

Understanding the  
complexity of life

2015

A year in review





© CRG 2016

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 14542-2016

# Continguts

PRÒLEG	4
DESTACATS CIENTÍFICS	6
Detecció de l'empremta molecular de l'esclerosi múltiple	7
<i>Ziping up</i> , tancant la cremallera	9
Tenir un cor	11
Preparats, llestos, ja!	13
Resseguint l'arbre genealògic del llevat	15
Del cervell al comportament: la ciència de l'olfacte	17
Investigadors ERC al CRG	20
Recerca	21
DADES I XIFRES	26
AGRAÏMENTS	30





Pròleg

---



L'any 2015 va ser cabdal per al futur de la CRG. En primer lloc, a partir de l'1 de juliol de 2015, el Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG) es va incorporar al CRG per esdevenir així el CNAG-CRG. La incorporació del CNAG ha contribuït a posicionar el CRG com a institut de referència per a l'anàlisi del genoma a Europa. En segon lloc, a finals de 2014, el Consell d'Estats Membres de l'EMBL va decidir establir una nova *outstation* a Barcelona centrada en la biologia dels teixits i la modelització de malalties. En el transcurs de l'any 2015, es va dur a terme una considerable tasca preparatòria. Aquests canvis i "treballs en marxa", a més del fet que en els propers anys molts joves investigadors principals (PI) deixaran l'institut, ens han dut a iniciar la preparació d'un Pla Estratègic 2017-2022 per a definir la nostra estratègia de recerca i prioritats clau. El Pla estarà acabat el 2016.

A l'abril de 2015, el nostre Comitè Científic Assessor va avaluar el programa de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament. En general, va lloar-ne la qualitat de la ciència desenvolupada durant els quatre anys anteriors. També vam assistir a la sortida de dues figures clau: Johannes Jaeger va marxar per passar a dirigir l'Institut Konrad Lorenz (KLI) de Klosterneuburg, a Àustria, i Heinz Himmelbauer, cap de la Unitat de Genòmica, es va traslladar, com a investigador principal (PI), a la Universitat de Recursos Naturals i Ciències de la Vida a Viena, també a Àustria.

En l'àmbit del finançament, James Sharpe, Juan Valcárcel i jo vam ser guardonats amb una Advanced Grant, de l'ERC (Consell Europeu de Recerca), el 2015, i vam poder aconseguir diversos projectes europeus coordinats sota el sistema de finançament H2020, per donar continuïtat a la nostra excel·lent trajectòria en aquest camp. En el mateix sentit, cal destacar la posada en marxa del projecte coordinat de la UE, LIBRA, el principal objectiu del qual és la promoció de la dona en la ciència, amb la participació de tots els instituts de la EU-LIFE. El CRG ha adoptat un enfocament seriós en matèria d'igualtat de gènere i la igualtat d'oportunitats. Com a conseqüència d'això, desenvolupa noves iniciatives com ara el programa d'orientació per a investigadores postdoctorals i estudiants de doctorat, beques específiques per a dones científiques, seminaris inspiracionals, etc. Promoure el progrés de les dones en la ciència és també un dels principals focus del nou Pla Estratègic.

Pel que fa a la participació pública, estem orgullosos del projecte de ciència ciutadana "Treu la Llengua" ("Saca la Lengua"). Aquest projecte, la primera iniciativa de ciència ciutadana dirigit pel CRG, va ser cofinançat per la Fundació Bancària "la Caixa" i l'ajut institucional Severo Ochoa. S'ha desenvolupat al llarg l'any, després d'un atapeït calendari de recollida de mostres (gairebé 2.000 a 41 escoles de tot Espanya), xerrades, cursos de bioinformàtica per a professors, reptes de bioinformàtica i el concurs final, etc. Aquesta frenètica activitat ha donat lloc a 196 articles en premsa i mitjans de comunicació en línia, a més de cobertura per ràdio i televisió.

Cal esmentar igualment els premis distingits que han reconegut el compromís científic i el mèrit de diversos científics d'alt nivell: el nostre anterior director, Miguel Beato, rebé el Premi 2015 de la Fundació Lilly de Recerca Biomèdica Preclínica; Isabelle Vernos va ser guardonada amb la Medalla Narcís Monturiol en reconeixement a la seva contribució al desenvolupament de la ciència i la tecnologia a Catalunya; i Pia Cosma va rebre el 2015 Premi Ciutat de Barcelona per la seva recent tasca amb què ofereix una nova visió de com l'ADN s'organitza i empaqueta.

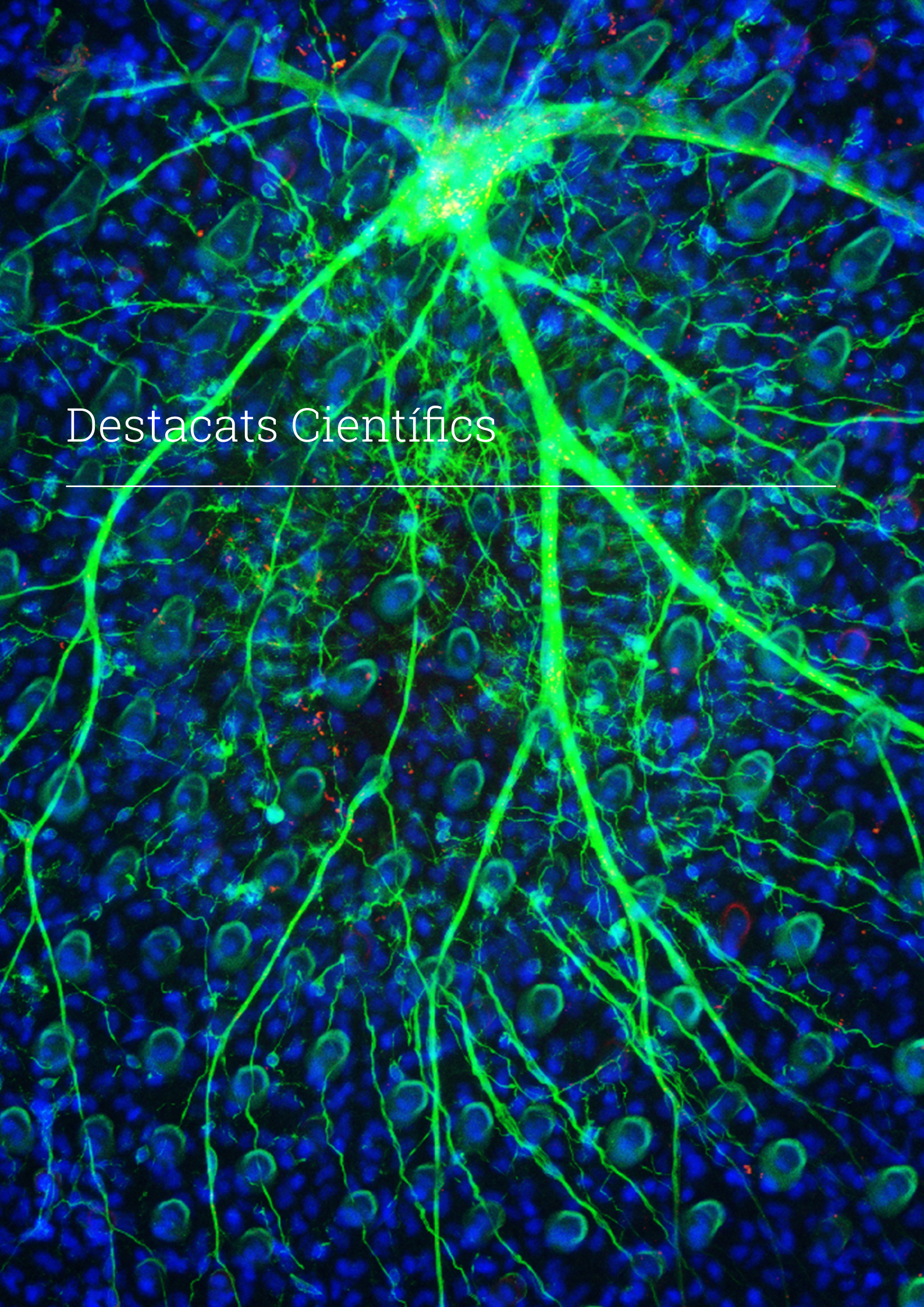
Finalment, cal assenyalar que el CRG va posar en marxa l'any 2015 el Programa Alumni. Aquest programa vol establir una relació per a tota la vida amb els nostres alumni i el nostre personal mitjançant la creació d'una forta Comunitat Global CRG. Tenim actualment més de 1.000 alumni arreu del món. El nostre objectiu és crear una comunitat vibrant i emocionant, promovent la interacció entre els alumni i el personal, destacant-ne les seves fites i estimulant l'èxit dels nostres alumni, proporcionant-los oportunitats satisfactòries per servir al CRG, els nostres investigadors principals i estudiants, i per a la promoció internacional de la ciència.

Creiem fermament que el CRG s'ha consolidat com un institut d'investigació biomèdica internacional de primer ordre; però continuarem esforçant-nos per aconseguir i mantenir l'excel·lència científica, tractant de contribuir a la salut i la prosperitat econòmica de la nostra societat.

**Luis Serrano**  
Director





A fluorescence microscopy image of a neuron. The neuron's cell body and its numerous branching processes are stained in a bright green color. The nuclei of the neuron and surrounding cells are stained in a vibrant blue. Scattered throughout the field are small, bright red puncta. The overall image has a dark background, making the fluorescent colors stand out prominently.

Destacats Científics

---





## Detecció de l'empremta molecular de l'esclerosi múltiple

Anar a l'hospital amb problemes neurològics ja és prou preocupant. Però, què passa si és un senyal primerenc d'una malaltia més greu?

**U**na malaltia debilitant a llarg termini, l'esclerosi múltiple (EM) afecta els nervis del cervell i la medul·la espinal, i genera petits pegats de teixit dur. Ningú no sap exactament què la causa i no té cura tot i que, com més aviat es diagnostica l'esclerosi múltiple, més aviat se'n pot fer el seguiment i oferir tractaments que puguin alentir-ne la progressió.

Cada any, milers de persones van al metge amb símptomes que poden ser els primers senyals de l'esclerosi múltiple, incloent-hi cansament, pensament confús, ensopagades al caminar, entumiment o formigueig a la pell, o problemes de visió.

Si és la primera vegada que han experimentat problemes d'aquesta índole, això es coneix com a Síndrome Clínicament Aïllada (CIS, per Clinically Isolated Syndrome en anglès). No obstant, això pot ser una mera incidència aïllada, si bé els símptomes que s'observen a la CIS també poden ser l'índex distintiu d'altres afeccions.

Llavors, ¿com poden saber els metges si algú que entra a la seva consulta amb CIS és probable que desenvolupi EM i es pugui beneficiar d'un tractament en les fases inicials de la malaltia?

Aquesta és la pregunta que Eva Borràs i Eduard Sabidó, de la Unitat de Proteòmica del CRG i la Universitat Pompeu Fabra, es van disposar a contestar amb l'ajuda dels metges que treballen amb pacients amb esclerosi múltiple a l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, també a Barcelona.

### TROBANT L'EMPREMTA

Borràs, Sabidó i els seus col·legues van tenir la sort de tenir accés a un recurs valuós i vital: mostres de líquid cefaloraquídi (líquid del cervell i la medul·la espinal) de pacients que havien entrat a l'hospital amb CIS, així com les dades clíniques de seguiment per si havien desenvolupat EM mesos o fins i tot anys més tard.

"Prendre líquid cefaloraquídi és una prova de rutina per a les persones que entren a l'hospital amb un primer episodi de símptomes neurològics", explica Borràs. "Les mostres eren allà, igual que la informació clínica d'aquests pacients. Només calia aplicar el nostre coneixement i la tecnologia per trobar una empremta molecular que pogués ajudar els metges a predir el resultat del pacient."



Per a detectar aquesta empremta, Borràs i Sabidó van utilitzar una tècnica anomenada espectrometria de masses, que permet als científics identificar les diferents molècules de proteïnes en una mostra en esmicolar-les i pesar-les. Després d'una anàlisi acurada, es van detectar algunes diferències clau en les mostres de fluid de persones que van arribar a desenvolupar EM comparades amb les que no ho van fer.

Acotant-ho encara més, els investigadors van descobrir que mesurar les quantitats de només dues molècules de proteïna -conegudes com a CH3L1 i CNDP1- en el líquid cefaloraquídi va ser suficient per a predir les probabilitats que algú amb CIS desenvolupi EM en el futur.

## TEMPS DE PROVA

El descobriment que els nivells de només dues molècules poden revelar si algú arribarà a desenvolupar esclerosi múltiple és un avenç molt important. La gran pregunta és: què passa després?

La tècnica d'espectrometria de masses que Borràs i Sabidó utilitzen al seu laboratori no és prou a l'abast als hospitals, per la qual cosa caldrà desenvolupar un test alternatiu per a un ús clínic més estès. Tal com explica Sabidó, "pot ser que siguem capaços de crear un test anomenat ELISA, en què es detectin aquestes dues proteïnes amb anticossos. Aquest tipus de prova és estàndard als hospitals de tot el món. Hem presentat una patent i estem parlant amb socis comercials que podrien estar interessats en ajudar a desenvolupar-lo."

Però això no és tot.

"Tenim un projecte de recerca en paral·lel, amb els mateixos col·laboradors de l'hospital, que no és la predicció de la malaltia sinó la comprensió dels mecanismes subjacents", diu Sabidó. "Actualment, estem analitzant una gran quantitat de mostres addicionals per tractar de trobar les molècules clau que impulsen l'EM."

La revista *Molecular and Cellular Proteomics* va publicar fa poc els resultats d'aquest estudi. Tot i que transferir aquests engrescadors resultats des del laboratori a un test que els metges puguin utilitzar pot requerir un cert temps, aquest és sens dubte un pas endavant important per als pacients preocupats i les seves famílies. En identificar els culpables moleculars que rauen al cor de la malaltia, Sabidó espera que el treball del seu equip pugui conduir també algun dia a nous tractaments per a malalts d'EM.



---

### ARTICLE DE REFERÈNCIA:

Borràs E, Cantó E, Choi M, Maria Villar L, Álvarez-Cermeño JC, Chiva C, Montalban X, Vitek O, Comabella M, Sabidó E. 'Protein-Based Classifier to Predict Conversion from Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis.' *Mol Cell Proteomics*, 15(1):318-28 (2015).





## Zipping up, tancant la cremallera

Imagieu que aneu de vacances i la vostra maleta és plena. Tan plena, de fet, que no la podeu pas tancar. Podríeu fer més força, posar-vos-hi de genolls i estirar ben fort la cremallera fins que es tanqui. Però què passaria si les coses de la maleta en realitat es fessin més petites?

**P**er desgràcia per als turistes, no hi ha cap procés màgic que t'encongeixi la roba per a encabir-la a la maleta. Tanmateix, segons un estudi de Jérôme Solon i el seu grup al laboratori de Biomecànica de la Morfogènesi del CRG, això és exactament el que passa durant un procés biològic equivalent conegut com a tancament dorsal, que ocorre durant el desenvolupament d'un embrió de mosca de la fruita.

Amb forma d'una pilota de rugbi de menys d'un mil·límetre de llarg, l'embrió de la mosca en desenvolupament pateix molts canvis, ja que es plega en l'estructura correcta. Durant el tancament dorsal, dues capes de cèl·lules a la superfície de l'embrió s'uneixen, tancant-se des de cada extrem a través de l'obertura igual que les cremalleres d'una maleta en tancar-les, tot segellant les entranyes de l'embrió al seu interior. Però com funciona exactament és un misteri.

### SENT LA FORÇA

Els científics saben ara que aquesta "cremallera" biològica és impulsada per diminuts cables moleculars i motors dins de les cèl·lules, que es coneixen com a actina i miosina. De la mateixa manera que es pot tancar una maleta massa plena estirant més fort la cremallera i estrenyent bé la maleta, es creia fins ara que la major força necessària per a "tancar la cremallera" d'un embrió durant el tancament dorsal era generada per l'actina i la miosina de les cèl·lules que envolten l'obertura, així com en les cèl·lules del seu interior (amnioserosa).

Però quan Solon i el seu equip van començar a investigar les forces generades per l'actina i la miosina a les cèl·lules de la superfície de l'embrió, es van adonar que no canviaven en absolut. Era estrany. Per fer tancar les capes de cèl·lules, cal que hi hagi algun tipus de força creixent des de l'exterior o empenyent des de l'interior (o totes dues coses); en cas contrari, no canviarà res i l'obertura no es tancarà.

Imagieu mantenir una quantitat constant de pressió a l'exterior d'una maleta sobrecarregada i la seva cremallera: sense augmentar la pressió en empenyer i estirar, no es podrà tancar mai. Però, d'on venia aquesta força?

Solon i el seu equip van trobar que aquesta força s'origina a partir de dos mecanismes que treballen conjuntament. Una part ve d'un "cordó" molecular, un llarg cable d'actina i miosina a través de les cèl·lules que envolten l'obertura a la superfície de l'embrió. Igual que en estirar més fort la cremallera d'una maleta, aquest fil es tensa en tancar-se l'obertura, ajuntant les capes de cèl·lules. Però no n'hi ha prou amb això

per tancar l'embrió en desenvolupament.

L'avanç es va produir quan Solon i el seu equip van trobar una manera completament nova de vigilar les cèl·lules de l'embrió en desenvolupament en l'espai tridimensional i també en el temps.

"Fins ara, només s'havia mirat què passa a la superfície de l'embrió", explica Solon. "Aquesta és la primera vegada que ens fixem en tot el volum del teixit a fi de comprendre'n realment la mecànica."

En fer això, van descobrir l'explicació de com es produïa el tancament dorsal. No és que les cèl·lules estiguessin generant més forces mitjançant l'addició de més motors per tancar les capes de teixit: el canvi es produïa simplement per les cèl·lules a l'interior de l'obertura (l'amnioserosa) que es feien cada vegada més petites.

## CAS TANCAT

Aquest encongiment és una característica d'un tipus particular de mort cel·lular anomenada apoptosi. En el moment just, totes les cèl·lules de l'amnioserosa comencen a morir en una mena de suïcidi biològic en massa, amb pèrdua d'aigua i assecat-se. I és aquest canvi en la mida, combinat amb el cordó al voltant de l'obertura, el que genera les forces necessàries per a tancar l'embrió.

"Va ser molt sorprenent trobar que les cèl·lules de l'interior perden volum," diu Solon, "i ens van fer falta una gran quantitat de mesuraments per convèncer-nos que era això el que passava. Ningú no havia pensat que l'apoptosi podria generar la força d'aquesta manera".

Tornant a la maleta sobre carregada, això seria com si les pertinences d'un turista s'encongissin dins de la maleta, tancant-la des de l'interior.

Si bé tot això és molt útil per a tancar embrions de la mosca de la fruita, el treball de Solon -publicat a la revista *Developmental Cell*- té un impacte potencialment molt més ampli. "La idea més general darrere d'aquest cas és com es segellen del tot dues capes de cèl·lules, cosa que també ocorre durant la cicatrització de les ferides", explica. "Sabem que els gens i els processos involucrats en això es conserven molt en tot el regne animal; per això, és probable que hi operi el mateix sistema."

## TOC CURATIU

Tot i que només ha fet experiments amb embrions de mosques de la fruita, quan Solon va tornar a mirar els vells treballs d'investigació, va trobar-hi alguns suggeriments ben prometedors que indicaven que les ferides de la pell potser es segellen de la mateixa manera.

"He trobat algunes publicacions de fa uns quinze anys sobre la curació de ferides en ratolins. S'havia trobat que les cèl·lules de fibroblasts que cobreixen inicialment la ferida, activen l'apoptosi abans de tancar-se. Així que podem imaginar perfectament que també es produïrien aquí mecanismes similars als que hem trobat a les mosques".

Hi ha altres situacions en desenvolupament en què també podria estar-s'hi produint aquest procés. Tal com explica Solon, "un exemple el tenim en el cervell en desenvolupament dels vertebrats. Hi ha onades d'apoptosi i aquestes cèl·lules en contracció podrien ser responsables d'esculpir el cervell. Però això no és del tot clar."

Unint la mort cel·lular directament a la generació de força d'aquesta manera, els organismes eviten els problemes potencials de no poder assolir la sincronització correcta entre el tancament de les costures biològiques i l'eliminació de les cèl·lules no desitjades de l'obertura. Si les cèl·lules es moren massa aviat, abans que les vores s'hagin segellat, llavors hi haurà un forat. Però si la "cremallera" es tanca sobre teixit viu, podrien fer-s'hi bonyes no desitjats.

El que és més, encara queden alguns misteris que Solon vol resoldre. "Encara no sabem com s'activa l'apoptosi en totes les cèl·lules de manera simultània, la qual cosa em resulta sorprenent. Totes decideixen morir en unes poques desenes de minuts, i totes ho decideixen alhora. També estem desenvolupant models matemàtics per a esbrinar exactament com treballen aquestes forces".

Mentre la majoria de nosaltres potser estem fent les maletes per a les vacances d'estiu i esforçant-nos per a encabir-ho tot, Solon i el seu equip estan ocupats mirant d'entendre de quina forma la natura ja ha aconseguit resoldre aquest problema.



### ARTICLE DE REFERÈNCIA

Saias L, Swoger J, D'Angelo A, Hayes P, Colombelli J, Sharpe J, Salbreux G, Solon J.

'Decrease in Cell Volume Generates Contractile Forces Driving Dorsal Closure.'

*Dev Cell*, 33(5):611-21 (2015).





## Tenir un cor

La construcció d'una màquina complexa és un treball complicat, i cal l'habilitat i el treball en equip d'experts. I estudiant els "treballadors" moleculars de les nostres cèl·lules, els investigadors estan començant a entendre de quina forma una màquina biològica complexa -el cor- es va construir a mesura que un fetus es desenvolupa a l'úter.

**E**ls "treballadors" d'aquesta història són molècules anomenades proteïnes Polycomb. Es troben en molts tipus de plantes i animals, i juguen un paper important en la transformació de gens quan ja no són necessaris. Si no funcionen correctament, això causa grans problemes en el desenvolupament, ja que els importants gens que controlen el desenvolupament de tota mena d'òrgans i estructures no saben quan apagar-se.

Les mosques de la fruita tenen només quatre proteïnes Polycomb. Treballen juntes en un grup (conegut com a complex Polycomb) a fi d'executar totes les seves diverses tasques. Però els mamífers en tenen moltes més. Per a cada un dels quatre components del complex Polycomb, n'hi ha entre dos i sis versions diferents, que donen al voltant de 200 diferents combinacions possibles. Llavors, què és el que fan?

És una pregunta que fascina Luciano Di Croce, que dirigeix el grup d'Episodis Epigenètics en Càncer al CRG, centrat en les formes en què els errors en activar i desactivar els gens poden conduir al càncer i altres problemes.

### BATEGANT EN UNA PLACA DE PETRI

Per a esbrinar les funcions de totes aquestes possibles combinacions Polycomb durant el desenvolupament dels mamífers, Di Croce i el seu equip van posar la seva atenció en les cèl·lules mare embrionàries (ES) de ratolí. Aquestes són cèl·lules immortals recollides originalment a partir d'un embrió de ratolí quan és només una petita pilota de cèl·lules, de pocs dies d'edat. El que tenen *realment* d'especial és que se les pot induir a convertir-se en qualsevol mena de cèl·lula del cos (un procés conegut com a diferenciació), simplement afegint els factors químics adequats i tractant-los de certes maneres.

"Podem prendre les cèl·lules que han estat creixent durant molt temps en una placa de Petri, cosa que significa que no cal emprar animals", explica Di Croce. "Prenem les cèl·lules i les diferenciem en totes les classes de tipus de cèl·lules -nervioses, altres tipus de cèl·lules del cervell, cèl·lules del múscul cardíac i així successivament. Llavors veiem què passa quan ens desfem d'una d'aquestes proteïnes Polycomb, o un altre membre de la família, o diferents combinacions".

En alguns casos, l'eliminació d'una de les proteïnes Polycomb no fa cap diferència amb la capacitat de les cèl·lules ES per diferenciar-se en qualsevol tipus de cèl·lula. Tanmateix, Di Croce va detectar un component Polycomb crucial, anomenat Me18, que semblava essencial per a convertir les cèl·lules en cardiomiòcits - les cèl·lules musculars del cor.

"Podem mirar al microscopi aquestes cèl·lules musculars del cor batejant a la placa: és força increïble! Però, quan eliminem Mel18, no es converteixen en músculs i no bategen."

Ser capaç de convertir cèl·lules mare en cardiomiòcits al laboratori és un gran avenç tècnic. I ben clarament, sobre la base d'aquests experiments -publicats a la revista *Cell Stem Cell*-, el Mel18 està jugant un paper vital en el desenvolupament del cor. Tanmateix, les proteïnes Polycomb treballen en complexos de quatre parts, de manera que Di Croce també volia trobar els seus "col·legues" moleculars.

## L'APARICIÓ DELS EXPERTS

Quan el cor es desenvolupa dins d'un ratolí fetal o humà, no només fa acte d'aparició ja completament format. Les cèl·lules que eventualment formaran el cor han de passar per diverses etapes, cadascuna amb la participació d'una sèrie de gens que s'activen i desactiven a fi de preparar-los per a la següent etapa del procés.

En primer lloc, les cèl·lules decideixen que es convertiran en un tipus de teixit que es diu mesoderma -literalment la "capa mitjana" de l'embrió, que és el precursor de teixits com ara el múscul, cartílag i os- i perden la seva capacitat de generar qualsevol altre tipus de cèl·lules. A continuació, un subconjunt d'aquestes cèl·lules del mesoderma decideixen convertir-se en cardiomiòcits, activant gens musculars i organitzant-se en un cor que bateja.

A través d'una acurada anàlisi, Di Croce i el seu equip van descobrir que Mel18 estava implicat en el control de l'activitat del gen al llarg de cada pas d'aquest camí. Però es va trobar que altres proteïnes Polycomb entren o surten del complex en diverses etapes, que condueixen a tres combinacions diferents al llarg d'aquest procés.

Per utilitzar una analogia amb els artesans experts que ens trobem al començament d'aquesta història, Mel18 és l'"expert" en la construcció del cor. És necessari a cada pas del procés, des de la cèl·lula ES fins als cardiomiòcits. Però els altres components s'activen i desactiven durant diverses etapes, aportant-hi les seves habilitats només quan cal.

Hi ha també un gir interessant en aquesta història. Fins ara, els investigadors no han pogut trobar mai que els complexos Polycomb puguin desactivar els gens. Però Di Croce i el seu equip van descobrir que ells també poden activar els gens.

"Això era completament nou en aquest camp", diu. "Tots aquests anys se l'ha considerat un repressor de l'activitat dels gens, però ens va semblar que podria ajudar a activar els gens. Va ser molt inesperat, i ens en fèiem creus que no fos un error. Però vam repetir l'experiment moltíssimes vegades per a assegurar-nos que no era un artífici. Quan ens va sortir el mateix resultat, vam pensar que potser això és el que les cèl·lules ens estan dient, i és el nostre deure publicar les dades perquè tothom pugui jutjar-ho. I ara, altres laboratoris estan descobrint que el Polycomb té una funció d'activació. Crec, doncs, que teníem raó".

## ESPERANCES FUTURES

Sempre és bo tenir la raó, però la comprensió de com el Mel18 i els seus col·legues moleculars treballen per a construir les cèl·lules musculars del cor també té importants implicacions per a la salut humana.

Com a part del seu estudi, Di Croce i el seu equip van investigar quins gens es veuen afectats quan es retira Mel18. Curiosament, tots els gens que van trobar estan implicats en malalties humanes que afecten el múscul del cor, cosa que suggereix una relació clara entre la malaltia cardíaca humana, Mel18 i els seus associats Polycomb.

També hi ha implicacions per a l'anomenada medicina regenerativa, amb el cultiu de cèl·lules humanes, teixits i fins i tot òrgans a partir de cèl·lules mare al laboratori per a trasplantar-los als pacients. Saber exactament què passa a mesura que les cèl·lules mare es transformen en cardiomiòcits és vital per a assegurar que els futurs cors cultivats al laboratori es construeixin adequadament a nivell molecular.

Hi ha una tercera perspectiva, tal com explica Di Croce, basada en les tècniques que ell mateix i el seu equip han desenvolupat per al cultiu de cèl·lules musculars de cor al laboratori. "Diguem que vols provar si un fàrmac té efectes secundaris tòxics sobre el cor d'algú, o provar diferents medicaments per a trobar el millor. Podries injectar cada dia medicaments al pacient. Però ara podem prendre cèl·lules del pacient i convertir-les en cardiomiòcits, que es poden analitzar per veure quins compostos funcionen".

Veient batejar aquestes cèl·lules a les plaques de plàstic, és fàcil veure de quina forma aquest tipus d'enfocament podria arribar a esdevenir un gran èxit.



### ARTICLE DE REFERÈNCIA

Morey L, Santanach A, Blanco E, Aloia L, Nora EP, Bruneau BG, Di Croce L. 'Polycomb Regulates Mesoderm Cell Fate-Specification in Embryonic Stem Cells through Activation and Repression Mechanisms.' *Cell Stem Cell*, 17(3):300-15 (2015).





## Preparats, llestos, ja!

La comprensió dels factors moleculars desencadenants que permeten "llegir" els gens està obrint la porta a un món potencial de nous enfocaments per a millorar la vida de les persones que viuen amb la síndrome de Down.

**A**l voltant d'un de cada 1.000 nadons que neixen cada any té la síndrome de Down -una afectació causada per l'herència d'un segment d'ADN addicional, conegut com a cromosoma. Generalment, els humans tenim 23 parells de cromosomes, numerats de l'1 al 22, a més dels cromosomes sexuals (XX o XY). Un de cada parell l'obtenim de la mare i un altre del pare. Però en el cas dels nadons amb síndrome de Down, acaben amb una còpia extra del cromosoma 21, el qual significa que tenen una triple dosi de tots els prop de 500 gens d'aquest cromosoma.

És només un d'aquests gens (anomenat DYRK1A) que interessa la Susana de la Luna, líder del grup de Funció Gènica al CRG. Per a alguns gens humans, el fet de tenir una còpia extra no sembla importar. Però la "dosi" extra de DYRK1A a la síndrome de Down causa problemes a les cèl·lules. Anàlogament, si un nen té només una còpia funcional del gen, reduint-ne efectivament la dosi a la meitat, acaba amb una afectació de tipus autista, a més d'altres problemes de salut. De la Luna i el seu equip estan intentant esbrinar per què.

### PREPARATS, LLESTOS...

Els gens són "receptes" moleculars que indiquen a les cèl·lules com fabricar les molècules de proteïna, que realitzen tota mena de tasques en el cos, des de la formació d'estructures fortes com ara la pell fins a la descomposició d'aliments per a alliberar energia. El DYRK1A fabrica un tipus de proteïna anomenada quinasa (també anomenada DYRK1A), que enganxa unes etiquetes químiques minúscules en altres proteïnes i, o bé en desencadena l'acció o bé l'apaga.

"Volem entendre els mecanismes moleculars subjacents en els problemes causats per tres o una còpia del DYRK1A", diu de la Luna, "de manera que ens cal conèixer els objectius de la quinasa, i què passa quan n'hi ha massa o bé no n'hi ha prou".

La primera pista va arribar quan de la Luna i el seu equip van descobrir la quinasa DYRK1A al nucli de les cèl·lules, allà on es conserva l'ADN. Estudiant-ho amb més detall, van descobrir que DYRK1A s'uneix directament a l'ADN i les seves proteïnes d'empaquetament associades (conegudes col·lectivament com a cromatina), tot apuntant seqüències característiques d'ADN.

La següent part del trencaclosques es va posar de manifest quan els investigadors van descobrir que DYRK1A tenia un potent efecte activador en gens pròxims, que els activa amb força. L'última pista va encaixar quan van trobar que la quinasa "etiquetava" una part important de la polimerasa d'ARN, la màquina molecular que "llegeix" els gens quan s'activen, com en llegir una recepta en un llibre de cuina.

## JA!

Per poder llegir un gen, la polimerasa d'ARN va a l'inici de la "recepta" i s'hi espera, descarregant-se totes les proteïnes que necessita per a funcionar adequadament. Quan tot és a punt, DYRK1A afegeix les seves etiquetes, aportant el detonant final perquè la polimerasa es comenci a moure al llarg del gen, i vagi llegint.

"Va ser molt sorprenent descobrir que DYRK1A es situa a la cromatina en els gens amb aquestes seqüències particulars amb els "interruptors de control" prop dels gens, i poden etiquetar directament la polimerasa", explica de la Luna. "No es coneixen gaires quinases que ho facin."

L'anàlisi acurada va revelar que molts dels gens dirigits per DYRK1A estan involucrats en ajudar les cèl·lules a créixer -per exemple, per a produir energia o fabricar més proteïnes. De la Luna sospita que això pot ajudar a explicar per què genera problemes tenir-ne massa o molt poca.

"En el cas de la síndrome de Down, hi ha altres gens al cromosoma 21 amb una major activitat que també poden contribuir a fer que les cèl·lules no funcionin correctament, però creiem que el nou rol que hem trobat per a DYRK1A té alguna cosa a veure amb els efectes que veiem en els nens amb síndrome de Down o autisme".

Aquest treball, publicat a la revista *Molecular Cell*, planteja moltes més preguntes que respostes; molta més feina per a de la Luna i el seu equip.

"Una bona part d'aquest treball va ser realitzat per Chiara Di Vona," explica, posant de relleu el paper vital de la seva estudiant de doctorat en l'estudi, i el dels altres col·laboradors: Núria López-Bigas i el seu equip de la Universitat Pompeu Fabra i el laboratori de Stephan Ossowski al CRG.

"Era un projecte arriscat i amb reptes tècnics, però va valer la pena. És un treball de biologia bàsica, de manera que encara hi ha un llarg camí per recórrer per poder explicar com afecten patològicament els canvis en aquest gen. Queden encara moltes preguntes, si bé aquest treball obre una porta emocionant amb molt d'espai per a explorar, on podríem trobar solucions per millorar els resultats per a les persones afectades per aquestes afectacions."



---

### ARTICLE DE REFERÈNCIA

Di Vona C, Bezdán D, Islam AB, Salichs E, López-Bigas N, Ossowski S, de la Luna S. 'Chromatin-wide profiling of DYRK1A reveals a role as a gene-specific RNA polymerase II CTD kinase.' *Mol Cell*, 57(3):506-20 (2015).





## Resseguint l'arbre genealògic del llevat

Les famílies poden ser complicades. A mesura que més gent s'interessa pels seus arbres genealògics (sobretot amb l'adveniment de les proves d'ascendència genètica), poden haver-hi sorpreses inesperades a l'aguait enmig de les branques.

**P**arents il·localitzables, filiació errònia i característiques confuses sense sentit. I com més en-  
rere en el temps anem, més confusa serà la imatge. Això no és així només per als arbres de la família humana. És cert per a tots els éssers vius, incloent-hi el llevat de forner (més conegut formalment com a *Saccharomyces cerevisiae*), un dels organismes favorits de Toni Gabaldón. Dirigeix el laboratori de Genòmica Comparativa al CRG, dedicat a la comprensió de les complexitats evolutives que han donat lloc a la constitució genètica de les diverses espècies que veiem avui dia.

### LA VERSIÓ OFICIAL

El llevat de forner va ser la primera espècie més complexa que els bacteris i els virus del qual se'n va poder "llegir" tot el seu ADN -procés anomenat seqüenciació- a la dècada dels 90. Com si llegíssim les lletres de les receptes d'un llibre de cuina, la seqüenciació d'ADN permet als científics llegir totes les "lletres" biològiques que constitueixen els gens d'un organisme.

Després d'estudiar minuciosament totes les dades, els investigadors van notar quelcom una mica estrany. En molts casos, hi havia dues còpies de certs gens. No eren completament idèntics, però eren molt semblants; una mica com tenir receptes per al pastís de taronja i el de llimona en un llibre de cuina, en què l'única diferència és el fruit i tota la resta és igual. Però d'on venien aquestes "receptes" genètiques addicionals?

La resposta proposada era que, d'alguna manera, molt enrere en l'evolució, tots els gens del llevat s'havien copiat a si mateixos, acte conegut com a duplicació del genoma complet. Amb el temps, les dues còpies de cada gen havien evolucionat i canviat de forma independent, de manera que ja no eren exactament els mateixos. A vegades, una de les dues còpies s'havia perdut, mentre que, en altres situacions, les dues havien desaparegut del tot. Mitjançant l'anàlisi de les similituds i diferències entre els gens duplicats a través de diferents espècies de llevats, els científics van ser capaços de situar aquest esdeveniment fa aproximadament uns cent milions d'anys.

Tanmateix, hi havia alguns problemes amb aquesta idea. Tal com explica Gabaldón, "quan observem de prop a aquests gens en el genoma del llevat, semblaven explicar històries evolutives diferents. Quan mires a través de diverses espècies -per exemple, si agafes un gen humà- esperaries que el seu parent més proper fos la versió de ximpanzé del gen, després el gen goril·la i així successivament. I esperaries que tots els gens estiguessin relacionats amb els d'altres espècies similars de manera consistent".

Fent una analogia amb un arbre genealògic humà, dues germanes han d'estar relacionades de la mateixa manera amb els seus pares, cosins, tietes i oncles. Però no sembla ser aquest el cas dels gens de llevat duplicats. Les històries familiars simplement no coincideixen. Era un misteri genètic.

## LA SOLUCIÓ: ENGANXAR, I DESPRÉS COPIAR

En el seu article, publicat a la revista PLoS Biology, Gabaldón i la seva col·laboradora Marina Marcet-Houben van analitzar curosament les dades de l'ADN de 26 espècies diferents relacionades del llevat. En mirar a través dels membres d'aquest ampli arbre genealògic, volien determinar amb més precisió el moment en què va ocórrer l'esdeveniment de duplicació del genoma complet.

Van notar, aleshores, alguna cosa inusual. En lloc de veure proves de la còpia del genoma fa cent milions d'anys, semblava que la duplicació s'hagués produït abans.

"Això hauria d'haver estat el test perfecte per al nostre mètode," diu Gabaldón. "Crèiem saber quan s'havien duplicat els gens i, per tant, hauria d'haver funcionat. Però per a sorpresa nostra, no vam trobar això; les duplicacions que veïem eren més antigues. Primer, vaig pensar que hi hauria algun problema amb el mètode, però després ens vam adonar del que passava".

La peça clau d'evidència va ser el fet que, fins i tot després de milions d'anys d'evolució, les dues còpies dels gens suposadament duplicats eren massa diferents entre si per poder-ho explicar per un simple procés de còpia. Havia d'haver passat alguna cosa més.

"Ens vam adonar que aquests gens havien vingut de dues espècies separades de llevat que s'havien unit; en diem hibridació", explica. "Així que els gens ja s'havien separat i diferenciat, abans d'unir-se".

Efectivament, dues cèl·lules diferents de llevat s'havien fusionat d'alguna manera i havien combinat tot el seu material genètic per fer un híbrid amb el doble de la quantitat d'ADN. Aquesta idea no només explica el moment més primerenc de la duplicació, que Gabaldón i Marcet-Houben havien trobat amb la seva anàlisi -ja que aquestes espècies van divergir abans dels cent milions d'anys- sinó que també explica per què les "històries" evolutives dels parells de gens no coincideixen. Si els gens provenen d'espècies diferents que ja s'estaven desenvolupant de forma independent, no hi ha raó per la qual hagin de compartir exactament les mateixes històries familiars.

Encara que és una bona solució, hi ha un problema gros: els híbrids, formats per dues espècies diferents que es fusionen, tendeixen a ser inestables i no poden reproduir-se. Com que els dos conjunts de cromosomes són lleugerament diferents, causa problemes amb la meiosi, el procés de fabricació de cèl·lules sexuals (gàmetes, com els ous i l'esperma en els mamífers). Durant la meiosi, els corresponents parells de cromosomes s'aparellen, a punt per separar-se en gàmetes individuals. Però si els cromosomes són diferents, aquest procés d'unió no funciona i els gàmetes no es formen adequadament. Això explica per què les mules (la descendència de cavalls i someres, o d'ases i eugues) són estèrils i no poden produir poltres, i el mateix podem dir del llevat híbrid.

Per resoldre aquest problema, Gabaldón pensa que el llevat híbrid ancestral va realitzar una mica de gimnàstica genètica extra, duplicant el seu genoma doble acabat de fusionar. Això és l'equivalent a un acte d'equilibri d'ADN, en proporcionar el nombre correcte de cromosomes avinents per a assolir la meiosi. Després, un cop format un híbrid estable (l'avantpassat del llevat de forner d'avui dia), es van produir més canvis en perdre's, barrejar-se i commutar-se els gens.

Aquest procés d'enganxament biològic (hibridació), còpia (duplicació del genoma complet) i la posterior edició és una nova manera de mirar la història evolutiva del *Saccharomyces cerevisiae*. I no és pas una història que fos acceptada immediatament per la comunitat científica.

"Tothom es va quedar de pedra!", recorda Gabaldón. "Els científics del món del llevat tenien ben gravada mentalment la idea de la duplicació del genoma complet, i alguns va ser difícil de convèncer-los. Una gran quantitat de recerca havia derivat de la idea que era una simple duplicació del genoma -fins i tot treballs del nostre propi laboratori- i tots vam haver de repensar-ho. Però així és com funciona la ciència".

Aquest nou treball també obre sospites sobre altres espècies (humans inclosos) en què hi ha proves que s'hi ha produït duplicació del genoma. Gabaldón pensa que alguns d'aquests esdeveniments poden ser hibridacions en lloc de simples duplicacions, així que potser hi ha algunes sorpreses genètiques que estan a l'aguait per les branques del nostre propi arbre genealògic.

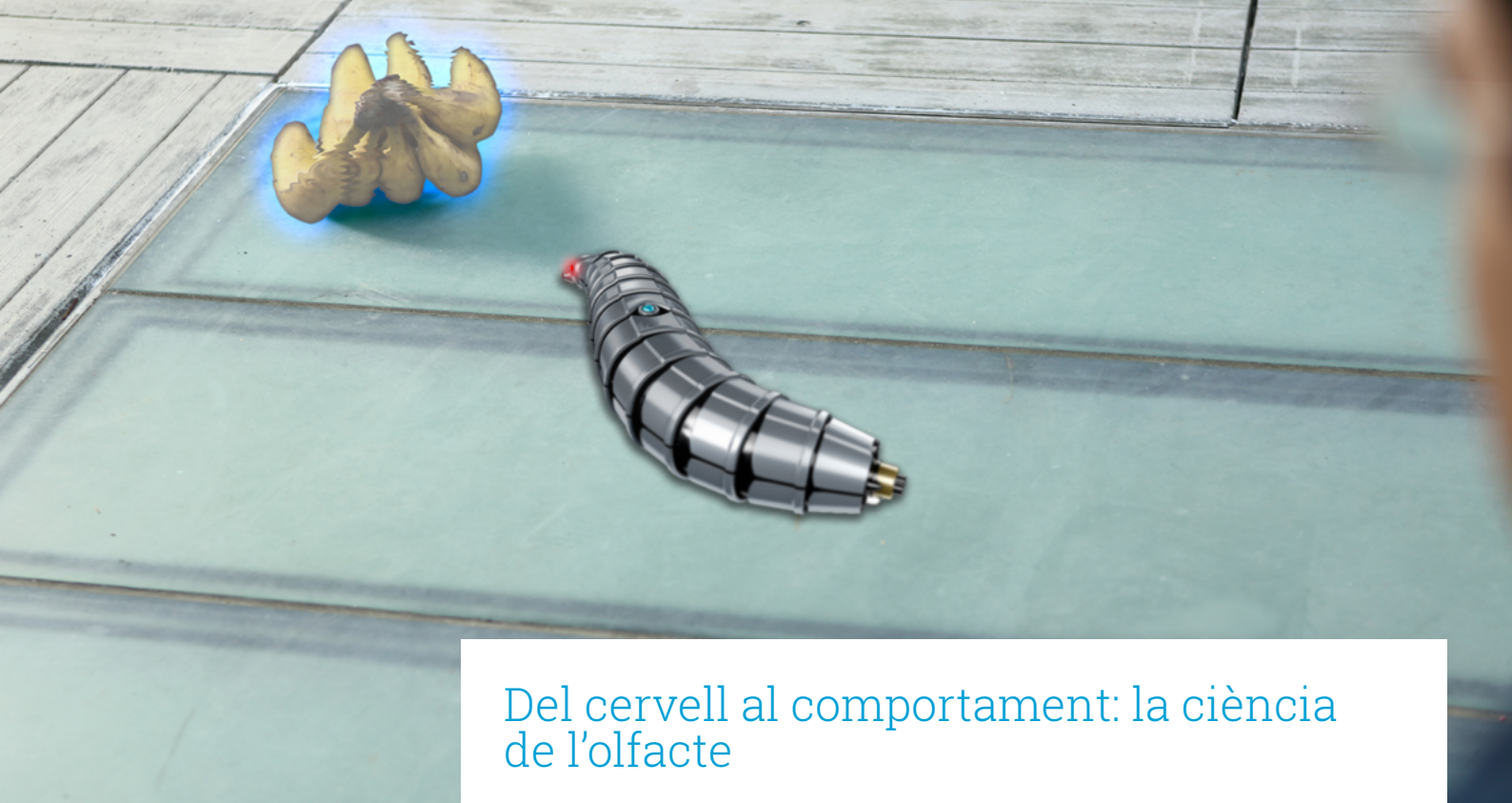


---

### ARTICLE DE REFERÈNCIA

Marcet-Houben M, Gabaldón T.  
'Beyond the Whole-Genome Duplication: Phylogenetic Evidence for an Ancient Interspecies Hybridization in the Baker's Yeast Lineage.'  
*PLoS Biol*, 13(8):e1002220. eCollection 2015 Aug.





## Del cervell al comportament: la ciència de l'olfacte

Les larves de la mosca de la fruita necessiten ensumar i consumir prou aliments per a augmentar el seu pes corporal en un factor de 1.000 en només sis dies. Com s'ho fan?

“**F**a poc, hi va haver un incendi a l'edifici on visc”, explica Matthieu Louis, que dirigeix el grup de Sistemes Sensorials i del Comportament al CRG. “Podia sentir l'olor de plàstic cremat, i vaig pensar que deuria venir de la meua cuina. Però en entrar-hi, l'olor no va augmentar pas. Vaig anar tot seguit cap al passadís i em vaig adonar que l'olor era més forta, i així vaig saber que venia d'un altre apartament.”

Per sort per a Louis i els seus veïns, no va ser greu i el cos de bombers va resoldre el problema ràpidament. Però la seva història demostra clarament el fenomen exacte en què treballa el seu laboratori: la quimiotaxi. O, per dir-ho de forma planera, com es mouen els organismes en resposta a les olors.

L'olfacte, o almenys la capacitat de detectar els productes químics en el medi ambient, és potser el sentit més antic i és fonamental per a la supervivència de tots els éssers vius, des dels bacteris per a trobar el seu camí cap al menjar fins als animals (i els científics!) per fugir del perill ensumant i localitzar amenaces com ara depredadors o el foc.

### LA LARVA QUE ES TOMBAVA

En lloc de tenir milions de cèl·lules nervioses al nas, com per exemple els gossos o els éssers humans, les larves de mosca de la fruita només en tenen 21. Això en fa un model útil per a l'estudi de com els estímuls sensorials del món exterior es tradueixen en impulsos nerviosos que controlen el comportament.

Tal com explica Louis, “quan es té en compte la forma en què s'organitzen, l'arquitectura neuronal del sistema olfactiu és més o menys la mateixa que la que s'observa en els vertebrats. És força emocionant perquè tenim una gran reducció en el nombre de neurones si bé no se sacrifiquen els principis organitzacionals que hi ha en sistemes més complexos com ara els éssers humans.”

Això vol dir que les larves encara responen a les olors de l'entorn fent servir la mateixa lògica que altres animals més grans. Es dirigeixen directament cap a la font d'un saborosa olor quan es va fent més intensa -com un gos rere el rastre d'un conill, o algú al carrer ensumant el camí cap a una bona pastisseria-, o aturar-se i tombar-se a banda i banda en perdre la flaire, amb l'esperança de captar-la novament.



“Es crea un bucle entre la sensació -percepció de l'estímul sensorial- i l'acció”, diu Louis. “Estem tractant de predir, per tant, alguna cosa sobre l'acció a partir d'una comprensió de la percepció: quanta informació pot extreure l'animal de les olors de l'entorn per a esbrinar on és el menjar.”

En monitoritzar acuradament unes larves determinades en un entorn molt controlat, Louis i el seu equip van aconseguir veure exactament de quina forma els animals responen als canvis en la concentració d'una deliciosa olor de pinya, avançant ràpidament quan l'olor es fa més intensa, i aturant-se i girant en afeblir-se.

Per simplificar encara més les coses, els científics van utilitzar larves que havien estat manipulades de tal manera que tinguessin només una cèl·lula nerviosa funcional al nas en lloc de la totalitat de les 21. No obstant, fins i tot amb aquesta sola cèl·lula, les larves encara responien perfectament a l'olor de pinya.

El pas següent va consistir a col·locar un petit elèctrode al costat d'aquesta cèl·lula nerviosa -un treball molt delicat- per a mesurar la rapidesa a arrencar en resposta a l'olor canviant. Per a sorpresa de Louis, ell i el seu equip van descobrir que no hi havia una relació directa entre l'activitat de la cèl·lula nerviosa i el nivell de l'aroma de pinya en l'entorn de la larva. En canvi, aquesta única cèl·lula nerviosa processava d'alguna manera com canviava l'olor. Això es coneix com a gradient d'olor.

Els investigadors van trobar que la cèl·lula nerviosa es “disparava” més ràpid quan el gradient anava en augment (cada vegada més fort) i s'alentia quan el gradient s'afeblia. Al seu torn, una reacció ràpida significava que la larva continuaria avançant, mentre que els senyals més lents o la manca absoluta d'impulsos nerviosos eren el senyal per a aturar-se i canviar de direcció.

Tal com explica Louis, “no esperàvem tant de processament d'informació ja a nivell d'una sola cèl·lula nerviosa olfactiva. Pot detectar amb exactitud en quina mesura l'olor va canviant durant el moviment, i utilitzar aquesta informació per deduir si s'acosta o s'allunya de la font.”

## SEGUINT EL DIAL

La següent pregunta de Louis era: quina relació hi ha exactament entre l'activitat de les cèl·lules nervioses i el comportament? Si els diferents índexs d'activació de les cèl·lules nervioses estan relacionades amb aquests comportaments diferents, en resposta a quantitats variables d'olor, ¿és possible aleshores predir exactament com es mourà l'animal en resposta a qualsevol nivell particular d'activitat de les cèl·lules nervioses?

Per respondre a aquest problema, l'equip va utilitzar una emocionant tècnica nova coneguda com a optogenètica, en què es pot controlar amb precisió l'activitat de la cèl·lula nerviosa en resposta a ràfegues de llum. Mitjançant l'ús d'impulsos de llum per fer que les cèl·lules nervioses es disparin ràpid, lentament, o a nivells intermedis, els investigadors van crear un gradient d'olor “virtual”.

“Aquest és un truc que podem fer servir”, diu Louis. “Gràcies a l'optogenètica, podem crear realitats sensorials artificials. Podríem preguntar, aleshores, en confrontar una larva amb aquest gradient d'olor virtual, com si estigués detectant un gradient d'olor real, què farà?”

De forma ben sorprenent, les larves responien a aquests gradients “virtuals” d'olor exactament igual que ho feien amb l'olor real. Quan Louis i el seu equip feien que les cèl·lules nervioses es disparassin amb rapidesa, la larva es movia com si estigués seguint el rastre del menjar. Però quan alentien els impulsos de llum, de manera que la cèl·lula nerviosa es disparés lentament, s'aturava i es tombava. Efectivament, havien desenvolupat una forma de ‘control remot’ del comportament d'una larva manipulant l'activació d'una sola cèl·lula nerviosa.

Gràcies a uns mesuraments ben meticulosos, l'equip va poder desenvolupar un model matemàtic per a descriure com es relaciona exactament la velocitat d'activació de les cèl·lules nervioses amb el comportament. Coincidia exactament amb els seus resultats amb les larves reals al laboratori. Curiosament, també es va mostrar que hi ha encara un element d'aleatorietat en el comportament dels animals: no hi ha un cent per cent de certesa que corran endavant en resposta a un determinat nivell d'activació neuronal.



“La larva no és un mer robot”, explica Louis. “Hi ha una certa variabilitat, i alguna oportunitat perquè apliqui la seva decisió. En gran mesura, hem estat capaços de predir-ne el comportament d’acord amb el coneixement de l’activitat d’aquesta única cèl·lula nerviosa olfactiva al nas. Aquest és un dels primers intents de predir el comportament basat en la informació olfactiva controlada. Hem estat capaços de descriure matemàticament el que entra a les cèl·lules nervioses olfactives i passa a les cèl·lules nervioses motores que realitzen el veritable comportament, i fer que es mogui”.

## RESSEGUINT EL CIRCUIT

Encara que Louis i el seu equip s’han centrat en una sola cèl·lula nerviosa, Louis equipara el seu assoliment amb esbrinar el primer component en un circuit elèctric increïblement complex. Això també s’hauria d’estendre a organismes més complicats.

“El nombre de cèl·lules nervioses de què parlem aquí, a la larva, és al voltant de 100. Però molts d’aquests processos, com ara detectar canvis en la concentració, són coses que aconseguen la majoria dels organismes, incloent-hi els éssers humans. Per tant, el més probable, és que els mecanismes que estem descobrint aquí siguin principis bàsics que creiem que s’implementaran en altres organismes. És per això que estem tan interessats en un model matemàtic: hi ha alguna lògica comuna en la construcció de la majoria dels cervells”.

A més de ser un gran avenç científic, que l’equip va publicar a la revista *eLife*, aquest projecte també ha comportat un gran repte tècnic. Van haver de passar sis anys i diverses col·laboracions nacionals i internacionals per a desenvolupar les tècniques de precisió requerides per a mesurar els impulsos procedents d’una sola cèl·lula nerviosa en el cervell de les larves i les eines optogenètiques. Però per a Louis, va pagar la pena.

“La meua visió era desenvolupar un model -un model que ens ensenyés alguna cosa sobre què passa al cervell de la larva quan està navegant per un gradient d’olor. Era una tasca ambiciosa, però el meu laboratori va ser prou valent per no defugir els reptes tècnics. Va caldre una gran quantitat d’esforç i ser audaç, i finalment vam sortir-nos-en. Jo diria que aconseguir lligar totes les peces va representar una gran satisfacció -poder realitzar aquest travessia científica- i sento que hem aconseguit arribar a bon port”.



### ARTICLE DE REFERÈNCIA

Schulze A, Gomez-Marin A, Rajendran VG, Lott G, Musy M, Ahammad P, Deogade A, Sharpe J, Riedl J, Jarriault D, Trautman ET, Werner C, Venkadesan M, Druckmann S, Jayaraman V, Louis M. ‘Dynamical feature extraction at the sensory periphery guides chemotaxis.’ *Elife*, 4 (2015).



**European Research Council**  
Established by the European Commission

## Investigadors ERC al CRG

### STARTING GRANTS



Pedro  
Carvalho



Pia Cosma



Toni  
Gabaldón



Manuel  
Irimia



Fyodor  
Kondrashov



Manuel  
Mendoza



Gian Gaetano  
Tartaglia

### CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner

### ADVANCED GRANTS



Roderic  
Guigó



Vivek  
Malhotra



Luis Serrano



James  
Sharpe



Juan  
Valcárcel

### SYNERGY GRANTS



Miguel Beato



Thomas Graf



Guillaume  
Filion



Marc  
Martí-Renom  
(CNAG-CRG)





## Recerca

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 quadre 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.



**COORDINADOR**  
Roderic Guigó

### PROGRAMA DE BIOINFORMÀTICA I GENÒMICA

L'objectiu general dels grups de recerca del programa de Bioinformàtica i Genòmica és la comprensió de la codificació de la informació biològica en la seqüència dels genomes (és a dir, la complexa relació entre genomes i fenotips), i de quina manera les forces de l'evolució han contribuït a donar forma en aquesta codificació. Els grups estan interessats en la comprensió dels patrons de seqüències que marquen la ruta molecular que condueix des de l'ADN a la seqüència de proteïnes, i els mecanismes pels quals els resultats d'aquesta via (ARN i proteïnes) interactuen per conferir funcionalitat a nivell molecular i cel·lular. La recerca també inclou el desenvolupament de metodologies bàsiques d'alineació adaptades als dominis de la genòmica funcional que exhibeixen patrons específics de conservació de la seqüència, i la recerca de com l'evolució d'aquests dominis es correlaciona amb l'evolució dels trets fenotípics codificats. També estem interessats en descobrir els esdeveniments moleculars més bàsics que regeixen els processos evolutius. Finalment, el programa es proposa traduir el coneixement de la seqüència del genoma humà en coneixement sobre malalties.

Els aspectes científics més destacats del programa durant el 2015 inclouen el desenvolupament de mètodes per a l'anàlisi sistemàtica i la determinació dels perfils evolutius d'ARN no codificant llarg en organismes no model, la troballa que la duplicació del genoma complet del llevat fou causada per la hibridació entre espècies, la caracterització dels patrons de variació transcripcional entre individus i teixits en humans, el traçat de la complexa història evolutiva de les selenofosfat sintetases, i el descobriment que els gens regulats pel desenvolupament es transcriuen sense activació canònica de les modificacions de les histones. El programa ha continuat implementant i donant suport al European Genotype Phenotype Archive (EGA), en col·laboració amb el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI).



## BIOLOGIA CEL·LULAR I DEL DESENVOLUPAMENT

La missió dels científics del departament de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament és revelar els mecanismes de compartimentació cel·lular, divisió i organització del teixit. El departament està compost per Vivek Malhotra (mecanisme de secreció de proteïnes), Isabelle Vernos (dinàmica de microtúbuls i de fusos), Manuel Mendoza (citoquinesi, segregació cromosòmica i punts de control del cicle cel·lular), Pedro Carvalho (biogènesi i homeòstasi dels orgànuls), Jerome Solon (organització del teixit), i Sebastian Maurer (localització citoplasmàtica d'ARN). Vivek Malhotra, Manuel Mendoza i Pedro Carvalho estan finançats amb subvencions del Consell Europeu de Recerca (ERC, per European Research Council). Pedro Carvalho també va ser guardonat amb el premi internacional per a joves investigadors del Howard Hughes Medical Institute (HHMI), i el 2013 va ser elegit Jove Investigador de la European Molecular Biology Organization (EMBO). Isabelle Vernos és membre del Consell Científic de l'ERC i és també membre del Consell Assessor per a la Ciència, la Tecnologia i la Innovació de la Secretaria Espanyola de Recerca, Desenvolupament i Innovació.

El departament va publicar una sèrie d'articles de gran rellevància el 2015. Tot i això, la publicació de Jerome Solon i col·legues mereix una atenció especial (Salas et al., Dev. Cell, 2015). Aquests autors van mostrar que, durant el desenvolupament en drosòfila, més específicament en les etapes que condueixen al tancament dorsal, un grup de cèl·lules disminueix el seu volum després d'activar-se l'apoptosi per a generar forces contràctils que impulsen el tancament epitelial. Com que la disminució del volum cel·lular és una característica de l'apoptosi, un mecanisme d'aquest tipus de generació de força és probable que estigui actiu en els processos d'apoptosi massiva com en el cas del desenvolupament del cervell o les extremitats o en la cicatrització de ferides. Aquestes troballes representen un avenç conceptual, i suggereixen la necessitat de revelar una anàlisi tridimensional completa del procés i no centrar-se exclusivament en la descripció clàssica de la remodelació de la superfície apical.

## REGULACIÓ GÈNICA, CÈL·LULES MARE I CÀNCER

Els aspectes científics més destacats dels grups en el programa durant el 2015 inclouen diverses publicacions importants sobre l'estructura de la cromatina, mecanismes de transcripció, modificacions epigenètiques durant la diferenciació i reprogramació cel·lular, i les xarxes de regulació gènica post-transcripcionals.

El treball del grup de Pia Cosma en col·laboració amb el grup de Melike Lakadamyali (Institut de Ciències Fotòniques, ICFO) va emprar la microscòpia de fluorescència de super-resolució per a revelar que els nucleosomes, les unitats d'empaquetament de l'ADN en les cèl·lules eucariotes, es distribueixen de forma arraimada ("clutches" en anglès) si bé no tant atapeïda com les clàssiques "fibres de cromatina" de manual. A més, la densitat d'aquests nucleosomes es correlaciona amb l'estat de diferenciació de les cèl·lules, indicatiu de mecanismes de regulació i de rellevància funcional. En reconeixement a aquesta feina, Pia va rebre el Premi Ciutat de Barcelona 2015.

El treball en grup de Susana de la Luna ha revelat una nova funció per a la quinasa DYRK1A, una important proteïna codificada per un gen localitzat en una regió del cromosoma 21 relacionat amb la síndrome de Down. Les noves dades van revelar que la DYRK1A forma part de complexos de transcripció, s'associa amb un subconjunt específic de promotors i està implicat en la fosforilació del domini carboxil terminal (CTD, Carboxy-Terminal-Domain) de l'ARN polimerasa II, una modificació important per a l'activació de la transcripció i l'elongació. Aquests resultats obren una nova perspectiva per considerar els objectius i efectes de la DYRK1A i altres quinases tant en la funció normal de les cèl·lules com en cas de malaltia.

Els continuats esforços del laboratori de Luciano Di Croce per comprendre la funció d'un dels complexos de transcripció repressors, Polycomb, oferiren uns resultats inesperats el 2015. Van trobar que la subunitat Mel18 del complex està implicat en les interaccions amb diferents grups d'altres proteïnes i, conseqüentment, desplega programes de regulació de la transcripció que inclouen alhora la repressió i l'activació de gens rellevants per a la diferenciació de les cèl·lules mare en cèl·lules cardíques. Aquests resultats posen de manifest les dues activitats del complex Polycomb i la seva



**COORDINADOR**

Vivek Malhotra



**COORDINADOR**

Juan Valcárcel



implicació en la diferenciació del llinatge del mesoderma, de rellevància per als futurs desenvolupaments en regeneració del cor.

El treball de col·laboració entre els grups de Thomas Graf i Miguel Beato va revelar que el factor de transcripció C/EBP, que pot promoure la transdiferenciació de cèl·lules B en macròfags, ho fa mitjançant l'activació de potenciadors transcripcionals preexistents i de novo, importants per a la diferenciació de macròfags. Aquests resultats són rellevants ja que aporten pistes sobre la jerarquia i la cinètica de l'activació de gens que cal per canviar entre els destins de les cèl·lules, i també formes per saltar-se aquestes decisions.

El grup de Valcárcel va desenvolupar el primer cribatge genòmic complet per als reguladors d'empalmament alternatiu d'un gen endogen (el receptor Fas/CD95) en cèl·lules de mamífer. Els resultats van revelar connexions entre el procés d'empalmament i la transcripció, les vies de senyalització i altres processos cel·lulars, incloent-hi l'homeòstasi del ferro. L'anàlisi sistemàtica dels efectes de l'esgotament de cada component de l'espliceosoma va permetre la reconstrucció de la seva xarxa de relacions funcionals. Això va revelar que la regulació d'empalmament pot ocórrer essencialment a cada pas del complex procés de muntatge de l'espliceosoma i també va oferir una nova eina per a explorar mecanismes de regulació post-transcripcional de gens. Aquestes aproximacions s'ampliaran mitjançant la col·laboració amb el CNAG-CRG i el suport d'un ajut del Consell Europeu de Recerca (ERC).



**COORDINADOR**  
James Sharpe

## BIOLOGIA DE SISTEMES

Els grups de recerca del programa de Biologia de Sistemes cobreixen un ampli espectre de temes: des de la dinàmica de les xarxes de regulació gènica a neurociència de sistemes, i utilitzen una gran quantitat de sistemes model per abordar aquestes àrees, incloent-hi les procariotes, línies cel·lulars, *C. elegans*, *Drosophila* i ratolins. Tanmateix, sota el paraigües de tota aquesta diversitat, hi trobem els objectius comuns de combinar la recollida de dades sistemàticament i quantitativa, emprar models computacionals més enllà de descripcions moleculars i assolir una comprensió més profunda de processos biològics complexos. Per a aconseguir aquestes fites, el programa és notablement interdisciplinari, i inclou una alta proporció de físics, matemàtics i experts en informàtica, a més de biòlegs. D'aquesta manera, el programa aborda temes com ara: la transducció de senyals, les xarxes de regulació gènica, formació de patrons multicel·lulars, quimiotaxi, neurociència de sistemes, evolució de xarxes, i l'impacte del soroll estocàstic a nivell d'un organisme complet.

El programa desenvolupà diverses activitats durant el 2015, incloent la 5a edició de la popular escola d'estiu de Biologia de Sistemes al juny, en què s'impartiren de nou coneixements bàsics sobre la modelització dinàmica a un grup de 22 joves investigadors seleccionats internacionalment. Durant l'any també vam ser testimonis de la marxa de un dels nostres caps de grup júnior, en Johannes Jaeger. Després de 7 anys al programa combinant treball experimental amb modelització computacional, per comprendre els detalls de la dinàmica de la formació de patrons moleculars en embrions de *Drosophila*, en Yogi va deixar el CRG al setembre per incorporar-se com a director del Konrad Lorenz Institute (KLI), a Klosterneuburg, Àustria. Li desitgem molt d'èxit en aquesta nova aventura!

Els aspectes més destacats de l'any a nivell científic abasten força varietat de temes. El grup de Matthieu Louis revelà com les neurones de la larva de *Drosophila* extrauen informació sobre gradients d'olor externs per guiar la quimiotaxi, mentre que el grup de Mara Dierssen mostrà que el compost epigalocatequina gal·lat (EGCG, en anglès), combinat amb un protocol d'estimulació cognitiva, podria reduir els símptomes en ratolins model de síndrome de Down. L'equip de Luis Serrano aportà nou coneixement sobre la regulació gènica i la virulència del virus *Mycoplasma pneumoniae*, i el laboratori de Ben Lehner descobrí que els diferents índex de variació en el genoma humà estan produïts per diferències en les taxes de reparació de l'ADN més que no pas per taxes de mutació diferencials. I finalment, el grup de James Sharpe va aconseguir dur a terme el primer intent reeixit d'enginyeria inversa de l'estructura d'un circuit de regulació gènica en un domini en desenvolupament.



## CNAG-CRG

El 2015 ha estat un altre any productiu i reeixit per al CNAG-CRG, que també ha estat objecte de grans canvis. Aquest pas administratiu per unir-se al CRG garantirà estabilitat i oportunitats formidables per a assolir sinergies i enfortir els nostres llaços en recerca. Internament, hem ampliat les nostres àrees de recerca amb la incorporació de l'equip de Genòmica Poblacional dirigit per Oscar Lao i, amb l'arribada de Holger Heyn, el nostre equip de Genòmica Monocel·lular ha guanyat un nou líder.

El CNAG-CRG ha consolidat el seu paper com a col·laborador d'alta qualitat en molts aspectes. Diversos dels nostres projectes internacionals a gran escala, el projecte Blueprint, finançat per la UE, de l'International Human Epigenome Consortium (IHEC) i el projecte de l'International Cancer Genome Consortium (ICGC) estan a punt d'acabar i nosaltres hem estat fonamentals en generar dades d'alta qualitat necessàries per als remarcables resultats del projecte CLL-ICGC espanyol, amb una gran acollida per part de la comunitat científica internacional. Hem assumit un paper de lideratge en la publicació de l'ICGC, a Nature Communications, que resumeix l'esforç de 83 investigadors de 78 institucions per crear uns estàndards fiables per a l'obtenció de resultats precisos en la detecció de mutacions somàtiques, que són una característica dels genomes del càncer.

En preparació per a projectes clínics i poblacionals a gran escala, hem augmentat la nostra infraestructura informàtica fins a 3.500 nuclis de processament que proporcionen 200 TFlops i 7,6 petabytes d'emmagatzematge de dades. Té capacitat suficient per a contenir totes les dades de seqüenciació produïdes al CNAG-CRG i és utilitzat pels nostres bioinformàtics per a lliurar resultats d'alta qualitat. Alhora, hem estat treballant de valent en la qualitat, el rendiment, l'eficiència i la integració dels nostres processos i la informàtica. Hem desenvolupat encara més el nostre sistema de qualitat de tot el procés de recepció de mostres, fins a les anàlisis de laboratori i de les dades.

El 2015, vam començar B-CAST, un projecte a gran escala finançat per la UE, per caracteritzar els tumors de 10.000 pacients amb càncer de mama. Aquest projecte de diversos anys de durada generarà una oportunitat única per a relacionar els perfils genètics de fons i mutacions somàtiques específiques de càncer amb els resultats del tractament.



---

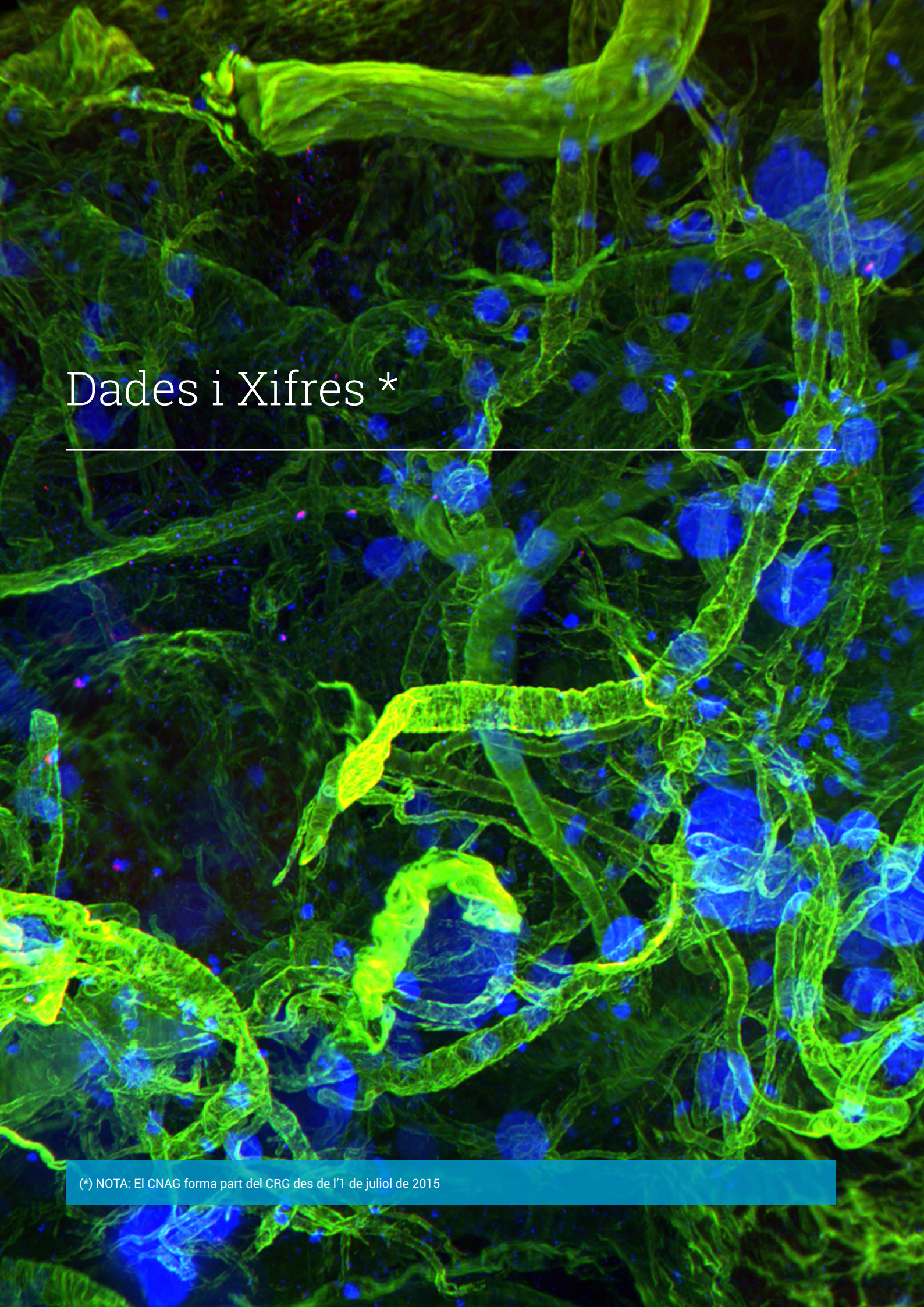
**DIRECTOR**

Ivo Gut







A complex microscopic image showing a network of biological structures. The structures are primarily green and yellow, with numerous blue and purple spots scattered throughout. The background is dark, making the fluorescent elements stand out. The overall appearance is that of a dense, interconnected network of cells or fibers.

# Dades i Xifres \*

---

(\*) NOTA: El CNAG forma part del CRG des de l'1 de juliol de 2015



## Publicacions



Publicacions Totals

193 CRG

210 CRG+CNAG



Mitjana Factor d'Impacte

8.46 CRG

8.61 CRG+CNAG



Publicacions 1r Quartil

82% CRG

84% CRG+CNAG

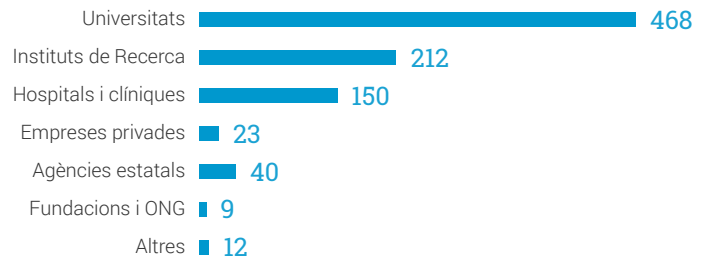


Publicacions CRG amb Factor d'Impacte més gran que 10 (abril 2016)

32



Col·laboracions per tipus d'institució col·laboradora



## Pressupost

Total (2015)

45,1 M€

CRG

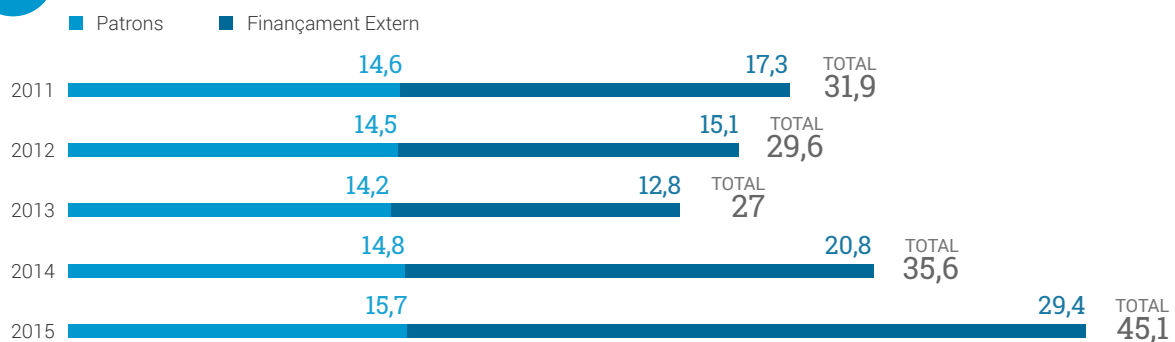
36,4 M€

CNAG

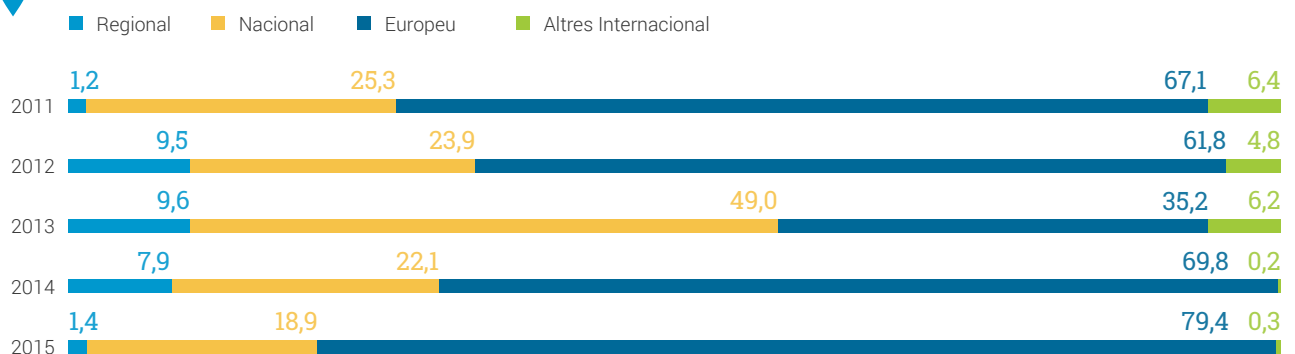
8,7 M€



Evolució Finançament



Finançament Extern per Origen (%)



# Projectes Europeus Coordinats

## Projectes Actius



## Projectes Nous



## Pressupost Total (8 projectes)

> 35 M€

## Pressupost Total CRG (8 projectes)

> 8 M€

## Institucions Participants

58  
(incloent-hi 17 socis industrials)

# Personal

## Total

530\* CRG: 462  
CNAG: 68  
(\* EJC, equivalent jornada completa: 507,6)

## Personal de Recerca

463\* CRG: 400  
CNAG: 63  
(\* EJC, equivalent jornada completa: 444,1)

## Personal de Suport

67\* CRG: 62  
CNAG: 5  
(\* EJC, equivalent jornada completa: 63,5)

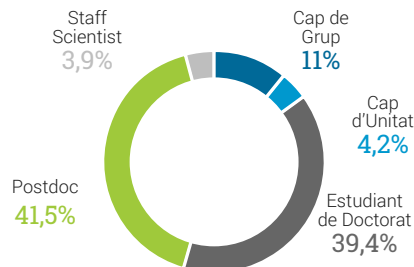
## Dones

50,4%

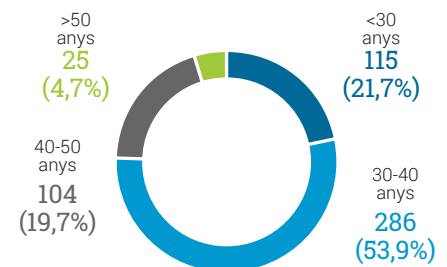
## Homes

49,6%

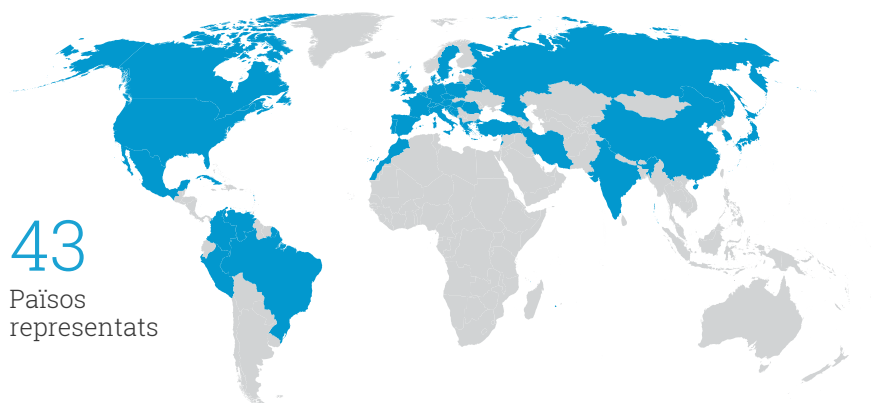
## Categories de Recerca



## Edat



## Internacionalitat



60,5% Caps de Grup  
58,5% Estudiants de Doctorat

69,2% Investigadors Postdoctorals  
62,7% Total Personal de Recerca



## Formació Avançada



Tesis Doctorals llegendes

14



Courses@CRG

10



CRG Coach

11

(cursos interns de desenvolupament professional)



CRG STAR

1

(Bio-Business School)

## Esdeveniments



Simposis/Congressos Internacionals

12



Seminaris d'Alt Nivell

148

## Desenvolupament de Tecnologia & Negoci



Invençions Reportades

14



Dossier de Patents

10



Acords amb Empreses

11



Ingressos Totals

511.068 €

## Comunicació, Divulgació i Educació Científiques

### Relacions amb els Mitjans



Aparicions en Mitjans

2,503



Valor de les Aparicions en Mitjans

9.162.516,13 €

### Divulgació i Educació Científiques



Activitats Organitzades

202



Públic Beneficiari Total

13.942

Escoles i Estudiants: 5.954

Professors: 181

Públic General: 5.807







El suport dels nostres patrons, dels finançadors públics i privats i patrocinadors és clau per a la consecució de 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



## Patrocinadors públics



## Finançadors Privats



### OBRA SOCIAL "LA CAIXA"

"la Caixa" dóna suport a diverses iniciatives clau al CRG, el Programa Internacional de Doctorat des de 2008, i d'altres activitats científiques i de divulgació a partir de 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 al CRG, "Treu la Llengua" ("Saca la Llengua").



### AXA RESEARCH FUND

El 2014, es va crear la Càtedra AXA de Predicció del Risc en malalties relacionades amb l'edat, per un període de 15 anys i dotada amb un milió d'euros. Dr. Ben Lehner va ser nomenat primer titular de la càtedra per contribuir al desenvolupament d'una medicina personalitzada a fi de protegir millor les persones contra els riscos que corren de forma individual en malalties com ara el càncer.



### NOVARTIS

Novartis manté una extensa col·laboració amb el CRG. Des de 2003, Novartis dóna suport a l'organització dels simposis anuals del CRG i, del 2004 al 2012, finançà una beca anual per a investigadors postdoctorals en el camp de la genòmica. A partir del 2012, es va crear un nou programa de mobilitat CRG-Novartis-Àfrica, juntament amb la Universitat de Witwatersrand (Wits). El programa inclou actualment d'altres institucions de recerca i universitats a l'Àfrica i permet a tres excel·lents estudiants de doctorat en la seva etapa final o investigadors postdoctorals en la seva etapa inicial perquè puguin fer recerca i continuar la seva formació al CRG durant sis mesos l'any.



## FUNDACIÓN BOTÍN

La Fundació Botín, a través de la seva àrea de Ciència i en col·laboració amb l'oficina de Desenvolupament de Tecnologia i Negoci del CRG, promou el trasllat al mercat dels resultats d'investigació produïts als laboratoris del Dr. Juan Valcárcel (en l'actualitat) i el Dr. Luis Serrano (2007-2013). Ho fan proporcionant-nos recursos econòmics i de gestió per tal d'identificar idees prometedores i resultats primerencs, avaluant el seu potencial i la millor manera de protegir-los mitjançant els drets de propietat intel·lectual i industrials, i cercant els socis tecnològics i industrials o inversors necessaris per ajudar que les tecnologies o els productes s'acabin introduint al mercat per al benefici final de la societat.



## FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundació Ramón Areces ofereix finançament de tres anys per a un jove investigador postdoctoral de gran talent per a fer recerca al CRG. El postdoc, seleccionat en una convocatòria competitiva, és Xianghua Li del laboratori de Ben Lehner.



## FUNDACIÓ BANC SABADELL

La Fundació Banc Sabadell ofereix suport a l'exposició científica itinerant del CRG endegada el 2013, anomenada **"TREE OF LIFE. La complexitat de la vida: des de la cèl·lula a un organisme viu"**. Va ser exposada per primera vegada a Alella, a prop de Barcelona; l'any 2014 a Alacant i també a Barcelona (Palau Robert); i, el 2015, a la Delegació de Girona de la Generalitat de Catalunya. També va fer part de la celebració de la Nit de la Recerca a Barcelona (CCCB), i de la jornada de portes obertes al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona al 2015. En conjunt, l'exposició ha rebut més de 20.000 visitants.



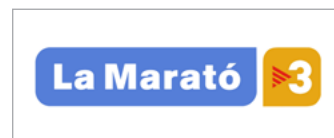
## FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

Fundació Catalunya-La Pedrera dona suport a les activitats de formació professional dels joves estudiants amb més talent per fomentar-ne l'interès per a la ciència i el seu desig de prosseguir una carrera científica. Les principals activitats són les estades d'estiu científiques a Món Natura Pirineus i al CRG, on els estudiants tenen l'oportunitat de prendre part en les sessions i esdeveniments a l'entorn de temes científics amb l'objectiu de, finalment, proposar i desenvolupar el seu propi projecte.



## FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundació Marató TV3 finança 6 projectes d'investigació dirigits per investigadors del CRG relacionats amb les diverses edicions de la marató televisiva: tres projectes de l'edició de 2012 dedicada al "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), i un de l'edició de 2014 "Malalties del cor" (Gian G. Tartaglia).



## AICR

Worldwide Cancer Research és una entitat sense ànim de lucre que finança la recerca de qualsevol tipus de càncer, a qualsevol indret del món. Al CRG, la WWCR dona suport actualment a la iniciativa de Bill Keyes per investigar el paper de l'LSH remodelador de la cromatina al càncer de pell (2015-2018).



## BANCO SANTANDER

Banco Santander finança un projecte conjunt entre el CSIC, el Reial Jardí Botànic de Madrid, i el CRG (Toni Gabaldón), amb l'objectiu de seqüenciar per primera vegada l'ADN de l'olivera.







## FONDATION JEROME LEJEUNE

La relació entre el CRG i la fundació Jérôme Lejeune va començar fa molt de temps. Han donat suport a diverses 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 Williams-Beuren i la síndrome de Down. Dierssen també va ser guardonada amb el premi internacional Sisyphus-Jerome Lejeune, en la seva primera edició el 2010. Més recentment, han atorgat un ajut al projecte d'Eduard Sabidó sobre l'elucidació del mecanisme d'acció de l'epigalocatequina-3-galat com a agent terapèutic en el fenotip cognitiu en models de ratolins amb síndrome de Down (2015-2017).



## AECC

L'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC) ha donat suport a diversos projectes i iniciatives d'investigació dels científics del CRG al llarg dels anys. El 2015, l'AECC va atorgar a Pedro Vizán (al laboratori de Luciano Di Croce) la Beca de Recerca Oncològica per a un projecte trienal que tractarà d'identificar i "atacar" les cèl·lules mare implicades en el càncer.

## Patrocinadors



Bayer CropScience



SystemsX.ch  
The Swiss Initiative in Systems Biology





Visita la versió completa a:  
[annualreport2015.crg.eu](http://annualreport2015.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 2015:  
[annualreport2015.crg.eu](http://annualreport2015.crg.eu)

Membres del Patronat:



Membre de:

