

2016

Memòria Anual

RESUM EXECUTIU

© CRG 2017

REALITZAT PER: Departament de Comunicació i Relacions Públiques
Centre de Regulació Genòmica (CRG)
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, Espanya
www.crg.eu

TEXT I GRÀFICS: Científics del CRG, Membres de l'equip d'Administració del CRG,
Kat Arney, Departament de Comunicació i Relacions Públiques

DISSENY GRÀFIC: Ondeuev Comunicació S.L.

FOTOGRAFIA: Ivan Marti, científics del CRG

VÍDEO: Adrià Sunyol

DIPÒSIT LEGAL: B 15877-2017

Continguts

PRÒLEG	4
DESTACATS CIENTÍFICS	6
Mapatge del "paisatge adaptatiu"	7
Desembolicant un problema d'empaquetament	9
Energia nuclear	11
Transgredint la llei	13
Es perfila un tractament per a la síndrome de Down	15
Unim-nos	17
Recollida d'empremtes	19
Investigadors ERC al CRG	21
Recerca	22
DADES I XIFRES	26
INFORME FINANCER	32
AGRAÏMENTS	34



Pròleg

La Biologia Integrativa serà la pedra angular del programa científic del CRG en els propers cinc anys, d'acord amb el seu nou pla estratègic aprovat el 2016. Per abordar la complexitat dels sistemes biològics, i més concretament dels éssers humans, ara més que mai cal un enfocament de consens i integrat, i una ciència biomèdica interdisciplinària. Per a fomentar una biologia interdisciplinària, el Pla estratègic del CRG (2017-2021) obrirà nous horitzons científics, proporcionarà noves oportunitats translacionals per a l'activitat científica del CRG i ajudarà a assolir la seva triple missió de generar coneixement, formar la propera generació de científics i aportar valor afegit a la societat.

En el transcurs de l'any, vam passar quatre avaluacions diferents a càrrec d'avaluadors externs: a) el European Genome-phenome Archive (EGA), una base de dades administrada conjuntament amb l'EMBL-EBI i el Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS) (13-14 de juny de 2016); b) Serveis Científico-Tècnics (15-16 de desembre de 2016); c) Avaluació de l'Administració (28-29 de novembre de 2016); i d) avaluació global del CRG per la Institució CERCA, de la Generalitat de Catalunya (15 de desembre de 2016). Els comentaris van ser molt positius en tots els casos i ens van proporcionar punts de vista útils per a la millora del CRG. Cal fer una menció especial de la primera avaluació que un grup d'experts internacionals ha fet mai de la nostra Administració. En el futur, tots els departaments científics i administratius del CRG seran avaluats periòdicament.

El 2016, tres dels nostres joves investigadors principals (PI) han accedit a posicions sènior en altres instituts. Pedro Carvalho es va traslladar a la Universitat d'Oxford, al Regne Unit, com a professor EP Abraham de Biologia Cel·lular, Bill Keyes va ser nomenat cap d'equip a l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC) a Estrasburg, França, i Matthieu Louis es va traslladar a la Universitat de Califòrnia a Santa Bàrbara, als Estats Units, com a professor adjunt a Biologia Molecular, Cel·lular i del Desenvolupament. Estem encantats que tots ells hagin trobat unes posicions excel·lents, que acrediten l'èxit del CRG en la formació i la promoció dels científics joves.

D'altra banda, en el transcurs de l'any, es van contractar tres nous joves PI. Verena Ruprecht va arribar al setembre des de l'Institut de Ciència i Tecnologia (IST) a Àustria; Elvan Boke, anteriorment contractada a la Harvard Medical School als Estats Units, s'incorpora al CRG el febrer de 2017. Tant Ruprecht com Boke s'incorporen al de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament. Nicholas Stroutroup, també de la Harvard Medical School, als Estats Units, s'incorpora al Programa de Biologia de Sistemes el febrer de 2017.

És important destacar el fet que dos d'aquests nous joves PI són dones. Confiem que, gràcies al nostre pla estratègic i la nostra cooperació amb altres instituts de l'aliança EU-LIFE en el marc del projecte LIBRA (<http://www.eu-libra.eu/>, dirigit per Isabelle Vernos) serem capaços en els propers anys d'atraure més dones científiques d'alt nivell al CRG per tal de millorar la igualtat de gènere. En aquest sentit, estem molt orgullosos de les activitats realitzades pel Comitè de Gènere del CRG, incloent-hi el programa de beques per a dones científiques (WOSS). En proporcionar suport financer addicional, que pot ser utilitzat, per exemple, per a hores extra de guarderia o cangur, el CRG mira de fer possible que científiques excel·lents puguin seguir la seva passió per la recerca i arribar a convertir-se en futures líders en els seus respectius camps.

Cal esmentar igualment els premis distingits que han reconegut el compromís científic i el mèrit de Ben Lehner, que va rebre la Medalla d'Or EMBO i el Premi Liliane Bettencourt en Ciències de la Vida 2016.

Hem continuat fomentant múltiples activitats innovadores per connectar amb la societat i ens sentim orgullosos del reeixit acte de cloenda i els resultats del projecte de ciència ciutadana "Saca la Llengua" ("Treu la llengua"). La segona edició d'aquest projecte, que va començar al setembre de 2016, va rebre finançament una vegada més de la Fundació Bancària "la Caixa". A més, es va celebrar per primera vegada l'Escola d'Estiu de Biologia Molecular i Teòrica, organitzada amb èxit per Fyodor Kondrashov del 2 al 8 d'agost per a vuitanta estudiants internacionals.

En l'àmbit del finançament, el CRG continua atraient fons competitiu en aconseguir dos nous projectes europeus coordinats sota el l'esquema H2020: Divide (coordinat per Isabelle Vernos), i CellViewer (coordinat per Pia Cosma). D'altra banda, Toni Gabaldón va ser guardonat amb la seva segona ajuda Consolidator Grant (CoG) de l'ERC (Consell Europeu de Recerca). En aquest sentit, el CRG es troba entre els 10 principals beneficiaris de la contribució financera de la CE concedides dins d'H2020 a Espanya i ocupa el cinquè lloc en la classificació dels projectes finançats per l'ERC a Espanya per institució receptora i esquema de finançament.

A nivell internacional, EU-LIFE, una aliança de 13 instituts europeus de recerca en ciències de la vida, co-fundada pel CRG, té ara una veu consolidada en l'àmbit de les polítiques científiques europees. Durant l'any, Michela Bertero, cap de l'oficina d'Afers Científics i Internacionals del CRG, va ser nomenada membre de la European Open Science Policy Platform per a assessorar el comissionat Moedas sobre les polítiques de ciència oberta i per a arribar als grups d'interès.

Un altre aspecte important digne d'esment és el compromís continu i constant del CRG amb les activitats del Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), de fundació recent, que reuneix sis instituts de referència a nivell mundial en les àrees de fotònica, química, ciències de la vida, física d'alta energia, nanociència i nanotecnologies. El més important aquí inclou la captació de nous estudiants de doctorat, activitats conjuntes de formació i un curs conjunt amb l'escola de negocis ESADE.

Estem molt contents i plens d'entusiasme per començar a treballar en les noves idees dins de la biologia integrativa, descrita en els plans que marcaran el futur del CRG en els propers anys. Aquestes noves idees i l'excel·lent equip del CRG ens permetran continuar produint ciència de frontera.



Luis Serrano
Director

Destacats Científics





Mapatge del “paisatge adaptatiu”

Un gen de medusa fluorescent posa llum sobre com afecten els canvis d'ADN la funció d'un gen.

Els gens són receptes genètiques que les nostres cèl·lules utilitzen per a fabricar proteïnes; són els blocs biològics de construcció de la vida. Els canvis en els gens afecten les característiques d'un organisme. Per exemple, les variacions en els gens de pigmentació afecten els ulls o el color dels cabells en els humans i altres animals, mentre que diferents canvis genètics poden causar malalties com ara la fibrosi quística o el càncer. A més llarg termini, els canvis genètics són el combustible de la selecció natural vers l'evolució de noves espècies.

L'ADN es compon de quatre compostos químics anomenats bases i coneguts per les seves inicials: A (adenina), C (citosina), G (guanina) i T (timina). Igual que un alfabet de quatre lletres, l'ordre de “lletres” de l'ADN en un gen descriu la recepta que s'hi conté. Fins ara, els investigadors han tendit a estudiar únicament els canvis d'una sola lletra en un gen particular en un moment donat, observant l'efecte de l'alteració en la proteïna resultant. Però en la vida real, els organismes tenen molts canvis i variacions d'ADN dispersos per cadascun dels seus gens, i tots poden interactuar per afectar-ne el resultat.

Per a escatir de quina forma múltiples canvis genètics treballen conjuntament, Fyodor Kondrashov i el seu equip al laboratori de Genòmica Evolutiva al Centre de Regulació Genòmica (CRG) han garbellat més de 50.000 gens alterats de medusa. Aquest treball va ser realitzat en col·laboració amb científics de Rússia, Israel i els EUA, i es va publicar a la revista *Nature*.

El gen en qüestió codifica proteïna de fluorescència verda (GFP), presa originalment d'una espècie nord-americana de medusa, *Aequorea victoria*. Els científics fan servir la GFP de manera habitual com a eina per a l'etiquetatge d'altres proteïnes dins les cèl·lules per poder-les mirar per un microscopi; s'il·lumina de color verd brillant quan s'exposa a certs colors de la llum. L'equip del CRG va escanejar milers de versions diferents del gen de la GFP, en va analitzar l'efecte d'un, dos o múltiples canvis genètics (mutacions) en els nivells de fluorescència de les proteïnes resultants.

En lloc d'haver d'examinar milers de meduses, els investigadors van fer mutacions en una versió del gen de la GFP que s'havien transferit a uns inofensius bacteris de laboratori anomenats *E. coli*, que produeixen la proteïna de fluorescència alterada a mesura que van creixent. Alguns canvis no afecten el nivell de

fluorescència de la proteïna, mentre que d'altres n'atenuen la llúïssor o l'apaguen del tot.

Gràcies als avenços en la seqüenciació de l'ADN -la tecnologia que permet als científics a 'llegir' la informació genètica- Kondrashov i el seu equip van poder esbrinar exactament quins canvis s'havien realitzat dins de cada versió alterada del gen de la GFP i enllaçar-ho amb qualsevol canvi en la fluorescència de la proteïna. Sorprenentment, van trobar que algunes combinacions de mutacions tenien un efecte més pronunciat sobre la fluorescència del que es podria haver predit a partir de l'efecte de cada canvi només per si mateix, com una torre de blocs apilonats que de sobte s'esfondrés en treure'n un parell de peces clau.

Finalment, usant el modelatge informatitzat, els investigadors van poder construir un "paisatge adaptatiu", cartografiant de quina forma múltiples combinacions de canvis en el gen de la GFP interactuen per afectar la brillantor de la proteïna resultant. Els canvis genètics al "pic" encara produeixen la GFP intensament fluorescent, mentre que els de les vores no, amb una forta caiguda entre els dos estats. Continuant amb la nostra analogia d'apilonar maons, o bé la torre s'alça tot i faltant-ne diversos maons o bé de sobte s'ensorra del tot.

"El que importa és la combinació de mutacions", explica Karen Sarkisyan, coautor principal del treball de recerca juntament amb Dmitry Bolotin, de l'Institut de Química Bioorgànica de Moscou. "No actuen de forma independent l'una de l'altra, i en alguns casos el resultat és més que la suma dels seus components genètics."

"El paisatge adaptatiu és un concepte abstracte que simplifica el nostre pensament de com les característiques d'un organisme provenen de la seva composició genètica subjacent", explica Kondrashov. "Aquesta és la primera vegada que algú ha estat capaç de generar dades reals per a representar gràficament aquest concepte, mirant les combinacions de canvis genètics en lloc de mirar-ne només determinades mutacions en particular."

Kondrashov considera aquest treball un primer pas cap a la comprensió de com els canvis en l'ADN (genotip) d'un organisme es combinen per afectar-ne els trets, característiques i fins i tot malalties (fenotip). "La nostra investigació ens porta en certa manera a ser capaços de predir els efectes de diferents combinacions de mutacions. Si poguéssim entendre i dibuixar paisatges adaptatius per als gens, les cèl·lules i fins i tot un dia per organismes sencers, en sabríem molt més sobre biologia, quina combinació de mutacions provoca càncer o altres malalties, o els canvis evolutius que conformen una característica com la trompa d'un elefant".



OBRA DE REFERÈNCIA:

Sarkisyan KS, Bolotin DA, Meer MV, Usmanova DR, Mishin AS, Sharonov GV, Ivankov DN, Bozhanova NG, Baranov MS, Soylemez O, Bogatyreva NS, Vlasov PK, Egorov ES, Logacheva MD, Kondrashov AS, Chudakov DM, Putintseva EV, Mamedov IZ, Tawfik DS, Lukyanov KA, Kondrashov FA.

"Local fitness landscape of the green fluorescent protein."

Nature, 533(7603):397-401 (2016). doi: 10.1038/nature17995.



Desembolicant un problema d'empaquetament

Els investigadors han desxifrat de quina forma les cèl·lules aconsegueixen emmagatzemar grans molècules en bosses biològiques.

Totes les cèl·lules del cos es componen de proteïnes i greixos, codificades per les instruccions genètiques dins de l'ADN. La majoria d'aquestes proteïnes es fabriquen en una mena de "fàbrica" molecular anomenada reticle endoplasmàtic, una xarxa en expansió de membranes a l'interior de cada cèl·lula. A continuació, s'empaqueten en "bosses" biològiques anomenades vesícules, a punt per ser enviades dins i fora de la cèl·lula, segons la seva funció.

Les vesícules es creen a partir d'una combinació del greix i de la membrana, que conté proteïnes, de reticle endoplasmàtic, juntament amb proteïnes de revestiment especialitzades. Les capes envolten la càrrega de proteïnes en una petita borsa, com si prenguessis un pessic de sorra molla a la platja. Hi ha hagut durant anys un gran d'interès per l'estudi dels components i la formació d'aquestes bosses o vesícules, i han estat objecte de diversos premis Nobel.

Gran part d'aquest treball pioner s'ha fet en l'empaquetament i transport de petites proteïnes. Això no obstant, les molècules més grans s'empaqueten en vesícules, i inclouen barres llargues de col·lagen que constitueixen la pell, ossos i altres estructures, o grans bosses de greix i proteïna anomenades quilomicrons. Llavors, com canvien les cèl·lules la mida de les bosses segons la grandària de la càrrega?

En teoria, aquests components, com ara els col·làgens i els quilomicrons, serien massa grans per cabre en les vesícules de mida estàndard que normalment cauen fora del reticle endoplasmàtic, i era un misteri com s'assolia aquesta proesa d'empaquetament biològic. Ara, Vivek Malhotra, líder del grup de Compartimentació Intracel·lular al Centre de Regulació Genòmica (CRG), ho ha dil·lucidat, i n'ha publicat la descoberta al *Journal of Cell Biology*.

Ell i el seu equip es van centrar en una proteïna anomenada TANGO1, que van descobrir fa uns deu anys. Fa poc, han descobert que la TANGO1 juga un paper molt important en empaquetar barres llargues de

col·lagen en vesícules, una mica com algú que amb una mà manté oberta una gran bossa i la va omplint de bastons. Notablement, aquesta vesícula més gran creix en afegir-hi petites vesícules que s'hi fusionen generant un espai més gran, en lloc d'acaparar més membrana del propi reticle endoplasmàtic.

A continuació, Malhotra va adreçar la seva atenció als quilomicrons grassos. Va descobrir que la TANGO1 no podia empaquetar-los sola; imaginem una sola persona mirant de posar grans globus a la bossa per si mateixos. Ben altrament, a la TANGO1 li cal l'ajuda d'una altra molècula anomenada TALI (TANGO1-like, o tipus TANGO1). Igual que en la producció de vesícules de col·lagen, aquest parell agafen la càrrega de greix i proteïna i l'empaqueten, afegint-hi petites vesícules addicionals i unint-les per fer créixer una bossa prou gran per contenir-ho tot.

Aquesta troballa és més important que la mera solució d'un problema d'empaquetament biològic. Els científics han revelat que els canvis en la proteïna TANGO1 afecten l'alliberament de quilomicrons grassos de colesterol al torrent sanguini. Un cop allà, poden obstruir les artèries i causar malalties del cor. D'altra banda, l'excés de producció de col·lagen crea una malaltia anomenada fibrosi, que pot causar greus problemes de salut. Malhotra creu que el seu descobriment podria conduir a importants nous tractaments per a aquestes malalties.

"Estem emocionats amb aquest descobriment, ja que ens ajuda a comprendre no només els principis bàsics de la biologia i la secreció, sinó que també té el potencial de fornir una eina per al control de malalties", diu. "Si podem arribar a un compost que redueixi la TANGO1 a les cèl·lules, això controlaria les quantitats de col·lagen secretades i així podríem tractar la fibrosi a la pell, el fetge, o fins i tot els pulmons. Anàlogament, podríem bloquejar la TANGO1 i TALI alhora, la qual cosa controlaria la secreció de quilomicrons per controlar els nivells de greix a la sang".

Està també entusiasmat perquè el seu laboratori ha respost a un dels majors reptes en el camp de la recerca en la formació de vesícules. Tanmateix, la feina més dura tot just acaba de començar. "Els nostres resultats han obert un repte completament nou, que mantindrà moltes persones ocupades durant molts anys per esbrinar exactament de quina forma treballen conjuntament la TALI i la TANGO1."



OBRA DE REFERÈNCIA:

Santos A.J, Nogueira C, Ortega-Bellido M, Malhotra V.

"TANGO1 and Mia2/cTAGE5 (TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum."

J Cell Biol, 213(3):343-54 (2016). doi:

10.1083/jcb.201603072.



Energia nuclear

Un procés generador d'energia dins de les cèl·lules canceroses descobert fa poc proporciona el combustible per al creixement.

És una tasca àrdua, ser una cèl·lula cancerosa, en constant creixement i multiplicació. Això requereix de molta energia, no només en termes de la construcció de nous components moleculars, sinó també per a la connexió de gens importants que impulsen el creixement cel·lular.

L'ADN, que codifica els nostres gens, està allotjat dins d'una mena de 'centre de control' dins de la cèl·lula anomenat nucli. El mateix ADN s'enrotlla en estructures amb forma de bola anomenades nucleosomes que alhora conformen la fibra de cromatina, que els mantenen ben atapeïts. Per tal d'activar un gen, cal "obrir" la cromatina i cal desmuntar els nucleosomes perquè pugui accedir fàcilment a l'ADN la maquinària cel·lular de lectura de gens.

Tot aquest moviment i canvi requereix una gran quantitat d'energia, especialment per a les altament actives cèl·lules canceroses. Fins ara, era un misteri la manera en què les cèl·lules canceroses generaven tota aquesta energia. Però, finalment, ho han resolt Miguel Beato i la seva col·laboradora postdoctoral Roni Wright, del grup de Cromatina i Expressió Gènica al Centre de Regulació Genòmica de Barcelona, que van publicar el seu treball a la revista *Science*.

En primer lloc, van haver de desenvolupar una tècnica per a mesurar els nivells d'ATP (trifosfat d'adenosina) al nucli - aquest és el 'combustible' químic que s'utilitza per a l'energia dins de les cèl·lules. Van descobrir que els nivells d'ATP es disparaven al nucli de les cèl·lules de càncer de mama en resposta a l'hormona sexual femenina progesterona, que estimula fortament l'activitat dels gens. Això suggereix que l'hormona està provocant una gran quantitat de remodelació del nucleosoma, utilitzant una gran quantitat de combustible.

Normalment, l'ATP es crea per "centrals energètiques" cel·lulars conegudes com a mitocondris. No obstant això, quan Wright utilitza un fàrmac per a aturar el mitocondri, l'augment de combustible al nucli encara es produeix - però només mentre el mitocondri iniciï el procés amb una petita explosió inicial d'ATP. És obvi que ha d'haver-hi una altra font d'energia dins del propi nucli.

Durant la recerca de possibles fonts de combustible, Beato i Wright van topiar amb un producte químic conegut com a PAR (abreviació de poli-ADP-ribosa), que existeix com a cadenes llargues d'un produc-

te químic més petit anomenada ADP-ribosa enfilat per una proteïna anomenada PARP (polimerasa poli-ADP-ribosa). La PARP utilitza NAD (nicotinamida adenina dinucleòtid, la moneda energètica d'intercanvi) sintetitzada en el nucli a partir d'ATP mitocondrial.

Quan cal energia, es genera PAR donant lloc a l'obertura de la cromatina i es tallen les cadenes de PAR per a alliberar moltes molècules d'ADP-ribosa. Una proteïna anomenada NUDIX5 utilitza pirofosfat per convertir-les en una molècula molt similar: trifosfat d'adenosina - el molt desitjable combustible ATP. Així, fabricar PAR compleix una doble funció, l'obertura de la cromatina i la recuperació de part de l'ATP per a desmuntar nucleosomes.

De fet, això no és cap idea nova. El científic nord-americà Vincent Allfrey ja havia suggerit fa uns cinquanta anys que, a l'interior del nucli, podria haver-hi una font d'energia. Però, en aquell moment, els investigadors no tenien les eines tècniques necessàries per trobar-ho. És només ara, en què la tecnologia ha millorat, que Roni i Miguel han pogut trobar el combustible. Tanmateix, no va ser fàcil convèncer la resta del món científic que, després de tant de temps, havien trobat aquesta esquiva font d'energia.

"La comunitat científica s'hi va resistir, ja que era una idea massa nova," diu Beato, tot i que tenia mig segle. "La gent se n'havia oblidat i van pensar que si els mitocondris estan produint energia, per què vols una altra font d'ATP? Però com que érem uns nous en aquest camp, no estàvem tan carregats de coneixement, biaix o prejudicis. És aquest el fonament de la ciència. Cal destruir els prejudicis una vegada i una altra."

El descobriment té grans implicacions per al desenvolupament de nous tractaments per al càncer. Recentment, s'han aprovat els medicaments que poden bloquejar l'activitat de PARP per al tractament d'alguns tipus de càncer d'ovari. Combinant-los amb un tractament que també apaga la capacitat de generació d'ATP del NUDIX5 podria ser una manera eficaç per "apagar" les cèl·lules canceroses, apagant-ne la font del combustible de què depenen per activar els gens que els fan créixer.

És molt emocionant per al Miguel i el seu equip haver fet una troballa amb unes implicacions tan grans. "Aquesta és la primera vegada que algú ho ha trobat, i tot i que ara he passat els setanta, és probablement el descobriment més important que he fet en la meua vida!", riu.



OBRA DE REFERÈNCIA:

Wright RH, Lioutas A, Le Dily F, Soronellas D, Pohl A, Bonet J, Nacht AS, Samino S, Font-Mateu J, Vicent GP, Wierer M, Trabado MA, Schelhorn C, Carolis C, Macias MJ, Yanes O, Oliva B, Beato M. "ADP-ribose-derived nuclear ATP synthesis by NUDIX5 is required for chromatin remodeling." *Science*, 352(6290):1221-5 (2016). doi: 10.1126/science.aad9335.



Transgredint la llei

Una molècula malèvola n'afecta d'altres, fent que les cèl·lules cancerígenes es propaguin per tot el cos.

Imaginem una població situada en un bell paisatge. Tot i que els promotors immobiliaris podrien voler construir tantes cases com poguessin, omplir el territori d'edificis seria una mala idea perquè destruiria totalment l'entorn. Per tant, el govern aprova lleis que limiten el nombre de cases que s'hi poden construir i on. D'aquesta manera, la població creix a una velocitat controlada sense malmetre el paisatge.

Aquesta és una metàfora útil per a les cèl·lules del nostre cos. Hem de produir noves cèl·lules a mesura que anem creixent, i reemplaçar les malmeses o mortes. Però aquest procés ha de ser estrictament controlat a fi de prevenir el càncer, una malaltia causada per cèl·lules que es multipliquen fora de control, formant tumors que creixen i es propaguen.

En el cas del càncer de pell melanoma, els tumors petits en una fase inicial es poden tractar fàcilment amb cirurgia per a eliminar les cèl·lules que han crescut en excés i guarir completament el càncer. Però si les cèl·lules de melanoma s'han començat a escampar per tot el cos (procés conegut com a metastasi), la perspectiva és molt pitjor. Tot i que els nous tractaments que activen el sistema immunològic comencen a ser prometedors contra el melanoma metastàtic, les possibilitats de supervivència són avui encara molt minses.

En l'actualitat, és un misteri per què alguns tumors de melanoma es mantenen simplement en un lloc, mentre que d'altres es comencen a estendre de forma agressiva per tot el cos. Tanmateix, Fátima Gebauer, cap del grup de Regulació de Síntesi de Proteïnes en Eucariotes al Centre de Regulació Genòmica, a Barcelona, està començant a escatir-ne la resposta.

El seu laboratori se centra en proteïnes d'unió a ARN en diminutes mosques drosòfiles de la fruita, molècules que s'adhereixen al "missatge" molecular que es produeix quan s'activen els gens. Una d'aquestes proteïnes, anomenada UNR, també es troba a les cèl·lules humanes, on se la coneix com a CSDE1. Gebauer i el seu equip van adonar-se intrigats que la UNR de la drosòfila s'adheria a molts missatges implicats en la progressió del càncer en humans, i van decidir estudiar-ho més atentament.

Treballant amb col·laboradors a Espanya i Alemanya, Fátima Gebauer i el seu equip van descobrir que l'eliminació de la UNR a partir de cèl·lules de melanoma significava que ja no es podien escampar quan es trasplantaven a un ratolí. Per contra, produir UNR extra en una cèl·lula no metastàsica podria transformar-la en el tipus propagable més perillós. Per esbrinar exactament què estava passant, van estudiar atentament els missatges d'ARN amb què la UNR interactuava dins de les cèl·lules canceroses.

Utilitzant tècniques d'anàlisi de gens a gran escala, Gebauer va trobar que la UNR s'adheria als missatges d'ARN fets d'una sèrie de gens que se sap que són importants en el melanoma. En alguns casos, ajudava a "estimular" aquests missatges, de manera que efectivament feia els gens més actius, alhora que suprimia els missatges dels altres.

Convé destacar que els gens que s'activen per la UNR són 'constructors' cel·lulars, incloent-hi dos gens anomenats VIM i RAC1. Aquests són com els promotors entusiastes en la nostra analogia, amb ganes de construir tantes cèl·lules com puguin per tota l'hermosa contrada. Normalment, estan sota control pels gens supressors de tumors com ara el PTEN. Això té el mateix efecte que el govern sobre els constructors agressius, mantenint les cèl·lules canceroses sota control perquè no puguin començar a escampar-se per tot el cos. Però la UNR desactiva el PTEN, de manera que no es pot dur a terme aquesta funció protectora vital.

Amb la publicació de la seva descoberta a la revista *Cancer Cell*, Fátima creu que les activitats combinades de la UNR - activant els "constructors" i eliminant la "lleï" que en constreny la difusió - podria ser un detonant important per a les cèl·lules de melanoma que es comencen a expandir agressivament pel cos. "S'ha mostrat que moltes altres proteïnes estimulen el creixement de les cèl·lules canceroses", explica, "però l'important aquí és que la UNR és una de les poques proteïnes d'unió a ARN que s'ha demostrat que tenen un paper específic en la metastasi; aquí no es tracta de creixement del tumor, sinó de com es propaga."

Tot i que és emocionant pensar que aquest descobriment podria aplanar el camí per a tractaments que aturin la propagació del melanoma, encara queda un bon tram per recórrer. En un futur proper, Gebauer espera utilitzar aquest coneixement per desenvolupar marcadors que permetin als metges predir si el melanoma d'una persona en concret és probable que es propagui per tot el cos, perquè puguin dissenyar l'enfocament més eficaç per al tractament.

Per provar aquesta idea, ara està recollint mostres de pacients amb melanoma i mesurant la quantitat de la UNR en els seus tumors. Vol veure si en les persones amb nivells alts d'UNR s'acaba propagant de manera agressiva per tot el cos, mentre que aquells amb nivells baixos es pogués predir que es mantingués a ratlla. També està investigant si la UNR està implicada en fomentar que s'escampin altres tipus de càncer, com ara els tumors d'ovari o de mama.

Finalment, per a algú que ha passat la seva vida treballant en mosques de la fruita, Gebauer està molt contenta de descobrir que el seu treball té implicacions directes per a la salut humana. "No és la primera vegada que la drosòfila té rellevància per a una malaltia humana", diu. "Les mosques s'han utilitzat com a model de moltes malalties i ara s'estan utilitzant com a model per al càncer. Sembla rebuscat, però som tots molt similars pel que fa al funcionament a nivell molecular".



OBRA DE REFERÈNCIA:

Wurth L, Papasaikas P, Olmeda D, Bley N, Calvo GT, Guerrero S, Cerezo-Wallis D, Martínez-Useros J, García-Fernández M, Hüttelmaier S, Soengas MS, Gebauer F. "UNR/CSDE1 Drives a Post-transcriptional Program to Promote Melanoma Invasion and Metastasis." *Cancer Cell*, 30(5):694-707 (2016). doi: 10.1016/j.ccell.2016.10.004.



Es perfila un tractament per a la síndrome de Down

L'estimulació cognitiva i l'extracte de te verd podrien millorar la vida de les persones amb síndrome de Down.

La síndrome de Down és una condició complexa amb una sèrie de símptomes característics, inclosa la discapacitat intel·lectual. Tot i que la majoria de les dones que descobreixen que estan gestant un fetus amb síndrome de Down decideixen no prosseguir amb l'embaràs, cada any neixen a tot Europa centenars de nadons amb aquesta afectació. I, si bé no hi ha forma d'evitar-ho, els científics estan buscant maneres de millorar la qualitat de vida d'infants i adults amb síndrome de Down.

Aquesta síndrome és causada per la presència d'una còpia extra del cromosoma 21 - un dels "receptaris" genètics dins de les nostres cèl·lules. Aquesta dosi addicional de gens comporta problemes a mesura que el fetus es desenvolupa a l'úter, especialment amb les delicades cèl·lules nervioses, entreteixides a l'interior del cervell. En les persones no afectades, unes fermes "antenes" (dendrites) en les cèl·lules nervioses s'estenen enfora i connecten amb altres cèl·lules, conformant al cervell una atapeïda xarxa que transmet pensaments i informació. Però en les persones amb síndrome de Down, hi ha menys dendrites, més petites, i menys contactes entre les cèl·lules nervioses. Al seu torn, això comporta una xarxa neuronal menys activa, que genera problemes amb el comportament i l'aprenentatge.

A fi de trobar una solució, Mara Dierssen i el seu equip del grup de Neurobiologia Cel·lular i de Sistemes al Centre de Regulació Genòmica (CRG) van decidir tractar de normalitzar la dosi extra d'un gen en el cromosoma 21, anomenat DYRK1A. Aquest gen codifica una proteïna que afegeix "etiquetes" moleculars específiques a altres proteïnes a les cèl·lules nervioses, que així les activa.

Ratolins modificats genèticament amb una còpia addicional del DYRK1A tenen menys dendrites a les cèl·lules nervioses, anàlogament a altres models animals i humans amb la síndrome de Down, a més dels problemes típics d'aprenentatge. Se suggereix així que la proteïna d'alguna manera va ser suficient per a inhibir el creixement i maduració d'aquestes connexions. Mara es va preguntar aleshores si l'ús d'algun fàrmac que bloquegi l'activitat de la proteïna DYRK1A a les cèl·lules nervioses de les persones amb síndrome de Down pot permetre recuperar la seva connectivitat neuronal, i millorar la seva funció cerebral.

La font inesperada d'aquesta droga meravellosa va resultar ser el te verd, que conté una substància química anomenada EGCG (epigallocatequina-3-gal·lat) que apaga parcialment si bé no del tot l'activitat del DYRK1A. És important destacar que aquest fàrmac es pot administrar en forma de comprimit, per la qual cosa és fàcil d'administrar, i que també passa fàcilment de la sang al cervell.

Quan Dierssen i els seus col·legues van provar-ho en animals amb el DYRK1A hiperactiu, que tenen els mateixos canvis característics a les seves cèl·lules nervioses que les persones amb síndrome de Down, els resultats van ser sorprenents. Després d'un mes tan sols, hi havia moltes més connexions entre les cèl·lules nervioses, i els ratolins mostraven millores en el seu aprenentatge. El següent pas era veure si aquests efectes també es podrien aconseguir en els éssers humans.

Per provar si les persones amb síndrome de Down podrien beneficiar-se de l'EGCG, Dierssen i el seu equip van dissenyar un assaig clínic controlat amb placebo i doble cec - la regla d'or per a la recerca de tractaments mèdics. Van seleccionar gairebé noranta adults amb síndrome de Down residents a Catalunya, i els van distribuir a l'atzar en dos grups. Inicialment, tots dos van rebre un tractament amb placebo (inactiu) durant un mes, a continuació, la meitat van passar a les píndoles d'EGCG, mentre que els altres van continuar rebent el placebo.

Alhora, els participants van iniciar exercicis regulars "d'entrenament cerebral", dissenyats per a augmentar les seves capacitats de pensament i aprenentatge. Ni els científics ni els participants de l'assaig ni les seves famílies van saber qui rebia cada tipus de píndola en el transcurs dels dotze mesos de l'estudi, i les respostes només es van donar a conèixer al final de la prova.

Un cop conclòs l'experiment, Dierssen i el seu equip van dur a terme avaluacions detallades de l'estructura del cervell dels participants i la seva capacitat mental, comparant-los amb proves idèntiques dutes a terme al començament. De forma sorprenent, van veure una millora significativa en certs aspectes de la memòria i el comportament dels participants que havien rebut EGCG en comparació amb els de les pastilles de placebo, i van publicar-ne els resultats a la revista *Lancet Neurology*. Aquests avantatges van persistir durant diversos mesos més tard, la qual cosa suggereix que pot haver-hi un benefici a llarg termini d'aquest tractament.

"Fins ara, no havia assaigs per a la síndrome de Down amb una hipòtesi científica sòlida al darrere", diu Mara Dierssen. "Aquest assaig és l'únic que ha demostrat canvis amb el suport d'imatges del cervell i la neurofisiologia. Quan vam obrir el sobre per revelar els grups de tractament i vam veure'n els resultats, vam fer una bona festa."

Els participants en aquest estudi eren adults, però Dierssen creu que el seu enfocament de tractament podria aportar encara més beneficis si s'iniciés en una edat més jove, quan el cervell és encara en desenvolupament i establint connexions. Com a pas següent, ella i el seu equip estan a punt de començar un nou assaig d'EGCG i entrenament cerebral centrat en infants de 6 a 12 anys d'edat amb síndrome de Down.

Això no obstant, adverteix els pares que decideixen tractar els seus fills amb EGCG abans que s'hagin fet més assaigs clínics. El suplement de te verd que ella i el seu equip han fet servir és molt purificat i la dosi ha estat calculada amb molta cura. Encara que inactivar una mica el DYRK1A pot ser beneficiós per a les persones amb síndrome de Down, bloquejar-lo en excés pot tenir també greus impactes negatius sobre cèl·lules cerebrals vitals.

Però amb la previsió d'estudis més amplis, nous fàrmacs en desenvolupament, i més investigadors de tot el món prenent nota d'aquestes remarcables troballes, hi ha un gran potencial per ajudar, en un futur molt pròxim, els infants i adults amb síndrome de Down.



OBRA DE REFERÈNCIA:

de la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farré M, Pujol J, Rodriguez J, Espadaler JM, Langohr K, Cuenca-Royo A, Principe A, Xícota L, Janel N, Catuara-Solarz S, Sanchez-Benavides G, Bléhaut H, Dueñas-Espín I, Del Hoyo L, Benejam B, Blanco-Hinojo L, Videla S, Fitó M, Delabar JM, Dierssen M; TESDAD study group
"Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial."
Lancet Neurol, 15(8):801-10 (2016). doi: 10.1016/S1474-4422(16)30034-5.



Unim-nos

L'estil de vida poc comú d'un organisme microscòpic il·lumina els orígens de la multicel·lularitat.

Una increïble diversitat de vida ha evolucionat a la terra, des de petites i delicades moltes a sequoies gegantines, fins a criatures abissals d'ulls boteruts i la nostra pròpia espècie humana, *Homo sapiens*. Però és fàcil oblidar que encara que la vida va sorgir per primera vegada fa uns 3.800 milions d'anys, durant centenars de milions d'anys només existia en forma d'organismes unicel·lulars com ara els bacteris. La vida multicel·lular -criatures formades per grups de cèl·lules que treballen juntes- és una invenció evolutiva relativament nova.

Atrapat en algun lloc entre aquests dos estats, hi ha un inusual organisme anomenat *Capsaspora*. Pot existir en tres formes diferents: com a cèl·lules úniques encapsulades en petits quists; com una mena d'ameba llimac formada per moltes cèl·lules que s'uneixen; o com un grup de cèl·lules unides entre si per una mena de "cola" molecular. Es desconeix què desencadena exactament aquest aplec biològic, però Eduard Sabidó, cap de la Unitat de Proteòmica al Centre de Regulació Genòmica (CRG) -que treballa en estreta col·laboració amb Iñaki Ruiz-Trillo a l'Institut d'Evulació Biològica (IBE, UPF-CSIC) i Toni Gabaldón, al CRG- ho està investigant.

Tot va començar amb una conversa de Sabidó amb Ruiz-Trillo, que treballa a tocar del CRG, al mateix passeig marítim de Barcelona. L'Iñaki i el seu equip volen comprendre els orígens de la vida multicel·lular, i fan servir la *Capsaspora* com a sistema model simple. Intrigat per l'estrany estil de vida d'aquestes petites cèl·lules, l'equip de Sabidó va decidir estudiar-ne amb atenció les proteïnes.

Encara que l'equip de Ruiz-Trillo havia estudiat els gens de la *Capsaspora* en profunditat -o sigui, el "receptari" genètic que indica a les cèl·lules que fabriqui totes les diferents proteïnes que els calen-, no havien mirat amb prou detall aquestes proteïnes. El que és més, les proteïnes es poden modificar químicament de diverses maneres diferents, activant-es o desactivant-les efectivament i alterant-ne l'activitat.

Utilitzant tècniques de proteòmica d'alt rendiment que permeten l'estudi de molts milers de proteïnes alhora, i les seves modificacions, Sabidó i el seu equip van descobrir diferències cabdals en les quantitats de certes proteïnes i les seves modificacions associades entre la *Capsaspora* unicel·lular

i els col·laboradors col·lectivistes. En particular, van veure canvis importants en una modificació coneguda com a fosforilació, que actua com una "bandera" molecular per enviar senyals a les cèl·lules que n'afecten el comportament.

Curiosament, Sabidó i Ruiz-Trillo van trobar que, en canviar la *Capsaspora* entre diferents estils de vida, el patró de senyals de fosforilació en proteïnes clau canviava dins de les cèl·lules. Mirant-ho més atentament, es van adonar que aquests canvis afectaven particularment proteïnes codificades per gens que se sap que són importants en organismes multicel·lulars, en créixer i desenvolupar-se a partir d'un sol ou fertilitzat en un arranjament complex de diferents cèl·lules especialitzades. Encara més, molts d'aquests gens van aparèixer fa relativament poc temps en la història evolutiva, cosa que suggereix que són actors clau en l'evolució de la vida multicel·lular.

Havent-ne publicat els resultats a la revista *Developmental Cell*, Sabidó pensa que els senyals de proteïna que la *Capsaspora* utilitza per canviar entre les seves diferents formes d'una cel·la a moltes- han quedat d'alguna manera "gravats" en els organismes multicel·lulars. Però alhora que ha estat beneficiós per a la *Capsaspora* per mantenir obertes les seves opcions, el canvi entre les formes individuals o col·lectives segons canvia la situació, els organismes multicel·lulars han trobat millor mantenir-se units.

L'equip de Sabidó planeja ara investigar les modificacions de les proteïnes en altres organismes simples que existeixen en formes simples i multicel·lulars, a fi d'identificar altres senyals de regulació de gens que podrien ser vitals per a la multicel·lularitat. Podem també establir un bon paral·lelisme en el fet que aquest projecte va sorgir d'una col·laboració entre investigadors individuals de diferents laboratoris, que s'uneixen per formar un sol "organisme" científic.

"Aquesta col·laboració va sorgir de la curiositat; em preguntava per què l'Iñaki treballava en aquests estranys organismes", explica Sabidó. "Tot i que el seu grup era molt bo en la seqüenciació de gens i la investigació evolutiva, no tenien experiència treballant amb tecnologies proteòmiques. Hem estat capaços de superar aquesta limitació i respondre a les preguntes des del punt de vista de la biologia molecular que ells no podien haver abordat abans".



OBRA DE REFERÈNCIA:

Sebé-Pedrós A, Peña MI, Capella-Gutiérrez S, Antó M, Gabaldón T, Ruiz-Trillo I, Sabidó E.

"High-Throughput Proteomics Reveals the Unicellular Roots of Animal Phosphosignaling and Cell Differentiation."

Dev Cell, 39(2):186-197 (2016). doi: 10.1016/j.devcel.2016.09.019.



Recollida d'empremtes

Una recollida sistemàtica d'"empremtes" moleculars podria proporcionar noves pistes per al tractament de càncers de la sang.

Tots estem familiaritzats amb la sang -només una punxada al dit i es vessarà una gota d'aquesta substància vermella-, aprenem a l'escola que conté cèl·lules vermelles que transporten oxigen i cèl·lules blanques del sistema immune. Però pot ser que no sapiguem que aquest fluid vital en realitat conté al voltant de quaranta diferents tipus de cèl·lules, des de les cèl·lules mare embrionàries a les cèl·lules molt especialitzades per combatre infeccions, a més de fabricants d'anticossos.

El procés de desenvolupament de la sang és ben conegut. Les cèl·lules mare es divideixen per produir cèl·lules més especialitzades, que maduren i s'especialitzen encara més per formar la gran varietat de cèl·lules de la sang que necessitem per a mantenir-nos sans. Tots aquests diferents tipus de cèl·lules comparteixen les mateixes instruccions genètiques codificades dins del seu ADN, amb uns pocs talls i canvis a les cèl·lules que produeixen anticossos per a combatre infeccions. No obstant això, cadascuna utilitza un conjunt de gens lleugerament diferent. Estan marcats amb l'equivalent de "pòstits" moleculars coneguts com a marques epigenètiques, que ajuden les cèl·lules a detectar si certs gens han de ser activats o desactivats.

Cada tipus de cèl·lula sanguínia tindrà un patró únic de marques, creant una mena d'"empremta" epigenètica. Juntament amb els seus col·laboradors, Ivo Gut, director del Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG) del Centre de Regulació Genòmica (CRG), es va proposar fer-ne un catàleg detallat de tots. Això es va fer com a part del programa Blueprint finançat per la UE, un ambiciós projecte de col·laboració amb l'objectiu de traçar les marques epigenètiques en tota la família de tipus de cèl·lules sanguínies.

Potser la part més difícil del projecte va ser rastrejar mostres de tots els diferents tipus de cèl·lules. Els investigadors van reunir sang del cordó umbilical ple de cèl·lules mare fetals, van recollir cèl·lules mare de la medul·la òssia, classificaren diverses cèl·lules de la sang que corria per les venes de voluntaris adults, i fins i tot extraguieren cèl·lules immunes d'amígdales extirpades quirúrgicament. Mentre que alguns tipus de cèl·lules són molt comunes i fàcils de purificar -com ara les cèl·lules immunes a la sang-, d'altres, com ara les cèl·lules mare embrionàries de la medul·la òssia, són extremadament

rars i difícils de trobar. Finalment, van acabar amb més de cent mostres en total, abastant uns quants exemples diferents de cada un dels quaranta tipus de cèl·lules o més, a més de mostres dels cinc càncers diferents de la sang.

Per l'estudi de les empremtes, Gut i el seu equip es van centrar en una marca epigenètica coneguda com metilació de l'ADN. Aquesta és una etiqueta química petita posada a l'ADN, canviant la citosina (la lletra 'C' al codi genètic) en metilcitosina (meC). L'equip va utilitzar les últimes tècniques per a escanejar a través de tot l'ADN de cada tipus de cèl·lula, observant acuradament la distribució de C i meC en tot el genoma.

La comparació de totes aquestes empremtes epigenètiques va revelar alguns patrons curiosos. Per començar, les cèl·lules immunes es divideixen a grans trets en dues "famílies" (o llinatges): cèl·lules limfoides i mieloides. Gut i el seu equip van trobar uns arranjaments molt característics i gairebé "oposats" de les marques epigenètiques en les cèl·lules limfoides i mieloides. Com que la metilació de l'ADN està estretament vinculada a la forma en què l'ADN s'empaqueta -que afecta com n'és, d'accessible, per a la maquinària cel·lular per a la lectura dels gens-, aquest descobriment suggereix que els gens es poden empaquetar de formes distintives en cada un d'aquests llinatges. També van detectar que els nivells de metilació de l'ADN en cèl·lules limfoides (limfòcits) tendien a reduir-se a mesura que s'especialitzaven i maduraven, el qual reflecteix els canvis subjacents en els patrons d'activitat dels gens.

A més, la meC es troba generalment en llocs especials del genoma conegut com a dinucleòtids CpG, en què la citosina (C) i la guanina (G) es presenten un al costat de l'altre, sovint en llargues cadenes repetides. Gut va detectar patrons específics de meC que apareixien en altres llocs en certs tipus de cèl·lules, no només als llocs CpG. Això també podria reflectir els canvis en l'activitat del gen i/o empaquetament d'ADN a mesura que les cèl·lules maduren d'un tipus a un altre.

Finalment, comprendre en detall les diferències en les marques epigenètiques entre tipus de cèl·lules és crucial quan es tracta de leucèmia i limfoma, els càncers que afecten la sang. Cada tipus de cèl·lula pot donar lloc a un tipus diferent de càncer amb les seves pròpies característiques, que caldrà tractar d'una manera particular. Per veure si podien escatir el responsable del càncer d'un pacient determinat, Gut i el seu equip van analitzar mostres de cinc tipus diferents de càncer de la sang -tres de cèl·lules limfoides i dues de les cèl·lules mieloides- i les van comparar amb les empremtes de cèl·lules sanes.

Tot i que que els patrons de metilació de l'ADN en les cèl·lules de càncer estan força alterats (com era d'esperar), encara segueixen les tendències generals observades en les empremtes epigenètiques dels seus homòlegs sans. En el futur, això podria conduir al desenvolupament de proves moleculars (conegudes com a biomarcadors) que podrien ajudar els metges a diagnosticar el tipus de càncer de la sang d'un pacient determinat amb més precisió i ajudar-los a seleccionar el millor tractament. I com que tenim a l'abast nous fàrmacs que poden alterar els patrons de metilació de l'ADN, aquesta informació també podria revelar si tal tractament podria ser beneficiós.

Havent publicat les seves troballes sobre cèl·lules sanguínies a la revista *Cell Reports*, Gut i el seu equip planegen ara elaborar catàlegs d'empremtes epigenètiques d'altres famílies de teixits relacionats. Una idea és comparar cèl·lules d'intestí sanes amb les de pacients amb diverses malalties inflamatòries de l'intestí incloent-hi la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa.

És important destacar que aquest tipus de recerca és força més que una mera recopilació de dades. "Per a mi, el més gran és que hi ha una connexió amb quelcom que té un benefici per als pacients", diu Gut. "Si puc veure que hi ha un biomarcador que ens informa de si un pacient està patint d'aquesta malaltia i no d'aquella altra, llavors és molt satisfactori. Ha d'haver-hi un propòsit al capdavant, i aquest propòsit ha de ser millorar la qualitat de vida de les persones."



OBRA DE REFERÈNCIA:

Schuyler RP, Merkel A, Raineri E, Altucci L, Vellenga E, Martens JH, Pourfarzad F, Kuijpers TW, Burden F, Farrow S, Downes K, Ouwehand WH, Clarke L, Datta A, Lowy E, Flicek P, Frontini M, Stunnenberg HG, Martín-Subero JI, Gut I, Heath S.
"Distinct Trends of DNA Methylation Patterning in the Innate and Adaptive Immune Systems."
Cell Rep., 17(8):2101-2111 (2016). doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.054.



European Research Council
Established by the European Commission

Investigadors ERC al CRG

STARTING GRANTS



Pedro
Carvalho



Toni Gabaldón



Manuel Irimia



Fyodor
Kondrashov



Manuel
Mendoza



Gian Gaetano
Tartaglia

CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner



Toni Gabaldón

ADVANCED GRANTS



Roderic Guigó



Vivek
Malhotra



Luis Serrano



James Sharpe



Juan
Valcárcel

SYNERGY GRANT



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 quatre àrees principals: regulació gènica; cèl·lules mare i càncer; biologia cel·lular i del desenvolupament; bioinformàtica i genòmica; i biologia de sistemes. Des de l'1 de juliol de 2015, el Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG-CRG) és part d'aquesta estructura de recerca.

BIOINFORMÀTICA I GENÒMICA

Els aspectes científics més destacats del programa el 2016 inclouen el descobriment que l'esdeveniment simbiòtic que condueix a l'aparició de les mitocondries es va produir més tard en l'evolució de les cèl·lules eucariotes que no es pensava fins ara, l'exploració sistemàtica del paisatge adaptatiu de la proteïna de fluorescència verda de l'*Aequorea victoria* (avGFP) mitjançant el mesurament de la fluorescència de desenes de milers de genotips derivats, el desenvolupament de mètodes per predir les interaccions entre proteïnes i ARN llargs no codificants, i el descobriment d'un nou enfocament per a reduir l'activitat tòxica de les expansions de repetició de trinucleòtids en malalties de poliglutamina.

Diversos grups del programa van participar en una sèrie de projectes genòmics, incloent-hi l'olivera, el linx i la mongeta, en què compartim el lideratge, com també en el primer genoma d'*Arabidopsis* assemblat per completar els cromosomes utilitzant PacBio.

El programa ha continuat implementant i donant suport al European Genome-phenome Archive (EGA) en col·laboració amb el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) i el Barcelona Supercomputing Center-Centro Nacional de Supercomputación (BSC-CNS).

Xavier Estivill ha estat al capdavant de la iniciativa genòmica personal a Qatar.



Roderic Guigó

Coordinator



Vivek Malhotra
Coordinador

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 dels teixits. El programa està format 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 òrgànuls), 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 també és membre del Consell Assessor de Ciència, Tecnologia i Innovació de la Secretaria Espanyola de Recerca, Desenvolupament i Innovació. El 2016, Pedro Carvalho va ser contractat com a professor EP Abraham a la Dunn School of Pathology de la Universitat d'Oxford. El programa va contractar dos nous líders del grup: Verena Ruprecht (de l'IST Viena), interessada en la dinàmica de cèl·lules i teixits, i Elvan Boke (de la Universitat de Harvard) que treballa en el mecanisme de la biologia dels oòcits i la dormició cel·lular. El departament va publicar una sèrie de documents de gran importància l'any 2016. No obstant això, la publicació de Santos i els seus col·legues, mereix una atenció especial (Santos *et al.*, *J. Cell Biol.* 2016). En aquest article, els autors descriuen la identificació d'una proteïna, TALI, requerida per a l'exportació de les partícules de lipoproteïnes amb ApoB en el reticle endoplasmàtic. Les lipoproteïnes ApoB són necessàries per a la transferència de lípids de la dieta des de l'intestí prim i el fetge cap a altres teixits del cos. La identificació de TALI és important per a la comprensió del mecanisme de control de l'homeòstasi del colesterol i dels lípids de la dieta en la circulació.



Juan Valcárcel
Coordinador

REGULACIÓ GÈNICA, CÈL·LULES MARE I CÀNCER

L'any 2016, va ser testimoni de la sortida de Bill Keyes i el seu grup, que ha aconseguit una posició de científic sènior a l'Institut de Génétique et de Biologie Molleculaire et Cellulaire (IGBMC) a Estrasburg. Durant el seu temps al CRG, Keyes i el seu equip van ser notícia de portada per descobrir que el procés de senescència cel·lular, abans considerat un mecanisme relacionat amb l'envelliment i defensa contra l'activació d'oncogens, és important tant durant el desenvolupament normal i per facilitar la plasticitat cel·lular i la regeneració de teixits. Trobarem a faltar en Bill i el seu grup i els desitgem el millor en la seva nova etapa a França.

La investigació en el Programa va aportar altres treballs importants en una àmplia varietat de camps el 2016. El grup de Miguel Beato va demostrar que l'enzim NUDIX5 genera ATP en el nucli de les cèl·lules de càncer de mama a partir del pirofosfat i ADP-ribosa, aquest últim derivat de la hidròlisi de poli(ADP-ribosa) emmagatzemada en proteïnes PARilacionades. Això és important en el compliment dels requisits d'alta energia de remodelació de la cromatina després de l'estimulació hormonal. Cada vegada és més clar que l'organització tridimensional de la cromatina estableix una empremta per a la regulació de gens i la identitat de la cèl·lula, i la tasca del grup de Thomas Graf ha revelat que aquest paisatge, en efecte, s'altera progressivament durant la reprogramació cel·lular, acompanyat per l'expressió de factors de transcripció i epigenètics que generen cèl·lules *d'elit* particularment aptes per a l'adquisició de pluripotència. L'equilibri entre l'activació de gens i la repressió és clau per a l'homeòstasi de les cèl·lules pluripotents, i el grup de Luciano Di Croce va descobrir que una interacció entre les proteïnes EPOP i Elongin BC en ubicacions genòmiques que poden ser actives o reprimides en les cèl·lules mare és crucial per a mantenir aquest equilibri. Il·lustrant també la importància del context genòmic, el treball al laboratori de Guillaume Filion va establir de forma elegant que la reactivació del virus VIH-1, integrat en el genoma de les cèl·lules hoste en estat latent, pot explicar-se per la proximitat del lloc d'integració viral a partir de potenciadors de transcripció cel·lular. La regulació gènica post-transcripcional està emergint com un factor clau en la progressió del càncer, i el treball al laboratori de Fátima Gebauer identificà la proteïna d'unió a l'ARN UNR com a regulador de la traducció de l'ARNm dels gens



essencials per a la metàstasi de les cèl·lules canceroses del melanoma, el que revela un nou objectiu potencial per a la intervenció terapèutica. Finalment, els avenços en la reprogramació cel·lular a través de la fusió de cèl·lules al laboratori de Pia Cosma ofereixen una encoratjadora esperança per a les teràpies cel·lulars, incloent-hi la regeneració dels fotoreceptors en models de ratolí de la regeneració de la retina i el rescat funcional de la pèrdua de neurones dopaminèrgiques en un model de ratolí de la malaltia de Parkinson.

BIOLOGIA DE SISTEMES

Els grups de recerca en el programa de Biologia de Sistemes abasten una àmplia gamma de temes: des de xarxes reguladores de gens dinàmiques a neurociència de sistemes, i empenen una àmplia gamma de sistemes model per a abordar aquestes qüestions, incloent-hi procariotes, línies cel·lulars, *C. elegans*, drosòfila i ratolins. Subjacent a aquesta diversitat, però, hi ha els objectius comuns de combinar la recollida de dades sistemàtica i quantitativa, usant models computacionals, anant més enllà de les descripcions moleculars i arribant a una comprensió dinàmica més profunda de processos biològics complexos. Per aconseguir aquests objectius, el programa és fortament interdisciplinari, i comprèn una gran proporció de físics, matemàtics i informàtics, a més de biòlegs. D'aquesta manera, el programa aborda temes com ara: transducció de senyals, xarxes reguladores de gens, patrons multicel·lulars, quimiotaxi, neurociència de sistemes, l'evolució de les xarxes, i l'impacte del soroll estocàstic en tot l'organisme. Contribuïm als esforços de formació del CRG amb la Systems Biology Summer School que fem cada any, i que el 2016 es va centrar en la teoria i la pràctica de la "modelització de cèl·lules completes" a un grup de joves investigadors seleccionats internacionalment.

Com de costum, destacats científics del programa van cobrir una àmplia varietat de projectes. El grup de Matthieu Louis va utilitzar imatges d'alta resolució de microscòpia electrònica per a aconseguir el primer diagrama complet del circuit neural primari (el lòbul antenal) que processa els senyals enviats per les neurones sensorials olfactivas en el cervell de la larva, mentre que el grup de Mara Dierssen va descobrir nous mecanismes d'aprenentatge i memòria en ratolins, i ha aconseguit el primer intent reeixit en el tractament del deteriorament cognitiu en pacients amb discapacitat intel·lectual. El grup de Ben Lehner va trobar que l'augment de l'expressió de proteïnes pot causar toxicitat cel·lular a través d'una separació de fase líquida depenent de la concentració, i també va elucidar les regles i l'impacte de la degradació de l'ARNm antisentit en els càncers humans, mentre que l'equip de Luis Serrano va aportar proves preliminars per a l'ús potencial de *Mycoplasma pneumoniae* com a vehicle per a la vacunació i el tractament de malalties infeccioses. El grup de Manuel Irimia va mostrar que un interruptor regulador que controla l'empalmament alternatiu és al nucli de les cèl·lules animals pluripotents; i, finalment, a través d'una combinació d'embriologia experimental en esciliorínids i simulacions dinàmiques per ordinador, el grup de James Sharpe va revelar que el sistema de Turing de WNT-BMP, que forma els dits en els mamífers, també controla els patrons esquelètics en peixos cartilaginosa - demostrant d'aquesta manera una profunda homologia genètica conservada a través de la transició evolutiva d'aletes a extremitats.



James Sharpe
Coordinador



Ivo Gut
Director

CNAG-CRG

El 2016 va ser un altre any productiu i reeixit per al CNAG-CRG. Vam prosseguir el nostre full de ruta estratègic per oferir el millor suport possible als nostres col·laboradors en els seus projectes de recerca. Són àrees d'especial atenció les de recerca entorn del pacient, com ara en malalties rares i càncer. Des del punt de vista de l'aplicació, hem ampliat la nostra experiència en l'anàlisi unicel·lular, epigenòmica, tècniques translacionals i la integració de la informació demogràfica.

L'any va ser testimoni de grans assoliments. Vam dur el nostre sistema de qualitat al següent nivell a través de l'acreditació ISO17025: 2005 amb l'objecte de l'anàlisi d'ADN / ARN per seqüenciació massiva (NGS) per l'Entitat Nacional d'Acreditació espanyola, ENAC. La nostra acreditació ISO17025: 2005 cobreix el laboratori i l'anàlisi de dades. Això ens posa en la posició única d'haver-ho aconseguit amb un abast tan ampli. Som una de les poques instal·lacions d'NGS amb acreditació i la capacitat per oferir-la tant per a projectes de recerca acadèmica com d'aplicació clínica. Ara estem treballant amb els serveis clínics de diversos hospitals per a medicina personalitzada.

El 2016, vam començar a actualitzar el nostre parc de seqüenciadors. Es va rebre i posar en marxa el primer HiSeq4000 d'Illumina. El nostre treball en el seqüenciador Oxford Nanopore ha assolit un nivell idoni que ara fa que puguem oferir-lo als nostres col·laboradors. Els seqüenciadors de nanoporus proporcionen un tipus ortogonal de seqüència a la seqüenciació de lectura curta d'Illumina. Les seqüències dels nanoporus poden arribar longituds de lectura de diversos 10s kb. Aquest tipus de dades es pot aplicar perfectament en combinació amb seqüències curtes d'Illumina en projectes d'assemblatge ex novo. N'estem investigant l'ús en projectes en què els genomes estan fortament reorganitzats, com en càncer i altres projectes interessants.

El projecte finançat per la UE BLUEPRINT va concloure el 2016 amb la publicació d'una sèrie de 41 articles científics en el marc de l'IHEC en revistes del grup Cell Press i altres revistes d'alt impacte. Aquests treballs informen sobre la relació de les descripcions epigenètiques completes de les cèl·lules del sistema immunològic i les situen en el context de diferents malalties. També descriuen les eines que s'han desenvolupat per capturar tot el contingut dels perfils epigenètics. El CNAG-CRG jugà un paper clau en aquest esforç seqüenciant i analitzant gairebé 200 metilomes genòmics complets. La base de dades RD-Connect, desenvolupada al CNAG-CRG, es va posar aquest any a disposició dels investigadors del European International Rare Disease Research Consortium per a proves. La base de dades va ser molt lloada pels provadors beta. El servidor RD-Connect es va instal·lar cap a final de l'any.

Diversos dels nostres projectes ex novo d'acoblament i anotació es van publicar aquest any, en particular el del linx ibèric, el turbot i l'olivera. El linx ibèric és un felí en perill greu d'extinció. La seqüenciació anotada del genoma permet afinar els esforços de conservació d'aquesta espècie, dels que en queden menys de 200 exemplars. Amb el finançament de la Fundació Emilio Botín, hem seqüenciat una olivera que té més de mil anys d'antiguitat, l'organisme viu més antic mai seqüenciat. Aquesta informació genètica ajudarà les oliveres en el seu desenvolupament i en la protecció contra infecció. Investigadors del CNAG-CRG i el CRG han col·laborat en diversos dels grans projectes d'iniciativa; l'any 2016 van prosseguir o es van iniciar projectes de vuit PI diferents del CRG.

La medicina personalitzada és gairebé aquí, i l'anàlisi del genoma és la seva principal eina, ja que proporciona una resolució sense precedents per al diagnòstic dels pacients. En el futur, és clar que el CNAG-CRG jugarà un paper clau en la posada en pràctica de la medicina personalitzada en l'assistència sanitària. La nostra plataforma de seqüenciació, la sofisticació en l'anàlisi de dades i bases de dades perquè les dades genòmiques siguin més usables ens situen en una posició privilegiada per donar suport en aquesta tasca monumental.





Dades i xifres *

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

Publicacions



Publicacions Totals

279



Mitjana Factor d'Impacte

8,9



Publicacions 1r Quartil

83%



Factor d'impacte sobre 10

69

Publicacions amb Factor d'Impacte superior a 10 (març 2017)

Finançament (M€)



Finançament Total

44

35,7

CRG

8,3

CNAG-CRG



Finançament Extern

18,1

14,2

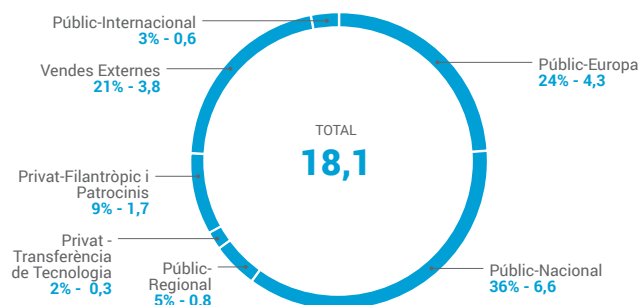
CRG

3,9

CNAG-CRG



Finançament Extern per Origen



Nota: Aquest gràfic inclou els fons competius aconseguits durant 2016 i pendents de resolució final o del conveni de l'ajut a 31/12/2016.

Projectes



Projectes i Xarxes Actius

148



Projectes ERC Actius

15



Ajuts Postdoctorals Actius

33



Projectes Europeus Coordinats Actius

8



(concedit el 2016)

(concedit el 2016)



Pressupost Total (8 projectes)

36,4M€



Pressupost Total CRG (8 projectes)

8,8M€



Institucions Participants

49

(inclosos 17 socis industrials)



Personal



Total

519

* EJC, equivalent jornada completa: 500,7



Programes de Recerca

332



Serveis Científicotècnics

35



Administració i Suport Científic

77



Personal CNAG-CRG

75



Grups de Recerca

29

+

1

grup afiliat del CNAG-CRG



Serveis Científics

SERVEIS CIENTÍFICOTÈCNICS

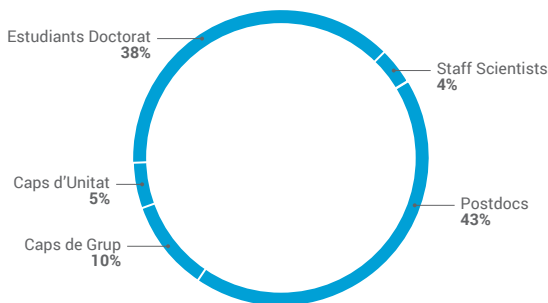
9

PLATAFORMES TECNOLÒGIQUES

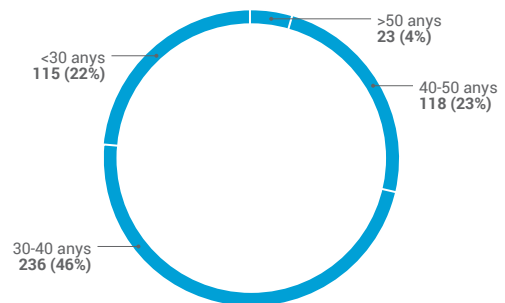
2

European Genome-phenome Archive (EGA) i Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG)

Categories de Recerca



Edat



Internacionalitat

43

nacionalitats representades

60%

Caps de Grup + Caps d'Unitat

58%

Estudiants de Doctorat

74%

Investigadors/es Postdoctorals

63%

Total Personal de Recerca

Gènere



Dones ponents convidades

32%

una millora de gairebé el 10% comparat amb 2015



Dones per Categories Professionals

21%

Caps de Grup

31%

Caps d'Unitat

50%

Staff Scientists

43%

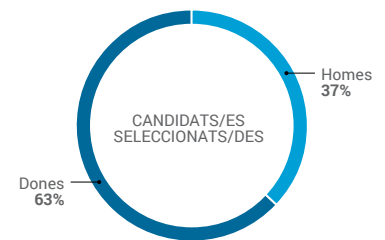
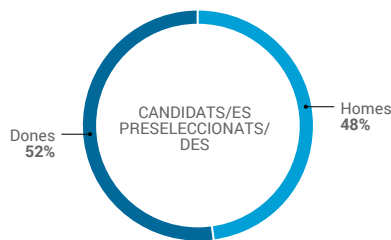
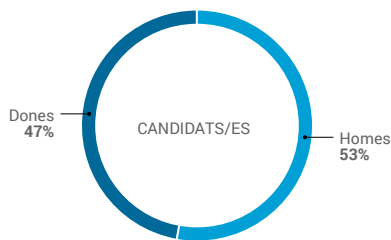
Postdocs

46%

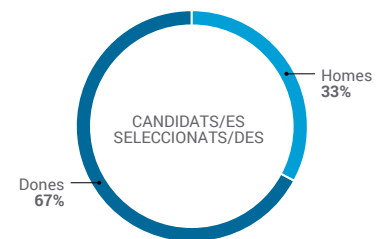
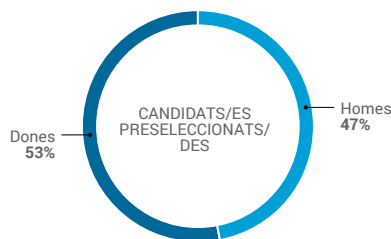
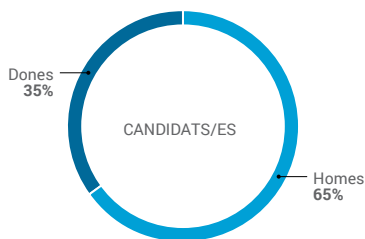
Estudiants Doctorat



Processos de Selecció per a Posicions Científiques



Processos de Selecció per a Posicions de Cap de Grup



Formació avançada



Tesis Doctorals Llegides

31



Courses@CRG

8

(cursos internacionals)
Participants: 155



Desenvolupament Professional

13

(cursos interns)
Participants: 210



Cursos d'Innovació

2

Participants: 23



Esdeveniments



Simposis/Congressos Internacionals

10



Seminaris d'Alt Nivell

152

Desenvolupament de tecnologia i negoci



Noves Tecnologies Identificades en procés d'Avaluació

35



Dossier de Patents

8



Acords Signats amb Empreses el 2016

18



Projectes Gestionats en procés de Valorització

7

Alumni



Investigadors/es Principals Júnior que han aconseguit Posicions Acadèmiques Sènior

100%



Investigadors/es Postdoctorals que es convertiren en Investigadors/es Principals en sortir del CRG

11%



Estudiants de Doctorat que es convertiren en Investigadors/es Postdoctorals en sortir del CRG

44%

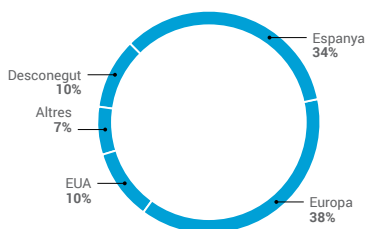
i

23%

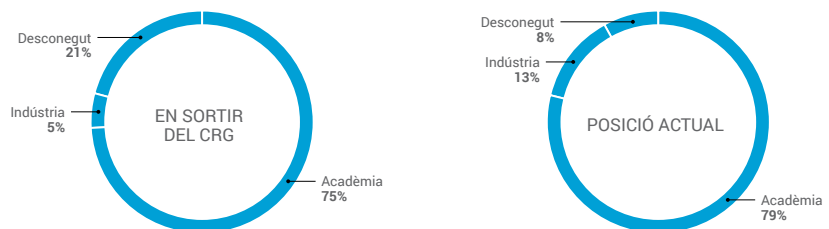
si es consideren les seves posicions actuals



Alumni treballant a Espanya, Europa i EUA (%) *



Alumni treballant a l'acadèmia, la indústria i d'altres (%) *



* les dades inclouen només el personal de recerca

Comunicació, divulgació i educació científiques

RELACIONS AMB ELS MITJANS



Aparicions en Mitjans

3.718

452

Escrits

2.776

Online

428

Blogs

27

Ràdio

35

TV



Valor de les Aparicions en Mitjans

24.835.432,78€

Valor reportat per l'empresa especialitzada Acceso

XARXES SOCIALS



Seguidors Twitter

6.796

@CRGenomica

1.285

@cnag_eu



Facebook
(‘M'agrada’ a la pàgina)

2.851



Seguidors LinkedIn

2.162

CRG

1.268

CNAG-CRG



Visualitzacions
Canal YouTube

119.003

DIVULGACIÓ I EDUCACIÓ CIENTÍFIQUES



Activitats Organitzades

185



Categories d'Activitats Organitzades

39



Públic Beneficiari Total

11.898

8.554

Escoles i Estudiants

40

Professors/es

100

Bibliotecaris/àries

3.204

Públic General

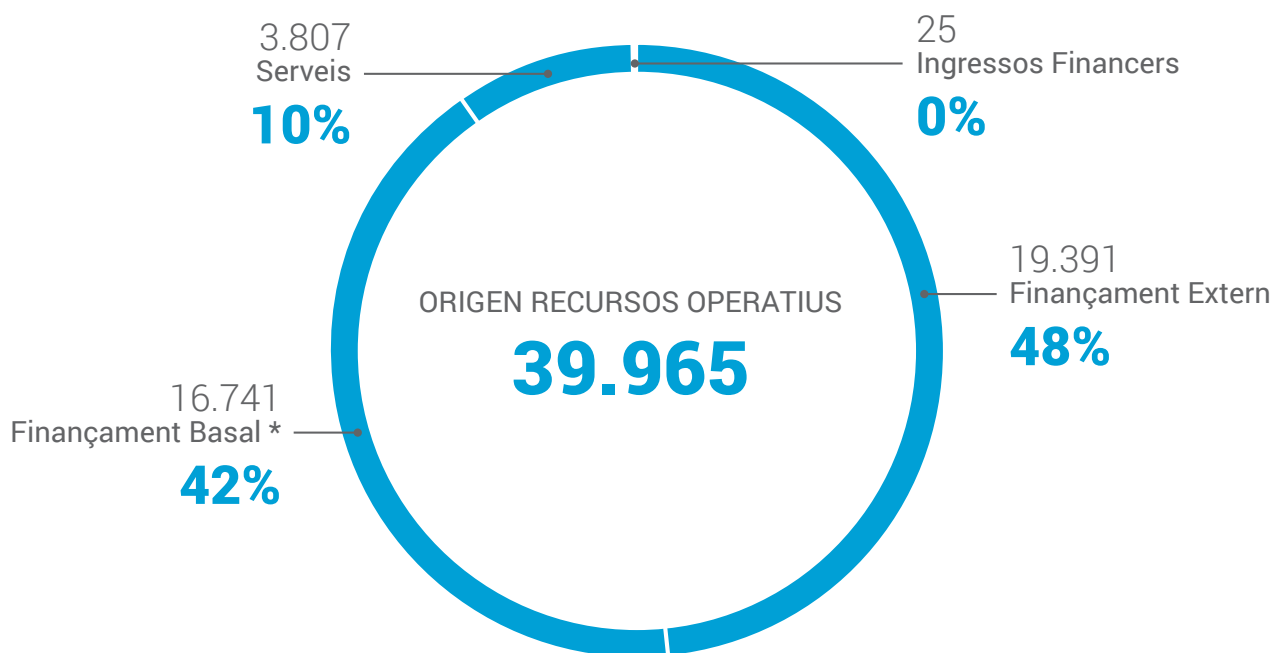




Informe financer

Origen i Destinació dels Recursos Operatius

ORIGEN RECURSOS OPERATIUS EN MILERS D'EUROS



* El Finançaent Basal inclou
Generalitat de Catalunya
Ministerio de Economía, Industria y Competitividad
Instituto de Salud Carlos III

DESTINACIÓ RECURSOS OPERATIUS EN MILERS D'EUROS





Agraiments

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

Membres del Patronat

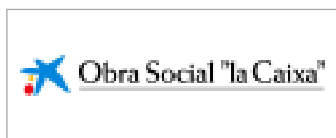


Finançadors públics



Nota: Els fons FEDER i FSE han estat instrumentals en els últims anys a través de diferents sistemes de finançament i en una varietat d'activitats en suport de la nostra recerca i per mantenir les nostres infraestructures en l'avantguarda de la tècnica.

Finançadors Privats



OBRA SOCIAL "LA CAIXA"

La Fundació Bancària "la Caixa" dona suport a diverses iniciatives clau al CRG, com ara el Programa Internacional de Doctorat des del 2008 i altres activitats científiques i de divulgació des del 2014: l'associació entre el CRG i el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) per a gestionar conjuntament el European Genome-phenome Archive (EGA), i la primera iniciativa de ciència ciutadana del CRG 'Treu la Llengua' ('Saca la Llengua').

A la primera meitat de 2016, la Fundació va decidir finançar generosament la segona edició de 'Treu la Llengua', que va començar a l'octubre de 2016 i té com a objectiu entomar nous reptes, arribar al públic i recollir mostres de diferents poblacions.



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



FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundació Ramón Areces 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.



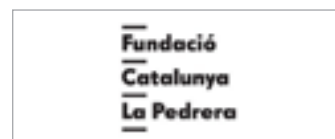
FUNDACIÓ BANC SABADELL

La Fundació Banc Sabadell dóna suport a l'exposició itinerant de fotografia científica, engegada l'any 2013, **"Tree of Life. La complexitat de la vida: des de la cèl·lula a un organisme viu"**. Es va exposar per primera vegada a Alella (Maresme), i posteriorment a Alacant i Barcelona (al Palau Robert) el 2014; i a la Delegació del Govern de la Generalitat a Girona el 2015. L'exposició també va formar part de la celebració de la "Nit de la Recerca" al CCCB de Barcelona i de la Jornada de Portes Obertes al Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona el 2015. L'exposició ha atret més de 20.000 visitants. El novembre de 2016, l'exposició es va presentar al Centre Cívic Urgell, de Barcelona.



FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

Fundació Catalunya-La Pedrera dóna 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), un projecte de l'edició de 2014 sobre "Les malalties del cor" (Gian G. Tartaglia) i dos projectes de l'edició de 2016 sobre "Lesions medul·lars i cerebrals adquirides" (Marc Martí-Renom i Mara Dierssen).





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 dóna 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. El projecte va acabar amb èxit en el decurs del 2016.



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 Sisley-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.



ZIMIN FOUNDATION

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



FUNDACIÓ BBVA

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



FUNDACIÓ OLGA TORRES

El 2014, la FOT concedí una beca de 60.000 euros al projecte de Holger Heyn (CNAG-CRG) titulat "Systems Colorectal Cancer Genomics", a realitzar entre 2015 i 2016. L'objectiu del projecte és realitzar un estudi multidimensional de tot el genoma i la integració sistemàtica de dades de les dades mutacionals, epigenètiques, transcripcionals i clíniques de mostres de càncer colorectal primari per a identificar mutacions cancerígenes en contextos no codificants amb impacte regulatori de l'activitat del gen del càncer.



THE VELUX FOUNDATIONS

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



SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

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



Patrocinadors





Visita la versió completa a:
annualreport2016.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 2016:
annualreport2016.crg.eu

Membres del Patronat:



Membre de:

