



Memòria Anual

2022



Índex

Pròleg

Luis Serrano DIRECTOR



El 2022 fou un any excellent pel CRG. Després dels anys previs sense precedents de la pandèmia de coronavirus, gairebé tot tornà a la normalitat, tot i que el primers mesos encara constituïren un repte, amb increments de casos i mesures de restricció en vigor. Tanmateix, des del 20 d'abril, l'ús de la mascareta deixà de ser obligatori en espais interiors i això, de manera simbòlica, marcà el final de la pandèmia.

El nou any arribà amb un nou director administratiu, Joan Vives, un experimentat professional amb una trajectòria d'èxit i excepcional en l'àmbit de la gestió de la recerca, en organitzacions com l'ISGlobal, l'MRC Unit the Gambia i l'IRB Lleida. Els llocs vacants de persones clau que deixaren el CRG durant l'any, s'ompliren ràpidament amb persones motivades i amb talent, que continuaran contribuint a que el CRG es mantingui en primera línia de la ciència.

Al 2022 vam ser capaços de donar continuïtat a l'espectacular historial del CRG en termes d'obtenció de fons, com ara, tres ERC Starting Grants, un ERC Proof of Concept Grant, i dos ERC Synergy Grants, a més de diversos projectes europeus col·laboratius coordinats per grups del CRG o en què el CRG participa. També vam obtenir la màxima qualificació en l'avaluació que CERCA duu a terme en tots els centres de recerca de Catalunya.

Continuem produint ciència d'excel·lència, com testimonien el nombre i la qualitat dels articles científics publicats, alhora que assegurem que els nostres avenços científics resultin en la creació de llocs de treball de qualitat i en retorn econòmic per a la societat mitjançant la creació de noves empreses. També es va batre el rècord de retorn econòmic al CRG, gràcies a les llicències, la venda d'accions i obtenció de fons a través de projectes competitius relacionats amb la recerca translacional.

Un dels grans canvis de l'any fou la reorganització dels programes de recerca, cadascun dels quals canvià el seu nom per alinear-lo amb el pla estratègic de ciència del CRG. Vam nomenar dues coordinadores de programa, fet que ens permeté estar més a prop de la paritat de gènere en posicions sènior, i garantir que hi haurà una rotació en aquestes posicions tan rellevants. Desafortunadament, el 2022 també fou l'any que presencià la separació del CNAG del CRG, per a convertir-se en un institut independent. Com a resultat, el CRG ha decidit potenciar la seva Unitat de Genòmica, per proporcionar serveis personalitzats a la comunitat científica, mitjançant la incorporació d'una nova cap per a la unitat i l'oferta de serveis de genòmica de cèl·lules individuals i de transcriptòmica espacial.

Entre tots, hem aconseguit superar uns temps molts desafiants en els darrers anys. Tot i això, durant el 2022, el CRG ha estat en primera línia de la comunitat científica mundial, enfocat en millorar el nostre coneixement per a emprar-lo en benefici de la humanitat. El nostre esperit i passió per aconseguir-ho continuen intactes.

Resum de l'any

Mirem enrere cap a un 2022 que afortunadament ens dugué l'últim alè de la pandèmia de coronavirus i un retorn a la normalitat. Després de tot, podem dir que fou un bon any per al CRG.

La fita més apassionant de l'any va ser la inauguració del **Barcelona Collaboratorium for Modelling and Predictive Biology**. Aquesta gran iniciativa és un projecte conjunt entre el CRG i el Laboratori Europeu de Biologia Molecular (EMBL), que té com a objectiu enfortir la posició de Barcelona com a centre de referència per a la biologia computacional i quantitativa. El Collaboratorium es va dissenyar per ser veritablement interdisciplinari, amb ciència que cobreix tots els camps del modelatge en biologia i els problemes biològics a tots els nivells –des de les molècules a les cèl·lules i els òrgans a través d'organismes i ecosistemes. Les àrees de recerca inclouran la intel·ligència artificial, els sistemes dinàmics, i la biologia estadística i teòrica. El Collaboratorium es va llançar l'octubre de 2022 amb un simposi inaugural titulat "Vida Programable", i va incloure nombrosos ponents d'Europa i més enllà.

Un altre assoliment significatiu per a l'institut va ser aconseguir la màxima qualificació duta a terme per **CERCA**, l'organització col·lectiva per a tots els centres d'excel·lència a Catalunya. CERCA garanteix que els centres es desenvolupin amb èxit mitjançant la promoció de les sinergies i la cooperació estratègica, millorant la seva visibilitat i l'impacte de la seva recerca i promovent el diàleg tant amb el públic com amb agents privats.

Un altre gran canvi va ser que el **Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica (CNAG)** se separarà oficialment del CRG per a convertir-se en un institut independent. Aquest procés de separació va començar amb la creació del Consorci CNAG com a nova entitat legal, procés que es completarà el juny del 2023. Desitgem el millor i molta sort al CNAG en aquest nou repte que tenen per endavant.

CIÈNCIA I TECNOLOGIA

Els nostres científics van continuar produint ciència d'avantguarda que es va publicar en revistes d'alt impacte. Això inclou descobriments que expliquen com els oòcits romanen en estat latent als ovaris fins a 50 anys sense perdre la seva capacitat reproductiva (Böke); una nova tècnica que va revelar l'existència de multitud de dianes terapèutiques que controlen la funció de les proteïnes i que es podria fer servir per canviar dràsticament el curs de malalties com la demència, el càncer i les malalties infeccioses (Lehner); un estudi que va descobrir que un interruptor regula l'activitat d'un gen que causa diabetis, destacant potencials noves vulnerabilitats en la malaltia, i que podrien conduir al desenvolupament de noves estratègies terapèutiques (Ferrer); el descobriment que indica que un gen que normalment suprimeix la formació de tumors es reprograma a l'inici de la leucèmia promielocítica aguda, un descobriment que podria aplanar el camí per al desenvolupament de nous fàrmacs per prevenir-la (Di Croce); el desenvolupament d'un nou mètode per estudiar la metilació de l'ADN al nivell de les cèl·lules individuals, revelant la contribució de la translocació cromosòmica en la progressió de la leucèmia (Beekman); la innovació transcriptòmica en primats revelada per la seqüenciació de nova generació de molècules individuals (els autors inclouen Fornas i Sabidó); i el desenvolupament d'un nou mètode per seqüenciar el genoma mitocondrial humà (Gut).

El 2022, el CRG va mantenir el seu extraordinari historial de captació de fons competitius. Eva Novoa, Renee Beekman i Lars Velten van obtenir tres ERC Starting Grants per estudiar

el rol de l'ARN de l'esperma en el traspàs d'informació hereditària paterna, per exemple a través de la dieta; per estudiar l'impacte de les translocacions, un fenomen en què un cromosoma es trenca i una porció d'aquest s'adjunta a un cromosoma diferent, en la formació de tumors; i per combinar l'aprenentatge profund i tècniques de cribratge de cèl·lules individuals per crear nous models de regulació gènica en el sistema humà de formació sanguínia, respectivament. Luis Serrano va obtenir una ERC Proof of Concept Grant per explorar nous mètodes que millorin l'efectivitat terapèutica de les citocines. Verena Ruprecht i Juan Valcárcel van obtenir una ERC Synergy Grant cadascun per comprendre els mecanismes de control i la robustesa del trencament simètric en sistemes multicel·lulars; i per abordar la manca de dades en el coneixement bàsic de l'splicing regulat i la seva modulació amb molècules petites, fet que facilitaria el desenvolupament de futures aplicacions terapèutiques, respectivament. El 2022, la iniciativa nacional 'Pla Complementari per a la Biotecnologia aplicada a la Salut' està coordinada per l'Institut de Bioenginyeria de Catalunya (IBEC), amb el CRG com una de les parts implicades. El programa de recerca està finançat pel Govern espanyol i la Generalitat de Catalunya a través dels fons europeus NextGeneration. En el marc d'aquesta iniciativa, Luciano Di Croce i Isabelle Vernos van rebre ajudes per a dos projectes d'investigació per identificar i validar dianes terapèutiques per al glioma difús de línia mitjana; i per validar el potencial d'una nova diana terapèutica (enzim implicat en la modificació dels microtúbuls) mitjançant l'ús de tecnologies de cèl·lules individuals per analitzar mostres de pacients amb càncer de mama, respectivament. Aquest 'Pla Complementari' també va proporcionar recursos al Programa de Tecnologies Fonamentals del CRG per establir una plataforma transversal de cèl·lules individuals i transcriptòmica espacial, que durà a terme assajos de cribratge de cèl·lules individuals i CRISPR per brindar accés a tecnologies que permetran un avanç en projectes de medicina de precisió per a la investigació clínica.

L'equip EGA al CRG ha estat co-liderant la fundació de la Xarxa EGA Federada, una xarxa de repositoris nacionals europeus. FEAGA es va llançar el setembre del 2022 amb cinc nodes inaugurals i segueix creixent sota l'impuls dels equips de l'EBI i el CRG, amb més de 10 nodes a tot el món que han mostrat interès a formar-ne part. Els enginyers de

programari al CRG han desenvolupat un conjunt d'eines d'aplicacions que permeten el funcionament tècnic dels nodes nacionals de FEAGA.

En termes d'innovació i emprenedoria, garantim que els nostres avenços científics resultin en la creació de llocs de treball d'alta qualitat i retorn econòmic a la societat mitjançant la creació de noves empreses. Enguany, hem presenciat un rècord en termes de retorn econòmic per al CRG, a causa de llicències, venda d'accions, i projectes competitius relacionats amb recerca translacional, com detallat més amunt. Es va crear una nova spin-off, Orikin, la plataforma de la qual proporciona les millors citocines de la seva classe optimitzades per maximitzar els beneficis clínics. El seu focus inicial són les malalties antiinflamatòries, les regeneratives antiinflamatòries i les autoimmunes, amb potencial per ampliar a d'altres citocines i malalties com el càncer i l'altèrgia. La spin-off del CRG Seqera Labs va captar 22 milions d'euros en la sèrie A de finançament – una de les majors rondes d'inversió al país en aquesta fase – que se sumen als 4,4 milions d'euros de capital llavor captats l'any anterior. Pulmobiocics, start-up fundada el 2020 al CRG, va rebre una ajuda del Consell Europeu d'Innovació (EIC) per treballar en una 'píndola viva' per millorar l'eficàcia del tractament del càncer de pulmó. L'esquema EIC Transition donarà suport a l'empresa per madurar i validar la seva tecnologia pionera i a construir un cas de negoci per a la seva futura comercialització. Finalment, el projecte "Cap a un nou tractament per al càncer de mama metastàtic", liderat per Roni Wright, alumna del CRG, actualment a la Universitat Internacional de Catalunya, va ser seleccionat en la convocatòria CaixaResearch Validate, llançada per la Fundació 'la Caixa'. L'ajuda ofereix suport econòmic de fins a 100 mil euros i formació especialitzada en àrees clau com la transferència de tecnologia i el màrqueting. Cap a finals d'any, el Milner Therapeutics Institute va liderar una visita dels seus membres del sector farmacèutic a l'IRB Barcelona i el CRG. L'objectiu era fomentar la col·laboració entre les companyies farmacèutiques i els centres de recerca i accelerar l'impacte de la investigació científica per als pacients.

PRIORITATS ESTRATÈGIQUES

Com a part del nostre compromís amb la ciència oberta, les publicacions en accés obert del CRG el 2022 van assolir gairebé el 90%.

Com a part del projecte europeu H2020 **ORION** Open Science, finalitzat el setembre del 2021, el CRG va llançar el #GenigmaChallenge, un videojoc dissenyat per detectar alteracions en seqüències genòmiques i contribuir a avançar la investigació sobre el càncer de mama. El joc va ser el resultat d'un projecte de ciència ciutadana de dos anys i mig, que es va crear per impulsar els esforços d'investigació que depenen de les línies cel·lulars de càncer a nivell mundial, un recurs crític usat per la comunitat científica per estudiar el càncer i provar nous fàrmacs per a la malaltia. El projecte va acabar el 16 de juny, amb més de 39.000 jugadors/es de 154 països. Es van recollir més de 600.000 solucions en unes 20 setmanes i es van identificar 181 àrees d'interès per a la investigació en el genoma del càncer de mama. L'equip científic darrere del projecte està, des d'aleshores, treballant en l'anàlisi de les dades proporcionades pels jugadors/es de Genigma, i els resultats es publicaran en un futur pròxim.

També en el marc de la ciència oberta i la ciència ciutadana, el CRG va continuar treballant en el projecte europeu **TIME4CS**. El CRG és un dels membres del projecte l'objectiu del qual és donar suport a canvis institucionals sostenibles per promocionar la ciència ciutadana en ciència i tecnologia. Durant l'any, el CRG ha estat treballant en les accions definides amb aquest objectiu durant una primera fase, com una sèrie de formacions sobre ciència ciutadana, una guia sobre ciència ciutadana, una política institucional de ciència ciutadana, etc.

El **Comitè d'Igualtat de Gènere** va continuar desenvolupant les accions del **Pla d'Igualtat, Diversitat i Inclusió 2020-2023 del CRG**, que el 2022 va incloure diverses sessions de formació sobre inclusió; la millora d'algunes polítiques internes; activitats per conscienciar

sobre temes d'igualtat de gènere, com la participació en la iniciativa #100tífiques, que va reunir més de 400 científiques a Catalunya per donar xerrades d'inspiració en escoles; l'organització del taller de bioinformàtica Ada Lovelace al PRBB Open Day, l'objectiu del qual és introduir les noies en l'àmbit de la bioinformàtica; campanyes en xarxes socials en el Dia Internacional de la Nena i la Dona en la Ciència i en el Dia Internacional de la Dona, etc. Gràcies als nostres esforços col·lectius per impulsar la igualtat de gènere durant els últims anys, el 2022, el 57% de les investigadores principals júnior i el 43% de les coordinadores dels programes de recerca al CRG eren dones.

Com a part de l'aliança **EU-LIFE**, continuem contribuint a l'estimulació de la recerca d'excel·lència a través del desenvolupament de polítiques per enfortir la ciència i la innovació a Europa, amb especial atenció en la nova Àrea Europea de Recerca (ERA). El 2022, EU-LIFE va estar implicada en diverses accions i publicacions relacionades amb la reforma de l'avaluació de la recerca, la defensa de temes de propietat intel·lectual a la CE, la identificació de reptes comuns en infraestructures de recerca, la producció d'un fulletó per garantir l'èxit de futurs candidats al programa de Beques Postdoctorals MSCA, i formacions sobre el rol de testimonis actius i polítiques institucionals contra l'assetjament. Juntament amb altres membres d'EU-LIFE, el CRG va continuar liderant **EMERALD** (una ajuda H2020 Marie Skłodowska-Curie), el primer programa europeu de doctorat per a metges. Finalment, l'equip d'EU-LIFE va començar amb els preparatius de les celebracions del 10è Aniversari de l'aliança, que tindrà lloc el juny del 2023, a Portugal.

TALENT

El 2022, vam donar la benvinguda a una investigadora principal júnior, Mafalda Dias, i a un investigador principal júnior, Jonathan Frazer, tots dos procedents de la Harvard Medical School, als EUA, els quals es van unir al Programa de Biologia Computacional i Genòmica de la Salut per liderar junts un laboratori; i a la nova cap de la Unitat de Genòmica, Berta Fusté, procedent del Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica, a Barcelona, que es va unir al Programa de Tecnologies Fonamentals.

Durant l'any, va finalitzar la reorganització dels programes de recerca, els quals van canviar els seus noms per alinear-los amb el Pla Estratègic del CRG. Jorge Ferrer va reemplaçar Roderic Guigó com a coordinador del Programa de Biologia Computacional i Genòmica de la Salut (abans Programa de Bionfòrmica i Genòmica). Desitgem estendre el nostre més sincer agraïment al Roderic per la seva inestimable dedicació al programa durant els darrers anys. Luciano Di Croce i Fátima Gebauer van ser nomenats co-coordinadors del Programa de Biologia del Genoma (abans Programa de Regulació Gènica, Cèl·lules Mare i Càncer). Isabelle Vernos va ser nomenada co-coordinadora, i al costat de Vivek Malhotra, liderarà el Programa de Biologia Cel·lular Quantitativa (abans Programa de Biologia Cel·lular i del Desenvolupament). Finalment, Pia Cosma també va ser nomenada co-coordinadora, i juntament amb Ben Lehner, liderarà el Programa de Biologia Sintètica i de Sistemes (abans Programa de Biologia de Sistemes). El nomenament de tres dones co-coordinadores situa el CRG més a prop de la paritat de gènere en posicions de direcció, i garanteix la rotació en aquestes importants posicions en el futur.

A l'equip d'Administració i Suport a la Recerca també hi va haver molts canvis, sent el més significatiu l'arribada de Joan Vives, el nou Director Administratiu, qui es va unir al CRG procedent de l'IRB Lleida. Amb més de 16 anys d'experiència liderant instituts de recerca biomèdica a Europa i Àfrica, el Joan aporta una sèrie d'habilitats úniques i el compromís de continuar liderant el CRG cap al futur, treballant sobre l'extraordinària base d'assoliments i èxits anteriors de l'institut.

L'antiga oficina d'Afers Internacionals i Científics (ISA) va passar a ser el nou departament d'Estratègia i Finançament (SaF), liderat per Joaquim Calbó, amb Natàlia Dave com a responsable adjunta. Es va suprimir l'oficina d'Ajuts a la Recerca, i els membres amb funcions de captació de fons van ser transferits al nou departament SaF. Els altres membres, a càrrec de tasques de gestió d'ajuts, es van traslladar a la nova àrea de Controlling i Gestió d'Ajuts, liderada per Mariana Morlans, al Departament de Finances. Altres canvis inclouen la transformació de l'àrea de secretàries de programa, que ara formen part del Departament de Suport a les Operacions, liderat per Reyes Perza. Finalment, Yann Dublanche es va convertir en el nou responsable adjunt de Tecnologies Informàtiques.

Durant l'any també vam presenciar la partida de dos responsables de dos departaments clau de l'equip d'Administració: Jaume Bacardit, responsable de Finances, qui va acceptar una posició com a gerent a l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a Barcelona; i Olalla Bagüés, responsable de Recursos Humans, que es va traslladar a l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron (VHIR), com a directora de l'Àrea de Recursos Humans, també a Barcelona.

Gràcies a l'atractiu del CRG, ens va ser possible reemplaçar aquestes persones clau en poc temps. Alicia Llamas es va unir al CRG com a nova responsable de Finances al novembre, procedent de la Fundació Privada Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, a Barcelona; i es va identificar la nova responsable de Recursos Humans a finals d'any, qui començarà en la seva nova posició a principis de 2023.

Expressem les nostres més sinceres felicitacions a tota la comunitat del CRG pel seu esforç i suport continuats, i el seu increïble treball, centrat a acomplir els objectius i les prioritats estratègiques de l'institut el 2022.

Donant sentit a les etiquetes de la història cel·lular

Les etiquetes en el nostre genoma proporcionen una narrativa de la història completa de la vida d'una cèl·lula. Un nou mètode detecta aquestes etiquetes amb alta fiabilitat, revelant nous estats de diferenciació.

La metilació de l'ADN és un mecanisme clau de regulació epigenètica, un procés que implica modificacions en la molècula d'ADN que poden alterar l'expressió gènica sense canviar la seqüència d'ADN subjacent. De la mateixa manera que afegim una etiqueta a una peça de vestir, la metilació de l'ADN vincula un grup metil a un nucleòtid, els blocs de construcció de l'ADN.

Una de les dianes principals per a la metilació en els genomes de mamífers són les àrees CpG, al voltant de 27 milions de regions d'ADN humà, en les quals a continuació d'un nucleòtid de citosina hi trobem un nucleòtid de guanina en la seqüència lineal.

01



La metilació de les àrees CpG és crucial per a la salut i la malaltia humana perquè poden reprimir la transcripció de gens, cosa que significa que les cèl·lules etiqueten aquestes àrees per controlar quins gens s'activen o desactiven, i això influeix en la producció de proteïnes i la funció cel·lular.

Es requereix una seqüenciació extensiva, massa prohibitiva amb les tècniques actuals, per investigar la metilació de CpG. Això comporta que l'estudi de tipus de cèl·lules rares, d'heterogeneïtat cel·lular i de processos de diferenciació sigui un desafiament.

Un equip de recerca dirigit per la Dra. Renée Beekman i el Dr. Lars Velten al CRG es va proposar abordar aquesta casuística mitjançant la creació d'una nova eina anomenada Anàlisi Dirigida

del Metiloma de cèl·lules individuals, o scTAM-seq per abreviar. El mètode, descrit a l'octubre a la revista *Genome Biology*, es va utilitzar per revelar la dinàmica de metilació de l'ADN a través de la diferenciació de cèl·lules B en sang i medul·la òssia, desemmascarant estats de diferenciació intermèdia prèviament ocults. Els investigadors creuen que l'eina és prometedora per a estudis epigenètics detallats i possibles aplicacions clíniques

a causa de les seves baixos índex de falsos positius i falsos negatius.

"El mètode de metilació d'ADN de cèl·lules individuals scTAM-seq recentment desenvolupat aplanar el camí per desentranyar detalls fins ara no resolts en una gran varietat de sistemes biològics, des del desenvolupament primerenc i la biologia de les cèl·lules mare fins a la diferenciació i el càncer", digué la Dra. Beekman.



OBRA DE REFERÈNCIA

Bianchi, A., Scherer, M., Zaurin, R. *et al.* scTAM-seq enables targeted high-confidence analysis of DNA methylation in single cells. *Genome Biol* **23**, 229 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13059-022-02796-7>

Com el “mode d’espera” manté els ovòcits sans durant dècades

Saltar-se una reacció metabòlica fonamental és clau per evitar subproductes perillosos i mantenir els ovòcits en perfectes condicions

Els òvuls humans es formen per primera vegada als ovaris durant el desenvolupament fetal, passant per diferents etapes de maduració. Durant les primeres etapes d'aquest procés, els òvuls immadurs coneguts com a ovòcits es posen en un estat d'aturada cel·lular, i romanen latents fins a 50 anys als ovaris. Aquestes cèl·lules tenen una tasca extraordinària: han de romandre prístines, evitant qualsevol dany o degradació, fins a cinc dècades per dur a terme la seva funció i donar lloc a la següent generació.

Com ho fan continua essent una pregunta oberta, i comprendre la biologia subjacent podria ajudar a escatir per què un de cada quatre casos d'infertilitat femenina és

02



inexplicable, un fet que fa palesa una gran bretxa de coneixement en la nostra comprensió de la reproducció femenina. En part, això es deu a què gran part de la biologia subjacent dels ovòcits humans continua essent desconeguda, coneixement que és de fonamental importància per abordar els desafiaments demogràfics al segle XXI.

L'equip de recerca dirigit per la Dra. Elvan Böke al CRG ha fet importants contribucions per resoldre aquest misteri. En publicar les seves troballes el juliol del 2022 a la revista *Nature*, l'equip va demostrar que els ovòcits ometen una reacció metabòlica fonamental que es creu que és essencial per generar energia. En alterar la seva activitat metabòlica, les cèl·lules eviten crear espècies reactives d'oxigen, molècules nocives que poden acumular-se, danyar l'ADN i causar la mort cel·lular.

El conjunt d'una proteïna i un enzim denominat complex I és el "guardià" habitual que inicia les reaccions

necessàries per generar energia a les mitocondries. Aquesta proteïna és fonamental, i treballa a les cèl·lules que constitueixen organismes vius que van des del llevat fins a les balenes blaves. Tot i això, l'equip de recerca va descobrir que el complex I està pràcticament absent en els ovòcits. L'únic altre tipus de cèl·lula conegut per sobreviure amb nivells minvats del complex I són totes les cèl·lules que componen el vesc, una planta paràsita. Evitar l'ús del complex I és una estratègia de manteniment a llarg termini similar a posar les bateries en mode d'espera, la qual cosa representa un nou paradigma mai vist abans en les cèl·lules animals.

Les troballes també podrien conduir a noves estratègies que ajudin a preservar les reserves ovàriques de les pacients sotmeses a un tractament contra el càncer. "Els inhibidors del complex I s'han proposat prèviament com a tractament contra el càncer. Si aquests inhibidors són prometedors en estudis futurs, podrien dirigir-se potencialment a les cèl·lules canceroses sense afectar els ovòcits", segons la Dra. Böke.



OBRA DE REFERÈNCIA

Rodríguez-Nuevo, A., Torres-Sanchez, A., Duran, J.M. *et al.* Oocytes maintain ROS-free mitochondrial metabolism by suppressing complex I. *Nature* **607**, 756–761 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04979-5>

L'arquitectura genòmica canviant dels càncers de sang agressius

En la leucèmia promielocítica aguda, els cromosomes es trenquen i es tornen a unir a d'altres cromosomes. Els científics estan recorrent a models de ratolí que imiten la malaltia per revelar com els canvis en l'arquitectura genòmica causen la malaltia i descobrir noves pistes per tractar-la.



L'organització del genoma juga un paper crucial en la transcripció. No obstant això, la forma en què els factors de transcripció reconfiguren l'estructura del genoma per mantenir els programes que condueixen a la transformació oncogènica continua essent poc coneguda.



Per exemple, la leucèmia promielocítica aguda (LPA) és un tipus agressiu de càncer de la sang que és responsable del 5-15% de tots els tipus de leucèmia. L'LPA es produeix a causa de translocacions cromosòmiques, en les quals un cromosoma es trenca i una part d'ell es torna a unir a un cromosoma diferent. Això dona lloc a un esdeveniment de fusió gènica entre els gens de la leucèmia promielocítica (LPM) i el receptor alfa de l'àcid retinoic (RAR α).

Les cèl·lules mare prèviament sanes comencen a expressar una nova proteïna, LPM-RAR α , que bloqueja la seva diferenciació. La medulla òssia s'omple de glòbuls blancs anormals coneguts com a promielòcits que condueixen a una escassetat d'altres tipus de cèl·lules sanguínies i eviten la producció normal de sang.

Malgrat la importància de les translocacions cromosòmiques en l'inici de la malaltia, se sap poc sobre com LPM-RAR α canvia l'arquitectura genòmica de les cèl·lules. El professor d'investigació ICREA, Luciano Di Croce, va superar aquest desafiament mitjançant l'ús de models de ratolí que imiten de prop la progressió de l'LPA en humans per estudiar els canvis en les cèl·lules durant l'inici i la progressió de la malaltia.

El Dr. Di Croce va demostrar que LPM-RAR α inicia una sèrie d'alteracions que

resulten en canvis en el suport estructural dels cromosomes i la repressió de la transcripció, així com canvis en els compartiments cromosòmics que "obren" o "tanquen" l'accés a regions particulars del genoma.

Un dels gens més afectats per aquests canvis en una etapa primerenca va ser KLF4, que codifica una proteïna que s'uneix a l'ADN per controlar la taxa de transcripció de la informació genètica, també coneguda com a factor de transcripció. L'activitat de KLF4 es va desactivar durant la progressió de l'LPA. Els investigadors van trobar que, quan es van manipular les cèl·lules per sobreexpressar KLF4, es van suprimir els trets d'auto-renovació de les cèl·lules canceroses i es van revertir els efectes causats per les accions de LPM-RAR α .

Les troballes, publicades a l'abril a la revista *Genes & Development*, poden conduir al desenvolupament de nous tractaments per a aquest tipus de càncer de sang agressiu. "Els passos que inicien el càncer són els més interessants perquè són l'equivalent a la bola de neu que es converteix en una allau. Aquest enfocament podria usar-se per comprendre els primers efectes d'altres proteïnes oncogèniques que actuen com a repressors transcripcionals, cosa que porta al desenvolupament de noves teràpies que es dirigeixen a un mecanisme abans que es descontrolin", va dir el Dr. Di Croce.

OBRA DE REFERÈNCIA

Mas, G., Santoro, F., Blanco, E. *et al.* In vivo temporal resolution of acute promyelocytic leukemia progression reveals a role of *Klf4* in suppressing early leukemic transformation. *Genes & Dev* 36, 451-467 (2022). <https://doi.org/10.1101/gad.349115.121>

Desxifrant el codi dels nostres 'paquets de bateries' cel·lulars

Tota la vida genera energia mitjançant l'ús de mitocondries. No obstant això, la reconstrucció de l'ADN mitocondrial per estudiar la salut humana i la malaltia ha estat un procés imperfecte. Per a canviar això, s'ha creat una nova eina que impulsarà en gran mesura la recerca mitocondrial.

Imagina que estàs intentant fer un trencaclosques on la imatge no és clara. Aquesta és la situació a la qual s'enfronten regularment els científics quan estudien un tipus especial d'ADN que es troba dins de les nostres cèl·lules, conegut com a ADN mitocondrial (ADNmt). Les mitocondries són com les plantes d'energia de les nostres cèl·lules, i comprendre el seu ADN pot dir-nos molt sobre com funcionen les nostres cèl·lules.



Un equip d'investigació liderat per Ivo Gut al Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica va idear una nova forma de resoldre seqüències d'ADN mitocondrial utilitzant l'eina de tall d'ADN Cas9. El seu nou mètode ajuda a marcar els punts d'inici i final del trencaclosques, cosa que facilita al personal científic llegir la longitud completa de l'ADNmt amb precisió, fins i tot quan es tracta d'un trencaclosques difícil en el qual falten peces.

Gràcies a un programari especialment dissenyat anomenat baldur, l'eina no només llegeix l'ADN, sinó que també pot

detectar quan i on s'han produït canvis en l'ADN, incloses les diferències més petites. Les troballes van ser publicades l'octubre de 2022 a la revista *Nature Communications*.

Per què és important això? Bé, els canvis o modificacions en l'ADNmt de vegades poden conduir a la malaltia. Per tant, aquesta eina podria ajudar-nos a comprendre millor, detectar i potser fins i tot tractar certes afeccions de salut. "En aquest moment, el nostre mètode es pot aplicar en el context de la recerca. No obstant això, en el futur podria introduir-se com una prova general per al diagnòstic clínic de pacients que pateixen malalties mitocondrials", va dir el Dr. Ivo Gut.

L'eina també tindrà implicacions per a l'estudi de la biodiversitat i l'evolució. En les mitocondries, no hi ha barreja d'ADN patern i matern com en el nucli cel·lular, la qual cosa simplifica el seguiment dels llinatges. Atès que cada

cel·lula conté moltes mitocondries i cada mitocondria té múltiples còpies de l'ADNmt, també és més fàcil extreure i estudiar l'ADNmt en comparació amb l'ADN nuclear, especialment de mostres antigues o degradades. El nou mètode pot ajudar a detectar aquests canvis en l'ADNmt al llarg del temps i ajudar-nos a comprendre l'evolució humana i com es relacionen les espècies, contribuint en última instància a la construcció d'un arbre genealògic massiu per a tota la vida a la Terra.

OBRA DE REFERÈNCIA

Keraite, I., Becker, P., Canevazzi, D. *et al.* A method for multiplexed full-length single-molecule sequencing of the human mitochondrial genome. *Nat Commun* **13**, 5902 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33530-3>



El sensor molecular intel·ligent que manté a ratlla la diabetis

Els investigadors han descobert un element regulador de l'ADN que redueix l'activitat d'un gen de la diabetis si transcriu massa, o l'augmenta si es produeix una desacceleració. Les troballes esclareixen com les regions genòmiques no codificants regulen els gens

HNF1A és un gen que proporciona instruccions per produir una proteïna anomenada factor nuclear d'hepatòcits-1 alfa. La proteïna s'expressa en molts teixits, però és particularment important per al pàncrees, on exerceix un paper en el desenvolupament de les cèl·lules beta. Les cèl·lules beta produeixen l'hormona

05



insulina, que regula els nivells de sucre a la sang.

Les mutacions a HNF1A fan que les cèl·lules creïn una proteïna que no funciona normalment, cosa que alhora afecta la funció de les cèl·lules beta. Això fa que les persones desenvolupin una malaltia coneguda com a diabetis de l'adult d'inici juvenil, on els símptomes com el nivell alt de sucre a la sang poden aparèixer abans que les persones assoleixin l'edat de 30 anys.

Tot i que aquesta malaltia representa només l'1% de tots els tipus de diabetis, és alta en termes de números absoluts a causa de l'alta prevalença de diabetis entre la població mundial (5-10%). També se sap que HNF1A exerceix un paper clau en la susceptibilitat a la forma més comuna de la malaltia, la diabetis tipus 2, juntament amb d'altres factors genètics i no genètics.

Comprendre com s'activa o desactiva el gen HNF1A en les cèl·lules beta podria tenir implicacions importants per comprendre per què els defectes en aquest gen condueixen a la diabetis, o com podria aprofitar-se per corregir el problema subjacent.

Fent servir una combinació de models de ratolí i humans, el Dr. Jorge Ferrer va estudiar una part enigmàtica del genoma prop d'HNF1A que té una funció única que no s'ha descrit abans. En compartir les seves troballes l'octubre del 2022 a la revista *Nature Cell Biology*, l'equip d'investigació va descobrir que aquest element regulador de l'ADN funciona com un reòstat; si el gen HNF1A transcriu massa, el controla i rebaixa la seva activitat, si el gen, per contra, està desaccelerant, ajusta la intensitat i augmenta la seva expressió.

"L'hem denominat estabilitzador, en contrast amb altres elements reguladors de l'ADN com els potenciadors, promotors i silenciadors, i anomenem aquest element en particular HASTER, per ser un estabilitzador d'HNF1A", va dir el Dr. Ferrer.

L'equip d'investigació va trobar que HASTER controla la producció de molècules d'ARN que no codifiquen proteïnes. Les mutacions a HASTER van causar diabetis en els ratolins i són comparables a l'eliminació del propi HNF1A.

En demostrar que els canvis en la funció dels elements reguladors de gens com HASTER poden canviar dràsticament la funció cel·lular de forma similar a la desactivació del propi gen, els investigadors aplanen el camí per a futurs estudis que explorin el paper de les seqüències codificants no proteïques en la promoció de la malaltia.

"Es dedica molt més espai en el genoma humà a regular els gens que als propis gens. En aquest estudi hem validat experimentalment una sola regió per determinar la seva funció. És probable que això sigui només la punta de l'iceberg", va dir el Dr. Ferrer.

OBRA DE REFERÈNCIA

Beucher, A., Miguel-Escalada, I., Balboa, D. *et al.* The HASTER lncRNA promoter is a cis-acting transcriptional stabilizer of HNF1A. *Nat Cell Biol* 24, 1528–1540 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41556-022-00996-8>

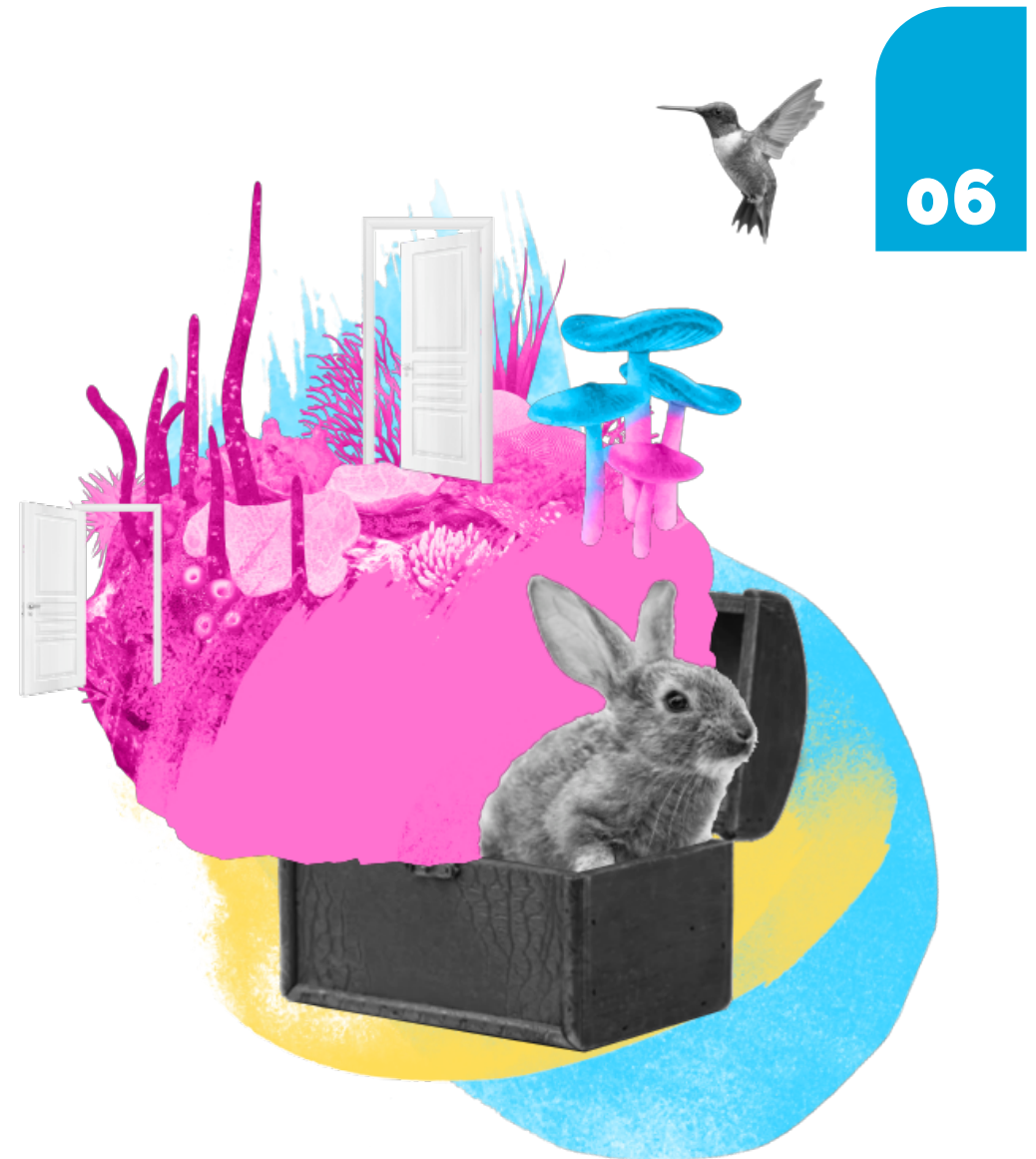


Una eina que revela el “segon secret de la vida”

Un nou mètode revela llocs al·lostèrics que controlen la funció de les proteïnes i, en teoria, podria emprar-se per canviar dràsticament el curs de malalties tan variades com la demència, el càncer i les malalties infeccioses



El nombre de possibles dianes terapèutiques a les superfícies de les proteïnes humanes és molt més gran del que es pensava, segons les troballes d'un estudi publicat l'abril del 2022 a la revista *Nature*.



Una nova tècnica innovadora, desenvolupada per un equip d'investigació dirigit pel professor d'investigació ICREA Ben Lehner, ha revelat l'existència d'una multitud de "portes secretes" que controlen la funció de les proteïnes i que, en teoria, podrien canviar dràsticament el curs de malalties tan variades com la demència, el càncer i les malalties infeccioses.

El mètode, en el qual es realitzen desenes de milers d'experiments alhora, s'ha utilitzat per traçar el primer mapa d'aquestes esquivades dianes, també conegudes com a llocs allostèrics, en dues de les proteïnes humanes més comunes, revelant que són abundants i identificables.

L'enfocament podria ser un canvi de paradigma per al descobriment de fàrmacs, cosa que conduiria a medicaments més segurs, intel·ligents i efectius. Permet als laboratoris d'investigació de tot el món trobar i explotar vulnerabilitats en qualsevol proteïna, incloses les que abans es

consideraven "no farmacològiques".

L'allosterisme és un dels grans misteris sense resoldre de la funció de les proteïnes. Els efectes allostèrics es produeixen quan una molècula s'uneix a la superfície d'una proteïna, cosa que alhora causa canvis en un lloc distant en la mateixa proteïna, regulant la seva funció per control remot. Moltes mutacions causants de malalties, inclosos nombrosos promotors del càncer, són patològiques a causa dels seus efectes allostèrics.

Malgrat la seva importància fonamental, els llocs allostèrics són increïblement difícils de trobar. Això es deu a què les regles que regeixen com funcionen les proteïnes a nivell atòmic estan ocultes a la vista. Per exemple, una proteïna podria canviar de forma en presència d'una molècula entrant, revelant bosses ocultes en el profund de la seva superfície que són potencialment allostèriques, però no identificables utilitzant només la determinació de l'estructura convencional.

Els investigadors van abordar aquest desafiament desenvolupant un mètode completament nou anomenat PCA de doble profunditat, que descriuen com un "experiment de força bruta". "Trenquem les coses a propòsit de milers de maneres diferents per construir una imatge completa de com funciona alguna cosa", va dir el Dr. Lehner. "És com sospitar d'una bugia defectuosa, però en lloc de només verificar això, el mecànic desmunta tot l'automòbil i el revisa peça per peça. En provar deu mil coses d'una sola vegada, identifiquem totes les peces que realment importen".

Un dels grans avantatges del mètode és que és una tècnica assequible accessible per a qualsevol laboratori d'investigació del món. Els investigadors ja estan treballant en l'ús de la tècnica per traçar ràpidament i exhaustivament els llocs allostèrics de les proteïnes humanes un per un.

OBRA DE REFERÈNCIA

Faure, A.J., Domingo, J., Schmiedel, J.M. *et al.* Mapping the energetic and allosteric landscapes of protein binding domains. *Nature* **604**, 175–183 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04586-4>



Recerca i serveis científics

07



PROGRAMA DE BIOLOGIA COMPUTACIONAL I GENÒMICA DE LA SALUT

Coordinador: **Jorge Ferrer**

Els/les científics/ques d'aquest programa estan interessats/des en entendre la funció del genoma en poblacions humanes i entre espècies, abordant-ho amb tecnologies avançades del genoma i models computacionals. El programa de Biologia Computacional i Genòmica de la Salut sorgí a partir del programa de Bioinformàtica i Genòmica durant el 2022.

Al llarg de l'any passat, els membres del programa van publicar diversos estudis destacables, incloent-hi un mètode que permet l'anàlisi simultània de la metilació de l'ADN i altres marcadors moleculars en milers de cèl·lules individuals. Dos altres estudis van descobrir mecanismes mitjançant els quals la interrupció de les parts no codificants del genoma provoca diabetis. Finalment, un article va revelar variants genètiques que influeixen en la susceptibilitat a les malalties modificant els patrons d'splicing de l'ARN.

Els membres del programa formen part de diverses iniciatives del Human Cell Atlas, a més de grans projectes del genoma a gran escala, com ara ENCODE, GTEx i PanCancer. El 2022, el programa va iniciar un projecte anomenat IMPaCT-T2D, destinat a desplegar seqüències senceres del genoma per a la medicina de precisió en la diabetis tipus 2. Va

acollir un simposi internacional sobre aquest tema i va coorganitzar una reunió de la Fundació Wilhelm i Else Heraeus sobre l'evolució del càncer. El programa ha iniciat una nova sèrie transversal de clubs de dades de Genòmica Mèdica que aplega científics de diferents programes del CRG, la Universitat Pompeu Fabra i l'Hospital del Mar.

El programa ha continuat desplegant i donant suport a l'Arxiu Europeu del Genoma-Fenoma (EGA) en col·laboració amb l'Institut Europeu de Bioinformàtica (EMBL-EBI). L'equip EGA del CRG ha fet una contribució important al model de l'EGA Federat, la primera federació de dades genòmiques del món.

Finalment, el programa es complau d'acollir un nou equip, liderat per Mafalda Dias i Jonathan Frazer, que es va incorporar la tardor de 2022. Jon i Mafalda es van unir al programa procedents de la Harvard Medical School i utilitzen enfocaments probabilistes d'aprenentatge automàtic per a predir l'impacte de la variació del genoma en la malaltia humana i al llarg de l'evolució.



PROGRAMA DE BIOLOGIA CEL·LULAR QUANTITATIVA

Co-coordinadors: **Vivek Malhotra**
i Isabelle Vernos

La missió dels/de les científics/ques del Programa de Biologia Cel·lular Quantitativa és emprar enfocaments quantitius per a escatir els mecanismes pels quals una cèl·lula es compartimenta, creix i es divideix, i com s'organitza en un teixit. El departament està format per Vivek Malhotra (mecanismes de secreció de proteïnes), Isabelle Vernos (dinàmica de microtúbuls i fusos), Verena Ruprecht (dinàmica de cèl·lules i teixits), Elvan Böke (biologia dels oòcits i latència cel·lular) i Thomas Surrey (autoorganització intracel·lular). Els membres del departament van publicar nombrosos articles destacables, però n'hi ha un, del laboratori de Böke, Rodriguez *et al. Nature* (2022), que mereix una menció especial. L'article exposa que els oòcits humans suprimeixen els nivells del complex mitocondrial 1 a fi de reduir els nivells d'espècies reactives de l'oxigen que perjudiquen els lípids i les proteïnes. El departament gestiona també la iniciativa **CATCAT** (Recerca cel·lular i tissular a Catalunya) per a la promoció de les interaccions científiques i la recerca en enginyeria cel·lular i tissular a Barcelona.

El departament gaudeix de reconeixement internacional i està ben finançat amb ajuts externs. A més de Thomas Surrey i Vivek Malhotra, finançats per Synergy Grants del Consell Europeu de Recerca (ERC), respectivament, Elvan Böke rebé una Consolidator Grant i Verena Ruprecht una Synergy Grant, també de l'ERC en ambdós casos, l'any 2022. Aquest mateix any, Elvan rebé el Premi Ciutat de Barcelona a la categoria de Ciències de la Vida. Malhotra, Surrey i Vernos són Professors d'Investigació ICREA i Ruprecht fou escollida Professora d'Investigació ICREA el 2022.



PROGRAMA DE BIOLOGIA DEL GENOMA

Co-coordinadors: **Fátima Gebauer**
i **Luciano Di Croce**

L'antic programa de "*Regulació gènica, cèl·lules mare i càncer*" ha estat reorganitzat i rebatejat com a programa de "*Biologia del genoma*". El canvi de nom no és només estètic, sinó que reflecteix fortament el nostre objectiu d'integrar la biologia quantitativa i les tecnologies d'última generació per a investigar, de manera multidisciplinària, aspectes implicats en l'organització del genoma i la seva regulació, inclosos mecanismes moleculars d'expressió gènica, organització de la cromatina, *splicing*, i traducció i modificació de l'ARN. Pel que fa a la reorganització del programa, Miguel Beato fou nomenat com a "*investigador emèrit*", per facilitar mentoria i suport a altres grups del CRG. D'altra banda, Pia Cosma es va incorporar com a co-coordinadora al programa de "*Biologia sintètica i de sistemes*", mantenint la seva participació doble en el nostre programa.

Estudiem la Biologia del Genoma en el context de la diferenciació cel·lular, la reprogramació i el càncer. El 2022, **Juan Valcárcel**, en un esforç conjunt amb els grups de Manuel Irimia i Jorge Ferrer, van descobrir un programa de microexons inclosos en les cèl·lules beta pancreàtiques que tenen un paper important en el control de la secreció de la insulina i que estan relacionats amb la diabetis. **Pia Cosma**, receptora del Programa de Lideratge Femení de l'EIC (Consell Europeu de la Innovació), va desenvolupar una estratègia per revelar de quina manera els gens es pleguen en 3D amb detalls inèdits per a generar models 3D de gens amb resolució nanomètrica. El laboratori de **Sara Sdelci** va rebre els premis *Ignite*, del BIST, i *Leonardo-BBVA* pel seu treball sobre el paper del metabolisme nuclear en la regulació de la transcripció. Aquest tema ha estat també el focus de recerca de **Miguel Beato**, que es va centrar en el paper del metabolisme energètic en l'expressió gènica i la reparació de l'ADN, així com en el paper dels condensats dels receptors de progesterona a les cèl·lules vives. **Fátima Gebauer**, fou nomenada vicepresidenta de la Xarxa Europea de Traducció i Càncer "*TRANSLACORE*". El seu laboratori ha descobert proteïnes no convencionals

d'unió a l'ARN en càncer, que estan emergint com a prometedores dianes terapèutiques i suggereixen papers de l'ARN en compartiments cel·lulars insospitats. **Renée Beekman**, amb el suport d'una Starting Grant de l'ERC, ha desenvolupat, en col·laboració amb el laboratori de Lars Velten, un nou mètode per a estudiar la metilació de l'ADN a nivell unicel·lular, i va donar a conèixer la contribució de la translocació cromosòmica en la progressió de la leucèmia. A més, l'estudiant de doctorat Leone Abbiati va rebre una beca de recerca "*EMERALD PhD4 MD*" per estudiar la formació inicial del limfoma. **Eva Novoa**, amb el suport de la xarxa LongTREC del programa MSCA-DN, ha desenvolupat diversos mètodes per a quantificar l'abundància d'ARN, així com quantificar les longituds de la cua de poli(A) i la composició de la cua de les molècules individuals d'ARN. Un estudi del laboratori de Bernhard Payer va descobrir que "apagar i tornar a activar" el cromosoma X és un esdeveniment crític que prediu si les cèl·lules germinals del ratolí es poden convertir en oòcits. Finalment, **Luciano Di Croce** va acceptar el paper de co-coordinador de la xarxa "*Epigenesis*" que connecta molts dels laboratoris europeus que treballen en mecanismes epigenètics en el desenvolupament i la malaltia. El seu laboratori va disseccionar recentment la reprogramació epigenòmica i topològica durant la leucemogènesi i va utilitzar informació topològica p per a identificar nous impulsors de transformació maligna.



PROGRAMA DE BIOLOGIA SINTÈTICA I DE SISTEMES

Co-coordinadors: **Pia Cosma i Ben Lehner**

¿Com fem avançar la biologia fins al punt que puguem entendre quantitativament el comportament de les molècules, les cèl·lules i els teixits, predir amb precisió les seves respostes i construir amb èxit nous sistemes amb les propietats desitjades? Malgrat una bona comprensió conceptual, encara se'ns dona molt malament predir el comportament quantitatiu dels sistemes biològics o dissenyar-los *de novo*. Això és cert quant a cèl·lules, teixits i òrgans, però també és cert per a proteïnes i ARN individuals. En el programa de Biologia Sintètica i de Sistemes, volem canviar-ho i ajudar a transformar la biologia molecular en una ciència d'enginyeria quantitativa i predictiva. El programa abasta una àmplia gamma de sistemes i escales: des de microbis i animals no models fins a genètica humana, neurociència i envelliment. A la base d'aquesta diversitat, però, hi ha un enfocament comú de modelatge basat en dades que combina la recollida de dades quantitatives amb models mecànics, d'aprenentatge automàtic o estadístics.

La fita més engrescadora de l'any 2022 va ser la inauguració del **Barcelona Collaboratorium for Modeling and Predictive Biology**. Aquesta nova gran iniciativa és un projecte conjunt entre el CRG i el Laboratori Europeu de Biologia Molecular (EMBL), amb l'objectiu d'enfortir i fer créixer Barcelona com a centre de biologia computacional i quantitativa.

El Collaboratorium ocupa tota una planta dedicada de l'edifici de la Fundació Pasqual Maragall, a tocar del PRBB, amb espai per a més de quaranta nous investigadors, finançat per la Generalitat de Catalunya, el Ministerio de Ciencia e Innovación, el CRG i l'EMBL. L'espai obert, dissenyat específicament, acollirà becaris de recerca afiliats al CRG i l'EMBL, a més d'un nombre aproximadament equivalent de visitants i becaris sabàtics de tot el món. El Collaboratorium també oferirà espai per a becaris de recerca independents: nous membres del cos investigador del CRG que tindran l'oportunitat de fer recerca

independent en una etapa inicial de la seva carrera amb espai per a un petit equip.

El Collaboratorium està dissenyat per ser realment interdisciplinari, amb investigacions que abasten tots els camps de la modelització en biologia i problemes biològics de tota escala, des de molècules fins a cèl·lules i òrgans passant per organismes i ecosistemes. Les àrees de recerca inclouran Intel·ligència Artificial, Sistemes Dinàmics, Estadística i Biologia Teòrica.

El Collaboratorium arrencà l'octubre de 2022 amb un simposi inaugural titulat "Vida programable" que va comptar amb diversos ponents d'Europa i més enllà. El centre també acollirà, a partir de 2023, una sèrie de seminaris setmanals cada dijous al matí.

Estem molt contents de donar la benvinguda a tots els nous "Collaboratorians" i d'ajudar a convertir Barcelona en un nucli de biologia quantitativa i predictiva!



PROGRAMA DE TECNOLOGIES FONAMENTALS

Cap: **Mònica Morales**

El programa de Tecnologies Fonamentals està format per set unitats tecnològiques: Genòmica, Proteòmica, Bioinformàtica, Tecnologies de Proteïnes, Microscòpia Òptica Avançada, Citometria de Flux i Enginyeria de Teixits, que ofereixen als/les investigadors/es serveis i experiència d'última generació per avançar en la investigació i donar suport al CRG com a centre capdavanter a tot el món en ciència biomèdica.

El 2022, el programa de Tecnologies Fonamentals ha ampliat la seva base d'usuaris i ha donat suport a més projectes de recerca clínica que qualsevol any anterior, amb un focus especial en aplicacions de proteòmica i genòmica.

El programa 'Planes Complementarios', impulsat pel Ministerio de Ciencia e Innovación, va atorgar al CRG, juntament amb cinc institucions catalanes més, el projecte 'Biotecnología aplicada para la Salud'. Aquest projecte, coordinat per l'IBEC, ha dotat el programa de Tecnologies Fonamentals del CRG amb recursos per poder constituir una plataforma transversal de transcriptòmica unicel·lular i espacial que situarà el CRG a l'avantguarda de les tecnologies en diverses disciplines de les ciències de la vida. També realitzarem assajos de cribratge unicel·lular i CRISPR per proporcionar accés a tecnologies que permetran un avenç en projectes de medicina de precisió per a la recerca clínica.

Les tecnologies fonamentals del CRG participen en moltes iniciatives europees. La unitat de Proteòmica és sòcia del consorci INFRAIA (H2020) de l'EPIC-XS. La Unitat de Microscòpia Òptica Avançada és sòcia de la iniciativa ESFRI EuroBioimaging (EuBI). Totes les unitats i el programa són membres de la Core Facilities Excellence Alliance "Core For Life" (www.coreforlife.eu), que també inclou l'EMBL (Heidelberg, Alemanya), VIB (Gent/Lovaina, Bèlgica), l'MPI-CBG (Dresden, Alemanya), el VBCF (Viena, Àustria), el FGCZ (Zuric, Suïssa), a més de l'Institut Pasteur i l'Institut Curie (París, França). "Core For Life" té com a objectiu compartir i consolidar procediments, unir esforços en la formació del personal i validació de la tecnologia i compartir l'accés a les tecnologies entre els diversos instituts.



CNAG-CRG
Director: **Ivo Gut**

L'any 2022, el CNAG-CRG va treballar intensament pel seu compromís d'implementar projectes d'anàlisi del genoma que contribueixin a una millora significativa de la salut i la qualitat de vida de les persones. Un cop més, hem superat anys anteriors en tots els àmbits d'interès. El 2022 va ser un any de progrés envers diversos dels nostres objectius: vam generar més dades, vam donar suport i vam analitzar més projectes de recerca basats en una seqüenciació d'alt rendiment que qualsevol any anterior. Des de fa molts anys, hem estat desenvolupant eines que faciliten la identificació de variants i mutacions genètiques responsables de malalties. Hem ampliat el nostre treball a la plataforma d'Anàlisi de Genomes-Fenomes RD-Connect per a gestionar les dades del càncer gràcies al finançament d'Instand-NGS4P. El Projecte IMPACT, que té com a objectiu donar suport a la implantació de l'anàlisi genòmica en l'àmbit sanitari a Espanya i que està finançat per l'Institut de Salut Carlos III, ha entrat en fase de producció i les eines desenvolupades pel CNAG-CRG s'estan desplegant als altres dos centres de seqüenciació IMPACT a Navarra i Galícia, i els pacients ja s'estan beneficiant dels resultats inicials. Hem creat una visibilitat important per a Espanya a nivell europeu en la Iniciativa 1+Million Genomes, en què la plataforma d'Anàlisi de Genomes-Fenomes RD-Connect es va utilitzar per a la prova de concepte d'un sistema federat de diagnòstic de malalties rares a tot Europa. Des del CNAG-CRG, estem convençuts que la manera d'avançar en l'anàlisi de seqüències és ajudar els nostres socis i la comunitat científica a assolir les seves pròpies missions.

L'anàlisi de cèl·lules individuals s'ha consolidat encara més amb la inclusió de la transcriptòmica espacial amb el suport d'eines de programari desenvolupades internament per a la desconvolució i atribució de tipus cel·lulars en seccions de teixit. L'eix principal de la unitat ha estat el pas a una resolució més alta mitjançant la inclusió de dos nous sistemes d'imatge amb els quals es poden visualitzar les característiques subcel·lulars i les transcripcions actuals. Els investigadors del CNAG-CRG han escrit una revisió històrica sobre les tecnologies del genoma espacial publicada enguany.

Aquest any també s'ha iniciat el projecte Biodiversity Genomics Europe, finançat amb fons europeus, que dona suport a l'ERGA (European Reference Genome Atlas), on donem suport a la seqüenciació, l'assemblatge i l' anotació d'espècies d'interès. El Projecte Iniciativa Catalana per a l'Earth BioGenome (CBP) contribuï a generar els genomes de diverses espècies endògenes.

Vam posar en marxa un projecte de ciència ciutadana amb la iniciativa GENIGMA. Un videojoc en què hi participaren més de 39.000 ciutadans en la resolució de puzzles va servir per a generar dades científiques reals. Es detectaren alteracions en les seqüències genòmiques que, finalment, ajudaren a avançar en la investigació del càncer de mama. Els jugadors van aconseguir resoldre plegats l'estructura del genoma de diverses línies cel·lulars de càncer de mama d'ús comú.

El 2022, vam continuar atraient finançament per a projectes nous i desafiants: Instand-NGS4P, Genomic Data Infrastructure (GDI), Biodiversity Genomics Europe, CGI-Clinics, TAGWAS i diversos ajuts individuals per a membres del CNAG-CRG.

La plantilla del CNAG va créixer, i actualment dona feina a més de cent professionals de més de trenta nacionalitats. Aquest és un actiu i un recurs important per a avançar en la innovació. Finalment, en els darrers dies de l'any, vam assolir una altra fita important, que és la consolidació de la nostra independència com a CNAG, mitjançant la creació d'una entitat jurídica i identitat pròpies. L'any que ve s'establirà la infraestructura administrativa del CNAG, per a facilitar-ne el funcionament operatiu. Aquest és un pas significatiu en els catorze anys d'història del CNAG, a fi de consolidar encara més el CNAG com a centre de referència mundial per a l'anàlisi genòmica, amb una de les tecnologies més avançades. En definitiva, un nou període que ens impulsarà cap a un futur prometedor ple de reptes, esforços i compromisos amb la nostra ciència, la innovació i la societat.



ARXIU EUROPEU DEL GENOMA-FENOMA (EGA)

Director: **Arcadi Navarro**

Cap de l'equip: **Jordi Rambla**

L'Arxiu Europeu del Genoma-Fenoma (EGA) és una xarxa global per a l'arxiu i l'intercanvi permanents de dades genètiques, fenotípiques i clíniques identificables personalment. El nostre objectiu és avançar en la investigació biomèdica i promoure una medicina personalitzada a tot el món permetent el descobriment i l'accés a dades de recerca en salut i genòmica humana. Amb la nostra experiència en gestió de dades i la nostra infraestructura tècnica, promovem la reutilització de dades FAIR i permetem als investigadors compartir les seves dades de manera segura. Aprofitant el finançament públic i les nostres associacions estratègiques, l'EGA ofereix un servei gratuït per a l'emmagatzematge permanent de dades, la descoberta de dades i l'accés segur a les dades¹.

Els equips EGA del CRG i de l'European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI, Cambridge, Regne Unit) gestionen conjuntament l'EGA central i l'EGA Federat (FEGA), una xarxa de repositoris nacionals europeus. El FEGA es va llançar el setembre de 2022 amb cinc nodes inaugurals i està creixent sota l'impuls dels equips de l'EBI i el CRG, ja amb més de deu nodes interessats. Els enginyers de programari del CRG han desenvolupat un conjunt d'eines d'aplicacions que permeten el funcionament tècnic dels nodes nacionals FEGA.

El 2022, l'equip EGA del CRG compta amb vint membres, entre els quals quatre gestors de projectes científics, sis bioinformàtics i quatre enginyers de programari. En total, participen en 24 projectes competitius, dels quals sis s'han aconseguit durant el 2022, amb temes que van des de la salut mental fins al càncer i l'accés a les dades. Especialment destacable, l'equip ha liderat el desenvolupament de l'especificació Beacon Discovery (versió 2) per a dades genòmiques humanes, ara un estàndard aprovat a l'Aliança Global per a la Genòmica i la Salut².



^[1] Freeberg, MA, Fromont LA, et al. (2022) The European Genome-phenome Archive in 2021, *Nucleic Acids Research*, 50, D1, D980–D987, <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1059>

^[2] Rambla, J, Baudis, M, et al (2022). Beacon v2 and Beacon networks: A “lingua franca” for federated data discovery in biomedical genomics, and beyond. *Human Mutation*, 43, 791– 799. <https://doi.org/10.1002/humu.24369>

Noves incorporacions



MAFALDA DIAS

Després de doctorar-se en Física Teòrica a la Universitat de Sussex, Regne Unit, l'any 2013, s'hi va quedar com a investigadora postdoctoral. El 2015, va ocupar posició de Fellow a The Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY), a Alemanya. Seguidament, es va traslladar a la Harvard Medical School el 2018 com a investigadora postdoctoral sènior. El 2022, es va incorporar al Programa de Biologia Computacional i Genòmica de la Salut del CRG, com a cap de grup júnior, dirigint un laboratori juntament amb Jonathan Frazer.



JONATHAN FRAZER

Jonathan es va doctorar en Física Teòrica a la Universitat de Sussex, al Regne Unit, el 2013, i després es va traslladar a la University College London (UCL), també al Regne Unit, com a investigador postdoctoral. El 2015, va entrar com a Fellow al Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY), a Alemanya, fins al 2018. Es va traslladar aleshores a la Harvard

El 2022, es van incorporar al CRG una destacada científica i un destacat científic, ambdós en l'etapa inicial de la seva carrera, i una cap d'unitat de reconeguda trajectòria.

08

Medical School, com a investigador postdoctoral sènior. El 2022, es va incorporar al Programa de Biologia Computacional i Genòmica de la Salut del CRG, com a cap de grup júnior, dirigint un laboratori juntament amb Mafalda Dias.

Segons Mafalda i Jonathan, estem entrant en una era de seqüenciació a escala poblacional dels humans, d'esforços globals per a l'obtenció de genomes de referència per a tota la vida a la Terra i d'experiments que permeten avaluar els efectes de milions de variants genètiques. Aquests conjunts de dades contenen la informació per transformar el nostre ús de dades genòmiques en el diagnòstic i la cura preventiva, en el disseny de proteïnes i fàrmacs, i molt més, però ens calen noves estratègies computacionals per tal d'extreure aquesta informació.

El laboratori de Dias & Frazer desenvolupa mètodes d'aprenentatge automàtic (sovint generatiu, sovint bayesian) per a predir l'efecte de la variació genètica sobre el fenotip, amb èmfasi en la recerca que afectarà directament el rendiment diagnòstic de la seqüenciació dels pacients. Des d'una perspectiva d'aprenentatge automàtic, estan interessats en com es poden adaptar els desenvolupaments recents en aprenentatge profund per a modelar dades de

seqüències genètiques, cosa que planteja reptes de modelització, a diferència d'altres dades que es veuen habitualment en l'aprenentatge automàtic. Des d'una perspectiva de biologia evolutiva, estan interessats en la relació entre l'aptitud i la filogènia, i com la variació genètica observada en diferents escales de temps evolutives, des de dins de les poblacions fins a tot l'arbre de la vida, es pot emprar per a aprendre sobre la malaltia i la funció molecular.

08

**BERTA FUSTÉ**

Després de doctorar-se en Biologia a la Universitat de Barcelona, Espanya, l'any 2005, es va traslladar a la Universitat Pompeu Fabra com a investigadora postdoctoral. El mateix any, va ocupar una plaça de cap de Next-Gen Sequencing d'ADN a la Unitat de Genòmica dels Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona fins al 2013. El gener de 2014, va acceptar una plaça de cap de projectes sènior, al Centre Nacional d'Anàlisi Genòmica, part del Centre de Regulació Genòmica des de l'any 2015. El setembre de 2022 es va incorporar al CRG com a cap de la Unitat de Genòmica.

Distincions i premis

09



Premi Ciutat de Barcelona,
categoria Ciències de la Vida
Elvan Böke



EMBO Young Investigator
Arnau Sebé-Pedrós



EMBO Young Investigator
Lars Velten

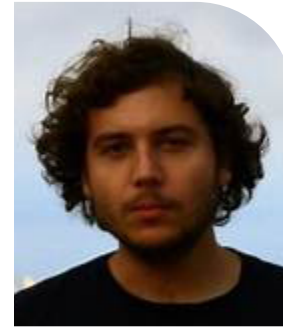


Elegida Acadèmica Numerària
de la Reial Acadèmia de Medicina
de Catalunya
Mara Dierssen



Guanyador, Concurs 'Tresis Amgen Transfèrència', organitzat per Amgen i la Fundació Catalana per a la Recerca i la Innovació

Xavier Hernández



Primer premi, concurs Rin4', Universitat Pompeu Fabra/
Premiat, 1ª Convocatòria CRG 'Mentoring for Innovators' (MenTT4Inn), Projectes d'Innovació Prova de Concepte

Ivan Milenkovic



Premi especial, concurs Rin4', Universitat Pompeu Fabra

Júlia Urgel



Premiat, 1ª Convocatòria CRG 'Mentoring for Innovators' (MenTT4Inn), Projectes d'Innovació Prova de Concepte

Albert Escobedo



Investigadors/es ERC al CRG



European Research Council
Established by the European Commission



STARTING GRANTS



Elvan Böke



Arnau Sebé-Pedrós



Nicholas Stroustrup



Sara Sdelci



Renée Beekman



Lars Velten



Eva Novoa

ADVANCED GRANTS



Jorge Ferrer



Luis Serrano



Ben Lehner



CONSOLIDATOR GRANTS



Manuel Irimia

SYNERGY GRANTS



Ivo Gut



Holger Heyn



Vivek Malhotra



Thomas Surrey

SYNERGY GRANTS



Verena Ruprecht



Juan Valcárcel

PROOF OF CONCEPT GRANTS



Luis Serrano



Dades i xifres

Publicacions

228

Publicacions Totals

89,5%

Publicacions en Accés Obert

74,6%

Publicacions 1r Quartil

11,9

Mitjana Factor d'Impacte

Finançament (M€)

35,8

CRG

15,1

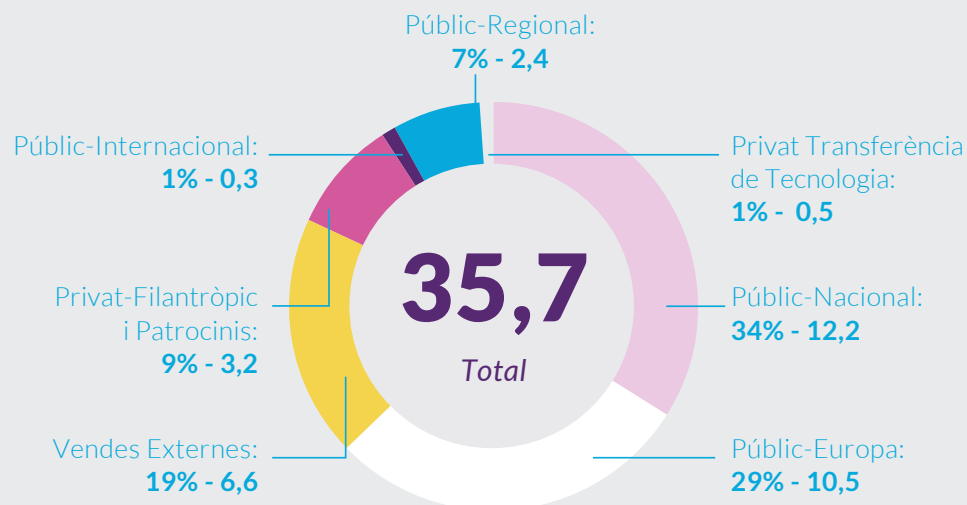
CNAG-CRG

50,9

Pressupost Total

FINANÇAMENT EXTERN CONCEDIT EL 2022

Nota: Aquest gràfic inclou els fons competitiu aconseguits durant el 2022 i pendents de resolució final o del conveni de l'ajut a 31/12/2022.



Projectes

158

Projectes i Xarxes
Actius Totals

15 són projectes
ERC actius

9 són projectes
coordinats actius

39 són altres projectes de recerca
i xarxes H2020 actius

21 són projectes de recerca
internacionals actius (no CE)

35

Ajuts Postdoctorals
Actius Totals

9

Projectes Coordinats
Actius Totals



Personal

512,93*

Total

*EJC, equivalent jornada completa

422

CRG

99

CNAG-CRG

305,41*

Programes de Recerca
*EJC, equivalent jornada completa

275

CRG

33

CNAG-CRG

120,18*

Serveis Científicotècnics
*EJC, equivalent jornada completa

63

CRG

60

CNAG-CRG

87,32*

Administració i Suport a la Recerca
*EJC, equivalent jornada completa

84

CRG

6

CNAG-CRG

32

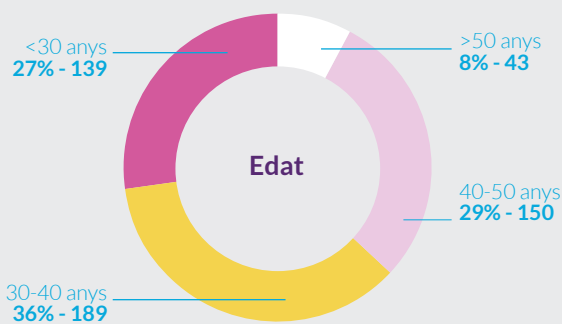
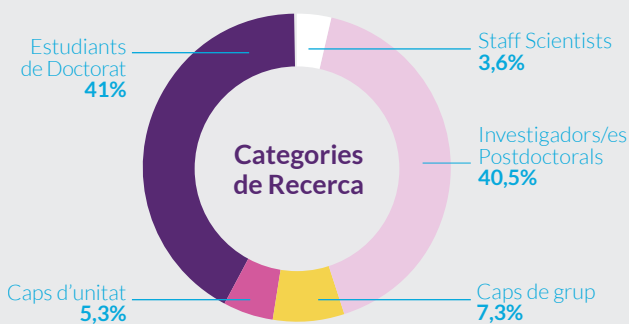
Grups de Recerca
a 31 de desembre de 2022

30

CRG

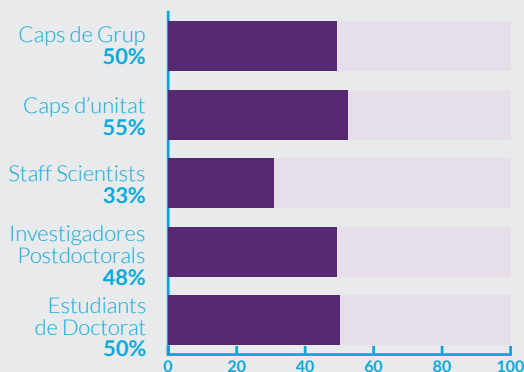
2

CNAG-CRG

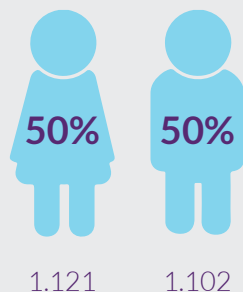


Gènere

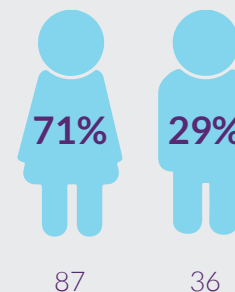
% Dones per Categories Professionals



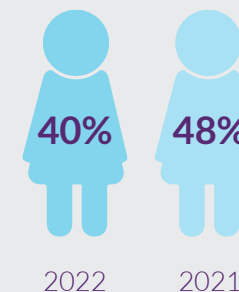
Sol·licitants en Processos de Selecció



Candidats/es Seleccionats/des en Processos de Selecció



% Dones Ponents Convidades



Formació avançada

Tesis Doctorals Llegides

19

Courses@CRG

5 cursos internacionals
284 participants

Cursos Ciència i Tecnologia i Cursos Recerca Responsable

27 cursos interns
535 participants

Cursos Competències Transferibles i Innovació

13 cursos interns
259 participants

Activitats i Cursos de Desenvolupament Professional

4 cursos interns
72 participants

Esdeveniments

60

Seminaris d'Alt Nivell

Desenvolupament de tecnologia i negoci

15

*Projectes de Valorització
Actius*

22

*Famílies de Patents
Actives*

21

Invencions Reportades

259

Altres Acords

6

*Empreses Emergents
(Spin-offs)*

26

*Acords de Serveis,
Col·laboracions
Científiques i Llicències*

Comunicació, divulgació i educació científiques

RELACIONS AMB ELS MITJANS

1.535

Aparicions en Mitjans

218

Escrits

1.278

Online

28

Ràdio

11

TV

XARXES SOCIALS (a 31 de desembre de 2022)

Seguidors Twitter

20.592

@CRGenomica

4.015

@cnag_eu

Facebook

4.455

M'agrada

4.843

Seguidors

Seguidors LinkedIn

21.915

CRG

5.208

CNAG-CRG

YouTube

284.730

Visualitzacions del canal

2.000

Subscriptors

DIVULGACIÓ I EDUCACIÓ CIENTÍFIQUES

38

Categories d'Activitats Organitzades

115.069

Públic Beneficiari Total

21.247

Estudiants

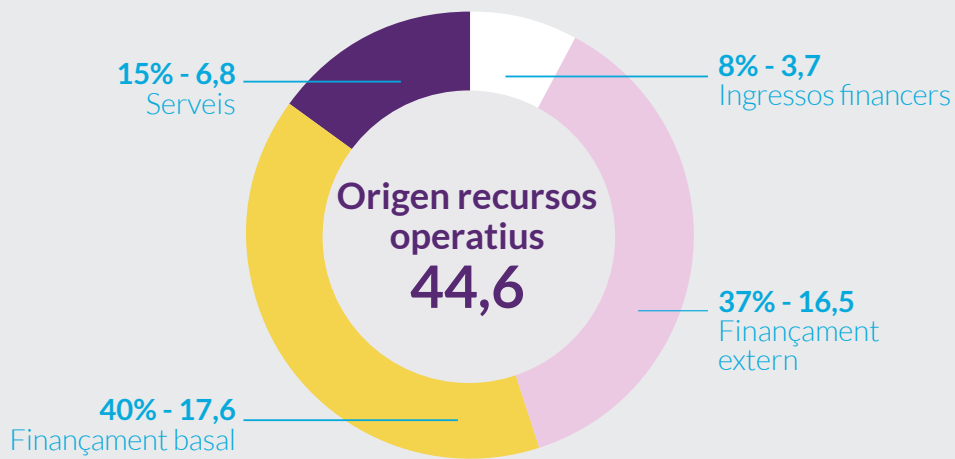
93.822

Públic General

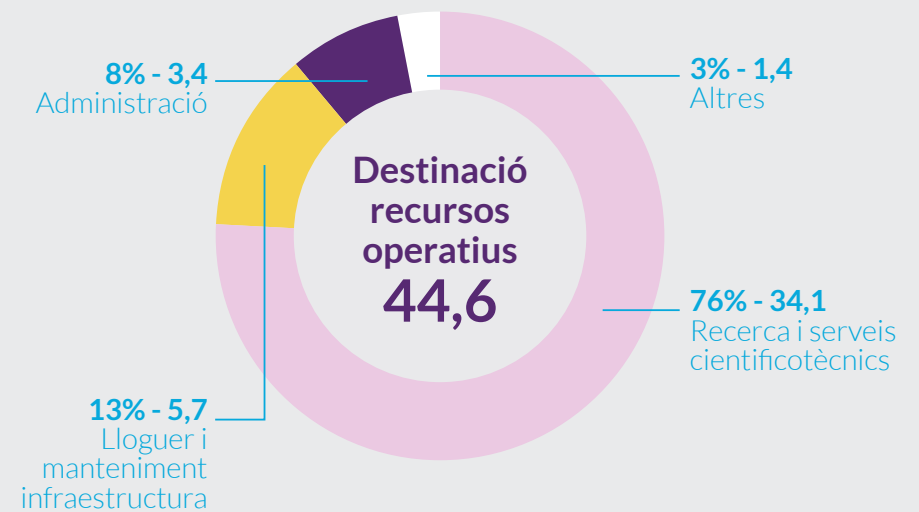
Informe financer

ORIGEN I DESTINACIÓ DELS RECURSOS OPERATIUS

Origen recursos operatius en M€



Destinació recursos operatius en M€



Agraïments

PATRONAT



FINANÇADORS PÚBLICS



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

Nota: Els fons FEDER i FSE han estat fonamentals durant tots aquests anys mitjançant diferents plans de finançament i una àmplia varietat d'activitats per tal de donar suport a les nostres investigacions i mantenir actualitzades les nostres infraestructures. Podeu consultar tots els detalls sobre els projectes cofinançats amb aquests fons a la secció **ERDF AND ESF FUNDS AT THE CRG**

FINANÇADORS PRIVATS



FUNDACIÓ "LA CAIXA"

La Fundació "la Caixa" ha donat suport a moltes iniciatives clau al CRG, com el seu Programa de Doctorat Internacional, des de l'any 2008, així com altres activitats científiques i divulgatives addicionals des del 2014: la cooperació entre el CRG i el European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) per a posar en marxa conjuntament l' European Genome-phenome Archive (EGA), i la primera iniciativa de ciència ciutadana del CRG "Treu la llengua".

A més dels projectes i ajuts previs concedits i en desenvolupament, com ara les beques de doctorat INPhINIT, els ajuts CaixaImpulse, els ajuts 'la Caixa' Retaining, ajuts de la convocatòria CaixaResearch Health, i les Junior Leader Fellowships, al 2022 el CRG aconseguí dues noves beques de doctorat INPhINIT (laboratoris de S. Sdelci i A. Sebè-Pedrós), i dos nous ajuts de la convocatòria CaixaResearch Health 2022 (H. Heyn).



AXA RESEARCH FUND

La "Càtedra AXA en Predicció de Riscos de Malalties relacionades amb l'Edat" va ser creada el 2014 per a un període de 15 anys i una dotació d'un milió d'euros. El Dr. Ben Lehner va ser nomenat com a primer titular de la càtedra per a continuar la seva feina en el desenvolupament de la medicina personalitzada per a proporcionar a les persones una millor

protecció davant de riscos concrets a què s'enfronten en malalties com el càncer. L'any 2017, el Dr. Bernhard Payer va ser nomenat com a segon titular de la càtedra per a un període de 3 anys. El 2021, El Dr. Ben Lehner va ser nomenat de nou com a titular de la càtedra per un període de 2 anys.

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

FUNDACIÓN RAMÓN ARECES

La Fundació Ramón Areces proporciona un finançament de quatre anys per a dos estudiants de doctorat amb molt talent perquè duguin a terme les seves investigacions al CRG. Els candidats premiats, seleccionats a partir d'una convocatòria competitiva, van ser Xavi

Hernández (del laboratori de Luis Serrano) i María de las Mercedes Barrero (del laboratori de Bernhard Payer), que van començar el seu doctorat el setembre del 2018 i l'acabaren el setembre del 2022.

La Marató

FUNDACIÓ MARATÓ TV3

La Fundació La Marató de TV3 finança un gran nombre de projectes de recerca dirigits per investigadors del CRG relacionats amb les diverses edicions d'aquesta marató televisiva: tres projectes de l'edició del 2012 sobre "Càncer" (Thomas Graf, Pia Cosma i Susana de la Luna), dos projectes de l'edició del 2013 sobre "Malalties neurodegeneratives" (Fátima Gebauer i Luciano Di Croce), un projecte de l'edició del 2014 sobre "Malalties del cor" (Gian G. Tartaglia), un projecte de l'edició del

2015 sobre "Diabetis i obesitat" (Jorge Ferrer), dos projectes de l'edició del 2016 sobre "Ictus i lesions medullars cerebrals traumàtiques" (Marc Martí-Renom i Mara Dierssen), tres projectes de l'edició del 2018 sobre "Càncer" (Ivo Gut, Holger Heyn i Susana de la Luna), i quatre projectes de l'edició de 2019 sobre 'Malalties Minoritàries' (Pia Cosma, amb un ajut individual, Jordi Rambla i Holger Heyn com a socis en dos projectes coordinats diferents, i Sergi Beltrán, com a coordinador d'un projecte).



FONDATION JEROME LEJEUNE

La relació entre el CRG i la Fundació Jérôme Lejeune va començar ja fa uns anys. Van recolzar diverses iniciatives de recerca de Mara Dierssen relacionades amb la identificació de bases genètiques i moleculars en diferents patologies acompanyades de retard mental: Síndrome de Rett, Síndrome X Fràgil, Síndrome de Williams-Beuren i Síndrome de Down. Dierssen també va rebre el primer premi internacional Sisley-Jerome Lejeune l'any 2010.

Des del 2015, la Fundació ha finançat diversos projectes a diferents investigadors/es del CRG. Les beneficiàries actuals inclouen Susana de la Luna, amb el seu projecte 'Organització de l'interactoma DYRK1A

a través de dominis acoplats: a la cerca d'estratègies per a noves dianes" (finalitzat el 2022); Laura Battle, amb el seu projecte "Anàlisi molecular dels efectes autònoms no cel·lulars al còrtex en síndrome de Down emprant orgànuls de cervell derivats de cèl·lules mare embrionàries de ratolí", que acabarà el 2023; i Mara Dierssen, amb el seu projecte 'Patologia de l'engrama cerebral i alteracions cel·lulars i moleculars subjacents en síndrome de Down', que es desenvoluparà fins el 2023. El 2022, René Crans (del laboratori de M. Dierssen), rebé un ajut postdoctoral de dos anys (2022-2024).



AECC

L'Associació Espanyola Contra el Càncer (AECC) ha donat suport a un gran nombre de projectes d'investigació i iniciatives dutes a terme per científics del CRG durant anys. El 2015, Pedro Vizán (del laboratori de Luciano Di Croce) va ser guardonat amb una Beca de Recerca Oncològica de l'AECC per un projecte que tracta d'identificar i "atacar" cèl·lules mare que participen en el càncer, que va finalitzar l'any 2019. El 2018, Cátia Mourinho (del laboratori de Holger Heyn) va ser guardonada amb una beca postdoctoral pel seu projecte sobre l'anàlisi de cèl·lules individuals en càncer de pulmó de cèl·lules no petites per comprendre la seva resistència a la teràpia, que . La beca finalitzà al 2020. El 2021, l'Eva Novoa aconseguí un ajut a la convocatòria 'Proyectos de la AECC' pel seu projecte 'Seqüenciació per nanopors d'ARN nadiu com una

nova tecnologia per a l'anàlisi i la monitorització ràpida del càncer', que finalitzarà el 2024. Per la seva part, el Pau Pascual (al laboratori de Luciano Di Croce) aconseguí una beca postdoctoral fins al 2023 pel seu projecte 'Caracterització funcional del glioma pontí intrínsec difús'. El 2022, Juan Valcárcel rebé un ajut a la convocatòria 'Proyectos de la AECC', pel seu projecte 'Identificació de compostos que inhibeixen la maquinària que les cèl·lules canceroses utilitzen per a interpretar els missatges del genoma' i, alhora, Lars Velten, rebé un altre ajut de la convocatòria 'Lab AECC 2022', pel seu projecte 'Nous enfocaments per a combatre l'hematopoesi clonal, una etapa primerenca en el desenvolupament de la leucèmia mieloide aguda'. Ambdós projectes es desenvoluparan fins el novembre de 2025.



THE VELUX FOUNDATIONS

Les Fundacions Velux van finançar el projecte de recerca titulat "Regenerar fotoreceptors en retinitis pigmentària", dirigit per la nostra investigadora principal Pia Cosma, del 2015 al 2019. La retinitis pigmentària (RP) és una malaltia greu que afecta 1 de cada 3.500 persones, que comporta la pèrdua progressiva de visió i per la qual encara no hi ha cura. La nostra intenció és provar la reprogramació

per fusió de cèl·lules en ratolins rd10, un model de ratolí amb RP, amb l'objectiu principal de regenerar fotoreceptors i aconseguir un rescat funcional de la visió. Per tal de continuar amb aquesta recerca, l'any 2019 aquesta organització ens va concedir un nou projecte anomenat "Teràpia per fusió de cèl·lules per a regenerar retines humanes", que finalitzà el 2022.



CLÍNICA EUGIN

El mes de març del 2018, el CRG i Eugin van signar un acord de col·laboració de 4 anys sobre recerca molecular aplicada a la reproducció assistida. El projecte comporta la creació de quatre grups de treball que centraran la seva investigació a conèixer l'envelliment dels òvuls, la seva sensibilitat en el pas del temps i estudiar si els canvis en la microbiota vaginal tenen un impacte

sobre la reproducció assistida. Els grups del CRG implicats són els d'Isabelle Vernos, Toni Gabaldón, Bernhard Payer i Elban Böke. Aquest acord va consolidar una relació ja existent entre les dues organitzacions, a través del grup d'Isabelle Vernos, amb qui Eugin ja havia treballat durant quatre anys per a promoure la recerca interdisciplinària orientada a pacients i societat.



CHAN ZUCKERBERG INITIATIVE (SILICON VALLEY COMMUNITY FOUNDATION)

La Chan Zuckerberg Initiative (CZI), un fons d'assessorament de la Silicon Valley Community Foundation, va concedir dos ajuts a en Roderic Guigó i Holger Heyn, per donar suport al Human Cells Atlas (HCA), un esforç global per a rastrejar qualsevol classe de cèl·lula del cos humà sa com a recurs per a estudis de salut i malaltia. El projecte

concedit a Guigó es titulava 'Desxifrant la variació intra- i inter-individual a resolució de cèl·lules individuals'; i el projecte guanyador de Heyn es titulava 'Desenvolupament d'eines i estàndards per a la integració de dades multidimensionals HCA'. Ambdós projectes finalitzaren el juny de 2022.



WORLDWIDE CANCER RESEARCH

L'any 2019, Juan Valcárcel va ser guardonat amb un ajut de l'organització sense ànim de lucre Worldwide Cancer Research del Regne Unit. L'ajut dona suport a diferents aspectes del desenvolupament de nous reactius oligonucleòtids antisentit que modifiquen l'splicing (AON) capaços d'invertir les alteracions *d'splicing* observades en tumors. L'ajut permetrà realitzar estudis destinats a validar i optimitzar aquests

reactius per a ús terapèutic en diferents tipus de càncer de pulmó. Atesa la gran incidència, el mal pronòstic i la manca de teràpies eficients per al càncer de pulmó, aquest ajut pot contribuir a una comprensió més profunda d'aquests mecanismes reguladors i traduir coneixements bàsics en aplicacions de valor mèdic potencial (2019-2022).



EUROPEAN FOUNDATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EFSD)

L'any 2019, Irene Miguel-Escalada, del laboratori de Jorge Ferrer, va ser guardonada amb l'EASD Rising Star Symposium & EFSD Research Fellowship, amb el suport de Novo Nordisk. El projecte de recerca associat a aquesta beca postdoctoral es titula "Dissecció molecular d'un nou programa regulador del genoma que fonamenta la formació de cèl·lules beta" i finalitzà el 2020. Al 2019, el cap de grup júnior

Manuel Irimia va obtenir un ajut en el marc del EFSD/Lilly European Diabetes Research Programme pel seu projecte "L'impacte funcional d'un nou programa de microexons en la funció de les cèl·lules beta i la diabetis", que acabà a finals de 2021. Al 2022, es concedí a Diego Balboa, del laboratori de Jorge Ferrer, l'EASD Rising Star Symposium & EFSD Research Fellowship, que finalitzarà el 2023.



FUNDACIÓ BBVA

L'any 2019, la convocatòria de les Beques Leonardo a Investigadors i Creadors Culturals de la Fundació BBVA va guardonar el nostre cap de grup júnior Arnau Sebé-Pedros amb una beca pel seu projecte de recerca titulat "Un nou mètode per a l'anàlisi transcriptòmica de l'ontogènia cel·lular en embrions individuals" (2019-2021). El 2022, Sara Sdelci rebé una nova beca Leonardo a Investigadors i Creadors Culturals, en la categoria de Biologia i Biomedicina, que es desenvoluparà fins l'octubre de 2023. La beca ajudarà a determinar si la ubicació de l'enzim IMPDH2 de la cromatina conté una vulnerabilitat

metabòlica en càncer de mama triple negatiu. Aquest és el tipus de càncer de mama més agressiu i té una prevalença d'entre el 10 i el 15% de tots els tumors mamaris. També al 2022, Arnau Sebé-Pedros rebé un Ajut a Projectes d'Investigació Científics pel seu projecte sobre com incrementar la resiliència dels coralls davant el canvi climàtic, que es desenvoluparà fins el juny de 2024. L'objectiu és estudiar la resposta de l'estrès ambiental de tres espècies distintes de corall amb diferents nivells de resistència a l'emblanquiment.



EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION (EHA)

Al 2019, a la convocatòria d'Ajuts de Recerca EHA, el projecte 'Ocurrència de l'activació esporàdica d'oncogens en cèl·lules B normals i les seves implicacions per a la limfomagènesi' de la cap de grup júnior Renée Beekman, fou seleccionat per rebre un ajut Advanced Research Grant (2020-2021).

El 2022, Lars Velten rebé un altre Advanced Research Grant pel seu projecte 'The role of the DNA methylation landscape in regulating HSC fate biases, fate restriction, and lineage differentiation', que es desenvoluparà fins el 2024.



FEDERATION OF EUROPEAN BIOCHEMICAL SOCIETIES (FEBS)

El 2021, en Maximilian Stammnitz (al laboratori de B. Lehner) aconseguí una beca FEBS Long-Term Fellowship pel seu projecte 'DrugDeep:

Mapeig massiu en paral·lel de dianes farmacològiques i resistència a la mutació mitjançant l'escaneig de mutacions', que acabà el 2022.



MELANOMA RESEARCH ALLIANCE

La Fátima Gebauer rebé l'ajut MRA Established Investigator Grant Award el 2021 pel seu projecte 'Proteoforomes CSDE1 com a noves dianes per al tractament i prognosi del melanoma', que es desenvoluparà fins el 2024.



MERCK HEALTHCARE

L'Eva Novoa rebé un ajut Merck Research el 2021 per a investigar un programa d'identificació de fàrmacs dirigit a enzims modificants de l'ARN, específics de càncer, i que es durà a terme fins el 2024.



RESEARCH FOUNDATION FLANDERS (FWO)

El 2021, el projecte de recerca 'Disseny racional de genèrics per al desenvolupament terapèutic' rebé un ajut de l'FWO. En Luis Serrano és un dels socis d'aquest projecte, que es desenvoluparà fins el 2025.



SIRION BIOTECH (A PERKINELMER INC. BUSINESS)

El CRG i SIRION Biotech signaren un acord per a desenvolupar conjuntament vectors de virus adeno-associats (AAV) de nova generació per a la teràpia gènica de la diabetis tipus 1 i 2 al pàncrees. SIRION Biotech, líder mundial en tecnologies d'administració de gens basades en els vectors virals per a la teràpia gènica i cel·lular i el desenvolupament de vacunes, és part de PerkinElmer, Inc. La col·laboració combina la plataforma de tecnologia AAV de SIRION i la seva experiència en el desenvolupament i producció

de vectors virals amb el profund coneixement d'en Jorge Ferrer al CRG sobre els mecanismes de regulació genètica. L'objectiu final és desenvolupar vectors AAV que es dirigeixin a tipus específics de cèl·lules pancreàtiques i que continguin càrregues útils que expressin gens terapèutics sota el control d'elements reguladors específics de cèl·lules. Aquest nou enfocament té com a objectiu millorar la precisió, la seguretat i l'eficàcia de les futures teràpies gèniques per a la diabetis, basades en AAV (2021-2023).



INSTITUCIÓ CERCA

La institució desenvolupà i acordà un programa de finançament amb els centres CERCA, per donar suport a projectes de transferència de coneixement, en especial en termes de protecció de drets de propietat intel·lectual i industrial, denominat Fons de Patents GÍNJOL.

Sota aquest esquema de finançament, el 2022, CERCA concedí dos ajuts als projectes 'Descripció de l'epigenoma a resolució de cèl·lules individuals' (R. Guigó) i 'Abordatge de tumors a través d'un nou mecanisme d'inestabilitat genòmica' (I. Vernós) (gener 2022-maig 2023).



ANDORRA RECERCA I INNOVACIÓ (FUNDACIÓ PRIVADA)

El 2022, el CRG i el govern d'Andorra, a través de la Fundació Andorra Recerca i Innovació, signaren un acord per desenvolupar conjuntament el projecte Metaland ('Metacodi de barres de la vida

dels llacs d'Andorra'), amb l'objectiu d'obtenir una imatge inicial de la biodiversitat microbiana dels sis principals llacs d'Andorra (2022-2024).



NEUROENDOCRINE TUMOR RESEARCH FOUNDATION (NETRF)

El 2022, NETRF concedí a Juan Valcárcel un ajut a la recerca pel seu projecte 'Splicing alternatiu en els PNET: una font inexplorada de dianes terapèutiques'.

PATROCINADORS





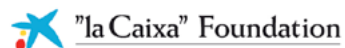
CENTRE DE REGULACIÓ GENÒMICA

Dr. Aiguader, 88
Edifici PRBB
08003 Barcelona

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

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

MEMBRES DEL PATRONAT:



MEMBRE DE:



© CRG 2023

REALITZAT PER:

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

TEXT I GRÀFICS:

Científics/ques del CRG, Membres de l'Equip d'Administració i Suport a la Recerca del CRG, Departament de Comunicació i Relacions Públiques del CRG

DISSENY GRÀFIC:

Ondeuev Comunicació S.L.

FOTOGRAFIA:

Ivan Martí

ILLUSTRACIONS:

Rocío Quirós

Destacats científics

