molt de temps. Han donat suport a diverses de les iniciatives de recerca de Mara Dierssen vinculades amb la identificació de les bases moleculars i genètiques en diverses patologies acompanyades de retard mental: la síndrome de Rett, la síndrome X fràgil, la síndrome de William-Beuren i la síndrome de Down. Dierssen també va rebre el primer Premi Internacional Sisley-Jerome Lejeune el 2010. Al 2016, atorgaren una beca al projecte d'Eduard Sabidó en l'elucidació del mecanisme d'acció de l'epigallocatequina-3-gal·lat com a agent terapèutic en el fenotip cognitiu en models de ratolins amb síndrome de Down (2015-2017). Més recentment, al 2017, a la Mara Dierssen li fou concedit un nou projecte, titulat 'Generador del Canvi EpiGenètic en Síndrome de Down' (2017-2019).





AECC

En els darrers anys, l'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC) ha donat suport a una sèrie de projectes i iniciatives de recerca per científics del CRG. El 2015, Pedro Vizán (al laboratori de Luciano Di Croce) va rebre la Beca de Recerca Oncològica de l'AECC per a un projecte que pretén identificar i "atacar" les cèl·lules mare implicades en el càncer, que finalitzarà el 2019. Al 2018, Cátia Moutinho (al laboratori de Holger Heyn), rebé una beca postdoctoral pel seu projecte sobre anàlisi de cèl·lules individuals de càncer de pulmó, per comprendre la seva resistència a la teràpia. La beca es perllongarà fins al setembre de 2020.



THE VELUX FOUNDATIONS

Les fundacions Velux estan finançant el projecte de recerca titulat "Regenerating Photoreceptors in Retinitis Pigmentosa", de la nostra PI Pia Cosma. La retinitis pigmentosa (RP) és una malaltia greu que afecta una de cada 3.500 persones, les quals pateixen una pèrdua progressiva de la visió i per a la qual no hi ha cap cura actualment. L'objectiu del projecte es posar a prova la reprogramació mediada per fusió cel·lular com a teràpia en ratolins rd10, un model de ratolí amb RP, amb l'objectiu final de regenerar els fotoreceptors i assolir el rescat funcional de la visió (octubre 2015-febrer 2019).



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

El nostre Investigador Principal Luciano Di Croce va rebre un ajut de FUNDELA el novembre de 2017 per abordar la identificació de noves dianes terapèutiques per al tractament de l'ELA, emprant el cribratge de factors epigenètics. L'ajut finalitzà el desembre de 2018.



GLENN FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH

La Glenn Foundation finança actualment el projecte 'Temporal scaling in *C. elegans* aging', del nostre Investigador Principal Nicholas Stroustrup fins a l'octubre de 2018.



THE BARCELONA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (BIST)

El BIST contribueix a diverses iniciatives actives al CRG. En primer lloc, co-financia 2 beques FI de l'AGAUR als laboratoris dels Investigadors/es Principals Pia Cosma i Roderic Guigó durant quatre anys. D'altra banda, dos projectes de les Convocatòries Ignite del BIST van ésser concedits a investigadors del CRG. El primer va ser per a la Victoire Neguembor (laboratori Pia Cosma) i es titula "GenStorm an integrated approach to visualize and model the spatial conformation of genes at the nanoscale level". El segon fou concedit a Jofre Font (laboratori Miguel Beato), al projecte 'Role of phase separation in gene regulation and chromatin architecture'.



CLÍNICA EUGÉN

Al març de 2018, el CRG i Eugén firmaren un acord de col·laboració sobre la recerca molecular aplicada a la reproducció assistida. El projecte comporta la creació de quatre grups de treball que centraran la seva recerca en augmentar el coneixement sobre l'envelliment dels òvuls, la seva sensibilitat al pas del temps, i a estudiar si la microbiota vaginal té un impacte en la reproducció assistida. Els grups del CRG implicats són els de la Isabelle Vernos, Toni Gabaldón, Bernhard Payer i Elvan Böke. Aquest acord consolida una relació ja existent entre les dues organitzacions, a través del grup de recerca de la Isabelle Vernos, amb qui Eugén havia treballat durant quatre anys per a promoure la recerca interdisciplinària orientada a pacients i a la societat.



THE NOVO NORDISK FOUNDATION CENTER FOR BASIC METABOLIC RESEARCH

A través d'una aliança de recerca internacional amb Jorge Ferrer, es desenvolupa el projecte "Identificació i caracterització funcional de nous gens i regions de regulació genòmica associats amb la Diabetis que s'inicia en l'Edat Adulta dels Joves" (MODY, en les seves sigles en anglès). L'objectiu principal del projecte és identificar i caracteritzar a nivell molecular mecanismes que causen l'inici primerenc de la hiperglucèmia humana hereditària autosòmica dominant, inclosos nous subconjunts de MODY. El projecte començà a l'IDIBAPS al juny de 2015, es transferí al CRG a l'octubre de 2018, i finalitzarà al desembre de 2019.



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fons de la Silicon Valley Community Foundation, concedí un ajut a Holger Heyn, del CNAG-CRG, i a 84 projectes més, per finançar el Human Cell Atlas (HCA), un esforç global per mapar cada tipus de cèl·lula sana del cos humà, com a recurs per estudiar la salut i la malaltia. El projecte concedit a Heyn es titula "Benchmarking single-cell RNA sequencing methods", i es desenvoluparà des de l'abril de 2018 al març de 2019.



PATROCINADORS









Visita la versió completa a
annualreport2018.crg.eu



Centre de Regulació Genòmica

Edifici PRBB
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, Espanya

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

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

Visita la versió completa de la Memòria Anual 2018:
annualreport2018.crg.eu

Membres del Patronat:



Membre de:

