

**EXP. CRG 02/23**

**PLIEGO DE PRESCRIPCIONES TÉCNICAS**

**SUMINISTRO E INSTALACIÓN DE UNA PLATAFORMA PARA  
FORTALECIMIENTO DE ENSAYOS DE CRIBADO EN CÉLULA INDIVIDUAL DEL  
CRG.**

**OBJETO**

El objeto de este pliego de prescripciones técnicas es conseguir un marco homogéneo para poder valorar las ofertas presentadas para el suministro, instalación de equipos específicos en las Unidades de Servicios Científico-Técnicos del Centro de Regulación Genómica, así como para el entrenamiento de personal para el manejo de cada uno de los equipos contenidos en este marco.

Las especificaciones que se detallan en este Pliego de Prescripciones Técnicas no tienen carácter exhaustivo ni limitativo, de manera que cualquier otro elemento que la empresa ofertante considere conveniente para la prestación del suministro deberá estar incluido y especificado en la oferta presentada.

**INTRODUCCIÓN:**

El Centro de Regulación Genómica (en adelante CRG) es un centro de investigación compuesto por laboratorios asociados a proyectos concretos y también unidades de servicios científico-técnicos encargadas de proporcionar experiencia y técnicas de avanzada en tópicos científicos complejos con el fin de acelerar los resultados científicos de los laboratorios. Los equipos que constan en este pliego de especificaciones técnicas tienen como objetivo actualizar el potencial técnico de las unidades científicas del CRG y así mejorar la oferta técnica de las unidades especializadas a los laboratorios científicos tanto internos como externos.

**EQUIPOS OBJETOS DE SUMINISTRO:**

El objetivo de la licitación es obtener la instrumentación descrita más abajo, garantizar la correcta instalación de los instrumentos y la formación necesaria al personal técnico del CRG para su correcto uso. Los equipos se ubicarán en tres unidades tecnológicas del CRG.

Con el fin de mejorar la distribución y comprensión del presente documento, se ha dividido en lotes tal y como refleja la siguiente tabla:

<b>LOTE</b>	<b>EQUIPO</b>
<b>1</b>	Sistema de fluorimetría diferencial de barrido
<b>2</b>	Instrumento de Microelectrode Array (MEA) para realizar análisis de alto contenido de funcionalidad celular in vitro.
<b>3</b>	Sistema de ultra sonicación de energía acústica de alta frecuencia enfocada
<b>4</b>	Sistema de recogida automática de colonias para la generación de clones celulares

## **ALCANCE DE LOS SUMINISTROS LICITADOS Y CONDICIONES COMUNES A TODOS LOS LOTES**

Las ofertas que se presenten se ajustarán a las prescripciones contenidas en el presente Pliego de Prescripciones Técnicas. Las ofertas incluirán los equipos y todos los trabajos de instalación, y la formación de la plantilla técnica necesario para la correcta operación de los equipos.

Toda la documentación técnica del proyecto deberá ser entregada en soporte digital.

Además de cumplir los requisitos técnicos del equipo/lote concreto, el contrato ha de asegurar el suministro, transporte, instalación y asistencia técnica para cada uno de los lotes, así como la formación al personal del CRG encargado de su manejo.

### **Plan de instalación**

La empresa ofertante debe describir las previsiones de instalación, ejecución de la misma, así como las características / requerimientos de la ubicación necesarios para la correcta puesta en marcha del equipo (espacio, tomas de corriente, conexión a la red, tomas de gases, etc.) En particular se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- Propuesta de actuaciones previas a la instalación
- Plan de actuación para instalación
- Cronograma de instalación hasta su puesta a punto

### **Plan de formación:**

La empresa ofertante debe describir el plan de formación que permita al personal técnico operar tanto las funciones básicas del equipo como las avanzadas.

### **Asesoramiento técnico-científico**

Deberá incluirse una propuesta de asesoramiento técnico-científico especializado y apoyo en el uso y funcionamiento del sistema ofertado.

### **Sistemas de control para la ejecución del contrato**

La empresa ofertante describirá los sistemas de control que utilizará para garantizar una ejecución correcta del contrato y a la vez asegurar una información específica respecto al desarrollo de los trabajos y de las incidencias que eventualmente puedan producirse.

### **Requisitos técnicos para cada lote ofertado en el presente pliego de especificaciones técnicas:**

A continuación, se detallan los requisitos funcionales y técnicos para cada uno de los lotes implicados en el presente pliego técnico:

## **LOTE 1 – Sistema de fluorimetría diferencial de barrido**

Se requiere el suministro e instalación de un único equipo de fluorimetría diferencial de barrido de alta resolución y baja dosis que permita despliegue térmico, las mediciones de agregación y dispersión de luz dinámica en paralelo utilizando las mismas muestras para la unidad de Tecnología de Proteínas.

### **Requisitos funcionales:**

Los requisitos funcionales para este equipo son los siguientes:

- 1) El equipo ha de medir la fluorescencia intrínseca de triptófano y tirosina en proteínas en las longitudes de onda de emisión de 330 nm y 350 nm y
- 2) Tiene que generar curvas de despegamiento mediante medición de cambio de fluorescencia en el canal 330nm o 350 nm, o como relación (ratio) de las intensidades de fluorescencia (F350nm/F330nm) en relación a cambios de temperaturas o concentración de desnaturalizantes
- 3) Tiene de investigar la agregación y la medición de tamaño en la misma muestra con el uso de óptica de “backreflection” y de dispersión de luz dinámica.

### **Requisitos técnicos:**

Los requisitos técnicos para este equipo son los siguientes:

- 1) El equipo ha de permitir un despliegue térmico de muestras de proteínas con un rango de temperatura de 15-95°C con la posibilidad de un módulo adicional que permita llegar hasta 110°C.
- 2) Los elementos térmicos han de tener una precisión de  $\pm 0.2$  °C y unas rampas de calentamiento lineal entre 0.1 y 7 °C/min. Las rampas de calentamiento lineal deberían poder ser analizadas en sentido contrario para investigar el re-plegamiento de las proteínas.
- 3) El equipo ha de permitir investigar hasta 48 muestras en un único ciclo.
- 4) El equipo ha de permitir el uso de capilares para analizar las muestras en el instrumento con el fin de reducir el volumen de muestra necesario a un volumen máximo de 10ul.
- 5) El equipo ha de incluir un software que permita seguir la adquisición de los datos en tiempo real y permita analizar despliegues térmicos, despliegues químicos y estabilidades térmicas de proteínas.
- 6) El software ha de permitir el análisis automático de los datos medidos para determinar diferentes parámetros, entre otros:
  - i. Puntos de inflexión de la curva de despliegue (comúnmente llamada temperatura de fusión, Tm)
  - ii. Inicios de despliegue (Tonset)
  - iii. Inicio de agregación (Tagg)
  - iv. Energía libre de plegamiento (deltaG)
  - v. Kd
  - vi. Concentración de desnaturalizante necesario para el 50% del despliegue de la proteína (c50)

## **LOTE 2 – Instrumento de Microelectrode Array (MEA) para realizar análisis de alto contenido de funcionalidad celular in vitro.**

Se requiere el suministro e instalación de un único Instrumento de Microelectrode Array (MEA) para realizar análisis de alto contenido de funcionalidad celular in vitro. que permita el análisis de alto contenido de funcionalidades celulares para la Unidad de Ingeniería de Tejidos.

### **Requisitos funcionales:**

El equipo ha de contar con hardware que permita la grabación de imágenes y videos, software específico para la adquisición y análisis de datos, permitir el análisis funcional del potencial de acción en cultivos diferenciados de neuronas y cardiomiocitos en formatos desde placas multi-pocillos de 6 pocillos hasta 24 pocillos. El equipo ha de permitir la monitorización de la proliferación celular, la adhesión, la migración celular, la cicatrización y de la función barrera epitelial mediante el uso de impedancia. El equipo ha de permitir la estimulación optogénica de cultivos.

Adicionalmente el equipo ha de contar con un software que permita el análisis de la actividad neuronal y cardiaca de forma sencilla, y ha de contar con control de temperatura y CO2.

### **Requisitos técnicos:**

Los requisitos técnicos para este equipo se han dividido en lo relacionado con el hardware o equipo de grabación de datos, y el software que permite la captura y análisis de los mismos.

Los requisitos técnicos para el hardware o equipo de grabación de datos son los siguientes:

- 1) El equipo ha de contar con capacidad para medir voltaje e impedancia de cultivos celulares.
- 2) El equipo ha de contener un Chip de procesamiento para amplificación, digitalización y estimulación de señales compactas e integradas, para reducir el ruido analógico y aumentar la sensibilidad de las señales celulares pequeñas.
- 3) El equipo ha de contar con un sistema que integre los controles de temperatura, CO2 y humedad que permita la grabación de datos a corto y largo plazo con perturbaciones mínimas en los cultivos celulares. Ha de ser compatible con mezclas de gases personalizadas para generar ambientes especiales como hipoxia, por ejemplo.
- 4) El equipo ha de contener un estimulador optogénico para la estimulación totalmente personalizable de la luz. Ha de contener al menos 4 longitudes de onda bien controladas de forma independiente que permita el ajuste de la intensidad y duración para cada pocillo para cualquier combinación de longitudes de onda. Ha de ser compatible con formatos de placas de 24 pocillos.
- 5) El equipo ha de contener un sistema integrado y personalizable de estimulación eléctrica.
- 6) El equipo ha de permitir la medición precisa de la acción de baja frecuencia y las características del potencial de campo

- 7) El equipo ha de ser compatible con formatos de placa de 6 y 24 pocillos con al menos 384 canales de ensayo basados en electrodos y al menos 16 y hasta 64 electrodos/pocillo para mejorar la medición de la velocidad de conducción
- 8) El equipo ha de ser compatible con mediciones de impedancia en placas de 96 pocillos
- 9) El equipo ha de tener capacidad para expandir la funcionalidad del instrumento con software de adquisición y análisis para mediciones cardíacas, neurales, de viabilidad e impedancia.
- 10) El equipo ha de tener capacidad para inducir y medir potenciales de acción extracelulares locales cardíacos (LEAP) en todos y cada uno de los electrodos de una placa.
- 11) El equipo ha de ser capaz de medir la impedancia basada en matrices y de forma simultánea medir el voltaje de la excitación-contracción, así como los cambios locales de contractilidad.
- 12) El equipo ha de contar con sensibilidad mejorada a señales pequeñas con detección  $<6 \mu\text{V}$  de ruido (raíz cuadrática media, RMS) al medir señales cardíacas y detección de características de forma de onda y  $<2 \mu\text{V}$  de ruido (RMS) al medir la actividad neuronal. Las configuraciones de filtro de paso alto han de ser flexibles para medir oscilaciones neuronales de baja frecuencia o 200 Hz para permitir cortar el ruido ambiental común de 50/60 Hz.
- 13) El equipo ha de permitir la supervisión en tiempo real de los parámetros funcionales de las células vivas, incluida la proliferación celular, la citotoxicidad, la adhesión celular, los ensayos funcionales basados en receptores, la destrucción de células inmunitarias, la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, la detección de anticuerpos neutralizantes virales, la migración celular, la cicatrización de heridas y la función de barrera en una placa de 96 pocillos a través de la impedancia.

Los requisitos técnicos para el **software** son los siguientes:

- 1) El software ha de permitir la adquisición y el análisis de los datos, incluyendo herramientas para la preparación automática de gráficos y permitir la exportación de los resultados
- 2) Ha de permitir consultar y capturar el mapa de actividad para retroalimentación en tiempo real y en toda la placa de la actividad del potencial de acción
- 3) Ha de permitir obtener información de forma de onda promediada y continua en vivo con mapeo de conducción (solo cardíaco) y gráficos de trama (solo neuronal).
- 4) Ha de permitir controlar la temperatura, el CO<sub>2</sub> y la estimulación de los electrodos
- 5) Los datos obtenidos han de ser compatibles con el software para el análisis personalizado utilizando softwares de terceras partes, como por ejemplo el MATLAB, Prism o equivalentes.
- 6) Permitir la adquisición y análisis de datos de impedancia

### **LOTE 3 – Sistema de ultra sonicación de energía acústica de alta frecuencia enfocada**

Se requiere el suministro e instalación de un único equipo de ultra sonicación de energía acústica de alta frecuencia enfocada que permita la fragmentación de moléculas de ADN, ARN y cromatina para la Unidad de Genómica.

#### **Requisitos funcionales:**

El equipo ofertado ha de permitir las siguientes funciones:

- 1) Lisis de células
- 2) Extracción de cfDNA de muestras de plasma
- 3) Extracción de DNA de muestras de sangre seca
- 4) Extracción de DNA/RNA/proteínas de tejidos parafinados
- 5) Rotura de DNA/RNA/Cromatina.

#### **Requisitos técnicos:**

El equipo ofertado debe garantizar los siguientes requisitos técnicos:

- 1) El sistema debe tener una temperatura de acción programable 6 - 40 °C.
- 2) El sistema debe evitar la contaminación cruzada entre muestras vía aerosoles
- 3) El sistema tiene que ser compatible con la capacidad de procesar de 1 a 8 tubos de forma simultánea y automática.
- 4) Se requiere que el volumen de procesado sea flexible
- 5) Se requiere que los resultados sean altamente reproducibles
- 6) Se requiere que el instrumento sea compacto

### **LOTE 4 – Sistema de recogida automática de colonias para la generación de clones celulares**

Se requiere el suministro e instalación de un único equipo de Sistema de recogida automática de colonias para la generación de clones celulares, que permita automatizar el clonaje de células individuales para aplicaciones de edición genética mediante técnicas de CRISPR/Cas9 en líneas celulares para la Unidad de Ingeniería de Tejidos.

#### **Requisitos funcionales:**

El equipo ha de permitir realizar eficientemente el clonaje de células, cambios de medio y aislamiento de colonias para cultivos tanto adherentes como en suspensión, garantizando una elevada viabilidad celular. Ha de permitir un uso eficiente de reactivos tanto en medios de cultivos como en los dedicados al recubrimiento de las superficies de las placas. El sistema ha de ser compacto, y ha de permitir la visualización a través de microscopía de los clones, con el fin de automatizar el aislamiento de las colonias celulares.

## Requisitos técnicos:

El equipo ofertado ha de cumplir los siguientes requisitos técnicos:

- 1) Ha de ser compacto, permitiendo su uso e instalación en el interior de una cabina de cultivos celulares de Bioseguridad tipo II
- 2) Ha de permitir rutinas de calibración y mantenimiento automáticas
- 3) El flujo de trabajo del sistema ha de permitir la generación de cuadrículas, placas de células individuales, cambio de medios y recolección de células
- 4) El sistema de recolección de colonias ha de contener un sistema de manejo de fluidos de nanolitros y un lecho termostataado para mejorar la salud y sobrevivencia de las células
- 5) El sistema ha de permitir la generación de cuadrículas de más de 250 cámaras de cultivo celular en una placa de cultivo de 60 mm, creando un volumen de cámara de menos de 1 uL para células de cultivo y hasta 94 cámaras unicelulares por placa (según la distribución de Poisson).
- 6) El equipo ha de contar con un sistema basado en microscopía para la identificación de las clones y colonias. Se requiere microscopía de campo claro y de contraste de fases con objetivos de magnificación con aumentos de 4X, 10X y 20X, y que se disponga de puerto para cámara de fotos.
- 7) El equipo ha de contar con una GUI intuitiva e interfaz táctil para facilitar y guiar el proceso de clonación
- 8) El equipo ha de permitir la comunicación inalámbrica de 2.4 GHZ y la transferencia automática de datos entre el microscopio y el instrumento de clonación. Así mismo ha de permitir la entrada de datos de forma sencilla a través de un controlador manual
- 9) El sistema ha de ser compatible con cultivos celulares tanto en adherencia como en suspensión, así como con los reactivos más comunes de cultivos celulares y recubrimientos de placas de cultivos
- 10) El sistema ha de permitir el aislamiento de colonias tanto en tiras de 8 tubos de PCR como en placas planas aptas para cultivos celulares

## **Financiación Lotes 1 a 4**

El objeto del presente contrato está cofinanciado, para cada uno de sus lotes, por el Ministerio de Ciencia e Innovación a través del Mecanismo de Recuperación, Transformación y Resiliencia (C17.11) - Financiado por la Unión Europea – NextGenerationEU y por la Generalitat de Catalunya en el marco del Plan de Biotecnología aplicada a la Salud dentro de la Línea de Actuación 2 (LA2) (Implementación y análisis de bases de datos en medicina de precisión).

Barcelona, 27 de marzo de 2023

Firmado

Órgano de Contratación