

MEMORIA ANUAL



Resumen Ejecutivo



	© CRG 2020
REALIZADO POR:	Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas Centro de Regulación Genómica (CRG) Dr. Aiguader, 88 08003 Barcelona, España www.crg.eu
TEXTO Y GRÁFICOS:	Científicos del CRG, Miembros del equipo de Administración del CRG, First Create the Media, Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas
DISEÑO GRÁFICO:	Ondeuev Comunicació S.L.
FOTOGRAFÍA:	Ivan Martí
ILUSTRACIONES:	Rocío Quirós
DEPÓSITO LEGAL:	B 13153-2020

CONTENIDO

RESUMEN DEL AÑO	4
DESTACADOS CIENTÍFICOS	5
Vivek Malhotra	6
Eduard Sabidó y Eva Borràs	8
Priyanka Sharma y Miguel Beato	10
Eva María Novoa	12
Ivo Gut	14
Jörn Schmiedel y Ben Lehner	16
Cedric Notredame	18
Investigación y servicios científicos	20
Nuevas incorporaciones	26
Premios	29
Investigadores ERC en el CRG	29
DATOS Y CIFRAS	31
AGRADECIMIENTOS	41

2019 ha sido un año sobresaliente en el Centro de Regulación Genómica. Los buenos resultados en ciencia de excelencia y los avances tecnológicos han seguido sucediéndose. Dimos la bienvenida a nuevos miembros de nuestra comunidad de jefes/as de grupo, organizamos encuentros científicos internacionales de alta calidad y cursos de formación de primer orden, y renovamos nuestro compromiso con la ciencia abierta a través de actividades de participación ciudadana y de educación científica muy creativas. A continuación describimos nuestros éxitos y logros más recientes, destacando los descubrimientos científicos que hacen que el CRG sea digno de explorar las ideas más ambiciosas en ciencia.

PRIORIDADES ESTRATÉGICAS

A través de nuestro liderazgo en SOMMa, continuamos centrándonos en influir la política científica y en salvaguardar la competitividad de la ciencia española, promoviendo la visibilidad de los centros y unidades de excelencia en el país. SOMMa se ha convertido en uno de los actores más prominentes en la escena de la política científica española, oficialmente reconocido por el gobierno y otros agentes relevantes del ecosistema nacional de investigación. Los/as dirigentes de SOMMa han sido invitados/as a participar en reuniones de alto nivel sobre la estrategia I+D+i para 2021-2027 y en el Foro Español sobre Ciencia Abierta, presidido por la FECYT. En noviembre, SOMMa organizó la conferencia 100xCiencia.4 en San Sebastián para llegar a la sociedad, y otros eventos de relevancia sobre ciencia abierta e igualdad de género, para intercambiar buenas prácticas entre los miembros.

A través de EU-LIFE, continuamos consolidando nuestra posición como una voz fiable, respetada e influyente en el ámbito de la investigación y la innovación europeas. Los aspectos más destacados de 2019 incluyen el encuentro sobre política "Hacia el reconocimiento del papel de las pequeñas y medianas infraestructuras de investigación (SMRI) en Europa", celebrado en Bruselas, y los cinco nombramientos de miembros individuales de EU-LIFE en cada uno de los comités políticos de alto nivel siguientes: Comité Asesor Piloto del Consejo Europeo de Innovación, Consejo Científico del ERC, Comité de la Misión de Cáncer, y Asambleas de las Misiones del nuevo programa marco.

Como parte de nuestro compromiso con la ciencia abierta, nuestras publicaciones en acceso abierto alcanzaron el 80% en 2019. El proyecto H2020 de ciencia abierta ORION continuó promoviendo cambios institucionales en organizaciones que financian y desarrollan la investigación para hacerlas más receptivas a las necesidades sociales y que abracen así los principios de la ciencia abierta. En el CRG lideramos esta tarea a través del experimento de co-creación denominado Diálogo Público, y un nuevo proyecto de ciencia ciudadana. Este proyecto, llamado GENIGMA, será un videojuego co-creado con la ciudadanía para ensamblar genomas en 3D de manera abierta y colaborativa, que ayudará a los investigadores a descubrir alteraciones genómicas en células de cáncer. El Comité de Igualdad de Género continuó trabajando sobre el legado de LIBRA, un proyecto europeo coordinado por el CRG, y comenzó a elaborar el nuevo plan de Igualdad, Diversidad e Inclusión para 2020-2023. Como resultado de esta tarea, cuatro de los/as ocho jefes/as de grupo que se han incorporado al CRG en el último par de años son mujeres.

CIENCIA

El nodo central de la investigación del CRG ha sido la biología integrativa, para lo cual muchos/as de nuestros/as investigadores/as están combinando diferentes enfoques, que van desde la física a la bioinformática y a la biología de sistemas, entre otros. Véanse las secciones *Destacados Científicos e Investigación y Servicios Científicos* más adelante.

El CRG lidera y participa en diversos proyectos europeos e internacionales, como la iniciativa '1 Million Genomes', cuyo objetivo es disponer de 1 millón de genomas secuenciados accesibles en Europa en 2022, enlazando el acceso a bases de datos genómicos existentes y futuras en toda la Unión Europea, y proporcionando un contexto apropiado para el surgimiento de nuevas asociaciones clínicamente relevantes en investigación. Nuestros proyectos de análisis de células individuales han crecido radicalmente, para lo cual hemos recibido ayudas de la Comisión Europea y de la Iniciativa Chan Zuckerberg para estandarizar técnicas de análisis de células individuales y crear un atlas de células individuales del páncreas (Heyn). La ayuda *ERC Synergy BCLL@las* (Gut y Heyn) se está usando para analizar el linaje de las células B y la leucemia linfocítica crónica con resolución de células individuales.

El nivel de financiación externa conseguido en 2019 es consistente con los resultados del año anterior. Son destacables las ayudas de la Worldwide Cancer Research (Valcárcel), la Fundación Jérôme Lejeune (de la Luna), la Fundación Europea para el Estudio de la Diabetes (EFSD) (Irimia / Ferrer), la Fundación 'la Caixa' (Serrano), y la Fundación La Marató de TV3 (Heyn, Gut, de la Luna). Adicionalmente, hay nuevos proyectos que han recibido



RESUMEN DEL AÑO

Luis Serrano
DIRECTOR

apoyo financiero específico para achicar la brecha entre la investigación biomédica más innovadora y su transición hacia el mercado, con vistas a encontrar finalmente nuevos tratamientos para el cáncer de pulmón (Hernández) y la neumonía asociada a la ventilación mecánica (Lluch). Bajo el programa marco Horizonte 2020, tres de nuestros/as jefes/as de grupo junior fueron galardonados/as con ayudas *Starting Grant* del Consejo Europeo de Investigación (ERC) (Sebé-Pedros, Sdelci, Stroustrup).

PERSONAS

El pasado año dimos la bienvenida a una jefa y un jefe de grupo junior, Sara Sdelci, del Research Center of the Austrian Academy of Sciences (CeMM) en Viena, y Arnau Sebé-Pedros, del Weizmann Institute of Science en Israel; y a un jefe de grupo senior, Thomas Surrey, del Francis Crick Institute, en Londres. Por otra parte, despedimos con nuestros mejores deseos a los jefes de grupo junior Toni Gabaldón, quien consiguió una posición conjunta en el Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) y el Barcelona Supercomputing Center (BSC-CNS), y Jérôme Solon, quien se trasladó al Instituto Biofisika, como Profesor Ikerbasque, en Bilbao.

Nuestra primera artista en residencia, la diseñadora Carolin Vogler, se unió al CRG en 2019. A través del proyecto **'Inside-Out: Knitted DNA'**, Vogler creó piezas de vestir tejidas inspiradas en el genoma y la cromatina, lo que le permitió traducir conceptos científicos complejos en objetos comunes y bonitos.

En noviembre, el equipo de Administración del CRG fue evaluado por segunda vez por un panel de expertos externos internacionales, como herramienta de mejora continua. El panel felicitó al personal por su desempeño y por

los significativos progresos alcanzados desde la primera evaluación, además de formular diversas recomendaciones para impulsar nuevas mejoras. Esta iniciativa pionera, que es un proceso muy poco común en España, sirve como modelo de inspiración para otros institutos a nivel nacional.

TECNOLOGÍA

El CRG sigue acogiendo el Archivo Europeo de Genomas y Fenomas (EGA) junto con el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), gracias al inestimable compromiso de la Fundación 'la Caixa', que fue renovado en 2019. La base de datos EGA se considera actualmente uno de los principales cimientos que posibilitan la investigación genómica de vanguardia a nivel mundial.

La Plataforma de Análisis de Genomas y Fenomas RD-Connect (GPAP), desarrollada con financiación europea, se emplea como sistema de elección para datos de los proyectos financiados por la UE Solve-RD y el Proyecto Europeo Conjunto sobre Enfermedades Raras. En 2019, esta base de datos sobrepasó las 10.000 entradas de pacientes. Como recurso recomendado por IRDiRC, juega un papel importante en la investigación y el diagnóstico de las enfermedades raras.

En 2019 empezamos a diseñar el nuevo plan estratégico del CRG. A pesar de continuar con la biología integrativa como eje central, así como con el fomento de la igualdad de género y la inclusión, en este plan nos gustaría también incluir los objetivos de sostenibilidad establecidos por Naciones Unidas. Tomando en consideración nuestra reconocida experiencia en genómica, la intención es destinar esfuerzos al análisis de la diversidad genómica y la relación entre el entorno y la salud humana.

DESTACADOS CIENTÍFICOS



01

CONTROLANDO LA FÁBRICA DE INFLAMACIONES

Ayuda en la lucha contra respuestas inmunes indeseadas e inflamaciones excesivas



Nuestras células son pequeñas fábricas a pleno rendimiento, que producen proteínas a demanda para mantener nuestros cuerpos sanos y con un funcionamiento correcto. Una de estas proteínas, la IL-1 β , es esencial para luchar contra las infecciones bacterianas.

Las células inmunes notan que hay bacterias malas a su alrededor cuando detectan unas sustancias químicas llamadas lipopolisacáridos (LPS), que se encuentran en la superficie de las bacterias. Cuando ello ocurre, las células aumentan la producción de IL-1 β , que causa la inflamación, para luchar contra la infección.

Pero, a veces, nuestras fábricas moleculares se exceden y producen mucha más cantidad de la necesaria de esta proteína inflamatoria, corriendo el ries-

go de generar problemas de salud a largo plazo. Aunque los medicamentos antiinflamatorios pueden ayudar, existe un método alternativo para descubrir cómo se puede ralentizar la línea de producción biológica responsable de la creación de la IL-1 β , y cómo bajar el ritmo en el que estas proteínas salen por “la puerta de la fábrica” y llegan al cuerpo.

Para ello, el Dr. Vivek Malhotra y sus colegas del Centro de Regulación Genómica de Barcelona han estado estudiando ratones diseñados genéticamente para eliminar un gen clave que, desde hace años, se sospecha que controla el envío de proteínas. Se cree que este gen, GRASP55, es esencial en el transporte de la IL-1 β desde el interior de la célula hasta su superficie (un proceso conocido como secreción). Y, como se puede esperar, eliminarlo causaría un efecto extraordinario.

“Dimos a las células inalteradas de los ratones la señal de peligro, LPS, y veinte minutos más tarde vimos aparecer la IL-1 β en la superficie de la célula”, dice Malhotra. “Pero cuando el GRASP55 no está presente, la IL-1 β no se segrega.”

Según Malhotra, el GRASP55 debe trabajar junto con otras dos proteínas -IRE1 y PERK- para transferir la IL-1 β a la superficie de la célula y que pueda ser segregada.

El PERK juega un papel importante en las etapas finales de la producción de IL-1 β , asegurando que no se filtre ningún fragmento innecesario y que la proteína termine correctamente. Y si el IRE1 no trabaja correctamente, la IL-1 β se acumula dentro de la célula, como si fueran cajas apiladas en un almacén sin ninguna posibilidad de ser enviadas fuera.

“Entre todos, PERK, IRE1 y GRASP55, se aseguran que la IL-1 β se forme bien y que pueda ser transportada allí donde se necesite para luchar contra la infección”, explica Malhotra.

Este conocimiento también puede ayudar en la lucha contra respuestas inmunes no deseadas e inflamaciones excesivas mediante el desarrollo de fármacos antiinflamatorios más eficientes.

“En los últimos años, se han invertido millones de dólares en el desarrollo de fármacos diseñados para controlar los niveles de IL-1 β en el cuerpo, pero no se ha materializado nada”, dice Malhotra.

“Nuestra esperanza es que, si conseguimos conocer mejor el trabajo conjunto de las etapas de producción y secreción de la IL-1 β , podremos sugerir nuevos métodos para desarrollar tratamientos antiinflamatorios.”



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Marioara Chiritoiu, Nathalie Brouwers, Gabriele Turacchio, Marinella Pirozzi and Vivek Malhotra. “GRASP55 and UPR Control Interleukin-1 β Aggregation and Secretion.” *Developmental Cell*, March 14, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.02.011>

02

ENCUESTAR A LAS PROTEÍNAS PARA DETECTAR DAÑOS CARDÍACOS OCULTOS

Tras un ataque al corazón, algunas personas mantienen un daño secundario conocido como choque cardiogénico



Las encuestas de opinión son herramientas útiles para proporcionar a los expertos en política una idea de qué candidatos tendrían más probabilidades de ganar unas elecciones y cuáles, por el contrario, fracasarían. Los votos electorales de cada uno son privados, pero preguntar a una muestra de personas a quién piensan votar es una forma habitual de predecir el resultado final.

Esta no es la única manera en la que el muestreo puede ayudar a predecir resultados desconocidos y revelar información oculta. Midiendo los niveles de determinadas proteínas de una pequeña muestra de sangre de un paciente, los investigadores pueden realizar una predicción de posibles resultados después de lesiones o enfermedades. A su vez, esta información puede ser usada para garantizar que el paciente esté controlado adecuadamente y reciba el tratamiento más apropiado.

Por ejemplo, tras un ataque al corazón, algunas personas mantienen un daño secundario conocido como choque cardiogénico. Ello puede derivar en una inflamación generalizada y una disfunción multiorgánica si no se trata, y puede ser fatal. Sin embargo, la evolución de un choque cardiogénico es difícil en las etapas iniciales, antes de que los síntomas más serios sean más evidentes.

Para identificar qué pacientes tienen probabilidades de experimentar potencialmente un choque cardiogénico fatal, el Dr. Eduard Sabidó, la Dra. Eva Borràs y sus colaboradores del Instituto Germans Trias i Pujol (IGTP) han estado estudiando muestras de sangre de 155 personas con choque cardiogénico.

Para empezar, midieron los niveles de más de 2.000 proteínas de las muestras de los pacientes, reduciendo el resultado hasta un panel de 51 candidatos para realizar pruebas detalladas. Los resultados demostraron que los niveles

de cuatro de estas proteínas eran significativamente diferentes entre pacientes que sobrevivieron 90 días tras el ataque de corazón y los que no.

Borràs piensa que dichas proteínas podrían formar la base de una prueba para predecir qué pacientes con choque cardiogénico tienen más riesgo de morir a corto plazo. Ello significa que los médicos pueden dirigir un tratamiento más intensivo a aquellos a los que más les beneficiaría.

“Conocer el riesgo de mortalidad a corto plazo es primordial para decidir el tratamiento correcto para cada paciente”, dice. “Cuanto mejor sepamos qué pasa dentro del paciente, mejor y con mayor precisión podrán adaptar los médicos sus procedimientos quirúrgicos actuales para maximizar la calidad de vida del paciente.”

Las cuatro proteínas también sugieren qué pasaría dentro de los cuerpos de los pacientes que han sufrido un choque cardiogénico. Estos pacientes con menos posibilidades de supervivencia han llegado a niveles de tres proteínas que participan en la insuficiencia renal y hepática. También han reducido cantidades de una proteína llamada IC1 —una proteína antiinflamatoria que ayuda a proteger contra daños una vez recuperado el flujo sanguíneo habitual tras un ataque al corazón.

Según Sabidó, este conocimiento podría servir para crear una nueva prueba analítica en los próximos años. “Estamos trabajando con el profesor Bayés del Hospital Germans Trias i Pujol para llevar a cabo una prueba piloto del test”, explica. “Esto generará un prototipo que también desarrollaremos en el hospital, que debería ser suficientemente informativo para clasificar pacientes y garantizar que reciban el mejor tratamiento según su riesgo.”



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Rueda F, Borràs E, García-García C, Iborra-Egea O, Revuelta-López E, Harjola VP, Cediel G, Lassus J, Tarvasmäki T, Mebazaa A, Sabidó E, Bayés-Genís A. “Protein-based cardiogenic shock patient classifier.” *Eur Heart J*, 2019 Aug 21;40(32):2684-2694. doi: 10.1093/eurheartj/ehz294.

03

APAGAR EL FUEGO DEL CÁNCER

Cómo abordar el crecimiento desbocado de tumores sin dañar células sanas



A todos nos ha pasado que hemos tenido demasiado utensilios de cocina a la vez sobre los fogones. La salsa se va cocinando a fuego lento, pero la pasta ya está hervida. La solución es fácil: simplemente apagamos el fuego de la cazuela afectada y dejamos el resto que vaya haciendo. En biología, las cosas son un poco más difíciles. Los cánceres, como las ca-

cerolas que han hervido demasiado, son hiperactivos hasta el punto de ser peligrosos. Pero a diferencia de los fogones de una cocina, no tenemos un acceso fácil a sus mecanismos de control.

Muchos tratamientos para el cáncer se dirigen a procesos que son hiperactivos en células cancerígenas haciendo crecer sin control. Pero estos mismos procesos también son bastante importantes en células normales. Si simplemente lo apagamos todo, se pueden producir efectos secundarios serios debidos a la supresión de estos procesos en tejidos sanos.

Gracias al nuevo trabajo de la Dra. Priyanka Sharma y el Dr. Miguel Beato del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, junto con un equipo de colaboradores internacionales, ahora podemos comprender mejor cómo orientar de forma específica el crecimiento desbocado de tumores sin correr el riesgo de dañar ninguna célula sana.

Los genes que indican a las células que proliferen suelen estar muy controlados, asegurándose de que las nuevas células se creen sólo cuando y donde se necesiten. El resto del tiempo, la maquinaria de lectura de los genes (conocida como ARN polimerasa II) se mantiene en un estado de pausa –algo parecido a cómo se mantiene una sartén cocinando a fuego lento– a punto para activarse a una velocidad constante y controlada.

Sharma y Beato han descubierto que una proteína llamada PAD12 de las células cancerígenas activa un interruptor químico de ARN polimerasa II a través de un proceso conocido como citrulinación. Esto provoca la hipe-

ractivación de los genes implicados en la proliferación, subiendo el “fuego” y haciendo que las células se multipliquen fuera de control como en una olla con agua hirviendo.

“Inicialmente, encontramos citrulinación activa en el cáncer de mama, pero también predomina en los tumores de ovarios, pulmón y estómago”, explica Sharma.

Ahora bien, aunque es posible apagar la citrulinación como una forma potencial de tratar el cáncer, hay que hacerlo con mucho cuidado. Mientras uno de los efectos del proceso de citrulinación es iniciar la proliferación de células cancerígenas, este proceso también tiene muchos efectos beneficiosos conocidos en el cuerpo; por ejemplo, protege contra el cáncer de intestinal y probablemente muchos otros que aún se desconocen.

Entender exactamente de qué modo el PAD12 y el ARN polimerasa trabajan juntos para activar los genes en los tumores, podría conducir a fármacos más precisos que ralenticen de forma específica la rápida proliferación de células cancerígenas mientras se mantienen intactas las células sanas.

“Hemos identificado un objetivo muy específico en una de las proteínas implicadas en la citrulinación, que parece que controla el” detonante “que provoca la actividad de los genes”, explica Sharma. “Comprender exactamente de qué modo el PAD12 y el ARN polimerasa trabajan juntos para activar los genes en los tumores, podría ayudar a desarrollar fármacos que impacten sólo sobre este objetivo en células cancerígenas, llevándonos hacia terapias mucho más precisas y con menos efectos secundarios.”



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Sharma P, Lioutas A, Fernandez-Fuentes N, Quilez J, Carbonell-Caballero J, Wright RHG, Di Vona C, Le Dily F, Schüller R, Eick D, Oliva B, Beato M. “Arginine Citruillination at the C-Terminal Domain Controls RNA Polymerase II Transcription.” Mol Cell, 2019 Jan 3;73(1):84-96. e7. doi: 10.1016/j.molcel.2018.10.016.

ADIVINA LA CANCIÓN: IDENTIFICANDO MODIFICACIONES EN EL ARN

EpiNano es un algoritmo de aprendizaje automático para identificar modificaciones del ARN

Imaginaos el ADN como una gran partitura de orquesta que contiene todas las instrucciones genéticas necesarias para crear la música de la vida.

La partitura original es preciosa y puede dañarse fácilmente; por lo tanto, para que una célula “toque” un gen en concreto, las “notas” se copian dentro del ARN —una molécula más prescindible que puede ser fácilmente alterada si la célula necesita improvisar y adaptar la sinfonía.

El ARN está escrito con sólo cuatro “notas” químicas, o bases: A (adenina), C (citosina), G (guanina) y U (uracilo). El orden de dichas bases produce la “melodía” genética básica, pero cada una puede ser modificada sutilmente, como cuando una nota musical se hace más grave o más aguda, que cambia la manera en que se toca.

La Dra. Eva María Novoa, del Centro de Regulación Genómica (CRG), se centra en una modificación particular del ARN llamada m6A, generada cuando una etiqueta química con el nombre de grupo metilo se adhiere a la adenina (A). A pesar de ser un pequeño cambio, es una parte esencial de la sinfonía de la vida.

“¡También deberías preguntar qué es lo que no hace la m6A!”, ríe Novoa, y explica que parece estar implicada en todo, desde indicar a las células qué tarea deben hacer hasta controlar nuestro reloj biológico.”

“La modificación de A a m6A parece ser importante cuando se trata de regular procesos desde el nivel de una célula individual hasta todo el organismo.”

Si bien el cambio entre A y m6A es claramente esencial para las funciones normales de las células, ahora mismo nos faltan métodos precisos para detectarlas y medir de manera fiable al nivel de moléculas de ARN individuales.

Novoa y su equipo han ideado una nueva herramienta, una especie de Shazam para ARN, que puede identificar bases modificadas en el ARN extraído de células vivas.

De forma parecida a identificar una canción a partir de sus ondas sonoras, su planteamiento consiste en sacar el ARN de un pequeño agujero de una membrana cargada eléctricamente, utilizando fluctuaciones de la corriente eléctrica para generar un patrón distintivo.

Las características clave de estos patrones se incluyen después en un programa informático (algoritmo) que los compara con la señal procedente de una sección idéntica pero sin modificar de ARN para ver qué “notas” han sido alteradas. “Pudimos ver que, cuando había una alteración en el ARN, el algoritmo de interpretación nos daba un mensaje de error porque no podía relacionar las dos secuencias”, dice Novoa.

Al ver que estos “errores” eran realmente una señal importante, Novoa y su equipo idearon un algoritmo de aprendizaje automático llamado EpiNano. Este algoritmo se entrenó inicialmente en secuencias de ARN sintéticas —con

y sin modificaciones de m6A— que fueron diseñadas y creadas en el laboratorio. Después, el equipo lo probó en ARN extraído de células de levadura vivas.

EpiNano no sólo identificó muchas modificaciones de m6A conocidas del ARN de levadura, sino que identificó además muchas otras, desconocidas hasta entonces.

Ahora, Novoa y su equipo están comparando los resultados de EpiNano con otros métodos secuenciales de ARN —y utilizando el mismo método para elaborar otras modificaciones de ARN con funciones biológicas actualmente desconocidas— para obtener una imagen completa de cómo dichas modificaciones cambian la sinfonía de la vida.

ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Liu H, Begik O, Lucas MC, Ramirez JM, Mason CE, Wiener D, Schwartz S, Mattick JS, Smith MA, Novoa EM.

“Accurate detection of m6A RNA modifications in native RNA sequences.”

Nat Commun, 2019 Sep 9;10(1):4079. doi: 10.1038/s41467-019-11713-9.



05

LOS DETECTIVES DE LA MUTACIÓN: ENCONTRAR LOS GENES DEFECTUOSOS QUE PROVOCAN EL CÁNCER

Cómo encontrar al verdadero culpable del cáncer de cada paciente y elegir la mejor manera de superarlo

Ser detective de cánceres es simplemente mucho más fácil. Del mismo modo que el famoso Sherlock Holmes podía deducir que un sospechoso trabaja en el puerto basándose en un patrón de callosidades en las manos, los oncólogos pueden deducir hoy día el origen de cambios genéticos que impulsan el crecimiento del cáncer gracias a los nuevos resultados del Dr. Ivo Gut y sus colegas del Centro Nacional de Análisis Genómico, parte del Centro de Regulación Genómica.

Sherlock Holmes podía tener rigurosamente clasificados 140 tipos diferentes de ceniza de cigarrillos en sus encuestas para luchar contra el crimen, pero Gut y su equipo han catalogado 45 millones de alteraciones genéticas (mutaciones), de las cuales 1,2 millones son compartidas entre, al menos, dos pacientes en 37 tipos diferentes de tumores.

Esta “base de datos criminal” para cánceres puede proporcionar pistas importantes sobre la causa de una enfermedad de un paciente en concreto y el mejor tratamiento posible.

“La luz ultravioleta produce una clase específica de mutaciones que se encuentran en melanomas de la piel, mientras que otros tipos de cánceres tienen su propio conjunto distintivo de mutaciones”, explica Gut, y señala que los tumores esofágicos (de garganta) presentan cambios genéticos que podrían vincularse con el reflujo del ácido estomacal –principal sospechoso de provocar la enfermedad. “Incluso cánceres en varias partes del cuerpo pueden parecer diferentes, pero los cánceres de ovarios y de pecho comparten el mismo tipo de mutaciones en pacientes con algunas causas comunes”, añade.

Sin embargo –como en la mayoría de novelas de detectives–, los profesionales clínicos todavía necesitan seguir las pistas falsas. Alrededor de un diez por ciento de los cánceres sólo se diagnostican a partir de tumores secundarios que se han esparcido por el cuerpo, mientras que los tumores primarios iniciales siguen ocultos.

“A veces, los médicos sólo pasan por delante del tumor primario. Y, a veces, este primario ya no está”, dice Gut. Saber que el verdadero culpable –el Moriarty escondido– puede estar situado en cualquier lugar, puede ayudar a asegurar que estos pacientes reciban un diagnóstico más preciso y el tratamiento más adecuado para su enfermedad.

Con estos conocimientos, los profesionales clínicos pueden encontrar al verdadero culpable detrás del cáncer de cada paciente y elegir la mejor

manera de superarlo. Por ejemplo, algunos de ellos podrían responder mejor a la inmunoterapia que a la quimioterapia, según las alteraciones genéticas subyacentes que causen el crecimiento del tumor. Y encontrar al auténtico villano significa luchar contra la enfermedad en su fuente primaria, incluso si es todo un maestro del disfraz.

“Si tienes un sistema de clasificación basado en el maquillaje genético del cáncer, entonces podemos decir que originariamente salía del hígado o de otro lugar parecido”, explica Gut. “Después, puedes decidir si examinas este órgano o si tienes que tratar también el cáncer primario.”

Con esta nueva información, los médicos del cáncer tienen hoy en día una mejor oportunidad para ofrecer un final feliz a la historia de cada paciente como nunca antes.



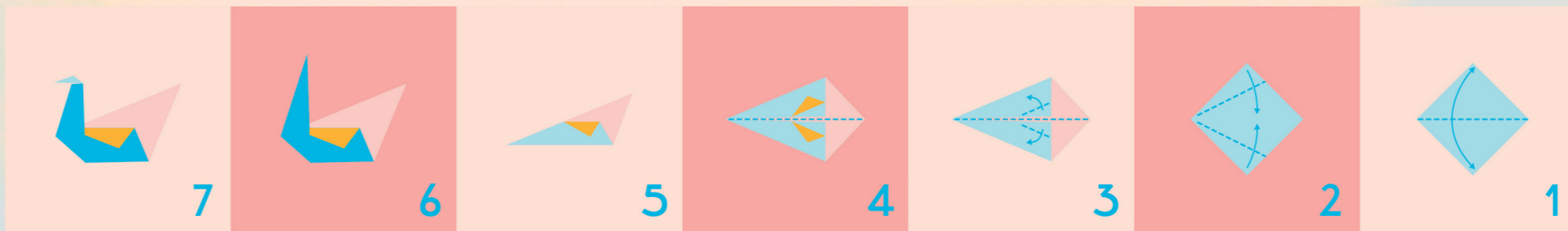
ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Miranda D. Stobbe, Gian A. Thun, Andrea Diéguez-Docampo, Meritxell Oliva, Justin P. Whalley, Emanuele Raineri, Ivo G. Gut. “Recurrent somatic mutations reveal new insights into consequences of mutagenic processes in cancer.” Plos Computational Biology, November 25, 2019, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007496>





8



06

DESCIFRANDO EL ORIGAMI DE LA VIDA

Si una proteína no se pliega correctamente, puede perjudicar seriamente tu salud

En el origami, el arte japonés de doblar papel, se crean intrincadas formas tridimensionales, tales como grullas o ranas, replegando y doblando con precisión una hoja de papel bidimensional siguiendo una serie de instrucciones.

De forma parecida, el ADN codifica instrucciones que llevan hacia la construcción de proteínas tridimensionales a partir de largas cadenas de bloques de construcción (conocidos como aminoácidos) en una especie de origami biológico. Estas cadenas de proteínas se repliegan en diferentes estructuras independientes según una secuencia subyacente de aminoácidos y las interacciones químicas entre ellas, creando así una gran diversidad de proteínas de todo tipo de formas y tamaños.

Pero, a diferencia de la técnica del origami, las estructuras resultantes no son sólo atractivas estéticamente. La forma de una proteína determina su función; si lucha contra una infección, lleva un mensaje, descompone nutrientes o construye estructuras corporales. Si una proteína no está plegada correctamente, no puede hacer su trabajo de manera apropiada: un pliegue mal colocado en una grulla de origami puede rendir un resultado frustrante, pero un pliegue torcido en una proteína puede dañar seriamente nuestra salud.

El proceso tradicional para resolver estas estructuras tridimensionales de proteínas es costosa, una pérdida de tiempo y difícil en muchos casos. Por ello, hay miles de familias de proteínas de las cuales aún desconocemos sus estructuras. Esto incluye algunas proteínas "desordenadas", que no forman parte de una única estructura definida.

Para resolver dicha cuestión, el Dr. Jörn Schmiechel y el Dr. Ben Lehner, del Centro de Regulación Genómica de Barcelona, han desarrollado un método para elaborar una estructura de proteínas analizando los resultados de cambios ordenados sistemáticos (mutaciones) en la secuencia de aminoácidos subyacente. Su método –conocido como exploración mutacional profunda (DMS o *deep mutational scanning*)– implica cambiar todos los aminoácidos, tanto individuales como pares, por una de las otras 19 posibilidades, a fin de ver de qué modo tal cambio altera el buen funcionamiento de la proteína.

Un ejemplo es el llamado puente salino, que ocurre cuando un aminoácido cargado positivamente y otro cargado negativamente se encuentran en una estructura tridimensional. Las cargas opuestas se atraen, uniendo entre sí los dos aminoácidos y ayudando a la proteína a plegarse correctamente.

Si la carga de uno de los aminoácidos se invierte, habrá dos cargas negativas o dos cargas positivas. En lugar de atraerse y de unir las partes de la proteína, los aminoácidos se alejan uno del otro, como si intentaran forzar dos polos positivos de un imán. Ello puede tener un efecto significativo en la forma y la función de la proteína. "En lugar de formar un puente salino, los dos aminoácidos se repelen, rompiendo su estructura y haciendo que la proteína sea menos buena en su tarea", explica Schmiechel. "Sin embargo, si se mutan los dos aminoácidos para revertir sus cargas, el enlace y la estructura correcta se podrá restaurar."

Mediante la creación de diferentes patrones de compensación de cambios y comparando sus efectos sobre las proteínas resultantes, la técnica revela qué partes están juntas en el espacio tridimensional.

Por primera vez, esta nueva técnica permite a los investigadores descifrar las estructuras de las proteínas mientras desarrollan sus tareas regulares dentro de las células vivas, algo imposible con métodos precedentes. Analizando detalladamente los efectos de miles de combinaciones mutacionales sobre el plegamiento de proteínas, Schmiechel y Lehner están empezando a entender las reglas de este complejo origami biológico.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Jörn M. Schmiechel & Ben Lehner.

"Determining protein structures using deep mutagenesis."

Nature Genetics, 51:1177–1186 (2019).

ES MOMENTO DE ALINEAR

El “árbol familiar” más detallado hasta el momento de la vida en la Tierra

A muchos de nosotros nos fascinan nuestros antepasados. Hay sitios web que se dedican íntegramente a ayudar a personas a sumergirse en su pasado, buscando antepasados enigmáticos o relaciones deshonestas que compartan nuestras raíces. El hecho de encontrar características comunes –y diferencias clave– nos ayuda a entender nuestra propia identidad y cómo hemos llegado hasta aquí. En lugar de centrarse en una familia, los biólogos intentan hacer algo parecido con las relaciones entre humanos y todas las demás cosas que viven en la tierra. Gracias a los avances en secuenciación de ADN, tenemos más información que antes sobre los genes de esas relaciones lejanas. Los investigadores confían en programas informáticos (algoritmos)

para alinear y comparar varios genes o proteínas (las moléculas biológicas codificadas por genes). La acumulación de secuencias a partir de diferentes especies y la búsqueda de regiones que son idénticas o similares revelan las relaciones evolutivas entre especies. Por ejemplo, nuestros familiares más recientes, como los chimpancés u otros mamíferos, comparten más similitudes con nuestra propia especie, mientras que tenemos menos en común con vínculos más lejanos, tales como las bacterias, los hongos y las plantas.

Los algoritmos actuales se basan en la coincidencia de secuencias más largas de genes similares o proteínas primero y, después, en ir emparejando progresivamente fragmentos más pequeños. Ahora bien, aunque este método funciona correctamente en bases de datos de hasta 200.000 secuencias diferentes, simplemente no puede hacer frente al crecimiento explosivo de datos que salen actualmente de las máquinas de secuenciación de todo el mundo.

El Dr. Cedric Notredame y su equipo del Centro de Regulación Genómica de Barcelona han ideado un nuevo método para resolver este reto. En lugar de hacer coincidir en primer lugar el ADN más largo y más parecido, empiezan alineando las secuencias menos relacionadas. La nueva técnica permite a Notredame y a su equipo alinear hasta 1,5 millones o más de secuencias diferentes de muchas especies a una velocidad mayor, con mayor precisión y una eficiencia jamás alcanzadas a esta escala. “En un PC convencional, como los que se utilizan para los videojuegos, nuestro algoritmo tardaría unas cinco horas en procesar un millón de bases de datos individuales en el modo más rápido y unas veinte horas en un modo más preciso y lento”, explica Notredame. Por el contrario, ninguno de los métodos estándar que probó el equipo fue capaz de hacer coincidir tantos ADN a la vez.

La nueva técnica ha permitido al equipo dibujar “el árbol familiar” más detallado hasta el momento de la vida en la Tierra, revelando nuevos detalles sobre los complejos recorridos evolutivos que algunas especies emprendieron desde la primera célula hasta hoy. Rastrear el árbol de la vida desde sus raíces ya es fascinante, pero los beneficios adicionales de poder comparar secuencias a esta escala incomparable son inmensos.

Notredame espera que su algoritmo abra nuevos caminos en la investigación iluminando semejanzas y diferencias antes desconocidas entre especies.

Una de las aplicaciones es en la conservación, que arroja luz sobre lo que pudo haber pasado en especies desaparecidas hace mucho tiempo las huellas de las cuales se hallan sólo en los genomas de sus descendientes actuales. “Saber qué genes se han preservado o perdido en el tiempo, especialmente en extinciones masivas anteriores, nos llevará hacia acciones de preservación que se pueden tomar a nivel global”, explica Notredame.

También vemos usos importantes en medicina. Por ejemplo, la identificación de genes o proteínas que se han preservado en todas las especies vivas podría ser útil para predecir si un fármaco diseñado para apuntar a una proteína en bacterias o parásitos podría también actuar en humanos y causar efectos secundarios.

También podríamos servirnos de esta técnica para comparar secuencias a partir de diferentes cepas de virus. Un ejemplo de ello podrían ser los cientos de coronavirus existentes, de los cuales el actual COVID-19 sólo es uno. Esta información ayudaría a los investigadores a predecir qué virus tienen más probabilidades de saltar entre animales y humanos, lo cual podría provocar otra pandemia en el futuro.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Garriga E, Di Tommaso P, Magis C et al. “Large multiple sequence alignments with a root-to-leaf regressive method.” Nat Biotechnol 37, 1466–1470 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0333-6>

INVESTIGACIÓN Y SERVICIOS CIENTÍFICOS

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

res, utilizados ampliamente en todo el mundo. Otros avances destacables fueron el desarrollo de métodos que permiten construir por primera vez alineaciones muy grandes, de más de un millón de secuencias; la creación de un mapa genómico 3D para investigar los mecanismos genéticos asociados al desarrollo de la diabetes tipo 2; el análisis de datos que sugieren que la separación de fases impulsa la inactivación del cromosoma X; y el descubrimiento de casos de empalme autorregulador unido al deterioro mediado sin sentido (NMD) del ARNm.



BIOINFORMÁTICA Y GENÓMICA

Coordinador: **Roderic Guigó**

Los avances científicos más destacados del programa de 2019 incluyeron el desarrollo de Nextflow, que permite flujos de trabajo científicos escalables y reproducibles mediante virtualizadores de software. Nextflow se ha convertido en uno de los lenguajes específicos de dominio más popula-

Nuestro programa también ha invertido muchos esfuerzos en la secuenciación de todas las especies eucariotas que viven en los países catalanes, una parte del *Earth Biogenome Project* (<https://www.scb.cat/biogenoma/en/home/>). Varios grupos del programa participan en diferentes proyectos genómicos a gran escala, tales como ENCODE, GTEx, PanCancer, I5K, F1K, WebOfLife, IASIS, Human Cell Atlas y FAANG, entre otros.

El programa ha seguido desplegando y apoyando el European Genome-phenome Archive (EGA) en colaboración con el Instituto Europeo de Bioinformática (EBI). EGA es un *ELIXIR Core Data Resource* y una *ELIXIR Recommended Deposition Database*. Es uno de los Proyectos Impulsores de la *Global Alliance for Genomics and Health* (GA4GH). EGA es también uno de los demostradores piloto de la *European Open Science Cloud* (EOSC).



BIOLOGÍA CELULAR Y DEL DESARROLLO

Coordinador: **Vivek Malhotra**

La misión de los científicos del programa de Biología Celular y del Desarrollo es descubrir los mecanismos de compartimentación celular, división y organización de tejidos. El departamento cuenta con Vivek Malhotra (mecanismos de secreción de proteínas), Isabelle Vernos (dinámica de microtúbulos y husos mitóticos), Sebastian Maurer (localización del ARN citoplasmático), Verena Ruprecht (dinámica celular y de los tejidos), Elvan Boke (biología de los ovocitos y latencia celular) y Thomas Surrey (autoorganización intracelular). Nuestro antiguo colega Jerome Solon es profesor en Ikerbasque desde 2019, en el Instituto Biofisika de Bilbao. Thomas Surrey, jefe de grupo sénior procedente del Francis Crick Institute de Londres, es una figura líder en el

mecanismo de la dinámica de microtúbulos y husos mitóticos, y se incorporó a nuestro departamento en noviembre de 2019. Miembros de nuestro departamento publicaron un número significativo de artículos destacados, de los cuales un es particularmente remarkable. Este artículo del laboratorio de Malhotra, Chiritoiu *et al.*, *Dev Cell* (2019), describe de qué modo la interleucina 1 β , un componente clave de la respuesta inflamatoria, es secretada sin entrar en la vía secretora convencional. La respuesta proteica desplegada del retículo endoplasmático tiene una función fundamental en la producción, maduración y secreción de interleucina 1 β ; dichos descubrimientos podrían ayudar a controlar los procesos inflamatorios. Vivek Malhotra recibió uno de los premios 2019 SFRG a la Excelencia Científica de la SciGenom Foundation en la India. La investigación llevada a cabo por Elvan Boke está financiada por una de las prestigiosas ayudas *Starting Grant* del Consejo Europeo de Investigación (ERC).



REGULACIÓN GÉNICA, CÉLULAS MADRE Y CÁNCER

Coordinador: **Juan Valcárcel**

En 2019 llegó al programa Sara Sdelci quien, tras desarrollar trabajos pioneros como investigadora postdoctoral con Stefan Kubicek, en el Centro de Investigación de Medicina Molecular en Viena, estableció su grupo en el CRG para estudiar la interfaz entre el metabolismo del cáncer y las modificaciones epigenéticas de la cromatina, un área muy prometedora tanto para comprender los fundamentos de las células cancerosas como para identificar las nuevas posibilidades terapéuticas en oncología.

Dentro del programa, se han llevado a cabo importantes avances en 2019, en dos líneas principales: los mecanismos moleculares del control génico y la regulación epigenética de la pluripotencia celular. El progreso en regulación génica incluyó dos nuevos métodos analíticos para la detección de la modificación del 6 metilo en residuos de adenosina del ARN, importantes para el campo emergente de la epitranscriptómica; la identificación de la citrulinación de la arginina como modificación

de la ARN polimerasa II, importante para la elongación de la transcripción; el descubrimiento del papel de los potenciadores transcripcionales aglomerados como puntos de integración del VIH-1; nuevos conocimientos sobre la función de la quinasa DYRK1A en la neurogénesis, el cáncer de páncreas y la respuesta a los daños en el ADN, y una ley de escalamiento general que explica los efectos de las mutaciones en los empalmes alternativos (en colaboración con el Programa de Biología de Sistemas).

Algunos de los avances en biología de células madre fueron la identificación de una función de la metilación PRDM14 del regulador del ADN en la reprogramación epigenética de células germinales primordiales en migración; el establecimiento de la función de la vía de señalización de la catenina Wnt/beta en el mantenimiento del estado epigenético y la homeostasis de las células madre; el descubrimiento de una función de la enzima metabólica AHCY en la proliferación de las células madre mediante estrategias de captura de la cromatina y la identificación de orígenes evasivos de la heterogeneidad celular que representan una barrera para la reprogramación eficiente de las células.



BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Coordinador: **Ben Lehner**

A pesar de la riqueza en datos, estructuras y la comprensión mecanicista, desafortunadamente somos todavía vergonzosamente malos en la predicción de la conducta de los sistemas biológicos.

En el Programa de Biología de Sistemas queremos remediar esto y ser capaces de predecir cuantitativamente cómo los sistemas biológicos responden a las perturbaciones. El programa cubre un amplio espectro de cuestiones: desde la genética y las redes de regulación génica a la neurociencia de sistemas y el envejecimiento. Bajo esta diversidad, sin embargo, subyace el objetivo común de combinar la recolección de datos sistemática y cuantitativa con modelos computacionales para llegar a una comprensión en profundidad de los procesos biológicos complejos

y conocer cómo, dichos procesos biológicos, responden a cambios en el entorno y después de la mutación.

Algunos éxitos de 2019 incluyen el desarrollo de un nuevo método que usa la mutagénesis profunda para determinar las estructuras 3D de las proteínas (Lehner), la elucidación de los orígenes evolutivos de un programa regulatorio completo activo en nuestros cerebros – microexones (Irimia), y la determinación de la red de regulación génica ‘completa’ de un organismo (Serrano). Este año, dos grupos, el de Nick Stroustrup y el de Arnau Sebé-Pedrós, consiguieron ayudas *Starting Grants* del Consejo Europeo de Investigación (ERC), lo que implica que el número total de grupos en el programa financiados por el ERC es de 5 sobre un total de 6 (!). Adicionalmente, Mara Dierssen y Luis Serrano consiguieron ayudas sustanciales de los Institutos de Salud (NIH) de Estados Unidos y de la Fundación ‘la Caixa’, respectivamente. Todo ello nos ayuda a acercarnos a nuestro objetivo de hacer del programa el centro líder en Europa para la biología cuantitativa.



SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

Directora: **Mònica Morales**

El programa Servicios Científico-técnicos comprende actualmente siete unidades y el Servicio de Histología, incorporado a la unidad de Ingeniería de Te-

jidos en 2019. Durante 2019 y como respuesta a las necesidades de nuestros usuarios, hemos desarrollado e implementado las siguientes aplicaciones:

- Transposón PiggyBac directamente en embriones
- Método de resecuenciación dirigida personalizada que reduce el coste en un 25% del coste inicial

- Generación y producción de transposasa Tn5 propia para utilizarla en la preparación de librerías de ARN con pocas entradas y para las librerías de ADN genómico
- Organoides hepáticos de células madre de ratones adultos
- Diferenciación de cardiomiocitos de células madre embrionarias humanas y ensayo de chispas de calcio

En abril de 2019, lanzamos Agendo, un nuevo software de gestión de solicitudes. Tras varias fases de personalización, Agendo se ha convertido en

el canal de comunicación con los usuarios y ofrece una solución integrada para el seguimiento de solicitudes, muestras y proyectos entre centros.

También hemos presentado varios grupos de trabajo entre centros, con el fin de promover una mayor interacción dentro del programa y alcanzar un mayor nivel de integración. Estos grupos de trabajo tratan cuestiones importantes como el control de calidad, la gestión de datos, el establecimiento de directrices de servicio frente a colaboraciones, o la promoción de la visibilidad los Servicios Científico-técnicos dentro y fuera del CRG.



CNAG-CRG

Director: **Ivo Gut**

En 2019 completamos nuestro décimo año de operaciones. Este año, ha habido muchos avances y muchos éxitos:

1. La Plataforma de Análisis Genoma-Fenoma del RD-Connect (GPAP), desarrollada con la financiación de la UE, se está utilizando como sistema elegido para los datos de los proyectos Solve-RD y el Proyecto Conjunto Europeo sobre Enfermedades Raras, financiados por la UE. En 2019, superamos las 10.000 entradas de pacientes. Como recurso recomendado por el IRDiRC, tiene una función importante en la investigación y diagnóstico de enfermedades raras. Se ha extendido a datos integrados sobre el cáncer y datos de proyectos sobre medicina personalizada.

2. El análisis de células individuales creció notablemente y ahora procesamos decenas de estudios para colaboradores internos y externos. Hemos recibido algunas ayudas sustanciales para el análisis de células individuales de la Comisión Europea y la Iniciativa Chan Zuckerberg para trabajar en la estandarización de las técnicas de análisis de células individuales y para crear un atlas celular del páncreas. En 2019, empezó el proyecto de la ayuda ERC Synergy BCLL@las, en el que estamos analizando el linaje de células B y la leucemia linfocítica crónica con una resolución de células aisladas.

3. Se completó la fase de producción de B-Cast de secuenciación de 300 genes diana en 10.000 pacientes con cáncer de mama. A escala técnica y organizativa, supuso un gran reto que, sin duda, llevará a la obtención de uno de los conjuntos de datos más valiosos en cáncer de mama y que permitirá comprender esta enfermedad tan común y peligrosa.



ARCHIVO EUROPEO DE GENOMAS Y FENOMAS (EGA)

Jefe de Equipo: **Arcadi Navarro**

El Archivo Europeo de Genomas i Fenomas (EGA) es un servicio de almacenamiento permanente e intercambio de todo tipo de datos genéticos y fenotípicos identificables personalmente, procedentes de proyectos de investigación biomédica. Los datos de EGA proceden de personas que autorizan la publicación de sus datos mediante acuerdos de consentimiento donde autorizan sólo un uso específico para la investigación o para investigadores que hagan un buen uso de ello. EGA está gestionado de manera colaborativa por el Instituto de Bioinformática Europeo (EBI), en Hinxton, Cambridge, Reino Unido, y por el Centro de Regulación Genómica (CRG),

4. Hicimos un hermoso proyecto de anotación y ensamblaje *de novo* de 500 cepas bacterianas resistentes *Carbapenem*. Con una combinación de secuenciación Illumina y Nanopore, conseguimos capturar los genomas bacterianos enteros, incluidos los plásmidos que escapan de un análisis sólo con Illumina, lo que demuestra de qué modo nuestras tecnologías se pueden aplicar para proporcionar información desconocida hasta el momento y con impacto en la práctica clínica.

Nuestro proyecto de infraestructura EASI-Genomics financiado por la UE empezó y lanzamos las dos primeras convocatorias de acceso transnacional. Se

seleccionaron 32 proyectos de la primera convocatoria, que actualmente está gestionando nuestra infraestructura.

La inclusión de un segundo secuenciador Illumina NovaSeq6000 y un Oxford Nanopore Gridlon en nuestras instalaciones permite aumentar nuestra capacidad de secuenciación de larga y corta duración. Ahora estamos también certificados para secuenciar con una Oxford Nanopore como servicio y avanzar en la acreditación clínica. Además, nuestra actividad ha continuado acercándonos a la clínica como soporte de la medicina personalizada.

en el Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB), en Barcelona. Surgió de una necesidad global de combinar dos derechos humanos fundamentales; el derecho de compartir datos genómicos para contribuir a mejorar el conocimiento y la salud, y el derecho a la privacidad. Actualmente, EGA es la base de datos que contiene más estudios del mundo; ya que contiene datos de un millón de personas y más de 2.000 estudios de todo el mundo. En definitiva, podríamos decir que EGA es "un custodio, un distribuidor, pero, sobre todo, un promotor y acelerador de la investigación en todo el mundo", según Arcadi Navarro, jefe del equipo EGA en el CRG.

NUEVAS INCORPORACIONES



THOMAS SURREY

Thomas se doctoró en Bioquímica en la Universidad de Tübingen, en Alemania. Tras pasar tres años como investigador postdoctoral en la Universidad de Princeton, en EE.UU., se marchó al EMBL Heidelberg, en Alemania, primero como investigador postdoctoral y *staff scientist*, y más tarde como jefe de grupo y de equipo. En 2011, se fue a Londres para ocupar una posición como jefe de grupo senior en el Cancer Research UK del London Research Institute. Después de seis años, consiguió un puesto como jefe de grupo senior en el recién creado The Francis Crick Institute, también en Londres, en el Reino Unido. En octubre de 2019, Surrey se unió al Programa de Biología Celular y del Desarrollo como profesor de investigación ICREA y jefe de grupo sénior.

Un reconocido científico sénior, una destacada científica y un destacado científico, ambos júnior, establecieron sus nuevos grupos de investigación en el CRG en 2019.

El laboratorio de Surrey estudia cómo se autoorganiza la estructura interna de las células y de qué manera las diferentes partes del andamio interna de la célula, el citoesqueleto, trabajan juntas para formar diferentes arquitecturas y cómo cambian cuando la célula se divide o se diferencia. El objetivo final es descubrir cómo se pueden crear estructuras biológicas complejas a partir de partes más pequeñas y sencillas. En muchos de sus experimentos, construyen una miniversión del citoesqueleto a partir de un conjunto limitado de componentes purificados. Con microscopios de fluorescencia, análisis cuantitativos y modelado, pueden dilucidar cómo los componentes del minicitoesqueleto se juntan y se organizan ellos mismos en diferentes estructuras. Quieren entender de qué manera la autoorganización



SARA SDELCI

Sara es una científica italiana que hizo su doctorado en el Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona), antes de ocupar una plaza durante seis años en el Centro de Investigación de Medicina Molecular de la Academia Austriaca de Ciencias (CEEM), en Austria, primero con una ayuda postdoctoral del JDRF y más tarde como investigadora postdoctoral senior. En enero de 2019, se unió al Programa de Regulación Génica, Células Madre y Cáncer del CRG como jefa de grupo junior.

El papel central del recableado metabólico durante la progresión del cáncer es innegable, pero su impacto sobre la remodelación de la cromatina, la epigenética y la transcripción genética no ha sido muy estudiado. Se sabe que el metabolismo del cáncer y la regulación epigenética pueden influir entre sí 1) aumentando o disminuyendo estos metabolitos necesarios para las modificaciones epigenéticas del ADN y las histonas, y 2) favoreciendo o reprimiendo la expresión de enzimas metabólicas específicas. Además, hasta ahora se han descubierto muy pocos ejemplos de

de dichos andamios cambia en respuesta a las modificaciones de las condiciones dentro de la célula. Estos cambios de condiciones pueden surgir de cambios normales de actividad del ciclo de la célula, de señales que simulan diferenciación o bien de factores que provocan enfermedades.

Combinando enfoques de ingeniería, química y biología, pretenden descubrir los principios de diseño que fundamentan el orden y la mecánica intracelulares, y revelar nuevas informaciones sobre las propiedades físicas fundamentales de las células vivas.

una interacción funcional entre las enzimas metabólicas y la cromatina. Recientemente, la evidencia de que la acumulación de metabolitos en compartimentos subcelulares puede orquestar procesos celulares específicos, está sustituyendo la antigua creencia de que los metabolitos sólo se difunden a la célula para ser utilizados si es necesario.

En línea con esta hipótesis, el laboratorio de Sdelci investiga si las enzimas que hay dentro del metabolismo del cáncer influyen directamente en la remodelación de la cromatina, la regulación epigenética y la transcripción genética mediante la localización dentro del entorno de la cromatina y la influencia de la concentración *in loco* de metabolitos. Para resolver esta cuestión, el equipo aplica una estrategia funcional sobre la cromatina que desarrollaron e integraron con técnicas punteras y enfoques centrados en el genoma. Por ello, identificarán nuevas vulnerabilidades a atacar, en las células cancerígenas, y descubrirán los principios básicos de la interacción entre el escenario epigenético y el metabolismo del cáncer.



ARNAU SEBÉ-PEDRÓS

Después de obtener su doctorado en Genética en la Universidad de Barcelona (UB), Arnau ocupó durante tres años una plaza como investigador asociado en el Instituto de Biología Evolutiva (CSIC-UPF), en España. Tras este periodo, estuvo durante cuatro años en el Instituto Weizmann de Ciencias (WIS), en Israel, como investigador postdoctoral EMBO/WIS. En enero de 2019, Arnau Sebé-Pedrós se unió al Programa de Biología de Sistemas del CRG como jefe de grupo junior.

En biología, una cuestión fundamental es cómo los diferentes tipos de células que se observan en un organismo multicelular se codifican mediante una secuencia única de genomas, y qué mecanismos de regulación de genomas orquestan el desarrollo y el mantenimiento de programas transcripcionales de tipos de células específicos. Sin embargo, la diversidad y la dinámica evolutiva de los programas de este tipo de células continúan casi inexploradas más allá de tejidos seleccionados en varias especies. De forma similar, se sabe poco de la emergencia de mecanismos reguladores de genomas complejos que soportan programas de tipos de células específicos y memoria celular como, por ejemplo, la organización espacial del genoma y las modificaciones represivas de la cromatina.

En los últimos años, el desarrollo de tecnologías genómicas funcionales avanzadas ha revolucionado el estudio de los tipos de células y la regulación genómica, incluso en la resolución de célula única. Ello abre la puerta al análisis comparativo de la regulación genómica en especies que repre-

sentan diferentes niveles de complejidad biológica: desde la diferenciación temporal unicelular y los comportamientos multicelulares simples (por ejemplo, en algunas eucariotas protistas), pasando por conjuntos de tipos de células integradas y limitadamente diversificadas (por ejemplo, en animales de evolución temprana) y hasta organismos con tejido elaborado y organización corporal (por ejemplo, animales bilaterales).

En el laboratorio de Sebé-Pedrós, combinan tecnologías de genómica unicelular y epigenómica de alto rendimiento con métodos informáticos avanzados para diseccionar programas de tipos de células y arquitecturas reguladoras del genoma en sistemas diferentes filogenéticamente. El análisis comparativo de estos datos nos permite (i) trazar la evolución de los mecanismos reguladores del genoma y los tipos de células, (ii) identificar principios compartidos en la función genómica, y (iii) reconstruir innovaciones reguladoras vinculadas a transiciones principales, como el origen de las células eucariotas o la emergencia de organismos multicelulares.

PREMIOS



Premio EJE&CON al Talento sin Género (categoría Instituciones)
CRG



Premio a la Excelencia en Ciencia 2019 SGRF, Fundación de Investigación SciGenom (India)
Vivek Malhotra



Medalla de Plata, Colegio de Médicos de Cantabria
Mara Diersen



Leadership Award for Women Revolution
Mara Diersen

INVESTIGADORES/AS ERC EN EL CRG



STARTING GRANTS



Manuel Irimia



Arnau Sebé-Pedrós



Elvan Boke



Nicholas Stroustrup



Gian G. Tartaglia



Sara Sdelci

CONSOLIDATOR GRANTS



**Ben
Lehner**

ADVANCED GRANTS



**Jorge
Ferrer**



**Juan
Valcárcel**



**Luis
Serrano**

SYNERGY GRANTS



**Miguel
Beato**



**Marc A.
Marti-
Renom**



**Thomas
Graf**



Ivo Gut



**Guillaume
Filion**



**Holger
Heyn**

PROOF OF CONCEPT GRANTS



**Juan
Valcárcel**



**Luis
Serrano**



**Miguel
Beato**

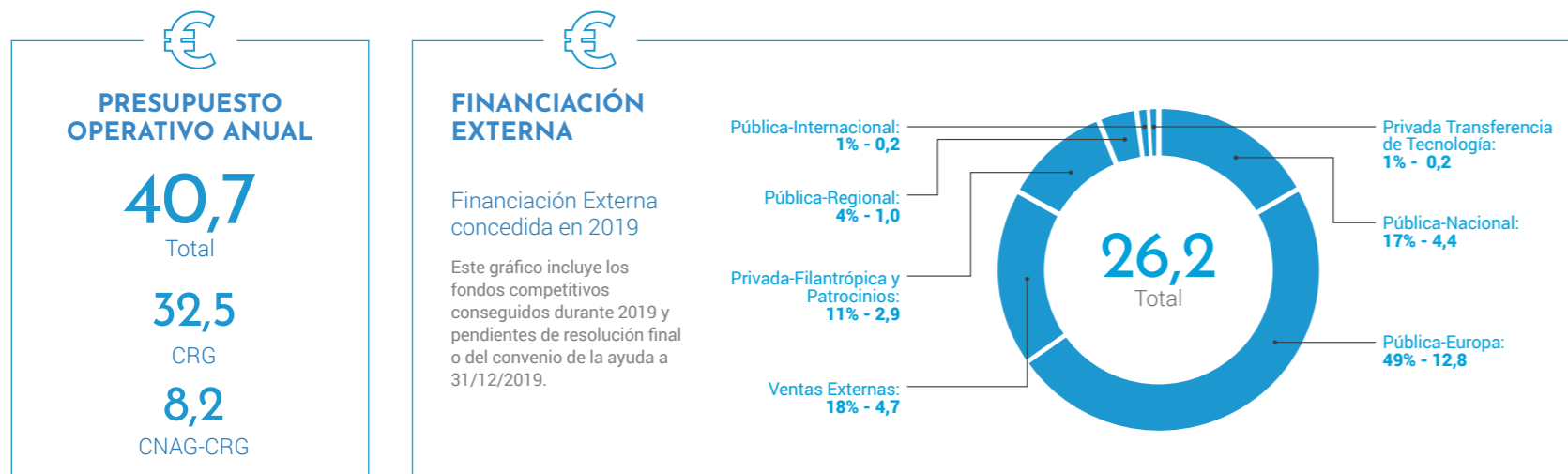
DATOS Y CIFRAS (*)

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

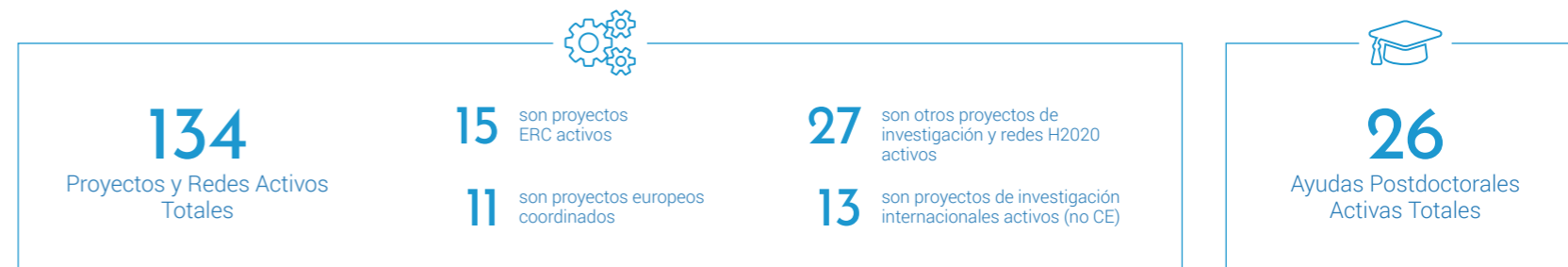
PUBLICACIONES



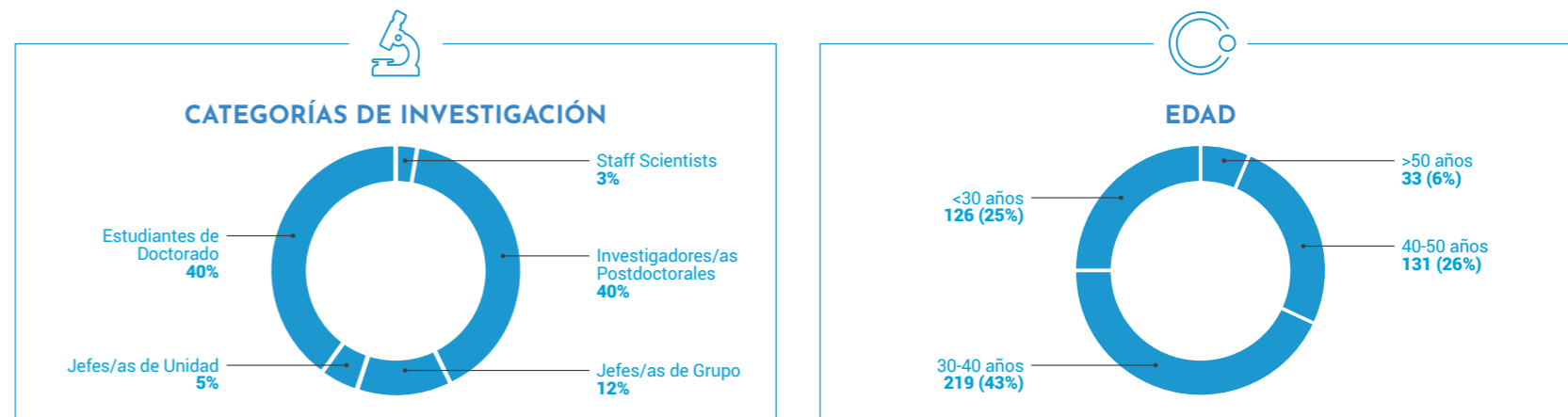
FINANCIACIÓN (M€)



PROYECTOS



PERSONAL



GÉNERO





SOLICITANTES EN PROCESOS DE SELECCIÓN



MUJERES

1.205
56%



HOMBRES

930
44%



CANDIDATOS/AS SELECCIONADOS/DAS EN PROCESOS DE SELECCIÓN



MUJERES

41
51%



HOMBRES

39
49%

EVENTOS



9

Simposios / Congresos Internacionales



126

Seminarios de Alto Nivel

FORMACIÓN AVANZADA



TESIS

21
Tesis Doctorales leídas



COURSES @CRG

4 Cursos internacionales
130 Participantes



CURSOS CIENTÍFICOS

27 Cursos internos
342 Participantes



COMPETENCIAS TRANSFERIBLES Y DESARROLLO PROFESIONAL

9 Cursos internos
60 Participantes

DESARROLLO DE TECNOLOGÍA Y NEGOCIO



10

Proyectos de Valorización



9

Familias de Patentes Activas



20

Divulgación de Inventiones



29

Acuerdos Firmados con Empresas

COMUNICACIÓN, DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN CIENTÍFICAS

Relaciones con los Medios



Redes Sociales (a 31 de diciembre de 2019)

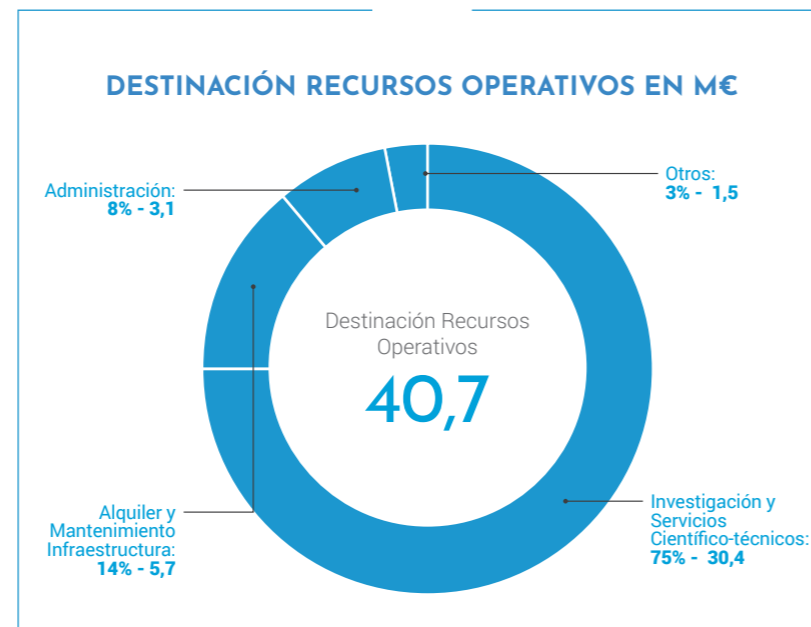
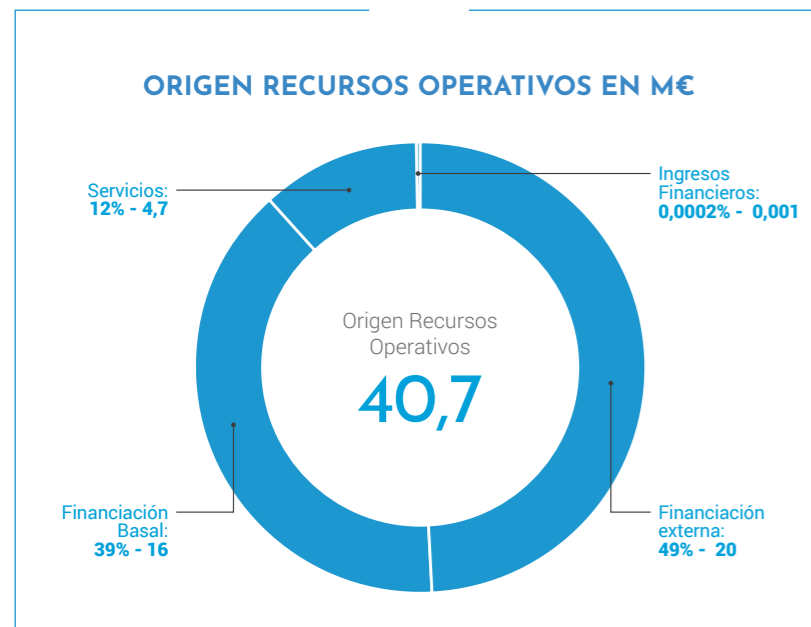


Divulgación y Educación Científicas



INFORME FINANCIERO

Origen y destinación de los recursos operativos



AGRADECIMIENTOS

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

PATRONES



FINANCIADORES PÚBLICOS



Los fondos FEDER y del FSE han sido fundamentales durante todos estos años mediante diferentes planes de financiación y una amplia variedad de actividades para dar apoyo a nuestras investigaciones y mantener actualizadas nuestras infraestructuras. Puede consultar todos los detalles sobre los proyectos cofinanciados con estos fondos en la sección ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG en la web del CRG. (<http://www.crg.eu/en/content/erdf-and-esf-funds-crg>).

FINANCIADORES PRIVADOS



FUNDACIÓN "LA CAIXA"

La Fundación "la Caixa" ha apoyado muchas iniciativas clave en el CRG, como su Programa de Doctorado Internacional, desde el año 2008, así como otras actividades científicas y divulgativas adicionales desde 2014: la cooperación entre el CRG y el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) para poner en marcha conjuntamente la European Genome-phenome Archive (EGA), y la primera iniciativa de ciencia ciudadana del CRG "Saca



AXA RESEARCH FUND

La "Cátedra AXA en Predicción de Riesgos de Enfermedades relacionadas con la Edad" de AXA fue creada en 2014 por un período de 15 años y una dotación de un millón de euros. El Dr. Ben Lehner fue nombrado como primer titular de la cátedra para continuar su trabajo en el desarrollo de medi-



FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces proporciona una financiación de cuatro años para dos estudiantes de doctorado con mucho talento para que lleven a cabo sus investigaciones en el CRG. Los candidatos premiados, seleccio-

la lengua". Los proyectos en curso de las diferentes convocatorias competitivas son una ayuda "CaixaImpulse", 4 becas de doctorado INPhINIT y dos ayudas de la 1ª Convocatoria de Investigación en Salud (F. Gebauer y M.P. Cosma). En 2019, fuimos galardonados con 4 becas de doctorado INPhINIT y una ayuda de la Convocatoria de Investigación en Salud (L. Serrano). El proyecto de Serrano generará una estructura pulmonar bacteriana para el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos.

cina personalizada para proporcionar a las personas una mejor protección frente a riesgos concretos a los que se enfrentan en enfermedades como el cáncer. En 2017, el Dr. Bernhard Payer fue nombrado como segundo titular de la cátedra por un período de 3 años.

nados a partir de una convocatoria competitiva, fueron Xavi Hernández (del laboratorio de Luis Serrano) y María de las Mercedes Barrero (del laboratorio de Bernhard Payer), que comenzaron su doctorado en septiembre de 2018 y el acabarán en septiembre de 2022.



FUNDACIÓN CATALUNYA-LA PEDRERA

La Fundación Catalunya-La Pedrera apoya actividades de formación profesional para jóvenes estudiantes con talento para fomentar su interés por la ciencia y que desarrollen una carrera científica. Las actividades principales incluyen unas estancias de verano científicas en el CRG en el programa Jóvenes y Ciencia, donde los estudiantes participan en sesiones y eventos sobre temas científicos con el objetivo de proponer y

desarrollar sus propias ideas de proyecto. Desde el año 2016, el CRG también ha sido uno de los institutos que acogen estudiantes del Barcelona International Youth Science Challenge (BIYSC), un programa de verano de excelencia internacional de dos semanas que quiere estimular el talento científico entre jóvenes de todo el mundo y fomentar su entusiasmo por continuar la investigación científica y llevar a cabo una carrera relacionada con la ciencia.



FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundación La Marató de TV3 financia un gran número de proyectos de investigación dirigidos por investigadores del CRG relacionados con las diferentes ediciones de esta maratón televisiva: tres proyectos de la edición del 2012 sobre "Cáncer" (Thomas Graf, Pia Cosma y Susana de la Luna), dos proyectos de la edición de 2013 sobre "Enfermedades neurodegenerativas"

(Fátima Gebauer y Luciano Di Croce), un proyecto de la edición de 2014 sobre "Enfermedades del corazón" (Gian G. Tartaglia), un proyecto de la edición de 2015 sobre "Diabetes y obesidad" (Jorge Ferrer), dos proyectos de la edición de 2016 sobre "Ictus y lesiones medulares cerebrales traumáticas" (Marc Martí-Renom y Mara Dierssen) y tres proyectos de la edición de 2018 sobre "Cáncer" (Ivo Gut, Holger Heyn y Susana de la Luna).



FONDATION JÉRÔME LEJEUNE

La relación entre el CRG y la Fundación Jérôme Lejeune empezó hace unos años. Apoyaron varias iniciativas de investigación de Mara Dierssen relacionadas con la identificación de bases genéticas y moleculares en diferentes patologías acompañadas de retraso mental: Síndrome de Rett, Síndrome X Frágil, Síndrome de Williams-Beuren y Síndrome de Down. Dierssen también recibió el primer premio internacional Sisley-Jérôme

Lejeune en 2010. En 2016, fueron galardonados con una ayuda para el proyecto de Eduard Sabidó sobre la dilucidación del mecanismo de acción de la epigalocatequina-3-galato como agente terapéutico del fenotipo cognitivo en modelos de ratones con Síndrome de Down (2015-2017). Más recientemente, en el año 2017, Mara Dierssen recibió otra ayuda para un nuevo proyecto, titulado "Generador de cambios epigenéticos en el Síndrome de Down" (2017 hasta 2019).



AECC

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) ha apoyado un gran número de proyectos de investigación e iniciativas llevadas a cabo por científicos del CRG durante años. En 2015, le fue otorgada a Pedro Vizán (del laboratorio de Luciano Di Croce) una Beca de Investigación Oncológica de la AECC para un proyecto que trata de identificar y "atacar" células madre que participan en el cáncer, finalizada en 2019. En 2018, le fue otorgada a



THE VELUX FOUNDATIONS

Las Fundaciones Velux financiaron el proyecto de investigación titulado "Regenerar fotorreceptores en retinitis pigmentaria", dirigido por nuestra investigadora principal Pia Cosma, del 2015 al 2019. La retinitis pigmentaria (RP) es una enfermedad grave que afecta a 1 de cada 3.500 personas, que conlleva la pérdida progresiva de visión y para la que todavía no hay curación.



BARCELONA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (BIST)

El BIST participa en muchas iniciativas en curso en el CRG. Por un lado, está cofinanciando 2 becas FI de postdoctorado de la AGAUR a los labora-

Cátia Mourinho (del laboratorio de Holger Heyns) una beca postdoctoral por su proyecto sobre el análisis de células individuales en cáncer de pulmón de células no pequeñas para entender su resistencia a la terapia. La beca estará en vigor hasta septiembre de 2020. En 2019, le fue otorgada a Gregoire Stik (del laboratorio de Thomas Graf) una beca postdoctoral por su proyecto sobre los cambios de la arquitectura genómica de leucemia linfoblástica aguda de células B, con una duración hasta el año 2021.

La intención es probar la reprogramación por fusión de células en ratones rd10, un modelo de ratón con RP, con el objetivo principal de regenerar fotorreceptores y conseguir un rescate funcional de la visión. Para continuar con esta investigación, en el año 2019 esta organización nos concedió un nuevo proyecto llamado "Terapia por fusión de células para regenerar retinas humanas", vigente hasta 2022.

torios de Pia Cosma y Roderic Guigó por cuatro años. Por otro lado, Jofre Font (del laboratorio de Miguel Beato) ha recibido el premio de Convocatoria Ignite por su proyecto "Papel de la separación de fases en la regulación génica y la arquitectura de la cromatina".



CLÍNICA EUGIN

En marzo del 2018, el CRG y Eugin firmaron un acuerdo de colaboración de 4 años sobre investigación molecular aplicada a la reproducción asistida. El proyecto supone la creación de cuatro grupos de trabajo que centrarán su investigación en conocer el envejecimiento de los óvulos, su sensibilidad al paso del tiempo y estudiar si los cambios en la microbiota

vaginal tienen un impacto sobre la reproducción asistida. Los grupos del CRG implicados son los de Isabelle Vernos, Toni Gabaldón, Bernhard Payer y Elvan Boke. Este acuerdo ha consolidado una relación ya existente entre las dos organizaciones, a través del grupo de Isabelle Vernos, con quien Eugin ya había trabajado durante cuatro años para promover la investigación interdisciplinaria orientada a pacientes y sociedad.



EL NOVO NORDISK FOUNDATION CENTER FOR BASIC METABOLIC RESEARCH

Mediante una alianza de investigación internacional con Jorge Ferrer, se ha podido desarrollar el proyecto "Identificación y caracterización funcional de nuevos genes y regiones genómicas reguladoras asociadas a la diabetes de

tipo MODY". El objetivo principal de este proyecto es identificar y caracterizar nuevos mecanismos moleculares que provocan hiperglucemia humana predominantemente heredada autosómica de inicio precoz, incluidos nuevos subconjuntos de MODY. El proyecto comenzó en el IDIBAPS en junio de 2015, fue transferido al CRG en octubre de 2018 y terminó en diciembre de 2019.



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fondo de asesoramiento de la Silicon Valley Community Foundation, concedió una ayuda a Holger Heyn, del CNAC-CRG, y a 84 proyectos más, para apoyar el Human Cells Atlas

(HCA), un esfuerzo global para rastrear cualquier clase de célula del cuerpo humano sano como recurso para estudios de salud y enfermedad. El proyecto ganador de Heyn se titula "Comprobación de los métodos de secuenciación del ARN monocelulares" y se llevó a cabo desde el mes de abril del 2018 hasta marzo del 2019.



WORLDWIDE CANCER RESEARCH

En 2019, se otorgó a Juan Valcárcel una ayuda de la organización sin ánimo de lucro Worldwide Cancer Research del Reino Unido. La ayuda apoya diferentes aspectos del desarrollo de nuevos reactivos oligonucleótidos antisentido que modifican el *splicing* (AON) capaces de invertir las alteraciones de *splicing* observadas en tumores. La beca permitirá

realizar trabajos destinados a validar y optimizar estos reactivos para uso terapéutico en diferentes tipos de cáncer de pulmón. Dada la gran incidencia, el mal pronóstico y la carencia de terapias eficientes para el cáncer de pulmón, esta ayuda puede contribuir a una comprensión más profunda de dichos mecanismos reguladores y traducir conocimientos básicos en aplicaciones de potencial valor médico (2019 a 2021).



EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EFSD)

En 2019, se concedió a Irene Miguel-Escalada, del laboratorio de Jorge Ferrer, la EASD Rising Star Symposium & EFSD Research Fellowship, con

el apoyo de Novo Nordisk. El proyecto de investigación asociado a esta beca postdoctoral se titula "Diseción molecular de un nuevo programa regulador del genoma que fundamenta la formación de células beta" y se desarrollará hasta el año 2020.



FUNDACIÓN BBVA

En 2019, la convocatoria de las Becas Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA fue asignada a nuestro jefe de grupo junior Arnau Sebé-Pedrós con una beca para su proyecto de investigación titulado "Un nuevo método para el análisis transcriptómico de la

ontogenia celular en embriones individuales". El objetivo del proyecto es desarrollar una nueva metodología genómica para resolver las actuales limitaciones técnicas que dificultan el análisis de la expresión genética en embriones individuales con resolución celular, dado que actualmente es imposible estudiar especímenes tan pequeños.



KING BADOUIN FOUNDATION

Mediante un acuerdo con la King Baudouin Foundation, se otorgó a JW Mouton, del laboratorio de Luis Serrano, una beca para el estudio de la

disbiosis del microbioma, la inflamación y la degeneración macular (de noviembre de 2019 a octubre de 2021).

PATROCINADORES

eppendorf



illumina[®]

Leica
MICROSYSTEMS



EVUSEP



ThermoFisher
SCIENTIFIC



Centro de Regulación Genómica

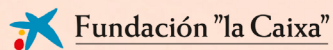
Edificio PRBB
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, España

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

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



Miembros del Patronato:



Miembro de:

