

MEMORIA ANUAL

2020

Resumen ejecutivo

© CRG 2020

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

TEXTO Y GRÁFICOS: Comunidad científica del CRG, Miembros del equipo de Administración del CRG,
First Create the Media, Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas

DISEÑO GRÁFICO: Ondeuev Comunicació S.L.

FOTOGRAFÍA: Ivan Martí y comunidad científica del CRG

ILUSTRACIONES: Rocío Quirós

Contenido

| | |
|--|-----------|
| Resumen del año | 4 |
| Destacados científicos | 8 |
| Holger Heyn | 10 |
| Thomas Graf | 12 |
| Eva Novoa | 14 |
| Verena Ruprecht | 16 |
| Eduard Sabidó | 18 |
| Luis Serrano | 20 |
| Gian Gaetano Tartaglia | 22 |
| Investigación y Servicios Científicos | 24 |
| Nuevas incorporaciones | 30 |
| Premios | 32 |
| Investigadores/as ERC en el CRG | 23 |
| Datos y cifras e informe financiero | 35 |
| Agradecimientos | 45 |



Prólogo

Luis Serrano

DIRECTOR

2020 ha sido un año sin precedentes en todo el mundo, que ha cambiado drásticamente todos los aspectos de nuestro estilo de vida. La ciencia, como componente fundamental de nuestra sociedad, también se ha visto afectada. Para numerosas personas en el CRG, la pandemia de COVID-19 se ha traducido en aislamiento social, especialmente para la comunidad científica más joven que trabaja lejos de su hogar. El resto de la comunidad científica también ha sufrido la perturbación causada por las restricciones impuestas a las condiciones de trabajo.

Por una parte, el tiempo en casa ayudó a poner la pausa y pensar en que quizás estábamos viajando demasiado, y en que podíamos organizar muchas reuniones online de forma eficiente. Nuestra comunidad científica dispuso de un respiro para reflexionar sobre su investigación, los objetivos que desean conseguir y los experimentos necesarios para alcanzarlos. A pesar de las circunstancias, volvimos a poner en funcionamiento nuestros laboratorios en cuanto fue posible, siempre garantizando la seguridad de nuestro personal, permitiéndoles llevar a cabo experimentos cruciales que sitúan a Barcelona en el mapa de la ciencia biomédica de vanguardia.

Sobre todo, la crisis puso de manifiesto el ingenio, la adaptabilidad y la resiliencia de nuestra gente, así como nuestro deber de ayudar a la sociedad en el momento más necesario. A petición de la Generalitat de Catalunya, el CRG puso en marcha un sistema de detección masiva por PCR, para dar servicio a las residencias de mayores y profesionales del ámbito sanitario. La iniciativa, denominada Programa Orfeu, se desarrolló desde cero gracias al incansable esfuerzo de más de cien personas voluntarias del equipo de administración, los servicios científico-técnicos y el personal de investigación. En su momento más álgido, el programa llevó a cabo cerca

de 4.000 test PCR diarios, proporcionando al sistema de salud catalán una capacidad de testeo vital para proteger la vida de las personas.

Poner en marcha el Programa Orfeu fue el primero de los tres hitos principales de 2020. El segundo fue mantener el CRG abierto y en funcionamiento en algunos de los momentos más inciertos e impredecibles de nuestra memoria reciente. El tercero, a pesar de los inquietantes tiempos, fue lanzar una nueva start-up basada en conocimiento generado por personal científico del CRG. Todo ello fue sólo posible gracias a la constante dedicación de nuestro personal, decidido a demostrar el impacto social

positivo del CRG. Me gustaría especialmente transmitir mi más sincero agradecimiento a Juan Valcárcel, por su inestimable dedicación, tanto al Programa Orfeu como al CRG de forma más amplia, durante su mandato como Director Asociado, que finalizó en 2020.

Les invito a sumergirse en las páginas siguientes, en que me siento inmensamente orgulloso de nuestros éxitos científicos, nuevos descubrimientos, estrategias tecnológicas, spin-off, proyectos institucionales, colaboraciones y actividades de divulgación de la ciencia.

Resumen del año

2020 fue un año desafiante e histórico a nivel mundial debido a la pandemia de Covid-19 y, obviamente, también lo fue para el Centro de Regulación Genómica. A la vez, fue un año que puso de manifiesto el alto valor de la investigación para la sociedad. Cuando la pandemia estaba en su pico más álgido, la Generalitat de Catalunya solicitó al CRG coordinar una fuerza especial, que incluyó al Instituto de Investigación Biomédica (IRB Barcelona) y al Instituto de Bioingeniería de Catalunya (IBEC), para adaptar nuestros laboratorios y convertirlos en un servicio de detección masiva para detener la propagación del nuevo coronavirus. Gracias a la experiencia y dedicación de nuestro equipo de voluntariado, desarrollamos nuevos protocolos y tecnología a una velocidad vertiginosa. Modificamos instrumentos existentes, y compramos y pedimos prestados otros nuevos para cumplir con los estándares necesarios. Esto resultó en la validación exitosa de decenas de miles de test PCR, cruciales para combatir la pandemia en hospitales y residencias de mayores en toda Catalunya.

A lo largo del año, unimos esfuerzos y trabajamos para diseñar el nuevo plan estratégico del CRG para el período 2021-2024. Nuestra visión para los próximos años es que el CRG contribuya al cambio de paradigma actual que afecta a la investigación biomédica, y que consiste en pasar de ser una disciplina descriptiva para convertirse en una disciplina cuantitativa, predictiva y factible. Continuaremos propiciando un entorno estimulante y desarrollando tecnologías de vanguardia para desarrollar investigación fundamental innovadora y, a la vez, aplicaremos nuevos enfoques cuantitativos y computacionales para abordar preguntas desafiantes en biología y medicina, lo que mantendrá al CRG como centro de referencia internacional en genómica y en aplicaciones de biomedicina y biotecnología.

Ciencia y tecnología

La investigación del CRG ha resultado en importantes descubrimientos y avances tecnológicos. Los ejemplos más notables de 2020 incluyen una nueva tecnología para cribados genéticos a escala genómica en células individuales (Velten); un nuevo método para detectar moléculas de ARN diversas, como ARN viral, en muestras con material biológico mínimo (Novoa); avances en la predicción de probabilidades de mutación en tejidos específicos en cánceres humanos (Weghorn); el continuo desarrollo de avances del lenguaje NextFlow (Notredame); la identificación de la mayoría de tipos celulares en el cuerpo humano, y el impacto del sexo en los transcriptomas de tejidos humanos (Guigó); la identificación de un nuevo gen en el cáncer de páncreas (Ferrer); y el análisis de genomas completos de rotación de proteínas y actividad de la vía metabólica en bacterias mínimas (Serrano). En el área de la biología celular, un equipo descubrió cómo el núcleo de una

célula siente y mide cambios morfológicos y físicos en la forma celular y restablece la homeostasis (Ruprecht).

Debido a la pandemia, el CRG lideró y participó en diferentes iniciativas para contribuir a la investigación global sobre el SARS-CoV-2, promoviendo la apertura y el acceso a sus resultados en esta área. El proyecto de infraestructura H2020 EASI-Genomics (Gut) lanzó una convocatoria específica para apoyar proyectos genómicos sobre Covid-19, y uno de estos estudios puso de manifiesto las causas de la Covid-19 grave en pacientes jóvenes. Otros destacados incluyen el despliegue de un software de paralelización (Tartaglia) para examinar las interacciones entre cadenas de ARN en el SARS-CoV-2 y comprender la estructura del genoma viral y sus interacciones con los componentes moleculares de las células en personas infectadas; el estudio de la susceptibilidad de infección por SARS-CoV-2 en personas con síndrome de Down (Dierssen); la contribución a numerosos estudios de diagnóstico y seroprevalencia mediante la producción de proteínas virales del SARS-CoV-2 y la proteína humana ACE-2, uno de los principales receptores humanos de entrada para el SARS-CoV-2 (Carolis); el lanzamiento de una base de datos, disponible públicamente sin coste, para que la comunidad científica investigara cómo las diferentes variantes del virus de la Covid-19 crecen, mutan y producen proteínas (Novoa); el desarrollo de un programa computacional, denominado MasterOfPores, para estandarizar el análisis de datos públicos de secuenciación por nanoporos del SARS-CoV-2 (Novoa & Ponomarenko); nuevos conocimientos sobre por qué el virus SARS-CoV-2 sólo infecta a ciertas especies (Serrano); y el acceso gratuito para la comunidad científica y para organizaciones sin ánimo de lucro a una herramienta desarrollada con anterioridad, FoldX,

para probar cómo ACE-2 interactúa con proteínas en la superficie del nuevo coronavirus (Serrano).

El CRG sigue acogiendo el Archivo Europeo de Genomas y Fenomas (EGA), junto con el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), gracias al valioso apoyo de la Fundación 'la Caixa'. En 2020, el equipo de EGA consiguió destacables resultados en la mejora de la plataforma Beacon Discovery para datos genómicos humanos, y el desarrollo de Viral Beacon, plataforma para el descubrimiento de variantes genómicas de SARS-CoV-2.

El CRG también lideró y participó en diversos proyectos europeos e internacionales. En particular, en el marco de H2020, diversos jefes de grupo del CRG consiguieron ayudas del ERC: dos ayudas ERC Synergy (Malhotra y Surrey), una ayuda ERC Advanced (Lehner), y una ayuda ERC Consolidator (Irimia). La iniciativa '1+ Million Genomes' (Serrano, EGA y CNAG-CRG), cuyo objetivo es disponer de 1 millón de genomas secuenciados accesibles en Europa en 2022, obtuvo financiación adicional a través de la convocatoria 'Health Societal Challenges', la cual también proporcionó financiación a la iniciativa para integrar inteligencia artificial en nuevas plataformas de medicina personalizada o modelos en oncología (EGA). También conseguimos fondos para arrancar PROTrEIN (Sabidó), una nueva Innovative Training Network europea coordinada por el CRG, cuya misión es formar a una nueva generación de investigadores en proteómica computacional.

Desde un punto de vista de transferencia de conocimiento, a pesar de la crisis global, el CRG consiguió captar 2 M€ de fondos de capital riesgo para constituir Pulmobotics, la primera empresa spin-off del CRG focalizada en productos terapéuticos. Pulmobotics se basa en más de 10 años de in-

vestigación sobre la bacteria Mycoplasma en el laboratorio del Dr. Serrano. Esto demuestra cómo la ciencia fundamental puede generar nuevos productos para combatir enfermedades pulmonares infecciosas y estimular el desarrollo de vacunas. También conseguimos financiación para nuevos proyectos enfocados en el desarrollo de fármacos para combatir el cáncer (Novoa). La validación de una tecnología de diagnóstico para trastornos neurológicos también recibió financiación a través del programa 'Impulse Validate' de la Fundación 'la Caixa'.

Prioridades estratégicas

A finales de 2020, el CRG transfirió el liderazgo de SOMMa al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), y su directora, María Blasco, será la presidenta de la alianza durante el próximo período. SOMMa, junto con ASEICA y ASEBIO, lanzó una declaración conjunta, firmada por casi cincuenta organizaciones del ámbito de la investigación y la innovación en España, para solicitar cambios en la política científica nacional. La campaña fue muy exitosa, y como resultado, generó una respuesta por parte del gobierno.

Como miembro de la alianza europea EU-LIFE, continuamos consolidando nuestra posición como voz influyente en el ecosistema europeo de investigación e innovación. En 2020, la alianza publicó un informe de posición sobre la visión a largo plazo de la ciencia europea, que generó un interés considerable. El CRG también participó en la campaña de EU-LIFE para apoyar un presupuesto adecuado para la investigación en el marco financiero plurianual de Horizonte Europa.

Como parte de nuestro compromiso con la ciencia abierta, las publicaciones en acceso abierto del CRG superaron el 82% en 2020. El proyecto H2020 'ORION Open Science' continuó promoviendo cambios institucionales en organizaciones que desarrollan y financian la investigación, para hacerlas más receptivas a las necesidades sociales y para que adopten los principios de la ciencia abierta. En el marco de 'ORION', en 2020 el CRG desarrolló con éxito el experimento de co-creación denominado 'Diálogo Público', que debido a la pandemia tuvo que celebrarse en formato virtual con resultados muy positivos e interesantes aportaciones de la ciudadanía y de nuestros grupos de interés. Algunas de estas aportaciones fueron incluidas en nuestro nuevo plan estratégico. Nuestro proyecto de ciencia ciudadana, 'Genigma', un juego para móviles co-creado con la ciudadanía para ensamblar genomas en 3D de manera participativa, continuó avanzando gracias a diversas actividades, testeos del juego y eventos de co-creación. El juego ayudará al equipo científico a descubrir alteraciones genómicas en líneas celulares de cáncer. El Comité de Igualdad de Género, por su parte, lanzó el nuevo Plan de Igualdad, Diversidad e Inclusión para 2020-2023, desarrolló un nuevo protocolo contra cualquier tipo de acoso, así como unas directrices para el uso de un lenguaje inclusivo. Gracias a todos estos esfuerzos conjuntos para promover la igualdad de género durante los últimos años, en 2020, en el CRG el 46,2% de nuestras jefas de grupo eran mujeres.

Talento

El pasado año dimos la bienvenida a una jefa y un jefe de grupo, ambos júnior: Renée Beekman (becaria de 'la Caixa'), procedente del Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), en Barcelona, España;

y Lars Velten, procedente del Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), en Heidelberg, Alemania. Por otra parte, despedimos con nuestros mejores deseos de futuro a los jefes de grupo júnior Guillaume Filion, que nos dejó después de casi nueve años en el CRG para incorporarse como profesor en la Universidad de Toronto, en Canadá; y Gian Gaetano Tartaglia, que consiguió un puesto de profesor titular en la Universidad La Sapienza y una posición de investigador principal en el Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), ambas en Italia. También despedimos a Timo Zimmermann, jefe de la Unidad de Microscopía Óptica Avanzada desde 2007, quien dejó el CRG para convertirse en Jefe de Equipo de Desarrollo Tecnológico de Microscopía Avanzada y Provisión de Servicio en el nuevo EMBL Imaging Centre, en Heidelberg, Alemania.

La comunidad CRG trabajó el pasado año bajo circunstancias excepcionales debido a la crisis de la Covid-19, especialmente durante el confinamiento. El CRG desarrolló un plan de contingencia especial para permitir que el trabajo esencial pudiera continuar, proporcionando un entorno de trabajo seguro a sus miembros. Nos esforzamos por proporcionar recursos específicos a nuestra comunidad y por implementar medidas especiales, como la normativa de teletrabajo, directrices de conciliación entre la vida laboral y personal, consejos para apoyar el bienestar y la salud mental de nuestra comunidad, y nuevos canales de comunicación y grupos de apoyo. Deseamos dar las gracias de corazón a toda la comunidad CRG por su apoyo continuado, por su resiliencia y por respetar las medidas de seguridad implementadas. Esto, sin duda, ha contribuido a garantizar que nuestro instituto sea un lugar de trabajo seguro, y a que la incidencia de la Covid-19 haya sido muy baja en el CRG.

Destacados científicos

01

El Street View de las células

Cartografiar la disposición celular del cuerpo humano

Del mismo modo que podemos utilizar imágenes por satélite, mapas virtuales y Google Street View para crear imágenes detalladas de nuestros pueblos y ciudades, el Human Cell Atlas nos ayuda a cartografiar los billones de tipos de células que forman el cuerpo humano.

Existen muchas técnicas nuevas para la secuenciación del ARN de células individuales que pueden clasificar diferentes tipos de células según los genes activos en su interior. Ahora bien, ¿cuáles de estos métodos nos proporcionan una imagen más precisa del mundo celular?

Para averiguarlo, un equipo liderado por el Dr. Holger Heyn del Centro de Regulación Genómica analizó aproximadamente 3.000 células de diferentes tipos. Entre ellas, células sanguíneas, células inmunes y células procedentes del riñón y del aparato digestivo de humanos, ratones y perros. De las trece técnicas comparadas, destacó una en particular: Quartz-seq2.

El Human Cell Atlas requiere un alto nivel de precisión, ya que incluso células de un mismo órgano pueden tener funciones muy diferentes. Por ejemplo, antes se pensaba que nuestro hígado no tenía muchos tipos de células diferentes. Gracias a las nuevas técnicas como el Quartz-seq2, el proyecto Human Cell Atlas ha descubierto muchos subtipos hasta ahora desconocidos. La capacidad de diferenciar estas células similares es como utilizar imágenes por satélite para aumentar la visión sobre una calle, no sólo para comparar las puertas de entrada de dos casas, sino para comparar sus estructuras.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Mereu E, Lafzi A, Moutinho C, Ziegenhain C, McCarthy DJ, Álvarez-Varela A, Batlle E, Sagar, Grün D, Lau JK, Boutet SC, Sanada C, Ooi A, Jones RC, Kaihara K, Brampton C, Talaga Y, Sasagawa Y, Tanaka K, Hayashi T, Braeuning C, Fischer C, Sauer S, Trefzer T, Conrad C, Adiconis X, Nguyen LT, Regev A, Levin JZ, Parekh S, Janjic A, Wange LE, Bagnoli JW, Enard W, Gut M, Sandberg R, Nikaido I, Gut I, Stegle O,

Heyn H.

"Benchmarking single-cell RNA-sequencing protocols for cell atlas projects."

Nat Biotechnol. 2020 Jun;38(6):747-755. doi: 10.1038/s41587-020-0469-4. Epub 2020 Apr 6.

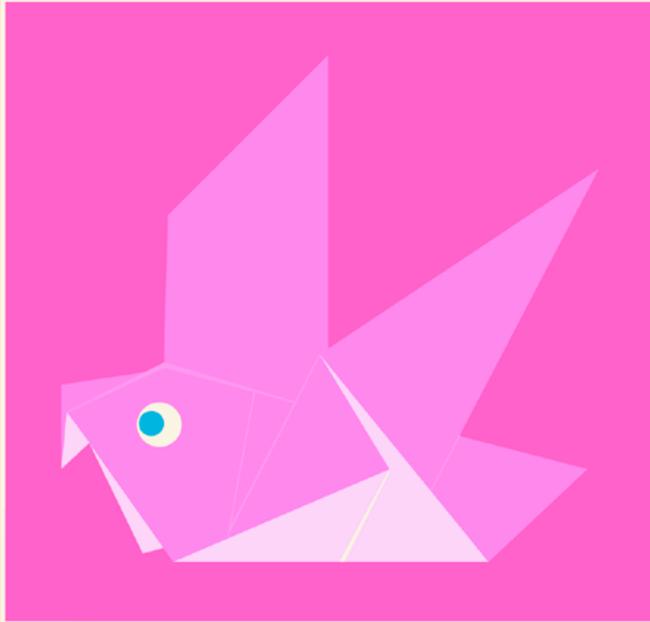
El hecho de disponer de un mapa celular preciso y detallado de un cuerpo humano sano permite ver con más facilidad lo que va mal en una enfermedad y proporcionar mejores medicinas y nuevas terapias.

"Ahora nuestro objetivo es trasladarlo hacia un contexto clínico, donde se pueda comparar una célula de un paciente con su referente sano", explica Holger.

El equipo espera que estas técnicas de referencia se puedan desarrollar para determinar no sólo el tipo de célula sino también su actividad y si se continúa

replicando. Esto sería comparable a la utilización de Google Street View para mirar un árbol dentro de un bosque con el fin de conocer su edad y comprobar si crece de forma normal o si padece alguna enfermedad.

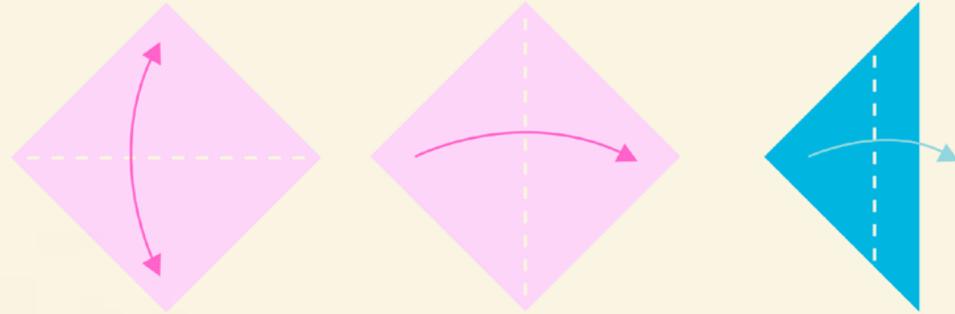
"En el microambiente tumoral, las células inmunes se pueden 'agotar'", explica Holger. Pero dicho proceso podría ser reversible si pudiéramos detectar estas células con precisión. "El plan es identificar estas células y reactivarlas de nuevo para vencer el cáncer."



02

Saber por dónde plegar

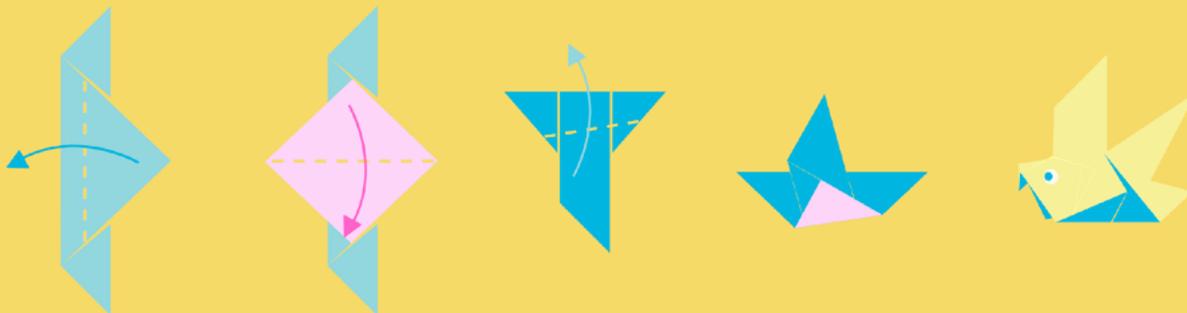
Aprendiendo más sobre el origami genómico



Cada célula de nuestro cuerpo contiene dos metros de ADN que debe desenredarse y leerse al activarse los genes, y ello en un espacio de sólo unas milésimas de milímetro de espesor. Pero este plegamiento no es la única manera de meterlo todo en un espacio tan reducido. Del mismo modo que un trozo de papel puede convertirse en un cisne, una flor o una rana según cómo se pliegue, el plegamiento del ADN da resultados diferentes. Al cambiar la forma tridimensional del genoma, se pueden descifrar diferentes genes, indicando a la célula lo que tiene que hacer después.

Desde hace tiempo, se cree que una proteína concreta, la CTCF, es un elemento esencial para fijar el genoma en su sitio. Pero nuevas investigaciones sugieren que los genomas pueden cambiar su forma plegada incluso sin la CTCF.

Habitualmente, las proteínas CTCF se adhieren entre sí y con el ADN, formando "bucles" dentro del genoma. Este tipo de conexión crea unas estructuras a pequeña escala llamadas TAD o dominios asociados topológicamente. Si



un TAD cambia, los genes que están conectados dentro de la célula también cambian.

Con el fin de investigar la conexión entre la CTCF, los TAD y la estructura tridimensional, el Dr. Thomas Graf y su equipo del Centro de Regulación Genómica, en Barcelona, han desarrollado un experimento en el que un tipo de célula inmune humana se activa para convertirse en otro tipo mediante una sencilla división celular. El equipo ha utilizado una técnica de ingeniería genética llamada CRISPR que reduce los niveles de CTCF en las células precursoras, impidiendo así la formación de la gran mayoría de los TAD en las células.

“Es imposible eliminar por completo la CTCF porque es esencial para el ciclo celular”, explica el Dr. Grégoire Stik, investigador postdoctoral senior del equipo de Thomas. Si una reducción de CTCF afectara la expresión génica, se produciría entonces una perturbación en la transformación de las células de un tipo a otro. En cambio, las células gestionaron la metamorfosis con muy poca alteración.

Esto sorprendió al equipo, dice Thomas. “Teníamos asumido que los TAD son importantes para muchas funciones básicas de la célula, pero lo que descubrimos fue que las células pueden funcionar sin TAD y siguen haciendo estos cambios increíbles en la expresión génica.”

“La transformación celular sigue produciéndose sin la CTCF”, añade Grégoire. “Tiene que haber otros elementos en juego que sean capaces de plegar el genoma.”

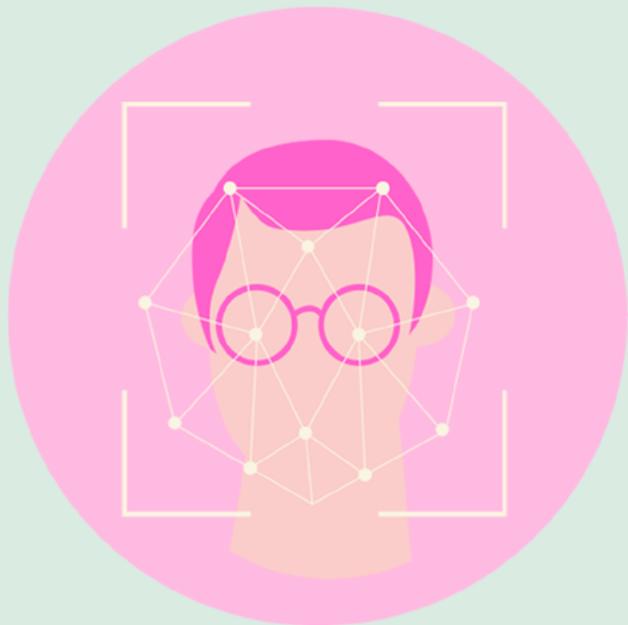
Sin embargo, los investigadores han descubierto que la CTCF es necesaria en un contexto diferente, es decir, en la rápida respuesta de las células a las bacterias, lo que demuestra que hay TAD específicos que son importantes para afinar la expresión de los genes de respuesta inflamatoria.

Con esta investigación, estamos un poco más cerca de conocer de qué manera el plegamiento del genoma controla los destinos de nuestras células.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Stik G, Vidal E, Barrero M, Cuartero S, Vila-Casadesús M, Mendieta-Esteban J, Tian TV, Choi J, Berenguer C, Abad A, Borsari B, le Dily F, Cramer P, Marti-Renom MA, Stadhouders R, **Graf T**. *“CTCF is dispensable for immune cell transdifferentiation but facilitates an acute inflammatory response.”* Nat Genet. 2020 Jul;52(7):655-661. doi: 10.1038/s41588-020-0643-0. Epub 2020 Jun 8.



03

Un rostro entre la multitud

La identificación de secuencias en muestras

¿Quién está entre la multitud? Los algoritmos informáticos pueden aprender a seleccionar rasgos faciales identificativos a partir de señales generadas por decenas, cientos o, incluso, miles de personas al pasar por el campo de visión de una cámara.

La Dra. Eva Novoa del Centro de Regulación Genómica y su equipo han aplicado recientemente técnicas similares para reconocer secuencias específicas dentro de grandes moléculas de ARN, un tipo de código genético encontrado dentro de las células.

En lugar de pasar por delante de una cámara, se colocan cadenas de ARN en una celda de flujo, una placa fina y grabada del tamaño de un portaobjetos de microscopio. A partir de ahí, pasan por un poro a nanoescala incrustado en una membrana, conectada a una corriente eléctrica. Cada ARN, al pasar por los poros, provoca que la corriente cambie de una manera característica, creando una firma digital única para esta secuencia específica de ARN.

El reto de trabajar con ARN es que la cantidad de material es limitado, especialmente en muestras derivadas de pacientes. Mientras que el ADN en muestras se puede amplificar, la cantidad de ARN nativo se limita a lo existente. Es un reto que resulta especialmente importante cuando se buscan virus diminutos basados en ARN, como el SARS-CoV-2, que causa la Covid-19.

“El ensayo requiere 500 nanogramos de material de ARN, o sea que, si la muestra no contiene 500 nanogramos, no la puedes secuenciar”, explica Eva.

¿Pero qué pasaría si fuera posible identificar secuencias individuales en una gran cantidad de muestras? La innovación de Eva permite a los investigadores analizar secuencias de ARN de múltiples muestras de una única celda de flujo. Su enfoque utiliza una red neuronal convolucional, el tipo de aprendizaje automático más utilizado para el reconocimiento facial, para identificar qué secuencias de ARN están presentes en esta multitud.

Para ello, las firmas digitales de ARN se convierten en “imágenes” bidimensionales, lo que facilita la identificación de secuencias individuales en muestras que contienen muchas cadenas de ARN. Esta técnica puede traducir la firma eléctrica de una secuencia en una imagen en seis milésimas de segundo, permitiendo así que la red neuronal identifique las secuencias de ARN con un 99 por ciento de precisión y haciendo posibles nuevos tipos de análisis.

“Estamos colaborando con otros laboratorios con el fin de analizar modificaciones virales de ARN presentes en células infectadas, así como en muestras procedentes de pacientes infectados de Covid. El laboratorio está ampliando este método para reconocer muchas más secuencias que nos permitan utilizarlas en muestras derivadas de pacientes”, dice Eva.

Por pequeña que sea la muestra, los virus siempre se quedan sin sitios donde esconderse.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Smith MA, Ersavas T, Ferguson JM, Liu H, Lucas MC, Begik O, Bojarski L, Barton K, **Novoa EM.**

“Molecular barcoding of native RNAs using nanopore sequencing and deep learning.”

Genome Res. 2020 Sep;30(9):1345-1353. doi: 10.1101/gr.260836.120. Epub 2020 Sep 9.



04

Cómo ganar espacio vital

Las células se escapan cuando se sienten presionadas

Puede que no te hayas sentido así últimamente, pero seguramente recuerdas la incomodidad que se siente en un vagón de metro lleno de gente. Ahora sabemos que las células individuales pueden sentir esta presión casi de la misma manera.

La Dra. Verena Ruprecht, del Centro de Regulación Genómica, ha estudiado las células al experimentar este apretón, lo que arroja luz sobre cómo se desarrollan los tejidos y cómo navegan las células móviles por todo el cuerpo.

“Puedes imaginar nuestro equipamiento como una sandwichera”, explica Verena. “Utilizando microfabricación, construimos unos pilares que definen la distancia entre dos placas. Colocamos células, cerramos la sandwichera y miramos lo que pasa.”

El equipo descubrió que las células experimentan una especie de propiocepción que les permite notar cambios en su forma.

“Ya sabíamos que, del mismo modo que los humanos, las células tienen quimiorreceptores que pueden detectar productos químicos a su alrededor: pensemos en el olor de las axilas de algunas personas en un vagón lleno de gente”, dice Verena. “Pero la sensación de estar físicamente apretujado y de qué modo reaccionan las células a dicha situación es algo que hemos descubierto por primera vez con este experimento.”

Cuando las células se encuentran comprimidas, la membrana nuclear que rodea y protege el ADN también cambia de forma.

“De forma ordinaria, la membrana nuclear está arrugada”, explica la Verena. “Pero si empiezas a deformar la célula, estas arrugas se suavizan.”

La propiocepción de las células iría más allá de la sensación de estar encerrado. Forzando las células a hincharse, el equipo de Verena también vio lo que ocurre cuando las células se estiran.

“Vimos dos tipos de señales. La suavización de la membrana nuclear actúa como una señal de que la célula está cambiando de forma, mientras que la distancia entre la membrana nuclear y externa de la célula distingue entre si la célula se está aplastando o estirando,” dice.

El equipo de la Verena observó que la señal de “hacinamiento” desencadena una cascada de actividad en la célula, permitiéndole cambiar de forma y apartarse de la multitud. En el estudio original, Verena y un equipo internacional de colaboradores observaron el comportamiento migratorio en células embrionarias de pez cebra. Desde entonces, se ha observado el mismo efecto al impulsar el comportamiento de patrullaje de las células inmunes, y esto puede provocar que las células cancerosas se extiendan por todo el cuerpo.

“Una célula que quiere colonizar otra parte del cuerpo tiene que desplazarse a un tejido diferente”, dice Verena.

Las células enfermas quizás quieran buscar más espacio, lo queramos o no. Con este nuevo conocimiento de las señales que ayudan a las células a moverse, tal vez pronto se pueda detener el movimiento de células peligrosas en su recorrido.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Venturini V, Pezzano F, Català Castro F, Häkkinen HM, Jiménez-Delgado S, Colomer-Rosell M, Marro M, Tolosa-Ramon Q, Paz-López S, Valverde MA, Weghuber J, Loza-Alvarez P, Krieg M, Wieser S, **Ruprecht V**. “The nucleus measures shape changes for cellular proprioception to control dynamic cell behavior.” *Science*. 2020 Oct 16;370(6514):eaba2644. doi: 10.1126/science.aba2644.

05

Tiempo profundo evolutivo

Desbloquear los frágiles secretos del pasado

En un experimento único, un equipo de la Unidad de Proteómica del Centro de Regulación Genómica y la Universidad Pompeu Fabra, junto con colaboradores internacionales de institutos de toda Europa, ha podido analizar proteínas antiguas procedentes de algunos de nuestros ancestros más antiguos y descodificar sus secretos.

Del mismo modo que los equipos científicos pueden analizar las moléculas atrapadas en frágiles núcleos de hielo perforados para entender cómo ha ido cambiando el entorno de nuestro planeta, el Dr. Sabido y la Dra. Cristina Chiva miran atrás en nuestro pasado evolutivo mediante el estudio de fósiles dentales que tienen aproximadamente un millón de años de antigüedad.

Con estos artefactos tan extraños, no siempre es posible estudiarlos secuenciando su ADN. “A pesar de que el ADN antiguo sólo se conserva en determinadas condiciones de temperatura y humedad, algunas moléculas de proteína son mucho más robustas”, explica Eduard.

En lugar de buscar el ADN, el equipo utilizó una técnica llamada espectrometría de masa para analizar proteínas en dientes de dos homínidos antiguos: un fósil de *Homo erectus* de 1,7 millones de años y un fósil de *Homo antecessor* que se cree que tenía cerca de un millón de años. Compararon las formas de estas proteínas con las que encontraron en dientes de dos humanos modernos recuperados de lugares de entierro de 200 o 300 años.

Esto requiere nervios de acero y pulso firme.

“Es una gran responsabilidad analizar una muestra que tiene un millón de años, ya que el experimento no se puede repetir. Esto hace que sea estresante pero muy emocionante”, explica la Dra. Cristina Chiva.

La comparación entre los dientes antiguos y modernos ayudó a resolver un debate persistente en biología evolutiva sobre dónde se sitúan exactamente estas especies antiguas en el árbol genealógico de la ascendencia humana.

“Había mucha controversia sobre el lugar que ocupa el *Homo antecessor* en el árbol genealógico”, explica Cristina. Ahora, gracias a los datos moleculares generados en este estudio, se puede ubicar el *Homo antecessor* como una especie relacionada de forma muy similar, sin formar parte de él, al grupo compuesto por homínidos del Pleistoceno tardío. El estudio también ha abierto nuevas fronteras en la investigación evolutiva utilizando proteínas en lugar de ADN con el fin de entender las relaciones entre especies antiguas.

Actualmente, la Unidad Proteómica está colaborando con el Instituto de Biología Evolutiva (IBE UPF-CSIC) de Barcelona para estudiar la disposición de la proteína de otros fósiles arcaicos.

“Uno de los aspectos más interesantes de esta investigación es la capacidad de abordar cuestiones evolutivas pendientes de resolver”, dice Eduard. “Queremos ver hasta dónde podemos retroceder.”



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Welker F, Ramos-Madrigal J, Gutenbrunner P, Mackie M, Tiwary S, Rakownikow Jersie-Christensen R, Chiva C, Dickinson MR, Kuhlwillm M, de Manuel M, Gelabert P, Martínón-Torres M,

Margvelashvili A, Arsuaga JL, Carbonell E, Marques-Bonet T, Penkman K, Sabido E, Cox J, Olsen JV, Lordkipanidze D, Racimo F, Lalueza-Fox C, Bermúdez de Castro JM, Willerslev E, Cappellini E.

“The dental proteome of *Homo antecessor*.”

Nature. 2020

Apr;580(7802):235-238. doi:

10.1038/s41586-020-2153-

8. Epub 2020 Apr 1.



“Imaginad una red de líneas y estaciones de metro”, dice el Dr. Luis Serrano, director del Centro de Regulación Genómica. “El análisis de flujo metabólico es como etiquetar a todo el que llega a una estación determinada con un color concreto y observar hacia dónde se dirige.”

En Barcelona, esto significaría asignar a alguien que toma el metro en Hospital de Bellvitge un adhesivo rojo, a quien lo toma en Paral·lel, un adhesivo violeta, a quien lo toma en Zona Universitària, uno verde, etc., y luego contar cuántas personas con los adhesivos del mismo color bajan en otras estaciones de la red.

Ahora bien, el análisis de flujo metabólico nos dice adónde van los viajeros, pero no nos puede informar sobre con qué rapidez viajan o por qué camino lo hacen.

“El mapa del metro nos muestra todas las maneras posibles de ir de un lugar a otro, pero en algunas líneas habrá un tren cada seis horas y en otros habrá uno cada cinco minutos”, explica Luis.

Con el fin de medir el caudal del flujo, el equipo alteró la red metabólica de las bacterias candidatas y observó qué vías sufrieron más interrupciones. Lo hicieron de dos modos: en primer lugar, cambiando aquello de lo que se alimentaban las colonias bacterianas, lo cual permitió flujos más rápidos entre algunos puntos, pero dejó otros inalterados. Observar que las bacterias crecían muy bien permitió al equipo deducir qué rutas fueron más esenciales en los mapas metabólicos de estas especies.

Después incluyeron dos genes más dentro del *M. agalactiae*. Estos genes codifican proteínas que se utilizan para metabolizar glucosa en otros tipos de células, como si se añadiera un nuevo intercambio en la red de metro. Con esta nueva “estación”, las bacterias mostraron niveles de crecimiento aún más altos en presencia de la glucosa.

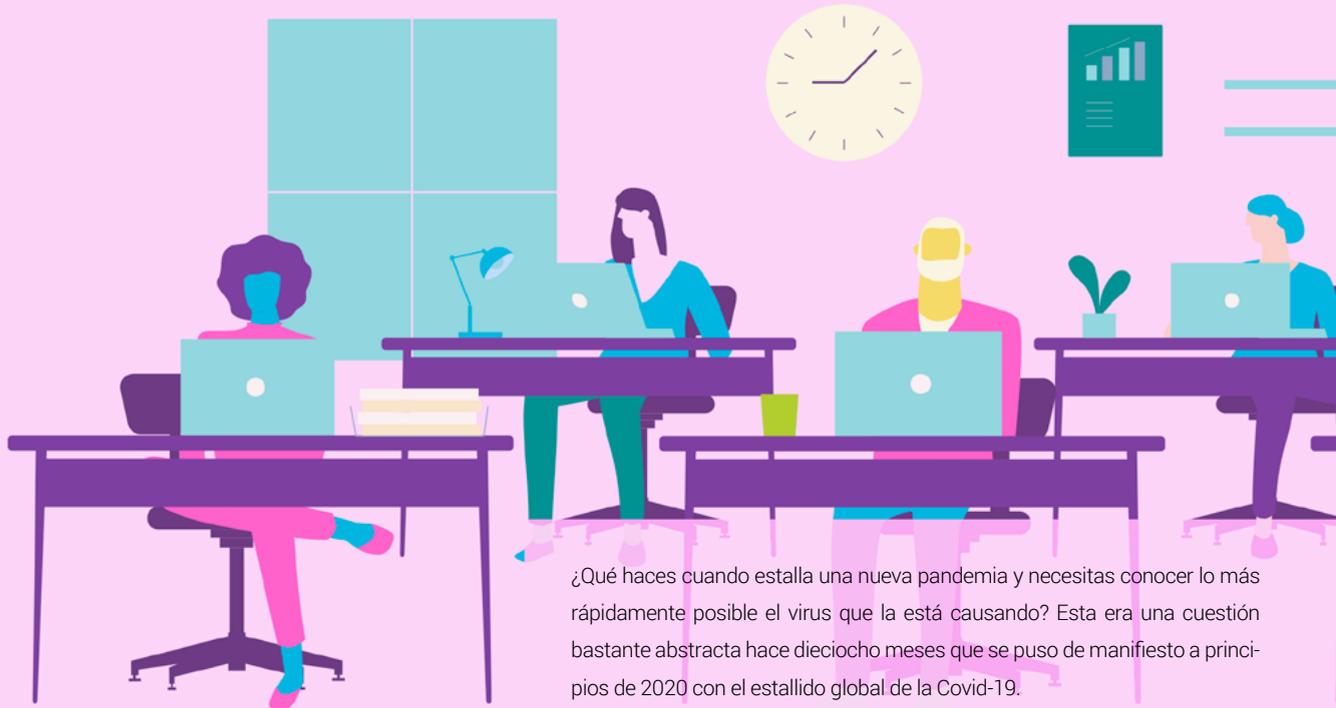
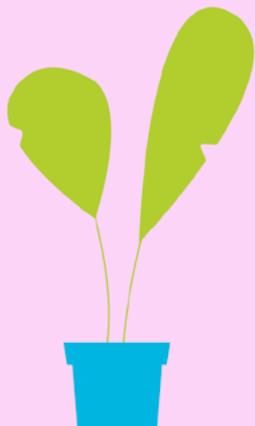
La Dra. Ariadna Montero-Blay, primera autora del estudio, dice: “En el *M. agalactiae* utilizamos esta técnica para identificar una proteína esencial necesaria para el crecimiento de la célula. El uso de un análogo tóxico de esta proteína detuvo el crecimiento de las bacterias, demostrando así que podemos controlarlos manipulando su metabolismo.”

Además de apuntar hacia nuevos fármacos antibióticos, esta técnica se podría utilizar para diseñar variantes beneficiosas de estos microbios. Por ejemplo, el equipo espera desarrollar una versión inofensiva modificada metabólicamente del *M. pneumoniae* como tratamiento potencial para enfermedades pulmonares en humanos.



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Montero-Blay A, Piñero-Lambea C, Miravet-Verde S, Lluch-Senar M, Serrano L. “Inferring Active Metabolic Pathways from Proteomics and Essentiality Data.” Cell Rep. 2020 Jun 2;31(9):107722. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107722.



07

El poder del paralelo

Cómo una estrategia de divide y vencerás reveló los secretos del SARS-CoV-2

¿Qué haces cuando estalla una nueva pandemia y necesitas conocer lo más rápidamente posible el virus que la está causando? Esta era una cuestión bastante abstracta hace dieciocho meses que se puso de manifiesto a principios de 2020 con el estallido global de la Covid-19.

Mientras muchos de nosotros nos comunicábamos por Zoom, el Dr. Gian Gaetano Tartaglia se fijó en otra forma de tecnología global para entender la estructura del código genético del ARN dentro de coronavirus como el SARS-CoV-2, que causa la Covid-19.

Él y su grupo del Centro de Regulación Genómica ya habían creado un software que podía agilizar el trabajo de análisis de secuencias del ARN compartiéndolo entre varios ordenadores que trabajaban al mismo tiempo en pequeñas partes del problema. La nueva técnica, conocida como paralelización, fue desarrollada para examinar las interacciones entre cadenas de ARN en



SARS-CoV-2 y ayudar a los investigadores a entender la estructura del genoma viral y cómo interactúa con los componentes moleculares de nuestras células cuando nos infectamos.

Con el tiempo, esta técnica relativamente nueva pasó de ser una comodidad para ahorrar tiempo a una necesidad que salvaba vidas, ganando meses en investigación inicial sobre el nuevo virus.

“Desarrollamos este método de paralelización hace un tiempo para estudiar otras cosas”, dice en Gian. “Normalmente, el análisis de un nuevo virus dura de seis a nueve meses, pero nosotros fuimos capaces de analizar la secuencia en unos cincuenta días.”

Alcanzar esta gesta significaba utilizar todas las máquinas disponibles que se pudieran conseguir o pedir en préstamo.

“Nosotros tenemos un pequeño clúster en el laboratorio. Pero aparte de eso, teníamos que ejecutarlo en todas las máquinas que fuera posible. Estudiamos más de 100.000 interacciones durante las primeras semanas. Desde entonces, hemos estudiado quizás medio millón, no sólo en el virus estándar sino también en otras variantes y otros coronavirus.”

Entender la variabilidad de las variantes del virus significa arrojar luz a cómo puede evolucionar el virus y el desarrollo de vacunas contra nuevas cepas.

“Hemos descubierto que la región de codificación de la espícula se conserva en gran medida, lo que significa que es casi exactamente el mismo en todas las versiones del virus”, dice Gian.

“Es probable que, si hay mutaciones en esta región, probablemente provocarán que el virus sea ineficaz. Si sabes que el virus se encuentra restringido de esta manera, es posible estudiar el espectro de posibles cambios que en teoría pueden ocurrir, lo que podría ayudar a investigar futuras vacunas. “



ARTÍCULO DE REFERENCIA:

Vandelli A, Monti M, Milanetti E, Armaos A, Rupert J, Zacco E, Bechara E, Delli Ponti R, **Tartaglia**

GG.

“Structural analysis of SARS-CoV-2 genome and predictions of the human interactome.”

Nucleic Acids Res. 2020 Nov 18;48(20):11270-11283. doi: 10.1093/nar/gkaa864.

Investigación y servicios científicos

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



BIOINFORMÁTICA Y GENÓMICA

Coordinador: **Roderic Guigó**

A principios de 2020, el programa dio la bienvenida a un nuevo miembro, Lars Velten, procedente del EMBL de Heidelberg. Durante el año, lo más relevante del programa incluye el desarrollo de una innovadora tecnología para cribados genéticos a escala genómica en células individuales, avances en la predicción de probabilidades de mutación en tejidos específicos en cánceres humanos

para permitir la caracterización de procesos de mutación e inferencia de mecanismos que causan el cáncer, la identificación de la mayoría de tipos celulares en el cuerpo humano basándose en el análisis de datos transcriptómicos, el estudio del sexo en los transcriptomas de tejidos humanos, el continuo desarrollo de proyectos del lenguaje NextFlow, la elucidación del papel de HNF1A en el cáncer de páncreas, y el análisis estructural del genoma del SARS-CoV-2.

Varios grupos del programa están implicados en proyectos genómicos a gran escala, como ENCODE, GTEx, PanCancer, EBP, IASIS, el Human Cell Atlas, FAANG, ESPACE, PrecisionTox y otros.

El programa ha continuado desplegando y apoyando el Archivo Europeo Genomas y Fenomas (EGA), en colaboración con el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI). El equipo EGA en el CRG ha conseguido grandes re-

sultados en relación con la mejora de la plataforma de identificación Beacon y a la fundación de la Federated EGA Network (Red EGA Federada), prevista para 2021.



BIOLOGÍA CELULAR Y DEL DESARROLLO

Coordinador: **Vivek Malhotra**

La misión de los científicos del programa de Biología Celular y del Desarrollo es emplear enfoques cuantitativos para desvelar los mecanismos por los que una célula se estructura en compartimentos, crece y se divide, y cómo está diseñada y se ensambla en un tejido. El departamento está formado por Vivek Malhotra (mecanismos de secreción de proteínas), Isabelle Vernos (microtúbulos y dinámica de los husos mitóticos), Sebastian Maurer (localización de RNA citoplasmático), Verena Ruprecht (dinámica de células y tejidos), Elvan Boke (biología de ovocitos y quiescencia celular), y Thomas Surrey (auto-organización intracelular). Los miembros del departamento publicaron numerosos y excepcionales artículos científicos, aunque uno en particular merece una especial mención. Se trata del artículo del laboratorio de Verena Ruprecht, Venturini *et al.* *Science* (2020), donde se describe de qué modo el núcleo de una célula siente y mide cambios morfológicos y físicos en la forma celular y restablece la homeostasis

a través del control de la contractilidad de la actomiosina y la plasticidad de la migración.

En el 2020, Vivek Malhotra encabezó la iniciativa llamada CATCAT (**C**ell **A**nd **T**issue research in **CAT**alonia), de la que forman parte 35 laboratorios de diferentes institutos de investigación en Barcelona. El objetivo del CATCAT es celebrar encuentros conjuntos, seminarios, intercambiar tecnologías, personal y, por último, compartir estudiantes e investigadores/as postdoctorales para promover la investigación sobre diseño de células y tejidos en Barcelona.

El departamento goza de renombre internacional y está muy bien financiado con ayudas externas. Elvan Böke recibió una ayuda ERC Starting Grant, y el año 2020 Vivek Malhotra y Thomas Surrey recibieron una ayuda ERC Synergy Grant cada uno. Verena Ruprecht fue seleccionada por el programa EMBO YIP y Vivek Malhotra recibió el premio de investigación Alexander von Humboldt.



REGULACIÓN GÉNICA, CÉLULAS MADRE Y CÁNCER

Coordinador: **Juan Valcárcel**

En el 2020, dimos la bienvenida a Renée Beekman como nueva jefa de grupo junior. Renée tiene un doctorado y es médica, y llevó a cabo una estancia postdoctoral pionera en regulación epigenética de leucemias y linfomas con Elías Campo e Iñaki Martín-Subero en el IDIBAPS (Barcelona). Su grupo estudia ahora de qué modo la organización tridimensional del genoma impacta en la transformación oncogénica de estos cánceres. También en 2020, despedimos a Guillaume Filion y su grupo, tras casi nueve años en el CRG. Guillaume empleaba la integración de ADN de alto rendimiento para explorar la dinámica de la cromatina y,

por ejemplo, estudiar la inversión de la latencia en el VIH. Guillaume obtuvo una plaza de profesor en la Universidad de Toronto. Un comité de evaluación externo revisó los avances científicos de nuestro programa en octubre y valoró la ciencia desarrollada como excelente, destacando muchas publicaciones científicas de impacto, el alto nivel de colaboración entre los grupos de investigación y una cultura positiva. De la evaluación, se desprendió el nombramiento de Luciano Di Croce y Fátima Gebauer como nuevos co-coordinadores del programa. Finalmente, durante la crisis de la COVID-19, muchas personas del programa participaron de manera voluntaria, junto con otros programas y personas del equipo de administración, para trabajar en el Proyecto Orfeo, que realizó miles de test PCR validados que contribuyeron a luchar contra la epidemia en hospitales y residencias de mayores por todo Cataluña.



BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Coordinador: **Ben Lehner**

¿Cómo hacemos avanzar la biología hasta el punto en el que podamos comprender cuantitativamente el comportamiento de las moléculas, células y tejidos, predecir con exactitud sus respuestas, y construir satisfactoriamente nuevos sistemas con las propiedades deseadas? A pesar de disponer de una buena comprensión conceptual, todavía se nos da muy mal predecir la conducta cuantitativa de los sistemas biológicos o diseñarlos de novo. Esto es cierto a nivel de las células, tejidos y órganos, pero también es cierto para proteínas individuales y ARNs. En el

programa de Biología de Sistemas queremos cambiar esto y contribuir a transformar la biología molecular en una ciencia cuantitativa, predictiva y de diseño. El programa cubre un amplio espectro de sistemas y escalas: desde los microbios y animales no modelos hasta la genética humana, la neurociencia y el envejecimiento. Sin embargo, de forma subyacente a esta diversidad, hay un enfoque común de modelado impulsado por datos que combina la recolección de datos cuantitativos con modelos mecanicistas, de aprendizaje automático o estadístico.

Algunos de los destacados del 2020 incluyen conocimientos sobre cuándo no es posible predecir los efectos combinados de mutaciones múltiples y el desarrollo de software para analizar datos de escaneo de mutaciones profundas (Lehner),

conocimientos sobre la evolución de los bloques de regulación genómica (Irimia) y estrategias de defensa animal (Stroustrup), análisis de genomas completos de rotación de proteínas y actividad de la vía metabólica en bacterias mínimas (Serrano), y conocimientos sobre por qué el virus SARS-CoV-2 causante de la pandemia actual sólo infecta a ciertas especies (Serrano) y el impacto de la pandemia en personas con síndrome de Down (Dierssen).

Durante 2020, los laboratorios de Lehner e Irimia lograron ayudas ERC Advanced y Consolidator, respectivamente, y Mara Dierssen recibió premios de reconocimiento a su labor en síndrome de Down de la Fundación Internacional de Mujeres Emprendedoras, de la Universidad Autónoma de Barcelona y de la Asociación de Emprendedores de Cantabria.



SERVICIOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

Jefa: **Mònica Morales**

El programa de Servicios Científico-técnicos incluye actualmente siete unidades. Durante el 2020, los servicios científico-técnicos estuvieron estrechamente implicados en proyectos relacionados con la COVID-19. En marzo, en respuesta a la petición de la Generalitat de Catalunya para poner en marcha el programa ORFEU para la detección de SARS-CoV-2 por PCR, pusimos en marcha un proyecto para establecer un protocolo que nos permitiera realizar más de 3.000 diagnósticos por PCR al día. En este proyecto estaban implicadas las Unidades de Genómica, de Expresión de Proteínas, y de Bioinformática, junto con el equipo de Bioinformática del CNAG-CRG y más de 20 voluntarios del CRG. El programa, dirigido por Luis Serrano, Juan Valcárcel y Mónica Morales, se implementó satisfactoriamente en un mes, y permitió enviar un promedio de resultados de diagnóstico de 1.500 reacciones de PCR diarios al Sistema Catalán de Salud. El programa se puso en marcha en un momento en el que los hospitales no disponían de la capacidad para llevar a cabo cribados masivos, y tuvo una duración de 3 meses.

La Unidad de Expresión de Proteínas también contribuyó a muchos estudios de diagnóstico y seroprevalencia a través de la producción de varias proteínas virales por SARS-CoV-2, y la proteína humana ACE-2, uno de los principales receptores humanos de entrada del SARS-CoV-2. La Unidad produjo proteínas para investigadores del Hospital Clínico, el IDIBAPS, el ISGlobal, el IMIM, el Centro de Astrobiología en Madrid, y para la empresa Ingenasa.

En junio se volvió a la actividad cotidiana, y a pesar de haber parado la actividad durante tres meses, gracias al profundo compromiso de todo el personal de los servicios científico-técnicos, hemos sido capaces de completar más del 90% de los servicios, en comparación con los servicios completados en 2019.

A nivel del programa, se han implementado varias nuevas funcionalidades en Agendo, el software de gestión de solicitudes para los Servicios Científico-técnicos, y se han definido un buen número de protocolos y flujos de trabajo para homogeneizar e integrar mejor las diferentes unidades del programa.



CNAG-CRG

Director: **Ivo Gut**

A principios de año, tuvimos el placer de recibir la visita del ministro de Ciencia e Innovación, Pedro Duque, y del secretario general de Investigación, Rafael Rodrigo. Desde abril, estuvimos implicados en la implementación, el diseño y el desarrollo del programa ORFEU para el cribado por PCR de SARS-CoV-2.

Genómica Clínica: A través de nuestro proyecto de infraestructura EASI-Genomics, pudimos llevar a cabo, en un tiempo récord, un estudio sobre las causas de casos de COVID-19 graves en pacientes jóvenes. Este estudio descubrió que el interferón y las proteínas de sus vías de señalización son marcadores predictivos de la gravedad de estos individuos. También contribuimos al desarrollo de señales de expresión que permiten la estratificación de pacientes con glioblastoma.

Genómica del Cáncer: En 2020 se culminó el estudio PanCancer del Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer con 23 artículos que se publicaron simultáneamente. Hicimos notables contribuciones a varios de estos artículos. El estudio PanCancer reunió cerca de 3.000 genomas completos de cáncer cubriendo 38 tipos de cáncer que se procesaron de manera homogénea y analizaron de manera conjunta. Esto proporcionó un grado de resolución sin precedentes del genoma del cáncer y permitió comprender una multitud de aspectos de la biología tumoral.

Genómica de Células Individuales: El número de estudios de células individuales en el CNAG-CRG se ha disparado. Publicamos un estudio fundamental de comparación de diferentes métodos de análisis de células individuales que, en muy poco

tiempo, ha sido adoptado por la comunidad científica como referencia en dicho campo. Se desarrolló como parte de nuestra actividad en el proyecto Human Cell Atlas. En términos de tecnología, hemos añadido análisis simultáneos de células individuales, transcriptómicos, epigenéticos y proteómicos. También se han implementado métodos para el análisis de células individuales *in situ*.

ADN Antiguo: Mediante el estudio de genomas de homínidos del Paleolítico, fuimos capaces de determinar genes y variantes de genes que fueron cruciales para el desarrollo de nuestras especies y que ahora están asociados con trastornos conductuales, como el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH).

La Biodiversidad ha sido un tema recurrente en el CNAG-CRG y hemos desarrollado una experiencia clave en el ensamblaje y la anotación de genomas de *novus*. Este año, varios genomas de alta calidad ensamblados y anotados de *novus* han sido añadidos a nuestra lista siempre en expansión. Hemos completado el mejillón, el coral *Paramuricea clavata* y la efímera. Los conocimientos obtenidos son polifacéticos y describen la evolución de las alas y una relación con el desarrollo de las branquias, efectos del cambio climático en especies amenazadas y cómo gestionar con genomas altamente polimórficos.

Genómica 3D y el Genoma en Acción: Este año se ha producido un gran progreso en el análisis del genoma, en particular en la manera en que está empaquetado en el núcleo. A través de imágenes de alta resolución pudimos mostrar qué partes de los cromosomas interactúan con las otras para ejecutar una función. Ello describe cómo se comporta el genoma en diferentes células y en momentos

diferentes, así como la dinámica de las transiciones de estados. Determinamos la diferencia de la conducta del núcleo de una célula sana y la correspondiente célula enferma, hecho especialmente relevante en cáncer, que es una enfermedad del genoma.

Medicina Personalizada: Durante muchos años hemos desarrollado herramientas que facilitan la identificación de variantes de genes y mutaciones respon-

sables de enfermedades. Este año nos concedieron financiación para apoyar la implementación del análisis genómico en España a través del proyecto IMPACT del Instituto de Salud Carlos III. Este proyecto nos da la oportunidad de expandir nuestra experiencia en secuenciación clínica, herramientas de análisis genómico, y el marco de acreditación para cubrir todo el territorio de España.



ARCHIVO EUROPEO DE GENOMAS Y FENOMAS (EGA)

Jefe de Equipo: **Arcadi Navarro**

El Archivo Europeo Genomas y Fenomas (EGA) es un repositorio para archivar de manera permanente y compartir datos humanos personales genéticos y fenotípicos identificables procedentes de estudios biomédicos. Gestionado conjuntamente por el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI, Cambridge, Reino Unido) y el Centro de Regulación Genómica en Barcelona, el EGA proporciona un servicio inestimable a la comunidad de investigación biomédica de Barcelona, Europa y de todo el mundo. El equipo del EGA en el CRG está

implicado en varias alianzas y consorcios a través de los cuales contribuye a ambiciosos proyectos internacionales en diferentes áreas. Además, el equipo trabaja de manera estratégica con el Barcelona Supercomputing Center (BSC-CNS). Durante 2020, al equipo le han sido concedidos tres nuevos proyectos de colaboración, que se añaden a los doce en marcha. Se han incorporado cuatro nuevos miembros al equipo multidisciplinar, que ahora está formado por diecisiete personas. Juntos han conseguido grandes resultados en la mejora de la plataforma Beacon de identificación de datos genómicos humanos y el desarrollo de Viral Beacon para la identificación de variantes genómicas de SARS-CoV-2. Y lo más importante, el equipo EGA en el CRG co-lidera la fundación de la Red EGA Federada (Federated EGA Network), prevista para 2021.

Nuevas incorporaciones



RENÉE BEEKMAN

En 2013, después de hacer su doctorado en Medicina en la Universidad Erasmus de Rotterdam, Holanda, Renée llegó al Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), en Barcelona, España, donde estuvo hasta 2019, primero como Investigadora Postdoctoral Rubicon, más tarde como Investigadora Postdoctoral Marie Curie y, finalmente, como Líder Júnior 'la Caixa'. En enero de 2020, se incorporó al programa de Regulación Génica, Células Madre y Cáncer del CRG, como jefa de grupo

Una destacada científica júnior y un relevante científico júnior establecieron sus respectivos grupos de investigación en el CRG en 2020.

júnior y Líder Júnior 'la Caixa'. También está afiliada al Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), y al departamento de Oncología y Hematología del IDIBAPS, ambos en Barcelona.

Renée es doctora en Medicina y ha llevado a cabo estudios postdoctorales de alto impacto en regulación epigenética de leucemias y linfomas con Elías Campo e Iñaki Martín-Subero en el IDIBAPS. Su grupo desea arrojar

luz sobre cómo las células malignas surgen en personas sanas creando mayor conocimiento de los eventos epigenéticos tempranos que contribuyen a la tumorigénesis.

Cada tumor se origina a partir de una célula normal que, en un momento concreto, contrae eventos genéticos que inician el tumor, tales como translocaciones y mutaciones somáticas que afectan a protooncogenes o genes supresores de tumores que son claves. Estos hitos genéticos convierten células normales en células pre-malignas, pero no causan la formación inmediata de tumores. Para ello, se requieren eventos genéticos secundarios, así como hitos epigenéticos, también conocidos como epimutaciones. Su investigación se desarrollará en el contexto de los linfo-

mas no-Hodgkin, como el linfoma de células del manto, el linfoma folicular, el linfoma difuso de células B grandes, y el linfoma Burkitt.

También está interesada en el estudio de la heterogeneidad de los eventos oncogénicos en personas sanas, como también en células pre-malignas in vitro e in vivo, mediante el uso de tecnologías de vanguardia de células individuales. Además, su objetivo es definir mecanismos intrínsecos de la célula, como por ejemplo los potenciadores de la activación y las interacciones de la cromatina en 3D, que influyen en la observada heterogeneidad. En conjunto, la finalidad es crear nuevas perspectivas sobre el origen de las epimutaciones con el objetivo último de conseguir una mejor comprensión del complejo proceso de formación de tumores.



LARS VELTEN

Lars obtuvo su doctorado en Genómica en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular en Heidelberg, Alemania, donde permaneció como 'staff scientist' por un período adicional de tres años. En enero de 2020, se unió al programa de Bioinformática y Genómica del CRG como jefe de grupo júnior.

Una mejor comprensión de la biología de las células madre es clave tanto para la medicina regenerativa como para la oncología. Mientras que las

células madre adultas alimentan la regeneración tisular sana mediante la auto-renovación indefinida y la diferenciación de linajes múltiples, la acumulación de mutaciones, en particular en las células madre, es un requisito para la formación del cáncer. La regeneración tisular y la oncogénesis son, por lo tanto, dos caras de la misma moneda.

El laboratorio de Velten utiliza la genómica de células individuales, los cribados genéticos de alto rendimiento y la inteligencia artificial para es-

Destacados científicos

tudiar la regulación de los programas de diferenciación en células hematopoyéticas y células madre leucémicas. Con anterioridad, el grupo creó atlas de células individuales de médula ósea sana y leucémica, desarrolló nuevas herramientas para los cribados genéticos de alto rendimiento en células individuales, y trabajó en nuevos enfoques para trazar linajes en sistemas de células madre humanas. La visión a largo plazo de su laboratorio es transformar la investigación de células madre en una disciplina de ciencia de datos y, de este modo, permitir una comprensión cuantitativa y predictiva de la biología de células madre.

Su laboratorio mantiene dos líneas principales de investigación. Por un lado, trabajan en el sistema hematopoyético sano, y usan cribados genéticos de alto rendimiento para desvelar la lógica de los elementos de la regulación de los genes. Por otro, trabajan en la leucemia mieloide aguda, e intentan identificar dianas terapéuticas específicas para el cáncer de células madre combinando la transcriptómica de células individuales y el trazado de linajes.

Premios



Premio José Luis Gómez Skarmeta a la Excelencia Científica en Biología del Desarrollo 2020

Manuel Irimia



Premio Rey Jaime I 2020

Miguel Beato



Premio a la Investigación
Alexander von Humboldt - J.C.
Mutis

Vivek Malhotra



Premio Universidad-Sociedad
del Consejo Social de la
Universidad Autónoma de
Barcelona

Mara Diersen



Premio FIDEM 2020 a la
Trayectoria Profesional

Mara Diersen



Mención Especial a la
Trayectoria Profesional, XX
Premio Empresaria, Asociación
de Empresarias de Cantabria

Mara Diersen

Investigadores/as ERC en el CRG



STARTING GRANTS



Manuel
Irimia



Nicholas
Stroustrup



Elvan Böke



Sara Sdelci



Arnau
Sebé-
Pedrós

ADVANCED GRANTS



Jorge Ferrer



Juan Valcárcel



Luis Serrano



Ben Lehner (*)

CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner



Manuel Irimia (*)

PROOF OF CONCEPT GRANTS



Miguel Beato



Luis Serrano

SYNERGY GRANTS



Miguel Beato



Ivo Gut



Thomas Graf



Holger Heyn



Guillaume Filion



Vivek Malhotra (*)



Marc A. Marti-Renom



Thomas Surrey (*)

(*) Concedida en 2020, inicio de la ayuda en 2021

Datos y cifras (*)

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

Publicaciones



303

Publicaciones Totales



82,2%

Publicaciones en Acceso Abierto



78,1%

Publicaciones 1r Cuartil



9,9

Media Factor de Impacto

Fondos (M€)



PRESUPUESTO TOTAL
(Operaciones e inversiones)

43,3

Total

35,2

CRG

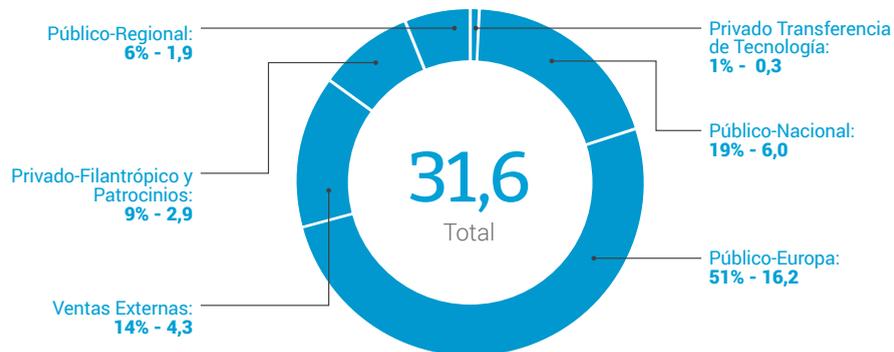
8,1

CNAG-CRG



FONDOS CAPTADOS

Este gráfico incluye los fondos competitivos conseguidos durante 2020 y pendientes de resolución final o del convenio de la ayuda a 31/12/2020.



Proyectos



151

Proyectos y Redes Activos Totales

14 son proyectos ERC activos

8 son proyectos europeos coordinados

31 son otros proyectos de investigación y redes H2020 activos

16 son proyectos de investigación internacionales activos (no CE)



27

Ayudas Postdoctorales Activas Totales



8

Proyectos Europeos Coordinados Activos Totales



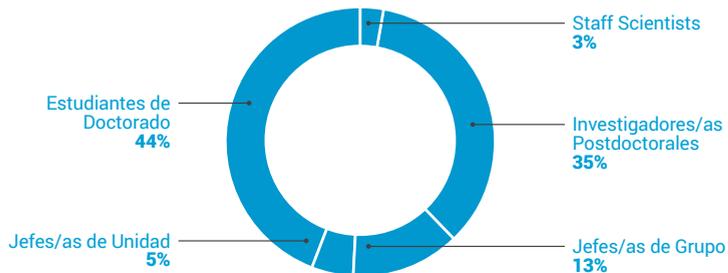
International Nucleome Consortium (INC)

Personal

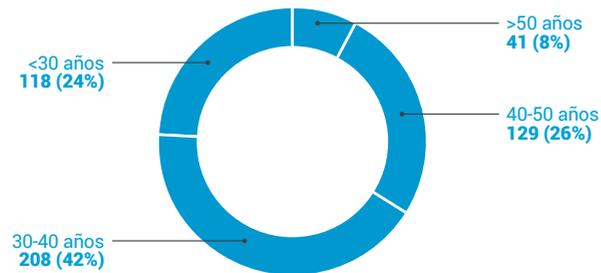




CATEGORÍAS DE INVESTIGACIÓN



EDAD



Género



% MUJERES POR CATEGORÍAS PROFESIONALES



Jefas de Grupo



Jefas de Unidad



Staff Scientists



Investigadoras Postdoctorales



Estudiantes de Doctorado



MUJERES PONENTES INVITADAS

43%

(2019 39%)



SOLICITANTES EN PROCESOS DE SELECCIÓN



MUJERES

1.720

45%



HOMBRES

2.136

55%



CANDIDATOS/AS SELECCIONADOS/DAS EN PROCESOS DE SELECCIÓN



MUJERES

53

59%



HOMBRES

37

41%

Eventos



2

Simposios / Congresos Internacionales



79

Seminarios de Alto Nivel

Formación avanzada



Desarrollo de tecnología y negocio



Comunicación, divulgación y educación científicas

Relaciones con los Medios



960

Apariciones en Medios

286

Escritos

25

Radio

611

Online

26

TV

12

Blogs

Redes Sociales (a 31 de diciembre de 2020)



SEGUIDORES TWITTER

16.356

@CRGenomica

3.154

@cnag_eu



FACEBOOK

4.143

Me gusta

4.480

Seguidores



SEGUIDORES LINKEDIN

15.675

CRG

3.431

CNAG-CRG



YOUTUBE

222.322

Visualizaciones del canal

1.487

Suscriptores

Divulgación y Educación Científicas



79

Actividades Organizadas

(en 17 categorías de actividades diferentes)



26.162

Público Beneficiario Total

2.137

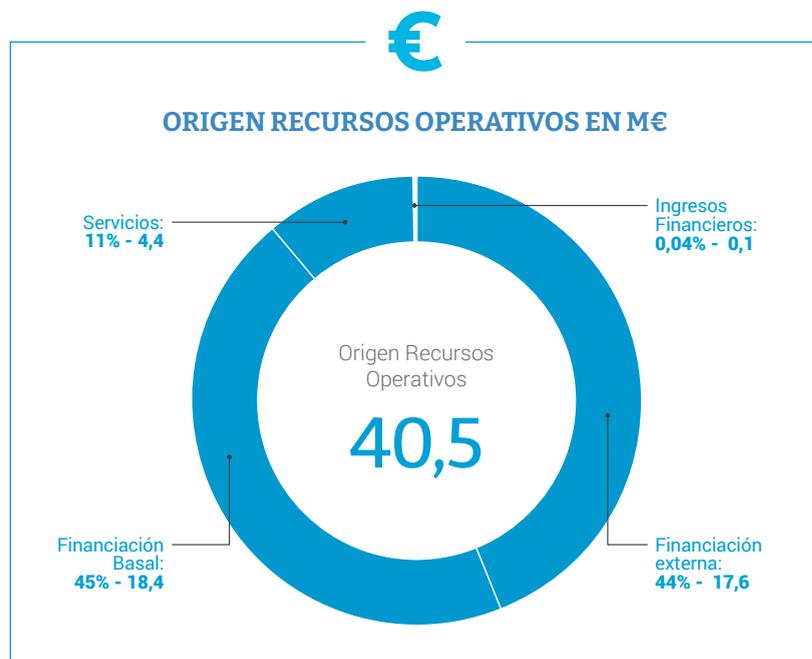
Escuelas y Estudiantes

24.025

Público General

Informe financiero

Origen y destinación de los recursos operativos



Agradecimientos

Agradecimientos

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

Patrones



Financiadores públicos



Los fondos FEDER y del FSE han sido fundamentales durante todos estos años mediante diferentes planes de financiación y una amplia variedad de actividades para dar apoyo a nuestras investigaciones y mantener actualizadas nuestras infraestructuras. Puede consultar todos los detalles sobre los proyectos cofinanciados con estos fondos en la sección *ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG*

Financiadores privados



FUNDACIÓN “LA CAIXA”

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

lengua”. Los proyectos en curso de las diferentes convocatorias competitivas son 8 becas de doctorado INPhINIT y tres ayudas de la Convocatoria de Investigación en Salud (F. Gebauer, M.P. Cosma y L. Serrano). En 2020, fuimos galardonados con una beca de doctorado INPhINIT (laboratorio M.P. Cosma), 1 ayuda Caixa Impulse (O. Lao), y 2 ayudas de la Convocatoria de Investigación en Salud (L. Di Croce junto con M.A. Martí-Renom, y M. Irimia).



AXA RESEARCH FUND

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

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



FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces proporciona una financiación de cuatro años para dos estudiantes de doctorado con mucho talento para que lleven a cabo sus investigaciones en el CRG. Los candidatos premiados, seleccionados a partir de una convocatoria competitiva, fueron Xavi Hernández (del laboratorio de Luis Serrano) y María de las Mercedes Barrero (del laboratorio de Bernhard Payer), que comenzaron su doctorado en septiembre de 2018 y el acabarán en septiembre de 2022.

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



Fundació
Catalunya
La Pedrera

FUNDACIÓN CATALUNYA-LA PEDRERA

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

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



La Marató 3

FUNDACIÓ MARATÓ TV3

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

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



FONDATION
Jérôme Lejeune
chercher, soigner, défendre

FONDATION JÉRÔME LEJEUNE

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

Dierssen también recibió el primer premio internacional Sisley-Jerome Lejeune en 2010. También financiaron el proyecto de Eduard Sabidó sobre la dilucidación del mecanismo de acción de la epigallocatequina-3-galato como agente terapéutico del fenotipo cognitivo en modelos de ratones con Síndrome de Down (2015-2017) y un nuevo proyecto de Mara Dierssen titulado "Generador de cambios epigenéticos en el Síndrome de Down"

(2017-2019). En 2020, nos concedieron dos ayudas nuevas: una a Susana de la Luna para su proyecto "Organización del interactoma DYRK1A a través de dominios acoplados: en búsqueda de estrategias para nuevas dianas"; y otro a Laura Batlle, por su proyecto "Análisis molecular de los

efectos autónomos no celulares en el córtex de síndrome de Down usando orgánulos de cerebro derivados de células madre embrionarias de ratón", que acabarán en 2022.



AECC

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

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



THE VELUX FOUNDATIONS

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

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



CLÍNICA EUGIN

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

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



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fondo de asesoramiento de la Silicon Valley Community Foundation, concedió dos ayudas a Roderic Guigó y a Holger Heyn, para apoyar el Human Cells Atlas (HCA), un esfuerzo global para rastrear cualquier clase de célula del cuerpo humano sano como

recurso para estudios de salud y enfermedad. El proyecto concedido a Guigó se titula "Descifrando la variación intra- e inter-individual a resolución de células individuales"; y el proyecto ganador de Heyn se titula "Desarrollo de herramientas y estándares para la integración de datos multidimensionales HCA". Ambos proyectos se desarrollarán hasta junio de 2022.



WORLDWIDE CANCER RESEARCH

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

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



EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EFSD)

En 2019, se concedió a Irene Miguel-Escalada, del laboratorio de Jorge Ferrer, la EASD Rising Star Symposium & EFSD Research Fellowship, con el apoyo de Novo Nordisk. El proyecto de investigación asociado a esta beca postdoctoral se titula "Diseción molecular de un nuevo programa regula-

dor del genoma que fundamenta la formación de células beta" y finalizó en 2020. En 2019, el jefe de grupo junior Manuel Irimia obtuvo una ayuda en el marco del EFSD/Lilly European Diabetes Research Programme por su proyecto "El impacto funcional de un nuevo programa de microexones en la función de las células beta i la diabetes", que terminará a finales de 2021.



FUNDACIÓN BBVA

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

celular en embriones individuales" (2019-2021). El objetivo del proyecto es desarrollar una nueva metodología genómica para resolver las actuales limitaciones técnicas que dificultan el análisis de la expresión genética en embriones individuales con resolución celular, dado que actualmente es imposible estudiar especímenes tan pequeños.



KING BADOUIN FOUNDATION

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

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



EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION (EHA)

En 2019, en la convocatoria de Ayudas de Investigación EHA, el proyecto 'Ocurrencia de la activación esporádica de oncogenes en células B normales y sus implicaciones para la linfomagénesis' de la jefa de grupo jú-

nior Renée Beekman, fue seleccionado para recibir una ayuda Advanced Research Grant. El proyecto comenzó en enero de 2020 i terminará en diciembre de 2021.



Centro de Regulación Genómica

Edificio PRBB
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, España

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

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

Miembros del Patronato:



Miembro de:

