

# 20

## Memòria Anual

RESUM EXECUTIU

# 17

© CRG 2018

REALITZAT PER: Departament de Comunicació i Relacions Públiques  
Centre de Regulació Genòmica (CRG)  
Dr. Aiguader, 88  
08003 Barcelona, Espanya  
[www.crg.eu](http://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 Marti, científics del CRG

VÍDEO: Adrià Sunyol

DIPÒSIT LEGAL: B 17124-2018

## Continguts

PRÒLEG	4
DESTACATS INSTITUCIONALS	6
DESTACATS CIENTÍFICS	16
Llar estimada	17
Nedar en un mar de virus	19
Ultra-congelació	21
Passa-ho	23
Classificar	25
D'acord, ordinador	27
Desempaquetant el genoma	29
Recerca i Serveis Científics	32
Investigadors ERC al CRG	37
DADES I XIFRES	38
INFORME FINANCER	44
AGRAÏMENTS	46



## Pròleg

Aquest any, el 10 d'abril, va tenir lloc finalment la signatura oficial de l'acord per a l'establiment d'una subseu de l'EMBL a Barcelona. Després de més de 20 anys, l'EMBL ha obert una nova subseu al PRBB, adjacent al CRG. Això millorarà la visibilitat internacional del PRBB i crearà, conjuntament amb la Unitat de Microscòpia Òptica Avançada del CRG, una instal·lació líder en imatge a Europa.

Un dels fets més importants que van succeir el 2017 és la creació d'una xarxa entre tots els instituts i unitats universitàries espanyoles distingides amb els guardons d'excel·lència Severo Ochoa i Maria de Maeztu. Aquesta aliança (SOMMa, <http://somma.es/>) s'ha creat per tal de promoure l'excel·lència espanyola en recerca i per millorar-ne l'impacte a escala nacional i internacional. De fet, el CRG és l'institut que presideix aquesta aliança.

Pel que fa a la ciència, durant l'any es va dur a terme l'avaluació del programa de Bioinformàtica i Genòmica. La valoració va ser excel·lent i va propiciar la continuïtat i el reforç de la bioinformàtica al CRG.

El 2017, tres dels nostres joves investigadors principals van passar a ocupar càrrecs sènior en altres institucions. Matthieu Louis és ara al Departament de Biologia Molecular, Cel·lular i del Desenvolupament de la Universitat de Califòrnia, a Santa Bàrbara, als Estats Units; Fyodor Kondrashov és al Departament de Genòmica Evolutiva de l'Institut de Ciència i Tecnologia (IST Austria), a Klosterneuburg, Àustria, i Manuel Mendoza és cap d'equip a l'Institut de Genètica, Biologia Molecular i Cel·lular (IGBMC) a Estrasburg, França. Finalment, James Sharpe es deixarà el CRG per convertir-se en el director de la nova seu de l'EMBL a Barcelona. Estem enormement satisfets que tots ocupin càrrecs excel·lents, un fet que demostra l'èxit del CRG en la formació i la promoció de joves científics. A principis del 2017, Elvan Boke i Nicholas Stroustrup, que anteriorment treballaven a la Harvard Medical School dels Estats Units, es van unir al CRG.

També al llarg d'aquell any, i d'acord amb el nostre pla estratègic, vam fer canvis en la forma de contractar nous investigadors principals. Per primera vegada, vam anunciar places no adscrites a cap dels programes relatius als principals temes de recerca del nostre pla. Vam tenir més de 150 sol·licituds i després de la selecció i les entrevistes, vam contractar dos nous investigadors principals, l'Eva Novoa, de l'Institut Garvan d'Investigació Mèdica d'Austràlia i Arnau Sebe-Pedros, del Weizmann Institute a Israel, que arribarien al CRG el 2018 i el 2019, respectivament.



Pel que fa al finançament, el CRG continua atraient fons competitiu. Cal esmentar que vam ser guardonats per segona vegada com a Centre d'Excel·lència Severo Ochoa, distinció amb una validesa de quatre anys que atorga el Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat. Així mateix, quatre grups van entrar a formar part de dues plataformes tecnològiques nacionals claus de bioinformàtica (Guigó, Gabaldón, Gut) i proteòmica (Sabidó), amb el suport de l'Institut de Salut Carlos III (ISCIII). A escala europea, a banda de nombrosos projectes col·laboratius, és important destacar dos ajuts: un Starting Grant de l'ERC (Boke) i una prova de concepte de l'ERC (Valcárcel), aquesta darrera orientada a provar el potencial terapèutic de nous reactius per a la teràpia del càncer de pulmó. En l'àmbit internacional, Roderic Guigó va obtenir dos nous ajuts de recerca, procedents dels Instituts Nacionals de Salut (NIH). El CRG dona suport a la ciència oberta i, en aquest sentit, és important esmentar el projecte de la UE liderat pel CRG: ORION. Es tracta d'una nova iniciativa per a promoure canvis institucionals en el finançament de la recerca i en les organitzacions per a fer-les més receptives a les necessitats de la societat i abraçar els principis de la ciència oberta.

Val a subratllar que el CRG no seria un lloc tan atractiu sense el suport professional i excel·lent dels seus diversos departaments d'administració que, malgrat l'enorme càrrega, han aconseguit crear un fantàstic ambient per treballar. Més concretament, una de les recomanacions claus per a l'administració del grup d'experts extern que la van avaluar el 2016, el projecte de "gestió de processos empresarials", es va implementar durant l'any passat amb l'objectiu d'avaluar i millorar el rendiment i l'eficàcia de l'administració i, per tant, permetre la millora contínua dels departaments.

En un any ple de reptes, per primer cop hem fet front a la sortida de molts grups alhora, hem tractat amb una crisi política a escala nacional i autonòmica i la condició de deduïbilitat del nostre IVA ha entrat en controvèrsia, amb un important impacte financer i una gran incertesa. Gràcies al suport de tot el nostre personal, hem minimitzat l'impacte d'aquests reptes i hem assegurat el suport i l'èxit de tots els nostres investigadors principals. El CRG continua sent un lloc ideal per fer-hi ciència i tenim oportunitats i projectes emocionants al davant de cara al 2018.



**Luis Serrano**  
Director



# Destacats Institucionals





## Administració

L'equip administratiu (incloent-hi el CNAG-CRG) inclou membres de 10 països diferents i el 2017 ha proporcionat suport essencial i específic a la comunitat de CRG juntament amb les prioritats definides en el pla estratègic 2017-2021 i el pla d'acció anual de l'institut.

Una de les recomanacions clau del panel extern, el projecte de "gestió de processos de negoci", es va implementar durant l'any passat amb l'objectiu d'avaluar i millorar el rendiment i l'efectivitat de l'administració i, per tant, permetre una millora contínua entre els departaments. Es van continuar o iniciar algunes activitats per fomentar l'esperit i el desenvolupament de l'equip, i iniciatives de conciliació entre la vida laboral i personal del grup, incloent-hi la jornada d'administració amb treball de grup sobre el tema de la innovació (dibuixos, presentacions breus, pluja d'idees conjunta i activitats científiques), el programa de teletreball, avaluacions anuals de rendiment i activitats de "ciència fàcil".

L'equip administratiu va contribuir a algunes iniciatives per a tot el CRG: la implementació del pla d'acció d'igualtat de gènere de LIBRA, l'Excel·lència de RH en projectes de recerca, la primera reunió de la junta d'antics alumnes a Barcelona, la contractació de nous investigadors principals (PI) i la marxa fluida de diversos grups de recerca. Aquesta última va coincidir amb un augment significatiu de PI júnior que marxaven de l'institut, tal com es preveu en la política de rotació científica. En el context de l'establiment de l'associació local entre el CRG i l'EMBL i amb el suport financer del Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat espanyol, l'equip administratiu va proporcionar assessorament i suport a la seu d'EMBL de Barcelona creada fa poc en assumptes relatius a les TIC, prevenció de riscos laborals, gestió d'instal·lacions i compres. Entre les noves iniciatives de prevenció de riscos laborals dutes a terme el 2017, trobem la digitalització d'un registre centralitzat de bioseguretat per a l'ús d'agents biològics, així com la designació de coordinadors de seguretat als laboratoris com a contactes locals en cadascun d'ells, la qual cosa assegura la utilització adequada de normes de salut i seguretat en el laboratori.

Amb l'objectiu d'anar més enllà del CRG, els membres de l'administració continuen compartint punts de vista i es relacionen amb altres instituts nacionals i de l'estranger, especialment amb instituts d'EU-LIFE. Es van celebrar localment taules rodones en les quals els instituts CERCA van permetre l'intercanvi de coneixements i bones pràctiques. Més concretament, la gerent va ser-hi ponent convidada en dues ocasions i va presentar l'avaluació de l'administració duta a terme el 2016 per un panel d'experts externs internacionals, per la qual cosa va servir com a model per a d'altres instituts nacionals.

# Formació avançada

La formació avançada en diferents etapes professionals és el nucli de les activitats del CRG. Des d'estudiants de màsters i doctorats fins a becaris i grups d'investigació júnior, el CRG ofereix un entorn estimulant i enriquidor, un programa de formació integral i cursos a mida sobre habilitats científiques i transferibles.

## PROGRAMES ACADÈMICS

El Programa Internacional de Doctorat del CRG és un emblema del compromís del CRG amb la formació, i es caracteritza per una combinació de tutoria i formació científica dedicada a donar suport a la independència i la creativitat. Durant els més de 10 anys de la seva història, el programa segueix sent molt atractiu i competitiu, una prova d'aquest èxit és que reb cada any **400 sol·licituds** de més de **50 països** diferents i que admet **20-30 estudiants cada curs**.

L'any 2017, el Programa Internacional de Doctorat va seguir atreient joves talents de tot el món finançats per fons competitiu interns i externs. A més de la **Convocatòria del Doctorat del CRG** i, juntament amb l'IRB Barcelona, el VHIR i l'IDIBAPS, duem a terme un programa de formació en investigació per a metges durant quatre anys, anomenat **programa PhD4MD**. L'objectiu a llarg termini del programa és formar la propera generació de metges científics que impulsarà la recerca i generarà un major impacte en els pacients. Un total de 4 doctors en medicina s'han unit al CRG entre el 2014-2017.

El programa postdoctoral del CRG permet als joves investigadors treballar en projectes molt col·laboratius i interdisciplinaris en diferents grups i unitats del CRG. Després d'aconseguir dues rondes de finançament, una el 2009 (**INTERPOD**) i l'altra el 2014 (**ImPuLSe**), el Programa de Postdocs, ha estat guardonat amb un tercer ajut de la CE a través de Marie Skłodowska - Curie H2020 COFUND Actions per al període 2017-2022 (**INTREPiD**). El tercer programa COFUND permet col·laboracions amb altres institucions acadèmiques i de la indústria, de manera que els investigadors postdoctorals poden establir i mantenir connexions que resultin útils en la construcció de les seves carreres professionals més enllà del CRG. Diversos instituts de recerca, com l'Institut Curie i l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron (VHIR), i empreses com Novartis i Esteve es van unir al Programa **INTREPiD** com a socis externs.

El programa **INTREPiD** inclou un currículum de formació dirigit a potenciar habilitats no científiques dels investigadors (per exemple, l'ètica de la investigació, la divulgació i el gènere en la ciència) i ofereix un recolzament exclusiu per al desenvolupament professional. La primera convocatòria es va obrir el setembre del 2017 i es van seleccionar 6 nous membres.

Per últim, la 5a edició del **Programa Internacional de Pràctiques d'Estiu del CRG** per a estudiants universitaris es va posar en marxa el febrer de 2017: Es van concedir 5 programes de pràctiques per a proporcionar als estudiants universitaris l'oportunitat de fer recerca al CRG durant l'estiu (països d'origen: Rússia, Dinamarca, Ucraïna, Itàlia i la República Txeca).

El CRG també té diverses acords actius amb programes de màster per a acollir estudiants per a pràctiques de recerca: UPF, UB, UPC, Facultat de Ciències de la Saint-Joseph University (Beirut), MIT (USA), etc. Aquest any, hem acceptat iniciar una nova aliança amb la Universitat de Richmond (EUA) per a acollir els seus estudiants universitaris en pràctiques intenses de recerca durant l'estiu de l'any vinent. Continuarem explorant altres aliances per a atreure els millors investigadors júnior.

El CRG també va contribuir al desenvolupament del nou **Màster en Investigació Multidisciplinar en Ciències Experimentals del BIST**, iniciat el mes d'octubre de 2017. Van ser 2 els estudiants que van obtenir una beca per a fer el Màster al CRG. Actualment, té lloc una nova edició d'aquest màster.



## PROGRAMA DE FORMACIÓ

L'any 2017, es va millorar el **Programa de formació avançada del CRG** amb diversos cursos internacionals d'alt nivell en el marc dels Courses@CRG, així com una oferta més rica de cursos i tallers científics interns. Com en anys anteriors, els cursos organitzats pel CRG van estar oberts a les comunitats científiques locals i internacionals i es van impartir formació d'alta qualitat sobre els últims avenços científics i les tecnologies més recents.



L'any 2017, la Unitat de Formació del CRG va organitzar i impartir set **Courses@CRG** de qualitat, un curs EMBO i un curs conjunt amb el FIMM, als quals van assistir 170 participants d'instituts de recerca de 34 països diferents, com Argentina, Austràlia, Israel, les illes Maurici, Singapur, Sud-àfrica i EUA.

- Conformació cromosòmica (F. Le Dily)
- Proteòmica avançada (E. Sabidó)
- Enginyeria de teixits: De cèl·lules mare a organoides (L. Batlle)
- Modelització de cèl·lules completes (L. Serrano, M. Lluch)
- Nextflow: Genòmica *in-silico* reproduïble (P. Di Tommaso, C. Notredame)
- *C. elegans*: CRISPR, RNAi i genètica (B. Lehner)
- CRISPR/Cas9: Eina d'edició genètica (C. Carolis, L. Di Croce)
- EMBO- Proteòmica dirigida: Disseny experimental i anàlisi de dades (E. Sabidó)
- Epigenètica en investigació clínica i translacional (L. Di Croce en col·laboració amb el FIMM i celebrat a Hèlsinki)

Els Courses@CRG van atraure el patrocini/col·laboració d'Amazon, Bio-Cat, Biogen, IDT, Izasa Scientific, Leica, Nema Matrix, Nikon, Sigma Aldrich, Sonidel, Stem Cell Technologies i Termo Fisher.

Un dels punts clau per al 2017 va ser el desenvolupament d'una àmplia cartera de **cursos interns centrats en habilitats científiques i tecnològiques**, així com **habilitats transferibles**, integritat de la recerca i *coaching* professional. La formació interna ha obert noves oportunitats tant per als formadors com per als estudiants. Els tècnics, els estudiants de Doctorat i els investigadors Postdoctorals van adquirir experiència en l'ensenyament i l'intercanvi de coneixements, i experiència amb la resta de la comunitat del CRG, mentre els participants es beneficiaven de l'àmplia oferta d'activitats de formació que es va oferir durant tot l'any (vegeu més avall). Els 23 tallers van arribar a tots els nivells de professionalitat científics, des dels estudiants universitaris fins als caps de grup, i hi van assistir gairebé 450 participants procedents de tots els programes i àmbits del CRG i CNAG-CRG.

11 tallers científics i tècnics: Als tallers de Linux, Clúster, Bioinformàtica, programació en Python i R, i programari del clúster hi van assistir gairebé 150 participants del CRG i CNAG-CRG.

El 2017 es va implementar una formació de llibretes de laboratori electròniques (ELN) per a tots els estudiants de doctorat de primer curs de l'institut, així com un curs d'iniciació sobre Ciència Oberta i Integritat de la recerca.

Des del maig del 2017, és obligatori que tots els nous científics que arriben al CRG realitzin un curs en línia sobre Integritat de la recerca. Aquest curs consta de mòduls interactius, qüestionaris, vídeos breus i tutorials sobre ètica i integritat de la recerca.

Gairebé **300 estudiants del CRG i CNAG-CRG, post-doctorats, tècnics i caps de grup** van assistir a 12 cursos d'enfortiment de les habilitats en comunicació científica, gestió, lideratge i emprenedoria.

**Aprendre fent** és una iniciativa que permet als investigadors del CRG fer pràctiques a diferents departaments de gestió del CRG per a obtenir experiència en la gestió de projectes científics, la comunicació científica i l'organització d'esdeveniments i formació per a científics, professors de secundària i públic en general. Vam seleccionar 10 investigadors per als següents departaments: ISA, Comunicació i Ajuts a la Recerca.





## Comunicació, divulgació i educació científiques

La missió de Comunicació del CRG és promoure i protegir la reputació d'excel·lència del CRG. Ho aconseguim mitjançant el desenvolupament i implementació d'estratègies clares, coherents i interessants, dissenyades per a potenciar la comprensió pública de la nostra ciència i el nostre institut, els seus investigadors i el valor que tenen per a la societat.



La segona edició del projecte de ciència ciutadana **"Treu la llengua"** va començar a finals del 2016. Aquest projecte, inclòs dins l'àmbit de la ciència oberta, és el primer estudi sobre el microbioma bucal, que té com a objectiu estudiar la petjada genètica de diferents comunitats microbianes i explorar una possible relació amb les característiques ambientals o l'estil de vida. Finançat principalment per la Fundació Bancària "la Caixa" i el CRG, la segona edició del projecte també tenia com a objectiu incorporar noves variables científiques i punts focals, així com abordar nous reptes, arribar a nous públics, i involucrar i recollir mostres de diverses poblacions i pacients que pateixen diferents malalties. Aquests objectius es van dur a terme organitzant una nova ruta per Espanya i oferint noves activitats basades en formats innovadors i participatius que ens permetessin comprometre'ns amb aquests nous grup diana, comunicar la nostra recerca i els seus objectius, i compartir una resposta sobre el projecte amb els ciutadans que hi participen i el públic general. Gràcies a aquesta estratègia millorada, vam arribar a 3.700 persones, 34 centres escolars, 13 associacions de pacients i 21 centres culturals.

Durant tot l'any, el CRG va seguir oferint activitats de divulgació per al públic general i activitats d'educació científica. En qualsevol cas, algunes de les iniciatives mereixen una menció especial. En el marc d'una col·laboració amb l'empresa miniPCR i el projecte "Treu la llengua", vam ser convidats a participar al **Festival de Ciències de Cambridge** de Boston a l'abril. Va ser una experiència molt enriquidora i reeixida, i ens va donar molts *inputs* positius. També vam iniciar amb èxit un nou taller dirigit als pares, amb el títol de **"Els/Les vostres fills/es poden convertir-se en científics/ques"**, amb l'objectiu d'oferir pistes i consells als pares amb fills/es que han de decidir quina serà la seva trajectòria professional. També vam participar en un nou projecte pilot d'educació juntament amb **mSchools**, titulat **"La complexitat de la vida"**, que consisteix en un conjunt de materials i recursos dissenyats per a introduir els estudiants en el camp de les ciències de la vida mitjançant tecnologies mòbils. mSchools és un programa multimèdia multifacètic de mEducació de Mobile World Capital Barcelona, en col·laboració amb la Generalitat de Catalunya, l'Ajuntament de Barcelona i la GSMA, que permet als estudiants i professors integrar tecnologies mòbils a l'aula, obrint noves formes d'ensenyament i d'aprenentatge que millorin l'assoliment i les sortides laborals. El CRG també va ser un dels instituts que va acollir estudiants de la **Barcelona International Youth Challenge (BYSC)**, organitzat per la Fundació Catalunya-La Pedrera. El BYSC és un programa d'excel·lència internacional de dues setmanes que té per objectiu estimular el talent científic entre joves d'arreu del món i motivar-los per tal que segueixin amb la recerca científica i escullin una carrera en ciència.

Quant a les tasques de formació, el departament va acollir cinc investigadors en pràctiques dins el **programa intern d'aprenentatge basat en la pràctica, "Learning by Doing"**, que va desenvolupar petits projectes relacionats amb la divulgació i l'educació científiques i les relacions amb els mitjans de comunicació. Durant l'any, també hem contribuït a dues noves iniciatives institucionals importants: **ORION** i **SOMMa**. **ORION** és un projecte H2020 coordinat pel CRG que es va iniciar el 2017. El tema principal del projecte és la ciència oberta, i explora les formes en què les organitzacions de recerca i finançament de





les ciències de la vida i la biomedicina poden fer més oberta la forma de finançar, organitzar i fer recerca. L'equip de Comunicacions i Relacions Públiques contribueix a dur a terme diverses tasques d'ORION, en particular el diàleg públic i els experiments científics amb la ciutadania. En relació amb **SOMMa**, és l'aliança dels Centres Severo Ochoa i María de Maeztu per a promoure l'excel·lència espanyola en recerca i potenciar el seu impacte social en l'àmbit nacional i internacional. La participació de Comunicacions i Relacions Públiques a SOMMa se centra en la promoció, visibilitat i divulgació d'aquesta aliança.

Durant tot l'any, els científics del CRG també es van involucrar profundament en les activitats amb dels mitjans de comunicació, en relació amb els nous avenços publicats en revistes d'alt nivell, així com en activitats institucionals i de divulgació que van permetre publicar nous articles en mitjans escrits i en línia, i també van participar en programes de ràdio o de televisió. El valor econòmic d'aquestes aparicions als mitjans va ser de més de 13 milions d'euros.

El 2017 també va ser un any molt dens pel que fa a l'organització de seminaris, sessions i simposis científics internacionals, incloent-hi els següents: **"Barcelona NGS'17: Structural Variation & Population Genomics"**, coorganitzada per la International Society for Computational Biology (ISCB); **Enhancing the Usage of Human Genomics data for the benefit of all. Genotype Tissue Expression, GTEx Project Meeting; Young Scientist Networking 2017**, organitzat juntament amb EMBO i Índia BioScience; el **"V Core Management Workshop: Training the Trainers"**; el **"16th CRG Symposium: Seventh International Workshop on Genomic Epidemiology"**; el **"15th RECOMB Comparative Genomics Satellite Workshop"** i el **"CRG Annual Proteomics Symposium 2017: Unveiling the complexity of the cell proteome"**.

## Finançament extern

Segons els resultats de l'any anterior, els grups de recerca de l'institut van garantir el nivell adequat de finançament necessari per a reforçar la seva posició nacional i internacional.

Una vegada més, el 2017, el finançament aconseguit a nivell nacional va augmentar considerablement (>10 milions d'euros). El Ministeri d'Economia, Indústria i Competitivitat espanyol va guardonar el lideratge científic de l'institut amb la nova distinció de quatre anys de "Centre d'Excel·lència Severo Ochoa". A més, quatre grups van entrar a formar part de dues plataformes tecnològiques nacionals molt importants relacionades amb la bioinformàtica (Guigó, Gabaldón, Gut) i la proteòmica (Sabido), recolzades per l'Institut de Salut Carlos III-ISCIII.

En el marc del nou Pla regional estratègic de recerca i innovació en salut (PERIS 2016-2020), es van iniciar dos projectes de col·laboració que involucraven els grups del CNAG-CRG sobre la medicina personalitzada, basats en l'anàlisi genòmica per a la presa de decisions clíniques en l'àmbit de l'oncologia (Gut) i de les malalties neurològiques rares no diagnosticades (Beltrán).

La medicina personalitzada també és l'objectiu dels nous ajuts de col·laboració concedides per l'H2020, centrats en la integració de dades massives heterogènies (IASIS/Tartaglia, EGA) i en malalties rares (SOLVE-RD/Beltrán), així com en un programa pilot sobre la millora de la reproductibilitat, la reutilització i la interoperativitat de dades (Núvol Europeu de la Ciència Oberta -EOSC pel projecte pilot sobre recerca).

A escala europea, entre els més destacats s'inclouen un ajut Starting Grant de l'ERC (Boke) i un Proof of Concept també de l'ERC (Valcárcel); l'objectiu de la darrera consisteix en provar el potencial terapèutic dels nous reactius per al tractament del càncer de pulmó. A més, cinc investigadors postdoctorals van obtenir una beca Marie S. Curie (Fernández, Audergon, Stik, Rogalska, Schmiedel), que va representar un índex d'èxit de més del 50% per a l'institut.

El 2017, diversos grups de recerca van poder ampliar les seves fonts de suport extern a nivell internacional i aconseguiren finançament privat. Entre d'altres, comptem amb dues noves distincions en l'àmbit de la recerca dels Instituts Nacionals de Salut-NIH (Guigó) i del Departament de Defensa-DoD (Serrano/Gill) respectivament; un ajut a la recerca concedit per FUNDELA, adreçat a la identificació de nous tractaments per a l'esclerosi lateral amiotròfica-ELA (Di Croce).



# Innovació i transferència de tecnologia

L'Oficina de Tecnologia i Desenvolupament de Negoci (TBDO) del CRG té la missió de propiciar l'exploració de la recerca de la institució per al bé públic i ajudar al creixement econòmic del sector de les ciències de la vida a la nostra regió. El nostre objectiu és que els resultats científics generats al CRG es converteixin en nous productes terapèutics, diagnòstics i d'altra mena que contribueixin al benestar de la nostra societat.

Independentment de la fase de desenvolupament, i tant si duem a terme ciència bàsica com ciència aplicada al CRG, des de la TBDO creiem fermament que els productes i serveis més beneficiosos són el resultat d'avenços científics trencadors. Esperem que aquests resultats generin un impacte molt més gran a la nostra societat si reben el suport adequat i es canalitzen a través de l'estratègia de comercialització adient.

Per tant, durant el 2017, la TBDO ha reforçat la seva activitat mitjançant trobades periòdiques amb investigadors, amb més de 450 reunions, a més d'assessorar els innovadors del CRG en el procés de transferència de tecnologia amb diversos cursos de formació com ara la 4a edició de la **Bio-Business School**, la 2a edició del curs **"From Science to Business"**, organitzat per l'institut BIST en col·laboració amb ESADE Business School, i a través de diferents taules rodones i seminaris amb la indústria.

Amb el compromís de promoure l'esperit emprenedor, l'equip de la TBDO va donar suport actiu al guardonat de la 2a edició de la iniciativa **S2B Concept Challenge**. Com a resultat del treball en equip, Microomics S.L. es va constituir amb èxit el setembre de 2017 i actualment desenvolupa i proporciona solucions de metagenòmica d'alta qualitat en empreses i instituts de recerca.



## microomics®

SMALL THINGS THAT MATTER

Així mateix, el 2017 la TBDO va gestionar 7 projectes sota el seu programa **Commercialization Gap Fund**. Cal destacar que en un d'aquests projectes, el de Jordi Hernández, investigador al laboratori de Juan Valcárcel i jove emprenedor que participa en el programa del CRG **Entrepreneur-in-Residence**, lidera el seu projecte innovador també gràcies al suport del programa CaixaImpulse.

També cal esmentar el nombre de registres d'invents rebuts i avaluats (30), les noves patents prioritàries presentades (2, que eleven a 9 el nombre de famílies de patents actives durant el 2017) i el nombre d'acords negociat amb èxit amb les empreses, que van augmentar en un 89% respecte a l'any anterior. Pel que fa a l'impacte econòmic del CRG, la TBDO va negociar i va obtenir uns 279.000 euros (un 39% més respecte a l'any anterior).

Durant l'any 2017, l'equip de la TBDO va consolidar el seu compromís en diversos esdeveniments nacionals i internacionals relacionats amb la biotecnologia i la farmàcia, com ara la **Bio International Convention**, **Bio Europe**, la **2nd Annual Translational Microbiome Conference**, etc., i va participar en 153 trobades amb empreses i inversors per a debatre sobre la cartera de tecnologies del CRG i les possibles col·laboracions futures.

A més, Pablo Cironi va ser convidat a impartir conferències a l'IESE Business School i a participar en diferents taules rodones per tal de debatre sobre les estratègies per a comercialitzar les innovacions en una fase inicial.

En general, el 2017 ha estat un any molt positiu, i preveiem un esperit emprenedor positiu en els propers anys al CRG.



# Dimensió nacional i internacional

## ESPANYA

### SOMMa

La nova aliança dels centres Severo Ochoa i les unitats Maria de Maeztu (SOMMa; [www.somma.es](http://www.somma.es)) es va presentar oficialment l'octubre de 2017. SOMMa reuneix 25 centres i 16 unitats acreditats amb aquests premis a l'excel·lència i pretén: incrementar la visibilitat de la ciència a Espanya; promoure l'intercanvi de coneixements, tecnologia i bones pràctiques entre els seus membres, la comunitat científica internacional i els principals grups d'interès; col·laborar amb altres centres d'investigació a Espanya per a enfortir el sistema d'R+D+i; i tenir veu en la política científica espanyola i europea. La iniciativa ha estat liderada pel director del CRG, qui es va convertir en el primer president de SOMMa; i la va posar en marxa l'equip d'ISA. Les activitats d'inici de l'aliança comprenien l'establiment de la seva pròpia governança, la presentació del lloc web i l'organització de grups de treball per a assolir els diversos objectius.

## EUROPA

### Liderant xarxes de formació i de recerca col·laborativa

El CRG lidera diverses xarxes de formació i recerca col·laborativa finançades pels Programes Marc de la Comissió Europea gràcies al seu excel·lent esforç de recerca i al suport entregat de l'equip d'Afers Científics i Internacionals. Aquest lideratge continuat comporta una alta visibilitat, una sòlida reputació i un rendiment científic i innovador destacable.

Els projectes FP7/H2020 coordinats iniciats o en marxa en 2017 inclouen:

- **MycoSynVac**: Coordinat per Luis Serrano.
- **OPATHY**: Coordinat per Toni Gabaldón. És una xarxa de formació en la qual participen 13 investigadors joves que seran acollits en 11 institucions de 7 països europeus.
- **LIBRA**: Coordinat per Isabelle Vernos. És el projecte clau per a implementar accions d'igualtat de gènere en els instituts de recerca EU-LIFE.
- **MiniCell**: Coordinat per Luis Serrano.
- **CellViewer**: Coordinat per Pia Cosma.
- **DivIDE**: Coordinat per Isabelle Vernos. Es tracta d'una altra xarxa de formació en la qual participen 11 investigadors joves que seran acollits en 9 institucions de 7 països europeus.
- **ORION**: Coordinat per Michela Bertero. Es tracta d'una nova iniciativa per a promoure canvis en les institucions que financen i porten a terme la investigació per fer-les més receptives a les necessitats socials i perquè adoptin els principis de la Ciència Oberta.

Podeu trobar més informació sobre els projectes col·laboratius encapçalats pel CRG en actiu a <http://www.crg.eu/content/research/projects/ec-coordinated>.

A més, el CRG continua tenint una presència important en diverses xarxes rellevants d'infraestructures paneuropees, com ara ELIXIR (com a part del nucli espanyol de la infraestructura), EuroBioImaging (dirigint un mòdul de treball en la segona fase preparatòria i com a membre del consell interí) i els projectes CORBEL, EXCELERATE i MuG H2020.

### Integració europea

**EU-LIFE, European Life Sciences Institutes for Excellence**, és una iniciativa clau presidida pel CRG per a promoure l'excel·lència en la recerca, consolidar la integració entre els instituts europeus d'investigació en ciències de la vida i desenvolupar i compartir bones pràctiques en recerca, gestió de la recerca



i formació. Diversos membres del CRG participen activament en grups de treball d'EU-LIFE, i aquesta participació ha donat els següents fruits rellevants (entre d'altres):

- EU-LIFE activa en les 2 plataformes de grups d'interès de la CE que existeixen (ERA i Open Science)
- 3 Informes de posicionament EU-LIFE (declaració FP9, informes H2020 i FP9)
- Campanya EU-LIFE amb motiu del 10è aniversari de l'ERC
- Contribució/Feedback per a 8 informes de la CE
- 3 consultes CE (Avaluació intermèdia H2020; Previsió | Estudi Delphi per a FP9 (per invitació); FET FLAGSHIP)
- ORION: Presentació del projecte de ciència oberta H2020
- Implementació del LIBRA Career Development Compass d'orientació professional per a postdocs (2 tallers)
- Manual i taller de contractació LIBRA, taller de conciliació de la vida laboral i personal
- Iniciativa TedEx Tech Transfer (6 xerrades a professionals de VC i 4 formacions)
- 3 esdeveniments per crear capacitat institucional (tallers de "formar el formador" per sol·licituds MSCA; fer vídeos a nivell intern per a la divulgació científica; taller de comunicació de crisi)
- Presentació del programa de visites EU-LIFE
- Taller científic EU-LIFE "Principis de l'homeòstasi"
- Pòster de cursos EU-LIFE i un simposi EU-LIFE (FIMM+CRG)
- Lloc web i butlletí: eines millorades per a investigadors (feines, finançament, notícies científiques)

Els Serveis Científicotècnics són membres de la *Core Facilities Excellence Alliance "Core For Life"* ([www.coreforlife.eu](http://www.coreforlife.eu)), que inclou també l'EMBL (Heidelberg, Alemanya), el VIB (Gent/Leuven, Bèlgica), l'MPI-CBG (Dresden, Alemanya), el VBCF (Viena, Àustria), i el FGCZ (Zuric, Suïssa). "Core For Life" pretén compartir i consolidar procediments i unir esforços en la formació de personal i la validació tecnològica, i compartir l'accés a instal·lacions entre instituts.

## ARREU DEL MÓN

A través del seu equip d'Afers Científics i Internacionals, el CRG explora noves oportunitats globals per a atreure els investigadors amb més talent, establir col·laboracions científiques i donar més visibilitat a la seva recerca. Les accions internacionals més rellevants dutes a terme el 2017 es detallen a continuació:

- **Coordinació del projecte de mobilitat CRG-Novartis-Àfrica:** vam acollir tres nous estudiants de Sud-àfrica per tal que desenvolupessin els seus projectes a les instal·lacions i laboratoris del CRG. Actualment col·laborem amb Novartis per garantir la continuïtat del programa de mobilitat.
- **Col·laboració amb la Fundació "Mujeres por África":** Vam acollir la primera científica sènior amb el suport del programa "Elles investigan". Liz Kizito, directora del Departament d'Agricultura a la Universitat Cristiana d'Uganda, va ser acollida a la Unitat de Bioinformàtica per a estudiar la variabilitat genètica de *Solanum aethiopicum* a l'Àfrica. Conjuntament amb la fundació Mujeres por África, també vam organitzar el taller "Reptes i Oportunitats per a la Recerca a l'Àfrica", que va fomentar un debat interessant entre els ponents i un gran nombre d'assistents.

## Dones en la Ciència

Al Comitè de d'Igualtat de Gènere (en anglès *Gender Balance Committee, GBC*), presidit per Isabelle Vernos, hi són representades totes les comunitats científiques, així com el departament de Recursos Humans (vegeu la composició completa del comitè a <http://www.crg.eu/en/content/about-us-women-science/gender-balance-committee>). Els objectius del comitè són eliminar el biaix de gènere dels processos de selecció de personal, atraure i captar dones científiques, millorar la conciliació de la vida laboral i familiar, fomentar el desenvolupament de la carrera professional, i establir i difondre pràctiques laborals sensibles a les qüestions de gènere. Aquests objectius es corresponen amb el

projecte **LIBRA** (Leading Innovative Measures to Reach Gender Balance in Research), finançat per la UE i coordinat pel CRG.

L'any 2017, les accions implementades pel CRG incloïen el Pla d'Igualtat de Gènere (GEP), presentat l'agost del 2016 en el marc del projecte LIBRA. Les accions del GEP se centren en quatre aspectes principals: El procés de selecció de personal, el desenvolupament de la carrera professional, la conciliació de la vida laboral i familiar, i les dimensions de sexe/gènere en la recerca.

L'any passat, els principals objectius del Comitè d'Igualtat de Gènere van ser el desenvolupament de la carrera professional i el procés de selecció de personal. A continuació se'n presenten alguns aspectes destacables:

## DESENVOLUPAMENT DE LA CARRERA PROFESSIONAL

- Es van seleccionar dues investigadores postdoctorals del CRG per a participar al programa **d'orientació professional LIBRA "Career Development Compass"**, l'objectiu del qual és donar suport a les investigadores en el seu camí per esdevenir investigadores independents i fer carrera en l'àmbit acadèmic (<http://www.eu-libra.eu/news/20-eu-life-post-docs-their-way-become-pi-first-milestone-knowing-how-they-want-their-career-be>). El programa va ser molt ben rebut i actualment LIBRA estudia la possibilitat de mantenir-lo en futures edicions i permetre la participació de més investigadores postdoctorals.
- Després de l'èxit del programa de beques per a dones científiques (**WOSS, Women Scientists Support Grant**), implementat pel Comitè d'Igualtat de Gènere al 2016, es van tornar a obrir dues convocatòries l'any 2017. El sistema d'ajuts WOSS vol donar suport a dones científiques que tenen ambició i potencial per a ocupar una posició de lideratge en l'àmbit de la recerca, però que s'enfronten als reptes associats a la maternitat. L'any 2017, quatre dones científiques van obtenir suport de WOSS.
- Com l'any anterior, el CRG va celebrar el **Dia Internacional de la Dona** el 8 de març. Al personal del PRBB se'ls van distribuir fullets on es destacaven les trajectòries professionals de quatre noies exalumnes del CRG. El 8 de març també es va organitzar un acte de mitja jornada on es va dur a terme la projecció d'una pel·lícula, seguida d'un debat, que va comptar amb l'assistència d'un gran nombre de persones.
- Per celebrar el **dia d'Ada Lovelace**, als estudiants adolescents de l'àrea de Barcelona se'ls va oferir un mòdul didàctic d'un dia sobre coneixements de programació que es va dur a terme al CRG (es va tractar d'una iniciativa conjunta del departament de Comunicació i RP i investigadores de l'institut).



## PROCÉS DE SELECCIÓ DE PERSONAL

Es van implementar diverses accions i mesures per garantir que en els processos de selecció de personal no es produïssin biaixos per qüestions de gènere. Aquestes són:

- Un nou model d'oferta de treball que inclogui informació sobre la igualtat de gènere i la conciliació de la vida laboral i familiar al CRG, i que reflecteixi un entorn de treball divers.
- Actualment es projecta un vídeo sobre el biaix de gènere, per encàrrec de la institució CERCA, a tots els membres del comitè de selecció de caps de grup per tal d'augmentar la sensibilització pel que fa als procediments incorrectes (<https://www.youtube.com/watch?v=g978T58gELo>).
- També s'ha dissenyat un fulletó on s'enumeren els avantatges que ofereix el CRG als seus empleats pel que fa a una conciliació positiva de la vida laboral i familiar. Aquests avantatges són l'accés a serveis d'escola bressol, a beneficis socials, a oportunitats de carrera dual, a teletreball, etc. El fulletó és compartit digitalment amb cadascuna de les candidates que s'entrevisten amb el CRG.

The image shows a modern architectural space. The top half features a ceiling with a grid of white beams. Below, a paved plaza with a grid pattern leads to a covered walkway with columns. Palm trees and a building are visible in the background. The text 'Destacats Científics' is overlaid in white.

# Destacats Científics





## Llar estimada

Escollir el lloc perfecte per viure és important, especialment si ets un retrovirus.

**A** diferència dels virus com el del refredat comú, que infecten les cèl·lules i, en fer-ho, les destrueixen completament, el VIH i altres retrovirus converteixen la seva informació genètica en ADN i la insereixen al genoma del seu hoste, una cèl·lula immune humana coneguda com a 'cèl·lula T'.

Algunes cèl·lules infectades utilitzen aquest ADN viral per a fer moltes còpies del virus, que després infecten nous hostes. Però d'altres entren en un estat de repòs: l'ADN viral encara s'amaga dins del genoma de la cèl·lula, però no produeix virus nous. És el que es coneix com una infecció latent. Aquests virus ocults latents es reactivaran més endavant i començaran una infecció activa que pot esdevenir una SIDA plenament desenvolupada.

Fins a 10 de cada milió de cèl·lules immunes d'un pacient amb VIH poden albergar una infecció latent. Els tractaments actuals del VIH només funcionen amb virus actius, de manera que els investigadors han dissenyat medicaments que poden 'desallotjar' els virus amagats a l'ADN i fer-los vulnerables a la teràpia. En teoria, el VIH pot establir-se a qualsevol ubicació del genoma, i hauria de ser igual de fàcil eliminar-lo de qualsevol lloc. Però cap d'aquests tractaments pot moure tots els virus latents, de manera que la infecció per VIH encara és impossible de curar del tot.

Ara, Guillaume Filion i el seu equip al CRG han desenvolupat una manera de localitzar la ubicació exacta del VIH latent al genoma, i ha revelat pistes importants sobre per què a alguns els costa més reactivar-se que a d'altres.

"Sabem des dels anys 30 que alguns gens són més actius que d'altres, depenent de la seva ubicació al genoma", explica Filion. "Per tant, té sentit que això mateix passi amb el VIH -que li sigui més fàcil integrar-se o reactivar-se des de certes ubicacions que des d'altres".

Quan es tracta de decidir on viure, la ubicació ho és tot. Si us traslladeu a una ciutat viva i trepidant, probablement trieu una zona amb cafès, bars i botigues, en lloc d'una zona morta on tot està sempre tancat. Segons han observat Filion i el seu equip, el VIH tindria la mateixa intenció quan es trasllada a cèl·lules humanes.

## TRENCANT EL CODI DE BARRES

Un dels problemes principals de l'estudi de la infecció latent pel VIH és que una sola cèl·lula pot tenir diversos virus incrustats en molts llocs del genoma. Això fa que sigui difícil identificar la ubicació de cada virus concret i esbrinar quins es reactiven i quins romanen ocults després del tractament.

El truc del nou mètode de Filion rau en un 'codi de barres' genètic: una seqüència única d'ADN que els investigadors incorporen en el codi genètic de les partícules de virus individuals. Un cop els virus s'han inserit en el genoma de la cèl·lula hoste (en aquest cas, cèl·lules immunes humanes cultivades al laboratori), els investigadors extreuen l'ADN cel·lular i el seqüencien per localitzar on s'ubiquen els virus latents. I com que cada virus té el seu propi codi de barres únic, és fàcil veure on s'ha incrustat cadascun. El codi de barres també es pot utilitzar per veure si un virus concret s'ha activat i s'està 'llegint', de manera similar als gens normals de la cèl·lula hoste.

"Hem pogut utilitzar la nostra tècnica, que anomenem B-HIVE, per fer un mapa dels llocs on li agrada anar al VIH", diu Filion. "Té molts prejudicis i prefereix les zones actives del genoma: vol anar allà on hi ha l'acció".

I fins i tot, entre les zones actives del genoma, els investigadors han observat que algunes àrees concretes del genoma els són molt més atractives que altres. Per exemple, algunes 'adreces' són 100 vegades més propenses a ser un virus que d'altres, tot i que la raó per què són tan populars continua sent un misteri.

Com era d'esperar, la ubicació exacta del VIH en el genoma afecta la probabilitat que el virus es torni a activar. Els virus que s'havien establert a prop dels 'commutadors de control' encarregats d'activar els gens eren molt més actius que els d'altres llocs. Tot i així, tal com assenyala Filion, encara hi ha molta variabilitat inexplicada.

"Vam pensar que el lloc d'inserció en el genoma seria el principal determinant de l'activitat del VIH, però hem vist que el virus entra al mateix lloc en diferents cèl·lules i després es comporta de manera diferent. Així que hi ha alguna altra cosa que encara no entenem."

## AVANÇANT

A més de detectar patrons en els llocs on al VIH li agrada viure dins del genoma, Filion i els seus col·legues també van observar diferències clau en la manera com els virus d'ubicacions concretes responien a dos medicaments de reactivació, el vorinostat (VOR) i la fitohemaglutinina (PHA), que tenen diferents mecanismes d'acció. Curiosament, van trobar que els virus d'un conjunt d'"adreces" genòmiques tendien més aviat a reaccionar al VOR, mentre que els que s'havien inserit en altres ubicacions es reactivaven preferentment amb la PHA.

Això suggereix que un tractament adreçat a tractar les infeccions latents hauria de combinar necessàriament un còctel de diversos medicaments amb accions diferents per tal d'eliminar tots els virus inactius. Amb la millora de les tècniques genètiques, és possible que en el futur es pugui desenvolupar la millor combinació de fàrmacs de reactivació basant-se en els diferents tipus d'ubicacions virals dins de les cèl·lules immunes del pacient, per a garantir que tots els virus latents siguin desallotjats de tots els indrets del genoma.

Per a Filion i el seu equip, el següent pas és veure si poden aplicar la seva tècnica del codi de barres per etiquetar l'ADN del VIH latent a les cèl·lules immunes d'animals -o, fins i tot, preses directament de pacients infectats-, en comptes de cèl·lules cultivades al laboratori. Hi ha l'esperança que la nova tecnologia d'edició de gens, coneguda com a CRISPR, pugui fer-ho possible, tot i que encara hi ha molta feina per fer.

"El final del joc en aquest cas no és que hi hagi un fàrmac que pugui guarir el VIH, i potser mai no serà possible reactivar i eliminar tots els virus del cos", diu Filion. "I el que és més important, la nostra feina ens ajuda a comprendre la complexa relació entre el virus i el genoma hoste. Cadascun d'ells és una agulla molt petita en un paller molt gran, però ara podem saber exactament on s'amaguen".



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Chen HC, Martinez JP, Zorita E, Meyerhans A, Filion GJ.

*"Position effects influence HIV latency reversal."*

Nat Struct Mol Biol, 24(1):47-54. doi:

10.1038/nsmb.3328. Epub 2016 Nov 21.



## Nedar en un mar de virus

Una nova tècnica de cribratge de virus petits de l'aigua de mar pot ajudar en la cerca de patògens humans.

**D**es de la finestra del seu laboratori al CRG, l'Òscar Fornas pot veure el mar. Ben lluny, sobre les onades, els mariners estiren la seva captura sobre les cobertes dels seus vaixells, ja plenes de peixos massa grans per a escolar-se pels forats de les xarxes. Com més petits són els forats, més petites són les criatures que hi queden atrapades. Però com n'ha de ser, de petita, una xarxa per a atrapar coses tan petites com un virus microscòpic?

Per a entendre el món que ens envolta, els biòlegs volen esbrinar com interactuen els animals, les plantes i els microbis (incloent-hi els bacteris i virus) per a crear un ecosistema. I els oceans són els ecosistemes més fascinants i importants del planeta, amb més valor per al clima de la Terra que les selves.

"La majoria de la diversitat biològica del planeta viu al mar", diu Fornas, cap de la Unitat de Citometria de Flux que comparteixen el CRG i la Universitat Pompeu Fabra. "Els organismes marins com ara el plàncton i els bacteris fixen aproximadament la meitat del diòxid de carboni a l'atmosfera i generen grans quantitats d'oxigen. Però molts virus els infecten i podrien destruir-los potencialment."

De fet, l'oceà és ple de virus (tan sols un mil·lilitre d'aigua marina pot contenir uns deu milions de virus), però es calcula que només en coneixem la identitat d'un u per cent d'ells.

### CAÇAR EL VIRUS

A mesura que la seqüenciació de l'ADN s'ha tornat més ràpida i més barata, els investigadors capturen cada cop més dades genètiques per a comprendre millor la diversitat d'espècies que habiten en un ecosistema. Però, mentre que obtenir ADN d'un animal o planta concret és relativament fàcil, costa molt més captar bacteris microscòpics individuals o virus fins i tot més petits.

La tècnica més popular per a analitzar genomes microbians salvatges rep el nom de "meta-genòmica". Implica obtenir una mostra de l'entorn, com ara una palada de terra o un got d'aigua i purificar i seqüen-



ciar una barreja d'ADN de tots els microbis que hi viuen. Es fan servir unes tècniques computacionals molt enginyoses per a separar els genomes d'espècies individuals, però els genomes vírics són molt petits i tendeixen a perdre's entre la resta de dades d'organismes més grans.

En col·laboració amb col·legues de Barcelona, Alacant i els Estats Units, Fornas volia trobar la manera de separar virus individuals d'aquesta barreja de microbis per tal de poder seqüenciar cadascun per separat. Aquest enfocament ha tingut èxit amb cèl·lules individuals de teixits animals o tumors i amb bacteris de molts entorns diferents. Però mai no s'havia fet amb una cosa tan petita com un virus, unes mil vegades més petit que una cèl·lula humana estàndard.

## REDUINT-HO

Per a cribrar els virus de l'aigua salada, Fornas va fer servir una tècnica de laboratori molt popular coneguda com a separació de cèl·lules activada per fluorescència (SCAF), que es fa servir sovint per a separar cèl·lules individuals d'una població barrejada. Es marca les cèl·lules amb un colorant fluorescent i s'introdueixen en una màquina on corrents d'un líquid dissenyat amb cura les envia una per una a través d'un raig làser per a analitzar-les. Llavors se separen de forma automàtica en plaques microtituladores per a l'assaig.

Ajustar la màquina de SCAF per a tractar amb una cosa tan petita com un virus va ser tot un repte. Tot i que Fornas i el seu equip van aconseguir marcar els virus fent servir un colorant que taca l'ADN víric, la fluorescència és molt lleu perquè el genoma és molt petit. També hi ha moltes altres partícules petites a l'aigua marina, des de partícules d'escombraries a bosses microscòpiques extrudides de cèl·lules més grans que poden confondre la màquina separadora. I tot el procés ha de quedar lliure de contaminants que puguin danyar l'ADN i fer-lo impossible de seqüenciar.

Trobar els paràmetres correctes va suposar molts mesos de proves i solució de problemes. I també hi va haver el farragós procés de tot un dia de neteja que calia fer abans de cada experiment, per garantir la desaparició de tota resta d'ADN potencialment contaminant. Afortunadament, Fornas i el seu equip tenien accés a una font de virus oceànics ben a mà, fent servir mostres del Mediterrani que tenien tot sortint del laboratori per a optimitzar la tècnica.

"L'aigua de mar és com una sopa", diu Fornas. "Treballàvem molt a prop dels límits de la nostra tecnologia. Però vam ajustar els làsers, vam alentir el flux de la màquina i vam continuar fent proves fins que vam aconseguir separar virus individuals amb èxit."

## DEL MAR A LA SALIVA

A més de les seves mostres locals, Fornas també va aïllar virus d'aigua marina obtinguts de la superfície i de fins a 4km de profunditat del Mediterrani i de l'Atlàntic. En total, l'equip va cribrar més de 2.000 partícules de mida de virus, obtenint-ne aproximadament 392 seqüències de genoma víric. 44 d'elles van ser enviades per a una seqüenciació més detallada, i totes van resultar ser virus que fins llavors eren totalment desconeguts per a la ciència.

A més, els virus que apareixen més vegades en el procés d'obtenció és més probable que siguin comuns, cosa que ens proporciona una lectura aproximada de l'abundància relativa de diferents espècies en aquella part de l'oceà. Tot i que trobar tants virus nous és impressionant, Fornas veu aquest projecte com una prova de concepte.

"Aquest projecte demostra que podem ajuntar la SCAF i la genòmica per a virus", explica. "Ara tenim una eina que fem servir per a identificar nous virus en d'altres ecosistemes, com ara piscines, llacs, aigua potable o fins i tot fluids corporals; ja hem demostrat que podem fer servir el nostre mètode per a trobar virus a la saliva. No sabem quins virus hi ha fora que puguin ser perjudicials per als éssers humans, però ara tenim una eina per trobar-los."



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Francisco Martinez-Hernandez, Oscar Fornas, Monica Lluesma Gomez, Benjamin Bolduc, Maria Jose de la Cruz Peña, Joaquín Martínez Martínez, Josefa Anton, Josep M. Gasol, Riccardo Rosselli, Francisco Rodriguez-Valera, Matthew B. Sullivan, Silvia G. Acinas & Manuel Martinez-Garcia  
*"Single-virus genomics reveals hidden cosmopolitan and abundant viruses"*  
Nature Communications, 8:15892 (2017), doi:10.1038/ncomms15892





## Ultra-congelació

Un nou mètode de congelació, que es pot fer servir en qualsevol lloc del món, i que conserva les cèl·lules simples per a l'anàlisi científica.

**A**quí teniu un repte: agafeu un grapat de gominols de diferents sabors, poseu-vos-les a la boca i mastegueu-les. Intenteu individualitzar cada gust. Potser podreu distingir la cirera o la llimona àcida, però probablement us costarà identificar cada un dels altres sabors. Però poseu-vos-les a la boca d'una en una i serà senzill distingir cada sabor.

Aquest escenari és molt semblant al problema amb què es troben els científics que investiguen els canvis en l'activitat genètica que es produeix en les cèl·lules simples durant el desenvolupament de malalties com l'Alzheimer o el càncer. Abans, els científics havien de treballar amb mostres de teixit que contenien molts milers o milions de cèl·lules i fixar-se en el resultat general: igual que posar-se a la boca tot un grapat de gominols de diferents sabors.

Gràcies a les millores en la tecnologia, ara els investigadors poden fixar-se en els patrons d'activitat genètica en les cèl·lules individuals extretes de teixit sa o anormal i obtenir una lectura fiable del seu "sabor" individualitzat. Però no és fàcil obtenir el tipus de mostres correctes per a l'anàlisi de les cèl·lules simples.

"Hem de començar amb cèl·lules vives extretes de material fresc", explica Holger Heyn, cap de l'equip de Genòmica Monocel·lular del CNAG-CRG. "Aquí a Barcelona estem just al costat de l'hospital i tenim tot l'equipament necessari per a separar les cèl·lules. Però hi ha molts centres mèdics o d'investigació que no tenen aquesta possibilitat".

En lloc d'això, les mostres de teixit dels pacients normalment es conserven en formaldehid i s'envien a analitzar a un altre lloc. Però aquest conservant fa que les cèl·lules s'enganxin i no es puguin separar. Alternativament, les mostres també es poden congelar amb gel sec o nitrogen líquid, tot i que això fa malbé les cèl·lules fins al punt que es desintegren quan es descongelen. I sense cèl·lules simples, els investigadors no poden fer-ne una anàlisi.

Per això, Heyn va decidir desenvolupar un mètode alternatiu que es pogués fer servir per a conservar les cèl·lules recollides a qualsevol part del món i que permetés separar-les més endavant.

## MOSTRA I REFREDAMENT

Per desenvolupar el nou mètode, Heyn i el seu equip es van inspirar en la criopreservació. Aquesta tècnica normalment es fa servir per a conservar cèl·lules biològiques i teixits com òvuls o embrions en centres FIV, però també alguns atrevits decideixen criopreservar el seu cos o cervell després de la mort (tot i que la tasa d'èxit en la descongelació d'embrions FVI és bona, no hi ha exemples d'humans criopreservats que hagin tornat a la vida!).

Durant la criopreservació, la mostra de teixit es barreja amb una solució especial que conté un conservant químic suau anomenat DMSO, juntament amb un sèrum ric en proteïnes derivat de la sang, i es refreda lentament fins a  $-80^{\circ}\text{C}$  en un congelador de laboratori o a  $-200^{\circ}\text{C}$  en nitrogen líquid. Els primers passos de la congelació es poden dur a terme en un refrigerador portàtil, i així es poden recollir mostres en llocs remots fora d'un hospital.

Un cop congelades correctament, les mostres criopreservades es poden guardar durant almenys sis mesos, per després poder-les descongelar, trossejar i descompondre amb enzims per a obtenir les cèl·lules simples que s'han d'analitzar. Després d'avaluar la tècnica amb cèl·lules obtingudes al laboratori, mostres de sang, d'intestí i de càncer, els investigadors van concloure que, tot i que algunes cèl·lules queden malmeses i es perden, n'hi ha una proporció significativa que queda intacta.

Després de perfeccionar la tècnica, ara Heyn i el seu equip poden recuperar al voltant del 90% de les cèl·lules sanguínies criopreservades, tot i que aquesta xifra és més baixa per a teixits sòlids com els tumors. Cal destacar que han demostrat que el procés de congelació no afecta els patrons d'activitat gènica en cèl·lules criopreservades en comparació amb els teixits frescos, obrint la possibilitat d'anàlisis de cèl·lules simples a equips d'investigació que no tenen un accés directe a instal·lacions tan complexes.

"El nostre mètode és molt econòmic i fàcil. No et cal res especial", explica Heyn. "No esperàvem que funcionés tan bé. No hi ha cap senyal de "xoc" a causa de la congelació i estem bastant segurs que obtenim una mostra representativa del teixit tal com era a la vida".

Com que la tècnica de criopreservació és tan senzilla, ara molts hospitals opten per recollir les mostres d'aquesta manera amb l'esperança de poder col·laborar amb Heyn o algun altre laboratori de genòmica monocel·lular en el futur. Per exemple, els metges poden recollir cèl·lules d'un tumor en el punt de diagnòstic, i prendre més mostres a mesura que la malaltia respon al tractament o es desenvolupa una resistència i es recau, fent servir anàlisis de cèl·lules simples per identificar tots els canvis detallats en els grups de cèl·lules genèticament diferents, que conformen un tumor.

A més, els investigadors que treballen en països en vies de desenvolupament tenen ara la possibilitat de recollir mostres per a projectes de recerca que impliquin l'anàlisi de cèl·lules simples, fet que era impossible en el passat.

"Totes les mostres són complexes i estan formades per diferents tipus de cèl·lules", diu Heyn. "Però aquesta anàlisi detallada pel que fa a les cèl·lules simples ens permet generar nous coneixements sobre el que realment s'està produint en els teixits interns, com estan formats i com funcionen. El nostre mètode de criopreservació obrirà tot un món de mostres de cèl·lules simples. Realment canviarà les regles del joc".



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Amy Guillaumet-Adkins†, Gustavo Rodríguez-Esteban†, Elisabetta Mereut, Maria Mendez-Lago, Diego A. Jaitin, Alberto Villanueva, August Vidal, Alex Martínez-Martí, Enriqueta Felip, Ana Vivancos, Hadas Keren-Shaul, Simon Heath, Marta Gut, Ido Amit, Ivo Gut and Holger Heyn

*"Single-cell transcriptome conservation in cryopreserved cells and tissues"*

Genome Biology, 18:45, 2017, <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1171-9>



## Passa-ho

Un equip d'investigadors ha descobert una herència epigenètica poc comuna que es pot transmetre més de 14 generacions.

**M**oltes famílies tenen herències, objectes especials que passen de generació en generació, records valuosos que els arriben de temps passats. Per als diminuts cucs nematodes, aquest tresor pren la forma de marques químiques en el genoma, que transmeten informació sobre com era la vida en el passat. Sorprenentment, aquests records cel·lulars es poden transmetre fins a 14 generacions com a mínim, encara que, com que els cucs neixen, es reproduïxen i moren en un espai de pocs dies, això només representi alguns mesos.

La descoberta, publicada pel cap de grup del CRG Ben Lehner en col·laboració amb investigadors de l'Institut de Recerca contra la Leucèmia Josep Carreras (IJC) i l'Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), en un inici va ser casual. Adam Klosin, estudiant de doctorat, estava estudiant uns cucs *C. elegans* als quals s'havia introduït un xip genètic -una llarga cadena de còpies repetides d'un gen que codifica una proteïna fluorescent vermella- quan es va adonar d'un fet estrany.

Si els cucs es mantenien a 20°C, el xip transgènic era menys actiu i creava només una petita quantitat de proteïna fluorescent. Però si es canviava els animals a un clima més càlid de 25°C, l'activitat del xip transgènic augmentava significativament i feia que els animals brillessin amb un vermell intens sota la llum ultraviolada.

### I ENCARA ES VA PRODUIR UN FET MÉS ESTRANY.

Quan els cucs tornaven a temperatures més baixes, els seus transgens continuaven molt actius, cosa que suggeria que d'alguna manera encara retenien la 'memòria' del seu passat més càlid. Misteriosament, la fluorescència brillant es va transmetre als seus successius descendents durant set generacions que van viure a temperatures més baixes, malgrat que els animals d'origen només havien estat exposats a temperatures més altes durant un període curt de temps. Sorprenentment, mantenir els cucs a 25°C durant cinc generacions va comportar que l'augment de l'activitat dels transgens es mantingués durant almenys 14 generacions un cop els animals van tornar a una vida més freda.

"És genial", diu en Lehner. "Es tracta d'un sistema artificial, però l'efecte és molt marcat. Havíem de descobrir què el provocava, així que l'Adam va abandonar el seu projecte de doctorat anterior i va començar a treballar en això.



## FENT UNA MARCA

Per descobrir què provocava aquest patró d'herència estrany, Lehner i el seu equip van fer una anàlisi més detallada del xip transgènic, concentrat en proteïnes en forma de bola (histones) que contenen ADN dins de la cèl·lula.

Les histones es poden modificar amb 'marcadors' químics (marques epigenètiques) de diverses maneres. Algunes marques epigenètiques s'associen a l'activació dels gens, mentre que d'altres s'associen al seu silenciament. En concret, Lehner es va centrar en la modificació d'una histona coneguda com a trimetilació H3K9, que ajuda a aturar l'activitat genètica.

Com era d'esperar, els investigadors van descobrir que els transgens en animals que sempre havien estat a 20°C tenien alts nivells de trimetilació H3K9. Conseqüentment, els seus transgens eren menys actius i no emetien gaire fluorescència. Els cucs que aleshores es van posar a 25°C van perdre els marcadors, van activar el seu xip transgènic i van començar a brillar.

Sorprenentment, aquests animals amb fluorescència brillant que havien crescut en el clima més càlid mantenien la metilació de la histona reduïda quan se'ls tornava a una temperatura més baixa, cosa que suggereix que aquest mecanisme té un paper important en el bloqueig de la memòria sobre la temperatura ambiental en el genoma.

En una anàlisi encara més detallada, Lehner i el seu equip van descobrir que una proteïna anomenada SET-25 és la responsable de mantenir els patrons de metilació de la histona en el xip transgènic. Però encara no saben exactament com l'augment de temperatura condueix a la pèrdua de marques de metilació en histones. I tampoc no saben si els patrons de metilació de la histona són els responsables de transmetre la memòria de temperatura d'una generació a l'altra, encara que ja es distingeixin en els ous i l'esperma i siguin presents en els primers estadis del desenvolupament dels cucs.

## DE GENERACIÓ EN GENERACIÓ

El xip transgènic fluorescent es va introduir als cucs mitjançant tècniques d'enginyeria genètica, així que es podria donar el cas que actués de manera estranya. Però Lehner i el seu equip també van descobrir que repetits fragments del genoma normal dels cucs que s'assemblaven als xips transgènics també es comportaven d'una manera semblant, cosa que suggeria que aquest fenomen és més aviat generalitzat i no restringit només a gens dissenyats artificialment.

"Aquest fenomen no és del tot sorprenent", afirma Lehner. "Hi ha altres elements repetitius en la línia germinal dels cucs que canvien la seva activitat depenent de la temperatura, i sembla que es manté un romanent d'herència algunes generacions després. Però fins ara no hem trobat cap gen 'regular' que es comporti així".

Tot i que aquest fenomen d'herència epigenètica s'ha observat en diversos animals, inclosos mamífers, encara no hi ha evidències dels efectes que pot tenir a llarg termini. Fins i tot els millors exemples, com l'impacte de la fam durant l'embaràs, es dissipen al cap d'un parell de generacions. Això fa que els cucs de Lehner siguin la mostra més duradora de 'memòria' ambiental transgeneracional que s'hagi observat mai en animals fins a dia d'avui. Però tot i ser un resultat intrigant, encara no se sap exactament quina utilitat pot tenir per als cucs.

"No sabem ben bé per què es produeix, aquest fenomen, però podria ser una forma de planificació anticipada biològica", explica. "Els cucs viuen pocs dies, així que potser transmeten records de les condicions viscudes per ajudar els seus descendents a predir quin ambient trobaran en el futur".

Per a un cuc, deu generacions encara representen menys d'un parell de mesos. Podem predir amb força exactitud la temperatura que hi haurà els següents quinze dies, així que per als cucs té sentit intentar codificar la informació per ajudar els seus bes-bes-bes-bes-bes-bes-bes-besnets (o, més exactament, bescucs) a preparar-se per l'ambient en què hauran de créixer. Però és quasi impossible predir com serà el clima després de moltes generacions de vida humana, així que aquesta mena de mecanisme probablement no és útil per a espècies de vida més llarga.

"Per ara, tot això són especulacions", afirma Lehner. "Però la biologia és tan estranya que si es produeix una cosa així, és probable que també s'hagi produït per a un altre objectiu en algun altre lloc de la natura".



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Adam Klosin, Eduard Casas, Cristina Hidalgo-Carcedo, Tanya Vavouri, Ben Lehner  
*"Transgenerational transmission of environmental information in C. elegans"*  
Science, 356(6335):320-323, doi:  
10.1126/science.aah6412





## Classificar

És l'aniversari del teu amic i vols enviar-li un regal. L'emboliques amb cura, hi escrius el nom a l'exterior, hi enganxes un segell i l'envies per correu. Llavors, com per art de màgia, un parell de dies després arriba a casa seva.

La màgia té lloc quan els treballadors del departament de classificació de l'oficina de correus reconeixen el segell i l'adreça, i després envien el paquet amb les furgonetes de repartiment a la ubicació correcta. I, gairebé passa exactament el mateix a dintre de les nostres cèl·lules a una escala molt més reduïda, ja que elles també empaqueten i envien a l'organisme paquets de proteïnes, com els enzims o les hormones.

Aquesta via de secreció, tal com se l'anomena, s'ha estudiat minuciosament durant anys. Ara sabem que aquestes proteïnes secretades es processen en una mena de "fàbrica" cel·lular, anomenada reticle endoplasmàtic (RE), que després s'envien a una estructura denominada aparell de Golgi, on es modifiquen i s'empaqueten. Les proteïnes s'envien al lloc adequat gràcies als "segells" i a les "adreces" moleculars: petites regions de la proteïna secretada que la marquen per a la seva exportació.

"La majoria de les proteïnes es secreten a través del reticle endoplasmàtic i de l'aparell de Golgi; és una via que coneixem molt bé," explica Vivek Malhotra, cap de grup al CRG, "però se secreten altres proteïnes que no fan aquest recorregut i no sabem quins "segells" ni quines "oficines de classificació" els envien al seu lloc".

### UN RECORREGUT NO CONVENCIONAL

Aquesta història va començar al 2007, quan Malhotra i el seu equip es van adonar que les cèl·lules de llevat i les de fongs mucilaginosos secreten una proteïna anomenada Acb1 sota la inanició de nutrients. Però, curiosament, l'Acb1 no presenta cap dels senyals característics que l'enviarien a través de la via de secreció habitual.

En lloc d'això, unes proteïnes transportadores especials s'hi uneixen i la transporten a una "oficina de classificació" temporal. Aquest és el compartiment per a la secreció no convencional de proteïnes (CUPS, per les sigles en anglès de Compartment for Unconventional Protein Secretion), que està for-



mat per components del RE, de l'aparell de Golgi i de petits paquets anomenats endosomes, i només apareix en condicions d'estrès.

Malhotra i el seu equip tenien curiositat per saber si hi havia altres proteïnes que emprenguessin aquesta via poc ortodoxa per sortir de la cèl·lula, i van decidir examinar més detalladament la superòxid dismutasa 1 (SOD1): una proteïna que normalment ens protegeix neutralitzant substàncies químiques tòxiques de l'organisme. Així com l'Acb1, la SOD1 no té el "segell" habitual d'exportació que la condueix a través del RE i de l'aparell de Golgi, no obstant també la secreten les cèl·lules.

La SOD1 està involucrada en l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA, també coneguda com a malaltia de Lou Gehrig o malaltia de les neurones motores) que és una afecció neurodegenerativa. És una malaltia que avança ràpidament i no té cura, mata les cèl·lules nervioses que s'encarreguen del moviment (neurones motores) i, finalment, provoca la paràlisi i la mort. Prop d'una cinquena part de les persones que pateixen ELA presenta un defecte genètic en el gen que codifica la proteïna SOD1. Els investigadors pensen que les cèl·lules adjacents secreten la SOD1 defectuosa i que les neurones motores l'assimilen, fet que destrueix les valuoses cèl·lules nervioses en lloc de protegir-les.

A causa de la importància de la SOD1 en l'ELA, Malhotra i el seu equip van voler descobrir si també utilitza la via del CUPS per sortir de les cèl·lules, i descobrir la identitat del "segell" biològic que l'hi envia.

## INANICIÓ I CLASSIFICACIÓ

De manera simplificada, els científics van començar la seva investigació amb cèl·lules de llevat, que presenten vies de secreció molt similars a les de les cèl·lules humanes però són més fàcils de cultivar i analitzar al laboratori. Es van adonar que quan cultivaven llevat amb abundància de nutrients, les cèl·lules secretaven una mica de SOD1. Però quan les cèl·lules tenien inanició de nutrients, n'exportaven nou vegades més.

Després, Malhotra i el seu equip van utilitzar l'enginyeria genètica per a modificar alguns components moleculars bàsics (aminoàcids) de la SOD1, tot centrant-se en una zona de la proteïna que és igual tant en el llevat com en l'ésser humà. Van descobrir que tan sols una seqüència de dos aminoàcids era suficient per a actuar com a "segell" per a enviar la proteïna per la via del CUPS. I, principalment, que els mateixos dos aminoàcids també es troben en l'Acb1, l'altra proteïna secretada de manera no convencional, cosa que indica que podria ser un senyal universal del CUPS.

Finalment, a fi d'observar si aquesta mateixa via funcionava durant el desenvolupament de l'ELA, els investigadors van analitzar versions sanes i versions amb ELA de la SOD1 en cèl·lules humanes i van descobrir que també s'exporta mitjançant la via del CUPS quan les cèl·lules estan sota la inanició de nutrients.

Tenint en compte tot això, Malhotra considera que aquest projecte prova que les cèl·lules en situació d'inanició secreten tant les versions sanes com les defectuoses de SOD1 a través de la via del CUPS i que el petit "segell" de dos aminoàcids és suficient per enviar-les-hi. Però encara hi ha un misteri per resoldre.

"Moltes proteïnes presenten el mateix patró de dos aminoàcids; de fet, és molt comú," diu Malhotra. "Encara hem de descobrir com es detecten concretament la SOD1 i les proteïnes equivalents i com s'envien al CUPS, mentre que no passa el mateix amb altres proteïnes".

Malhotra pensa que, generalment, en condicions normals, el "segell" de dues peces s'amaga a les proteïnes com la SOD1 i l'Acb1. Però quan hi ha algun canvi -per exemple, quan la proteïna és defectuosa o la cèl·lula presenta inanició, la qual cosa afecta la forma de les proteïnes-, llavors queda exposada. A continuació, apareixen les xaperones moleculars per a evitar més desplegament, i en lloc d'això envien la proteïna al CUPS per què surti de la cèl·lula.

La identitat d'aquestes xaperones i la manera exacta de traslladar proteïnes als CUPS actualment es desconeixen, però Malhotra i el seu equip se n'estan ocupant. En concret, els interessa trobar allò que provoca la secreció perjudicial de SOD1 en els pacients que pateixen ELA i, sobretot, descobrir si poden aturar-ho.

Diu que "el descobriment d'aquest "segell" no convencional que condueix la secreció de SOD1 és molt emocionant". "Actualment, no existeixen tractaments eficaços per a l'ELA, així que espero que els nostres descobriments puguin proporcionar la base pel desenvolupament, en el futur, de tractaments molt necessaris"



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Cruz-Garcia D, Brouwers N, Duran JM, Mora G, Curwin AJ, Malhotra V. "A diacidic motif determines unconventional secretion of wild-type and ALS-linked mutant SOD1." *J Cell Biol*, pii: jcb.201704056. doi: 10.1083/jcb.201704056. [Epub ahead of print] (2017).



## D'acord, ordinador

Un nou "ordinador virtual" fa que l'anàlisi de dades biològiques sigui més fiable.

Imagineu que esteu davant d'una caixa enorme que conté centenars de calculadores diferents. Agateu la primera i poseu "2+2=" i obteniu la resposta correcta. 4. Feu el mateix amb una altra calculadora i obteniu la mateixa resposta, i així successivament. Seguiu provant-les totes i cada cop obteniu el mateix resultat. Però, de sobte, obteniu una resposta que no esperàveu: 5. Amb un càlcul tan senzill és fàcil veure que quelcom no ha sortit bé. Si hem introduït bé les dades, això vol dir que el processador que hi ha dins la màquina ha comès un error.

Ara imagineu que esteu fent el mateix càlcul amb diferents grups enormes de dades genòmiques, analitzant milions de bits d'informació en un ordinador. Obteniu una resposta d'un súper-ordinador Linux al soterrani d'un institut de recerca, però una mica diferent de la que heu obtingut d'un servidor basat al núvol i obteniu una tercera solució amb un Mac. Per tant, per què són diferents i com sabeu quina és la correcta?

## A GRANS DADES, GRANS PROBLEMES

Els científics que treballen amb aquests tipus de dades grans i que busquen pistes per a prevenir o tractar malalties humanes o aclarir processos biològics fonamentals, necessiten respostes que siguin fiables i que es puguin reproduir. Això és especialment important en la nova era de la medicina de precisió, en la qual els metges prenen decisions sobre el tractament que hauria de rebre un pacient en funció de la informació genètica.

"La biologia és cada vegada més computacional", diu Cedric Notredame, cap de grup al CRG. "Fa vint anys era molt car fer la seqüenciació de l'ADN, així que hi havia molt poca informació. Miraves la seqüència en un tros de paper i l'analitzaves a mà. Ara és molt més econòmic i ràpid. Hi ha moltes més dades i per això hem de fer servir ordinadors per a analitzar-les".

Però hi ha diferents programaris que s'executen en diferents ordinadors amb sistemes operatius diferents, i no sempre donen les mateixes respostes a partir de les mateixes dades. I com que hi ha tantes

operacions i punts de dades involucrats en aquests càlculs a gran escala, és impossible esbrinar què ha sortit malament i com solucionar-ho. A més, diu Notredame, molta gent ni tan sols s'ha adonat que aquesta anomenada "inestabilitat computacional" és un problema en si mateixa.

"Va ser com una epifania quan ens vam adonar que hi havia tanta inestabilitat computacional. Abans, això no se sabia", diu Notredame. "És un problema perquè ens estem dirigint cap a una època en la qual els medicaments i els diagnòstics es basen en dades genètiques: l'ordinador us donarà un nombre i us dirà el vostre risc envers una malaltia o quin medicament cal prendre. Però tot es basa en rànquings i probabilitats, de manera que fins i tot una petita variació en el resultat de les dades podria tenir un impacte terrible en els pacients".

Algunes empreses de tecnologia han intentat resoldre aquest problema de reproductibilitat mitjançant la creació de costosos canals de dades fets a mida, que bloquegen els usuaris en aquesta plataforma de programari en concret. Però Notredame i el seu equip van optar per un enfocament més senzill.

"Vam construir una plataforma d'anàlisi amb una tècnica anomenada "virtualització", que crea de manera efectiva un ordinador virtual simulat i idèntic dins de qualsevol màquina", explica. "És exactament la mateixa idea que els antics simuladors de jocs dels salons recreatius dels anys 80 que podeu executar als vostres PC, però a una escala molt més gran".

Aquest "ordinador dins d'un ordinador" implica que els investigadors puguin executar qualsevol programari dins de l'entorn virtual i obtenir el mateix resultat, ja que les seves dades sempre es processaran de la mateixa manera, independentment de la màquina física que utilitzin.

"Som un grup d'investigació petit, i per això necessitàvem una solució senzilla que tothom pogués fer servir fàcilment. I no podíem redissenyar totes les eines informàtiques que tenim. Volíem seguir fent servir els programes als quals estem acostumats", diu Notredame. "La nostra solució és senzilla i rendible perquè ho vam fer per a solucionar les nostres pròpies necessitats".

## NEXTFLOW AL RESCAT

Després de la publicació que descriu la nova plataforma virtual, coneguda com a NextFlow, Notredame i el seu equip van decidir posar-la a la lliure disposició d'altres persones. Milers d'investigadors descarquen el sistema cada mes i moltes organitzacions de recerca l'han adoptat, incloent-hi l'Institut Pasteur de França, el Sanger Institute al Regne Unit, la Infraestructura Nacional de Genòmica de Suècia, el Genome Institute de Singapur i els Instituts Nacionals de Salut dels Estats Units.

També ha sorgit una gran comunitat en línia internacional per a agrupar idees i compartir eines, amb el suport de tallers de capacitat i hackatons celebrats al CRG, ampliant els límits del que pot fer NextFlow.

"M'encanta aquesta tecnologia perquè és útil, però el més important és que solucioni problemes", diu Notredame, que reflecteix l'èxit de NextFlow. "La inestabilitat computacional és un problema generalitzat, però no tenia solució i no es pot corregir. És molt emocionant saber que hem solucionat un problema que la gent encara no sabia ni que existia, però que podria arribar a ser enorme ara que entrem a l'era Big Data."



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Di Tommaso P, Chatzou M, Floden EW, Barja PP, Palumbo E, Notredame C.

"Nextflow enables reproducible computational workflows."

Nat Biotechnol, 35(4):316-319 (2017).

doi: 10.1038/nbt.3820. No abstract available.





## Desempaquetant el genoma

Cadascuna de les cèl·lules humanes conté més de dos metres d'ADN enrotllat i densament empaquetat, així que activar els gens correctes en el moment correcte és un gran repte.

**P**ràcticament totes les cèl·lules del cos comparteixen les mateixes instruccions genètiques, al voltant de 20.000 gens, codificats en llargs filaments d'ADN anomenats cromosomes. Però no totes les cèl·lules són iguals. Els diferents tipus de cèl·lules utilitzen conjunts específics de gens per poder dur a terme funcions concretes en el cos. Per exemple, una cèl·lula hepàtica ha d'activar gens que codifiquin enzims digestius i desactivar les instruccions per a la fabricació de neurotransmissors, mentre que una cèl·lula del cervell ha de fer el contrari.

I és més, l'ADN de cada cèl·lula humana fa més de dos metres de llarg. Està plegat, enrotllat i ficat dins el nucli, una estructura més petita que el cap d'una agulla, juntament amb gran quantitat de proteïnes. D'alguna manera, enmig de tot aquest enrenou molecular, la cèl·lula ha de trobar els gens correctes i activar-los en el moment correcte.

Aquesta organització de l'ADN en el nucli s'assembla a un cabdell de llana enredat. Algunes parts estan molt compactades i, en d'altres, l'empaquetament és més lax. Trobar un gen específic i activar-lo és com buscar un tros curt i específic de llana enmig del complicat embolic, alliberant-lo de qualsevol compactació i afluint el fil per a poder-lo utilitzar.

Ja s'ha vist que els gens actius tendeixen a estar empaquetats d'una manera més laxa en compartiments "oberts" del nucli comparat amb els gens inactius, però se sap poc sobre com s'organitzen aquests gens en aquestes regions diferents o sobre com canvia la seva ubicació quan s'activen o desactiven. Entendre com funciona això a nivell molecular és un dels reptes més importants de la biologia i és el que vol resoldre Thomas Graf, cap de grup sènior al CRG.

### CAP A LA QUARTA DIMENSIÓ

Tot va començar el 2014 quan Graf i els seus col·legues del CRG, Miguel Beato, Guillaume Filion i Marc A. Marti-Renom, van emprendre un procés de col·laboració conegut com **4D Genome** (projecte Synergy

de l'ERC) que investiga de quina manera l'organització de l'ADN canvia a mida que els gens s'activen i es desactiven.

L'equip no tan sols ha esquematitzat l'organització de l'ADN en el nucli de les cèl·lules "en repòs", sinó que els investigadors també han elaborat noves tècniques innovadores per fer el seguiment dels canvis que es produeixen en l'estructura tridimensional dels cromosomes del nucli al llarg del temps (la quarta dimensió) mentre les cèl·lules canvien d'un tipus a l'altre, bé temporalment o de forma permanent.

Aquest tipus de transició s'observa en el desenvolupament, mentre les cèl·lules mare embrionàries s'especialitzen gradualment en teixits específics en l'embrió o el fetus en desenvolupament. Però aquesta vegada Graf estava especialment interessat en veure què passa quan les cèl·lules especialitzades "verteixen" a cèl·lules mare en un procés conegut com a reprogramació.

"Ja hi havia qui havia comparat l'organització nuclear de les cèl·lules especialitzades i les cèl·lules mare, però no sabien de quina manera es produïen aquests canvis en el temps", diu Graf. "Nosaltres volíem observar aquests canvis en el moment en què tenien lloc, i ens preguntàvem si l'organització del genoma canvia abans o després que els gens s'hagin activat durant la reprogramació."

Per retrocedir en el temps, els investigadors del CRG van recórrer a una variació d'una tècnica desenvolupada pel científic japonès i premi Nobel Shinya Yamanaka, que va descobrir que un còctel format per quatre proteïnes (OCT4, SOX2, KLF4 i MYC) podia revertir les cèl·lules especialitzades a cèl·lules mare. Aquestes molècules extraordinàries són factors de transcripció que s'uneixen a llocs específics de l'ADN prop de l'inici de gens específics de cèl·lules mare i els activen, cosa que reprograma la cèl·lula i la reverteix a l'estat de cèl·lula mare.

Malauradament, per a molts tipus de cèl·lules, el mètode no és gaire eficient. Per exemple, tan sols una petita fracció dels limfòcits B es poden reprogramar amb aquests factors anomenats Yamanaka. Això no obstant, Graf i el seu equip van descobrir que l'addició d'una altra proteïna abans dels factors Yamanaka, coneguda com a C/EBP alpha, feia que com a mínim un 95% del limfòcits B es tornessin a convertir en cèl·lules mare en el curs de vuit dies.

Agafant mostres d'aquestes cèl·lules cada dos dies, els investigadors podien recórrer a les tècniques 4D per fer el seguiment de l'organització canviant de l'ADN en els nuclis de les cèl·lules mentre passaven de limfòcits B a cèl·lules mare.

## EXPLICACIÓ DE LES DADES

Per descobrir de quina manera es tornen a organitzar els gens dins del nucli de les cèl·lules durant la reprogramació, Graf i el seu equip van fer servir un mètode anomenat Hi-C. Això revela si hi ha regions específiques de l'ADN que es toquen entre si i reflecteix si l'empaquetament és lax o compacte.

L'equip també va recollir dades sobre l'estat d'alguns gens, si estaven activats o desactivats, i també va categoritzar les marques moleculars (conegudes com a modificacions epigenètiques) que hi ha associades als gens actius o inactius. La major part del treball pràctic fou dut a terme per Ralph Stadhouders, investigador postdoctoral, juntament amb el biòleg computacional Enrique Vidal.

La clau de l'èxit del projecte va ser el nou programari, conegut com a TADbit, creat per Marti-Renom i el seu equip. Per al nucli, és una mica com un "Google Earth" que agrupa totes les dades per a establir un mapa detallat de com s'organitza l'ADN en qualsevol part del genoma.

"La generació de dades és en certa manera trivial; la seva anàlisi és la part difícil i requereix molt de temps i potència informàtica", diu Marti-Renom. "Aquests experiments generen milions de dades i requereixen centenars de milers d'hores de temps de computació, per la qual cosa el nou programari era totalment clau per a automatitzar l'anàlisi i fer-la accessible."

Tal com seria d'esperar, els investigadors van descobrir que la majoria dels gens que s'havien activat a mesura que els limfòcits B es convertien en cèl·lules mare passarien a compartiments més actius del nucli. Sorprenentment, van descobrir que això passa diversos dies abans que realment s'activin els gens.

“La idea predominant era que els gens s’activen quan s’uneixen a factors de transcripció, com ara els factors de Yamanaka, i després passen a una regió activa del nucli”, explica Graf. “Però vam descobrir que molts gens es desplaçaven primer i s’activaven després més tard. Això no era el que s’esperava però va ser un descobriment interessant.”

## RETORN AL COMENÇAMENT

Graf creu que aquests descobriments revelen l’existència d’un paper més important de l’organització canviant que té lloc al nucli del que es creia prèviament, així com una possible nova funció dels factors de transcripció. No només s’uneixen a l’ADN i encenen el gens, explica, sinó que també creu que tenen una funció independent i prèvia en el desempaquetament del genoma i el desplaçament dels gens a les regions actives del nucli.

“Un cop els factors de transcripció desenreden l’ADN i exposen els gens, aleshores és fàcil encendre’ls”, diu Graf. “Ara, però, les grans preguntes són: com ho fan, amb qui treballen i quin és el motor que impulsa la reorganització?”

Graf i els companys de l’equip **4D Genome** volen saber ara quines són les molècules que treballen conjuntament amb els factors de transcripció per a desxifrar l’ADN i reconfigurar-lo. I també volen provar i manipular aquestes interaccions, bé alterant l’ADN o canviant les proteïnes, per a analitzar les relacions exactes entre els canvis 4D que veuen en el nucli i els patrons resultat de l’activitat genètica.

“Aprenem els principis que regeixen les decisions de les cèl·lules sobre el seu destí i el que veiem en el nostre sistema de reprogramació és un model del processos que tenen lloc en un embrió”, diu Graf. “No tinc espera per saber què passa durant els primers dies de vida quan neixen les primeres cèl·lules mare pluripotents.”



### OBRA DE REFERÈNCIA:

Ralph Stadhouders, Enrique Vidal, François Serra, Bruno Di Stefano, François Le Dily, Javier Quilez, Antonio Gomez, Samuel Collombet, Clara Berenguer, Yasmina Cuartero, Jochen Hecht, Guillaume J. Filion, Miguel Beato, Marc A. Marti-Renom & Thomas Graf  
*“Transcription factors orchestrate dynamic interplay between genome topology and gene regulation during cell reprogramming”*  
Nature Genetics, 50:238–249 (2018),  
doi:10.1038/s41588-017-0030-7







## 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

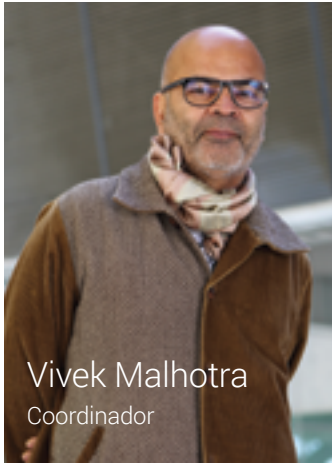
Les fites científiques del programa durant el 2017 inclouen el desenvolupament de la metodologia Capture Long Seq (CLS) per a caracteritzar de forma exhaustiva la diversitat de transcripcions de l'ARN llarg no codificant; el desenvolupament de Nextflow, un llenguatge de domini específic que permet fluxos de treball científics reproduïbles i escalables fent servir contenidors de programari; el descobriment d'un cycle sexual i una associació recent amb l'hoste humà en el patògen fúngic emergent *Candida glabrata* i l'algoritme Global Score per a predir les interaccions de proteïnes amb grans transcripcions.

Diversos grups del programa participen en diversos projectes genòmics de gran escala, com ara ENCODE, GTEx, PanCancer, I5K, F1K, WebOfLife i IASIS (primer ajut a Catalunya per a la medicina personalitzada).

El programa ha seguit fent ús i donant suport a l'European Genome-phenome Archive (EGA) en col·laboració amb l'European Bioinformatics Institute (EBI). L'EGA ha estat seleccionat com a ELIXIR Core Data Resource i com a ELIXIR Recommended Deposition Database. Alhora, també ha estat seleccionat com un dels Projectes d'Impuls de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH). L'EGA és també 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

L'any 2017, el laboratori de Malhotra va descobrir el motiu diacídic necessari per a la secreció de superòxid dismutasa (SOD) 1, que es segrega sense la via endoplasmàtica convencional reticle-Golgi d'exportació de proteïnes. La modulació d'aquesta seqüència podria ajudar a comprendre la neurotoxicitat associada a la SOD1 mutant en l'esclerosi lateral amiotròfica. Aquest laboratori també va descobrir que una proteïna anomenada TANGO1, requerida per a l'exportació de col·làgens voluminosos, encaixa en un anell en els llocs de sortida del RE, compartimentant així el RE en regions específiques per al plegament i exportació de col·làgens voluminosos de la resta del RE. Un altre descobriment d'interès considerable és la demostració de la funció de l'esfingomielinina a l'hora d'organitzar la forma i la funció de les membranes de Golgi. El laboratori d'Isabelle Vernos va continuar inspeccionant el mecanisme de la dinàmica del fus mitòtic i va descobrir un nou soci mitòtic d'un motor específic de la cinesina i la seva funció en l'alineació de microtúbuls i cromosomes. Sebastian Maurer va aconseguir reconstruir la migració d'ARN en els microtúbuls *in vitro*. Aquest descobriment tan crucial és el primer d'aquest tipus i suposa un avenç essencial per a entendre el mecanisme del transport de càrrega dependent de cinesina en els microtúbuls. Manuel Mendoza va descobrir un nou mecanisme de progressió del cicle cel·lular a través de la divisió asimètrica. El laboratori de Jerome Solon va proporcionar una primera descripció de les modulacions evolutives en el procés de segellat epitelial entre diferents espècies de mosques. El seu equip va trobar una transició evolutiva que va conduir a una simplificació del procés de segellat en el tancament dorsal i va identificar una funció essencial conservada del citoesquelet de microtúbuls en el segellat epitelial. Aquests resultats evidencien l'interès general d'aquest departament a l'hora d'abordar els mecanismes subjacents a la compartimentació cel·lular, la divisió cel·lular i l'organització dels teixits.

El 2017 va ser testimoni de la sortida d'un cap del grup júnior, Manuel Mendoza, que es va traslladar com a cap d'equip a l'Institut de Genètica i Biologia Molecular i Cel·lular-IGBMC (Estrasburg, França). Durant el seu temps al CRG, el laboratori d'en Manuel va revelar un fascinant mecanisme de modulació dels complexos dels porus nuclears durant la divisió cel·lular i la funció d'aquest procés en el control de la progressió del cicle cel·lular diferencial en cèl·lules mare i filla. Les seves troballes també van revelar una connexió desafiant d'exocitosi i abscisió, i el mecanisme pel qual les cèl·lules controlen l'abscisió per a assegurar la segregació cromosòmica normal. Estem orgullosos dels èxits d'en Manuel i li desitgem un èxit continuat en la seva nova feina a França. Enyorarem de debò la seva companyonia i generositat i els seus debats acadèmics.

Finalment, donem la benvinguda a dues noves caps de grup. Elvan Boke va unir-se al departament com a cap de grup júnior. Està liderant el laboratori de Biologia dels Oòcits i Latència Cel·lular. Durant el seu postdoc a Harvard, Elvan va descobrir que els oòcits agrupaven i segregaven mRNA, mitocondris, RE, Golgi, endosomes i els lisosomes, per una proteïna gran desordenada, anomenada Xvelo. La creació mediada per la Xvelo d'aquest mega subcompartiment anomenat el cos de Balbiani és un avenç important i pot ser una gran promesa per comprendre els principis bàsics del desenvolupament dels oòcits i el procés general de fertilització. Els descobriments i objectius principals de Boke estan reconeguts per la concessió d'un ajut Starting Grant, de l'ERC. Verena Ruprecht va ser contractada després de la seva brillant investigació a l'IST d'Àustria. Com a postdoc a l'IST, Verena va descobrir com l'activitat contràctil cortical porta a una ràpida motilitat cel·lular ameboide. Aquest procés de migració ameboide es veu en nombroses metàstasi del desenvolupament i de càncer, però el mecanisme no està clar. Els descobriments de Verena van obrir un capítol nou en la migració cel·lular i han fet que aquest procés d'importància fonamental sigui susceptible de fer-ne un anàlisi molecular. L'experiència de la Verena en física i imatgeria aporta nous enfocaments alhora d'abordar la migració cel·lular i esperem que també per a molts nous descobriments.



Juan Valcárcel  
Coordinador

## REGULACIÓ GÈNICA, CÈL·LULES MARE I CÀNCER

Entre les fites més destacades de la recerca en aquest programa durant el 2017, hi ha importants avenços en el rol de la disposició tridimensional de la cromatina en la regulació de l'expressió genètica. Els membres del projecte 4D Genome Synergy de l'ERC van informar dels rols fonamentals del context genòmic local en la latència del virus VIH, de l'expressió dels gens en cèl·lules de drosofila i quina influència té la topologia genòmica en l'activitat dels factors de transcripció durant la reprogramació cel·lular i viceversa. El treball addicional d'altres grups del programa ha desenvolupat xarxes transcripcionals amb papers clau en la regulació de la identitat de cèl·lules mare embrionàries, reprogramació cel·lular i regeneració orgànica per fusió cel·lular. Aquests processos també estan sent caracteritzats amb l'ús de microscòpia de súper resolució, amb el suport dels ajuts FET. També es va avançar en la comprensió dels mecanismes moleculars de fàrmacs antitumorals dirigits al mecanisme d'entroncament i en els esforços per desenvolupar nous moduladors en aquests processos, amb el suport dels ajuts de la Caixa Impuls i ERC-PoC. Per últim, el grup de Bernhard Payer ha iniciat una col·laboració amb la clínica de fertilitat Eugin, juntament amb el CNAG-CRG, per a explorar la base molecular de l'envelliment d'ovòcits humans.



## BIOLOGIA DE SISTEMES

El 2017 van marxar dos dels nostres caps de grup. Matthieu Louis, cap de grup júnior, es va traslladar a la Universitat de Califòrnia, a Santa Bàrbara, i James Sharpe, cap de grup sènior, es va convertir en el primer director d'EMBL Barcelona. Durant el temps que van passar al CRG, el laboratori de Matthieu Louis va dur a terme un autèntic *tour de force* en el desenvolupament de tecnologia per implantar les larves de drosòfila com a sistema principal en el qual estudiar qualitativament la percepció sensorial i el comportament animal. El laboratori va descobrir nous comportaments, va desenvolupar mètodes per estudiar-los, va elucidar el diagrama d'instal·lació elèctrica del sistema olfactiu de les larves, en va estudiar l'evolució i, mitjançant l'ús d'un rastrejador optogenètic de bucle tancat, va desenvolupar i provar un model multinivell per saber com integra l'animal els senyals olfactivs dinàmics.

El laboratori de James Sharpe ha format part del programa des del començament, l'any 2006, i en James, que en va ser coordinador des del 2011 fins al 2017, va contribuir enormement al progrés del programa i a l'estil de la ciència que fem. L'assoliment més important del laboratori mentre era al CRG va ser la demostració que el mecanisme que especifica els dits dels mamífers és un sistema de Turing molecular. Darrere d'aquest gran assoliment, hi ha un desenvolupament tecnològic enorme, i el laboratori va continuar desenvolupant microscopis i estratègies de modelatge durant tot el temps que va formar part del CRG. També van publicar un corpus de treball fascinant que explorava l'espai de disseny de xarxes genètiques dinàmiques i, en col·laboració amb Mark Isalan, exmembre del programa, van crear uns quants d'aquests models de xarxes en bacteris. És cert que tenim cinc dits, però resulta que hi ha sis mecanismes perquè tres gens interpreten un gradient morfogenètic per crear una franja! Ens fa molta il·lusió que Sharpe dirigeixi la nova subseu de l'EMBL Barcelona. L'institut se centrarà en la biologia dels teixits i dels òrgans, i incorporarà 6 o 7 laboratoris de biologia de sistemes al PRBB, que donaran lloc a la creació d'una incomparable concentració de laboratoris de biologia quantitativa i integrativa a Europa.

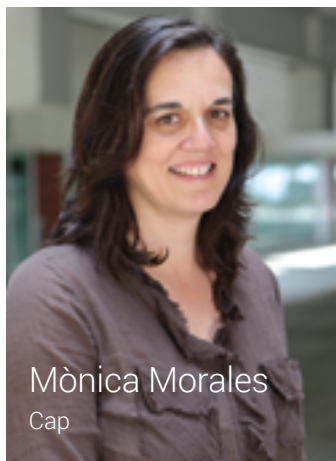
Estem molt orgullosos dels èxits dels laboratoris de Louis i Sharpe: la seva és exactament la mena de ciència quantitativa original, ambiciosa, difícil i a llarg termini que pretenem desenvolupar en el nostre programa. Els desitgem sort en les seves noves destinacions i esperem que els seus laboratoris facin grans coses durant molts anys. Trobarem a faltar la seva visió científica, la seva amistat i el seu suport.

El 2017 ha estat un any molt productiu per al programa. El laboratori de Ben Lehner va publicar el descobriment d'una memòria epigenètica del medi ambient duradora i transgeneracional associada a la cromatina en *C. elegans*, així com el descobriment que l'edat materna és un factor molt important de variació fenotípica en aquestes espècies. Aquests dos estudis prolonguen l'interès que sempre ha tingut el laboratori per entendre les causes de la variació fenotípica entre individus genèticament idèntics. El laboratori també va mostrar que les signatures mutacionals en clúster en més de 1.000 tumors humans es poden utilitzar per a identificar els mecanismes moleculars que causen mutacions, entre els quals hi ha el descobriment d'un nou procés mutacional que dirigeix les mutacions per activar gens en tumors associats amb l'exposició a carcinògens, entre els quals hi ha el consum d'alcohol. El laboratori de Luis Serrano va continuar desenvolupant la *pneumònia per micoplasma* com a "xassís terapèutic". També van publicar l'estructura del cromosoma *Mycoplasma* a una resolució de 10 kb i van fer servir mutagènesis aleatòries i seqüenciació profunda per determinar seqüències clau de regions promotores i no-transcrites que influeixen en l'eficàcia de transcripció i traducció en aquest bacteri. El laboratori de Mara Dierssen va prosseguir els treballs per comprendre els canvis en l'arquitectura neuronal i en la connectivitat que interrompen la funció cortical i hipocàmpica en els trastorns genètics. També van assenyalar que la infusió de neurotrofina-3 rescata el dèficit d'extinció de la por en un model de ratolí de por patològica. El laboratori de Manuel Irimia ha publicat la base de dades més exhaustiva d'esdeveniments d'empalmament alternatiu apareguda fins ara. El mateix laboratori va aclarir, també, el paper i l'evolució dels programes d'empalmament dependents d'Esrp en la morfogènesi. A més, caracteritzant molecularment el desenvolupament del tub neural dels amfioxos, van presentar un nou model important per a l'organització i l'evolució del cervell dels vertebrats.

Com a reconeixement dels seus èxits, Manuel Irimia va ser elegit jove investigador d'EMBO, Ben Lehner va ser elegit membre d'EMBO i Mara Dierssen va rebre la medalla BigVang i el premi Trifermed a l'impacte social en salut.



Finalment, Nick Stroustrup es va incorporar al programa com a cap de grup júnior. El laboratori de dinàmica dels sistemes vius de Stroustrup desenvoluparà mètodes experimentals i computacionals per caracteritzar on, quan i per què té lloc l'envelliment i de quina manera podríem intervenir eficaçment en la seva progressió. Mentre va ser a Harvard, Stroustrup desenvolupava la 'Màquina Lifespan', que permet que els investigadors rastregin desenes de milers de nematodes al llarg de tota la vida, i això ho va utilitzar per descobrir una llei potencial universal sobre la manera en què les intervencions alteren l'esperança de vida. Nick Stroustrup continua les tradicions del programa d'acollir grups amb una perspectiva d'enginyeria i grups que aborden una pregunta ben formulada des d'una perspectiva molt original (ortogonal). Benvingut, Nick!



## SERVEIS CIENTIFICOTÈCNICS

Els Serveis Cientificotècnics està format actualment per set unitats científicotècniques: Genòmica, Proteòmica, Microscòpia Òptica Avançada, Cribratge Biomolecular i Tecnologia de Proteïnes, Citometria de Flux (FACS), Bioinformàtica i Enginyeria de Teixits. El programa també inclou el Servei d'Histologia i la Unitat d'Emmagatzematge i Computació, on només poden accedir els usuaris del PRBB i els usuaris interns, respectivament.

Totes aquestes unitats treballen per a implementar noves tecnologies i aplicacions com a resposta tant a les necessitats dels usuaris com a les futures orientacions en els seus respectius camps. Les noves tecnologies més destacables creades el 2017 inclouen:

- Aïllament de virus únic per citometria de flux (per a la genòmica d'un virus únic i l'estudi de la virosfera marina)
- Identificació i aïllament de vesícules extracel·lulars per citometria de flux per a l'estudi de la càrrega de les vesícules
- Generació d'epiteli mucociliar pseudoestratificat a partir d'epiteli bronquial humà normal i epiteli pigmentat de retina a partir de cèl·lules embrionàries humanes
- Origen i cultiu dels organoides intestinals
- Nou flux de treball per a l'esclariment dels complexos proteics i les característiques estructurals que utilitzen reticles químics
- Protocol per a la correcció d'errors de lectura de seqüenciacions per a permetre una alta sensibilitat de la detecció de mutacions
- Protocol de disminució de globina a partir de mostres d'ARN en sang durant una preparació normal de la biblioteca d'ARNm
- Implementació de la majoria de circuits de bioinformàtica estàndards a NextFlow

Per tal de preveure les necessitats futures de la recerca en ciències de la vida, també estem treballant per a una major integració de les instal·lacions mitjançant la implementació de noves metodologies de serveis creuats que requereixen la col·laboració de diverses unitats. En particular, estem treballant en enginyeria genòmica amb CRISPR/Cas9 directament en embrions, desxifrant el proteoma de les vesícules extracel·lulars o generant un conjunt complet d'enzims produïts internament per a la preparació de la biblioteca de l'NGS.

A més, centrem els nostres esforços en la col·laboració amb la indústria per a l'exploració tecnològica. L'any 2017, vam realitzar la prova d'aplicació del darrer objectiu STED de Leica i vam organitzar diversos esdeveniments d'exploració per tal d'avaluar les últimes tecnologies del mercat.

Les instal·lacions bàsiques del CRG no només estan ben establertes a nivell local, amb usuaris procedents de diferents institucions espanyoles, sinó que compta també amb **socis reconeguts en iniciatives europees**. 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 del MERIL, el consorci d'infraestructures de recerca europees, que inclou instal·lacions rellevants a nivell internacional (el CRG és l'única instal·lació de proteòmica a Espanya).

Els Serveis Cientificotècnics són membres de la *Core Facilities Excellence Alliance "CoreForLife"* ([www.coreforlife.eu](http://www.coreforlife.eu)), tal com es descriu a la secció "Dimensió nacional i internacional", dins dels "Destacats Institucionals".





## CNAG-CRG

L'any 2017, el CNAG-CRG ha consolidat encara més la seva posició. La integració de la Unitat de Genòmica del CRG ens ha permès reorganitzar les activitats i l'instrumental. Així el CNAG-CRG se centrarà en les aplicacions de gran qualitat i alt rendiment, mentre que la Unitat de Genòmica del CRG se centrarà més en aplicacions com ara la seqüenciació de microARN i ChIP. Junts hem continuat el nostre full de ruta estratègic per tal d'oferir el millor suport possible als nostres col·laboradors per als seus projectes de recerca. Continuen essent d'especial atenció les àrees de recerca entorn del pacient, com ara en malalties rares i càncer. Des del punt de vista de les aplicacions, hem ampliat la nostra experiència en l'anàlisi monocel·lular, l'epigenòmica, les tècniques translacionals i la integració de la informació de poblacions. Hem desenvolupat encara més les nostres capacitats analítiques avançades.

Aquest any ha estat testimoni de grans assoliments. El nostre sistema de qualitat, que funciona conformement a l'ISO17024:2005 dins de l'àmbit d'anàlisi d'ADN/ARN mitjançant la seqüenciació massiva (NGS) i la certificació ISO9001:2015 emesa per l'Entitat Nacional d'Accreditació Espanyola (ENAC), ha superat les proves de reacreditació i recertificació de forma brillant. A més, després d'un programa de formació rigorós, el CNAG-CRG ha esdevingut el primer centre europeu que obté el programa de Prestador de Serveis certificat de Roche per a SeqCap EZ Target Enrichment Systems. Estem afegint noves acreditacions que facilitaran la col·laboració amb els serveis clínics, concretament pensant en la medicina personalitzada.

El 2017 vam incorporar un segon HiSeq4000 d'Illumina i vam retirar alguns dels instruments de seqüenciació més vells que havien arribat a la fi de la vida útil. S'han invertit molts esforços en la resolució de problemes tècnics inherents als instruments de seqüenciació més nous d'Illumina, els quals funcionen amb cel·les de flux modelades. S'ha inclòs una modificació innovadora en els protocols de seqüenciació que permet gestionar aquest problema. En els seqüenciadors Oxford Nanopore hem aplicat una seqüenciació directa de l'ARN que obre algunes vies interessants per a projectes de recerca. Els seqüenciadors Oxford Nanopore han esdevingut un instrument molt fiable i important en els projectes de muntatge *de novo*.

La plataforma RD-Connect Genome-Phenome Analysis Platform (GPAP), creada al CNAG-CRG, s'ha posat a disposició dels investigadors de l'European International Rare Disease Research Consortium. Ja disposa de més de 400 usuaris i s'ha utilitzat en molts projectes de recerca sobre malalties rares. Va resultar essencial per a la convocatòria dels BBMRI-LPC, en la qual es van seqüenciar 900 exomes. En la RD-Connect GPAP es van analitzar dades i es van transferir mostres biològiques a l'Eurobiobank. Tot i que RD-Connect s'està acabant, el CNAG-CRG està reforçant la seva funció en l'àmbit de malalties rares amb projectes imminents com ara Solve-RD. L'any 2017, més de la meitat de les mostres de pacients analitzades van propiciar identificacions de gens de malalties.

L'equip de Genòmica Monocel·lular ha descobert una manera de criopreservar mostres biològiques sense comprometre els perfils d'expressió genètica comparant-los amb les mostres acabades de processar a nivell monocel·lular. Un resultat que ha suposat un punt d'inflexió perquè l'ús de la criopreservació influeix radicalment en l'accessibilitat a les mostres. A més, l'equip participa activament en el Human Cell Atlas, que pretén construir una col·lecció de mapes que descriuran i definiran la base cel·lular de la salut i la malaltia.

La medicina personalitzada ja és gairebé aquí i l'anàlisi del genoma n'és l'eina principal perquè proporciona una resolució sense precedents per al diagnòstic dels pacients. El 2017 es van iniciar NAGEN1000, un projecte pilot realitzat amb Navarrabiomed i finançat pel Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, i dos projectes pilots (MedPerCan i URDCat) duts a terme juntament amb diferents hospitals de Barcelona i finançats pel PERIS del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Aquests projectes pretenen introduir l'anàlisi genòmica en la pràctica clínica per al benefici immediat dels pacients. Pensant en el futur, resulta clar que el CNAG-CRG desenvoluparà una funció clau en la implementació de la medicina personalitzada en l'atenció sanitària. La nostra plataforma de seqüenciació, la sofisticació en l'anàlisi de dades i bases de dades perquè les dades genòmiques siguin més fàcils d'utilitzar ens situen en una posició privilegiada per donar suport a aquesta tasca monumental.







Jordi Rambla  
Cap en funcions

## ARXIU EUROPEU DE GENOMES I FENOMES (EGA)

L'EGA és un servei per a l'arxiu permanent i per compartir tot tipus de dades genètiques i fenotípiques personalment identificables resultat de projectes de recerca biomèdica. Les dades recollides a l'EGA provenen de persones els acords de consentiment de les quals autoritza la seva publicació només per a un ús específic en recerca o per l'ús d'investigadors 'bona fide'. Estrictes protocols determinen com la informació es gestiona, s'emmagatzema i es distribueix per part d'EGA.

Des del seu llançament, investigadors d'arreu del món han depositat i accedit a les dades de més de 1,000 estudis de diversos tipus a l'EGA. Aquests estudis varien des d'experiments de genotipació a gran escala basats en "arrays" sobre milers de mostres en estudis de disseny de casos i controls o estudis de població, a estudis basats en la seqüenciació dissenyats per comprendre canvis en el genoma, el transcriptoma o l'epigenoma tant en teixits normals com en diverses malalties com ara el càncer. Com a resultat, l'EGA ha passat de tenir un volum de dades d'uns 50 TB a 3.500 TB durant els darrers cinc anys.

L'equip de l'EGA està implicat en diverses iniciatives i projectes, com ara garantir l'emmagatzematge i la distribució de dades humanes personals; analitzar les relacions entre genomes i fenomes; i medicina evolutiva. Alhora, l'EGA és el projecte director de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH); és el Recurs Central de Dades en el marc del projecte ELIXIR, d'importància fonamental per a la comunitat de les ciències de la salut i la preservació a llarg termini de dades biològiques; i té també un paper rellevant en els projectes EXCELERATE (H2020).

## Investigadors ERC al CRG



### STARTING GRANTS



Toni Gabaldón



Manuel Irimia



Fyodor  
Kondrashov



Manuel  
Mendoza



Gian Gaetano  
Tartaglia



Elvan Boke

### CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner



Toni Gabaldón

### ADVANCED GRANTS



Roderic Guigó



Luis Serrano



James Sharpe



Juan  
Valcárcel

### SYNERGY GRANT



Miguel Beato



Thomas Graf



Guillaume  
Filion



Marc  
Martí-Renom  
(CNAG-CRG)

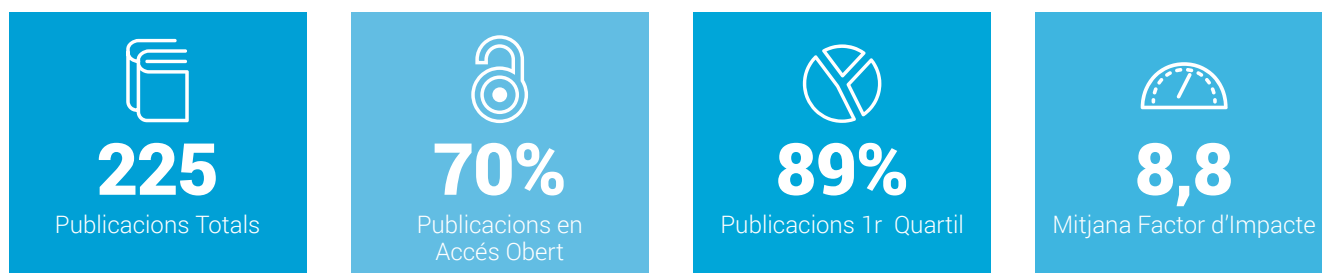




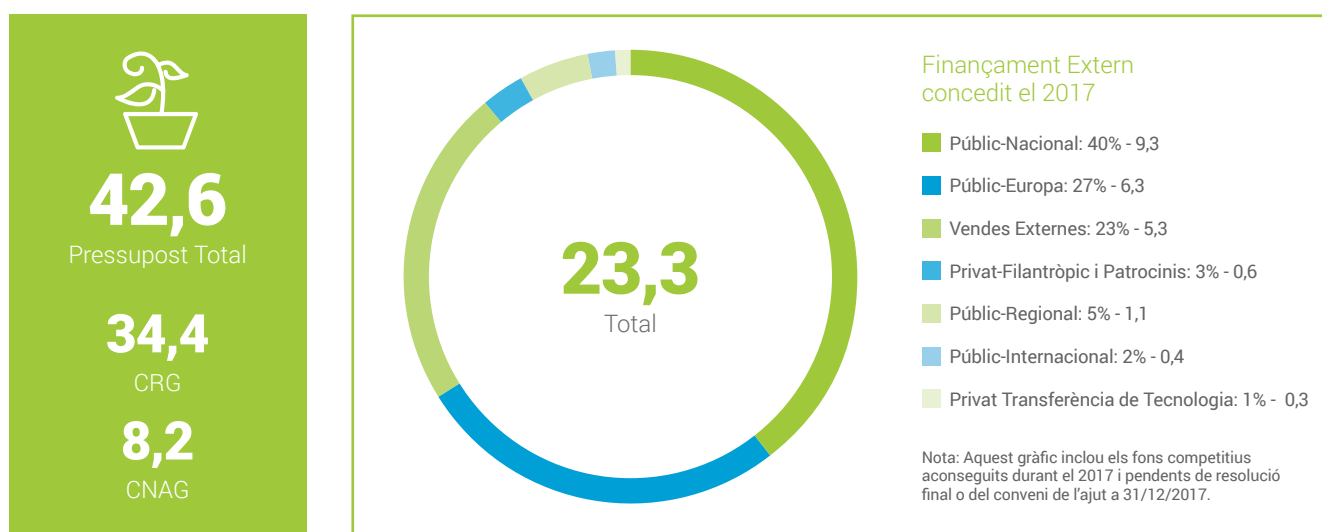
# Dades i xifres \*

(\*) 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



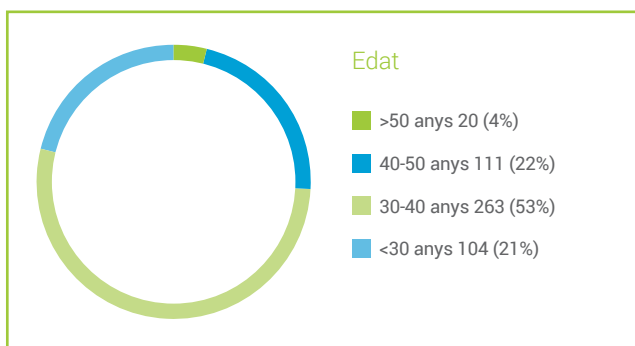
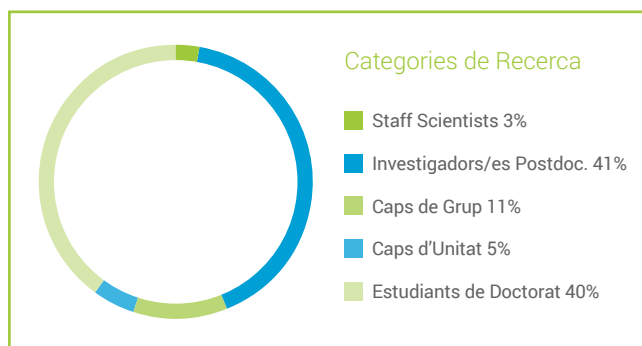
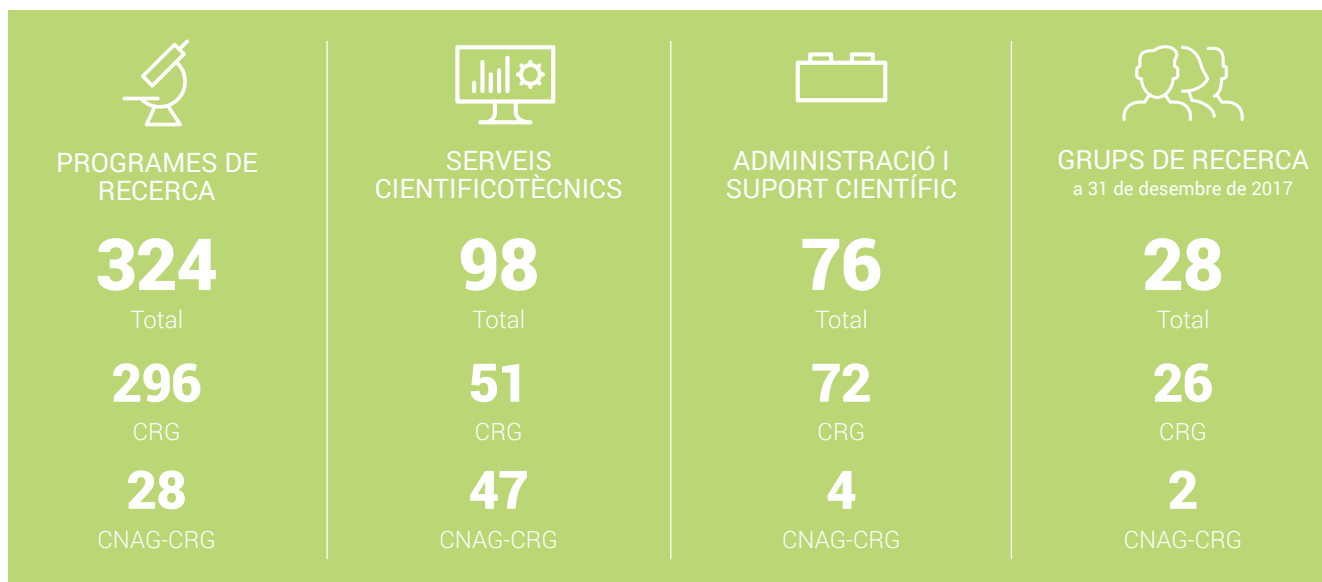
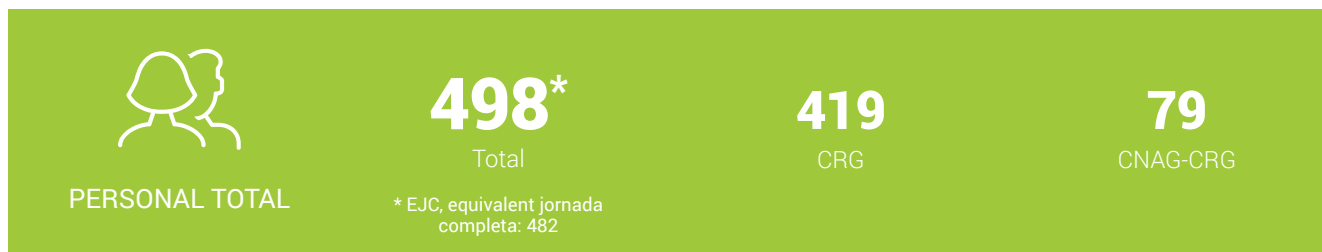
## Finançament (M€)



## Projectes



# Personal



## Gènere



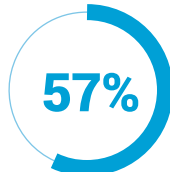
### DONES PER CATEGORIES PROFESSIONALS



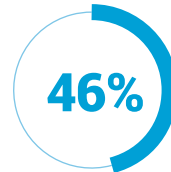
Caps de Grup



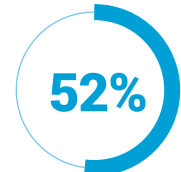
Caps d'Unitat



Staff Scientists



Investigadors/es  
Postdoctorals



Estudiants de  
Doctorat

### SOL·LICITANTS EN PROCESSOS DE SELECCIÓ



**947**  
49.5%

Dones



**965**  
50.5%

Homes

### CANDIDATS/ES SELECCIONATS/DES EN PROCESSOS DE SELECCIÓ



**34**  
54%

Dones



**29**  
46%

Homes

### DONES PONENTS CONVIDADES



**36%**

Una millora de gairebé el 4%  
comparat amb 2016

## Esdeveniments



**10**

Simposis / Congressos Internacionals



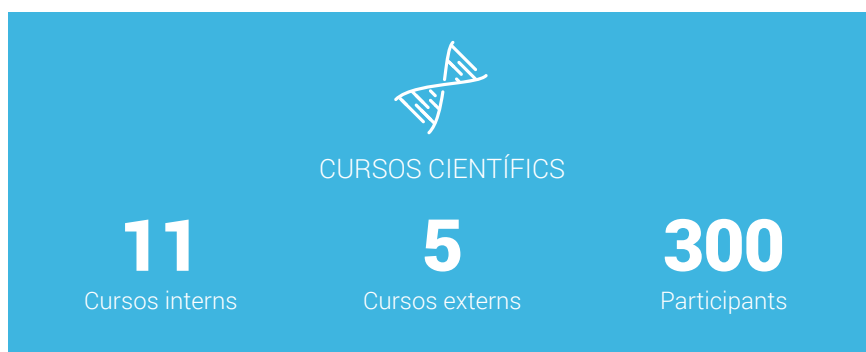
**151**

Seminaris d'Alt Nivell





## Formació Avançada

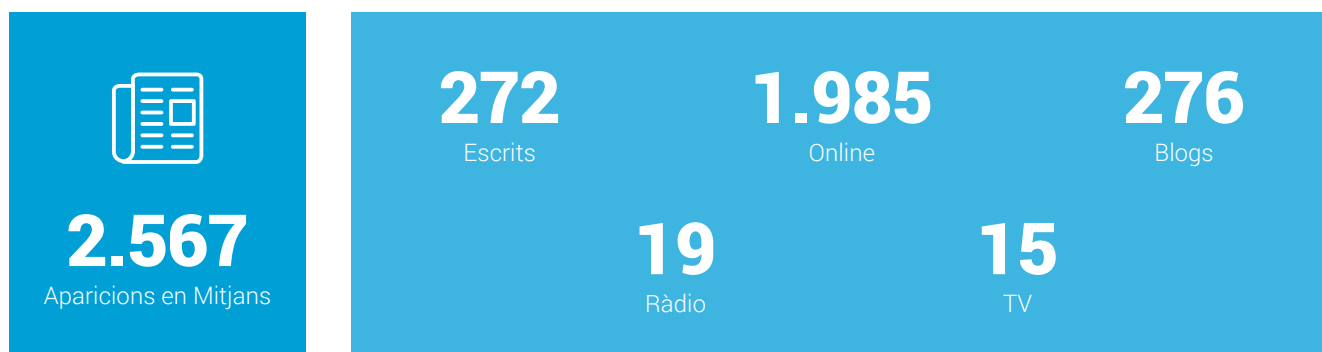


## Desenvolupament de tecnologia i negoci



# Comunicació, divulgació i educació científiques

## RELACIONS AMB ELS MITJANS



## XARXES SOCIALS



## DIVULGACIÓ I EDUCACIÓ CIENTÍFIQUES

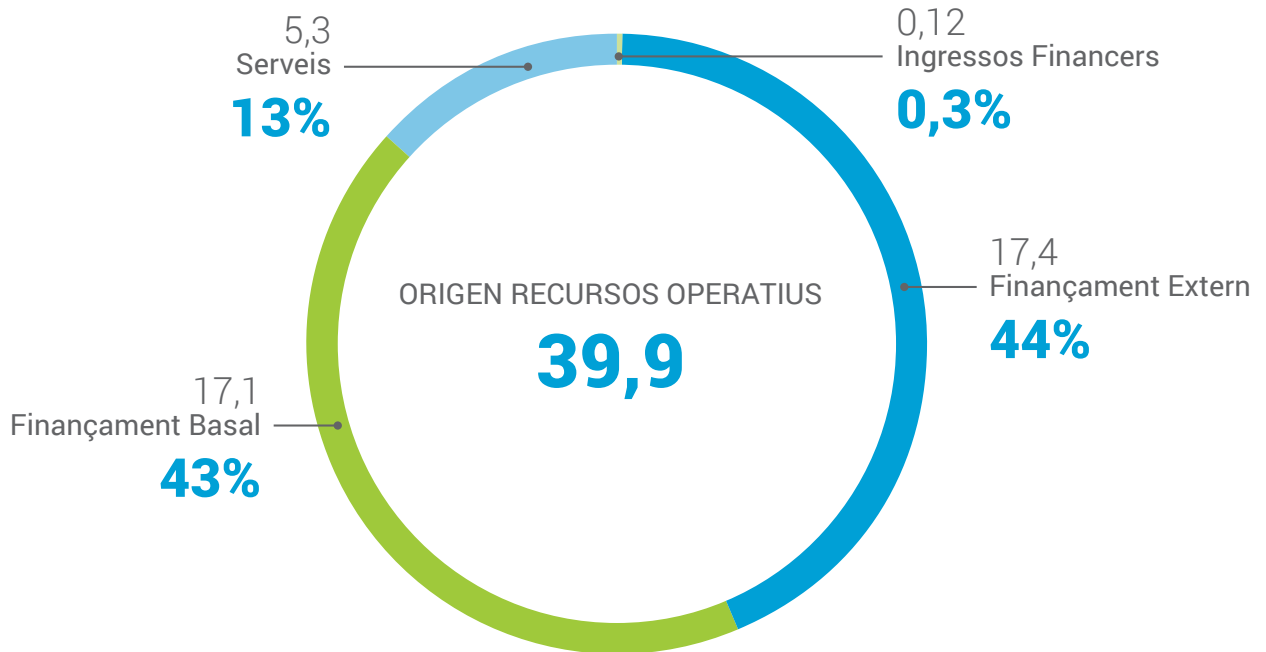




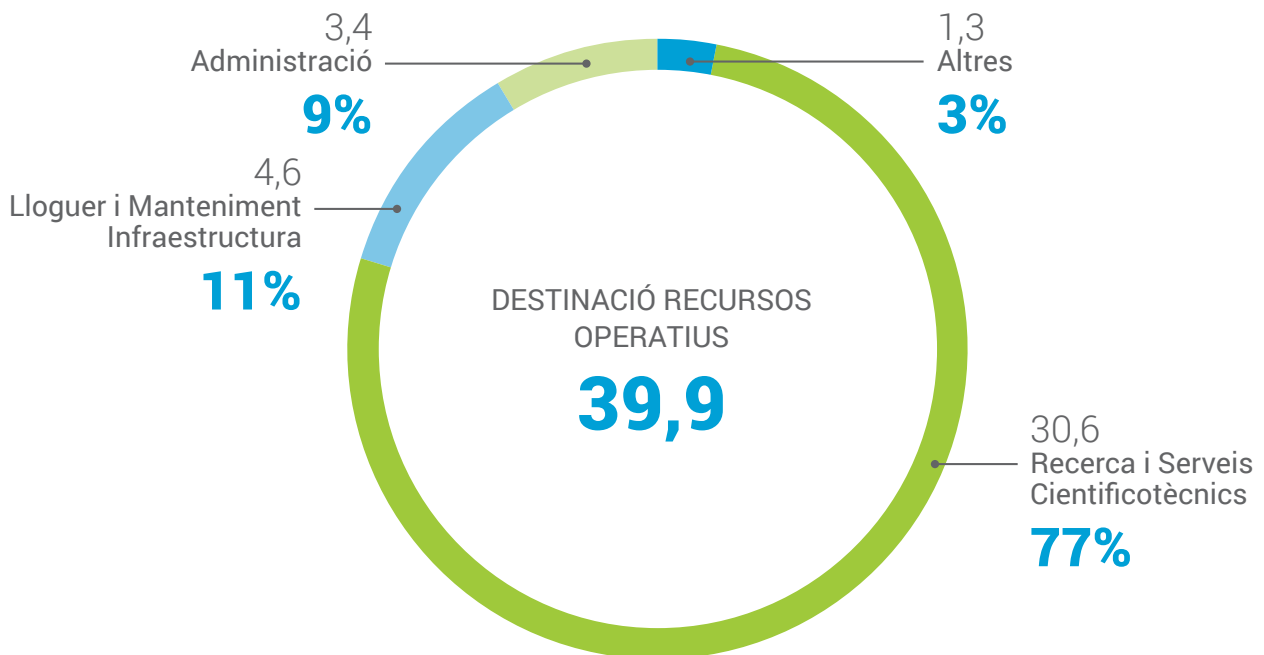
# Informe financer

# Origen i Destinació dels Recursos Operatius Gestionats

## ORIGEN RECURSOS OPERATIUS EN MILIONS D'EUROS



## DESTINACIÓ RECURSOS OPERATIUS EN MILIONS D'EUROS





# Agraiments



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

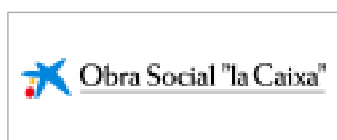


## Finançadors públics



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](http://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 va començar a l'octubre de 2016. Durant el 2017, el projecte va organitzar el segon 'tour' a nivell espanyol, abordant nous reptes, assolint nous públics objectiu i recollint mostres de col·lectius diferents i pacients de diferents malalties.



## 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.



## NOVARTIS

Novartis manté una extensa col·laboració amb el CRG. De 2003 a 2016, l'empresa donà el seu suport a l'organització dels simposis anuals del CRG, i també va finançar una beca anual per a investigadors/es postdoctorals en el camp de la genòmica entre el 2004 i el 2012. Al 2012, es va crear el nou programa de mobilitat CRG-Novartis-Àfrica per avançar en recerca bioinformàtica, genètica i genòmica a l'Àfrica, acompanyant científics/ques africans/es joves i prometedors/es. El programa permet, anualment, acollir fins a quatre investigadors/es en estadis primerencs de la seva carrera procedents d'universitats africanes, per realitzar una estada de 6 mesos al CRG, i dur a terme el seu projecte de recerca sota la supervisió d'un/a investigador/a principal del CRG.



## FUNDACIÓN BOTÍN

La Fundació Botín, a través de la seva àrea de ciència, i en col·laboració amb l'oficina de Desenvolupament de Negoci i Tecnologia del CRG, promou la transferència al mercat dels resultats de la recerca produïda als laboratoris del Dr. Juan Valcárcel (fins el 2016) i el Dr. Luis Serrano (2007-2013) al mercat. Ho fan proporcionant recursos econòmics i de gestió per a identificar idees prometedores i resultats en una etapa inicial, avaluant-ne el potencial i la millor forma de protegir-los a través dels drets de propietat intel·lectual i industrial, i cercant els socis tecnològics i industrials, o els inversors, per facilitar l'entrada de les tecnologies o els productes en el mercat pel benefici final de la societat.



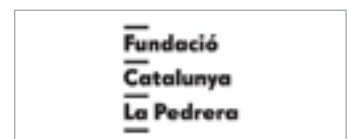
## FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundació Ramón Areces oferí un finançament de tres anys per a un jove investigador/a postdoctoral de gran talent per fer recerca al CRG. La investigadora postdoctoral seleccionada en una convocatòria competitiva va ser la Xianghua Li, que treballà al laboratori del Dr. Ben Lehner fins al primer trimestre de 2017.



## 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 MARATÓ TV3

El 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" (Fátima Gebauer i Luciano Di Croce), un projecte de l'edició de 2014 sobre "Les malalties del cor" (Gian G. Tartaglia) i dos projectes de l'edició de 2016 sobre "Lesions medul·lars i cerebrals adquirides" (Marc Martí-Renom i Mara Dierssen).





## 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'epigalocatequina-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 Carvi 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.



## ZIMIN FOUNDATION

Gràcies a la Zimin Foundation, es va celebrar a Barcelona, durant dos anys consecutius (2016 i 2017), la School of Molecular and Theoretical Biology (SMTB), organitzada pel nostre investigador Fyodor Kondrashov. La SMTB va reunir, durant tres setmanes a l'agost, vuitanta estudiants d'ensenyament secundari amb talent i intel·lectualment inquirts, amb destacats científics de tot el món, tots ells treballant plegats en experiments científics reals que podrien aportar resultats innovadors. Els estudiants van dedicar els tres primers dies simplement a descobrir els diversos laboratoris que participen en el curs d'estiu perquè posteriorment poguessin triar el projecte científic que els interessés. Com a acte de cloenda, els estudiants van preparar una sessió de pòsters per presentar els resultats dels projectes desenvolupats durant les setmanes anteriors.



## FUNDACIÓ BBVA

A la convocatòria 2016 de les Beques de la Fundació BBVA per a investigadors i creadors culturals, Neus Martínez, del grup de James Sharpe, va ser guardonada amb un ajut per al seu projecte de recerca titulat "Non-Invasive Facial Biomarkers of Mental Diseases". L'objectiu del projecte era crear una aplicació d'anàlisi i modelatge facial amb valor de diagnòstic i pronòstic de malalties mentals relacionades amb alteracions genètiques del DYRK1A i també traduïbles a altres trastorns.



## 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.



## SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

La SNSF està finançant actualment un projecte del nostre PI James Sharpe titulat "Reaction-diffusion networks underlying pattern formation of lymphoid tissue". El projecte explora els diversos escenaris possibles de formació de patrons en el teixit limfoide.



## 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 dïanes terapèutiques per al tractament de l'ELA, emprant el cribratge de factors epigenètics.



## 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 la primera Convocatòria 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" (març-novembre 2017). El segon va ser per en Ishier Raote (laboratori Vivek Malhotra), pel seu projecte "Enlightening TANGO" (març-novembre 2017).



## Patrocinadors







Visita la versió completa a:  
[annualreport2017.crg.eu](http://annualreport2017.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 2017:  
[annualreport2017.crg.eu](http://annualreport2017.crg.eu)

Membres del Patronat:



Membre de:

