



Memoria Anual

2021



Índice

Prólogo

Luis Serrano DIRECTOR



Echamos la vista atrás hacia un 2021 que fue significativamente mejor que el año anterior sin precedentes, aunque este nos retó de formas muy diferentes. La pandemia de coronavirus nos ofreció algún respiro, pero las restricciones para viajar y celebrar reuniones presenciales no permitieron un verdadero retorno a la normalidad. A pesar de todo ello, nuestra gente mostró un increíble espíritu de equipo y volvió a los laboratorios con un inquebrantable respeto por las medidas de prevención. Poner fin al aislamiento y el restablecimiento del contacto humano entre nuestra gente fomentó un sentimiento de cohesión que es único en la cultura del CRG.

Por otra parte, una de las consecuencias derivadas de la pandemia fue la reflexión de muchas personas sobre su vida profesional, hecho que motivó cambios en sus carreras. Esta tendencia mundial no dejó indemne al CRG. Muchas personas clave en el equipo de administración y apoyo a la investigación decidieron apostar por otras oportunidades profesionales. Una de las principales pérdidas fue Bruna Vives, nuestra directora administrativa, que decidió dejar su posición y tomarse algún tiempo para planificar los próximos pasos en su futuro profesional. El fundador y primer director del CRG, Miguel Beato, se retiró y se convirtió en el primer jefe de grupo emérito del instituto. Miguel es un científico excelente que fue clave para la creación del CRG y su visibilidad internacional. Me gustaría expresar mi más sincera gratitud a Miguel por su inestimable dedicación al instituto durante los últimos 20 años.

De nuevo, 2021 fue un año excelente para el avance de la ciencia y la atracción de fondos. El CRG cuenta con algunos líderes mundiales, muchos de los cuales han sido galardonados con diversas ayudas competitivas de prestigio internacional del Consejo Europeo de Investigación y del recientemente creado Consejo Europeo de Innovación, una de las cuales en particular permitirá apoyar la creación de una nueva empresa. El CRG también recibió la ayuda Severo Ochoa Centro de Excelencia por tercera vez, una fabulosa hazaña que reconoce al CRG como un baluarte de la investigación de vanguardia. Nada de esto hubiera sido posible sin el trabajo de la gran comunidad científica y de apoyo a la investigación con la que contamos en el instituto.

Finalmente, 2021 también vio el nacimiento de un nuevo consejo científico asesor que visitará el CRG anualmente y servirá exclusivamente como órgano asesor, más que como órgano evaluador.

En general, a lo largo de estos tiempos sin precedentes, la esencia del CRG se ha mantenido inalterable. Expandimos las fronteras del conocimiento para el beneficio de las personas, la sociedad y nuestro entorno. También generamos nuevas empresas y somos un motor de crecimiento que contribuye al bienestar económico de la ciudadanía. Espero que, leyendo las páginas siguientes, podáis apreciar los logros y los méritos de nuestro maravilloso instituto, del cual estoy inmensamente orgulloso.

Resumen del año

2021 estuvo repleto de nuevos retos distintos a los de 2020. La pandemia, a través de sus diferentes variantes y subsiguientes olas, condicionó la vida en el CRG y en todo el mundo. Las restricciones y las medidas de prevención cambiaban constantemente y nos urgían a adaptarnos a la incesante y caprichosa evolución de los indicadores, afectando a la actividad diaria.

Sin embargo, también hubo esperanza y progreso. 2021 fue el año de las campañas de vacunación masiva, que nos permitieron empezar a ver la luz al final del túnel. Las personas pudieron volver al laboratorio y continuar con sus vidas profesionales. A pesar de ello, el personal no experimental y de administración continuó trabajando principalmente desde sus casas. Esta situación empezó a cambiar durante la segunda mitad del año, en que se pasó a un sistema híbrido, combinando el trabajo presencial y remoto. Este es un nuevo modelo que parece que ha llegado para quedarse. Ha demostrado resultar muy eficiente, combinando lo mejor de dos mundos: el muy necesario contacto personal con compañeros y compañeras y una mejor conciliación entre vida laboral y personal.

Este año, lanzamos nuestro nuevo Plan Estratégico 2021-2024, centrado en la biología cuantitativa, en el que queremos contribuir a que la investigación biomédica pase de ser una disciplina descriptiva para convertirse en una disciplina cuantitativa, predictiva y factible. Gracias a la tercera ayuda Centro de Excelencia Severo Ochoa concedida al CRG en julio, podremos desplegar de forma óptima los recursos necesarios para abordar preguntas desafiantes en biología y medicina, contribuyendo a mantener nuestro instituto como un centro de referencia internacional en genómica y en aplicaciones de biomedicina y biotecnología. Esto es un hito y un reconocimiento maravillosos para el CRG y atestigua el gran equipo científico y de apoyo a la investigación con el que contamos.

CIENCIA Y TECNOLOGÍA

El CRG ha conseguido resultados excelentes y nuestros estudios se han publicado en revistas científicas de alto nivel. Los ejemplos más destacados incluyen la delineación de un mapa completo de células individuales de la médula ósea humana (Velten); los hallazgos que revelan que los embriones recién formados se deshacen de las células moribundas para maximizar sus propias posibilidades de supervivencia, lo que representa la muestra más temprana de una respuesta inmune innata encontrada en animales vertebrados hasta el momento (Ruprecht); el desarrollo de un atlas de células individuales inmunes en tumores que puede usarse para la oncología de precisión (Heyn); la creación de la primera 'píldora viva' para tratar las bacterias resistentes a los antibióticos que se reproducen en las superficies de los implantes médicos (Serrano); nuevos descubrimientos sobre cómo el proceso en que el ADN se copia en ARN determina indirectamente la arquitectura del genoma (Cosma); el desarrollo de un nuevo método para medir la abundancia de modificaciones en el ARN con mucho más detalle de lo que era posible hasta ahora (Novoa); y el desarrollo del primer atlas de todos los distintos tipos de células de *Stylophora pistillata*, un coral pétreo formador de arrecifes, que contribuirá a los esfuerzos de conservación para proteger los ecosistemas de los arrecifes de coral (Sebé-Pedrós).

2021 también fue un gran año en términos de atracción de fondos competitivos. Thomas Surrey y Vivek Malhotra consiguieron ayudas ERC Synergy, para desvelar los secretos de la división celular y para probar la hipótesis del 'cristal líquido', respectivamente. Las jefas de grupo júnior Renée Beekman y Eva Novoa obtuvieron ayudas ERC Starting para comprender cómo las translocaciones cromosómicas impactan la linfomagénesis, y para desarrollar métodos para detectar modificaciones en el ARN y determinar su relevancia en la herencia a lo largo de las generaciones, respectivamente. Se le concedió a Luis Serrano la tercera ayuda ERC Advanced consecutiva para diseñar una bacteria que permita tratar enfermedades pulmonares como la fibrosis pulmonar. Haciendo uso de la transferencia de conocimiento básico a la innovación, Juan Valcárcel obtuvo una ayuda del Consejo Europeo de Innovación (EIC) por su proyecto 'TAONAs-LUAD' para desarrollar una empresa basada en terapias de ARN, y Pia Cosma, por su parte, consiguió otra ayuda del EIC por su proyecto 'EcaBox' para construir un dispositivo en que pueda mantenerse un ojo 'vivo' durante un período de tiempo prolongado. Marc A. Marti-Renom recibió una ayuda del Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano (NHGRI) de EEUU para establecer un Centro de Visualización del Genoma en 3D, en colaboración con la Harvard Medical School, la Brown University y el Baylor College of Medicine.

El equipo EGA en el CRG estuvo co-liderando la fundación de la Red EGA Federada, finalizada esencialmente en 2021. El equipo también logró grandes resultados en la finalización de la especificación Beacon Discovery para datos genómicos humanos, ahora en revisión en la Alianza Global para la Genómica y la Salud, y la mejora del **Viral Beacon** para el descubrimiento de variantes genómicas del SARS-CoV-2. Como parte de ERGA (European Reference Genome Atlas) el CNAG-CRG fue incluido en Biodiversity Genomics Europe, un proyecto europeo a gran escala sobre biodiversidad, y será uno de los cinco centros responsables de la secuenciación, el ensamblaje y la anotación. Este año también vio el lanzamiento de IMPaCT, la infraestructura de medicina de precisión asociada a

ciencia y tecnología en España, financiada por el Instituto de Salud Carlos III (Ferrer, Gut).

En términos de innovación y emprendimiento, en julio, el CRG recibió el Premio Nacional de Innovación 2020 por la Creación de una Empresa de Base Científica, una nueva categoría de los **Premios Nacionales de Investigación** a Catalunya. La Generalitat de Catalunya y la **Fundación Catalana para la Investigación y la Innovación (FCRI)** reconocieron al CRG por la creación de **Pulmobiotics** S.L., una compañía preclínica que usa la biología sintética para desarrollar nuevos tratamientos y vacunas para varios tipos de enfermedades pulmonares. El CRG también firmó un acuerdo con Chemotargets para acelerar el desarrollo de nuevas terapias para diferentes tipos de necesidades clínicas en distintos campos, incluido el cáncer. El CRG y SIRION Biotech, empresa de PerkinElmer, firmaron otro acuerdo para desarrollar vectores de virus adenoasociados (AAV) de nueva generación para la terapia génica de diabetes tipo 1 y tipo 2. Finalmente, dos investigadoras, una en el CRG (Montero) y otra en el CNAG-CRG (Matalonga), y una alumna del CRG (Lluch), fueron seleccionadas para participar en la Academy for Women Entrepreneurs, un programa de formación del Departamento de Estado de EEUU, organizado por Foment del Treball, el Gobierno de Aragón, y el Consulado de EEUU en Barcelona.

PRIORIDADES ESTRATÉGICAS

Como parte de nuestro compromiso con la ciencia abierta, las publicaciones del CRG en acceso abierto en 2021 superaron el 85%. El proyecto de ciencia abierta H2020 **ORION** llegó a su fin en septiembre. El proyecto promovía cambios institucionales en organizaciones de investigación y de financiación de la investigación para hacerlas más receptivas a las necesidades sociales y para adoptar los principios de la ciencia abierta. El final del proyecto se celebró con una conferencia de dos días, en la que se resumieron todas las actividades, aprendizajes y opiniones de los últimos y fructíferos cuatro años y medio. La conferencia fue una excelente ocasión para revisar los hitos de ORION y compartir aprendizajes y experiencias clave para ayudar a otros a poner en práctica la ciencia abierta.

En el marco de ORION, en 2021 presentamos y difundimos públicamente los resultados del **diálogo público** celebrado en 2020, cuyo objetivo era comprender las prioridades del público para continuar desarrollando ciencia fundamental y aplicaciones en genómica y biología molecular para la salud humana, así como los aspectos éticos y de financiación de la investigación. Nuestro nuevo proyecto de ciencia ciudadana, también desarrollado gracias a ORION, **Genigma**, es un juego para teléfonos móviles co-creado con la ciudadanía para ensamblar genomas en 3D de manera colaborativa. Genigma ha dado como resultado numerosas actividades, testeos del juego y eventos de co-creación. El juego ayudará a la comunidad científica a identificar alteraciones genómicas en líneas celulares de cáncer.

También en el ámbito de la ciencia abierta y la ciencia ciudadana, **TIME4CS** comenzó en enero. El CRG es uno de los socios de este proyecto europeo, cuya finalidad es apoyar cambios institucionales sostenibles para promover la ciencia ciudadana en el ámbito de la ciencia y tecnología. Durante el año, se diseñaron un mapa de ruta y una serie de acciones, que permitirán al CRG alcanzar los objetivos del proyecto, que se desarrollará hasta finales de 2023.

El **Comité de Igualdad de Género** continuó desarrollando las acciones previstas en nuestro **Plan de Igualdad, Diversidad e Inclusión 2020-2023**, incluidas dos actividades destacadas: a) una campaña de sensibilización muy bienvenida por la comunidad del CRG, para difundir el **protocolo para la prevención y el abordaje del acoso**, desarrollado el año anterior; y b) una segunda campaña de sensibilización y difusión de las **nuevas guías de lenguaje inclusivo**. Gracias a los esfuerzos colectivos para impulsar la igualdad de género durante los últimos años, en 2021 el 53% de las investigadoras principales júnior en el CRG eran mujeres.

Como parte de la alianza **EU-LIFE**, continuamos contribuyendo a la estimulación de la investigación de excelencia a través del desarrollo de políticas para fortalecer la ciencia y la innovación en Europa, con especial atención en la nueva Área Europea de Investigación (ERA). En 2021, la alianza publicó diversos informes, guías prácticas, artículos y resúmenes de políticas sobre una variedad de temas como, por ejemplo, la gestión de datos de investigación, el apoyo al desarrollo profesional de investigadores/as postdoctorales, modelos de gestión para infraestructuras de investigación y ciencia ciudadana. Junto con otros miembros de EU-LIFE, el CRG lidera **EMERALD** (ayuda H2020 Marie Skłodowska-Curie), el primer programa europeo de doctorado para médicos. A través de EU-LIFE, el personal del CRG tuvo la oportunidad de participar en talleres de capacitación sobre temas que cubren desde el desarrollo de nuevas narrativas sobre la investigación básica, cómo construir discursos (*pitching*) sobre proyectos de innovación y emprendimiento, y clases magistrales sobre las ayudas del ERC, hasta formaciones sobre el rol de testigos activos en casos de acoso y discriminación, y políticas institucionales contra el acoso.

TALENTO

En 2021 hemos experimentado muchos cambios a nivel de personal, que incluyen la incorporación de nuevas científicas y el adiós a personas clave que han dejado el CRG. Dimos la bienvenida a una nueva jefa de grupo júnior, Amelie Baud ('la Caixa' Junior Leader Fellow), del Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI), en Cambridge, Reino Unido, quien se unió al programa de Biología de Sistemas; y a la nueva jefa de la Unidad de Microscopía Óptica Avanzada, Nadia Halidi, procedente de la Universidad de Oxford, también en el Reino Unido, quien se unió al programa de Tecnologías Fundamentales.

La responsable de Asuntos Internacionales y Científicos, Michela Bertero, se trasladó al IDIBAPS como directora de Estrategia; Imma Falero, a cargo de la Oficina Académica, se convirtió en la coordinadora de la Oficina de Graduados en el VHIO; y nuestra directora administrativa, Bruna Vives, decidió dejar su puesto y tomarse un tiempo para reflexionar sobre los próximos pasos en su futuro profesional. Además, el fundador y primer director del CRG, Miguel Beato, se retiró y se convirtió en el primer Jefe de Grupo Emérito del instituto; y el jefe de grupo júnior Sebastian Maurer dejó el CRG para convertirse en Jefe de Aplicaciones en Eppendorf SE en Alemania.

A pesar de que son pérdidas muy significativas para el CRG, esto muestra el valor del instituto como un lugar que ofrece oportunidades para el desarrollo profesional de las personas, lo que les permite, posteriormente, conseguir puestos de relevancia en otras organizaciones. También muestra el atractivo del CRG, ya que fuimos capaces de reemplazar a estas personas clave por nuevo personal de primer nivel en muy poco tiempo.

Contratamos a Joan Vives, quién se unirá al CRG como director administrativo a principios de 2022; se promocionó a Joaquim Calbó y Natalia Dave, como responsable y subresponsable de Asuntos Internacionales y Científicos, respectivamente; y también se promocionó a Damjana Kastelic como responsable de Formación y de la Oficina Académica.

Toda la comunidad del CRG continuó trabajando bajo circunstancias especiales durante 2021 a causa de la pandemia. Sin embargo, y gracias a las medidas y recursos establecidos en 2020, todo funcionó sin contratiempos y pudimos volver a una especie de normalidad durante la segunda mitad del año. Queremos expresar nuestra inmensa gratitud a toda la comunidad del CRG por su incesante apoyo y el excelente trabajo desarrollado durante este período excepcional.

¿Qué se pone un célula sanguínea para trabajar?

El estudio del singular “uniforme” que visten varios tipos de células sanguíneas ayuda a los equipos científicos a entender cómo funcionan.

Saber cómo se producen las células sanguíneas y qué ocurre cuando este proceso no funciona como es debido es importante para estudiar, diagnosticar y tratar los trastornos de la sangre y cánceres como la leucemia y el linfoma. Pero, con más de cuarenta etapas y tipos diferentes de células sanguíneas en el cuerpo humano, cada una de ellas con una tarea muy específica, es bastante complicado averiguar con exactitud cuál es la célula que se porta mal.

Un gran problema es que la técnica más común utilizada por la comunidad investigadora para el estudio de las células sanguíneas, conocida como citometría de flujo, no es capaz de distinguir todos estos distintos tipos de células por la falta de marcadores distintivos.





Del mismo modo que llevamos diferentes estilos de ropa o de uniformes, a medida que vamos creciendo y pasando por diferentes empleos, desde un body para bebés hasta unos vaqueros, un traje, o un equipo de protección para los bomberos, las células sanguíneas también "visten" una combinación única de marcadores moleculares de superficie que pueden identificar con precisión su etapa de madurez y su rol particular en el cuerpo.

"La limitación actual de la citometría de flujo es que sólo mide un puñado de marcadores", explica el doctor Lars Velten, jefe de grupo del programa de Bioinformática y Genómica del Centro de

Regulación Genómica. "Pero como distintos tipos de células sanguíneas pueden llevar algunos de los mismos marcadores, es casi imposible distinguirlos a todos".

Por ejemplo, imaginemos a una empresaria y un bombero, que llevan pantalones de color azul oscuro en el trabajo. A primera vista, esta similitud podría sugerir que realizan la misma tarea. Sólo cuando observamos más atentamente su atuendo — como por ejemplo las chaquetas—, se hace más evidente la diferencia en su función.

Lars, su colaborador el Dr. Simon Haas y sus equipos llevaron a cabo un análisis en profundidad de más de 100.000 células individuales, con el mapeo preciso de lo que "viste" cada tipo de célula a medida que va madurando y especializándose en una tarea concreta del cuerpo.

"Ahora tenemos una imagen mucho más clara de cómo cambia este repertorio de marcadores de superficie a medida que las células sanguíneas se forman y especializan, proporcionando un conjunto más granular de características que debemos buscar", dice. Estos nuevos perfiles de marcador forman una "guía de identidad" muy precisa para analizar muestras de sangre.

"Nuestros hallazgos tienen aplicación inmediata en investigación y clínica en el uso de la tecnología habitual y barata de la citometría de flujo; pero los resultados serán ahora más rápidos y precisos que nunca", explica Lars.

"Espero ver en breve la citometría de flujo combinada con la inteligencia artificial para identificar automáticamente qué tipo exacto de célula provoca un trastorno de la sangre, en qué etapa de desarrollo falla y cómo tratarlo mejor."

OBRA DE REFERENCIA

Triana, S., Vonficht, D., Jopp-Saile, L. et al. "Single-cell proteo-genomic reference maps of the hematopoietic system enable the purification and massive profiling of precisely defined cell states." *Nat Immunol* 22: 1577–1589 (2021). doi: 10.1038/s41590-021-01059-0



Los limpiadores de la naturaleza mantienen los embriones pulcros

Las células epiteliales embrionarias asumen el papel de “limpiadoras”, y eliminan las células muertas y moribundas para asegurar un correcto desarrollo.

Hacer crecer una nueva vida, de una sola célula a muchos millones, es un asunto bastante caótico. Las células se dividen rápidamente con muchas oportunidades para que las cosas vayan mal, y toda célula dañada o defectuosa debe ser eliminada para que no interfiera con los procesos normales de desarrollo. Pero, hasta ahora, saber cómo se producía era un gran misterio.

“No podemos estudiar estos procesos en embriones humanos, por lo que utilizamos el pez cebra como sustituto”, explica la doctora Verena Ruprecht, jefa de grupo del programa de Biología Celular y del Desarrollo del Centro de Regulación Genómica. “Son fáciles de cultivar en el laboratorio y podemos observarlos al microscopio a lo largo de su desarrollo.”



Mientras estudiaban qué ocurre con los restos celulares de los primeros embriones de pez cebra, Verena y su colega, el doctor Esteban Hoijman, efectuaron un descubrimiento inesperado: las células muertas se movían. Mirando más detalladamente, descubrieron que las células epiteliales, que forman la capa externa del embrión, eran las responsables de dicho movimiento.

Observaron fascinados que esos "limpiadores" epiteliales funcionaban de dos maneras distintas. O bien engullían las células muertas o moribundas de alrededor, como quien recoge la basura para tirarla a la bolsa, o extendían una especie de "escoba" celular para ir barriendo las células muertas con el fin de que otra célula más limpia las fuese recogiendo, un comportamiento que nunca había podido ser observado en tejidos embrionarios o adultos.

"Tiene sentido, ya que permite que las células trabajen juntas y eficazmente a la hora de limpiar", explica Verena. "Las células



epiteliales se unen para dar estructura a la capa externa del embrión, y no se pueden mover como lo harían las células inmunitarias en el tejido adulto, por lo que deben trabajar juntas para empujar los residuos hacia un punto donde otra célula se las pueda tragar".

Los "limpiadores" celulares son una parte importante del sistema inmunitario de los tejidos adultos, pero es la primera vez que se observa una respuesta de este tipo en embriones tempranos. Y es mucho más lo que Verena y su equipo necesitan aún descubrir sobre cómo trabajan para asegurar que los embriones se desarrollen correctamente.

"La cuestión de cómo pueden desarrollarse los embriones a pesar de los errores celulares nos llevó a un emocionante descubrimiento sobre la respuesta inmune en las primeras etapas de la vida, y ahora tenemos decenas de preguntas más que investigar", dice Verena. "Por ejemplo, ¿cómo eligen las células epiteliales si recoger o bien barrer una célula muerta? ¿Y cómo saben cuándo su "bolsa de basura" interna está llena?"

"Poder ver que esto ocurre en embriones vivos nos abre una ventana a este proceso increíblemente dinámico y nos ayudará a entender qué sucede cuando el desarrollo va mal y los embarazos no llegan a buen fin."



OBRA DE REFERENCIA

Hoijman, E., Häkkinen, HM., Tolosa-Ramon, Q. et al. "Cooperative epithelial phagocytosis enables error correction in the early embryo." *Nature* 590: 618–623 (2021). doi: 10.1038/s41586-021-03200-3

Para salvar a una especie, empezad con una sola célula

El análisis de células individuales de coral ayudará a proteger los arrecifes contra el impacto del cambio climático en el futuro.

Los vibrantes arrecifes de coral alojan la mayor diversidad que cualquier otro ecosistema del planeta. Pero los arrecifes de todo el mundo están en peligro debido a los efectos del cambio climático y de la acidificación de los océanos.

Cada arrecife está formado por millones de células individuales de coral interconectadas, de modo que, para salvar esos ecosistemas frágiles, tenemos que entender cómo se desarrollan y crecen. Y como los corales consisten en muchos tipos diferentes de células y etapas de desarrollo, no es esta una labor sencilla.

El doctor Arnau Sebé-Pedrós, jefe de grupo en el programa de Biología de Sistemas del Centro de Regulación Genómica (CRG), ha aplicado recientemente técnicas avanzadas para el estudio de los genes presentes en los corales pétreos, los escleractinios, un coral que forma arrecifes y que encontramos en océanos de todo el mundo.



03



Trabajando con colaboradores de la Universidad de Haifa y el Instituto Weizmann de Ciencias de Israel, el equipo de investigación recolectó corales vivos del golfo de Eilat en la orilla norte del mar Rojo. Los trajeron luego al CRG para su análisis.

Igual que en una caja de bombones, cada bombón tiene un sabor muy diferente, cada tipo de célula en un coral tiene un patrón único de actividad génica. Mirar simplemente todos los genes activos en un pedazo de coral no nos dirá nada sobre las características de las células individuales, del mismo modo que si fundimos, mezclamos y probamos una caja entera de bombones, perdemos todos sus sabores únicos.

La transcriptómica de células individuales –tecnología que mide la actividad génica dentro de células individuales– resuelve el problema.

“Con la transcriptómica de células individuales, podemos ver de qué modo varios grupos de genes trabajan juntos en contextos específicos en el tiempo y el espacio, en diferentes tipos de células y tejidos de coral, y durante su desarrollo”, explica Arnau.

Con este planteamiento, el equipo identificó los patrones de actividad génica subyacentes en cuarenta tipos de células individuales en los corales pétreos, incluyendo células inmunitarias especializadas y células cruciales para la formación de esqueletos.

Descubrieron también los genes implicados en la relación simbiótica del coral con las algas que viven dentro de sus células y aportan nutrientes vitales, además de dotar a los corales de sus característicos colores. Esto tiene implicaciones importantes para entender el blanqueado del coral, que ocurre cuando los corales se calientan

demasiado y expulsan a sus algas.

Este detallado atlas genético de células de coral creado por Arnau y su equipo ilustrará cómo han evolucionado estos organismos complejos a lo largo del tiempo, además de ayudar a protegerlos en el futuro. Las implicaciones de esta investigación van mucho más allá de los corales.

“Los corales son el equivalente a los árboles de una selva tropical. Si los corales mueren, todo el ecosistema se derrumba, todo el arrecife”, advierte Arnau. “Entender de qué manera los corales responden al estrés será primordial para desarrollar intervenciones que permitan aumentar su resiliencia ante las amenazas ambientales.”

OBRA DE REFERENCIA

Levy, S., Elek, A., Grau-Bové, X. et al. “A stony coral cell atlas illuminates the molecular and cellular basis of coral symbiosis, calcification, and immunity.” *Cell* 184: 2973-2987 (2021). doi: 10.1016/j.cell.2021.04.005



El twist en bucle del ADN

El acto de leer genes ayuda a mantener el ADN organizado dentro de las células.

Cada célula humana contiene más de dos metros de cadenas de ADN, similares a un cordel. Son las instrucciones genéticas para la vida, bien empaquetadas dentro de una estructura llamada núcleo. Todo este ADN debe organizarse cuidadosamente para que los genes adecuados sean leídos en el momento adecuado, y las células se mantengan sanas y en correcto funcionamiento.

Dicha labor organizativa recae en una molécula llamada cohesina. Como una goma elástica, aglutina la "cadena" de ADN en bucles abiertos que permiten acceder a los genes y leerlos. La comunidad científica sabe desde hace tiempo que las moléculas de cohesina se mueven por el ADN, expulsando bucles a su avance. Pero sospechaban también que la maquinaria de lectura de genes, el ARN polimerasa, podría desempeñar también algún papel en la creación de bucles.

Para averiguar qué es lo que ocurre, la doctora Maria Pia Cosma y sus colegas del laboratorio, parte del Programa de Regulación Génica, Células Madre y Cáncer del Centro de Regulación Genómica, han estado utilizando microscopios de gran potencia con el fin de espiar el ADN, la cohesina y el ARN polimerasa en el interior de las células humanas.

"Estamos utilizando una técnica llamada microscopía de superresolución que nos permite ver cosas que están a sólo 20 nanómetros de distancia, por lo que podemos visualizar directamente el ADN

y las moléculas que interactúan con él", dice Pia. "Utilizando entonces una combinación de mutaciones genéticas y fármacos que alteran su función, podemos empezar a distinguir sus roles en la organización del genoma."

El equipo encontró que, cuando hay mucha cohesina alrededor, el ADN se organiza en muchos bucles largos y abiertos. Pero cuando bloqueaban el funcionamiento del ARN polimerasa, todos los bucles colapsaban y se compactaban, lo que demuestra que la cohesina por sí misma no basta para mantener dichas estructuras, y que el acto de lectura de genes por parte del ARN polimerasa (conocida como transcripción) juega un papel vital en la apertura de bucles de ADN.

"El ADN es una estructura de doble hélice retorcida que se desarrolla a medida que el ARN polimerasa se mueve a lo largo de la estructura", explica. "Ello crea una torsión o un superenrollamiento

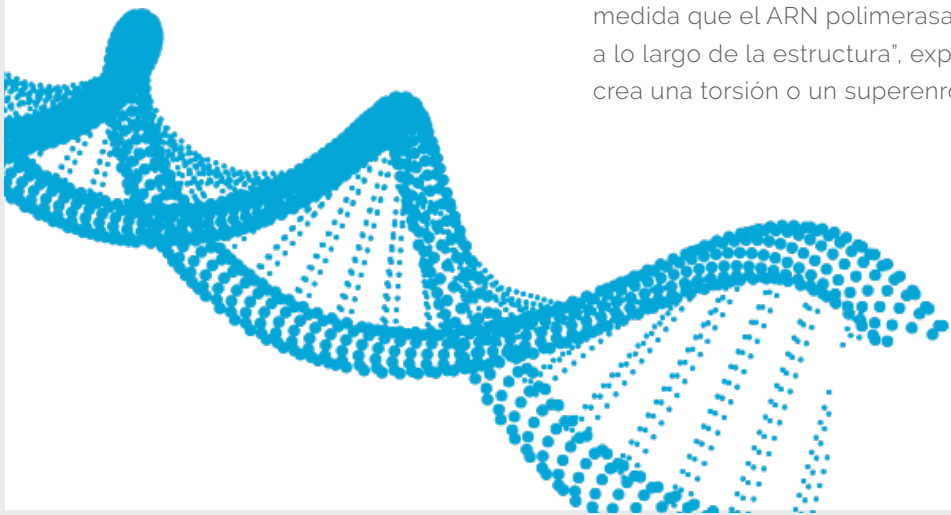
más a lo largo de la cadena de ADN, generando la rápida onda de fuerza necesaria para empujar a la cohesina y formar los bucles."

El hallazgo del equipo revela un rol del ARN polimerasa en la organización del ADN dentro del núcleo mucho más activo de lo que se creía hasta el momento.

"Hemos demostrado que el propio acto de transcripción es un regulador importante de la organización del ADN y que ayuda a mantener pautas de actividad génica en distintos tipos de células", dice Pia. "Conocemos el ADN y los genes desde hace más de cincuenta años, pero aún tenemos mucho más que aprender sobre la forma en la que la organización tridimensional dentro del núcleo afecta a la actividad de los genes y de qué modo el fracaso al mantener los genes bien organizados puede producir una enfermedad."

OBRA DE REFERENCIA

Neguembor, M.V., Martín, L., Castells-García, Á., et al. "Transcription-mediated supercoiling regulates genome folding and loop formation." *Molecular Cell*, 81: 3065-3081 (2021). doi: 10.1016/j.molcel.2021.06.009



Contar todos los 'colores' del código genético

Un nuevo método revela la complejidad de los mensajes moleculares dentro de las células.

La mayoría de la gente ha oído hablar del ADN: el código genético retorcido presente dentro de cada célula y que contiene todas las instrucciones para la vida. El ARN, una molécula relacionada que se produce siempre que se activa un gen, puede ser menos famosa pero no es menos importante.

Por mucho tiempo, la comunidad científica consideró que el ARN estaba formado por cuatro componentes químicos, o bases, conocidos como adenina, citosina, uracilo y guanina. Se unen en combinaciones de infinita variedad, como una multitud de collares que generan diferentes patrones combinando los cuatro colores, y que transmiten la información que las células necesitan para construir las proteínas y llevar a cabo otras tareas.

05



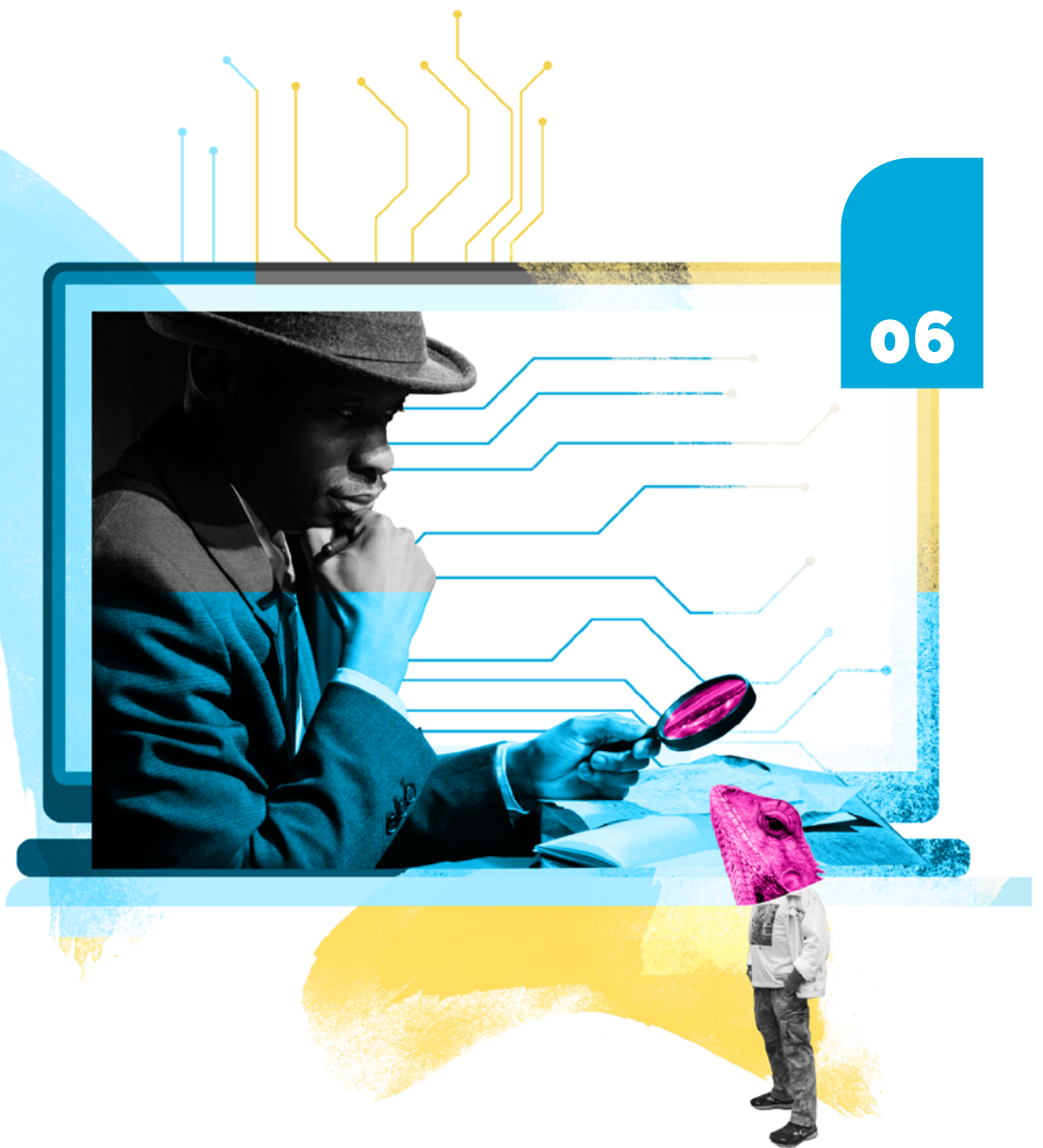
El detective de las enfermedades raras

Una plataforma informática inteligente descifra las claves para ayudar a la comunidad médica en el diagnóstico de enfermedades raras.

Como su nombre indica, las enfermedades raras no aparecen a menudo. Esto comporta una falta de información e investigación sobre las alteraciones genéticas responsables de las enfermedades raras, y pueden pasar muchos años hasta que al paciente le llega el diagnóstico de su afección.

"Aunque la definición oficial de una enfermedad rara es algo que afecta a una de cada 2.000 personas, muchas de estas afecciones son aún más raras, quizás una persona en todo un país", explica el doctor Sergi Beltran, co-líder en el análisis de datos de Solve-RD y jefe de la Unidad de Bioinformática del Centro Nacional de Análisis Genómico (CNAG-CRG), que forma parte del Centro de Regulación Genómica.

"Queríamos encontrar una manera de compartir datos y experiencia, de forma segura, entre los equipos médicos que tratan a estos pacientes y los equipos investigadores que trabajan en estas afecciones, reuniendo pistas e ideas para ayudarles a alcanzar un diagnóstico."





La solución fue construir la Plataforma de Análisis de Genoma-Fenoma RD-Connect (GPAP), un sofisticado sistema informático que reúne e integra diferentes tipos de información de personas con una enfermedad rara, incluyendo datos genéticos e información clínica, en búsqueda de un diagnóstico.

Es como una versión de Sherlock Holmes para superordenador, con el fin de encontrar pistas y conexiones que antes se perdían, y entregar una lista de los sospechosos más probables. Esto no sólo ayuda a proporcionar respuestas muy necesarias para los pacientes y sus familias, sino que también puede apuntar posibles tratamientos y ensayos clínicos.

“Construir la plataforma no fue fácil, ya que teníamos que asegurarnos de que

toda la información personal del paciente se mantuviera segura y privada”, explica Sergi. “También tenía ser capaz de manejar y analizar millones de puntos de datos a la vez, y operar con distintos tipos de formatos y lenguajes de datos.”

RD-Connect GPAP es una parte fundamental del proyecto europeo RD-Solve, más amplio, dedicado a la comprensión de las enfermedades raras. Cientos de pacientes ya han sido diagnosticados y se han descrito las capacidades de la plataforma en una colección de seis artículos científicos publicados en el *European Journal of*

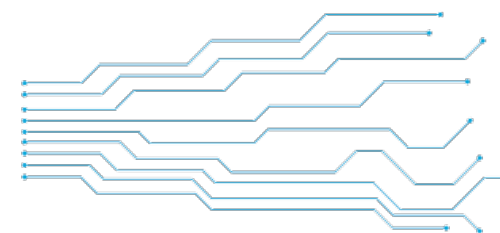
Human Genetics. Los nuevos datos generados por Solve-RD se van añadiendo continuamente a la plataforma, haciéndola cada vez más inteligente.

“La plataforma funciona aglutinando muchas fuentes de datos de muchos países, igual que el propio proyecto”, explica Sergi. “Solve-RD es una colaboración paneuropea muy amplia que aglutina a médicos, investigadores, bioinformáticos e ingenieros informáticos, trabajando todos juntos y compartiendo nuestros conocimientos, experiencia y habilidades para hacerlo realidad.”

OBRAS DE REFERENCIA

Zurek, B., Ellwanger, K., Vissers, L. et al. “Solve-RD: systematic pan-European data sharing and collaborative analysis to solve rare diseases.” *Eur J Hum Genet*, 29: 1325-1331 (2021). doi: 10.1038/s41431-021-00859-0

Matalonga, L., Hernández-Ferrer, C., Piscia, D. et al. “Solving patients with rare diseases through programmatic reanalysis of genome-phenome data.” *Eur J Hum Genet* 29: 1337-1347 (2021). doi: 10.1038/s41431-021-00852-7



Investigación y servicios científicos



PROGRAMA DE BIOINFORMÁTICA Y GENÓMICA

Coordinador: **Roderic Guigó**

Durante este año, el programa destaca en primer lugar la delimitación de un mapa global de células individuales de la médula ósea humana. Este mapa de referencia permite, en particular, el análisis automático de datos de secuenciación de ARN de células individuales y el diseño de esquemas de coste-efectividad de citometría de alto rendimiento. En segundo lugar, el desarrollo de métodos para el mapeo QTL de empalme de alta eficiencia. En tercer lugar, el desarrollo continuado portafolio del lenguaje NextFlow y el énfasis en investigación reproducible, el hallazgo de que los exones e intrones presentan tasas de mutación similares. Varios grupos del programa están participando en una serie de proyectos genómicos a gran escala, tales como ENCODE, GTEx, PanCancer, EBP, IASIS, el Human Cell Atlas, FAANG, ESPACE, PrecisionTox y otros.

The breadth of topics, approaches and technologies at the CRG allows us to ask a wide range of fundamental questions in life sciences and biomedicine. Research at the CRG falls into four main areas: gene regulation, stem cells and cancer; cell and developmental biology; bioinformatics and genomics; and systems biology. As of July 1, 2015, the National Centre for Genome Analysis (CNAG-CRG) is also part of this research structure.



El programa ha continuado desplegando y apoyando el Archivo Europeo de Genoma-Fenoma (EGA) en colaboración con el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI). El equipo EGA del CRG ha realizado una importante contribución al modelo del EGA Federado, la primera Federación de Datos Genómicos del mundo.

El programa ha estado muy activo en el arranque de proyectos colaborativos de genómica traslacional. Entre ellos, la colaboración con el BarcelonaBeta Brain Research Center en genómica del Alzheimer.



PROGRAMA DE BIOLOGÍA CELULAR Y DEL DESARROLLO

Coordinador: **Vivek Malhorta**

La misión de los científicos del programa de Biología Celular y del Desarrollo es utilizar enfoques cuantitativos para esclarecer los mecanismos mediante los cuales una célula se compartimenta, crece y se divide, y cómo se ingenia y organiza en un tejido. El departamento está formado por Vivek Malhorta (mecanismos de secreción de proteínas), Isabelle Vernos (dinámica de microtúbulos y husos), Sebastian Maurer (localización del ARN citoplasmático), Verena Ruprecht (dinámica de células y tejidos), Elvan Boke (biología de los ovocitos y quiescencia celular) y Thomas Surrey (auto-organización intracelular). Los miembros del departamento han publicado numerosos trabajos destacados, aunque uno de ellos merece una mención especial. El artículo del laboratorio de Verena Ruprecht, *Hojjman et al. Nature (2021)*, revela que los embriones recién formados se deshacen de las células moribundas para poder maximizar sus propias posibilidades de supervivencia. Es la muestra más temprana de una respuesta inmune innata que se haya encontrado hasta ahora en animales vertebrados.

En 2021, la empresa biotecnológica de descubrimiento de fármacos Chemotargets y el CRG firmaron un acuerdo estratégico para acelerar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas que respondan a necesidades clínicas no satisfechas, incluido el cáncer. El primer proyecto del acuerdo implica una nueva diana identificada por el grupo de Isabelle Vernos.

En 2021, la iniciativa **CATCAT** (Cell and Tissue Research in Catalonia) liderada por Vivek Malhorta continuó sus actividades, y celebró varios encuentros encaminados a intercambiar tecnologías, personal y, en definitiva, compartir estudiantes e investigadores postdoctorales para impulsar la investigación en ingeniería celular y de tejidos en Barcelona.

El departamento goza de reconocimiento internacional y está bien financiado con ayudas externas. En 2021, dos Synergy Grants del Consejo Europeo de Investigación (ERC) fueron otorgadas a Thomas Surrey y Vivek Malhorta respectivamente. Por su parte, Böke y Malhorta recibieron ayudas del Programa Plan Nacional. Böke fue elegida EMBO YIP y Thomas Surrey, por otro lado, fue elegido miembro de la American Society of Cell Biology.

Por último, en 2021 el departamento se despidió del grupo de Maurer. Sebastian Maurer se trasladó al sector privado como jefe de aplicaciones en Eppendorf SE, en Alemania.



PROGRAMA DE REGULACIÓN GÉNICA, CÉLULAS MADRE Y CÁNCER

Co-coordinadores: **Fátima Gebauer**
y **Luciano Di Croce**

En el programa de regulación génica, células madre y cáncer, nos interesan los mecanismos moleculares de expresión génica, desde la organización y regulación de la cromatina, hasta el empalme, traslación y modificación del ARN. Estudiamos dichos procesos en el contexto de la diferenciación y reprogramación celulares y el cáncer. En 2021, dos de nuestras jefas de grupo junior, Renée Beekman y Eva Novoa, obtuvieron ayudas ERC Starting Grants para entender de qué modo las translocaciones cromosómicas afectan a la linfomagénesis, y para desarrollar métodos para la detección de modificaciones del ARN y determinar su relevancia en la herencia a lo largo de las generaciones, respectivamente. Aprovechando la transferencia de conocimiento básico en el ámbito de la innovación, Juan Valcárcel obtuvo una ayuda del Consejo Europeo de Innovación (EIC), por su proyecto 'TAONAs-LUAD' para desarrollar una empresa basada en terapias de ARN; y Pia Cosma obtuvo otra ayuda del EIC por su proyecto 'EcaBox', para construir una caja donde poder mantener un ojo humano durante un período prolongado de tiempo. Además, el estudiante de doctorado Oguzhan Begik obtuvo el premio RNA

Society Eclipse a la innovación en biología de alto rendimiento por su trabajo en el desarrollo de nuevos métodos basados en la secuenciación de tercera generación por nanoporos. Marc Martí-Renom, con doble afiliación del CRG y el CNAG-CRG, recibió una ayuda del National Human Genome Research Institute (NHGRI) de Estados Unidos para establecer un Centro de Visualización del Genoma, en colaboración con la Harvard Medical School, la Brown University y el Baylor College of Medicine. Además, el antiguo director del CRG y miembro de nuestro programa, Miguel Beato, cerró su laboratorio a finales de 2021 y se convirtió en el primer jefe de grupo emérito.

Por último, en enero de 2021 Juan Valcárcel dejó la coordinación de nuestro programa en manos de Fátima Gebauer y Luciano Di Croce. Estamos muy agradecidos por el trabajo realizado por Juan durante los últimos ocho años.





BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Coordinador: **Ben Lehner**

¿Cómo hacer avanzar la biología hasta el punto de que podamos entender cuantitativamente el comportamiento de moléculas, células y tejidos, predecir con precisión sus respuestas y construir con éxito nuevos sistemas con las propiedades deseadas? A pesar de una buena comprensión conceptual, todavía nos cuesta mucho predecir el comportamiento cuantitativo de los sistemas biológicos o diseñarlos de novo. Así es por lo que respecta a células, tejidos y órganos, pero también en cuanto a moléculas de ARN y proteínas individuales. En el programa de Biología de Sistemas queremos cambiarlo y ayudar a transformar la biología molecular en una ciencia de ingeniería cuantitativa y predictiva. El programa abarca una amplia gama de sistemas y escalas: desde microbios y animales no modelos hasta la genética humana, la neurociencia y el envejecimiento. Sin embargo, subyacente a tal diversidad, existe un enfoque común de modelado impulsado por datos que combina la recolección de datos

cuantitativos con modelos mecanicistas, de aprendizaje automático o estadístico.

En 2021 dimos la bienvenida al programa a una nueva jefa de grupo junior, Amelie Baud. Amelie realizó su investigación postdoctoral entre el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) y la Universidad de California en San Diego, y tiene un doctorado en Medicina y Estadística Genómica por la Universidad de Oxford. Su laboratorio reforzará la investigación del CRG en genética estadística e inquirirá cómo influyen el microbioma intestinal y los compañeros sociales en la salud y la enfermedad. ¡Bienvenida, Amelie!



PROGRAMA DE TECNOLOGÍAS FUNDAMENTALES

Jefa: **Mònica Morales**

El programa consta de siete unidades: Genómica, Proteómica, Tecnologías de Proteínas, Microscopía Óptica Avanzada, Citometría de Flujo e Ingeniería de Tejidos. Durante 2021, hemos implementado varias novedades en Agendo, el software de gestión de solicitudes de nuestro programa, y hemos establecido procedimientos comunes a todas las unidades, incluyendo la homogeneización de flujos de trabajo además de la recogida de metadatos de proyectos experimentales.

Las tecnologías fundamentales del CRG no sólo están bien establecidas en el ámbito local y nacional (la unidad de Proteómica es uno de los nodos de la ICTS Omicstech), sino que también son **socios reconocidos de iniciativas europeas**. La unidad de Proteómica es socio del consorcio INFRAIA (H2020) EPIC-XS. La Unidad de Microscopía

Óptica Avanzada es socio de la iniciativa ESFRI EuroBioimaging (EuBI). Todas las unidades y el programa son miembros de la Core Facilities Excellence Alliance "**Core For Life**" (www.coreforlife.eu), que incluye también el EMBL (Heidelberg, Alemania), VIB (Gente/Lovaina, Bélgica), MPI- CBG (Dresden, Alemania), VBCF (Viena, Austria), el FGCZ (Zúrich, Suiza) y el Instituto Pasteur y el Instituto Curie (París, Francia). "Core For Life" tiene como objetivo compartir y consolidar procedimientos, aunar esfuerzos en formación de personal y validación de tecnología, y compartir el acceso a las tecnologías entre los institutos.





CNAG-CRG

Director: Ivo Gut

El CNAG hizo grandes avances en el 2021. Se produjeron más datos y se apoyaron más proyectos de investigación vinculados a la secuenciación y análisis de alto rendimiento que cualquier otro año previo. Desde hace muchos años hemos ido desarrollando herramientas que facilitan la identificación de variantes y mutaciones génicas responsables de enfermedades. Una herramienta informática para ello, nuestra Plataforma de Análisis de Genoma-Fenoma RD-Connect cuenta ahora con más de 20.000 genomas y exomas anotados, y más de 500 investigadores lo utilizan para identificar variantes patógenas en sus pacientes. Este año se ha puesto en marcha el **Proyecto IMPACT** para apoyar la implementación del análisis genómico en la asistencia sanitaria en España, financiado por el Instituto de Salud Carlos III. Este proyecto nos permite poner en juego nuestra experiencia en los análisis genómicos de enfermedades raras y cáncer en beneficio de la ciudadanía. También se ha dado un fuerte empuje a nuestro marco de acreditación en el que ahora estamos coordinando comparaciones y estándares de referencia entre laboratorios de ámbito nacional y europeo mediante EASI-Genomics, B1MG y la Iniciativa 1+Million Genomes..

El grupo de Genómica Poblacional publicó un trabajo sobre la estructura poblacional de una región aislada de los Pirineos y colaboró con un gran consorcio para dilucidar el origen de las primeras civilizaciones de la edad de bronce en Europa. A finales de año, el grupo se trasladó al Instituto de Biología Evolutiva de la UPF y el CSIC.

El análisis de células individuales se ha consolidado aún más con la inclusión de transcriptómica espacial apoyada por herramientas de software desarrolladas internamente, que permiten la desconvolución y la atribución de tipos celulares en

secciones tisulares. Se ha desarrollado un atlas de células individuales inmunes en tumores que puede ser utilizado para la oncología de precisión. Estamos añadiendo tecnología de imagen de alta resolución para la investigación del núcleo, financiada con ayudas del NIH y la Fundación 'la Caixa'. Con esta tecnología, trazamos el primer mapa genómico tridimensional de linfocitos sanos y cancerosos en colaboración con investigadores del IDIBAPS.

La biodiversidad ha sido un tema presente desde hace tiempo en el CNAG-CRG y hemos acumulado un conocimiento clave en el ensamblaje y anotación *de novo* del genoma, en particular a través de nuestro conocimiento en secuenciación de lectura larga. El número de ensamblajes *de novo* aumenta constantemente y recibirá un gran impulso gracias a la financiación conseguida este año. Como parte del ERGA (European Reference Genome Atlas), se nos incluyó en Biodiversity Genomics Europe, un proyecto europeo a gran escala sobre biodiversidad, y seremos uno de los cinco centros que se encargarán de la secuenciación, el ensamblaje y la anotación.

Este año hemos continuado atrayendo financiación para nuevos proyectos estimulantes, como de redes de formación (PROTrEIN), representaciones -ómicas 3D (3D Omics), análisis de células individuales (OncoCell), medicina personalizada e inteligencia artificial (Genomed4All) y enfermedades raras (Screen4Care e iGenCo). Estos proyectos han hecho crecer el centro con casi veinte personas contratadas, ayudando a consolidar aún más nuestra misión.



ARCHIVO EUROPEO DE GENOMAS Y FENOMAS (EGA)

Jefe del equipo en el CRG: **Arcadi Navarro**

El Archivo Europeo del Genoma-Fenoma (EGA) es un repositorio para el archivo y el intercambio permanentes de datos genéticos y fenotípicos humanos de identificables resultantes de estudios biomédicos. Gestionado conjuntamente por el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI, Cambridge, del Reino Unido) y el Centro de Regulación Genómica de Barcelona, y en colaboración con el Centro de Supercomputación de Barcelona (BSC-CNS), el EGA ofrece un inestimable servicio a la investigación biomédica de todo el mundo. El equipo EGA-CRG ha estado co-liderando la fundación de la Red EGA Federada, finalizada esencialmente en 2021. Asimismo, el equipo participa en varios proyectos financiados nacional e internacionalmente en una amplia gama de ámbitos. En 2021 se adjudicaron al equipo tres nuevos proyectos colaborativos, complementando los doce en curso. Se incorporaron dos nuevos miembros al equipo multidisciplinar, que ahora consta de dieciocho miembros y que seguirá creciendo. El equipo ha logrado grandes resultados en la finalización de la especificación Beacon Discovery para datos genómicos humanos, ahora en revisión en la Alianza Global para la Genómica y La Salud, y la mejora del **Viral Beacon** para el descubrimiento de variantes genómicas del SARSCoV-2. Es importante destacar que nuestros servicios se actualizan siempre para ofrecer la solución más rápida y segura para los usuarios de EGA: se han publicado este año sus últimas actualizaciones.[1]



[1] Freeberg MA, Fromont LA, D'Altri T, Romero AF, Ciges JI, Jene A, Kerry G, Moldes M, Ariosa R, Bahena S, Barrowdale D, Barbero MC, Fernandez-Orth D, Garcia-Linares C, Garcia-Rios E, Haziza F, Juhasz B, Llobet OM, Milla G, Mohan A, Rueda M, Sankar A, Shaju D, Shimpi A, Singh B, Thomas C, de la Torre S, Uyan U, Vasallo C, Fliccek P, Guigo R, Navarro A, Parkinson H, Keane T, Rambla J. *The European Genome-phenome Archive in 2021*. *Nucleic Acids Res.* 7 de enero de 2022; 50(D1):D980-D987. doi: 10.1093/nar/gkab1059. PMID: 34791407; PMCID: PMC8728218.

Nuevas incorporaciones



Amelie Baud

Tras doctorarse en Medicina Genómica y Estadística en el programa de formación doctoral Wellcome Trust de la Universidad de Oxford, en el Reino Unido, en 2013 se incorporó al Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) de Cambridge, Reino Unido, y en el EMBL Roma, Italia, como investigadora postdoctoral interdisciplinaria. En 2015, emprendió un segundo periodo de investigación postdoctoral entre el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) de Cambridge, en Reino Unido, y la Universidad de California en San Diego, en Estados Unidos, con una ayuda postdoctoral Sir Henry Wellcome. En 2021 se incorporó al Programa de Biología de Sistemas del CRG con un ayuda postdoctoral 'la Caixa' Junior Leader Fellow y en octubre se convirtió en jefa de grupo júnior.

¿Cómo influyen los compañeros sociales y el microbioma intestinal en la salud y la enfermedad? Para abordar esta pregunta, su laboratorio aprovecha el hecho de que muchas características de los compañeros sociales y el microbioma intestinal pueden predecirse a partir de los genes de los compañeros sociales y de los genes del

En 2021, se incorporaron al CRG una excepcional científica novel y una reconocida jefa de unidad.

08

microbioma intestinal, respectivamente. Así, en lugar de intentar medir todos los rasgos de los compañeros sociales y/o del microbioma que pueden influir en un fenotipo de interés, simplemente secuencian los genes de los compañeros sociales y/o los genes del microbioma y modelan el efecto de estos genes en el fenotipo de interés, medido en individuos focales.

Su laboratorio utiliza principalmente roedores de laboratorio como modelos, pero en el futuro también investigará los efectos genéticos indirectos en humanos (por ejemplo, efectos genéticos indirectos de los compañeros de piso y de los cónyuges). Los proyectos de su laboratorio pueden ser puramente computacionales o una combinación de trabajo experimental y computacional. Tiene muchas colaboraciones establecidas con investigadores de Europa y Reino Unido, y en Estados Unidos.

**Nadia Halidi**

Nadia obtuvo su doctorado en Biofísica en la École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), de Suiza, en 2011, y después se trasladó como investigadora postdoctoral al Departamento de Biología Celular, en la Harvard Medical School de Boston, en Estados Unidos. En 2017, entró como investigadora postdoctoral y responsable de instalaciones de imagen en el Botnar Research Centre de la Universidad de Oxford y un año después se incorporó a la Unidad de Bioimagen Avanzada de Micron Oxford, también en la Universidad de Oxford, en Reino Unido, primero como vicedirectora, y después como directora, hasta 2021. En febrero de 2021, se incorporó al Programa de Tecnologías Fundamentales del CRG como jefa de la Unidad de Microscopía Óptica Avanzada.

El objetivo de la unidad que dirige es proporcionar instrumentos que abarquen todo el espectro de aplicaciones de la microscopía óptica avanzada y ponerlos a disposición de los investigadores del CRG, así como de los visitantes de otras instituciones de investigación. Como instalación básica para la microscopía óptica, la unidad proporciona una serie de sistemas avanzados de microscopía óptica, equipos para la preparación y mantenimiento de muestras previas la imagen, y recursos para el posterior procesamiento de los datos de la imagen. El personal ayuda a los investigadores en la planificación experimental de experimentos de microscopía óptica y proporciona la formación en profundidad para el funcionamiento de los microscopios y para técnicas específicas de imagen. Además, se proporciona apoyo en el procesamiento, renderización y análisis de los conjuntos de datos obtenidos. Si es necesario, también se pueden diseñar rutinas de análisis personalizadas.

Distinciones y premios



Premio Nacional de Catalunya a la Creación de una Empresa con Base Científica (por Pulmobiotics SL)
Severo Ochoa Centro de Excelencia
HR Excellence in Research Award (renovación)

Centro de Regulación Genómica



EMBO Young Investigator (YIP)
Elvan Böke



Miembro de la Sociedad Americana de Biología Celular

Thomas Surrey



Premio 2021 a la Innovación de Recursos Bioinformáticos, Instituto Suizo de Bioinformática

Cedric Notredame



Premio 2021 'Artículo Científico' de la Sociedad Catalana de Biología
Verena Ruprecht
(premio recogido por Valeria Venturini en la fotografía)



Premio 2021 'Start-up' de la Sociedad Catalana de Biología
Pulmobiotics SL



Premio Eclipse de la RNA Society por la Innovación en Biología de Alto Rendimiento
Oguzhan Begik, estudiante de doctorado



Premio 'Pioner' a su Tesis, CERCA
Ariadna Montero Blay, estudiante de doctorado

Investigadores/as ERC en el CRG



European Research Council
Established by the European Commission

10

STARTING GRANTS



Elvan Böke



Arnau Sebé-Pedrós



Nicholas Stroustrup



Sara Sdelci



Renée Beekman



Lars Velten



Eva Novoa

ADVANCED GRANTS



Jorge Ferrer



Luis Serrano (2)



Juan Valcárcel



Ben Lehner



CONSOLIDATOR GRANTS



Manuel Irimia

SYNERGY GRANTS



Ivo Gut



Holger Heyn



Vivek Malhotra



Thomas Surrey

Datos y cifras

Publicaciones

313

Publicaciones Totales

85,3%

Publicaciones en Acceso Abierto

72,8%

Publicaciones 1r Cuartil

10,2

Media Factor de Impacto

Financiación (M€)

35,4

CRG

12

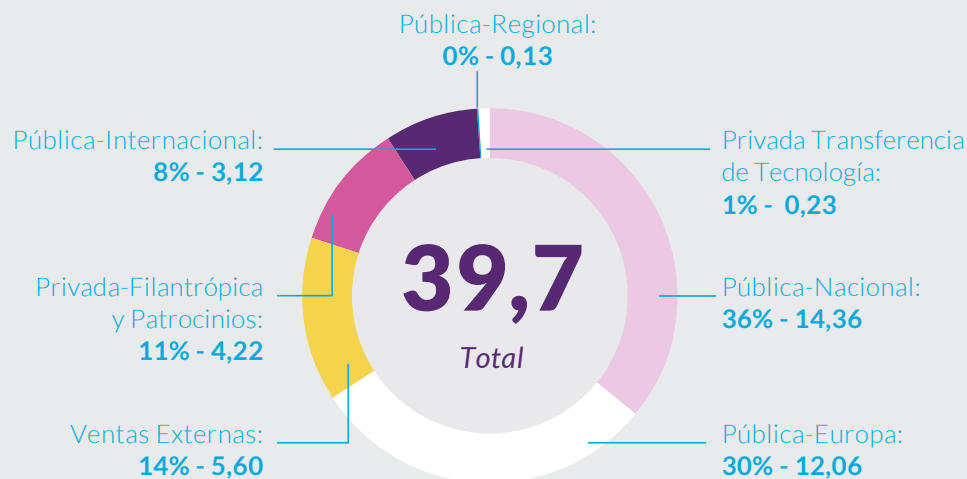
CNAG-CRG

47,4

Presupuesto Total

FINANCIACIÓN EXTERNA CONCEDIDA EN 2021

Nota: Este gráfico incluye los fondos competitivos conseguidos durante 2021 y pendientes de resolución final o del convenio de la ayuda a 31/12/2021.



Proyectos

169

Proyectos y Redes
Activos Totales

11 son proyectos
ERC activos

34 son otros proyectos de investigación
y redes H2020 activos

29

Ayudas Postdoctorales
Activas Totales

7 son proyectos europeos
coordinados activos

23 son proyectos de investigación
internacionales activos (no CE)

7

Proyectos Europeos
Coordinados Activos
Totales



Personal

493,35*

Total

*EJC, equivalente jornada completa

416

CRG

94

CNAG-CRG

317,86*

Programas de Investigación
*EJC, equivalente jornada completa

301

CRG

27

CNAG-CRG

98,57*

Servicios Científico-Técnicos
*EJC, equivalente jornada completa

40

CRG

62

CNAG-CRG

71,62*

Administración y Soporte Científico
*EJC, equivalente jornada completa

75

CRG

5

CNAG-CRG

30

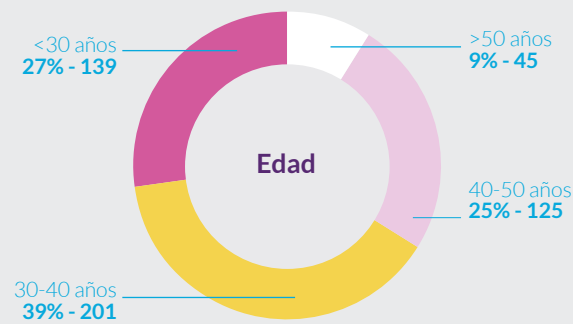
Grupos de Investigación
a 31 de diciembre de 2021

28

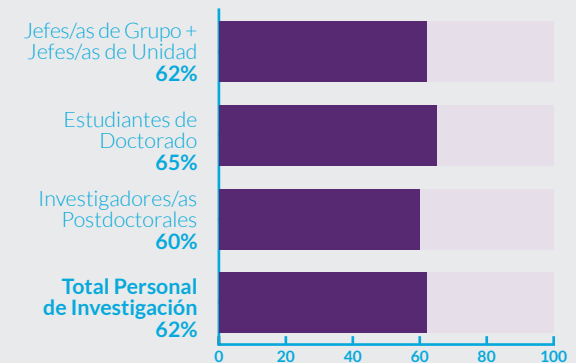
CRG

2

CNAG-CRG

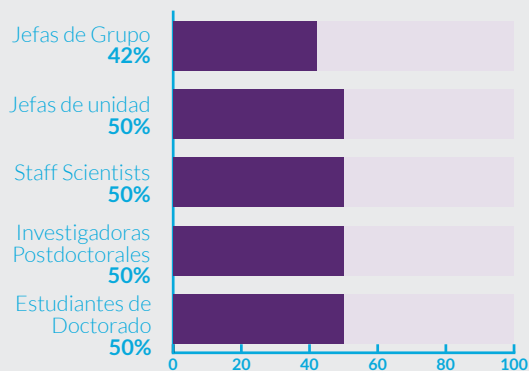


Internacionalidad
45 nacionalidades representadas

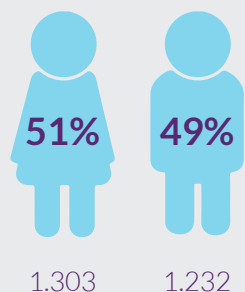


Género

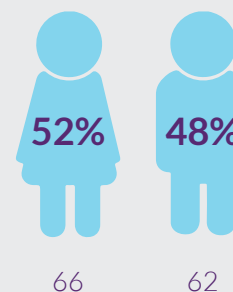
% Mujeres por Categorías Profesionales



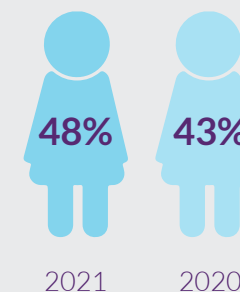
Solicitantes en Procesos de Selección



Candidatos/as Seleccionados/das en Procesos de Selección



% Mujeres Ponentes Invitadas



Formación avanzada

Tesis Doctorales leídas

18

Courses@CRG

6 cursos internacionales
170 participantes

Cursos Ciencia y Tecnología y Cursos de RR

22 cursos internos
536 participantes

Cursos Competencias Transferibles e Innovación

16 cursos internos
219 participantes

Actividades y Cursos de Desarrollo Profesional

11 cursos internos
428 participantes

Eventos

44

Seminarios de Alto Nivel

Desarrollo de tecnología y negocio

12

*Proyectos de Valorización
Activos*

19

*Familias de Pacientes
Activas*

19

Inversiones Reportadas

18

*Acuerdos de Servicio,
Colaboraciones
Científicas y Licencias*

132

Otros acuerdos

Comunicación, divulgación y educación científicas

RELACIONES CON LOS MEDIOS



REDES SOCIALES (a 31 de diciembre de 2021)

Seguidores Twitter

18.327

@CRGenomica

3.672

@cnag_eu

Facebook

4.290

Me gusta

4.401

Seguidores

Seguidores LinkedIn

18.116

CRG

4.097

CNAG-CRG

YouTube

273.607

Visualizaciones del canal

1.896

Suscriptores

DIVULGACIÓN Y EDUCACIÓN CIENTÍFICAS



Informe financiero

ORIGEN Y DESTINO DE LOS RECURSOS OPERATIVOS

Origen recursos operativos en M€



Destino recursos operativos en M€



Agradecimientos

PATRONATO



FINANCIADORES PÚBLICOS



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.

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



FUNDACIÓN "LA CAIXA"

La Fundación "la Caixa" ha apoyado muchas iniciativas clave en el CRG, como su Programa de Doctorado Internacional, desde el año 2008, así como otras actividades científicas y divulgativas adicionales desde 2014: la cooperación entre el CRG y el Instituto Europeo de Bioinformática (EMBL-EBI) para poner en marcha conjuntamente la European Genome-phenome Archive (EGA), y la primera iniciativa de ciencia ciudadana del CRG "Saca la lengua". Los proyectos en curso de las diferentes convocatorias competitivas son 13 becas de doctorado INPhINIT y tres ayudas de la Convocatoria de Investigación en Salud (F. Gebauer, M.P.

Cosma y L. Serrano). En 2020, fuimos galardonados con una beca de doctorado INPhINIT (laboratorio M.P. Cosma), 1 ayuda CaixaImpulse (O. Lao), 1 beca Retaining (R. Beekman) y 2 ayudas de la Convocatoria de Investigación en Salud (L. Di Croce junto con M.A. Marti-Renom, y M. Irimia). En 2021, conseguimos 2 Junior Leader Fellowships (A. Baud, P. Rodriguez), 2 ayudas de la Convocatoria de Investigación en Salud (B. Lehner, J. Valcárcel), 1 CaixaImpulse (J. Valcárcel/J. Hernández), y dos becas de doctorado InPhINIT (L. Bianchi en el laboratorio de V. Ruprecht, y G. Zolotarov en el laboratorio de A. Sebé-Pedrós).

AXA RESEARCH FUND



La "Cátedra AXA en Predicción de Riesgos de Enfermedades relacionadas con la Edad" de AXA fue creada en 2014 por un periodo de 15 años y una dotación de un millón de euros. El Dr. Ben Lehner fue nombrado como primer titular de la cátedra para continuar su trabajo en el desarrollo de medicina personalizada para proporcionar a las

personas una mejor protección frente a riesgos concretos a los que se enfrentan en enfermedades como el cáncer. En 2017, el Dr. Bernhard Payer fue nombrado como segundo titular de la cátedra por un periodo de 3 años. En 2021, el Dr. Ben Lehner fue nombrado de nuevo como titular de la cátedra por un periodo de 2 años.

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundación Ramón Areces proporciona una financiación de cuatro años para dos estudiantes de doctorado con mucho talento para que lleven a cabo sus investigaciones en el CRG. Los candidatos premiados, seleccionados a partir de una convocatoria competitiva, fueron Xavi

Hernández (del laboratorio de Luis Serrano) y María de las Mercedes Barrero (del laboratorio de Bernhard Payer), que comenzaron su doctorado en septiembre de 2018 y el acabarán en septiembre de 2022.

La Marató

FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundación La Marató de TV3 financia un gran número de proyectos de investigación dirigidos por investigadores del CRG relacionados con las diferentes ediciones de esta maratón televisiva: tres proyectos de la edición del 2012 sobre "Cáncer" (Thomas Graf, Pia Cosma y Susana de la Luna), dos proyectos de la edición de 2013 sobre "Enfermedades neurodegenerativas" (Fátima Gebauer y Luciano Di Croce), un proyecto de la edición de 2014 sobre "Enfermedades del corazón" (Gian G.

Tartaglia), un proyecto de la edición de 2015 sobre "Diabetes y obesidad" (Jorge Ferrer), dos proyectos de la edición de 2016 sobre "Ictus y lesiones medulares cerebrales traumáticas" (Marc Martí-Renom y Mara Dierssen), tres proyectos de la edición de 2018 sobre "Cáncer" (Ivo Gut, Holger Heyn y Susana de la Luna), y cuatro proyectos de la edición de 2019 sobre 'Enfermedades Minoritarias' (Pia Cosma, con una ayuda individual, Jordi Rambla y Holger Heyn como socios en dos proyectos coordinados distintos, y Sergi Beltrán como coordinador de un proyecto).



FONDATION JEROME LEJEUNE

La relación entre el CRG y la Fundación Jérôme Lejeune empezó hace unos años. Apoyaron varias iniciativas de investigación de Mara Dierssen relacionadas con la identificación de bases genéticas y moleculares en diferentes patologías acompañadas de retraso mental: Síndrome de Rett, Síndrome X Frágil, Síndrome de Williams-Beuren y Síndrome de Down. Dierssen también recibió el primer premio internacional Sisley-Jerome Lejeune en 2010. También financiaron el proyecto de Eduard Sabidó sobre la dilucidación del mecanismo de acción de la epigallocatequina-3-galato como agente terapéutico del fenotipo cognitivo en modelos de ratones con Síndrome de Down (2015-2017) y un nuevo proyecto de Mara Dierssen titulado "Generador

de cambios epigenéticos en el Síndrome de Down" (2017-2019). En 2020, nos concedieron dos ayudas nuevas: una a Susana de la Luna para su proyecto "Organización del interactoma DYRK1A a través de dominios acoplados: en búsqueda de estrategias para nuevas dianas"; y otro a Laura Battle, por su proyecto "Análisis molecular de los efectos autónomos no celulares en el córtex de síndrome de Down usando orgánulos de cerebro derivados de células madre embrionarias de ratón", que acabarán en 2022 y 2023, respectivamente. En 2021, Mara Dierssen recibió una nueva ayuda por su proyecto 'Patología de la engrama cerebral y alteraciones celulares y moleculares subyacentes en síndrome de Down', que se desarrollará hasta 2023.



AECC

La Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) ha apoyado un gran número de proyectos de investigación e iniciativas llevadas a cabo por científicos del CRG durante años. En 2015, le fue otorgada a Pedro Vizán (del laboratorio de Luciano Di Croce) una Beca de Investigación Oncológica de la AECC para un proyecto que trata de identificar y "atacar" células madre que participan en el cáncer, finalizada el año 2019. En 2018, le fue otorgada a Cátia Mourinho (del laboratorio de Holger Heyns) una beca postdoctoral por su proyecto sobre el análisis de células individuales en cáncer de pulmón de células no pequeñas para entender su resistencia a la terapia, que finalizó en 2020. En 2019,

le fue otorgada a Gregoire Stik (del laboratorio de Thomas Graf) una beca postdoctoral por su proyecto sobre los cambios de la arquitectura genómica de leucemia linfoblástica aguda de células B, con una duración hasta el año 2023. En 2021, Eva Novoa consiguió una ayuda en la convocatoria 'Proyectos de la AECC', por el proyecto 'Secuenciación por nanoporos de ARN nativo como una nueva tecnología para el análisis y la monitorización rápida del cáncer', que finalizará en 2024. Por su parte, Pau Pascual (en el laboratorio de Luciano Di Croce) consiguió una beca postdoctoral hasta 2023, por su proyecto 'Caracterización funcional del glioma pontino intrínseco difuso'.



THE VELUX FOUNDATIONS

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

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



CLÍNICA EUGIN

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

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



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

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

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



WORLDWIDE CANCER RESEARCH

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

reactivos para uso terapéutico en diferentes tipos de cáncer de pulmón. Dada la gran incidencia, el mal pronóstico y la carencia de terapias eficientes para el cáncer de pulmón, esta ayuda puede contribuir a una comprensión más profunda de dichos mecanismos reguladores y traducir conocimientos básicos en aplicaciones de potencial valor médico (2019 a 2022).



EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EFSD)

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

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



FUNDACIÓN BBVA

En 2019, la convocatoria de las Becas Leonardo a Investigadores y Creadores Culturales de la Fundación BBVA fue asignada a nuestro jefe de grupo junior Arnau Sebé-Pedrós con una beca para su proyecto de investigación titulado "Un nuevo método para el análisis transcriptómica de la ontogenia celular en embriones individuales" (2019-2021). El

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



KING BADOUIN FOUNDATION

Mediante un acuerdo con la King Badouin Foundation, se otorgó a JW Mouton, del laboratorio de Luis Serrano, una beca para el estudio de la disbiosis del microbioma, la inflamación y la degeneración macular (de noviembre de 2019 a octubre de 2021).



EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION (EHA)

En 2019, en la convocatoria de Ayudas de Investigación EHA, el proyecto 'Ocurrencia de la activación esporádica de oncogenes en células B normales y sus implicaciones para la linfomagénesis' de la jefa de grupo junior Renée Beekman, fue seleccionado para recibir una ayuda Advanced Research Grant. El proyecto comenzó en enero de 2020 y terminó en diciembre de 2021.



FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES (FEBS)

En 2021, Maximilian Stammnitz (en el laboratorio de B. Lehner) consiguió una beca FEBS Long-Term Fellowship por su proyecto 'DrugDeep: Mapeo masivo en paralelo de dianas farmacológicas y resistencia a la mutación mediante escaneo de mutaciones', que terminó en 2022.



MELANOMA RESEARCH ALLIANCE

Fátima Gebauer recibió la ayuda MRA Established Investigator Grant Award en 2021 por su proyecto 'Proteoformas CSDE1 como nuevas dianas para el tratamiento y pronóstico del melanoma', que se desarrollará hasta 2024.



MERCK HEALTHCARE

Eva Novoa recibió una ayuda Merck Research en 2021 para investigar un programa de identificación de fármacos dirigido a enzimas modificantes del ARN específicas de cáncer, y que se llevará a cabo hasta 2024.



RESEARCH FOUNDATION FLANDERS (FWO)

En 2021, el proyecto de investigación 'Diseño racional de genéricos para el desarrollo terapéutico' recibió una ayuda de la FWO. Luis Serrano es uno de los socios de este proyecto, que se desarrollará hasta 2025.



SIRION BIOTECH (A PERKINELMER INC. BUSINESS)

El CRG y SIRION Biotech firmaron un acuerdo para desarrollar conjuntamente vectores de virus adeno-asociados (AAV) de nueva generación para la terapia génica de la diabetes tipo 1 y tipo 2 en el páncreas. SIRION Biotech, líder mundial en tecnologías de administración de genes basadas en los vectores virales para la terapia génica y celular y el desarrollo de vacunas, es parte de PerkinElmer, Inc. La colaboración combina la plataforma de tecnología AAV de SIRION y su experiencia en el desarrollo y producción de vectores

virales con el profundo conocimiento de Jorge Ferrer en el CRG sobre los mecanismos de regulación genética. El objetivo final es desarrollar vectores AAV que se dirijan a tipos específicos de células pancreáticas y que contengan cargas útiles que expresen genes terapéuticos bajo el control de elementos reguladores específicos de células. Este nuevo enfoque tiene como objetivo mejorar la precisión, la seguridad y la eficacia de las futuras terapias génicas para la diabetes, basadas en AAV (2021-2023).

PATROCINADORES





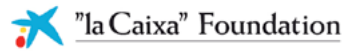
CENTRO DE REGULACIÓN GENÓMICA

Dr. Aiguader, 88
Edificio PRBB
08003 Barcelona

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

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

MIEMBROS DEL PATRONATO:



MIEMBRO DE:



Destacados científicos

