

20

Memoria Anual

RESUMEN EJECUTIVO

17

© CRG 2018

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

TEXTO Y GRÁFICOS: Científicos del CRG, Miembros del equipo de Administración del CRG,
Kat Arney, Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas

DISEÑO GRÁFICO: Ondeuev Comunicació S.L.

FOTOGRAFÍA: Ivan Marti, científicos del CRG

VÍDEO: Adrià Sunyol

DEPÓSITO LEGAL: B 17125-2018

Contenidos

PRÓLOGO	4
DESTACADOS INSTITUCIONALES	6
DESTACADOS CIENTÍFICOS	16
Hogar dulce hogar	17
Nadar en un mar de virus	19
Ultracongelación	21
Pásalo	23
Clasificar	25
De acuerdo, ordenador	27
Desempaquetando el genoma	29
Investigación y Servicios Científicos	32
Investigadores ERC en el CRG	37
DATOS Y CIFRAS	38
INFORME FINANCIERO	44
AGRADECIMIENTOS	46



Prólogo

Este año, el 10 de abril, tuvo lugar finalmente la firma oficial del acuerdo para el establecimiento de una nueva subsección del EMBL en Barcelona. Después de más de 20 años, el EMBL ha abierto una nueva subsección en el PRBB en Barcelona, adyacente al CRG. Esto mejorará la visibilidad internacional del PRBB y creará, junto con la Unidad de Microscopía Óptica Avanzada del CRG, una instalación líder en imagen en Europa.

Uno de los hechos más importantes que sucedieron en 2017 fue la creación de una red entre todos los institutos y unidades universitarias españolas distinguidas con los premios de excelencia Severo Ochoa y María de Maeztu. Esta alianza (SOMMa, <http://somma.es/>) se ha creado con el fin de promover la excelencia española en investigación y para mejorar su impacto a escala nacional e internacional. De hecho, el CRG es el órgano que preside dicha alianza.

Por lo que respecta a la ciencia, durante el año se llevó a cabo la evaluación del programa de Bioinformática y Genómica. La valoración fue excelente y propició la continuidad y el refuerzo de la bioinformática en el CRG.

En 2017, tres de nuestros jóvenes investigadores principales pasaron a ocupar cargos en senior en otros institutos. Matthieu Louis está ahora en el Departamento de Biología Molecular, Celular y del Desarrollo de la Universidad de California, en Santa Bárbara, en Estados Unidos; Fyodor Kondrashov está en el Departamento de Genómica Evolutiva del Instituto de Ciencia y Tecnología (IST Austria), en Klosterneuburg, Austria, y Manuel Mendoza es jefe de grupo del Instituto de Genética, Biología Molecular y Celular (IGBMC) en Estrasburgo, Francia. Finalmente, James Sharpe se trasladó del CRG para convertirse en el director de la nueva sede del EMBL en Barcelona. Estamos enormemente satisfechos de que todos ocupen cargos excelentes, un hecho que demuestra el éxito del CRG en la formación y la promoción de jóvenes científicos. A principios de 2017, Elvan Boko y Nicholas Stroustrup, que anteriormente trabajaban en la Harvard Medical School de Estados Unidos, se unieron al CRG.

También a lo largo de ese año, y de acuerdo con nuestro plan estratégico, hicimos cambios en la forma de contratar nuevos investigadores principales. Por primera vez, anunciamos plazas no adscritas a ninguno de los programas relativos a los principales temas de investigación de nuestro plan. Tuvimos más de 150 solicitudes y, tras la selección y las entrevistas, contratamos a dos nuevos investigadores

principales: Eva Novoa, del Instituto Garvan de Investigación Médica de Australia, y Arnau Sebe-Pedros, del Weizmann Institute en Israel, que llegarían al CRG en 2018 y 2019, respectivamente.

En cuanto a la financiación, el CRG sigue atrayendo fondos competitivos. Cabe mencionar que fuimos galardonados por segunda vez como Centro de Excelencia Severo Ochoa, distinción con una validez de cuatro años que otorga el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Asimismo, cuatro grupos entraron a formar parte de dos plataformas tecnológicas nacionales clave de bioinformática (Guigó, Gabaldón, Gut) y proteómica (Sabidó), con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). A escala europea, además de numerosos proyectos colaborativos, es importante destacar dos ayudas: una Starting Grant del ERC (Boke) y una prueba de concepto del ERC (Valcárcel), esta última orientada a probar el potencial terapéutico de nuevos reactivos para la terapia del cáncer de pulmón. En el ámbito internacional, Roderic Guigó obtuvo dos nuevas ayudas a la investigación, procedentes de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EEUU.

El CRG apoya a la ciencia abierta y, en este sentido, es importante mencionar el proyecto de la UE liderado por el CRG: ORION. Se trata de una nueva iniciativa para promover cambios institucionales en la financiación de la investigación y en las organizaciones para hacerlas más receptivas a las necesidades de la sociedad y abrazar los principios de la ciencia abierta.

Cabe subrayar que el CRG no sería un lugar tan atractivo sin el apoyo profesional y excelente de sus diferentes departamentos de administración que, a pesar de la enorme carga, han conseguido crear un fantástico ambiente para trabajar. Más en concreto, una de las recomendaciones clave del grupo de expertos externo en 2016, el proyecto de "gestión de procesos empresariales", se implementó durante el año pasado con el objetivo de evaluar y mejorar el rendimiento y la eficacia de la administración y, por lo tanto, permitir la mejora continua de los departamentos.

En un año lleno de retos, por primera vez hemos hecho frente a la salida de muchos grupos al mismo tiempo, hemos tratado con una crisis política a escala nacional y autonómica y la condición de deducibilidad de nuestro IVA ha entrado en controversia, con un importante impacto financiero y una gran incertidumbre. Gracias al apoyo de todo nuestro personal, hemos minimizado el impacto de estos retos y hemos asegurado el apoyo y el éxito de todos nuestros investigadores principales. El CRG sigue siendo un lugar ideal para hacer ciencia y tenemos antes nosotros oportunidades y proyectos emocionantes con vistas al año 2018.



Luis Serrano
Director



Destacados Institucionales



Administración

El equipo administrativo (incluyendo el CNAG-CRG) incluye miembros de 10 países diferentes y, en 2017, ha prestado apoyo esencial y específico a la comunidad del CRG de acuerdo con las prioridades definidas en el plan estratégico 2017-2021 y el plan de acción anual del instituto.

Una de las recomendaciones clave del panel externo, el proyecto de "gestión de procesos de negocio", se implementó durante el año pasado con el objetivo de evaluar y mejorar el rendimiento y la efectividad de la administración y, por lo tanto, permitir una mejora continua entre los departamentos. Continuaron o se iniciaron algunas actividades para fomentar el espíritu y el desarrollo del equipo, e iniciativas de conciliación entre la vida laboral y personal del grupo, incluyendo la jornada de administración con trabajo de grupo sobre el tema de la innovación (dibujos, presentaciones breves, lluvia de ideas conjunta y actividades científicas), el programa de teletrabajo, evaluaciones anuales de rendimiento y actividades de "ciencia fácil".

El equipo administrativo contribuyó a algunas iniciativas para todo el CRG: la implementación del plan de acción de igualdad de género de LIBRA, la excelencia de RRHH en proyectos de investigación, la primera reunión de la junta de antiguos alumnos en Barcelona, la contratación de nuevos investigadores principales (PI) y la partida fluida de varios grupos de investigación. Esta última coincidió con un aumento significativo de PI júnior que abandonaban el instituto, tal como está previsto en la política de rotación científica. En el contexto del establecimiento de la asociación local entre el CRG y el EMBL y con el apoyo financiero del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad español, el equipo administrativo asesoró y prestó apoyo en la recientemente creada sede del EMBL de Barcelona en asuntos relativos a las TIC, prevención de riesgos laborales, gestión de instalaciones y compras. Entre las nuevas iniciativas de prevención de riesgos laborales llevadas a cabo en 2017, se encuentra la digitalización de un registro centralizado de bioseguridad para el uso de agentes biológicos, así como la designación de coordinadores de seguridad en los laboratorios como contactos locales cada uno de ellos, lo que asegura el uso adecuado de normas de salud y seguridad en el laboratorio.

Con el objetivo de actuar más allá del CRG, los miembros de la administración siguen compartiendo puntos de vista y se relacionan con otros institutos nacionales y del extranjero, especialmente con institutos de EU-LIFE. Se celebraron localmente mesas redondas en las que los institutos CERCA permitieron el intercambio de conocimientos y buenas prácticas. Más concretamente, la gerente fue ponente invitada en dos ocasiones y presentó la evaluación de la administración llevada a cabo en 2016 por un panel de expertos externos internacionales, por lo que sirvió como modelo para otros institutos nacionales.

Formación Avanzada

La formación avanzada en diferentes etapas profesionales es el núcleo de las actividades del CRG. Tanto para estudiantes de máster y doctorado como para becarios y grupos de investigación júnior, el CRG ofrece un entorno estimulante y enriquecedor, un programa de formación integral y cursos a medida sobre habilidades científicas y transferibles.

PROGRAMAS ACADÉMICOS

El Programa Internacional de Doctorado del CRG es un emblema del compromiso del CRG con la formación, y se caracteriza por una combinación de tutoría y formación científica dedicada a apoyar la independencia y la creatividad. Con sus más de diez años de historia, el programa sigue siendo muy atractivo y competitivo; prueba de este éxito es que recibe cada año **400 solicitudes** de más de **50 países diferentes** y que admite **20-30 estudiantes cada curso**.

En el año 2017, el Programa Internacional de Doctorado siguió atrayendo a jóvenes talentos de todo el mundo financiados por fondos competitivos internos y externos. Además de la **convocatoria del Doctorado del CRG**, junto con el IRB Barcelona, el VHIR y el IDIBAPS, llevamos a cabo un programa de formación en investigación para médicos durante cuatro años, llamado **programa PhD4MD**. El objetivo del programa a largo plazo es formar a la próxima generación de médicos científicos que impulsará la investigación y generará un mayor impacto en los pacientes. Un total de cuatro doctores en medicina se han unido al CRG entre los años 2014 y 2017.

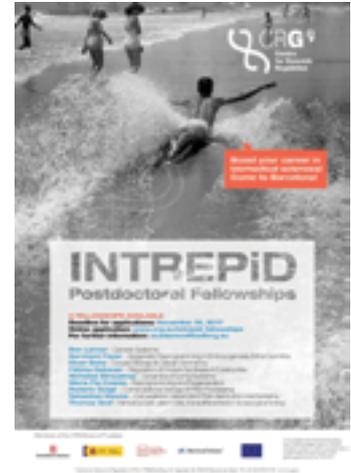
El programa posdoctoral del CRG permite a los jóvenes investigadores trabajar en proyectos muy colaborativos e interdisciplinarios en diferentes grupos y unidades del CRG. Tras conseguir dos rondas de financiación, una en 2009 (**INTERPOD**) y otra en 2014 (**Impulse**), el Programa de Postdocs, ha sido galardonado con una tercera ayuda de la CE a través de Marie Skłodowska-Curie H2020 COFUND Actions para el período 2017-2022 (**INTREPiD**). El tercer programa COFUND permite colaboraciones con otras instituciones académicas y de la industria, por lo que los investigadores posdoctorales pueden establecer y mantener conexiones que resulten útiles en la construcción de sus carreras profesionales más allá del CRG. Varios institutos de investigación, como el Instituto Curie y el Instituto de Investigación de la Vall d'Hebron (VHIR), así como empresas como Novartis y Esteve, se unieron al Programa INTREPiD como socios externos.

El programa **INTREPiD** incluye un currículum de formación dirigido a potenciar habilidades no científicas de los investigadores (por ejemplo, la ética de la investigación, la divulgación y el género en la ciencia) y ofrece un apoyo exclusivo para el desarrollo profesional. La primera convocatoria se abrió en septiembre de 2017 y se seleccionaron seis nuevos miembros.

Por último, la 5ª edición del **Programa Internacional de Prácticas de Verano del CRG** para estudiantes universitarios se puso en marcha en febrero de 2017: se concedieron cinco programas de prácticas para proporcionar a los estudiantes universitarios la oportunidad de investigar en el CRG durante el verano (países de origen: Rusia, Dinamarca, Ucrania, Italia y la República Checa).

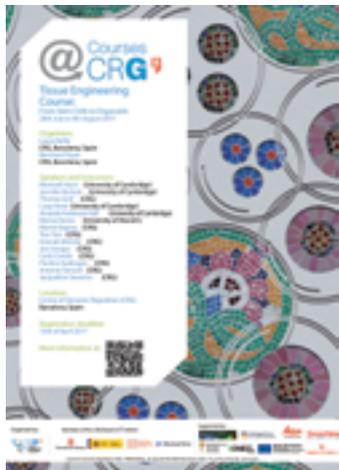
El CRG tiene asimismo varias asociaciones activas con programas de máster para acoger estudiantes para prácticas de investigación: UPF, UB, UPC, Facultad de Ciencias de la Saint-Joseph University (Beirut), MIT (EEUU), etc. Este año hemos aceptado iniciar una nueva alianza con la Universidad de Richmond (EEUU) para acoger a sus estudiantes universitarios en prácticas intensivas de investigación durante el verano del próximo año. Seguiremos explorando otras alianzas para atraer a los mejores investigadores júnior.

El CRG también contribuyó al desarrollo del nuevo **Máster en Investigación Multidisciplinar en Ciencias Experimentales del BIST**, iniciado en octubre de 2017. Fueron dos los estudiantes que obtuvieron una beca para realizar dicho máster en el CRG. Actualmente tiene lugar una nueva edición de este máster.



PROGRAMA DE FORMACIÓN

En 2017 se mejoró el **Programa de formación avanzada del CRG** con varios cursos internacionales de alto nivel en el marco de los Courses@CRG, así como una oferta más amplia de cursos y talleres científicos internos. Como en años anteriores, los cursos organizados por el CRG estuvieron abiertos a las comunidades científicas locales e internacionales y en ellos se impartió formación de alta calidad sobre los últimos avances científicos y las tecnologías más recientes.



En 2017, la Unidad de Formación del CRG organizó e impartió siete **Courses@CRG** de calidad, un curso EMBO y un curso conjunto con el FIMM, a los que asistieron 170 participantes de institutos de investigación de 34 países diferentes, como Argentina, Australia, Israel, las Islas Mauricio, Singapur, Sudáfrica y Estados Unidos.

- Conformación cromosómica (F. Le Dily)
- Proteómica avanzada (E. Sabidó)
- Ingeniería de tejidos: De células madre a organoides (L. Batlle)
- Modelización de células completas (L. Serrano, M. Lluch)
- Nextflow: Genómica in-silico reproducible (P. Di Tommaso, C. Notredame)
- C. elegans: CRISPR, RNAi y genética (B. Lehner)
- CRISPR/Cas9: Herramienta de edición genética (L. Di Croce)
- EMBO- Proteómica dirigida: Diseño experimental y análisis de datos (E. Sabidó)
- Epigenética en investigación clínica y traslacional (L. Di Croce en colaboración con el FIMM y celebrado en Helsinki)

Los Courses@CRG atrajeron el patrocinio/colaboración de Amazon, Bio-Cat, Biogen, IDT, Izasa Scientific, Leica, Nema Matrix, Nikon, Sigma Aldrich, Sonidel, Stem Cell Technologies y Thermo Fisher.

Uno de los puntos clave para el 2017 fue el desarrollo de una amplia cartera de **cursos internos centrados en habilidades científicas y tecnológicas**, así como **habilidades transferibles**, integridad de la investigación y *coaching* profesional. La formación interna ha abierto nuevas oportunidades tanto para los formadores como para los estudiantes. Los técnicos, los estudiantes de doctorado y los investigadores posdoctorales adquirieron experiencia en la enseñanza y el intercambio de conocimientos, así como experiencia con el resto de la comunidad del CRG, al tiempo que los participantes se beneficiaban del amplio abanico de actividades de formación que se ofrecieron durante todo el año (véase más adelante). Los 23 talleres llegaron a todos los niveles de profesionalidad científica, desde los estudiantes universitarios hasta los jefes de grupo, y asistieron a ellos casi 450 participantes procedentes de todos los programas y ámbitos del CRG y CNAG-CRG.

11 talleres científicos y técnicos: A los talleres de Linux, Clúster, Bioinformática, programación en Python y R, y software del clúster asistieron casi 150 participantes del CRG y CNAG-CRG.

En 2017 se implementó una formación de libretas de laboratorio electrónicas (ELN) para todos los estudiantes de doctorado de primer curso del instituto, así como un curso de iniciación sobre Ciencia Abierta e Integridad de la investigación.

Desde mayo de 2017, es obligatorio que todos los nuevos científicos que llegan al CRG realicen un curso en línea sobre Integridad de la investigación. Este curso consta de módulos interactivos, cuestionarios, videos breves y tutoriales sobre ética e integridad de la investigación.

Casi **300 estudiantes del CRG y CNAG-CRG, posdoctorados, técnicos y jefes de grupo** asistieron a 12 cursos de fortalecimiento de las habilidades en comunicación científica, gestión, liderazgo y emprendimiento.

Aprender haciendo es una iniciativa que permite a los investigadores del CRG hacer prácticas en diferentes departamentos de gestión del CRG para obtener experiencia en la gestión de proyectos científicos, la comunicación científica y la organización de eventos y formación para científicos, profesores de secundaria y público en general. Seleccionamos a diez investigadores para los siguientes departamentos: ISA, Comunicación y Ayudas a la Investigación.



Comunicación, divulgación y educación científicas

La misión de Comunicación del CRG es promover y proteger la reputación de excelencia del CRG. Lo conseguimos mediante el desarrollo y la implementación de estrategias claras, coherentes e interesantes diseñadas para potenciar la comprensión pública de nuestra ciencia y nuestro instituto, sus investigadores y el valor que tienen para la sociedad.



La segunda edición del proyecto de ciencia ciudadana **“Saca la lengua”** comenzó a finales de 2016. Este proyecto, incluido dentro del ámbito de la ciencia abierta, es el primer estudio sobre el microbioma bucal, que tiene como objetivo estudiar la huella genética de diferentes comunidades microbianas y explorar una posible relación con las características ambientales o el estilo de vida. Financiado principalmente por la Fundación Bancaria “la Caixa” y el CRG, la segunda edición del proyecto tenía también como objetivo incorporar nuevas variables científicas y puntos focales, así como abordar nuevos retos, llegar a nuevos públicos e involucrar y recoger muestras de diversas poblaciones y pacientes que sufren diferentes enfermedades. Estos objetivos se alcanzaron organizando una nueva ruta por España, ofreciendo nuevas actividades basadas en formatos innovadores y participativos que nos permitieran comprometernos con estos nuevos grupos diana, comunicar nuestra investigación y sus objetivos, y compartir una respuesta sobre el proyecto con los ciudadanos que participan en él y con el público general. Gracias a esta estrategia mejorada, llegamos a 3.700 personas, 34 centros escolares, 13 asociaciones de pacientes y 21 centros culturales.

Durante todo el año, el CRG siguió ofreciendo actividades participativas para el público general y actividades de educación científica. En cualquier caso, algunas de las iniciativas merecen una mención especial. En el marco de una colaboración con la empresa miniPCR y el proyecto “Saca la lengua”, fuimos invitados a participar en el **Festival de Ciencias de Cambridge** de Boston en abril. Fue una experiencia muy enriquecedora y exitosa, y nos dio muchos *inputs* positivos. También iniciamos con éxito un nuevo taller dirigido a los padres, titulado **“Vuestros hijos pueden convertirse en científicos”**, con el objetivo de ofrecer pistas y consejos a los padres con hijos que tienen que decidir cuál será su trayectoria profesional. También participamos en un nuevo proyecto piloto para la educación junto con **mSchools**, titulado **“La complejidad de la vida”**, que consiste en un conjunto de materiales y recursos diseñados para introducir a los estudiantes en el campo de las ciencias de la vida mediante tecnologías móviles. mSchools es un programa multimedia multifacético de mEducation del Mobile World Capital Barcelona, en colaboración con la Generalitat de Cataluña, el Ayuntamiento de Barcelona y la GSMA, que permite a los estudiantes y profesores integrar tecnologías móviles en el aula y ofrece nuevas formas de enseñanza y de aprendizaje que mejoren los logros y las salidas laborales. El CRG también fue uno de los institutos que acogió a estudiantes de la **Barcelona International Youth Science Challenge (BIYSC)**, organizado por la Fundación Catalunya-La Pedrera. El BIYSC es un programa de excelencia internacional de dos semanas que tiene por objetivo estimular el talento científico entre jóvenes de todo el mundo y motivarlos para que sigan con la investigación científica y escojan una carrera en ciencias.

En cuanto a las tareas de formación, el departamento acogió cinco investigadores en prácticas en el marco **del programa interno de aprendizaje basado en la práctica “Learning by Doing”**, que desarrolló pequeños proyectos relacionados con el compromiso público, la educación científica y las relaciones con los medios de comunicación. Durante el año, hemos contribuido asimismo a dos nuevas iniciativas institucionales importantes: **ORION** y **SOMMa**. **ORION** es un proyecto H2020 coordinado por el CRG que se inició en 2017. El tema principal del proyecto es la ciencia abierta, y explora las formas en que las or-





ganizaciones de investigación y financiación de las ciencias de la vida y la biomedicina pueden facilitar el modo de financiar, organizar y hacer investigación. El equipo de Comunicaciones y Relaciones Públicas contribuye a llevar a cabo varias tareas de ORION, en particular el diálogo público y los experimentos científicos con la ciudadanía. En relación con **SOMMa**, es la alianza de los Centros Severo Ochoa y María de Maeztu para promover la excelencia española en investigación y potenciar su impacto social en el ámbito nacional e internacional. La participación de Comunicaciones y Relaciones Públicas en SOMMa se centra en la promoción, la visibilidad y la divulgación de esta alianza.

Durante todo el año, los científicos del CRG se involucraron profundamente en las actividades de los medios de comunicación, en relación con los nuevos avances publicados en revistas de alto nivel, así como en actividades institucionales y de divulgación que permitieron publicar nuevos artículos en medios escritos y en línea, y también participaron en programas de radio o de televisión. El valor económico de estas apariciones en los medios fue de más de 13 millones de euros.

2017 fue igualmente un año muy denso en cuanto a la organización de seminarios, sesiones y simposios científicos internacionales, incluidos los siguientes: **Barcelona NGS'17: Structural Variation & Population Genomics**, coorganizada por la International Society for Computational Biology (ISCB); **Enhancing the Usage of Human Genomics data for the benefit of all. Genotype Tissue Expression, GTEx Project Meeting; Young Scientist Networking 2017**, organizado junto con EMBO e India BioScience; el **"V Core Management Workshop: Training the Trainers"**; el **"16th CRG Symposium: Seventh International Workshop on Genomic Epidemiology"**; el **"15th RECOMB Comparative Genomics Satellite Workshop"** y el **"CRG Annual Proteomics Symposium 2017: Unveiling the complexity of the cell proteome"**.

Financiación externa

Según los resultados del año anterior, los grupos de investigación del instituto consiguieron el nivel adecuado de financiación necesaria para reforzar su posición nacional e internacional.

Una vez más, en 2017, la financiación conseguida a nivel nacional aumentó considerablemente (> 10 millones de euros). El Ministerio de Economía, Industria y Competitividad español galardonó el liderazgo científico del instituto con la nueva distinción de cuatro años como Centro de Excelencia Severo Ochoa. Además, cuatro grupos entraron a formar parte de dos plataformas tecnológicas nacionales muy importantes relacionadas con la bioinformática (Guigó, Gabaldón, Gut) y la proteómica (Sabidó), apoyadas por el Instituto de Salud Carlos III-HSCIII.

En el marco del nuevo Plan regional estratégico de investigación e innovación en salud (PERIS 2016 a 2020), se iniciaron dos proyectos de colaboración que involucraban a los grupos del CNAG-CRG sobre la medicina personalizada, basados en el análisis genómico para la toma de decisiones clínicas en el ámbito de la oncología (Gut) y de las enfermedades neurológicas raras no diagnosticadas (Beltrán).

La medicina personalizada es también el objetivo de las nuevas ayudas de colaboración concedidas por el H2020, centradas en la integración de datos masivos heterogéneos (IASIS/Tartaglia, EGA) y en enfermedades raras (SOLVE-RD/Beltrán), así como en un programa piloto sobre la mejora de la reproducibilidad, la reutilización y la interoperatividad de datos (Nube Europea de la Ciencia Abierta -EOSC para el proyecto piloto sobre investigación).

A escala europea, entre los más destacados cabe incluir una ayuda Starting Grant del ERC (Boke) y una Proof of Concept también del ERC (Valcárcel); el objetivo de esta última consiste en probar el potencial terapéutico de los nuevos reactivos para el tratamiento del cáncer de pulmón. Además, cinco investigadores posdoctorales obtuvieron una beca Marie S. Curie (Fernández, Audergon, Stik, Rogalska, Schmiechel), que representó un índice de éxito de más del 50% para el instituto.

En 2017, varios grupos de investigación pudieron ampliar sus fuentes de apoyo externo a nivel internacional y consiguieron financiación privada. Entre otros, contamos con dos nuevas distinciones en el ámbito de la investigación de los Institutos Nacionales de Salud-NIH (Guigó) y del Departamento de Defensa-DoD (Serrano/Gill) respectivamente, en EEUU; una ayuda a la investigación concedida por FUNDELA, dirigida a la identificación de nuevos tratamientos para la esclerosis lateral amiotrófica-ELA (Di Croce).



Innovación y transferencia de tecnología

La Oficina de Tecnología y Desarrollo de Negocio (TBDO) del CRG tiene la misión de propiciar la explotación de la investigación de la institución para el bien público y ayudar al crecimiento económico del sector de las ciencias de la vida en nuestra región. Nuestro objetivo es que los resultados científicos generados en el CRG se conviertan en nuevos productos terapéuticos, diagnósticos y de otro tipo que contribuyan al bienestar de nuestra sociedad.

Independientemente de la fase de desarrollo, y tanto si llevamos a cabo ciencia básica como ciencia aplicada en el CRG, desde TBDO creemos firmemente que los productos y servicios más beneficiosos son el resultado de avances científicos rompedores. Esperamos que estos resultados generen un impacto mucho mayor en nuestra sociedad si reciben el apoyo adecuado y se canalizan a través de la estrategia adecuada de comercialización.

Por lo tanto, durante 2017, TBDO reforzó su actividad mediante encuentros periódicos con investigadores, con más de 450 reuniones, además de asesorar a los innovadores del CRG en el proceso de transferencia de tecnología con varios cursos de formación, como la 4a edición de la **Bio-Business School** o la 2a edición del curso **"From Science to Business"**, organizado por el instituto BIST en colaboración con ESADE Business School, y a través de diferentes mesas redondas y seminarios con la industria.

Con el compromiso de promover el espíritu emprendedor, el equipo de TBDO dio apoyo activo al galardonado de la 2a edición de la iniciativa **S2B Concept Challenge**. Como resultado del trabajo en equipo, Microomics SL se constituyó con éxito en septiembre de 2017 y actualmente desarrolla y proporciona



microomics®

SMALL THINGS THAT MATTER

soluciones de metagenómica de alta calidad en empresas e institutos de investigación.

Asimismo, en 2017 TBDO gestionó siete proyectos bajo su programa **Commercialization Gap Fund**. Cabe destacar que en uno de estos proyectos, el de Jordi Hernández, investigador en el laboratorio de Juan Valcárcel y joven emprendedor que participa en el programa del CRG **Entrepreneur-in-Residence**, lidera su proyecto innovador también gracias al apoyo del programa CaixaImpulse.

También cabe mencionar la cantidad de registros de inventos recibidos y evaluados (30), las nuevas patentes prioritarias presentadas (2, que elevan a 9 el número de familias de patentes activas durante el 2017) y el número de acuerdos negociado con éxito con las empresas, que aumentaron en un 89% respecto al año anterior. En cuanto al impacto económico del CRG, TBDO negoció y obtuvo unos 279.000 euros (un 39% más respecto al año anterior).

Durante el año 2017, el equipo de TBDO consolidó su compromiso en varios eventos nacionales e internacionales relacionados con la biotecnología y la farmacia, como la **Bio International Convention**, **Bio Europe**, la **2nd Annual Translational Microbiome Conference**, etc., y participó en 153 encuentros con empresas e inversores para debatir sobre la cartera de tecnologías del CRG y las posibles colaboraciones futuras.

Además, Pablo Cironi fue invitado a impartir conferencias en la IESE Business School y a participar en diferentes mesas redondas para debatir sobre las estrategias para comercializar las innovaciones en una fase inicial.

En general, 2017 ha sido un año muy positivo, y prevemos un espíritu emprendedor positivo en los próximos años en el CRG.

Dimensión nacional e internacional

ESPAÑA

SOMMa

La nueva alianza de los centros Severo Ochoa y las unidades María de Maeztu (SOMMa; www.somma.es) se presentó oficialmente en octubre de 2017. SOMMa reúne 25 centros y 16 unidades acreditados con estos premios a la excelencia y pretende: incrementar la visibilidad de la ciencia en España; promover el intercambio de conocimientos, tecnología y buenas prácticas entre sus miembros, la comunidad científica internacional y los principales grupos de interés; colaborar con otros centros de investigación en España para fortalecer el sistema de I+D+i, y tener voz en la política científica española y europea. La iniciativa ha sido liderada por el director del CRG, que se convirtió en el primer presidente de SOMMa, y la puso en marcha el equipo ISA. Las actividades de inicio de la alianza comprendían el establecimiento de su propia gobernanza, la presentación del sitio web y la organización de grupos de trabajo para alcanzar los diversos objetivos.

EUROPA

Liderando redes de formación y de investigación colaborativa

El CRG lidera varias redes de formación e investigación colaborativa financiadas por los programas marco de la Comisión Europea gracias a su excelente esfuerzo de investigación y al apoyo entregado del equipo de Asuntos Científicos e Internacionales. Este liderazgo continuado conlleva una alta visibilidad, una sólida reputación y un rendimiento científico e innovador destacable.

Los proyectos FP7/H2020 coordinados iniciados o en marcha en 2017 incluyen:

- **MycoSynVac:** Coordinado por Luis Serrano.
- **OPATHY:** Coordinado por Toni Gabaldón. Es una red de formación en la que participan 13 investigadores jóvenes que serán acogidos en 11 instituciones de 7 países europeos.
- **LIBRA:** Coordinado por Isabelle Vernos. Es el proyecto clave para implementar acciones de igualdad de género en los institutos de investigación EU-LIFE.
- **MiniCell:** Coordinado por Luis Serrano.
- **CellViewer:** Coordinado por Pia Cosma.
- **DivIDE:** Coordinado por Isabelle Vernos. Se trata de otra red de formación en la que participan 11 investigadores jóvenes que serán acogidos en 9 instituciones de 7 países europeos.
- **ORION:** Coordinado por Michela Bertero. Se trata de una nueva iniciativa para promover cambios en las instituciones que financian y llevan a cabo la investigación para hacerlas más receptivas a las necesidades sociales y para que adopten los principios de la ciencia abierta.

Más información sobre los proyectos colaborativos encabezados por el CRG en activo en:

<http://www.crg.eu/content/research/projects/ec-coordinated>.

Además, el CRG sigue teniendo una presencia importante en varias redes relevantes de infraestructuras paneuropeas, como ELIXIR (como parte del núcleo español de la infraestructura), EuroBioImaging (dirigiendo un módulo de trabajo en la segunda fase preparatoria y como miembro del consejo interino) y los proyectos Corbel, EXCELERATE y MuG H2020.

Integración europea

EU-LIFE, European Life Sciences Institutes for Excellence, es una iniciativa clave presidida por el CRG para promover la excelencia en la investigación, consolidar la integración entre los institutos europeos de investigación en ciencias de la vida y desarrollar y compartir buenas prácticas en investigación, gestión



de la investigación y formación. Varios miembros del CRG participan activamente en grupos de trabajo de EU-LIFE, y esta participación ha dado los siguientes frutos relevantes (entre otros):

- EU-LIFE activa en las dos plataformas de grupos de interés de la CE que existen (ERA y Open Science)
- 3 informes de posicionamiento EU-LIFE: (declaración FP9, informes H2020 y FP9)
- Campaña EU-LIFE en ocasión del 10º aniversario del ERC
- Contribución/feedback para 8 informes de la CE
- 3 consultas CE: Evaluación intermedia H2020; Previsión para FP9 (por invitación); FET FLAGSHIP
- ORION: Presentación del proyecto de ciencia abierta H2020
- Implementación del LIBRA Career Development Compass de orientación profesional para posdocs (2 talleres)
- Manual y taller de contratación LIBRA, taller de conciliación laboral
- Iniciativa TedEx Tech Transfer (6 charlas a profesionales de VC y 4 formaciones)
- 3 eventos para crear capacidad institucional (talleres de “formar el formador” para solicitudes MSCA; hacer videos en el ámbito interno para la divulgación científica; taller de comunicación de crisis)
- Presentación del programa de visitas EU-LIFE
- Taller científico EU-LIFE “Principios de la homeostasis”
- Póster de cursos EU-LIFE y un simposio EU-LIFE (FIMM + CRG)
- Sitio web y boletín: herramientas mejoradas para investigadores (trabajos, financiación, noticias científicas)

Los Servicios Científico-Técnicos son miembros de Core Facilities Excellence Alliance “Core For Life”(www.coreforlife.eu), que incluye también el EMBL (Heidelberg, Alemania), el VIB (Gent/Leuven, Bélgica), MPI-CBG (Dresden, Alemania), VBCF (Viena, Austria), y FGCZ (Zurich, Suiza). Core For Life pretende compartir y consolidar procedimientos, así como unir esfuerzos en la formación de personal y la validación tecnológica, y compartir el acceso a instalaciones entre institutos..

EN TODO EL MUNDO

A través de su equipo de Asuntos Científicos e Internacionales, el CRG explora nuevas oportunidades globales para atraer a los investigadores con más talento, establecer colaboraciones científicas y dar más visibilidad a su búsqueda. Las acciones internacionales más relevantes llevadas a cabo en 2017 se detallan a continuación:

- **Coordinación del proyecto de movilidad CRG-Novartis-África:** acogimos tres nuevos estudiantes de Sudáfrica para que desarrollaran sus proyectos en las instalaciones y laboratorios del CRG. Actualmente colaboramos con Novartis para garantizar la continuidad del programa de movilidad.
- **Colaboración con la Fundación Mujeres por África:** Acogimos la primera científica sénior con el apoyo del programa “Ellas investigan”. Liz Kizito, directora del Departamento de Agricultura de la Universidad Cristiana de Uganda, fue acogida en la Unidad de Bioinformática para estudiar la variabilidad genética de *Solanum aethiopicum* en África. Junto con la fundación Mujeres por África, también organizamos el taller “Retos y oportunidades para la investigación en África”, que fomentó un debate interesante entre los ponentes y un gran número de asistentes.

Mujeres en la Ciencia

En el Comité de Igualdad de Género (en inglés, *Gender Balance Committee, GBC*), presidido por Isabelle Vernos, están representadas todas las comunidades científicas, así como el departamento de Recursos Humanos (véanse sus componentes en <http://www.crg.eu/en/content/about-us-women-science/gender-balance-committee>). Los objetivos de dicho comité son eliminar el sesgo de género de los procesos de selección de personal, atraer y captar a mujeres científicas, mejorar la conciliación de la vida laboral y familiar, fomentar el desarrollo de la carrera profesional, y establecer y difundir prácticas laborales sensibles a las cuestiones de género. Estos objetivos se corresponden con el proyecto

LIBRA (Leading Innovative Measures to Reach Gender Balance in Research), financiado por la UE y coordinado por el CRG.

En 2017, las acciones implementadas por el CRG incluían el Plan de Igualdad de Género (GEP), presentado en agosto de 2016 en el marco del proyecto LIBRA. Las acciones del GEP se centran en cuatro aspectos principales: el proceso de selección de personal, el desarrollo de la carrera profesional, la conciliación de la vida laboral y familiar, y las dimensiones de sexo / género en la investigación.

Durante el 2017, los principales objetivos del Comité de Igualdad de Género fueron el desarrollo de la carrera profesional y el proceso de selección de personal. A continuación, se presentan algunos aspectos destacables:

DESARROLLO DE LA CARRERA PROFESIONAL

- Se seleccionaron dos investigadoras posdoctorales del CRG para participar en el programa de **orientación profesional LIBRA Career Development Compass**, cuyo objetivo es apoyar a las investigadoras en su camino para convertirse en investigadoras independientes y hacer carrera en el ámbito académico (<http://www.eu-libra.eu/news/20-eu-life-post-docs-their-way-become-pi-first-milestone-knowing-how-they-want-their-career-be>). El programa tuvo una muy buena acogida y actualmente LIBRA estudia la posibilidad de mantenerlo en futuras ediciones y permitir la participación de más investigadoras posdoctorales.
- Después del éxito del programa de becas para mujeres científicas (**WOSS, Women Scientists Support Grant**), implementado por el Comité de Igualdad de Género en 2016, se volvieron a abrir dos convocatorias en 2017. El sistema de ayudas WOSS pretende apoyar a mujeres científicas que tienen ambición y potencial para ocupar una posición de liderazgo en el ámbito de la investigación, pero que se enfrentan a los retos asociados a la maternidad. En 2017, cuatro mujeres científicas obtuvieron apoyo de WOSS.
- Como en el año anterior, el CRG celebró el **Día Internacional de la Mujer** el 8 de marzo. Se distribuyeron folletos entre el personal del PRBB donde se destacaban las trayectorias profesionales de cuatro exalumnas del CRG. El 8 de marzo se organizó asimismo un acto de media jornada en el que se proyectó una película, seguida de un debate, y que contó con la asistencia de un gran número de personas.
- Para celebrar el **día de Ada Lovelace**, a los estudiantes adolescentes del área de Barcelona se les ofreció un módulo didáctico de un día sobre conocimientos de programación, que se llevó a cabo en el CRG (se trató de una iniciativa conjunta del departamento de Comunicación y RRPP e investigadoras del instituto).



PROCESO DE SELECCIÓN DE PERSONAL

Se implementaron varias acciones y medidas para garantizar que en los procesos de selección de personal no se produjeran sesgos por cuestiones de género. Estas son:

- Un nuevo modelo de oferta de trabajo que incluya información sobre la igualdad de género y la conciliación de la vida laboral y familiar en el CRG, y que refleje un entorno de trabajo diverso.
- Actualmente se proyecta un vídeo sobre el sesgo de género, por encargo de la institución CERCA, a todos los miembros del comité de selección de jefes de grupo con el fin de aumentar la sensibilización con respecto a los procedimientos incorrectos. (<https://www.youtube.com/watch?v=g978T58gELo>)
- También se ha diseñado un folleto en el que se enumeran las ventajas que ofrece el CRG a sus empleados con respecto a una conciliación positiva de la vida laboral y familiar. Estas ventajas son el acceso a servicios de guardería, a beneficios sociales, a oportunidades de doble carrera, teletrabajo, etc. El folleto se comparte digitalmente con cada una de las candidatas que se entrevistan con el CRG.



The background image shows a large, open-plan architectural space. The ceiling is a prominent feature, consisting of a grid of white, rectangular panels supported by a network of white beams. The floor is a light-colored, polished surface that reflects the ceiling. In the background, there are several tall palm trees and a long, low structure with a flat roof, possibly a walkway or a covered area. The overall atmosphere is clean, modern, and bright.

Destacados Científicos



Hogar dulce hogar

Elegir el lugar perfecto para vivir es importante, especialmente si eres un retrovirus.

A diferencia de los virus como el del resfriado común, que infectan las células y, al hacerlo, las destruyen completamente, el VIH y otros retrovirus convierten su información genética en ADN y la insertan en el genoma de su huésped, una célula inmune humana conocida como "célula T".

Algunas células infectadas utilizan este ADN viral para hacer muchas copias del virus, que luego infectan a nuevos huéspedes. Pero otros entran en un estado de reposo: el ADN viral aún se esconde dentro del genoma de la célula, pero no produce virus nuevos. Es lo que se conoce como una infección latente. Estos virus ocultos latentes se reactivarán más adelante y comenzarán una infección activa que puede convertirse en un sida plenamente desarrollado.

Hasta 10 de cada millón de células inmunes de un paciente con VIH pueden albergar una infección latente. Los tratamientos actuales del VIH solo funcionan con virus activos, por lo que los investigadores han diseñado medicamentos que pueden "desalojar" los virus escondidos en el ADN y hacerlos vulnerables a la terapia. En teoría, el VIH puede establecerse en cualquier ubicación del genoma, y debería ser igual de fácil eliminarlo de cualquier lugar. Pero ninguno de estos tratamientos puede mover todos los virus latentes, por lo que la infección por VIH todavía es imposible de curar por completo.

Ahora, Guillaume Filion y su equipo han desarrollado en el CRG una forma de localizar la ubicación exacta del VIH latente en el genoma, y han revelado pistas importantes sobre por qué en algunos casos le cuesta más reactivarse que en otros.

"Sabemos desde los años 30 que algunos genes son más activos que otros, según su ubicación en el genoma", explica Filion. "Por lo tanto, tiene sentido que esto mismo ocurra con el VIH: que le resulte más fácil integrarse o reactivarse desde ciertas ubicaciones que desde otras".

Cuando se trata de decidir dónde vivir, la ubicación lo es todo. Si uno se traslada a una ciudad viva y trepidante, probablemente elija una zona con cafés, bares y tiendas, en lugar de una zona muerta donde todo está siempre cerrado. Según han observado Filion y su equipo, el VIH tendría la misma intención cuando se traslada a células humanas.

ROMPIENDO EL CÓDIGO DE BARRAS

Uno de los problemas principales del estudio de la infección latente por VIH es que una sola célula puede tener varios virus incrustados en muchos lugares del genoma. Esto hace que sea difícil identificar la ubicación de cada virus concreto y averiguar cuáles se reactivan y cuáles permanecen ocultos tras el tratamiento.

El truco del nuevo método de Filion radica en un "código de barras" genético: una secuencia única de ADN que los investigadores incorporan en el código genético de las partículas de virus individuales. Una vez los virus se han insertado en el genoma de la célula huésped (en este caso, células inmunes humanas cultivadas en el laboratorio), los investigadores extraen el ADN celular y lo secuencian para localizar dónde se ubican los virus latentes. Y como cada virus tiene su propio código de barras único, es fácil ver dónde se ha incrustado cada uno. El código de barras también se puede utilizar para ver si un virus concreto se ha activado y se está "leyendo", de forma similar a los genes normales de la célula huésped.

"Hemos podido utilizar nuestra técnica, que llamamos B-HIVE, para hacer un mapa de los lugares adonde le gusta ir al VIH", dice Filion. "Tiene muchos prejuicios y prefiere las zonas activas del genoma: quiere ir donde está la acción".

E incluso, entre las zonas activas del genoma, los investigadores han observado que algunas áreas concretas del genoma le resultan mucho más atractivas que otras. Por ejemplo, algunas "direcciones" son 100 veces más propensas a ser un virus que otras, aunque la razón por la que son tan populares sigue siendo un misterio.

Como era de esperar, la ubicación exacta del VIH en el genoma afecta a la probabilidad de que el virus se vuelva a activar. Los virus que se habían establecido cerca de los "conmutadores de control" encargados de activar los genes eran mucho más activos que los de otros lugares. Sin embargo, tal como señala Filion, todavía hay mucha variabilidad inexplicada.

"Pensamos que el lugar de inserción en el genoma sería el principal determinante de la actividad del VIH, pero hemos visto que el virus entra en el mismo lugar en diferentes células y luego se comporta de forma diferente. Así que hay alguna otra cosa que aún no entendemos".

AVANZANDO

Además de detectar patrones en los lugares donde al VIH le gusta vivir dentro del genoma, Filion y sus colegas también observaron diferencias clave en la forma en que los virus de ubicaciones concretas respondían a dos medicamentos de reactivación, el vorinostat (VOR) y la fitohemaglutinina (PHA), que tienen diferentes mecanismos de acción. Curiosamente, encontraron que los virus de un conjunto de "direcciones" genómicas tendían a reaccionar al VOR, mientras que los que se habían insertado en otras ubicaciones se reactivaban preferentemente con la PHA.

Esto sugiere que un tratamiento dirigido a tratar las infecciones latentes debería combinar necesariamente un cóctel de varios medicamentos con acciones diferentes para eliminar todos los virus inactivos. Con la mejora de las técnicas genéticas, es posible que en el futuro se pueda desarrollar la mejor combinación de fármacos de reactivación basándose en los diferentes tipos de ubicaciones virales dentro de las células inmunes del paciente, para garantizar que todos los virus latentes sean desalojados de todos los lugares del genoma.

Para Filion y su equipo, el siguiente paso es ver si pueden aplicar su técnica del código de barras para etiquetar el ADN del VIH latente en las células inmunes de animales -o, incluso, tomadas directamente de pacientes infectados-, en vez de células cultivadas en el laboratorio. Cabe la esperanza de que la nueva tecnología de edición de genes, conocida como CRISPR, lo haga posible, aunque todavía hay mucho trabajo por hacer.

"El final del juego en este caso no es que haya un fármaco que pueda curar el VIH, y quizás nunca será posible reactivar y eliminar todos los virus del cuerpo", dice Filion. "Y, lo que es más importante, nuestro trabajo nos ayuda a comprender la compleja relación entre el virus y el genoma huésped. Cada uno de ellos es una aguja muy pequeña en un pajar muy grande, pero ahora podemos saber exactamente dónde se esconden".



OBRA DE REFERENCIA:

Chen HC, Martinez JP, Zorita E, Meyerhans A, Filion GJ. "Position effects influence HIV latency reversal." Nat Struct Mol Biol, 24(1):47-54. doi: 10.1038/nsmb.3328. Epub 2016 Nov 21.



Nadar en un mar de virus

Una nueva técnica de cribado de virus pequeños del agua de mar puede ayudar en la búsqueda de patógenos humanos.

Desde la ventana de su laboratorio en el CRG, Oscar Fornas puede ver el mar. Lejos, sobre las olas, los marineros tiran su captura sobre las cubiertas de sus barcos, ya llenas de peces demasiado grandes para colarse por los agujeros de las redes. Cuanto más pequeños son los agujeros, más pequeños son los bichos que quedan atrapados. Pero ¿cuán pequeña debe ser una red para atrapar cosas tan pequeñas como un virus microscópico?

Para entender el mundo que nos rodea, los biólogos quieren averiguar cómo interactúan los animales, las plantas y los microbios (incluidos las bacterias y virus) para crear un ecosistema. Y los océanos son los ecosistemas más fascinantes e importantes del planeta, con más valor para el clima de la Tierra que las selvas.

“La mayor parte de la diversidad biológica del planeta vive en el mar”, dice Fornas, jefe de la Unidad de Citometría de Flujo que comparten el CRG y la Universidad Pompeu Fabra. “Los organismos marinos como el plancton y las bacterias fijan aproximadamente la mitad del dióxido de carbono en la atmósfera y generan grandes cantidades de oxígeno. Pero muchos virus los infectan y podrían destruirlos potencialmente”.

De hecho, el océano está lleno de virus (tan solo un mililitro de agua marina puede contener unos diez millones de virus), pero se calcula que solo conocemos la identidad de un uno por ciento de ellos.

CAZAR EL VIRUS

A medida que la secuenciación del ADN se ha vuelto más rápida y más barata, los investigadores capturan cada vez más datos genéticos para comprender mejor la diversidad de especies que habitan en un ecosistema. Pero, mientras que obtener ADN de un animal o planta concreto es relativamente fácil, cuesta mucho más captar bacterias microscópicas individuales o virus incluso más pequeños.

La técnica más popular para analizar genomas microbianos salvajes recibe el nombre de “meta-genómica”. Implica obtener una muestra del entorno, como una palada de tierra o un vaso de agua, y purificar y secuenciar una mezcla de ADN de todos los microbios que viven en ella. Se utilizan unas técnicas



computacionales muy ingeniosas para separar los genomas de especies individuales, pero los genomas víricos son muy pequeños y tienden a perderse entre el resto de datos de organismos más grandes.

En colaboración con colegas de Barcelona, Alicante y Estados Unidos, Fornas quería encontrar la manera de separar virus individuales de esta mezcla de microbios para poderlos secuenciar por separado. Este enfoque ha tenido éxito con células individuales de tejidos animales o tumores y con bacterias de muchos entornos diferentes. Pero nunca se había hecho con algo tan pequeño como un virus, unas mil veces más pequeño que una célula humana estándar.

REDUCIÉNDOLO

Para cribar los virus del agua salada, Fornas usó una técnica de laboratorio muy popular conocida como separación de células activada por fluorescencia (SCAF), que se utiliza a menudo para separar células individuales de una población mezclada. Se marcan las células con un colorante fluorescente y se introducen en una máquina donde corrientes de un líquido diseñado cuidadosamente las envían una a una a través de un rayo láser para analizarlas. Entonces se separan de forma automática en placas microtituladoras para el ensayo.

Ajustar la máquina de SCAF para tratar con algo tan pequeño como un virus fue todo un reto. Aunque Fornas y su equipo consiguieron marcar los virus usando un colorante que mancha el ADN vírico, la fluorescencia es muy leve porque el genoma es muy pequeño. También hay muchas otras partículas pequeñas en el agua marina, como por ejemplo partículas de basura en bolsas microscópicas extruidas de células más grandes que pueden crear confusión para la máquina separadora. Y todo el proceso debe quedar libre de contaminantes que puedan dañar el ADN y hacerlo imposible de secuenciar.

Encontrar los parámetros correctos supuso muchos meses de hacer pruebas y solucionar problemas. Y también hubo el pesado proceso de todo un día de limpieza que había que hacer antes de cada experimento, para garantizar la desaparición de todo resto de ADN potencialmente contaminante. Afortunadamente, Fornas y su equipo tenían acceso a una fuente de virus oceánicos muy cercana, ya que utilizaban muestras del Mediterráneo, que tenían a las puertas del laboratorio, para optimizar la técnica.

“El agua de mar es como una sopa”, dice Fornas. “Trabajábamos muy cerca de los límites de nuestra tecnología. Pero ajustamos los láseres, hicimos ralentizar el flujo de la máquina y seguimos haciendo pruebas hasta que conseguimos separar virus individuales con éxito”.

DEL MAR A LA SALIVA

Además de sus muestras locales, Fornas también aisló virus de agua marina obtenidos de la superficie y de hasta 4 km de profundidad del Mediterráneo y del Atlántico. En total, el equipo cribó más de 2.000 partículas de la medida de un virus, de las que obtuvo aproximadamente 392 secuencias de genoma vírico. 44 de ellas se remitieron para una secuenciación más detallada, y todas resultaron ser virus que hasta entonces eran totalmente desconocidos para la ciencia.

Además, los virus que aparecen más veces en el proceso de obtención es más probable que sean comunes, lo que nos proporciona una lectura aproximada de la abundancia relativa de diferentes especies en esa parte del océano. Aunque encontrar tantos virus nuevos es impresionante, Fornas ve este proyecto como una prueba de concepto.

“Este proyecto demuestra que podemos juntar la SCAF y la genómica para virus”, explica. “Ahora tenemos una herramienta que utilizamos para identificar nuevos virus en otros ecosistemas, tales como piscinas, lagos, agua potable o incluso fluidos corporales; ya hemos demostrado que podemos utilizar nuestro método para encontrar virus en la saliva. No sabemos qué virus hay fuera que puedan ser perjudiciales para los seres humanos, pero ahora tenemos una herramienta para encontrarlos”.



OBRA DE REFERENCIA:

Francisco Martinez-Hernandez, Oscar Fornas, Monica Lluesma Gomez, Benjamin Bolduc, Maria Jose de la Cruz Peña, Joaquín Martínez Martínez, Josefa Anton, Josep M. Gasol, Riccardo Rosselli, Francisco Rodriguez-Valera, Matthew B. Sullivan, Silvia G. Acinas & Manuel Martinez-Garcia

“Single-virus genomics reveals hidden cosmopolitan and abundant viruses”
Nature Communications, 8:15892 (2017), doi:10.1038/ncomms15892



Ultracongelación

Un nuevo método de congelación, que se puede usar en cualquier lugar del mundo y que conserva las células simples para el análisis científico.

Aquí se plantea un reto: tomad un puñado de gominolas de diferentes sabores, ponéoslas en la boca y masticad. Intentad individualizar cada sabor. Quizás podréis distinguir la cereza o el limón ácido, pero probablemente os costará identificar cada uno de los otros sabores. Pero ponéoslas en la boca de una en una y será sencillo distinguir cada sabor.

Este escenario es muy parecido al problema con que se encuentran los científicos que investigan los cambios en la actividad genética que se produce en las células simples durante el desarrollo de enfermedades como el Alzheimer o el cáncer. Antes, los científicos tenían que trabajar con muestras de tejido que contenían muchos miles o millones de células y fijarse en el resultado general: igual que ponerse en la boca todo un puñado de gominolas de diferentes sabores.

Gracias a las mejoras en la tecnología, ahora los investigadores pueden fijarse en los patrones de actividad genética en las células individuales extraídas de tejido sano o anormal y obtener una lectura fiable de su "sabor" individualizado. Pero no es fácil obtener el tipo de muestras correctas para el análisis de las células simples.

"Tenemos que empezar con células vivas extraídas de material fresco", explica Holger Heyn, jefe del equipo de Genómica Monocelular del CNAG-CRG. "Aquí en Barcelona estamos justo al lado del hospital y tenemos todo el equipamiento necesario para separar las células. Pero hay muchos centros médicos o de investigación que no tienen esta posibilidad".

En lugar de ello, las muestras de tejido de los pacientes normalmente se conservan en formaldehído y se envían a analizar a otro lugar. Pero este conservante hace que las células se peguen y no se puedan separar. Alternativamente, las muestras también se pueden congelar con hielo seco o nitrógeno líquido, aunque eso las daña hasta el punto de que se desintegran cuando se descongelan. Y sin células simples, los investigadores no pueden analizarlas.

Por ello, Heyn decidió desarrollar un método alternativo que se pudiera utilizar para conservar las células recogidas en cualquier parte del mundo y que permitiera separarlas más adelante.

MUESTRA Y ENFRIAMIENTO

Para desarrollar el nuevo método, Heyn y su equipo se inspiraron en la criopreservación. Esta técnica normalmente se utiliza para conservar células biológicas y tejidos como óvulos o embriones en centros de FIV, pero también algunos atrevidos deciden criopreservar su cuerpo o su cerebro después de la muerte (aunque la tasa de éxito en la descongelación de embriones FIV es buena, ¡no hay ejemplos de humanos criopreservados que hayan vuelto a la vida!).

Durante la criopreservación, la muestra de tejido se mezcla con una solución especial que contiene un conservante químico suave llamado DMSO, junto con un suero rico en proteínas derivado de la sangre, y se enfría lentamente hasta -80 °C en un congelador de laboratorio o -200 °C en nitrógeno líquido. Los primeros pasos de la congelación se pueden llevar a cabo en un refrigerador portátil, y así se pueden recoger muestras en lugares remotos fuera de un hospital.

Una vez congeladas correctamente, las muestras criopreservadas se pueden guardar durante al menos seis meses, para luego poderlas descongelar, trocear y descomponer con enzimas para obtener las células simples que hay que analizar. Después de evaluar la técnica con células obtenidas en el laboratorio, muestras de sangre, de intestino y de cáncer, los investigadores concluyeron que, aunque algunas células quedan dañadas y se pierden, hay una proporción significativa que queda intacta.

Tras perfeccionar la técnica, ahora Heyn y su equipo pueden recuperar alrededor del 90% de las células sanguíneas criopreservadas, aunque esta cifra es más baja para tejidos sólidos como los tumores. Cabe destacar que han demostrado que el proceso de congelación no afecta a los patrones de actividad génica en células criopreservadas en comparación con los tejidos frescos, lo que abre la posibilidad de análisis de células simples a equipos de investigación que no tienen un acceso directo a instalaciones tan complejas.

“Nuestro método es muy económico y fácil. No necesitas nada especial”, explica Heyn. “No esperábamos que funcionara tan bien. No hay ninguna señal de “choque” debido a la congelación y estamos bastante seguros de que obtenemos una muestra representativa del tejido tal como era en vida”.

Como la técnica de criopreservación es tan sencilla, ahora muchos hospitales optan por recoger las muestras de esta manera con la esperanza de poder colaborar con Heyn o algún otro laboratorio de genómica monocelular en el futuro. Por ejemplo, los médicos pueden recoger células de un tumor en el punto de diagnóstico, y tomar más muestras a medida que la enfermedad responde al tratamiento o se desarrolla una resistencia y el paciente recae, utilizando análisis de células simples para identificar todos los cambios detallados en los grupos de células genéticamente diferentes, que conforman un tumor.

Además, los investigadores que trabajan en países en vías de desarrollo tienen ahora la posibilidad de recoger muestras para proyectos de investigación que impliquen el análisis de células simples, lo que era imposible en el pasado.

“Todas las muestras son complejas y están formadas por diferentes tipos de células”, dice Heyn. “Pero este análisis detallado con respecto a las células simples nos permite generar nuevos conocimientos sobre lo que realmente se está produciendo en los tejidos internos, cómo están formados y cómo funcionan. Nuestro método de criopreservación abrirá todo un mundo de muestras de células simples. Realmente cambiará las reglas del juego”.



OBRA DE REFERENCIA:

Amy Guillaumet-Adkins†, Gustavo Rodríguez-Esteban†, Elisabetta Mereut, Maria Mendez-Lago, Diego A. Jaitin, Alberto Villanueva, August Vidal, Alex Martinez-Marti, Enriqueta Felip, Ana Vivancos, Hadas Keren-Shaul, Simon Heath, Marta Gut, Ido Amit, Ivo Gut and Holger Heyn
“Single-cell transcriptome conservation in cryopreserved cells and tissues”
Genome Biology, 18:45, (2017), <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1171-9>



Pásalo

Un equipo de investigadores ha descubierto una herencia epigenética poco común que se puede transmitir más de 14 generaciones.

Muchas familias tienen herencias, objetos especiales que pasan de generación en generación, recuerdos valiosos que les llegan de tiempos pasados. Para los diminutos gusanos nematodos, este tesoro toma la forma de marcas químicas en el genoma, que transmiten información sobre cómo era la vida en el pasado. Sorprendentemente, estos recuerdos celulares se pueden transmitir hasta 14 generaciones como mínimo, aunque como los gusanos nacen, se reproducen y mueren en un espacio de pocos días, esto solo represente algunos meses.

El descubrimiento, publicado por el jefe de grupo del CRG Ben Lehner en colaboración con investigadores del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras (JC) y del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans Trias i Pujol (IGTP), en un inicio fue casual. Adam Klosin, estudiante de doctorado, estaba estudiando unos gusanos *C. elegans* a los que se había introducido un chip genético -una larga cadena de copias repetidas de un gen que codifica una proteína fluorescente roja- cuando se dio cuenta de un hecho extraño.

Si los gusanos se mantenían a 20 °C, el chip transgénico era menos activo y creaba solo una pequeña cantidad de proteína fluorescente; pero si los animales cambiaban a un clima más cálido de 25 °C, la actividad del chip transgénico aumentaba significativamente y hacía que los animales brillaran con un rojo intenso bajo la luz ultravioleta.

Y SE PRODUJO UN HECHO INCLUSO MÁS EXTRAÑO

Cuando los gusanos volvían a temperaturas más bajas, sus transgenes seguían muy activos, lo que sugería que de alguna forma todavía retenían la "memoria" de su pasado más cálido. Misteriosamente, la fluorescencia brillante se transmitió a sus sucesivos descendientes durante siete generaciones que vivieron a temperaturas más bajas, a pesar de que los animales de origen solo habían sido expuestos a temperaturas más altas durante un periodo corto de tiempo. Sorprendentemente, mantener a los gusanos a 25 °C durante cinco generaciones conllevó que el aumento de la actividad transgénica se mantuviera durante al menos 14 generaciones una vez los animales volvieron a una vida más fría.

"Es genial", dice en Lehner. "Se trata de un sistema artificial, pero el efecto es muy marcado. Teníamos que descubrir qué lo provocaba, así que Adam abandonó su proyecto de doctorado anterior y comenzó a trabajar en esto."



HACIENDO UNA MARCA

Para descubrir qué provocaba este patrón de herencia extraño, Lehner y su equipo hicieron un análisis más detallado del chip transgénico, concentrado en proteínas en forma de bola (histonas) que contienen ADN dentro de la célula.

Las histonas se pueden modificar con “marcadores” químicos (marcas epigenéticas) de varias formas. Algunas marcas epigenéticas se asocian a la activación de los genes, mientras que otras se asocian a su silenciamiento. En concreto, Lehner se centró en la modificación de una histona conocida como trimetilación H3K9, que ayuda a detener la actividad genética.

Como era de esperar, los investigadores descubrieron que los transgenes en animales que siempre habían estado a 20 °C tenían altos niveles de trimetilación H3K9. En consecuencia, sus transgenes eran menos activos y no emitían mucha fluorescencia. Los gusanos que entonces se pusieron a 25 °C perdieron los marcadores, activaron su chip transgénico y comenzaron a brillar.

Sorprendentemente, esos animales con fluorescencia brillante que habían crecido en el clima más cálido mantenían la metilación de la histona reducida cuando se les devolvía a una temperatura más baja, lo que sugiere que este mecanismo tiene un papel importante en el bloqueo de la memoria sobre la temperatura ambiental en el genoma.

En un análisis aún más detallado, Lehner y su equipo descubrieron que una proteína llamada SET-25 es la responsable de mantener los patrones de metilación de la histona en el chip transgénico. Pero aún no saben exactamente cómo el aumento de temperatura conduce a la pérdida de marcas de metilación en histonas. Y tampoco saben si los patrones de metilación de la histona son los responsables de transmitir la memoria de temperatura de una generación a otra, aunque ya se distinguen en los huevos y el esperma, y estén presentes en los primeros estadios del desarrollo de los gusanos.

DE GENERACIÓN EN GENERACIÓN

El chip transgénico fluorescente se introdujo en los gusanos mediante técnicas de ingeniería genética, así que podría darse el caso de que actuara de manera extraña. Pero Lehner y su equipo también descubrieron que repetidos fragmentos del genoma normal de los gusanos que se parecían a los chips transgénicos se comportaban también de una forma similar, lo que sugería que este fenómeno es generalizado y no está restringido solo a genes diseñados artificialmente.

“Este fenómeno no es del todo sorprendente”, afirma Lehner. “Hay otros elementos repetitivos en la línea germinal de los gusanos que cambian su actividad en función de la temperatura, y parece que se mantiene un remanente de herencia algunas generaciones después. Pero hasta ahora no hemos encontrado ningún gen ‘regular’ que se comporte así”.

Aunque este fenómeno de herencia epigenética se ha observado en varios animales, incluidos mamíferos, todavía no hay pruebas de los efectos que puede tener a largo plazo. Incluso los mejores ejemplos, como el impacto del hambre durante el embarazo, se disipan al cabo de un par de generaciones. Eso hace que los gusanos de Lehner sean la muestra más duradera de “memoria” ambiental transgeneracional que se ha observado en animales hasta el día de hoy. Pero, pese a ser un resultado intrigante, todavía no se sabe exactamente qué utilidad puede tener para los gusanos.

“No sabemos muy bien por qué se produce este fenómeno, pero podría ser una forma de planificación anticipada biológica”, explica. “Los gusanos viven pocos días, así que tal vez transmiten recuerdos de las condiciones vividas para ayudar a sus descendientes a predecir qué ambiente encontrarán en el futuro”.

Para un gusano, diez generaciones representan menos de un par de meses. Podemos predecir con bastante exactitud la temperatura que habrá los siguientes quince días, así que para los gusanos tiene sentido intentar codificar la información para ayudar a sus trastatar-trastataranietos (o, más exactamente, trastatar-trastataragusanos) a prepararse para el ambiente en que deberán crecer. Pero es casi imposible predecir cómo será el clima después de muchas generaciones de vida humana, así que este tipo de mecanismo probablemente no es útil para especies de vida más larga.

“Por ahora, todo esto son especulaciones”, afirma Lehner. “Pero la biología es tan extraña que, si se produce algo así, es probable que también se haya producido para otro objetivo en algún otro lugar de la naturaleza”.



OBRA DE REFERENCIA:

Adam Klosin, Eduard Casas, Cristina Hidalgo-Carcedo, Tanya Vavouri, Ben Lehner

“Transgenerational transmission of environmental information in *C. elegans*”
Science, 356(6335):320-323 (2017), doi: 10.1126/science.aah6412



Clasificar

Es el cumpleaños de tu amigo y quieres enviarle un regalo. Lo envuelves con cuidado, escribes el nombre en el exterior, pegas un sello y lo mandas por correo. Entonces, como por arte de magia, un par de días después llega a su casa.

La magia tiene lugar cuando los trabajadores del departamento de clasificación de la oficina de correos reconocen el sello y la dirección, y luego envían el paquete con las furgonetas de reparto a la ubicación correcta. Casi pasa exactamente lo mismo dentro de nuestras células, a una escala mucho más reducida, ya que ellas también empaquetan y envían al organismo paquetes de proteínas, como las enzimas o las hormonas.

Esta vía de secreción, tal como se denomina, se ha estudiado minuciosamente durante años. Ahora sabemos que las proteínas secretadas se procesan en una especie de "fábrica" celular, llamada "retículo endoplasmático" (RE), que luego se envían a una estructura denominada "aparato de Golgi", donde se modifican y se empaquetan. Las proteínas se envían al lugar adecuado gracias a los "sellos" y a las "direcciones" moleculares: pequeñas regiones de la proteína secretada que la marcan para su exportación.

"La mayoría de las proteínas se secretan a través del retículo endoplasmático y del aparato de Golgi; es una vía que conocemos muy bien", explica Vivek Malhotra, jefe de grupo en el CRG, "pero se secretan otras proteínas que no hacen este recorrido y no sabemos qué 'sellos' ni qué 'oficinas de clasificación' los envían a su sitio".

UN RECORRIDO NO CONVENCIONAL

Esta historia comenzó en 2007, cuando Malhotra y su equipo se dieron cuenta de que las células de levadura y las de hongos mucilaginosos secretan una proteína llamada Acb1 bajo la inanición de nutrientes. Pero resulta curioso que la Acb1 no presenta ninguna de las señales características que la enviarían a través de la vía de secreción habitual.

En lugar de esto, unas proteínas transportadoras especiales se unen y la transportan a una "oficina de clasificación" temporal. Este es el compartimento para la secreción no convencional de proteínas (CUPS, por sus siglas en inglés de Compartment for Unconventional Protein Secretion), que está formado por componentes del RE, del aparato de Golgi y de pequeños paquetes llamados "endosomas", y solo aparece en condiciones de estrés.



Malhotra y su equipo tenían curiosidad por saber si había otras proteínas que emprendieran esta vía poco ortodoxa para salir de la célula, y decidieron examinar con mayor detalle la superóxido dismutasa 1 (SOD1), una proteína que normalmente nos protege neutralizando sustancias químicas tóxicas del organismo. Como la Acb1, la SOD1 no tiene el "sello" habitual de exportación que la conduce a través del RE y del aparato de Golgi, aunque también la secretan las células.

La SOD1 está involucrada en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA, también conocida como enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de las neuronas motoras), que es una afección neurodegenerativa. Es una enfermedad que avanza rápidamente y no tiene cura, mata las células nerviosas que se encargan del movimiento (neuronas motoras) y, finalmente, provoca la parálisis y la muerte. Cerca de una quinta parte de las personas que padecen ELA presenta un defecto genético en el gen que codifica la proteína SOD1. Los investigadores piensan que las células adyacentes secretan la SOD1 defectuosa y que las neuronas motoras la asimilan, lo que destruye las valiosas células nerviosas en lugar de protegerlas.

Debido a la importancia de la SOD1 en la ELA, Malhotra y su equipo quisieron descubrir si también utiliza la vía del CUPS para salir de las células, y descubrir la identidad del "sello" biológico que se la envía.

INANICIÓN Y CLASIFICACIÓN

De forma simplificada, los científicos empezaron su investigación con células de levadura, que presentan vías de secreción muy similares a las de las células humanas, pero son más fáciles de cultivar y analizar en el laboratorio. Se dieron cuenta de que cuando cultivaban levadura con abundancia de nutrientes, las células secretaban algo de SOD1. Pero cuando las células tenían inanición de nutrientes, exportaban nueve veces más SOD1.

Después, Malhotra y su equipo utilizaron la ingeniería genética para modificar algunos componentes moleculares básicos (aminoácidos) de la SOD1, centrándose en una zona de la proteína que es igual tanto en la levadura como en el ser humano. Descubrieron que solo una secuencia de dos aminoácidos era suficiente para actuar como "sello" para enviar la proteína por la vía del CUPS. Y, principalmente, que los mismos dos aminoácidos se encuentran también en la Acb1, la otra proteína secretada de forma no convencional, lo que indica que podría ser una señal universal del CUPS.

Finalmente, a fin de observar si esta misma vía funcionaba durante el desarrollo de la ELA, los investigadores analizaron versiones sanas y versiones con ELA de la SOD1 en células humanas y descubrieron que también se exporta mediante la vía del CUPS cuando las células están bajo la inanición de nutrientes.

Teniendo en cuenta todo ello, Malhotra considera que este proyecto prueba que las células en situación de inanición secretan tanto las versiones sanas como las defectuosas de SOD1 a través de la vía del CUPS y que el pequeño "sello" de dos aminoácidos es suficiente para enviárselas. Pero todavía queda un misterio por resolver.

"Muchas proteínas presentan el mismo patrón de dos aminoácidos; de hecho, es muy común", dice Malhotra. "Todavía tenemos que descubrir cómo se detectan concretamente la SOD1 y las proteínas equivalentes y cómo se envían al CUPS, mientras que no ocurre lo mismo con otras proteínas".

Malhotra piensa que, generalmente, en condiciones normales, el "sello" de dos piezas se esconde en las proteínas como la SOD1 y la Acb1. Pero cuando hay algún cambio -por ejemplo, cuando la proteína es defectuosa o la célula presenta inanición, lo que afecta a la forma de las proteínas-, entonces queda expuesta. A continuación, aparecen las chaperonas moleculares para evitar más desarrollo, y en lugar de eso envían la proteína al CUPS para que salga de la célula.

La identidad de estas chaperonas y la manera exacta de trasladar proteínas a los CUPS actualmente se desconocen, pero Malhotra y su equipo se están ocupando del asunto. En concreto, les interesa encontrar lo que provoca la secreción perjudicial de SOD1 en los pacientes que padecen ELA y, sobre todo, descubrir si pueden pararlo.

Dice que "el descubrimiento de este 'sello' no convencional que conduce la secreción de SOD1 es muy emocionante". "Actualmente, no existen tratamientos eficaces para la ELA, así que espero que nuestros descubrimientos puedan proporcionar la base para el desarrollo, en el futuro, de tratamientos muy necesarios".



OBRA DE REFERENCIA:

Cruz-García D, Brouwers N, Duran JM, Mora G, Curwin AJ, Malhotra V.

"A diacidic motif determines unconventional secretion of wild-type and ALS-linked mutant SOD1."

J Cell Biol, pii: jcb.201704056. doi:

10.1083/jcb.201704056. [Epub ahead of print] (2017).



De acuerdo, ordenador

Un nuevo “ordenador virtual” hace que el análisis de datos biológicos sea más fiable.

Imagina que estás ante una caja enorme que contiene cientos de calculadoras diferentes. Toma la primera, teclea “2 + 2 =” y obtén la respuesta correcta. 4. Haz lo mismo con otra calculadora y obtén la misma respuesta, y así sucesivamente. Sigue probándolas todas y cada vez obtienes el mismo resultado. Pero, de repente, obtienes una respuesta que no esperabas: 5. Con un cálculo tan sencillo es fácil ver que algo no ha salido bien. Si hemos introducido bien los datos, esto significa que el procesador que hay dentro de la máquina ha cometido un error.

Ahora imagina que estás haciendo el mismo cálculo con diferentes grupos enormes de datos genómicos, analizando millones de bits de información en un ordenador. Obtienes una respuesta de un superordenador Linux en el sótano de un instituto de investigación, pero un poco diferente de la que ha obtenido un servidor basado en la nube y obtienes una tercera solución con un Mac. Entonces, ¿por qué son diferentes y cómo sabes cuál es la correcta?

A DATOS MASIVOS, PROBLEMAS MASIVOS

Los científicos que trabajan con este tipo de datos masivos y que buscan pistas para prevenir o tratar enfermedades humanas o aclarar procesos biológicos fundamentales necesitan respuestas que sean fiables y que se puedan reproducir. Esto es especialmente importante en la nueva era de la medicina de precisión, en la que los médicos toman decisiones sobre el tratamiento que debería recibir un paciente en función de la información genética.

“La biología es cada vez más computacional”, dice Cedric Notredame, jefe de grupo en el CRG. “Hace veinte años era muy caro hacer la secuenciación del ADN, así que había muy poca información. Mirabas la secuencia en un trozo de papel y lo analizabas a mano. Ahora es mucho más económico y rápido. Hay muchos más datos y por ello tenemos que utilizar ordenadores para analizarlos”.

Pero hay diferentes programas que se ejecutan en diferentes ordenadores con sistemas operativos diferentes, y no siempre dan las mismas respuestas a partir de los mismos datos. Y como hay tantas

operaciones y puntos de datos involucrados en estos cálculos a gran escala, es imposible averiguar qué ha salido mal y cómo solucionarlo. Además, dice Notredame, mucha gente ni siquiera se ha dado cuenta de que la llamada "inestabilidad computacional" es un problema en sí misma.

"Fue como una epifanía cuando nos dimos cuenta de que había tanta inestabilidad computacional. Antes, esto no se sabía", dice Notredame. "Es un problema porque nos estamos dirigiendo hacia una época en la que los medicamentos y los diagnósticos se basan en datos genéticos: el ordenador nos dará un número y nos dirá nuestro riesgo con respecto a una enfermedad o qué medicamento tomar. Pero todo se basa en clasificaciones y probabilidades, por lo que incluso una pequeña variación en el resultado de los datos podría tener un impacto tremendo en los pacientes".

Algunas empresas de tecnología han intentado resolver este problema de reproducibilidad mediante la creación de costosos canales de datos hechos a medida, que bloquean a los usuarios en esa plataforma de software en concreto. Pero Notredame y su equipo optaron por un enfoque más sencillo.

"Construimos una plataforma de análisis con una técnica llamada 'virtualización', que crea de forma efectiva un ordenador virtual simulado e idéntico dentro de cualquier máquina", explica. "Es exactamente la misma idea que los antiguos simuladores de juegos de los salones recreativos de los años 80 que podemos ejecutar en un PC, pero a una escala mucho mayor".

Este "ordenador dentro de un ordenador" implica que los investigadores puedan ejecutar cualquier software dentro del entorno virtual y obtener el mismo resultado, ya que sus datos siempre se procesan de la misma forma, independientemente de la máquina física que utilicen.

"Somos un grupo de investigación pequeño, por lo que necesitábamos una solución sencilla que todos pudieran utilizar fácilmente. Y no podíamos rediseñar todas las herramientas informáticas que tenemos. Queríamos seguir utilizando los programas a los que estamos acostumbrados", dice Notredame. "Nuestra solución es sencilla y rentable porque lo hicimos para solucionar nuestras propias necesidades".

NEXTFLOW AL RESCATE

Tras la publicación que describe la nueva plataforma virtual, conocida como NextFlow, Notredame y su equipo decidieron ponerla a libre disposición para otras personas. Miles de investigadores descargan el sistema cada mes y muchas organizaciones de investigación la han adoptado, incluidos el Instituto Pasteur de Francia, el Sanger Institute en el Reino Unido, la Infraestructura Nacional de Genómica de Suecia, el Genome Institute de Singapur y los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos.

También ha surgido una gran comunidad en línea internacional para agrupar ideas y compartir herramientas, con el apoyo de talleres de capacitación y hackatones celebrados en el CRG, para ampliar los límites de lo que puede hacer NextFlow.

"Me encanta esta tecnología porque es útil, pero lo más importante es que solucione problemas", dice Notredame, que refleja el éxito de NextFlow. "La inestabilidad computacional es un problema generalizado, pero no tenía solución y no se puede corregir. Es muy emocionante saber que hemos solucionado un problema que la gente todavía no sabía ni que existía, pero que podría llegar a ser enorme ahora que entramos en la era de 'big data'".



OBRA DE REFERENCIA:

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

"Nextflow enables reproducible computational workflows."

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

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



Desempaquetando el genoma

Cada una de las células humanas contiene más de dos metros de ADN enrollado y densamente empaquetado; por ello, activar los genes correctos en el momento correcto es un gran reto.

Prácticamente todas las células del cuerpo comparten las mismas instrucciones genéticas, con alrededor de 20.000 genes codificados en largos filamentos de ADN llamados cromosomas. Pero no todas las células son iguales. Los distintos tipos de células utilizan conjuntos específicos de genes para poder llevar a cabo funciones concretas en el cuerpo. Por ejemplo, una célula hepática debe activar genes que codifiquen enzimas digestivas y desactivar las instrucciones para la fabricación de neurotransmisores, mientras que una célula del cerebro tiene que hacer lo contrario.

Y, es más, el ADN de cada célula humana mide más de dos metros de largo. Está plegado, enrollado y metido dentro del núcleo, una estructura más pequeña que la cabeza de un alfiler, junto con una gran cantidad de proteínas. De alguna forma, en medio de todo este revoltijo molecular, la célula tiene que encontrar los genes correctos y activarlos en el momento adecuado.

Esta organización del ADN en el núcleo se parece a un ovillo de lana enredado. Algunas partes están muy compactadas, mientras que en otras el enredo es más laxo. Encontrar un gen específico y activarlo es como buscar un trozo corto y específico de lana en medio del complicado lío, liberándolo de cualquier compactación y aflojando el hilo para poder utilizarlo.

Ya se ha visto que los genes activos tienden a estar empaquetados de una forma más laxa en compartimentos "abiertos" del núcleo en comparación con los genes inactivos, pero se sabe poco sobre cómo se organizan estos genes en esas regiones diferentes o sobre cómo cambia su ubicación cuando se activan o desactivan.

Entender cómo funciona todo ello a nivel molecular es uno de los retos más importantes de la biología y es lo que quiere resolver Thomas Graf, jefe de grupo sénior en el CRG.

HACIA LA CUARTA DIMENSIÓN

Todo comenzó en 2014, cuando Graf y sus colegas del CRG, Miguel Beato, Guillaume Filion y Marc A. Martí-Renom, emprendieron un proceso de colaboración conocido como 4D Genome (proyecto Syner-



gy del ERC), que investiga de qué forma la organización del ADN cambia a medida que los genes se activan y se desactivan.

El equipo no solo ha esquematizado la organización del ADN en el núcleo de las células "en reposo", sino que los investigadores también han desarrollado nuevas técnicas innovadoras para hacer el control de los cambios que se producen en la estructura tridimensional de los cromosomas del núcleo a lo largo del tiempo (la cuarta dimensión) mientras las células cambian de un tipo a otro, sea temporalmente o de forma permanente.

Este tipo de transición se observa en el desarrollo, mientras las células madre embrionarias se especializan gradualmente en tejidos específicos en el embrión o el feto en desarrollo. Pero esta vez Graf estaba especialmente interesado en ver qué ocurre cuando las células especializadas "revierten" en células madre en un proceso conocido como "reprogramación".

"Ya había quien había comparado la organización nuclear de las células especializadas y las células madre, pero no sabían de qué forma se producían esos cambios en el tiempo", dice Graf. "Nosotros queríamos observar esos cambios en el momento en el que tenían lugar, y nos preguntábamos si la organización del genoma cambia antes o después de que los genes se hayan activado durante la reprogramación".

Para retroceder en el tiempo, los investigadores del CRG recurrieron a una variación de una técnica desarrollada por el científico japonés y premio Nobel Shinya Yamanaka, quien descubrió que un cóctel formado por cuatro proteínas (OCT4, SOX2, KLF4 y MYC) podía revertir las células especializadas en células madre. Estas moléculas extraordinarias son factores de transcripción que se unen a sitios específicos del ADN cerca del inicio de genes específicos de células madre y los activan, lo que reprograma la célula y la revierte al estado de célula madre.

Desafortunadamente, para muchos tipos de células el método no es muy eficiente. Por ejemplo, solo una pequeña fracción de los linfocitos B se pueden reprogramar con estos factores llamados Yamanaka. Sin embargo, Graf y su equipo descubrieron que la adición de otra proteína antes de los factores Yamanaka, conocida como C/EBP alpha, hacía que al menos un 95% de los linfocitos B volvieran a convertirse en células madre en el curso de ocho días.

Cogiendo muestras de esas células cada dos días, los investigadores podían recurrir a las técnicas 4D para hacer el seguimiento de la organización cambiante del ADN en los núcleos de las células mientras pasaban de linfocitos B a células madre.

EXPLICACIÓN DE LOS DATOS

Para descubrir de qué forma vuelven a organizarse los genes dentro del núcleo de las células durante la reprogramación, Graf y su equipo usaron un método llamado Hi-C. Esto revela si hay regiones específicas del ADN que se toquen entre sí y refleja si el empaquetamiento es laxo o compacto.

El equipo también recogió datos sobre el estado de algunos genes, si estaban activados o desactivados, y categorizó las marcas moleculares (conocidas como modificaciones epigenéticas) que hay asociadas a los genes activos o inactivos. La mayor parte del trabajo práctico fue llevado a cabo por Ralph Stadhouders, investigador posdoctoral, junto con el biólogo computacional Enrique Vidal.

La clave del éxito del proyecto fue el nuevo software, conocido como TADbit, creado por Martí-Renom y su equipo. Para el núcleo, es algo parecido a un Google Earth que agrupa todos los datos para establecer un mapa detallado de cómo se organiza el ADN en cualquier parte del genoma.

"La generación de datos es en cierto modo trivial; su análisis es la parte difícil y requiere mucho tiempo y potencia informática", dice Martí-Renom. "Estos experimentos generan millones de datos y requieren cientos de miles de horas de tiempo de computación, por lo que el nuevo software era absolutamente clave para automatizar el análisis y hacerlo accesible."

Como sería de esperar, los investigadores descubrieron que la mayor parte de los genes que se habían activado a medida que los linfocitos B se convertían en células madre pasarían a compartimentos

más activos del núcleo. Sorprendentemente, descubrieron que esto ocurre varios días antes de que realmente se activen los genes.

“La idea predominante era que los genes se activan cuando se unen a factores de transcripción, como los factores de Yamanaka, y luego pasan a una región activa del núcleo”, explica Graf. “Pero descubrimos que muchos genes se desplazaban primero y se activaban después, más tarde. Eso no era lo que se esperaba, pero fue un descubrimiento interesante”.

VUELTA AL INICIO

Graf cree que estos descubrimientos revelan la existencia de un papel más importante de lo que se creía previamente de la organización cambiante que tiene lugar en el núcleo, así como una posible nueva función de los factores de transcripción. No solo se unen al ADN y encienden los genes, explica, sino que cree también que tienen una función independiente y previa en el desempaquetado del genoma y el desplazamiento de los genes a las regiones activas del núcleo.

“En cuanto los factores de transcripción desenredan el ADN y exponen los genes, entonces resulta fácil encenderlos”, dice Graf. “Ahora, sin embargo, las grandes preguntas son: ¿cómo lo hacen, con quién trabajan y cuál es el motor que impulsa la reorganización?”

Graf y los compañeros del equipo 4D Genome quieren saber ahora cuáles son las moléculas que trabajan junto con los factores de transcripción para descifrar el ADN y reconfigurarlo. Y también quieren probar y manipular estas interacciones, sea alterando el ADN o bien cambiando las proteínas, para analizar las relaciones exactas entre los cambios 4D que ven en el núcleo y los patrones resultantes de la actividad genética.

“Aprendemos los principios que rigen las decisiones de las células sobre su destino y lo que vemos en nuestro sistema de reprogramación es un modelo de los procesos que tienen lugar en un embrión”, dice Graf. “No tengo espera para saber qué pasa durante los primeros días de vida, cuando nacen las primeras células madre pluripotentes”.



OBRA DE REFERENCIA:

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





Investigación y Servicios Científicos

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

BIOINFORMÁTICA Y GENÓMICA

Los hitos científicos del programa durante 2017 incluyen el desarrollo de la metodología Capture Long Seq (CLS) para caracterizar de forma exhaustiva la diversidad de transcripciones del ARN largo no codificante; el desarrollo de NextFlow, un lenguaje de dominio específico que permite flujos de trabajo científicos reproducibles y escalables usando contenedores de software; el descubrimiento de un ciclo sexual y una asociación reciente con el huésped humano en el patógeno fúngico emergente *Candida glabrata* y el algoritmo Global Score para predecir las interacciones de proteínas con grandes transcripciones.

Varios grupos del programa participan en diversos proyectos genómicos de gran escala, tales como ENCODE, GTEx, PanCancer, I5K, F1K, WebOfLife e IASIS (primera ayuda en Cataluña para la medicina personalizada).

El programa ha seguido usando el European Genome-phenome Archive (EGA) y prestándole apoyo en colaboración con el European Bioinformatics Institute (EBI). El EGA ha sido seleccionado como ELIXIR Core Data Resource y como ELIXIR Recommended Deposition Database. Asimismo, también ha sido seleccionado como uno de los proyectos de impulso de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH). La EGA es también uno de los organismos piloto de demostración de la European Open Science Cloud (EOSC).



Roderic Guigó
Coordinador



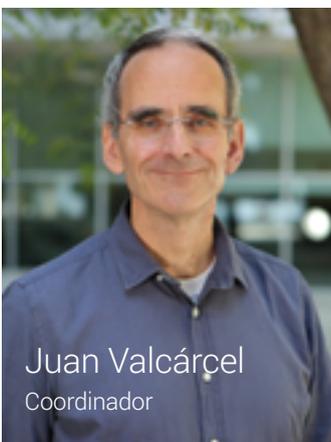
Vivek Malhotra
Coordinador

BIOLOGÍA CELULAR Y DEL DESARROLLO

En 2017, el laboratorio de Malhotra descubrió el motivo diacídico necesario para la secreción de superóxido dismutasa (SOD) 1, que se segrega sin la vía endoplasmática convencional retículo-Golgi de exportación de proteínas. La modulación de esta secuencia podría ayudar a comprender la neurotoxicidad asociada a la SOD1 mutante en la esclerosis lateral amiotrófica. Este laboratorio también descubrió que una proteína llamada TANGO1, requerida para la exportación de colágenos voluminosos, encaja en un anillo en los lugares de salida del RE, compartimentando así el RE en regiones específicas para el desarrollo y la exportación de colágenos voluminosos del resto del RE. Otro descubrimiento de interés considerable es la demostración de la función de la esfingomielina a la hora de organizar la forma y la función de las membranas de Golgi. El laboratorio de Isabelle Vernos siguió inspeccionando el mecanismo de la dinámica del huso mitótico y descubrió un nuevo socio mitótico de un motor específico de la kinesina y su función en la alineación de microtúbulos y cromosomas. Sebastian Maurer logró reconstituir la migración de ARN en los microtúbulos in vitro. Este descubrimiento tan crucial es el primero de este tipo y supone un avance esencial para entender el mecanismo del transporte de carga dependiente de kinesina en los microtúbulos. Manuel Mendoza descubrió un nuevo mecanismo de progresión del ciclo celular a través de la división asimétrica. El laboratorio de Jerome Solon proporcionó una primera descripción de las modulaciones evolutivas en el proceso de sellado epitelial entre diferentes especies de moscas. Su equipo encontró una transición evolutiva que condujo a una simplificación del proceso de sellado en el cierre dorsal e identificó una función esencial conservada del citoesqueleto de microtúbulos en el sellado epitelial. Estos resultados evidencian el interés general de este departamento cuando se trata de abordar los mecanismos subyacentes a la compartimentación celular, la división celular y la organización de los tejidos.

El año 2017 fue testigo de la salida de un jefe del grupo júnior, Manuel Mendoza, que se trasladó como jefe de grupo al Instituto de Genética y Biología Molecular y Celular-IGBMC (Estrasburgo, Francia). Durante su tiempo en el CRG, el laboratorio de Manuel Mendoza reveló un fascinante mecanismo de modulación de los complejos de los poros nucleares durante la división celular y la función de este proceso en el control de la progresión del ciclo celular diferencial en células madre e hija. Sus hallazgos también revelaron una conexión desafiante de exocitosis y abscisión, y el mecanismo por el que las células controlan la abscisión para asegurar la segregación cromosómica normal. Estamos orgullosos de los logros de Manuel y le deseamos un éxito continuado en su nuevo trabajo en Francia. Echaremos de menos de verdad su compañerismo, su generosidad y sus debates académicos.

Finalmente, damos la bienvenida a dos nuevas jefas del grupo. Elvan Boke se unió al departamento como jefa de grupo junior. Está liderando el laboratorio de Biología de los Ovocitos y Latencia Celular. Durante su posdoc en Harvard, Elvan descubrió que los ovocitos agrupaban y segregaban mRNA, mitocondrias, RE, Golgi, endosomas y los lisosomas, por una gran proteína desordenada, denominada Xvelo. La creación mediada por la Xvelo de este megasubcompartimento llamado "cuerpo de Balbiani" es un avance importante y puede ser una gran promesa para comprender los principios básicos del desarrollo de los ovocitos y el proceso general de fertilización. Los descubrimientos y objetivos principales de Boke están reconocidos por la concesión de una ayuda Starting Grant del ERC. Verena Ruprecht fue contratada tras su brillante investigación en IST de Austria. Como posdoc en el IST, Verena descubrió cómo la actividad contráctil cortical lleva a una rápida motilidad celular ameboide. Este proceso de migración ameboide se ve en numerosas metástasis del desarrollo y de cáncer, pero el mecanismo no está claro. Los descubrimientos de Verena abrieron un capítulo nuevo en la migración celular y han permitido que pueda hacerse un análisis molecular de este proceso de importancia fundamental. La experiencia de Verena en física e imaginación aporta nuevos enfoques para abordar la migración celular y esperamos que también para muchos nuevos descubrimientos.



Juan Valcárcel
Coordinador

REGULACIÓN GÉNICA, CÉLULAS MADRE Y CÁNCER

Entre los hitos más destacados de la investigación en este programa durante 2017, se han producido importantes avances en el rol de la disposición tridimensional de la cromatina en la regulación de la expresión genética. Los miembros del proyecto 4D Genome Synergy del ERC informaron de los roles fundamentales del contexto genómico local en la latencia del virus VIH, de la expresión de los genes en células de *Drosophila* y de qué influencia tiene la topología genómica en la actividad de los factores de transcripción durante la reprogramación celular y viceversa. El trabajo adicional de otros grupos del programa ha desvelado redes transcripcionales con papeles clave en la regulación de la identidad de células madre embrionarias, reprogramación celular y regeneración orgánica por fusión celular. Estos procesos también se están caracterizando con el uso de microscopía de superresolución, con el apoyo de las ayudas FET. También se avanzó en la comprensión de los mecanismos moleculares de fármacos antitumorales dirigidos al mecanismo de empalme y en los esfuerzos para desarrollar nuevos moduladores en dichos procesos, con el apoyo de las ayudas de CaixaImpulse y ERC-PoC. Por último, el grupo de Bernhard Payer ha iniciado una colaboración con la clínica de fertilidad Eugén, junto con el CNAG-CRG, para explorar la base molecular del envejecimiento de ovocitos humanos.



BIOLOGÍA DE SISTEMAS

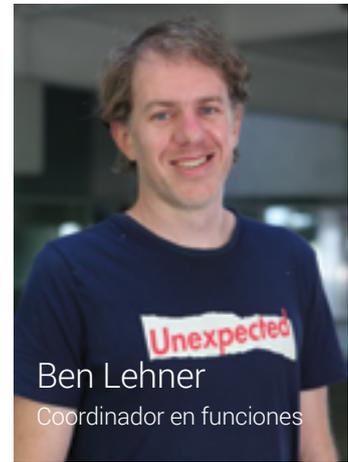
En 2017 se fueron dos de nuestros jefes de grupo. Matthieu Louis, jefe de grupo júnior, se trasladó a la Universidad de California, en Santa Bárbara, y James Sharpe, jefe de grupo sénior, se convirtió en el primer director del EMBL Barcelona. Durante el tiempo que pasaron en el CRG, el laboratorio de Matthieu Louis llevó a cabo un auténtico *tour de force* en el desarrollo de tecnología para implantar las larvas de *Drosophila* como sistema principal en el que estudiar cualitativamente la percepción sensorial y el comportamiento animal. El laboratorio descubrió nuevos comportamientos, desarrolló métodos para estudiarlos, elucidó el diagrama de instalación eléctrica del sistema olfativo de las larvas, estudió su evolución y, mediante el uso de un rastreador optogenético de bucle cerrado, desarrolló y probó un modelo multinivel para saber cómo integra el animal las señales olfativas dinámicas.

El laboratorio de James Sharpe ha formado parte del programa desde el comienzo, en 2006, y James, que fue su coordinador desde 2011 hasta 2017, contribuyó enormemente al progreso del programa y al estilo de la ciencia que desempeñamos. El logro más importante del laboratorio mientras estaba en el CRG fue la demostración de que el mecanismo que especifica los dedos de los mamíferos es un sistema de Turing molecular. Tras este gran logro hay un desarrollo tecnológico enorme, y el laboratorio continuó desarrollando microscopios y estrategias de modelado durante todo el tiempo que formó parte del CRG. También publicaron un corpus de trabajo fascinante que exploraba el espacio de diseño de redes genéticas dinámicas y, en colaboración con Mark Isalan, ex miembro del programa, crearon varios de estos modelos de redes en bacterias. Es cierto que tenemos cinco dedos, pero ¡resulta que hay seis mecanismos para que tres genes interpreten un gradiente morfogénico para crear una franja! Nos hace mucha ilusión que Sharpe dirija el EMBL Barcelona. El instituto se centrará en la biología de los tejidos y de los órganos, e incorporará 6 o 7 laboratorios de biología de sistemas en el PRBB, que darán lugar a la creación de una incomparable concentración de laboratorios de biología cuantitativa e integrativa en Europa.

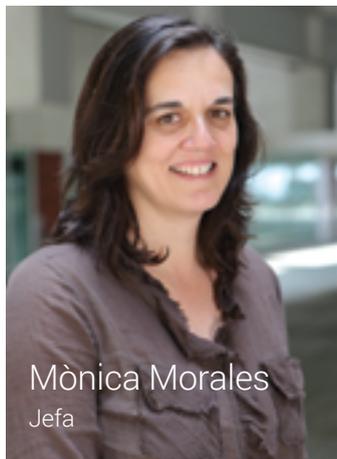
Estamos muy orgullosos de los logros de los laboratorios de Louis y Sharpe: la suya es exactamente la clase de ciencia cuantitativa original, ambiciosa, difícil y a largo plazo que pretendemos desarrollar en nuestro programa. Les deseamos suerte en sus nuevos destinos y esperamos que sus laboratorios hagan grandes cosas durante muchos años. Echaremos de menos su visión científica, su amistad y su apoyo.

2017 ha sido un año muy productivo para el programa. El laboratorio de Ben Lehner publicó el descubrimiento de una memoria epigenética del medio ambiente duradera y transgeneracional asociada a la cromatina en *C. elegans*, así como el descubrimiento de que la edad materna es un factor muy importante de variación fenotípica en estas especies. Estos dos estudios prolongan el interés que siempre ha tenido el laboratorio para entender las causas de la variación fenotípica entre individuos genéticamente idénticos. El laboratorio también mostró que las firmas mutacionales en clúster en más de 1.000 tumores humanos se pueden utilizar para identificar los mecanismos moleculares que causan mutaciones, entre los que está el descubrimiento de un nuevo proceso mutacional que dirige las mutaciones para activar genes en tumores asociados con la exposición a carcinógenos, entre ellos el consumo de alcohol. El laboratorio de Luis Serrano siguió desarrollando el *Mycoplasma pneumoniae* como "chasis terapéutico". También publicaron la estructura del cromosoma *Mycoplasma* a una resolución de 10 kB y usaron mutagénesis aleatorias y secuenciación profunda para determinar secuencias clave de regiones promotoras y no transcritas que influyen en la eficacia de transcripción y traducción en esta bacteria. El laboratorio de Mara Dierssen prosiguió los trabajos para comprender los cambios en la arquitectura neuronal y en la conectividad que interrumpen la función cortical e hipocámpica en los trastornos genéticos. También señalaron que la infusión de neurotrofina-3 rescata el déficit de extinción del miedo en un modelo de ratón de miedo patológico. El laboratorio de Manuel Irimia ha publicado la base de datos más exhaustiva de actos de empalme alternativos aparecida hasta ahora. El mismo laboratorio aclaró, también, el papel y la evolución de los programas de empalme dependientes de *Esrp* en la morfogénesis. Además, caracterizando molecularmente el desarrollo del tubo neural de los anfibios, presentaron un nuevo modelo importante para la organización y la evolución del cerebro de los vertebrados.

Como reconocimiento de sus logros, Manuel Irimia fue elegido joven investigador de EMBO, Ben Lehner fue elegido miembro de EMBO y Mara Dierssen recibió la medalla Big Vang y el premio Trifermid al impacto social en salud.



Finalmente, Nick Stroustrup se incorporó al programa como jefe de grupo júnior. El laboratorio de dinámica de los sistemas vivos de Stroustrup desarrollará métodos experimentales y computacionales para caracterizar dónde, cuándo y por qué tiene lugar el envejecimiento y de qué manera podríamos intervenir eficazmente en su progresión. Mientras estuvo en Harvard, Stroustrup desarrollaba la 'Máquina Lifespan', que permite que los investigadores rastreen decenas de miles de nematodos a lo largo de toda la vida, y la utilizó para descubrir una ley potencial universal sobre la manera en la que las intervenciones alteran la esperanza de vida. Nick Stroustrup mantiene las tradiciones del programa de acoger grupos con una perspectiva de ingeniería y grupos que encaran una pregunta bien formulada desde una perspectiva muy original (ortogonal). ¡Bienvenido, Nick!



SERVICIOS CIENTIFICO-TÉCNICOS

Los Servicios Científico-técnicos están formado actualmente por siete unidades: Genómica, Proteómica, Microscopia Óptica Avanzada, Cribado Biomolecular y Tecnología de Proteínas, Citometría de Flujo (FACS), Bioinformática e Ingeniería de tejidos. El programa incluye asimismo el Servicio de Histología y la Unidad de Almacenamiento y Computación, a los que solo pueden acceder los usuarios del PRBB y los usuarios internos, respectivamente.

Todas estas unidades trabajan para implementar nuevas tecnologías y aplicaciones como respuesta tanto a las necesidades de los usuarios como a las futuras orientaciones en sus respectivos campos. Las nuevas tecnologías más destacables creadas en 2017 incluyen:

- Aislamiento de virus único por citometría de flujo (para la genómica de un virus único y el estudio de la virosfera marina)
- Identificación y aislamiento de vesículas extracelulares por citometría de flujo para el estudio de la carga de las vesículas
- Generación de epitelio mucociliar pseudoestratificado a partir de epitelio bronquial humano normal y epitelio pigmentado de retina a partir de células embrionarias humanas
- Origen y cultivo de los organoides intestinales
- Nuevo flujo de trabajo para el esclarecimiento de los complejos proteicos y las características estructurales que utilizan retículos químicos
- Protocolo para la corrección de errores de lectura de secuenciaciones para permitir una alta sensibilidad de la detección de mutaciones.
- Protocolo de disminución de globina a partir de muestras de ARN en sangre durante una preparación normal de la biblioteca de ARNm
- Implementación de la mayoría de los circuitos de bioinformática estándares a NextFlow

Para prever las necesidades futuras de la investigación en ciencias de la vida, también estamos trabajando para una mayor integración de las instalaciones mediante la implementación de nuevas metodologías de servicios cruzados que requieren la colaboración de varias unidades. En particular, estamos trabajando en ingeniería genómica con CRISPR/Cas9 directamente en embriones, descifrando el proteoma de las vesículas extracelulares o generando un conjunto completo de enzimas producidas internamente para la preparación de la biblioteca del NGS.

Además, centramos nuestros esfuerzos en la colaboración con la industria para la exploración tecnológica. En 2017 realizamos la prueba de aplicación del último objetivo STED de Leica y organizamos varios eventos de exploración para evaluar las últimas tecnologías del mercado.

Las instalaciones básicas del CRG no solo están bien establecidas a nivel local, con usuarios procedentes de diferentes instituciones españolas, sino que cuenta también con **socios reconocidos en iniciativas europeas**. La unidad de Microscopia óptica avanzada forma parte de la iniciativa EuroBioimaging (EuBI) del ESFRI y su jefe, Timo Zimmerman, es coordinador nacional de técnicas de imagen biológica. Las unidades de Genómica y Proteómica son miembros del MERIL, el consorcio de infraestructuras de investigación europeas, que incluye instalaciones relevantes a nivel internacional (el CRG es la única instalación de proteómica en España).

Los Servicios Científico-técnicos son miembros de la Core Facilities Excellence Alliance **"CoreForLife"** (www.coreforlife.eu), tal como se describe en la sección "Dimensión nacional e internacional".



CNAG-CRG

En 2017, el CNAG-CRG ha consolidado aún más su posición. La integración de la Unidad de Genómica del CRG nos ha permitido reorganizar las actividades y el instrumental. Así, el CNAG-CRG se centrará en las aplicaciones de gran calidad y alto rendimiento, mientras que la Unidad de Genómica del CRG se centra más en aplicaciones tales como la secuenciación de microARN y ChIP. Juntos hemos seguido nuestra hoja de ruta estratégica para prestar el mejor apoyo posible a nuestros colaboradores para sus proyectos de investigación. Continúan siendo de especial atención las áreas de investigación en torno al paciente, como en los casos de enfermedades raras y cáncer. Desde el punto de vista de las aplicaciones, hemos ampliado nuestra experiencia en el análisis unicelular, la epigenómica, las técnicas traslacionales y la integración de la información demográfica. Hemos desarrollado aún más nuestras capacidades analíticas avanzadas.

Este año ha sido testigo de grandes logros. Nuestro sistema de calidad, que funciona conforme a la norma ISO17024:2005 en el ámbito del análisis de ADN/ARN mediante la secuenciación masiva (NGS) y la certificación ISO9001:2015 emitida por la Entidad Nacional de Acreditación Española (ENAC), ha superado las pruebas de reacreditación y recertificación de forma brillante. Además, después de un programa de formación riguroso, el CNAG-CRG se ha convertido en el primer centro europeo que obtiene el programa de Prestador de Servicios certificado de Roche para SeqCap EZ Target Enrichment Systems. Estamos añadiendo nuevas acreditaciones que facilitarán la colaboración con los servicios clínicos, concretamente pensando en la medicina personalizada.

En 2017 incorporamos un segundo HiSeq4000 de Illumina y retiramos algunos de los instrumentos de secuenciación más viejos que habían llegado al fin de su vida útil. Se han invertido muchos esfuerzos en la resolución de problemas técnicos inherentes a los instrumentos de secuenciación más nuevos de Illumina, que funcionan con celdas de flujo moldeadas. Se ha incluido una modificación innovadora en los protocolos de secuenciación que permite gestionar este problema. En los secuenciadores Oxford Nanopore hemos aplicado una secuenciación directa del ARN que abre algunas vías interesantes para proyectos de investigación. Los secuenciadores Oxford Nanopore se han convertido en un instrumento muy fiable e importante en los proyectos de montaje de novo.

La plataforma RD-Connect Genome-Phenome Analysis Platform (GPAP), creada en CNAG-CRG, se ha puesto a disposición de los investigadores del European International Rare Disease Research Consortium. Ya dispone de más de 400 usuarios y se ha utilizado en muchos proyectos de investigación sobre enfermedades raras. Resultó esencial para la convocatoria de los BBMRI-LPC, en la que se secuenciaron 900 exomas. En la RD-Connect GPAP se analizaron datos y se transfirieron muestras biológicas al Eurobiobank. Aunque RD-Connect está llegando a su fin, el CNAG-CRG está reforzando su función en el ámbito de las enfermedades raras con proyectos inminentes tales como Solve-RD. En 2017, más de la mitad de las muestras de pacientes analizadas propiciaron identificaciones de genes de enfermedades.

El equipo de Genómica Unicelular ha descubierto una manera de criopreservar muestras biológicas sin comprometer los perfiles de expresión genética comparándolos con las muestras acabadas de procesar a nivel unicelular. Un resultado que ha supuesto un punto de inflexión porque el uso de la criopreservación influye radicalmente en la accesibilidad a las muestras. Además, el equipo participa activamente en el proyecto Human Cell Atlas, que pretende construir una colección de mapas que describirán y definirán la base celular de la salud y la enfermedad.

La medicina personalizada ya casi está aquí y el análisis del genoma es la herramienta principal porque proporciona una resolución sin precedentes para el diagnóstico de los pacientes. En 2017 se iniciaron NAGEN1000, un proyecto piloto realizado con Navarrabiomed y financiado por el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, y dos proyectos pilotos (MedPerCan y URDCat) llevados a cabo junto con diferentes hospitales de Barcelona y financiados por el PERIS del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña. Estos proyectos pretenden introducir el análisis genómico en la práctica clínica para el beneficio inmediato de los pacientes. Pensando en el futuro, resulta claro que el CNAG-CRG desarrollará una función clave en la implementación de la medicina personalizada en la atención sanitaria. Nuestra plataforma de secuenciación, la sofisticación en el análisis de datos y bases de datos para que los datos genómicos sean más fáciles de utilizar nos sitúan en una posición privilegiada para apoyar esta tarea monumental.





Jordi Rambla
Jefe en funciones

ARCHIVO EUROPEO DE GENOMAS Y FENOMAS (EGA)

EGA es un servicio para el archivo permanente y para compartir todo tipo de datos genéticos y fenotípicos personalmente identificables resultado de proyectos de investigación biomédica. Los datos recogidos en EGA proceden de personas el acuerdo de consentimiento de las cuales autoriza su publicación sólo para un uso específico en investigación o para el uso de investigadores 'bona fide'. Estrictos protocolos determinan cómo la información se gestiona, se almacena y se distribuye por parte de EGA.

Desde su lanzamiento, investigadores de todo el mundo han depositado y accedido a los datos de más de 1.000 estudios de diferente tipo en EGA. Estos estudios van desde experimentos de genotipación a gran escala basados en "arrays" sobre miles de muestras en estudios de diseño de casos y controles o estudios de población, a estudios basados en la secuenciación diseñados para comprender cambios en el genoma, el transcrito o el epigenoma, tanto en tejidos normales como en diversas enfermedades, por ejemplo, el cáncer. Como resultado, EGA ha pasado de tener un volumen de datos de unos 50 TB a 3.500 TB durante los últimos 5 años.

El equipo de EGA está implicado en diversas iniciativas y proyectos, como son garantizar el almacenamiento y la distribución de datos humanos personales; analizar las relaciones entre genomas y fenomas; y medicina evolutiva. A la vez, EGA es el proyecto director de la Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH); es el Recurso Central de Datos en el marco del proyecto ELIXIR, de importancia fundamental para la comunidad de las ciencias de la salud y la preservación a largo plazo de datos biológicos; además de jugar un papel relevante en los proyectos EXCELERATE (H2020).

Investigadores ERC en el CRG



STARTING GRANTS



Toni Gabaldón



Manuel Irimia



Fyodor
Kondrashov



Manuel
Mendoza



Gian Gaetano
Tartaglia



Elvan Boke

CONSOLIDATOR GRANTS



Ben Lehner



Toni Gabaldón

ADVANCED GRANTS



Roderic Guigó



Luis Serrano



James Sharpe



Juan
Valcárcel

SYNERGY GRANT



Miguel Beato



Thomas Graf



Guillaume
Filion



Marc
Martí-Renom
(CNAG-CRG)

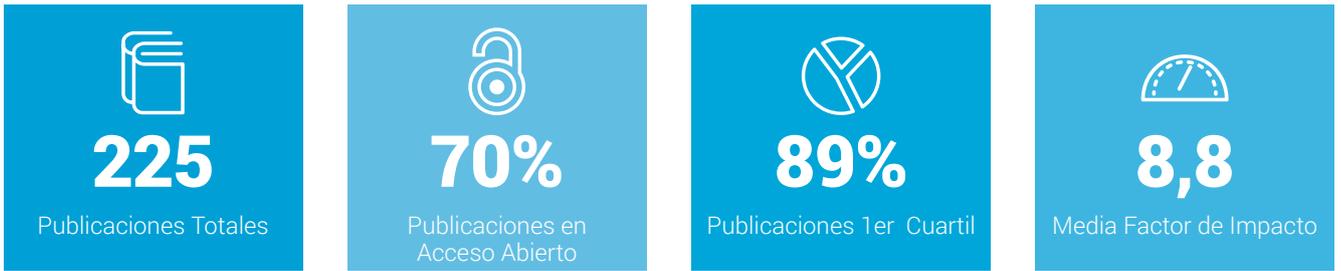




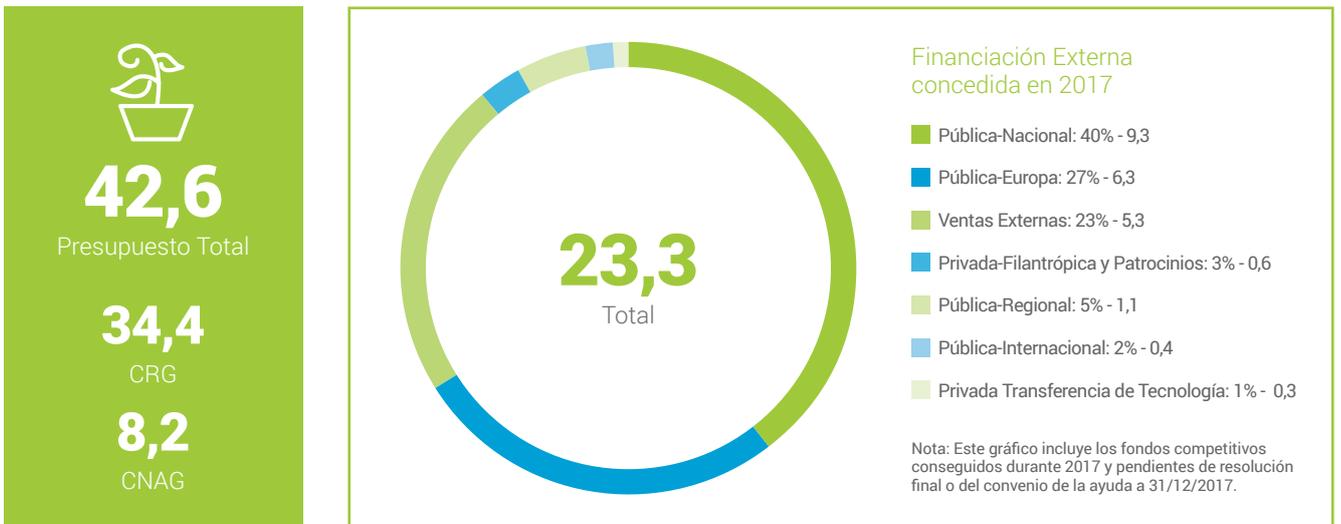
Datos y cifras *

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

Publicaciones



Financiación (M€)



Proyectos



Personal



Género



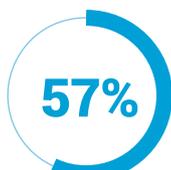
MUJERES POR CATEGORÍAS PROFESIONALES



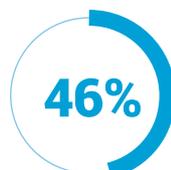
Jefas de Grupo



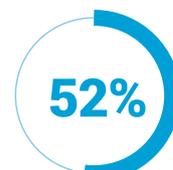
Jefas de Unidad



Staff Scientists



Investigadoras Postdoctorales



Estudiantes de Doctorado

SOLICITANTES EN PROCESOS DE SELECCIÓN



947
49,5%

Mujeres



965
50,5%

Hombres

CANDIDATOS/AS SELECCIONADOS/DAS EN PROCESOS DE SELECCIÓN



34
54%

Mujeres



29
46%

Hombres

MUJERES PONENTES INVITADAS



36%

Una mejora de casi el 4% comparado con 2016

Eventos



10

Simposios / Congresos Internacionales



151

Seminarios de Alto Nivel



Formación Avanzada



Desarrollo de tecnología y negocio



Comunicación, divulgación y educación científicas

RELACIONES CON LOS MEDIOS



REDES SOCIALES



DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN CIENTÍFICAS





Informe Financiero

Origen y Destinación de los Recursos Operativos Gestionados

ORIGEN RECURSOS OPERATIVOS EN MILLONES DE EUROS



DESTINACIÓN RECURSOS OPERATIVOS EN MILLONES DE EUROS





Agradecimientos

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

Patrones

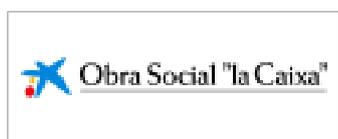


Financiadores públicos



Nota: Los fondos FEDER y FSE han sido instrumentales en los últimos años a través de diferentes esquemas de financiación y en una variedad de actividades en apoyo a nuestra investigación y para mantener nuestras infraestructuras en la vanguardia de la técnica. Para más detalles sobre los proyectos co-financiados con estos fondos, ver la sección ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG (<http://www.crg.eu/en/content/erdf-and-esf-funds-crg>) en la web del CRG.

Financiadores privados



OBRA SOCIAL "LA CAIXA"

La Fundación Bancaria "la Caixa" da apoyo a varias iniciativas clave en el CRG, tales como el Programa Internacional de Doctorado desde 2008 y otras actividades científicas y de divulgación desde 2014: la asociación entre el CRG y el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) para gestionar conjuntamente el European Genome-phenome Archive (EGA), y la primera iniciativa de ciencia ciudadana del CRG 'Saca la Lengua'. En la primera mitad de 2016, la Fundación decidió financiar generosamente la segunda edición de 'Saca la Lengua', que empezó en octubre de 2016. Durante el 2017, el proyecto organizó el segundo 'tour' a nivel español, abordando nuevos retos, alcanzando nuevos públicos objetivo y recogiendo muestras de colectivos diferentes y pacientes de diversas enfermedades.



AXA RESEARCH FUND

La "Cátedra AXA de Predicción del Riesgo en enfermedades relacionadas con la edad" fue creada en 2014 por un periodo de quince años con una dotación de un millón de euros. El Dr. Ben Lehner fue nombrado primer titular de esta cátedra para continuar su labor en el desarrollo de una medicina personalizada que ofrezca a las personas una mayor protección frente a los riesgos únicos que encaran en enfermedades como el cáncer. En 2017, el Dr. Bernhard Payer fue nombrado el segundo titular de esta cátedra para un período de 3 años.



NOVARTIS

Novartis mantiene una extensa tradición de colaboración con el CRG. De 2003 a 2016, la empresa dio su apoyo a la organización de los simposios anuales del CRG, y también financió una beca anual para investigadores/as postdoctorales en el campo de la genómica entre 2004 y 2012. En 2012, se creó el nuevo programa de movilidad CRG-Novartis-África para avanzar en la investigación bioinformática, genética y genómica en África, y acompañar científicos/cas africano/as jóvenes y prometedores/as. El programa permite, anualmente, acoger hasta cuatro investigadores/as en estadios tempranos de su carrera procedentes de universidades africanas, para realizar una estancia de 6 meses en el CRG, y llevar a cabo su proyecto de investigación bajo la supervisión de un/a investigador/a principal del CRG.



FUNDACIÓN BOTÍN

La Fundación Botín, a través de su área de ciencia, y en colaboración con la oficina de Desarrollo de Negocio y Tecnología del CRG, promueve la transferencia al mercado de los resultados de la investigación producida en los laboratorios del Dr. Juan Valcárcel (hasta 2016) y el Dr. Luis Serrano (2007-2013) al mercado. Lo consiguen proporcionando recursos económicos y de gestión para identificar prometedoras ideas y resultados en una etapa inicial, evaluando el potencial y la mejor forma de protegerlos a través de los derechos de propiedad intelectual e industrial, y buscando al mismo tiempo los socios tecnológicos e industriales, o los inversores, para facilitar la entrada de las tecnologías o los productos al mercado para el beneficio final de la sociedad.



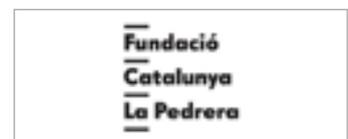
FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces ofreció financiación de tres años para un/a joven investigador/a postdoctoral de gran talento para hacer ciencia en el CRG. La investigadora postdoctoral seleccionada en una convocatoria competitiva fue Xianghua Li, que trabajó en el laboratorio del Dr. Ben Lehner hasta el primer trimestre de 2017.



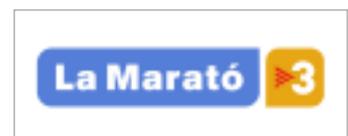
FUNDACIÓ CATALUNYA-LA PEDRERA

La Fundación Cataluña-La Pedrera apoya las actividades de formación profesional para los estudiantes jóvenes y con talento con el fin de fomentar su interés por la ciencia y emprender una carrera científica. Las actividades principales incluyen estancias de verano científicas en Món Natura Pirineus y en el CRG, donde los estudiantes participan en las sesiones y eventos centrados en temas científicos con el objetivo de, finalmente, proponer y desarrollar su propia idea de proyecto. Desde 2016, el CRG también es uno de los institutos que acoge estudiantes de la Barcelona International Youth Science Challenge (BYISC), un programa internacional de excelencia de dos semanas en verano que busca estimular el talento científico entre los jóvenes de todo el mundo y fomentar su entusiasmo para desarrollar una investigación científica y una carrera en el ámbito de las ciencias.



FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundación Marató TV3 financia diversos proyectos de investigación dirigidos por investigadores del CRG relacionados con las diferentes ediciones del maratón televisivo: tres proyectos de la edición de 2012 sobre "Cáncer" (Thomas Graf, Pia Cosma y Susana de la Luna), dos proyectos de la edición de 2013 de "Enfermedades neurodegenerativas" (Fátima Gebauer y Luciano Di Croce), un proyecto de la edición de 2014 sobre "Las enfermedades del corazón" (Gian G. Tartaglia) y dos proyectos de la edición de 2016 sobre "Lesiones medulares y cerebrales adquiridas" (Marc Martí-Renom y Mara Dierssen).





FONDATION JEROME LEJEUNE

La relación entre el CRG y la Fundación Jerome Lejeune comenzó hace mucho tiempo. Han apoyado varias de las iniciativas de investigación de Mara Dierssen vinculadas con la identificación de las bases moleculares y genéticas en diversas patologías acompañadas de retraso mental: el síndrome de Rett, el síndrome X frágil, el síndrome de William-Beuren y el síndrome de Down. Dierssen recibió también el primer Premio Internacional Sisley-Jerome Lejeune en 2010. En 2016, otorgaron una beca al proyecto de Eduard Sabidó en la elucidación del mecanismo de acción de la epigalocatequina-3-galato como agente terapéutico en el fenotipo cognitivo en modelos de ratones con síndrome de Down (2015-2017). Más recientemente, en 2017, a Mara Dierssen le concedieron un nuevo proyecto, titulado 'Generador del Cambio Epigenético en Síndrome de Down' (2017-2019).



AECC

En los últimos años, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) ha apoyado una serie de proyectos e iniciativas de investigación por científicos del CRG. En 2015, Pedro Vizán (en el laboratorio de Luciano Di Croce) recibió la Beca de Investigación Oncológica de la AECC para un proyecto que pretende identificar y "atacar" las células madre implicadas en el cáncer, que finalizará en 2019.



ZIMIN FOUNDATION

Gracias a la Zimin Foundation, se celebró en Barcelona, durante dos años consecutivos (2016 y 2017), la School of Molecular and Theoretical Biology (SMTB), organizada por nuestro investigador Fyodor Kondrashov. La SMTB reunió, durante tres semanas en agosto, ochenta estudiantes de enseñanza secundaria con talento e intelectualmente inquietos, con destacados científicos de todo el mundo, todos ellos trabajando juntos en experimentos científicos reales que podrían aportar resultados innovadores. Los estudiantes dedicaron los tres primeros días simplemente a descubrir los diversos laboratorios que participan en el curso de verano para que posteriormente pudieran elegir el proyecto científico que les interesara. Como acto de clausura, los estudiantes prepararon una sesión de pósters para presentar los resultados de los proyectos desarrollados durante las semanas anteriores.



FUNDACIÓ BBVA

En la convocatoria 2016 de las Becas de la Fundación BBVA para investigadores y creadores culturales, Nieves Martínez, del grupo de James Sharpe, fue galardonada con una ayuda para su proyecto de investigación titulado "Non-Invasive Facial Biomarkers of Mental Diseases". El objetivo del proyecto era crear una aplicación de análisis y modelado facial con valor de diagnóstico y pronóstico de enfermedades mentales relacionadas con alteraciones genéticas del DYRK1A y también traducibles a otros trastornos.



THE VELUX FOUNDATIONS

Las fundaciones Velux están financiando el proyecto de investigación titulado "Regenerating Photoreceptors in Retinitis pigmentosa", de nuestra PI Pia Cosma. La retinitis pigmentosa (RP) es una enfermedad grave que afecta a una de cada 3.500 personas, que sufren una pérdida progresiva de la visión y para la que no hay cura actualmente. El objetivo del proyecto es poner a prueba la reprogramación mediada por fusión celular como terapia en ratones rd10, un modelo de ratón con RP, con el objetivo final de regenerar los fotorreceptores y alcanzar el rescate funcional de la visión.



SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION

La SNSF está financiando actualmente un proyecto de nuestro PI James Sharpe titulado "Reaction-diffusion networks Underlying pattern formation of lymphoid tissue". El proyecto explora los diversos escenarios posibles de formación de patrones en el tejido linfóide.



FUNDACIÓN ESPAÑOLA PARA EL FOMENTO DE LA INVESTIGACIÓN DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (FUNDELA)

Nuestro Investigador Principal Luciano Di Croce recibió una ayuda de FUNDELA en noviembre de 2017 para abordar la identificación de nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la ELA, mediante el empleo de cribado de factores epigenéticos.



GLENN FOUNDATION FOR MEDICAL RESEARCH

La Glenn Foundation financia actualmente el proyecto 'Temporal scaling in *C. elegans* aging', de nuestro Investigador Principal Nicholas Stroustrup hasta octubre de 2018.



THE BARCELONA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY (BIST)

El BIST contribuye a diversas iniciativas activas en el CRG. En primer lugar, co-financia 2 becas FI del AGAUR en los laboratorios de los Investigadores/as Principales Pia Cosma y Roderic Guigó durante cuatro años. Por otra parte, dos proyectos de la primera Convocatoria Ignite del BIST fueron concedidos a investigadores del CRG. El primero fue para Victoire Neguembor (laboratorio Pia Cosma) y se titula "GenStorm an integrated approach to visualize and model the spatial conformation of genes at the nanoscale level" (marzo-noviembre 2017). El segundo fue para Ishier Raote (laboratorio Vivek Malhotra), para su proyecto "Enlightening TANGO" (marzo-noviembre 2017).



Patrocinadores





Visita la versión completa en:
annualreport2017.crg.eu



Centro de Regulación Genómica

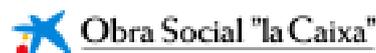
Edificio PRBB
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona, España

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

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

Visita la versión completa de la Memoria Anual 2017:
annualreport2017.crg.eu

Miembros del Patronato:



Miembro de:

