



El CRG: la inmersión en el siglo de la genómica



El CRG: la inmersión en el siglo de la genómica

© CRG, 2008

© Luis Ángel Fernández Hermana, 2008.

- Producción:** Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas
Centro de Regulación Genómica (CRG)
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona
www.crg.es
- Autor:** Luis Ángel Fernández Hermana
- Traducción:** Traduït™, S.L.
- Diseño y maquetación:** Genoma ArtStudio (www.genoma-artstudio.com)
- Fotografía:** Ivan Paulik, Investigadores del CRG, Sergi Espada
- Impresión:** Novoprint, S.A.
- Depósito legal:** B-23.312-2010





ÍNDICE

Capítulo 1: Ciencia global al lado del Mar Mediterráneo	6
> La fragua del CRG	12
> Sorry, estoy reunido	13
> Cuando las tuercas del debate aprietan	15
> Del seminario al retiro	15
> El guión inacabado de la genómica	18
> Las células de Internet	19
Capítulo 2: La visión de(sde) la frontera	22
> Los códigos abiertos de la doble hélice	24
> Un invitado inesperado	25
> Un código escrito a lápiz	26
> El banderín de las tecnologías de la información	29
> Genes alterados	31
> La información infinita	31
Capítulo 3: El genoma cambiante: las estrellas emergentes	34
> El gen sin fin: Roderic Guigó	35
> La mezcla del Té con el Café: Cedric Notredame	38
> La cola del RNA: Raúl Méndez	42
> La variación en las copias: Xavier Estivill	46
> La vigilia del artículo científico: Luciano Di Croce	48
> El silencio... de los genes: Ramin Shiekhhattar	52
> El peso de los pesos pesados: Vivek Malhotra	56
> Reprogramar la célula adulta: Thomas Graf y Salvador Aznar	60
> Biología de Sistemas:	
una nueva visión de los organismos vivos: Luis Serrano, Mark Isalan y James Sharpe	65
> Integración: Programa Transversal de Reprogramación Celular	73

76	Capítulo 4: El pináculo tecnológico del CRG. Las instalaciones y equipamientos: “Core Facilities”
78	> Unidad de Genómica: Mònica Bayés
78	> Unidad de Microarrays y Unidad de Genotipación: Mònica Bayés
81	> Unidad de Ultrasecuenciación: Heinz Himmelbauer
84	> Unidad de Proteómica: Henrik Molina
86	> Unidad de Microscopía Óptica Avanzada. Una imagen vale todo lo que explica: Timo Zimmermann
88	> Unidad de Citometría de Flujo (FACS)
88	> Unidad de Cribado de Alto Rendimiento: Raúl Gómez
90	> Nuevos perfiles profesionales: Doris Meder
92	> El animalario
94	Capítulo 5: La evaluación constante: ¿espada de Damocles o incentivo de la calidad?
98	Capítulo 6: La gestión, o cómo innovar en la organización científica
99	> La caldera del CRG: Marian Marrodán
99	> El rastro de las finanzas: Bruna Vives y Eva del Pinto
103	> Los grandes almacenes: Josep Queralt
104	> La oportunidad de la invención o la innovación: Xavier Rúbies
104	> El CRG virtual: David Camargo
104	> Las personas: Cristina Casaus
105	> Cómo explicar el CRG: Gloria Lligadas
105	> Un sistema sin parangón
108	Cierre del director
114	Epílogo: El cruce de lo húmedo y lo seco
120	Sitios en Internet de centros mencionados en el texto
122	Índice de personas mencionadas en el texto



Capítulo 1

CIENCIA GLOBAL AL LADO DEL MAR MEDITERRÁNEO

“¿Por qué no te vienes a vivir un tiempo con nosotros?”

La invitación de Miguel Beato, director del Centro de Regulación Genómica, en Barcelona, apareció en la conversación con naturalidad, pero empezó inmediatamente a dar vueltas en la cabeza como un dado lanzado sobre el tapete. ¿Vivir un tiempo en el CRG, tener la oportunidad de compartir la rutina de los investigadores en un centro de excelencia, cada vez más valorado nacional e internacionalmente y, además, en un campo como el de la genómica que está en plena ebullición?

Durante más de 30 años he visitado centros de investigación en cuatro continentes, algunos de ellos verdaderas fábricas del futuro, como *The Institute for Genomic Research*, cerca de Washington DC, la primera empresa creada por Craig Venter cuando se marchó de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU; había entrevistado a científicos y tecnólogos dedicados a los campos más diversos de la ciencia y la tecnología en numerosos países; había observado directamente el trabajo en laboratorios situados en lugares extremos, como el de Manuel Patarroyo en Leticia, un recodo del Amazonas donde convergen Brasil, Colombia y Perú, o el de la base española Juan Carlos I en la Antártida, dirigida entonces por Josefina Castellví, o los del Centro de Investigaciones Agrícolas, cerca de Novosibirsk, en plena estepa siberiana, o el del Centro de Investigación de Salud de Maniça (Mozambique) que dirige Pedro Alonso. Podría alargar innecesariamente la lista añadiendo centros de I+D españoles, públicos y privados, así como los de grandes corporaciones en España y en otros países.

En todos los casos, las visitas se parecían a la picadura de los mosquitos: un aterrizaje sobre la piel blanda, aguja hasta el fondo en busca de una gota de sangre (información, noticia, estado de la cuestión, verificación de informaciones generadas en otra parte, algún descubrimiento o inesperado hallazgo, una entrevista con un investigador, acercamiento al trabajo de algún equipo científico más o menos conocido, visita a instalaciones de todo tipo o tamaño, como el CERN, el sincrotrón de Grenoble u observatorios astronómicos...) y despedida hasta la siguiente ocasión que, en muchos casos, nunca volvía a presentarse. Por tanto, siempre me quedaba esa sensación de misterio que engendra la actividad científica, parecida a la que suscitan los monasterios: ¿qué harán cuando no estamos aquí, de qué hablarán entre ellos, cómo decidirán qué investigar y qué no, cómo se mantendrán al día de los avances científicos y tecnológicos, cómo resolverán el “miedo a la hoja en blanco” cuando tienen que publicar un artículo científico?

Desde un punto de vista más personal, siempre me ha fascinado el proceso global, lo que ocurre entre los hitos de la ciencia, cuando asoma la cabeza en la sociedad para dar a conocer un nuevo avance, una inesperada promesa cumplida, o un descubrimiento insólito, para después volver a desaparecer hasta que se produce otro resplandor procedente de otra región del conocimiento. ¿Qué sucede en ese tiempo que finalmente desemboca en un avance o en un logro científico? Aparte de los científicos ¿quiénes más participan en las actividades necesarias para crear lo que podríamos denominar “el contexto integral de la investigación”?

Para responder a estas –y muchas otras preguntas relacionadas- hace tiempo que había llegado a la conclusión de que la solución no era conversar extensa y puntillosamente con los científicos. La visión personal de cada uno no suele dar como sumatoria una visión global de la dinámica del hormiguero, por más informada, abierta e inteligente que fuera. Este era y es un problema que compartimos la comunidad científica y la sociedad en la que está enclavada: las vías de comunicación de la ciencia suelen ser sincopadas, respondiendo a agendas e intereses muy diferentes que a veces, muy raras veces, se

plasman en las páginas de los medios de comunicación. Entonces surgen los trazos sobre un lienzo de contornos difuminados, sin apenas contexto que nos permita comprender quién es el pintor, cuál fue su modelo, cómo escogió y mezcló los colores para llegar a esbozar su obra. Y, en el caso de la ciencia, ese es el quid de la cuestión para comprenderla: poder recorrer el largo camino desde la idea hasta sus múltiples conclusiones que jalonan, a veces sin solución de continuidad, el proceso de investigación.

Es como si al observar uno de sus frutos entráramos en un recorrido que nos llevara desde su concepción hasta su concreción, ya sea una terapia, el desarrollo de un prototipo, una forma de hacer las cosas, un objeto que ya hemos incorporado a nuestra vida cotidiana, o una mirada nueva y reveladora de aspectos hasta entonces desconocidos en cualquiera de los campos del conocimiento científico. Un recorrido donde viéramos los argumentos en tensión que alumbran el nacimiento de ideas, la selección de gente –o la gente que se autodesigna– para llevarlas a cabo, los equipamientos y tecnologías necesarias en cada instancia, la gestación, en suma, de esos hitos con repercusión social que suelen decir poco sobre todo el esfuerzo que los sustenta, pero que resulta fundamental para lograrlos. Y, finalmente, la conclusión, la meta alcanzada que, por lo general, no es más que un eslabón que abre un nuevo abanico de posibilidades. Y, en el fondo del escenario sobre el que se representa esta obra, se encuentra algo que rara vez trasciende más allá de los vericuetos del marketing o la promoción: la organización necesaria e imprescindible para llevar a buen puerto un empeño colectivo de semejantes dimensiones. Porque, a fin de cuentas, uno es en gran medida la organización en la que está. Y si la organización “no está”, por decirlo así, uno tampoco está. Y sobre esto, la comunidad científica española ha acumulado una larga y dolorosa experiencia.

Como si fuera un novio impaciente, la respuesta a la propuesta de Miguel Beato fue un claro “sí, quiero”. Desde entonces, abril de 2007, he compartido durante varios meses la vida interna del CRG. La coyuntura de este centro ya era muy particular en esos momentos por diversos motivos. El CRG es un instituto muy joven, fundado en el año 2000 como parte de una política desarrollada por Andreu Mas Colell, el entonces consejero del *Departament d'Universitats, Recerca i Societat de l'Informació* de la *Generalitat de Catalunya*, para crear centros de investigación avanzados y de calidad, financiados, en todo o en parte, por la *Generalitat de Catalunya*, con dos nítidas marcas de nacimiento: en primer lugar, no estar sometidos a los rigores burocráticos y funcionariales en que se ha movido tradicionalmente la comunidad científica española y, en segundo lugar, acercarse lo máximo posible a los criterios internacionalmente aceptados de selección de personal investigador, de dotación tecnológica, de inserción en las líneas más avanzadas de investigación y de evaluación rigurosa.

Esta política ha permitido fabricar y potenciar unos mimbres hasta ahora desconocidos en España. Los investigadores del CRG, por ejemplo, son contratados por tiempo limitado, por lo general cinco años prorrogables a nueve, y son elegidos mediante convocatorias públicas internacionales en una revista científica de referencia, como es *Nature*. Su trabajo, además, está sometido a evaluaciones periódicas y si no se mantiene al nivel de excelencia y ambición sin una justificación fundada, son reemplazados. Este sistema, que se ensaya en España por primera vez, es el habitual en algunos centros de investigación de los países más adelantados. De un plumazo, no sólo se circunvalan los grilletes históricos que ha padecido la comunidad científica española, sino que permite abrirse hacia el exterior y buscar a los mejores en competencia con los mejores. Lo cual no quiere decir que el personal científico tenga que ser necesariamente extranjero, sino que extranjeros y españoles compiten sin ventajas otorgadas por el pasaporte, sino sólo por la excelencia de su actividad profesional. Todos los científicos españoles que trabajan en el CRG poseen una amplia experiencia de su paso por centros europeos o estadounidenses.

En estos momentos, el 50 % de los científicos del CRG procede de diferentes países europeos, de EEUU y de América Latina. No sólo los jefes de grupo, sino también los postdoc y los doctorandos son internacionales gracias al programa de contratación de estudiantes de doctorado que ofrece una entidad de ahorro. Esa es la primera impresión que uno recibe cuando llega al CRG: en sus pasillos y laboratorios se hablan unas cuantas lenguas, incluso catalán y castellano. Pero en los encuentros de trabajo, como los seminarios y talleres, sólo se escucha el inglés. Es la señal inconfundible de que el centro y lo que representa pertenecen a un nuevo tipo de cultura. Esto se confirma enseguida en tres aspectos muy evidentes, incluso para un visitante lego en la materia.

En primer lugar, salta a la vista la juventud de los habitantes del CRG. Esto marca un notable contraste con prácticamente todos los laboratorios que he visitado. La gran mayoría de los investigadores son tan jóvenes que cualquiera diría que allí se está celebrando un congreso de la “Generación Nintendo”. Y algo de eso hay. Porque una gran parte de esta nueva generación de científicos es la que ha venido al mundo con un ordenador bajo el brazo con el que, primero, jugaron, después, jugaron en red y, ahora, no está muy clara dónde se sitúa la frontera entre el juego y el trabajo. La concepción del videojuego, aunque no de una manera explícita y consciente, revolotea por los laboratorios. Todos los mostradores tienen casi tantos ordenadores portátiles como probetas (es una exageración, pero se hacen a la idea). En las pantallas se suceden imágenes tan inescrutables para el visitante como un videojuego para un primerizo. Pareciera que las probetas, las centrifugadoras o cualquier otro elemento de trabajo estén conectados, directa o indirectamente, al ordenador portátil y, de ahí, a la Red. Este es un campo, donde la educación tecnológica básica ya viene en el “paquete”: no creo que haya un solo científico, doctorando o postdoc que frunza el ceño ante la presencia de la tecnología y la necesidad de hacer un uso avanzado de Internet como parte integral de su trabajo. Por esta misma razón, este paisaje electrónico de los laboratorios, a pesar de haber sido esculpido muy recientemente, ya forma parte natural del entorno de científicos y del resto de personal del centro.

En segundo lugar, y relacionado también con la juventud, es que el CRG va reventando costuras por todas partes. En sólo siete años ha crecido considerablemente, los espacios asignados se le han ido quedando estrechos, tanto en su primer emplazamiento provisorio en el vecino Centro Mediterráneo de investigaciones Marinas y Ambientales (CMIMA), como ahora en su actual sede, el espectacular edificio con forma de herradura del *Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (PRBB)*, en el Paseo Marítimo de la Barceloneta. Este es –y previsiblemente lo seguirá siendo durante bastante tiempo- un foco de tensión, pues las necesidades del centro, sobre todo en lo que se refiere a la incorporación de personal, nuevos equipamientos, ordenadores y procesadores de imágenes cada vez más potentes, requieren más espacio.

De todas maneras, el emplazamiento del PRBB parece pensado para agitar los sueños de los científicos del norte de Europa o de países donde las nubes son como una persiana inclemente que cierra el paso a un mínimo rayo de sol. El mar Mediterráneo remata el paseo marítimo de la ciudad con una paleta de colores corrida hacia el azul, mientras que el edificio y sus alrededores reúne a un conglomerado científico único. Los 55.000 m² del PRBB alojan además al Instituto Municipal de Investigación Médica, al Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud de la Universidad Pompeu Fabra (UPF), al Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona, al Centro de Investigación en Epidemiología Medioambiental y al Instituto de Tecnología Avanzada, además de cuatro plataformas tecnológicas: el Centro Nacional de Genotipación, el Instituto Nacional de Bioinformática, el Laboratorio Catalán de Antidoping

y un nodo de la Red Nacional de Proteómica. En el sótano se ubica un modernísimo animalario con capacidad para miles de ratones transgénicos, peces cebra o sapos surafricanos, entre otros animales necesarios para la investigación.

Para completar el paquete, el edificio vecino es el Hospital del Mar, uno de los centros hospitalarios públicos de referencia en Barcelona. Y a menos de 200 metros se encuentra el campus de la UPF. Por tanto, sin salir de los pasillos del PRBB, como aquel que dice, allí conviven centros de investigación avanzada, universidad, clínica y el soporte tecnológico más avanzado de la biomedicina actual en Cataluña.

El tercer aspecto que transpira el CRG es que, en muy poco tiempo, ha logrado reunir a una pléyade de excelentes científicos, muchos de ellos con un reconocido prestigio internacional. Individuos que quizá, a la vista de sus publicaciones en las mejores revistas científicas de referencia, no habrían necesitado venirse hasta Barcelona a compartir los inciertos avatares de un centro nuevo, donde, además, cada cinco años tendrán que someter su trabajo y su capacidad profesional al juicio de comités evaluadores integrados por acreditados científicos en el ámbito internacional. Dicho de otra manera, sorprende que un centro pequeño y nuevo no sólo piense a lo grande (los genes no cobran por soñar), sino que consiga actuar a lo grande. Sus convocatorias de puestos de trabajo son contestadas de inmediato por investigadores residentes en los mejores centros de investigación de Europa y del otro lado del Atlántico.

En este sentido, uno de los aspectos más llamativos y con mayor poder de convocatoria, es que un centro nuevo, bien dotado, permite escribir sus ritos y su liturgia casi desde cero. Llegan nuevos jefes de grupo, de España o de diferentes partes del mundo, se crean equipos nuevos y se diseñan formas novedosas de relación y de trabajo. Todo esto se encuentra a la vista del visitante del CRG, no hay que levantar muchas alfombras para descubrir qué está sucediendo en los laboratorios o en las salas de reunión.



La fragua del CRG

Así que ingresé al CRG para investigar qué hacían los investigadores. Para trabajar, como ellos, con información. Y para descubrir rápidamente que ellos, en este campo, se someten a un entrenamiento constante e inevitable, mucho más intenso y riguroso que el que se le supone, por ejemplo, a los periodistas. Porque la primera evidencia que depara la observación del trabajo cotidiano es que los científicos del CRG o son buenos comunicadores de la ciencia, o tendrán serios problemas en su cometido. Esto es algo que había visto anteriormente en otros centros como algo anecdótico o coyuntural, pero no, como ahora, como una problemática instalada en el centro del quehacer científico, como una parte integral de su actividad. Desde los más jóvenes hasta los más viejos del lugar han tenido que aprender a generar y gestionar información por la vía rápida, es decir “aprendiendo mientras se hace”, a convertirla en contenidos para audiencias muy diferentes –unas veces para sus colegas de laboratorio o más cercanos, otras, para investigadores que no pertenecen al mismo área pero que están interesados en conocer el estado de una línea de investigación hasta en sus detalles menores- y a familiarizarse con programas, sistemas y plataformas informáticas para cumplir con este cometido. Todo lo cual, por otra parte, no se enseña (todavía) en la universidad, pero forma parte de esa escuela sin muros y sin programas pedagógicos en estas materias que es, en términos generales, la sociedad de los medios y, en particular, Internet.

La fragua donde se forja y se pone a punto este aprendizaje es en la horma de seminarios y talleres, un yunque por donde pasan todos los investigadores del CRG prácticamente cada semana. Estos encuentros son calificados de interés general para todos y, algunos, de asistencia obligatoria. En esta olla se cuecen ideas, se comparan trabajos, se informa de lo que se está haciendo –y porqué-, se analizan los avances o los estancamientos que se registran y se examinan las posibles soluciones o las que se están implementando.

Por tanto, la disciplina prevalente en el centro –y no escrita ni desarrollada todavía en todas sus implicaciones-, aparte de las que se dan por sentado en el campo de conocimiento de la biología molecular y del trabajo de laboratorio, es la generación y gestión de información. Y la conversión de esta información en contenidos comprensibles para ellos mismos, para sus colegas, estén directamente o tangencialmente involucrados en las mismas investigaciones, y para otros sectores de la comunidad científica. La centralidad de esta tarea ha dado como resultado una hornada de científicos especializados en la comunicación de la ciencia, no en el sentido tradicional de la comunicación de los resultados obtenidos en el laboratorio en un medio comunicación científico de referencia, como *Nature*, *Science* o *Cell*, por citar tan sólo a los más conocidos, sino como una actividad constante de puertas adentro a través de la cual se exploran, se exponen, se deciden y se despliegan las estrategias que emprenden los grupos de trabajo y que sustentan los programas troncales de investigación del CRG.

La comunicación de la ciencia que se lleva a cabo en el centro es, por tanto, una de las piedras angulares del edificio de la investigación, es un ejercicio determinante en la estructuración de la vida científica en el CRG. Y se sustenta sobre bases sólidas: no sólo es la actividad que permite cotejar y definir colectivamente líneas estratégicas de trabajo, sino que se apoya a su vez en rasgos específicos de la biología celular actual: el alto grado de desarrollo que ha alcanzado la obtención de información sobre el genoma, la necesidad y la creciente capacidad para cruzar volúmenes ingentes de esta información y la exigencia de sintetizarla en contenidos comprensibles y operativos. Es un bucle con sorprendentes

resultados: se gestiona información para comunicar y, a su vez, aparecen y se expanden nuevos campos de investigación y experimentación basados en la información, algunos de los cuales no requieren “mojarse” con las probetas y escrutar en vivo y en directo el comportamiento de las células o los tejidos, sino analizar, cruzar y experimentar con la información que se extrae de esos procesos. Este es el territorio que por ahora lideran dos áreas jóvenes y muy pujantes, como son la biología de sistemas y la bioinformática, dos de los seis programas de investigación del CRG, dirigidos por científicos españoles con un largo recorrido en la escena científica internacional: Luis Serrano y Roderic Guigó, a los que visitaremos más adelante.

Sorry, estoy reunido

La vida en el centro se articula alrededor de varias actividades, que podríamos enumerar, sin ánimo clasificatorio, como los encuentros entre los responsables de las líneas de investigación, el trabajo en equipo en el laboratorio, las reuniones semanales de estos equipos (*lab meetings*), o de los jefes de programa y los grupos de investigación, los Data Clubs, diferentes tipos de seminarios, ya sean sólo del CRG o compartidos con el PRBB y la UPF, mucha socialización a la hora de tomar un café, fumarse un cigarrillo en la terraza o comer en el restaurante del PRBB, además de los encuentros sociales en los que, ayudados por canapé y bebidas, se libera la presión y los científicos tienen la oportunidad de conocerse mejor pasando un buen rato. Lo que queda claro es que no hay forma de evitarse. A lo largo del día, se producen numerosas ocasiones para encontrarse e intercambiar impresiones sobre el trabajo, la música o lo que ha hecho o va a hacer el fin de semana. El CRG es como una extensa colección de blogs ambulantes cuyos contenidos recorren todo el arco de intereses de la gente joven de hoy y se expresan tan pronto como aparece un “usuario” (aunque no esté en el “modo escuchar”), pero en un ambiente donde la investigación es la motivación primordial de todo el personal, tanto de quienes trabajan en los laboratorios, como de los responsables del mantenimiento de las instalaciones o el personal administrativo y de apoyo.

Los *lab meetings* (“reuniones de laboratorio”) son el primer peldaño del proceso de investigación, una especie de pequeño ágora donde cada equipo debate cada semana lo que está haciendo y cómo lo está haciendo. Estas reuniones, dirigidas o supervisadas ya sea por el jefe de equipo o por algunos de sus integrantes, permiten examinar la estrategia adoptada como si fuera un objeto físico. Es el momento en que se plantean las dudas, se explican los avances que se han registrado, se trae a colación la literatura científica pertinente o se proponen nuevas opciones. En estos encuentros se pulen y se velan las armas conceptuales, se confirman ciertas hipótesis y, como es natural, muchas veces quedan interrogantes flotando en el aire que tendrán que pasar por la prueba del trabajo en el laboratorio. Pero, sobre todo, se aprende a debatir sin temor a la refutación, se confrontan las ideas que día a día se ponen a prueba entre pipetas, centrifugadoras, cultivos in vitro y la lectura ofrecida por las máquinas secuenciadoras y de genotipación. Y, aunque no forme parte del menú de manera explícita, se aprende a comunicar ciencia, a construir imágenes, gráficos y discursos que hagan progresar las ideas.

No es que yo me enterara de mucho de lo que se exponía en los lab meetings a los que asistí. Los códigos del lenguaje en estas reuniones son altamente especializados (casi esotéricos, diría). Según Bob Burchfield, editor del Oxford English Dictionary, la biología tiene hoy día más palabras propias que cualquier otra área de conocimiento, alrededor de 60.000, más que muchas lenguas del mundo. Estos términos son a menudo abreviaciones que designan a los componentes básicos de las proteínas, a los genes, a las señales genómicas para expresarlos, o al empalme alternativo del RNA. Es el contexto en

el que se difumina una parte sustancial de las preguntas esenciales que nos han acompañado desde la noche de los tiempos, como, por ejemplo, “¿Qué es la vida?”. En estas reuniones, la biología moderna, en particular la genómica, está tratando de desentrañar este interrogante viajando hacia la singularidad de sus elementos constitutivos, para después tratar de reintegrarlos en un todo que proyecte una visión mucho más completa y amplia de la que podría deducirse de cada una de sus partes.

Pero, en fin, aunque no comprendiera los pormenores de los debates, sí percibía claramente la pasión, las ganas de poner al que sabe contra las cuerdas para exprimirle su conocimiento y experiencia, la expectación ante la orientación dada por científicos senior, la puesta en juego de ideas propias, que unas veces encuentran un cauce fértil para su desarrollo y otras se quedan empantanadas en el terreno de la inquietud. En suma, estas reuniones funcionan como la cuna del proceso de investigación. Algo que se supone que debería ocurrir en todos los centros científicos, pero que casi nunca trasciende al ciudadano.

Los **Data Seminars** son el peldaño siguiente, un canal más ancho por donde discurre el flujo de comunicación iniciado en los lab meetings. Se trata de presentaciones semanales de los equipos que integran cada uno de los seis programas científicos del CRG. Estas sesiones están conducidas por estudiantes y postdocs con el fin de exponer una revisión del estado de sus proyectos en el contexto del campo en el que están trabajando. Lo interesante de estos seminarios es la nutrida asistencia de científicos senior, quienes participan como cualquier hijo de vecino, discuten, orientan algunos de los planteamientos o avanzan dudas sobre las hipótesis de trabajo o la metodología usada para ponerlas a prueba. No obstante, las canas valen tanto como las ganas de engancharse en las discusiones. O sea, que nadie se calla y si no hubiera alguien a cargo para sentenciar “**se acabó lo que se daba por hoy**”, muchos de estos seminarios concluirían con los participantes exhaustos.

Los *Data Seminars* ofician como una especie de rito iniciático para los científicos más jóvenes (y no sólo para ellos). En la audiencia se sientan científicos con un bien ganado prestigio internacional por sus publicaciones en las revistas de referencia más importantes. Y aunque la atmósfera es informal y el objetivo avanzar críticas positivas sobre los proyectos, muchos de los jóvenes investigadores, como me reconocieron en más de una ocasión, tienen que domar las mariposas en el estómago para salvar el trago de tener que actuar ante los más sabios de la tribu y sus propios coetáneos, con los que comparten similares preocupaciones. Pero, cuando lo hacen y salen bien parados del trago ¿quién les para?

Las presentaciones en estos encuentros siempre se basan en diapositivas en soporte informático con imágenes y explicaciones que ilustran con precisión los puntos en discusión. Y si no es así, la audiencia no es nada remisa en llamar la atención sobre la mejor forma de resolver aspectos de dudosa interpretación. A veces, algunos de los materiales de estos ejercicios en comunicación de la ciencia podrían incluso llegar a públicos curiosos e interesados en la genómica tras una edición adecuada del lenguaje y el contenido. Los temas suelen abarcar los aspectos más avanzados e intrigantes del funcionamiento del genoma, lo cual implica una diversidad extraordinaria de procesos, como veremos más adelante: así, me tocó escuchar disertaciones sobre “Proteínas al borde de enlazarse”, o un repaso a “¿Cuándo comenzó el empalme alternativo?”, que asimilé con cara de entendido.

Cuando las tuercas del debate aprietan

El tercer escalón en esta estructura de fabricación de conocimiento compartido son los **Faculty Chat**. Estas reuniones se celebran una vez al mes y su importancia se puede medir por el tipo de asistentes: todos los jefes de grupo, los jefes de unidad y los **staff scientists** (una figura regulada en la carrera científica: postdoc con suficiente experiencia como para tener la posibilidad de asumir la subjeftatura de un grupo y llevar una línea propia de investigación). En estos encuentros se abordan problemas generales del CRG, ya sean de comunicación, o sobre la marcha de los seminarios y las clases, de infraestructuras o de las líneas generales que informan sobre la organización del centro. Unos de los líderes de grupo suele presentar un proyecto que le parece interesante y sobre el que quiere recabar la opinión de sus colegas, o somete a discusión un proyecto que no está funcionando como se esperaba con la esperanza de recibir algún consejo salvador. Normalmente, un jefe de grupo se encarga de preparar la agenda de la reunión y de redactar el informe posterior.

Los **Seminarios CRG-PRBB** acogen a invitados procedentes de los centros de investigación biológica más importantes del mundo, quienes exponen temas candentes o resultados frescos recién obtenidos y a veces aún no publicados. Estos encuentros ofrecen una oportunidad extraordinaria para escuchar, intercambiar ideas o discutir abiertamente con científicos que están liderando parcelas fundamentales de la investigación biomédica. Para cada visitante se elabora un calendario de múltiples entrevistas con científicos interesados del CRG y del PRBB. Cuando la ocasión lo permite, los estudiantes y postdocs tienen un encuentro aparte con estos conferenciantes, o comen con ellos o mantienen sesiones reservadas para poder explayarse en privado sin la presión de un auditorio, o del marco formal de un evento, que a veces no es el mejor entorno para airear con confianza dudas mucho más particulares.

Así han intervenido, entre otros, Thomas Cooper, del *Baylor College of Medicine* de Houston (EEUU), que abordó “La regulación coordinada del empalme alternativo durante el desarrollo y su interrupción en la enfermedad”. O David Anderson, del Laboratorio de Ciencias Espaciales de la Universidad de California, quien se refirió a un tema de gran actualidad como “La computación voluntaria en biomedicina”, una tendencia que comenzó en los años 90 y que se ha convertido en una prótesis cada vez más importante de la informática científica gracias a que miles de usuarios de todo el mundo, conectados a la Red, “prestan” su ordenador cuando está en reposo para que haga determinados cálculos junto con centenares de otros ordenadores conectados en red, ya sea para determinar la estructura de ciertas moléculas o analizar el comportamiento de algunas proteínas. La entrada en juego de las videoconsolas ha elevado extraordinariamente la capacidad de cálculo de esta bioinformática de voluntarios, o voluntarios de la bioinformática, congregados en redes o *grids*.

Entre los últimos seminarios cabe mencionar el de Steve Cohen, de Singapur, que como sucede con algunos invitados muy especiales tienen lugar en el Auditorio del PRBB.

Del seminario al retiro

El catálogo de seminarios no se agota con los mencionados. En septiembre de 2007 se iniciaron los **Seminarios de los Jefes de Grupo del CRG**, tres al mes, que desde 2009 han incorporado a los jefes de grupos de ciencias de la vida de la UPF que están en el PRBB. Estas reuniones surgieron a raíz de una petición de estudiantes y postdocs con el fin de que los líderes de los grupos de investigación explicaran



los aspectos biológicos de las líneas de investigación que cada laboratorio estaba tratando de abordar o resolver, así como la metodología que estaban utilizando. La diversidad de temas abordados es un fidedigno muestrario del estado de la investigación en el CRG. Así, en estos seminarios el protagonismo recae sobre los responsables de los grupos de investigación del centro, como Juan Valcárcel (Regulación Génica), Ben Lehner (Biología de Sistemas, “Cómo usar un simple gusano para entender sistemas complejos”), Thomas Graf (Diferenciación y Cáncer, “Reprogramación celular”), Salvador Aznar-Benitah (Diferenciación y Cáncer, “Células madres adultas en tejidos homeostáticos y cáncer”) o Cedric Notredame (Bioinformática y Genómica, “Visualizar la evolución mediante la comparación de secuencias múltiples”).

Además de estos seminarios, todavía habría que mencionar un par más. Por una parte, están los **talleres técnicos** que imparten diversas empresas para mostrar nuevos productos. Últimamente, a raíz de las máquinas ultrasecuenciadoras de última generación que está adquiriendo el CRG, las empresas suministradoras están haciendo una especie de cursillos “en la casa”, aunque también los ofrecen en sus propias instalaciones cuando se efectúa la compra para formar al personal del CRG. Ejemplo de los primeros, el ofrecido por una empresa sobre el seguimiento de la pista de señales de enfermedades complejas mediante la secuenciación de alto rendimiento con máquinas de próxima generación. Y también están los talleres técnicos que se ofrecen desde el CRG para sus propios científicos, que cubren un amplio abanico de opciones, desde aprender a manejar técnicas de lectura de genomas –como las de los *microarrays* de microchips que permiten analizar un genoma completo- o a extraer todo el jugo a las nuevas herramientas relacionadas con la imagen, cada vez más omnipresentes en el trabajo cotidiano de los científicos.

A pesar de los abundantes seminarios de programa, impartidos semanalmente por los estudiantes y postdocs -abiertos a todo el centro-, los estudiantes del CRG también han institucionalizado su necesidad de dar a conocer y discutir su ciencia a todo el CRG. Para ello han organizado, de manera independiente, el **CRG PhD Students Symposium**, un encuentro anual donde estudiantes y postdocs, los verdaderos artesanos de la ciencia que se elabora en el CRG, exponen al instituto sus proyectos y hallazgos. El evento incluye charlas, intercambios de opinión y muchas preguntas, además de una sesión de pósters durante las pausas de las sesiones y una comida de pie, como mandan los cánones cuando lo que se busca es la oportunidad de intercambiar impresiones.

Finalmente, están los seminarios y encuentros organizados por los estudiantes aprovechando el paso de algún científico de renombre por Barcelona. El profesor Tung-Tien Sun, por ejemplo, del Centro Médico de Nueva York, pronunció en este marco una conferencia dirigida al corazón de la audiencia: “La excesiva confianza en la autoridad y su influencia en el diseño del experimento”, algo con lo que tienen que bregar los estudiantes y doctorandos que, en ocasiones, se retraen o ceden en sus pretensiones ante la autoridad de un científico senior al sugerir una línea ambiciosa de investigación.

Los postdocs del centro recogieron el guante que les lanzaron a finales del 2007 los científicos Juan Valcárcel e Isabelle Vernos, integrantes del Comité de Graduados del CRG. Ambos proponían que se organizaran como colectivo con el fin de participar activamente en las actividades científicas y extra-científicas del CRG y contribuir directamente a su mejoramiento. La respuesta positiva a esta invitación resultó en una reunión donde se concretó la organización de este colectivo, que sin duda dejará sentir su voz en la organización científica y social del centro en los próximos años y se escuchará, seguro, más allá de sus muros.

Dejo para el final **los retiros**, que constituyen la piedra angular de este edificio de reflexión, debate, propues-

tas, elaboración de proyectos, desarrollo de líneas de investigación a través de un entorno colaborativo, de trabajo colectivo, todo ello construido a través de una madeja de seminarios y reuniones donde predomina un espíritu inclusivo que premia el rigor y el método. Hay dos tipos de retiros. Una vez al año cada grupo se va fuera del CRG para repasar lo que está haciendo, detectar problemas, apuntalar los “encajes” débiles y aportar, sin mayores ataduras, ideas y sugerencias que mejoren el rendimiento colectivo. Y una vez al año se convoca el retiro de los jefes de grupo quienes, durante un día y medio, se concentran en un hotel en el Montseny para repasar los problemas de organización, del encaje de los nuevos equipamientos, lubricar la interacción entre los equipos y, ya que estamos, discutir un par de proyectos nuevos. Esta es sin duda una reunión muy importante, una especie de foto de grupo que ilustra todo lo que va a suceder a partir de entonces durante un año.

El guión inacabado de la genómica

Por otra parte, desde 2002 el CRG organiza simposios anuales monográficos, cuyo objetivo es congregar a investigadores líderes a nivel mundial, tanto de España como internacionales, en los diversos campos científicos en los que trabaja el instituto, para debatir tanto los temas emergentes como revisar áreas que constituyen las encrucijadas de la investigación biológica actual. Estos encuentros permiten trazar, al mismo tiempo, la propia evolución del CRG y la creciente implantación de sus trabajos en el contexto nacional e internacional.

El simposio de 2002, titulado “Genes, Células y Enfermedad”, fue de hecho, la presentación pública del CRG y de su Consejo Científico de asesores externos, compuesto por eminentes científicos europeos. Era la primera vez que se organizaba un encuentro de este tipo, en el que los investigadores del CRG presentaron públicamente sus proyectos y los sometieron a la evaluación del Consejo Científico.

“Diferenciación y Reprogramación Celular” fue el tema que se abordó en el simposio de 2003, en el que John Gurdon pronunció la conferencia principal. En el 2004, el simposio abordó “La célula en desarrollo”. Durante dos días, los debates se centraron en los mecanismos que regulan la generación de diferentes tipos de células a partir de las pluripotentes y su organización en tejidos y órganos. Muchos procesos patológicos tienen que ver con las alteraciones que se producen en el funcionamiento de estos mecanismos. Lewis Wolpert, del *University College* de Londres, impartió la conferencia central sobre biología del desarrollo. El encuentro de 2005 certificó la cambiante problemática de la biología génica: “Nuevos retos en la mecánica de las enfermedades humanas: la conexión del genoma con la enfermedad”. El evento atrajo a expertos mundiales en micro RNA, epigenética, variación genómica y variación en la expresión de genes. V. Cheung, del Hospital Infantil de Filadelfia, clausuró el simposio con una sesión dedicada a la variabilidad en la expresión genética y su relación con enfermedades como las neurológicas.

Un año después le tocó el turno a la Biología de Sistemas. Reclamados por la evocativa pregunta: “¿Una célula en el ordenador?”, llegaron a Barcelona muchos de los líderes científicos de esta nueva disciplina. La efervescencia del encuentro se plasmó en acuerdos de colaboración y la concreción de nuevos proyectos. Entre los conferenciantes destacaron, entre otros, Ron Weiss (Universidad de Princeton) y Ricard Solé (Universitat Pompeu Fabra).

El simposio de 2007 se convirtió en una de las más importantes puestas al día de la década sobre el código genético: “Regulación genómica: ejecutando el código”. Los científicos más destacados del

mundo en las temáticas abordadas oficiaron de conferenciantes para los 200 asistentes, como Tony Kouzarides, Rick Young y James Manley .

Por último, en 2008 el VII Simposio Anual del CRG estuvo dedicado a los “Mecanismos que regulan el crecimiento y la división celular”, a cuya investigación el centro ha dedicado una parte sustancial de sus energías intelectuales y tecnológicas. Y el del 2009 abordó dos de los temas estrellas de la genómica: las células madre y la reprogramación celular.

Lo dije más arriba, pero lo vuelvo a repetir por si acaso no recordamos el detalle: toda esta actividad, que es una parte central de la que realizan los investigadores en el CRG, se desarrolla en inglés. Es, en realidad, un signo de normalización y de equiparación de los equipos investigadores, independientemente de cómo estén constituidos y de su procedencia. En el momento de escribir estas líneas, 11 de los 27 jefes de grupo del CRG son extranjeros, el 40% del total, así como una buena proporción de los postdocs, doctorandos y parte de personal de administración y de los encargados de las *core facilities*, los equipamientos tecnológicos del centro. (*)

Las células de Internet

¿Cómo se organiza todo este entramado de seminarios, de conferencias y talleres, de encuentros con científicos de renombre que pasan por Barcelona, además de anunciar los congresos, conferencias y simposios que se celebran en otros centros de la ciudad y de toda una multitud de actividades de todo tipo que tienen lugar en el centro? Porque una cosa es segura: a juzgar por los índices de asistencia, todo el mundo se entera. Tradicionalmente, en los centros de investigación se enganchan las notificaciones en los tableros de anuncios situados en los pasillos más transitados. Con este sistema sería imposible hoy día mantenerse al corriente con el volumen de intercambios nuevos programados cada día, cada semana. La solución, por supuesto, reside en Internet. El bello edificio que uno puede contemplar desde el Paseo Marítimo del PRBB es, también, un habitáculo virtual, construido por redes sobre la Red que cumplen diferentes funciones y objetivos. Según quién seas y lo que hagas, perteneces a una o varias intranets, o estás en una u otra lista de distribución electrónica (o en todas). En realidad, no hay forma de que te pierdas nada. No hay excusa para el despiste más allá de no haber mirado el correo electrónico por razones inobjetables.

A través de Internet –y la intranet- el CRG está entretejido por una urdimbre de redes que ofrecen desde el acceso directo a las mejores revistas científicas internacionales –servicio propio, del PRBB y de la UPF- hasta el calendario del día a día de los seminarios que se celebran en el centro. Nadie puede decir **“¡Uy, no me enteré!”**. Por el correo electrónico llegan puntualmente:

- > Las alertas de los seminarios, talleres, reuniones de laboratorio, etc.
- > Los anuncios de cursos, como los de prevención de riesgos para trabajar con nitrógeno líquido, impartido por una empresa. Quien quiera trabajar en la sala de nitrógeno está obligado a asistir. O un tipo de seminario, cada vez más importante, para aprender el uso de la ultrasecuenciación, de la microscopía avanzada de luz, o de la proteómica, que a veces imparten técnicos de la casa fabricante de los equipos.
- > Los avisos de eventos en otros centros de Barcelona, como las conferencias del Hospital Vall d’Hebron.

(*) En el momento de la última revisión del texto (mayo 2010), el 50% de los 36 Jefes de Grupo y de Unidad del CRG son extranjeros.

- > Las convocatorias de puestos de trabajo, sobre todo en centros científicos internacionales, o de ayudas privadas o institucionales.
- > Las ofertas y demandas de pisos de alquiler, u otros servicios dirigidos a equipos multinacionales con una alta movilidad y que necesitan resolver problemas cotidianos de la manera más eficaz posible.
- > La invitación para pasar un rato tomando una cerveza y unos canapés con los colegas del equipo o de otros equipos de investigación o con todos, unas veces para charlar por charlar, otras también pero con algún motivo añadido, como, por ejemplo, resolver un crimen a partir de pistas que se iban entregando en sucesivas entregas en las semanas previas. En uno de estos encuentros sociales, se le pidió a los asistentes que trajeran algo típico de su país: ropa, joyas, música, comida... El que no llevara nada podía comer y beber como todos, pero tendría que soportar el castigo que se le impusiera. Tras cada uno de estos actos, se indica por correo electrónico en qué servidor del CRG se encuentran las fotos... o algunas de las piezas musicales que se escucharon durante la reunión.
- > Los ocasionales mensajes del departamento de informática, que mantiene engrasado todo el sistema de ordenadores, servidores, aplicaciones y bases de datos para que este flujo de comunicación no sufra de esos catarros a que son tan propensas las máquinas.
- > Las solicitudes más misteriosas que uno pueda imaginar, cuyo lenguaje cualquiera tomaría como parte de una conspiración en marcha de aviesas intenciones: ***“¿Alguien tiene un par de uL de PI DNA Dye?”, “¿Quién me puede pasar un poco de solución Giemsa o polvo para tinter algunas colonias que ya tenemos listas? Nuestro reactivo no ha llegado”, “Agradecería que alguien me proporcionara algunas células Jurkat. Las necesito para expresar CD4 humano”, “Nos falta una caja de columnas Qiagen QiaSchredder para hacer mi último experimento de este año. ¿Alguien me puede prestar una? Esperaba que mi pedido llegara hoy, pero...”***

Curiosamente, hay poca discusión o comentarios de páginas interesantes en Internet a través de estas listas electrónicas. Sólo de vez en cuando, alguien avisa de algún programa informático que puede ser de utilidad, pero poca cosa más. Esa información le llega directamente a cada uno y se trata de evitar en lo posible cualquier tentación de distribuirla en estas listas, pues algunos las consideran spam que les hace perder tiempo.





Capítulo 2

LA VISIÓN DE(SDE)
LA FRONTERA

Sé que esto que voy a decir puede ser entendido de muy diferentes maneras porque, lógicamente, no se trata de algo privativo del CRG. Pero, tras haber cruzado impresiones diversas con el personal del centro y haber asistido a unas cuantas reuniones donde se discuten las ideas o el estado de la investigación de un determinado grupo, lo que trasunta la actividad científica del centro no es tanto una concepción específica de la ciencia que se quiere hacer – a fin de cuentas, eso lo tienen todo los centros de I+D, ya sea en el campo de la biología, como en el de cualquier otra disciplina-, sino la voluntad de estar en la frontera del conocimiento y atraer a los científicos que te conduzcan hacia allí. Si ese es el punto de partida y todos están de acuerdo en impulsarlo y perseguirlo, entonces lo demás viene rodado (es un decir): qué gente es la que necesitas, dónde tienes que ir a buscarla, qué organización es la idónea, qué líneas de trabajo se deben desarrollar y qué equipamiento se requiere para llegar y permanecer en la frontera.

No se trata, pues, de enfocar la actividad hacia la resolución de problemas puntuales, sino de generar un proceso que resuelva problemas o los plantee a la altura de lo que podríamos denominar la ciencia más avanzada en el mundo. Lo primero, la resolución de problemas puntuales, pertenece en gran medida al ámbito de lo político y de la burocracia científica: resultados aquí y ya que se puedan mostrar al público y que justifiquen que se mantengan abiertos los grifos de la financiación. Lo segundo corresponde a una forma de hacer ciencia en sincronía con los mejores centros y los mejores investigadores del mundo. Después, las circunstancias determinarán hasta dónde se llegará y qué posición se ocupará. Pero sin abandonar el objetivo principal y todo lo que ello implica.

Esta es la “sustancia” que se respira en el CRG. Y digo sustancia porque, como periodista, conozco de sobra el valor de las palabras y la distancia física respecto a los hechos. Hemos escuchado demasiadas veces esas frases, pronunciadas con insistencia machacona, como un mantra, que más que reflejar una situación parecen un exordio para darse ánimos: **“estamos en la punta”, “somos un equipo de primera”, “investigamos junto con los mejores”**, o cosas parecidas. En el CRG no hace falta esta especie de marketing constante, todo es demasiado nuevo, demasiado joven, pero todos comparten esa mirada hacia la frontera que permea todo, desde la organización de la investigación hasta la propia gestión administrativa y de los recursos del centro. Visto desde fuera, posiblemente la forma física y tangible de esta concepción se plasma en los equipamientos tecnológicos. La voluntad de estar y mantenerse al más alto nivel significa en la genómica contar con maquinaria muy avanzada, cara y que, frecuentemente, plantea el dilema de la escala que deben tener estas instalaciones de “apoyo tecnológico”, algo sobre lo que volveremos más adelante.

Los códigos abiertos de la doble hélice

Pero hay un aspecto coyuntural que hace todavía más atractivo el poder observar la vida por dentro del CRG. La investigación que se lleva a cabo en el centro está enclavada en las líneas troncales de lo que muchos expertos (cada uno de ellos con su correspondiente cohorte de detractores) consideran que es el gran cambio del paradigma la biología. Así como el Siglo XX sabemos ahora que arrancó como la era de la física, sobre todo a partir de los artículos científicos que Albert Einstein publicó en 1905, el Siglo XXI comienza a ser calificado como el de la biología, sobre todo porque las ideas que hasta ahora han sustentado a esta área del conocimiento sobre el código genético, los genes, el DNA y la herencia, están siendo puestas patas arriba. Además, todo está sucediendo muy rápidamente, ante los ojos de la sociedad, que apenas le da tiempo a reponerse de un respingo, cuando ya recibe otro. Por si fuera poco, muchos de estos expertos no dudan en señalar al año 2007 como el momento en el que se ha producido el giro crucial, aunque muchas de las ideas y de los hallazgos que ahora se están concretando ya estaban en la marmita desde hace un tiempo.

De todas maneras, la cascada y el calado de estos avances, su profundo significado con respecto al conocimiento canónico hasta ahora, no sólo ha revolucionado el sector de la biología celular y de la genómica, incrementando el tono y la intensidad de las discusiones y de las feligresías leales a distintas corrientes filosóficas o pragmáticas, sino que ha ocurrido algo mucho más trascendente: y es la dificultad para desbrozar el camino (los numerosos artículos publicados en apenas un lustro en las revistas científicas) y componer un discurso coherente que permita comprender todo lo que está sucediendo. A lo mejor, una de las cosas que estamos viviendo es precisamente que ese discurso, que ha caracterizado a otras ramas de la ciencia, ya no es posible en todo lo que tiene que ver con los elementos constitutivos de los seres vivos, sobre todo a partir de lo que afecta y describe sus determinaciones individuales o colectivas en cuanto especie, en función del código genético. Escribo esto, código genético, a sabiendas de que, como un prisma atravesado por un rayo de luz, se me descompone a ojos vista en los colores del arco iris y se resiste a convertirse en prisionero de una única y unívoca interpretación.

En esta etapa convulsa para la biología celular me tocó deambular por los laboratorios del CRG y hablar con sus responsables. La sensación de excitación y perplejidad era notable, todo ello bajo una actitud de discreción encomiable. El CRG es, en realidad, un fruto de estos cambios y los encarna en su actividad. Lo cual no quiere decir que se goce de ese discurso que mencionaba antes y yo echaba en falta. Por si cabía alguna duda sobre el calado de los cambios que se estaban produciendo y que viene modificando la visión de lo que tiene que ver con la genómica, a los pocos días de recibir una fascinante explicación por parte de dos científicos del CRG sobre una investigación en curso que perseguía (y persigue) conseguir la reprogramación celular, los medios de comunicación anunciaron a bombo y platillo que sendos equipos de EEUU y Japón habían conseguido una reprogramación celular que, en principio, permitiría volver a generar células madres a partir de células adultas o, como también veremos más adelante, reprogramar una célula adulta hacia una célula adulta diferente, que es, hasta cierto punto, el borrador con el que están trabajando los científicos del CRG y de otros centros de genómica del mundo.

¿Por qué se ha producido este giro, que es lo nuevo y cómo se ha descubierto? Hasta ahora, y desde que los trabajos de Gregor Mendel con la transmisión de los rasgos hereditarios en los guisantes fueron redescubiertos en 1900, el dogma de la biología habitaba en los genes. Allí estaba encerrada toda la información necesaria para que, al transcribirla, se convirtiera en proteínas. Un gen, una proteína, fue el

axioma sobre el que discurrió la investigación de la dotación hereditaria de los seres vivos. Por tanto, la investigación, sobre todo desde que Watson y Crick descubrieran la doble hélice del DNA como la portadora de nuestra información hereditaria, estaba centrada en los genes, en localizarlos, en determinar sus funciones y su actividad. Casi podríamos decir que estaba focalizada en algunos genes a medida que se los podía aislar y establecer algunas de sus funciones.

Esta visión planteaba muchas dudas difíciles de resolver con la información, el conocimiento y la tecnología disponibles. Una de ellas tenía una formulación simple: ¿por qué algunas criaturas sencillas tenían genomas mucho más grandes que otros seres mucho más complejos? ¿Por qué necesitarían más genes para reproducirse? Bueno, la respuesta, cada vez más evidente (cada vez, en este caso, son muy pocos años) es que no los necesitaban, ni los usaban, que una parte apreciable de su DNA no codificaba proteínas. Ahora se sabe que casi el 98% del DNA humano es de la variante no codificadora. Una parte de ese DNA contiene secuencias específicas a las que se enlazan ciertas proteínas que, entonces, o “encienden” o “apagan” la expresión de los genes en la vecindad. En otras palabras, aunque no codifica proteínas, este DNA regula el comportamiento de ciertos genes y desempeña, por tanto, un papel muy importante en el funcionamiento de los seres vivos. Y explica, hasta cierto punto, porqué los seres humanos, a pesar de su complejidad, tienen tantos o menos genes que otros seres vivos, como el ratón. Lo que se está descubriendo es que precisamente este nuevo DNA regulador, que antes se lo denominaba DNA basura, asume muchas más tareas, y más complejas, lo que puede explicar las diferencias entre organismos que tengan el mismo número de genes.

Un invitado inesperado

Si siguiéramos con el ejemplo de la física, podríamos decir que los científicos han necesitado transcender de los genes (los átomos) a las cuatro letras (las partículas elementales) que conforman el DNA, las cuatro bases que se alinean por pares, la adenina, la timina, la citosina y la guanina (A,T,C,G). Sólo entonces han comenzado a encajar, hasta cierto punto, las piezas del rompecabezas genómico. Claro, una cosa es saber armar un rompecabezas y otra, muy distinta, comprender su significado en todas sus posibles facetas. Pero lo que ya no tiene validez es la idea de que un gen equivale a una proteína. Por un lado, ahora está firmemente establecido que un gen puede producir muchas proteínas. Por el otro, sabemos desde hace poco que muchos genes no producen ninguna proteína. Sorprendentemente, la mayor parte del DNA basura se transcribe a RNA. Este RNA se procesa posteriormente y genera una multitud de moléculas de RNA que no dan lugar a proteína. Este **RNA no codificante** que hace unos años se limitaba al RNA ribosómico, el tRNA y el RNA de los complejos de empalme, se ha colocado, pues, en el centro de la función genómica, algo que no se esperaban los biólogos.

Y este RNA, aunque no se traduzca en proteínas, como el de los genes clásicos, ejerce funciones, por ejemplo, de regulación genómica, lo cual quiere decir que sus alteraciones pueden generar enfermedades. En apenas cinco o seis años han aparecido el equivalente a bibliotecas enteras de nuevos tipos de RNA, de los que no se sabe muy bien qué hacen, pero todo indica que hacen algo. Están desde los RNA no codificantes (nc-RNA, no transmiten instrucciones para fabricar proteínas o enzimas), hasta los RNA muy pequeños (microRNA) cuyas tareas en muchos casos no se conocen todavía muy bien. Se sabe que no transcriben información para fabricar proteínas, pero afectan la expresión de genes que codifican proteínas, son por lo tanto muy inquietos: regulan funciones que podríamos denominar de “asistencia”. Por ejemplo, quizá estén involucrados en la estabilidad y la actividad de algunos mRNA que salen de un gen y controlan así el nivel de la proteína correspondiente.

Por este camino se ha desarrollado la Interferencia de RNA, o RNAi. Hasta ahora, los fármacos que se han desarrollado tratan de afectar el producto del gen, la proteína. La RNAi puede tratar la expresión del propio gen defectuoso. El gran reto es suministrar estas pequeñas moléculas, los microRNA, a las células del cuerpo humano, que podrían silenciar o activar genes y tener efectos terapéuticos con una cierta rapidez.

Pero no se trata sólo de que una fracción del genoma, mucho mayor de lo que se creía, sea activa transcripcionalmente, sino que también el modo como se produce esa transcripción ha producido sorpresas. La idea de la “colinearidad” entre DNA y RNA, según la cual cada secuencia da lugar a un producto, que orientó una parte sustancial de la investigación durante los años 80 y los 90 del siglo pasado, está siendo revisitada a marchas forzadas. Múltiples actividades en el genoma parecen ser el resultado de la acción concertada de secuencias distintas que se encuentran a cientos de miles o millones de pares de bases de distancia. La implicación es que la regulación de muchos genes (si se expresan o no, qué fabrican o dejan de fabricar, qué fragmentos instruyen que se corten y se peguen, etc.) puede estar controlada por regiones que pertenecen a otros cromosomas. De paso, fruto de la cascada de descubrimientos que ha llevado a reescribir el papel del RNA, el encendido y apagado de genes también ha concitado un enorme interés, pues, como se ha comprobado en muchos casos, ahí reside en quid de la cuestión en el desencadenamiento de diferentes tipos de cáncer... y en el diseño de terapias que los curen. Más adelante, los propios científicos del CRG nos explicarán este aspecto de la genómica del siglo XXI.

Lo cierto es que el campo de las bases genéticas de las enfermedades se ha ampliado considerablemente en menos de un lustro. O, lo que es lo mismo, muchas enfermedades comunes –como las coronarias, artritis reumática y otras- ahora se las estudia y se buscan remedios a partir de su raíz genética. Lo cual proyecta un alargado haz de sombra y una ingente carga de trabajo para las ciencias de la vida: todavía no sabemos el número exacto de genes del genoma, no sabemos el número de proteínas que generan, ni cuantas de ellas proceden de simple variaciones o repeticiones en las letras que componen las bases del código hereditario.

Un código escrito a lápiz

El otro campo que ha experimentado recientemente un despegue notable es el de la **epigenética**. El cuestionamiento del conocimiento anterior, sobre todo el de qué es realmente un gen, ha abierto las compuertas a muchas otras preguntas sobre las que hasta hace poco no había bases suficientes como para articular respuestas operativas: ¿está todo escrito en los genes, o mejor en el genoma?, ¿bastan los mecanismos hereditarios, el genoma, para explicar lo que somos los seres vivos y lo que nos sucede? Algunos atrevidos aseveraban, con la boca chiquita, **“No”**. Ahora, parece ser que los atrevidos son los que siguen atrincherados en la doble hélice del DNA para explicar casi todo, pero las investigaciones más recientes les están dejando sin argumentos.

En los congresos científicos, así como en numerosos artículos en las revistas científicas de referencia, comienza a admitirse lo que se expuso por primera vez a finales de los años 80, principios de los 90, todavía de una manera tentativa y basado en indicios difícil de proyectar a todo el genoma: en la modulación y la transmisión de la información genómica intervienen factores “externos” que interaccionan con el DNA. Son eventos que no modifican la secuencia del DNA pero que afectan a su funcionamiento, a la manera como los genes cumplen sus funciones. De ahí que estos eventos se los conozca como epige-

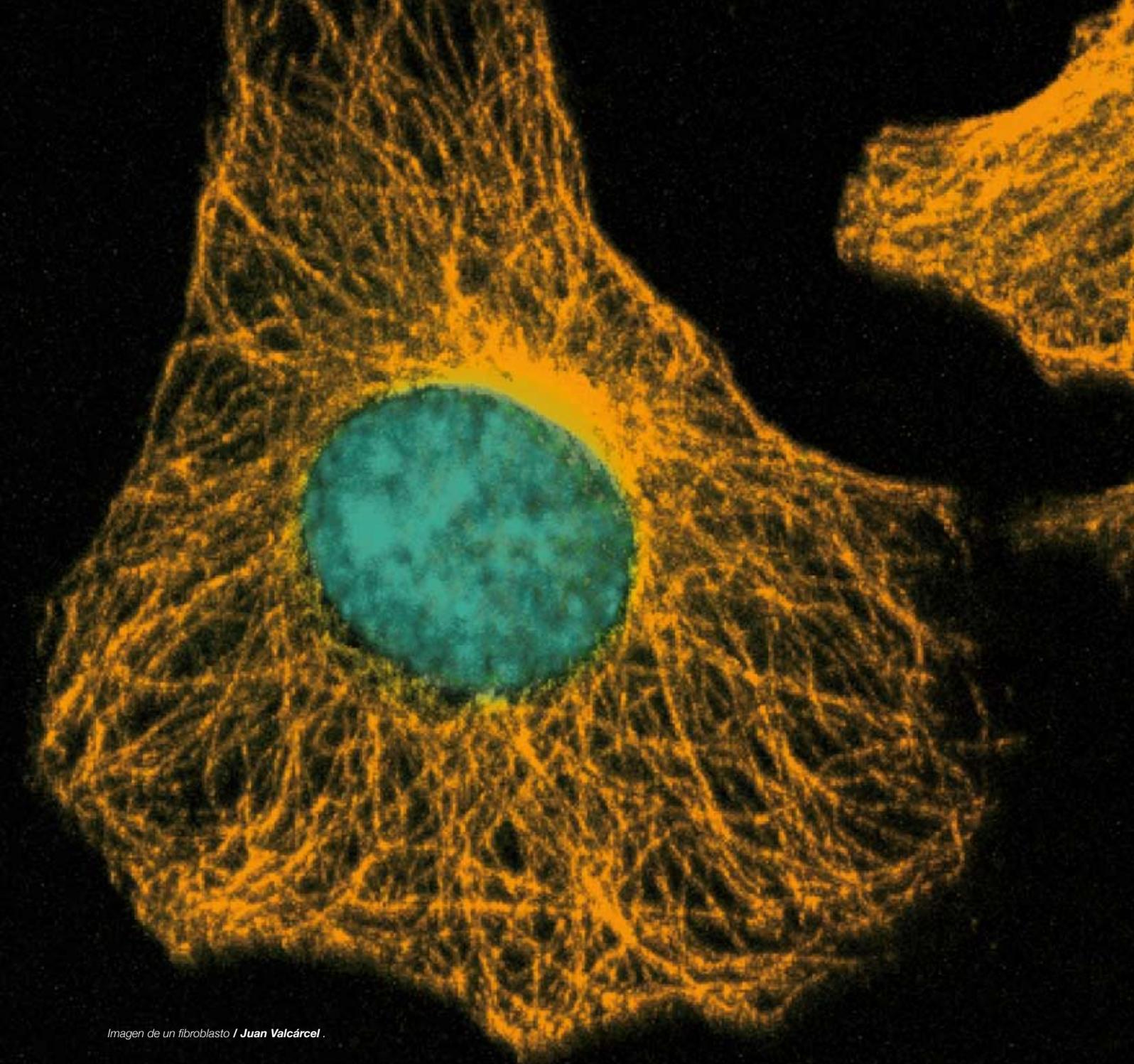


Imagen de un fibroblasto / Juan Valcárcel .

néticos. Una parte de estos eventos consiste en la metilación de la citosina del DNA, mientras que otros eventos, efectivamente, suceden en la envoltura que contiene a la molécula de DNA, la cromatina. Desde ahí, por sorprendente que parezca, y si a los científicos les parece realmente sorprendente yo no les voy a llevar la contraria, el paquete de la doble hélice ejecuta acciones fundamentales relacionadas con la diferenciación celular, como permitir el encendido y apagado de ciertos genes o controlar el acceso a diferentes partes del código genético para que allí se expresen genes o se realicen otras actividades.

Este código epigenético está representado por los grupos de metilo añadidos a la base de citosina del DNA, así como a los cambios compartidos en las proteínas histonas alrededor de las cuales está empaquetado el DNA. Como dicen Richard Gosden y Andrew Feinberg (N ENGL J MED 356;7, febrero 15, 2007), **“la información epigenética es más bien un código escrito a lápiz en los márgenes del DNA”**, mientras que el código genético está escrito con tinta indeleble. El genoma distingue a una persona de otra, el epigenoma distingue entre los tipos de células y cambia rápidamente a medida que estas se diferencian desde el principio de la embriogénesis. Si surgen problemas en este proceso, pudiera ser que se transmitan enfermedades tanto genéticamente, como epigenéticamente. Se sabe desde hace más de 20 años que los tipos de metilación del DNA aparecen significativamente alterados en células cancerosas en comparación con las normales.

La cromatina, por tanto funciona como un programa de descifrado con lectura propia del código genético que afecta al funcionamiento de los genes. Por eso, si por cualquier razón el epigenoma no ejecuta correctamente su función reguladora, entonces puede originar desarrollos incompletos, defectos de nacimiento y cáncer. De ahí que, a pesar de su juventud, la epigenética ha ido adquiriendo cada vez más relevancia en la genómica, no sólo porque al comprender su funcionamiento se entienden mejor los factores externos que influyen en la implementación del programa genético, tanto durante el desarrollo embrionario y la diferenciación celular, como durante el funcionamiento normal del organismo adulto, sino también porque permite comprender el desarrollo de muchos tumores y cuáles serían las estrategias para tratarlos. La investigación de la estructura y la dinámica de la cromatina ha mostrado que sus alteraciones suceden por oscilaciones en los procesos de metilación y acetilación de sus componentes, el DNA y las proteínas. Cuando éstas se perturban, la cromatina, o bien no acierta a silenciar genes cuya expresión altera la identidad celular o promueve la proliferación celular. Alternativamente, perturbaciones epigenéticas pueden reducir la actividad de los genes relacionados con la supresión de tumores o con la reparación del DNA, en ambos casos dando lugar al cáncer.

La cromatina también decide cuándo una célula madre debe empezar a diferenciarse para crear un organismo con todas sus partes. Entonces, desde la cromatina estas células silencian los genes que no van a intervenir en el proceso en cuestión y mantienen activos a los que va a utilizar. Según sean las señales, las células madres generan células que fabrican ojos, glóbulos rojos, un hígado o unas extremidades, sin perder al mismo tiempo su identidad como células pluripotentes.

Por último, también se ha visto recientemente que los factores medioambientales influyen en el comportamiento de la envoltura del DNA. Estos trabajos certifican algunas intuiciones sobre la influencia del medio ambiente en la regulación genómica. La forma como esto ocurre y altera el funcionamiento del genoma es sin duda otro de los hitos de estos últimos años que ha contribuido a cambiar nuestra percepción del código genético. Y no sólo, los descubrimientos propiciados por el cruce de la información sobre la dotación genética de las personas, las enfermedades, y las relaciones de todo ello con

las condiciones de vida está cambiando la idea que tenemos de salud y de la medicina asociada a ella. Visto de cerca, desde los laboratorios del CRG, donde todos estos avances se plasman en programas y grupos de investigación, no deja de llamar la atención la aparente calma que reina en la mitad de la tempestad. Hay un viejo dicho que asegura: no puedes saber que estás en una revolución si te encuentras en la mitad de ella. Me parece que los investigadores, por el camino que han escogido, saben que están en mitad de una revolución, lo cual no quiere decir que se comprenda cabalmente cada uno de sus aspectos, y mucho menos sus consecuencias.

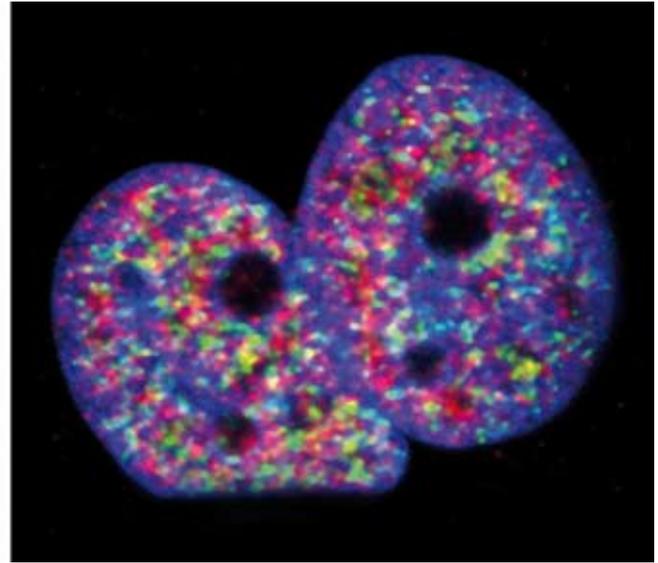
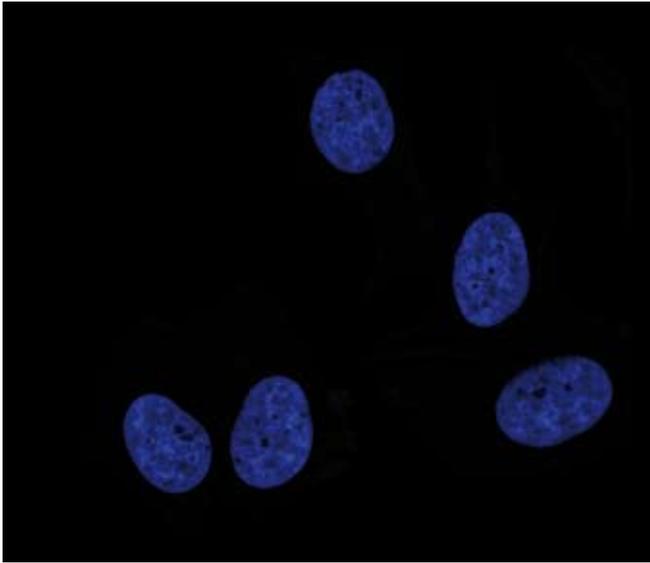
El banderín de las tecnologías de la información

Para “descender” al nivel de las partículas elementales del genoma, de los pares de bases, ha sido necesario el desarrollo de tecnologías de tal potencia que eran impensables hace tan sólo 10 años. No se trataba en este caso de aceleradores de partículas, pero, a su escala, el parangón también sirve. La secuenciación del genoma ha avanzado de tal manera que ha permitido pasar de trabajar con genes o trechos de DNA con algunos genes, a manejar genomas completos. En vez de adivinar un par de lugares y mirar allí en busca de una mutación que podía causar una enfermedad, ahora se trata de una aproximación sistemática y se analiza todo el genoma sin lo que se podría denominar una actitud prejuiciada. Tras cada uno de estos pasos hay máquinas secuenciadoras cada vez más potentes que le han dado la vuelta a la biología, convirtiendo a ésta en una ciencia informacional. Máquinas que pueden secuenciar automáticamente genomas completos y detectar en ellos todo tipo de “anomalías”: repeticiones, mutaciones, párrafos incompletos...

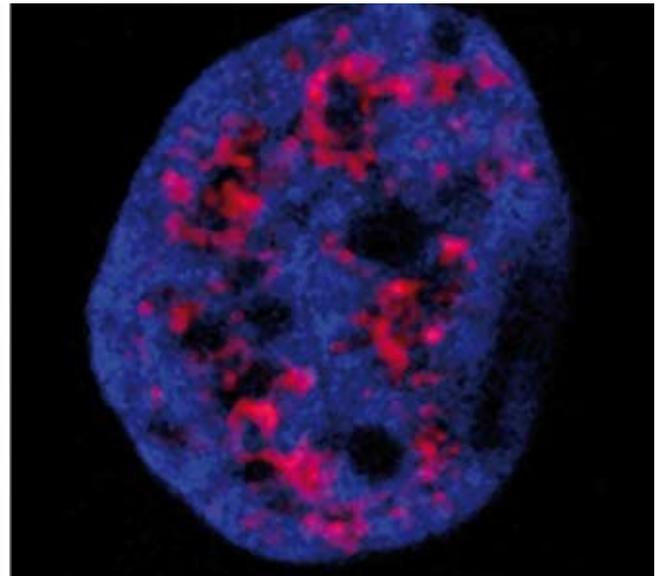
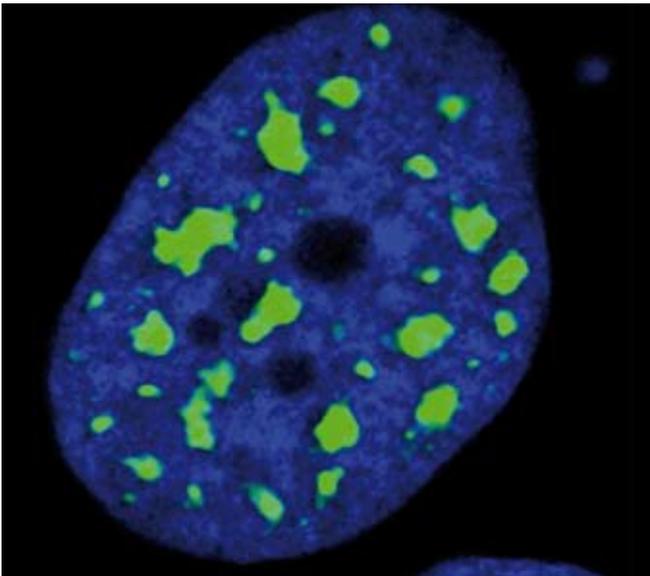
La genómica comparada, es decir, comparar genomas de distintas especies o, dentro de una misma especie, genomas que funcionan normalmente con cientos, miles, quizás centenares de miles de genomas que exhiben determinadas anomalías, está alterando substancialmente el campo de trabajo de la genómica. Detectar las notas discordantes en el pentagrama de la vida se está convirtiendo cada vez más en un proceso rutinario, lo cual facilita extraordinariamente la comprensión última del funcionamiento del genoma de los seres vivos.

Para hacernos una idea de la magnitud de este cambio, las grandes infraestructuras que han sido necesarias para secuenciar los primeros genomas llevan camino de convertirse en aparatos no más grandes que un ordenador de sobremesa. Como dice George Church, un profesor de genética de la Universidad de Harvard y que está detrás de muchos de los desarrollos tecnológicos que han abaratado los costes de secuenciar y analizar el genoma: ***“Dentro de poco, será perfectamente asequible para cualquier biólogo obtener información del genoma humano y estudiarlo en su ordenador personal, será un simple consumidor de información... Por 1000 dólares podremos obtener un 1% del genoma, el cual contiene el 90% de la información necesaria para investigar”***.

La imagen que los laboratorios más avanzados del mundo comienzan a pintar de nuestro genoma apunta a desentrañar las relaciones de causalidad entre alteraciones específicas en el DNA y un amplio abanico de enfermedades, como los desórdenes bipolares, diferentes tipos de cáncer como el de mama o el de próstata, la esclerosis múltiple, la esquizofrenia, lupus, patologías coronarias, glaucoma o leucemia, distintos tipos de pánico... un catálogo que engorda casi cada día y que exige una dedicación absorbente a una nueva parcela del genoma o de su actividad. La mayoría de los artículos que anunciaban el descubrimiento de la base genética de estas enfermedades se han empezado a publicar en el 2007.



Los cromosomas son las estructuras que contienen la información genética. Están formados por moléculas de ADN entrelazadas y empaquetadas alrededor de unas proteínas llamadas histonas. Mientras las células no se dividen, los cromosomas no están separados individualmente sino que forman una estructura dispersa y sin condensar llamada cromatina. En la célula, la cromatina se encuentra en un compartimento específico: el núcleo. Gracias a moléculas fluorescentes que tiñen el ADN de color azul (Fig. A), podemos ver la cromatina en el interior del núcleo de cada célula. Además, el núcleo contiene un gran número de proteínas que pueden actuar solas o combinadas y que también podemos visualizar utilizando anticuerpos fluorescentes, mediante la técnica de la inmunofluorescencia. El uso de dos colores diferentes (por ejemplo verde y/o rojo – Fig. B, C, D), para dos proteínas diferentes, nos permite determinar si las dos proteínas están en la misma región del núcleo o no (Fig. B). La presencia de ambas proteínas en la misma región se indica con la aparición de color amarillo (Fig. B). Esta técnica también demuestra que las proteínas adoptan un patrón específico de localización en el núcleo según sus funciones como, por ejemplo, si dos proteínas diferentes están en dos localizaciones distintas en el núcleo (Fig. C y D). | **François Le Dily**



De manera que estamos en el vórtice de este huracán, sólo que en su interior no reina la calma, sino una acelerada agitación procedente de los centros más avanzados del mundo. Y el CRG forma parte de este dramático escenario. Como recuerda Miguel Beato: ***“Los secuenciadores potentísimos y caros, que sólo se lo pueden permitir algunos centros o centros consorciados, generan datos que mañana se almacenarán en chips portadores del genoma de una persona que se llevarán en la billetera, y permitirán formular diagnósticos genéticos con una sencillez y velocidad como jamás hemos imaginado”***.

Genes alterados

¿Cuáles son los nuevos descubrimientos y cuáles las nuevas estrategias que han originado estas máquinas? Durante un par de décadas, la empresa de encontrar la relación entre enfermedades y genes se centró en aquellas patologías que estaban determinadas por la mutación de un solo gen. Los avances que se registraron en este campo para identificar la base genética de la enfermedad de Huntington o la distrofia muscular de Duchenne parecían abonar la idea de que se estaba sobre el camino correcto. Pero cada vez era más arduo avanzar y, sobre todo, explicar los mecanismos por los que los genes alteraban su funcionamiento. Mientras se centraba la mirada en algunos genes en concreto (que podían volverse en el tema vital de algunos científicos o centros de investigación), pasaban cosas por alrededor que no casaban muy bien con lo que sabía entonces sobre el funcionamiento del DNA.

Algunas, incluso, casaban muy mal, es decir, no encajaban en la idea que se tenía de la doble hélice en aquel entonces. Como, por ejemplo, lo que descubrieron Phillip Sharp y Richard Roberts en los años 70: las partes del DNA que codificaban para ciertas proteínas se encontraban desparramadas por el genoma. De alguna manera, se buscaban, se encontraban, se empalmaban y conseguían que se transcribiera la información que generaban entonces para producir una proteína específica. A Sharp y Roberts este descubrimiento les valió el Nobel en 1993, pero no resultó fácil seguir esta estela con las herramientas de aquel entonces. La idea de un gen, una proteína, prevaleció durante bastante tiempo. Pero este tipo de empalmes, denominados empalmes alternativos, cubren hoy una de las más vastas e intrigantes áreas de investigación de la genómica, como viene demostrando el grupo de Juan Valcárcel llamado Regulación del Procesamiento Alternativo de Precursores del RNA.

La información infinita

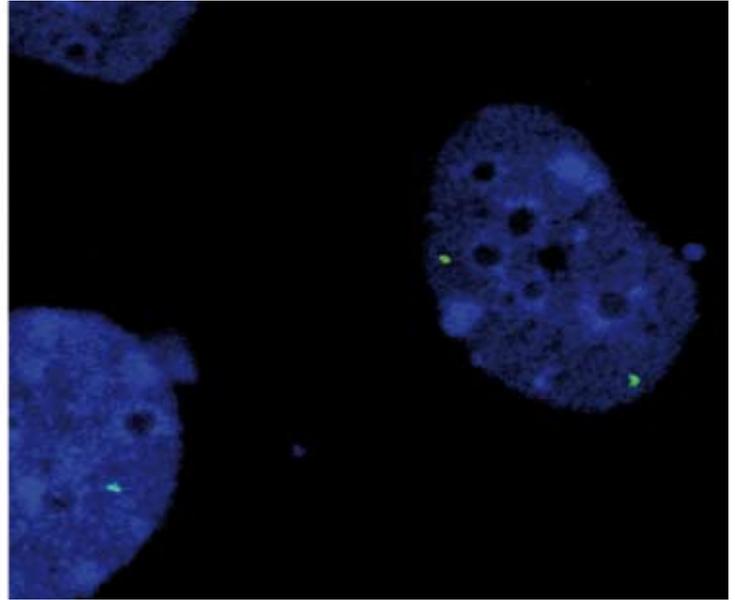
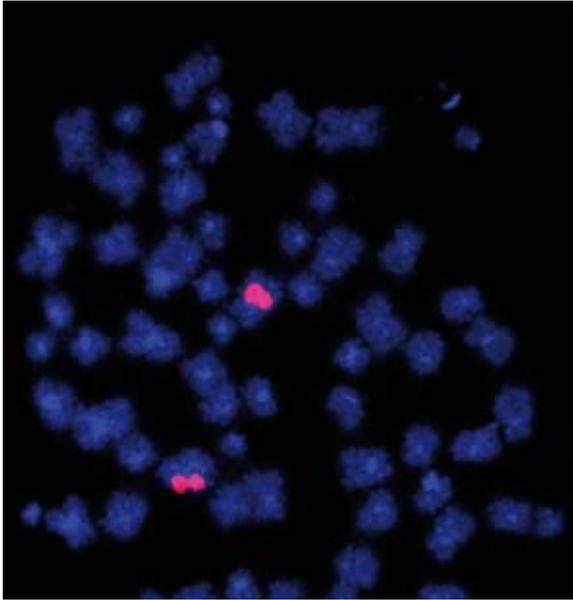
Como se ha dicho muchas veces, la genética se ha convertido en una ciencia informacional. No sólo porque las cuatro letras del DNA se conforman como una secuencia digital, sino porque esta ciencia ha alcanzado un punto en el que es capaz de extraer volúmenes crecientes de información del genoma. Uno de los pioneros de este cambio fue Leroy Hood, del Instituto de Biología de Sistemas de Seattle, quien decidió romper con la tediosa y repetitiva rutina de los procedimientos químicos y mecánicos para tratar de cazar un gen. Hood se apoyó en algo que ya era de sentido común en la biología celular: cada organismo es el resultado de una extraordinaria complejidad, pero esta quedaba reducida a los aspectos más simples cuando se observaban las estructuras primarias, el DNA y las proteínas. El código genético se basa en 4 letras, los nucleótidos, y las proteínas en 21, los aminoácidos. Si se diseñaban robots y ordenadores capaces de leer este alfabeto, ya se encargarían los científicos de reconstruir la complejidad a partir de esa narración.

Las máquinas secuenciadoras actuales son capaces de manejar genomas completos cuando, hasta hace apenas un lustro, se trabajaba con la secuencia de trozos lo suficientemente pequeños como para poder sospechar la presencia de un gen o la expresión de una proteína. Y esto también ilustra, por supuesto, las dificultades añadidas que proceden de la riqueza informacional, pues los investigadores deben ir colocando cada cosa en su lugar al tiempo que aparecen nuevos lugares que, a veces, por geografía y funciones, modifican la imagen estándar existente hasta ese momento, si se puede afirmar algo así.

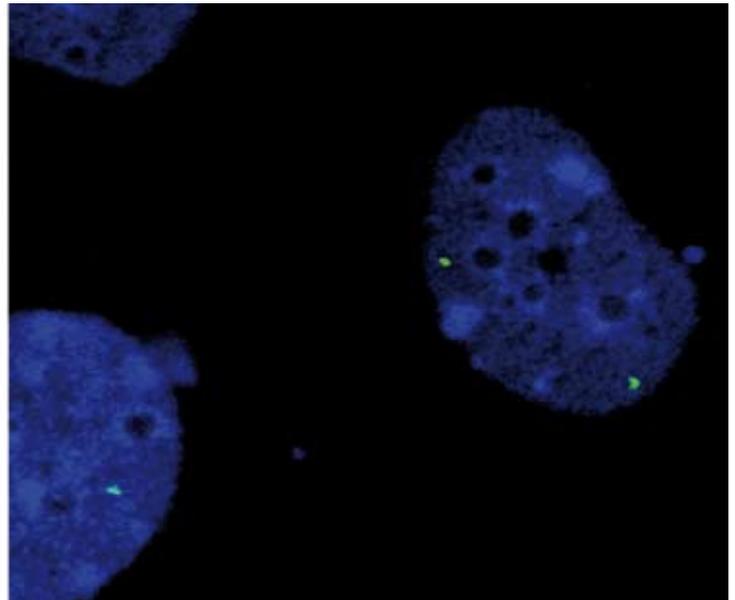
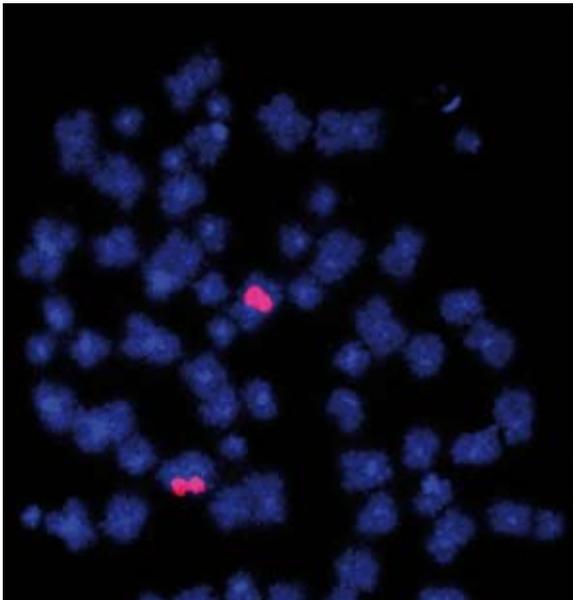
Más y mejor información, pues, ha desembocado, en muy poco tiempo, en el derribo de algunos de los paradigmas mejor establecidos de la genómica, como la mencionada correspondencia entre un gen y la expresión de una proteína. Ahora se sabe, que esto no es siempre así y que, incluso, como hemos dicho anteriormente, partes del genoma que se las consideraba “basura”, como las copias múltiples de una misma secuencia, en realidad desempeñan un papel en la expresión genómica. Esto ha permitido a un buen puñado de científicos reclamar una visión más integral del genoma, un abordamiento de su problemática no sólo desde las partes constituyentes del código de la vida, sino desde el todo, la única forma de comprender su funcionamiento y, por tanto, acercarse a desentrañar la marea de preguntas que todavía permanecen encerradas bajo misteriosas cifras, como de qué manera la célula se orienta y sabe que hay cosas que deben alargarse, o redondearse, o moverse hacia determinados puntos cardinales.

Esta aproximación global al genoma se ha ido consolidando hasta cuajar en una disciplina nueva, la biología de sistemas, que comienza a teñir toda la investigación con su particular forma de visualizar y recomponer el rompecabezas genómico y, al mismo tiempo, de plantearse la posibilidad de fabricarlo, es decir, de proceder mediante una especie de ingeniería inversa para producir en el laboratorio los elementos constitutivos del genoma y de la célula o, incluso, fabricar organismos completos. Este paso, que a muchos todavía les parece muy controvertido o demasiado prematuro, es el sendero que conduciría no sólo a la verificación de que las partes aisladas y secuenciadas del genoma hacen lo que se supone que hacen, sino que se tendría la posibilidad de reconstruir mecanismos genómicos completos tanto para la experimentación y la investigación, como para la reparación, algo que se sabe todavía lejano pero que ya forma parte de la hoja de ruta de las actuales investigaciones con el genoma.

Este es uno de los objetivos del Programa de Biología de Sistemas del CRG, que coordina **Luis Serrano**. La visión integral del genoma que promueve la biología de sistemas permite colocar en su lugar y en su función los avances que consiguen los otros grupos de investigación.



Cada célula de un organismo contiene la misma información genética. La mitad proviene de la madre y la otra mitad del padre. Esto significa que hay dos copias de cada gen, una materna y otra paterna. Los cromosomas son las estructuras formadas por el ADN que contienen los genes. Utilizando moléculas fluorescentes, podemos teñir el ADN de color azul y podemos visualizar los cromosomas individualmente con su forma característica de X (Fig. A y C) . Cada gen tiene una posición determinada en el cromosoma y esta posición se puede visualizar mediante una técnica llamada FISH (Hibridación in situ por fluorescencia) en la que cada gen se puede teñir específicamente. Esta técnica también se usa para determinar la posición relativa de las dos copias y ver en qué región del núcleo se sitúa cada gen (Fig. B i D). / **François Le Dily**



A row of laboratory bottles in a refrigerator. The bottles are made of clear plastic and have blue caps. Some bottles have labels with handwritten text. A semi-transparent white box is overlaid on the center of the image, containing text. The background is slightly blurred, showing the interior of the refrigerator.

Capítulo 3

EL GENOMA
CAMBIANTE:
LAS ESTRELLAS
EMERGENTES

SSC 20

1M Na

20% SDS

El gen sin fin: Roderic Guigó

Cuando se secuenció el genoma humano y se hallaron apenas 23.000 genes en lugar de la cifra esperada de unos 100.000, muchos se decepcionaron, pero otros insistieron en que debía haber algo más; la información no debía de estar sólo en el número de genes. Uno de estos fue Craig Mello, que investiga usando como modelo el gusano *C.elegans*. Mello dio con lo que muchos de sus colegas denominan la “revolución del RNA”. Según él, fue un hallazgo relativamente casual. Mello trataba de bloquear la expresión de genes específicos en el embrión para estudiar su función. Inyectó unas pocas moléculas de RNA de doble cadena en los gusanos y observó que la expresión de un gen en concreto quedaba completamente inhibida. Esto le sugirió que había encontrado un mecanismo biológico desconocido que estaba implicado en la expresión génica. Además, el efecto se contagiaba de célula a célula en el organismo y también a la siguiente generación. Mello publicó en 1998 un artículo en *Nature*, firmado junto con su colega Andrew Fire, donde explicaba este mecanismo. Fue la antesala del premio Nobel que recibieron ambos en el 2006. O sea, estamos hablando casi de antes de ayer. Desde entonces, este mecanismo ha dado lugar a una de las técnicas estrella con que estudiar la función de genes específicos.

En 2007, Mello declaró en la reunión anual de premios Nobel que se celebra en Lindau (Alemania) que su hallazgo a lo mejor no fue revolucionario, pero sí importante. **“El RNA de interferencia tiene un papel regulador del genoma y también defensivo”**, señaló. No todos están de acuerdo con su actitud cautelosa. Muchos lo califican como un equivalente a encontrar vida en otra galaxia o descubrir de qué está hecha la materia oscura del universo. El RNA de interferencia ocupa miles de regiones del DNA basura y forma parte de los RNA no codificantes que, como los microRNA, dirigen la producción de moléculas específicas.

Ese fue un clavo decisivo en el féretro del concepto un gen = una proteína. Pero no sólo. En realidad aparecía una nueva forma de considerar la terapia biomédica y, al mismo tiempo, desplazaba la importancia de la función genética a favor de la posición de cada letra del DNA. La terapia de RNAi actuaría sobre el propio proceso de expresión del DNA, pudiendo revertir enfermedades como el Alzheimer, Huntington, esquizofrenia o el mal de Parkinson.

La sólida confirmación de este nuevo paradigma, junto a unas cuantas sorpresas, se produjo en junio de 2007 cuando se publicaron en la revista *Nature* los resultados del proyecto ENCODE, acrónimo de La Enciclopedia de los Elementos del DNA, que llevan adelante 35 grupos de 80 organizaciones de todo el mundo. ENCODE es el primer esfuerzo concertado y sistemático para determinar donde están localizados y cómo están organizados todos los elementos funcionales del genoma humano. La publicación de los resultados de la fase piloto del proyecto, en la que se analizó el 1% del genoma humano, confirmaron muchas de los nuevos paradigmas que han saltado al tapete de la investigación en los últimos años y sorprendió incluso a los más audaces. El Programa Bioinformática y Genómica del CRG, que coordina **Roderic Guigó**, participa en este magno esfuerzo. Guigó, un bioinformático de referencia en España que desarrolló una aplicación para la elaboración del mapa del genoma humano que hizo el equipo de Craig Venter, dice que esta fase piloto de ENCODE ha demostrado que el genoma fabrica dos productos decisivos: las proteínas y el RNA y éste puede tener tanta importancia como aquellas. Decir esto hace tres o cuatro años habría sido tachado de herejía.

Además de la vieja idea de que el RNA era el mensajero entre los genes y la proteína, la plantilla a través de la cual se transcribía aquél para fabricar ésta, ahora se tiene la certeza de que el RNA también

Roderic Guigó,
coordinador del programa de investigación
Bioinformática y Genómica,
y jefe del grupo que lleva el mismo nombre.



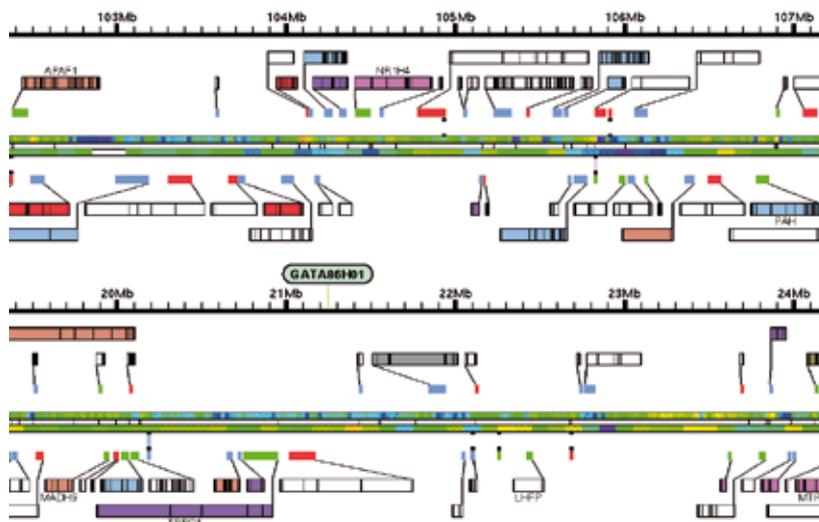
actuaría como un producto final. Esto ha colocado en el primer plano al transcriptoma, al conjunto de transcritos que genera el genoma. **“Está claro que debemos replantearnos muchos de los conceptos que hemos asumido durante mucho tiempo sobre qué son los genes, qué hacen y cómo han evolucionado los elementos funcionales del genoma”**, dice Guigó.

A finales de 2007, el CRG reunió en un congreso en Barcelona a los primeros espaldas de la revolución iniciada por Mello y santificada por ENCODE. **“Ejecutando el código”**, título del encuentro, ya apuntaba a la nueva era del genoma. Tom Gingeras, líder de uno de los grupos de ENCODE, no se anduvo con remilgos: **“El concepto de gen es anterior a lo que sabemos sobre el DNA. Ahora sabemos que todo el genoma se transcribe y que el RNA está implicado directamente en múltiples procesos, lo que le convierte en un producto final. Por eso es tan importante estudiar todos los transcritos que genera el genoma, los que codifican para proteínas y los que no”**.

En términos de bioinformática, el reto será enorme y no sólo por el extraordinario volumen de información que puede proporcionar el proyecto ENCODE. Guigó, quien a pesar de la excitación lógica cuando se presentan nuevos resultados durante el congreso, siempre tenía tiempo para avanzar algún comentario, o un análisis sobre los datos publicados, señalaba: **“Gracias al estudio piloto de ENCODE hemos podido anticipar las dificultades que nos vamos a encontrar e identificar las estrategias más viables antes de atacar a todo el genoma humano. La interacción entre los diferentes grupos que participan en el proyecto y mantener la comunicación para comprender el proyecto no son desafíos menores”**.

Como explican los científicos en el artículo de *Nature* y en los 28 artículos complementarios de *Genome Research* donde se publican los resultados del proyecto piloto de ENCODE, el análisis del 1% del genoma humano deparó muchas sorpresas y abrió, al mismo tiempo, nuevos caminos por donde avanzar de modo distinto. Por ejemplo, según explica Guigó parece que hay muy pocas regiones que no se usan, en contra de dogma que prevalecía hasta ahora. El genoma sería una red compleja de densa topología donde todas las partes encuentran el momento y la función para actuar. El otro rayo de luz aportado por ENCODE se refiere a las secuencias conservadas a lo largo de la evolución. Hasta ENCODE, la asunción era que las regiones que codifican proteínas estaban mucho más conservadas a lo largo de la evolución que las regiones no codificantes, puesto que mutaciones en ellas pueden tener consecuencias negativas para la viabilidad del organismo. Sin embargo, los resultados de la fase preliminar en ENCODE apuntan a que alrededor de la mitad de los elementos activos en el genoma humano no está sometido a restricciones evolutivas.

Complejidad genómica.
Imagen obtenida mediante el software
gff2ps, desarrollado por Josep Abril y
Roderic Guigó



La ironía, como siempre, es que ahora sabemos más sobre el genoma, pero estamos posiblemente más lejos de comprenderlo porque hemos descubierto su enorme complejidad. Guigó propone que los diferentes grupos de ENCODE trabajen con el mismo material genético para que se pueda correlacionar la información, por ejemplo, las mismas líneas celulares o tisulares. De otra manera, será muy complicado obtener información significativa, algo que ya es muy difícil sólo con el 1% del genoma analizado. Además, si durante la fase experimental del proyecto ya aparecieron algunas tecnologías que incidían directamente sobre la forma de trabajar de los investigadores, se puede asumir que esto se va a multiplicar ahora que el proyecto se extiende a todo el genoma. **“A veces estas tecnologías nos dan una información que todavía debemos aprender a desentrañar. Y los institutos de investigación, a escala global, no tenemos suficientes científicos para interpretar esos datos. No estamos realmente capacitados para negociar los volúmenes de información que estamos produciendo. Todos sospechamos que las nuevas máquinas secuenciadoras van a tener mucho peso en todo lo que nos queda del proyecto ENCODE”**, dice Guigó.

La mezcla del Té con el Café: Cedric Notredame

El Programa de Bioinformática Genómica del CRG ha desarrollado herramientas informáticas para la predicción génica, es decir, para analizar secuencias del genoma e inferir la localización y la estructura de los genes que codifican proteínas. Esta es la tarea de Francisco Cámara. Y, para ENCODE, ha utilizado la capacidad de procesamiento del ordenador *Mare Nostrum* del Barcelona Supercomputing Center, uno de los más potentes del mundo. En 2007 se incorporó al equipo del Programa el bioinformático francés **Cedric Notredame**, quien lidera un grupo de investigación denominado Bioinformática Comparativa. Junto con Jean-Michel Claverie, Notredame es autor de un *best-seller* en el campo de la bioinformática, titulado “Bioinformatics for Dummies” (“Bioinformática para tontos”, en español), del cual se han vendido más de 26.000 ejemplares y se ha convertido en un texto de referencia en muchas universidades.

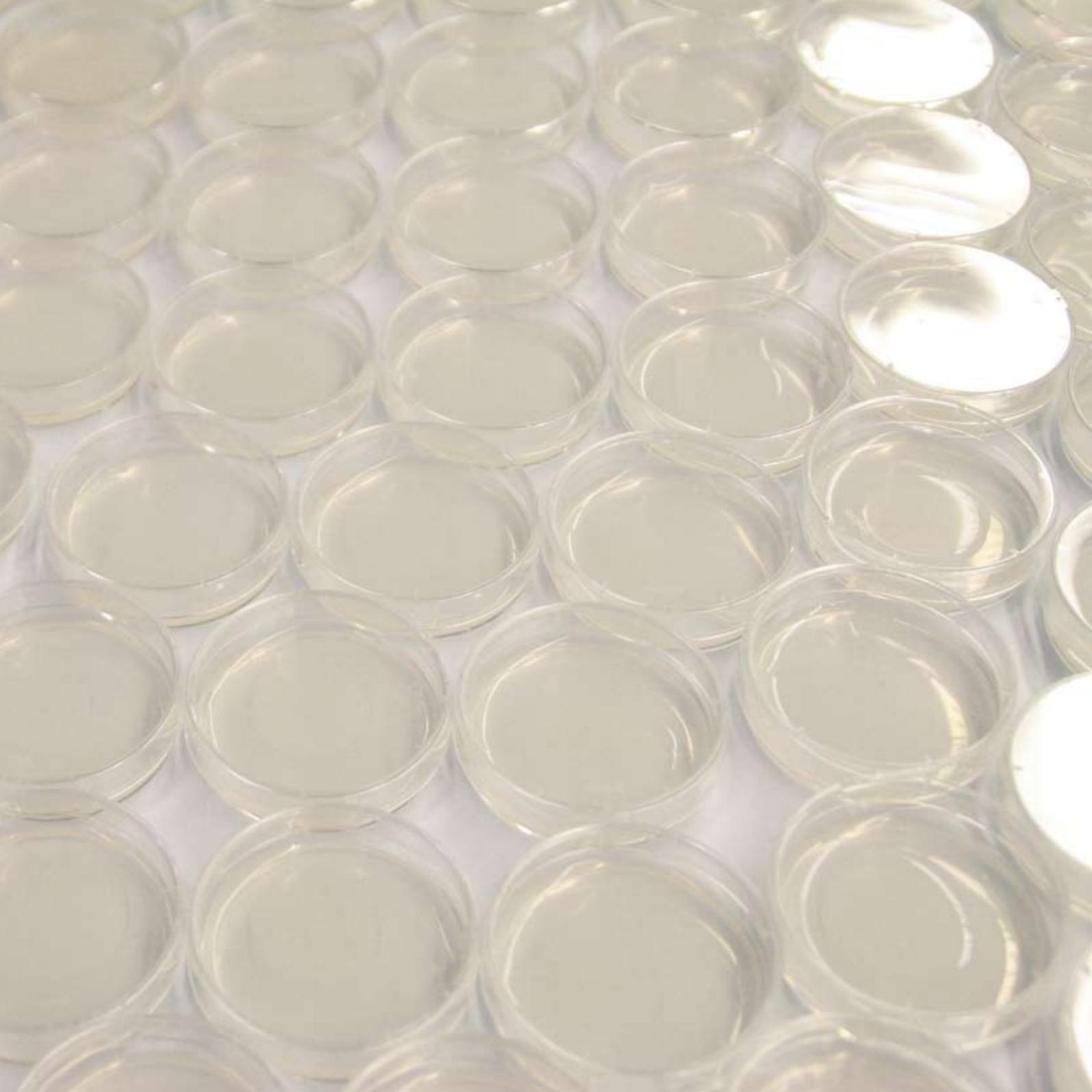
Notredame es un caso paradigmático de lo que está sucediendo en la biología y, más concretamente, en la genómica. “Nacido” biólogo en la Universidad de Toulouse, descubrió un día que los datos biológicos le interesaban tanto como la propia biología. Esto le llevó por el camino de la bioinformática, primero al EMBL en Heidelberg y después al *European Bioinformatics Institute* (EBI) en Inglaterra. Los ordenadores se convirtieron, entonces, en una de sus principales preocupaciones.

Notredame comenzó a desarrollar métodos y aplicaciones para comparar secuencias. **“Al comparar secuencias, descubres que algunas porciones se conservan y otras no. Las que se conservan es porque cumplen una función importante en la célula”**, explica el científico francés. Cuando se hacen comparaciones de secuencias es biológicamente importante, pero se convierte en un problema muy complejo para abordarlo con ordenadores. **“Por eso mi trabajo, como el de muchos otros, no está relacionado sólo con el CRG, sino con toda la comunidad científica”**.

Notredame ha desarrollado la aplicación informática T-Coffee que permite el alineamiento de múltiples secuencias. Todas las secuencias están relacionadas, pero, para maximizar las similitudes se necesita poner espacios, de esta manera se revelan las partes conservadas. Esto es lo que hace T-Coffee. En otras palabras, se introducen en el programa tantas secuencias como se estimen que puedan tener partes similares y la aplicación construye un modelo de cómo están relacionadas. **“El alineamiento múltiple de secuencias es un aspecto fundamental de la biología moderna, casi todo lo que hacemos depende de ello, tanto si se quiere reconstruir la historia de las especies, como analizar la estructura de una**

Cedric Notredame,
jefe del grupo de investigación
Bioinformática Comparativa.





proteína y qué otras secuencias están relacionadas con ella”.

El alineamiento de las secuencias muestra cosas que de otra manera serían invisibles, imposibles de detectar. Cuando se dispone de múltiples secuencias y se comparan, entonces se revelan mutaciones significativas, incluso la desaparición de parte del DNA. Es como una narración de la evolución y pueden descubrirse incluso los factores que provocaron esos cambios, sean medioambientales, químicos o de otro tipo.

El programa es de uso gratuito y se encuentra en Internet. Normalmente recibe unas 15.000 visitas al mes lo cual representa aproximadamente unos 5.000 usuarios únicos. Lo más interesante, como señala Notredame, es que estos usuarios proceden de 90 países, o sea es una pequeña comunidad pero expandida por todo el mundo. Pero, tan importante como esto es que el programa ya ha sido citado en más de 1.500 artículos científicos y ha sido referenciado unas 2.200 veces en artículos complementarios.

La cola del RNA: Raúl Méndez

No muy lejos del lugar de trabajo del equipo de Guigó, se encuentra el laboratorio de **Raúl Méndez**, el primer jefe de grupo reclutado por el CRG y número uno de la primera convocatoria del Programa Ramón y Cajal. Méndez investiga la poliadenilación citoplasmática y sostiene que hasta un 20% de los genes están regulado por este proceso, **“lo cual implica a muchísimas funciones del organismo”**. Según Méndez, la poliadenilación citoplasmática ocurre en una región donde los RNA tienen lo que se denomina “cola de poli-A”, o varias bases de adenina consecutivas. Algunos RNA pierden esta cola cuando llegan al citoplasma, lo cual hace que se silencien. Cuando les llega el momento, se reactivan recuperando su cola. Esto quiere decir que la regulación del genoma no ocurre sólo en el núcleo de la célula durante la transcripción, que es donde hasta ahora se habían concentrado los esfuerzos de los biólogos, sino que puede suceder tanto en el núcleo como en las fases posteriores del procesamiento del RNA en el citoplasma.

Según Méndez, este mecanismo, controlado por una proteína de unión a RNA denominada CPEB se da principalmente en dos situaciones: 1) en la fase inicial del desarrollo embrionario, cuando no hay transcripción, pero los mRNA almacenados tienen que ser activados secuencialmente; 2) en los fenómenos de aprendizaje y memoria en el sistema nervioso, donde una sinapsis tiene que saber si ya ha sido excitada o no. Si la poliadenilación no funciona correctamente, se pueden producir distintos tipos de tumores. Precisamente, ese es el mecanismo que está investigando su grupo en colaboración con otros equipos expertos en tumores (Pilar Navarro del IMIM y Paco Real del CNIO). El control traduccional en la formación de memoria a largo plazo está siendo estudiada por numerosos grupos, incluidos el de Joel Richter, descubridor de la CEPB y mentor de Méndez, y el del premio Nobel Eric Kandell. La proteína CPEB es en realidad un conjunto de genes, cada uno de los cuales ejecuta un proceso diferente de regulación traduccional en distintos tejidos y estadios del desarrollo.

Raúl Méndez, tras una larga estancia como postdoc en EEUU, donde alcanzó una excelente reputación, finalmente recaló en el CRG, donde dirige el grupo Control Traduccional de la Expresión Génica. Su llegada al centro de Barcelona fue como una especie de pistoletazo de salida para el CRG, porque mucha gente se preguntaba entonces **“¿Por qué se ha ido Raúl a un centro desconocido?”**. Hoy, a algunos de sus colegas les encantaría compartir laboratorio con él. Méndez reconoce el mejoramiento general de las instalaciones y de los recursos del CRG, pero no puede dejar de comparar con el rabllo del ojo clínico la diferencia en escala y en actitud de lo que se hace en España y en EEUU. **“Aparte de la cantidad de dinero disponible, es un sistema más flexible y dinámico. Claro que también más agresivo y la competencia por la financiación, especialmente ahora, es muy fuerte”**.

Méndez ocupa un lugar estratégico en el mapa de la investigación del CRG por su especialización en la expresión de la traducción génica, algo de lo que ahora se habla incluso con la cerveza en la mano en la “happy hour” de cualquier laboratorio de biología celular. El genoma contiene toda la información necesaria para construir y realizar las funciones de todo ser vivo (genes). Estas instrucciones, contenidas en los cromosomas (DNA), se copian en moléculas mensajeras (RNA mensajeros) que se traducen produciendo los elementos funcionales de las células: las proteínas. Sin embargo, estas instrucciones no se leen todas a la vez si no que cada grupo de genes se tiene que expresar en momentos precisos de la vida de un organismo o de cada célula de un organismo. La lectura incorrecta de esta información, aunque las instrucciones por sí mismas sean correctas, resulta en numerosas patologías. Muchos genes,

Raúl Méndez,
jefe del grupo de investigación Control
Traduccional de la Expresión Génica.



una vez copiados a los mensajeros intermedios, se traducen directamente en proteínas. Sin embargo, en otros casos, estos mensajeros se almacenan hasta que llegado el momento oportuno se traducen en proteínas. ¿Qué determina que estos mensajeros se almacenen o se traduzcan? ¿Qué define cuándo uno de estos mensajeros debe activarse? ¿Y qué determina que se silencien cuando ya no son necesarios? La clave se encuentra en los propios mensajeros que, a modo de código de barras, incluyen toda la información sobre cómo, cuándo y con quién tienen que activarse, produciendo las proteínas que las células necesitan en cada momento y que no sintetice las que pudieran ser perjudiciales. De esta manera, la información contenida en el genoma se va liberando ordenadamente para generar un organismo funcional.

Los experimentos que ha realizado el grupo de Méndez han permitido descifrar este “código de barras” que definía cuándo se activan estos RNAs mensajeros e identificar la maquinaria que los lee. Pero tan importante como activar los genes adecuados en el preciso momento en que son necesarios, es desactivarlos cuando ya no son necesarios. El grupo de Méndez, ha identificado también un mecanismo por el que se desactivan estos RNAs y ha demostrado que la desactivación está ya pre-programada en el mismo código que define el momento y el lugar de activación.

Esto ha permitido no sólo entender cómo se regula la expresión de estos genes en el espacio y en el tiempo, sino identificar todos los genes que se controlan por este “código de barras”. Sorprendentemente, alrededor del 20% de nuestros genes se regulan de esta manera y funciones tan básicas como que las células se dividan, respondan a hormonas, envejezcan, que se diferencien a distintos órganos e incluso que se genere la memoria a largo plazo, depende de que este código se lea correctamente.

Defectos en la lectura de este código resultan en fallos en la división de las células y una incorrecta segregación de la información genética (cromosomas) a las células hijas resultantes de la división. Si estos defectos tienen lugar durante la producción de óvulos, se produce, en el mejor de los casos, infertilidad o incluso podría dar lugar a la formación de embriones con un número incorrecto de cromosomas. En tejidos diferenciados, estos fallos en la división celular podrían derivar en la formación de tumores.



DN CPEB



A la izquierda, imagen de un embrión normal. En la página siguiente, cuando en un embrión de sólo dos células se bloquea en una de ellas la regulación de una proteína, una mitad sigue dividiéndose, pero la otra no. / Raul Méndez





Xavier Estivill,
coordinador del programa Genes y Enfermedad,
y jefe del grupo de investigación
Causas Genéticas de Enfermedades.

La variación en las copias: Xavier Estivill

Las nuevas lecturas del genoma han mostrado la importancia de las variaciones en el número de copias que contiene el genoma de una secuencia determinada, que puede incluir un gen o varios. Esto apenas tiene cuatro años de antigüedad. **Xavier Estivill**, que coordina el Programa Genes y Enfermedad y dirige el Grupo Causas Genéticas de Enfermedades, estudia estas variaciones. Uno de sus objetivos es detectar y clasificar las mutaciones puntuales y genómicas más frecuentes en enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Su grupo ha identificado variantes que predisponen al desarrollo de la anorexia, la bulimia y los trastornos adictivos, además de la soriasis, el asma o la esclerosis múltiple. Una de las técnicas más potentes de las que se sirve es la genotipación a gran escala para estudiar SNPs o regiones del genoma que varían en su número de copias. Entre dos individuos puede haber más de 100 regiones que son distintas, lo que supone unos 20 millones de nucleótidos.

Lo curioso en las “variantes en el número de copias” es que uno solo de los genes está activado, mientras que los otros permanecen apagados. Pero dependiendo del número de copias y de cuál es el activo, puede marcar la diferencia entre una persona sana y otra que padezca ciertas enfermedades. Si se comparan sus genomas, la secuencia es aparentemente igual en las regiones que producen la enfermedad. Pero la variación en el número de copias es determinante. **“Hasta ahora se han detectado unas 6000 variaciones, aunque no todas están validadas todavía”**, explica Estivill y añade que a veces estas variaciones se presentan en regiones muy plásticas del genoma donde los genes están muy adaptados al entorno.

“La importancia de nuestro trabajo y de nuestros resultados no depende de tener detectados más y más genes mutados, - dice Estivill - sino de obtener información sobre cómo y en qué circunstancias se expresan, lo cual permite entonces diseñar estrategias terapéuticas para la corrección del efecto de su disfunción”. Todo esto significa el procesamiento de cantidades ingentes de datos. Las nuevas máquinas, que apenas han comenzado a funcionar desde 2004, son capaces de identificar en las bases del DNA hasta medio millón de SNPs en los genomas de 40.000 personas. Y subiendo.

Lo extraordinario es que las variantes que causan enfermedades son las más frecuentes en la población humana. Por ejemplo, en el caso del desorden bipolar, las variantes que actúan con mayor fuerza existen en el 80% de gente que no lo padece y en el 85% de la gente que sí. Lo cual quiere decir, según Estivill, que estas variantes son beneficiosas de alguna manera que todavía se desconoce, pero causan problemas sólo cuando el número de copias excede cierto umbral, que también se desconoce.

Estivill ha participado con su equipo en ENCODE en la sección que estudia las variaciones de estas copias. La conclusión de la fase piloto apunta a la relevancia funcional de las regiones donde el número de copias es variable y refuerza su importancia como mediadores de las diferencias entre los genomas humanos. Para Estivill, el análisis global que propone ENCODE tendrá un impacto decisivo en la farmacogenética y en el análisis de la susceptibilidad a padecer determinadas enfermedades.

La vigilia del artículo científico: Luciano Di Croce

Los científicos son extremadamente cuidadosos cuando saben que tienen algo entre manos que ya no es rutina, sino un descubrimiento, un acierto, un resultado novedoso. A partir de ese momento, tienen que guardar esa revelación como si fuera oro en paño. Si uno de ellos te dice: **“Estamos trabajando en algo muy prometedor”**, quiere decir que está en la locomotora adecuada, que lleva en algún vagón la prueba de que ha conseguido algo valioso antes que nadie, pero no sabe muy bien a qué distancia se encuentra la estación o si vienen otros trenes por otra parte que quizá lleguen antes. El lenguaje se vuelve más eléctrico cuando ya se ha enviado el artículo a la revista científica y se espera el juicio de los **peer-review** (los árbitros que deciden si es una investigación sólida novedosa que merece la pena publicarse). Y si la revista científica es importante, de las que todos los que están en el asunto leen y citan, entonces lo eléctrico ya no es sólo el lenguaje, sino toda la persona. Si preguntas cómo van las cosas, sólo cómo van las cosas, intentan despistarte con la peor respuesta del mundo: **“Ahora no te puedo contar nada, a lo mejor dentro de unos días”**.

Lo que traducido al lenguaje coloquial quiere decir que está viviendo plenamente “la angustia de las vísperas”. Jóvenes y maduros soportan esos momentos de distinta manera, pero no exentos de la legítima excitación que les produce la espera. La vigilancia del correo electrónico se hace desde cualquier garita conectada, no vaya a ser que se les escape el glorioso momento de la confirmación desde la publicación de marras. En este estado me encontré a **Luciano Di Croce** cuando pasé a verle por su laboratorio en abril del 2007. Ya nos conocíamos de cuando tuve la oportunidad de reseñar su trabajo con la leucemia con ocasión del libro **“El genoma humano. En busca de la partitura de la vida”**. Esta vez, Luciano, atento y simpático como siempre, se le notaba entusiasmado, dentro de las formas a guardar en un laboratorio, pero no dejaba traslucir el motivo de tanta agitación. Estuvo a punto de decirme en más de una ocasión **“ahora no te puedo contar nada”**, cuando yo sólo le preguntaba qué tal estaba y cómo iba su trabajo. Pero, apenas empezamos a hablar, me lo dijo, que no, que efectivamente ahora no me podía contar nada. Menos mal que yo no era un espía, porque mi trabajo habría sido coser y cantar.

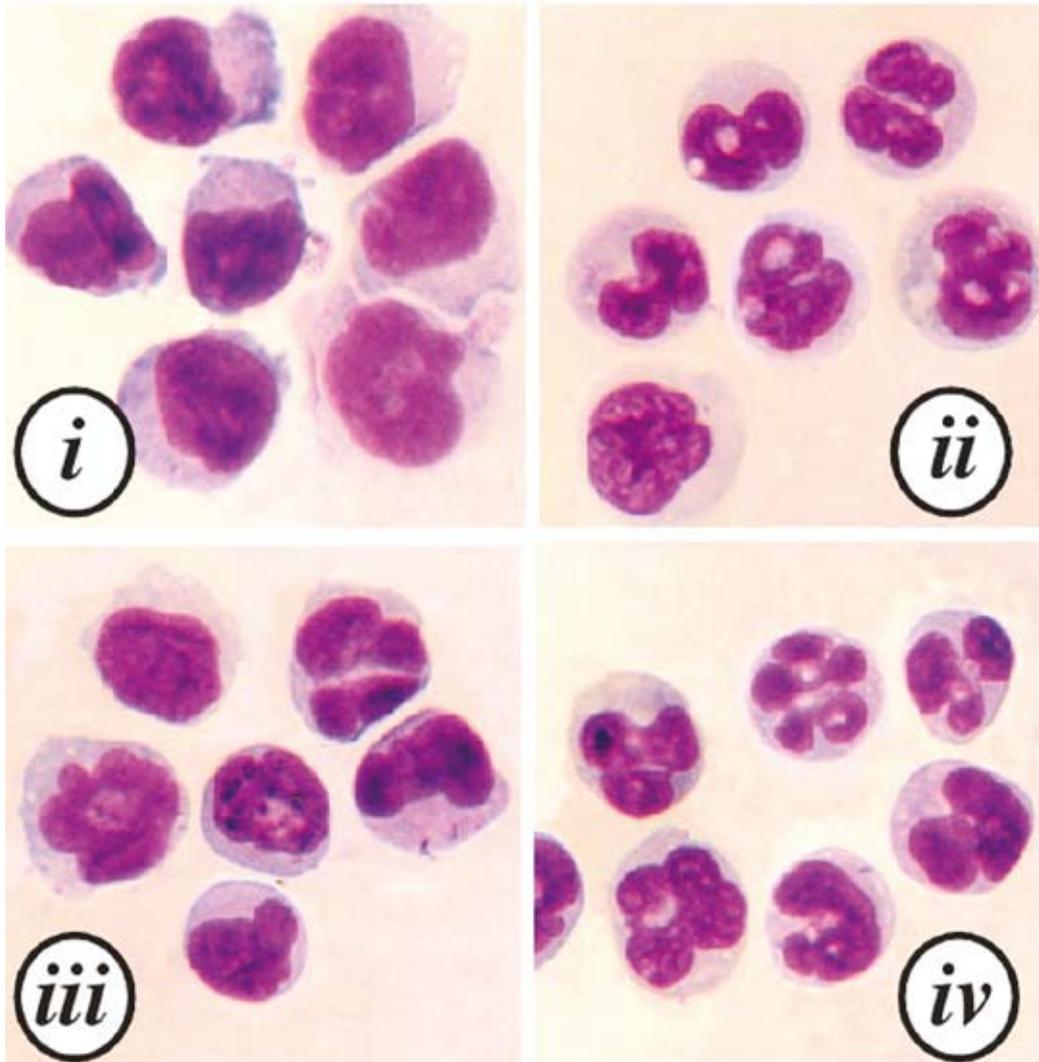
Luciano Di Croce, que no esconde la parte estereotípica de su personalidad italiana, aunque la envuelva en su pasión por la investigación, lidera un grupo multinacional de 11 personas en el Programa de Diferenciación y Cáncer llamado Episodios Epigenéticos en Cáncer. Por supuesto, todas las reuniones con su equipos en su laboratorio son en inglés. Casi nunca le toca hablar en italiano (si no es por teléfono), y posee un estupendo castellano plagado de dichos del mejor refranero. Además, conoce al Mac más allá de las prestaciones habituales que ya conformaría a cualquier usuario.

Un par de meses después, Luciano estaba en condiciones de revelar su pequeño secreto. De hecho éste ya estaba rebotando por Internet y la gente se asomaba a su despacho para lanzarle un “Congratulations!” al que siempre respondía con una amplia sonrisa. La revista científica **Cancer Cell** había publicado un artículo suyo, que ilustraba la portada, donde se explicaba la inesperada conexión de dos mecanismos de regulación de genes, lo cual abría nuevas estrategias en la lucha contra la leucemia.

Su descubrimiento tiene que ver con el mecanismo crucial por el que los genes se encienden o apagan. Cuando la actividad de determinados genes no es necesaria, se ponen en marcha dos formas distintas de “apagarlos”: la metilación del DNA o el complejo de proteínas Polycomb. Pero como sabemos muy bien, hay veces que, por más que le demos al interruptor, la luz no se apaga. Algo parecido sucede en la



Luciano Di Croce,
investigador ICREA y jefe del
grupo de investigación Episodios
Epigenéticos en Cáncer.



Células hematopoyéticas de pacientes leucémicos antes (i) o después del tratamiento con ácido retinoico (ii), con un inhibidor de la metilación del ADN (iii), o con la combinación de los dos compuestos (iv). Después del tratamiento con el ácido retinoico y el agente demetilante, las células leucémicas "vuelven" a recuperar sus funciones normales. /**Luciano Di Croce**

leucemia. Si el interruptor no funciona bien por alguna razón y el gen permanece encendido, esa es una mala noticia, porque actúa como una señal que pone en marcha una proliferación celular descontrolada que puede desencadenar procesos tumorales, como la leucemia.

Hasta el artículo de Di Croce, el conocimiento aceptado consideraba que los dos mecanismos distintos para apagar los genes, que los tenemos tanto los mamíferos como los organismos inferiores, no guardaban relación entre sí y actuaban cada uno por su lado según las circunstancias. El equipo de Luciano demostró que existen conexiones entre estos dos mecanismos en pacientes con leucemia aguda y que son, incluso interdependientes. El uno refuerza al otro y lo necesita para “fallar” en el apagado. Este trabajo se hizo en colaboración con el grupo de Kristian Helin del *Biotech Research and Innovation Centre* de Copenhague (Dinamarca), y el grupo del Dr. Josep Fr. Nomdedeu, del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, de Barcelona, así como con integrantes de otros equipos del CRG.

Si ya es importante de por sí todo lo que se relaciona con el encendido y apagado de los genes, sobre todo cuando se descubre que los interruptores actúan desde “fuera” del DNA, es decir, desde la envoltura epigenética de la doble hélice, la trascendencia es mayor cuando se detecta su mal funcionamiento relacionado con un proceso tumoral. En principio, un descubrimiento de este tipo abre la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas basadas en reparar el mecanismo de apagado de los genes involucrados en ciertos tumores. Al mismo tiempo, este trabajo avanzaba también la comprensión de los procesos de regulación génica, que están en el centro de las investigaciones del CRG.

Lo cierto es que Di Croce, y gran parte de su entorno, actuaron con una calma de veteranos a pesar del avance registrado y de la emoción que ellos mismos debían sentir. En el fondo, el comportamiento en estas circunstancias viene determinado, en gran medida, por códigos no escritos de la comunidad científica pero transmitidos de manera discreta. Cada publicación es un peldaño más en tu carrera y no resulta fácil discernir cuál es, si existe, el que te coloca como líder de la manada en el área específica de tu competencia. No se trata, en este caso, de lo que tú consigues. También hay que tomar en cuenta quienes son los que te rodean. Y en el CRG hay algunos científicos que publican habitualmente (dentro de lo que este concepto significa en el mundo de la ciencia) en las revistas de referencia. Por lo tanto, aparte de “códigos de vestuario” que, si tienes suerte, algún veterano puede transmitirte, la ventaja de observar en primera línea su comportamiento es una forma de forjar carácter.

El propio Di Croce ya había publicado un trabajo en la revista *Science* en el año 2002, donde demostraba que la metilación descontrolada del DNA contribuía a la progresión tumoral en sus primeras etapas. En el 2005, su grupo explicó en la revista *Nature* la interconexión bioquímica entre el complejo de proteínas Polycomb y las enzimas que metilan el DNA (*DNA methyltransferas*). O sea, los adoquines de este pavimento ya estaban colocados. Y a cada paso el propio equipo ha ido probando su solidez y cohesión entre ellos y en relación con los colegas de los otros programas de investigación del CRG. “Victorias” de este tipo, a fin de cuentas, benefician a todos los que pueblan el mismo vestuario.

El silencio... de los genes: Ramin Shiekhattar

Ramin Shiekhattar es uno de los “cazadores” de los interruptores que encienden y apagan los genes. Ramin es un científico iraní que emigró a EEUU después de la revolución de los ayatolaes. Fue el único de su familia que salió de Irán. Tenía 16 años y apareció en Lawrence, Kansas. Cuando lo recuerda todavía se ríe, como preguntándose: **“Pero ¿qué hacía yo allí?”**. Bueno, la respuesta está en *Science* y *Nature*. Actualmente, es uno de los investigadores del CRG que más veces ha publicado en estas revistas. No sé si Shiekhattar era así antes o después de haber alcanzado un cierto estatus en la comunidad científica, pero se nota de inmediato que es un individuo afable, con buen sentido del humor y aparentemente caótico, como si las reglas no fueran con él, que no van. Aunque la calidad de su trabajo sirve para silenciar a potenciales críticos. Actualmente es el jefe del grupo RNA de Interferencia y Regulación de la Cromatina, encuadrado en el Programa Regulación Génica que coordina Miguel Beato.

Antes de preguntarle a qué se dedica, Shiekhattar entra en materia porque ¿qué otra cosa le iba a preguntar si no?: **“Nosotros queremos saber cómo se regula la expresión de los genes. Cómo el material genético aparece como RNA y como éste regula la expresión de los genes. Imagina un coche. La mayor parte de la regulación está en el freno, de lo contrario no podrías tener control del coche. Nosotros estamos interesados en descubrir dónde está ese freno en la expresión de los genes. Cuanto más entendemos, más vemos que lo que nos parece la parte fundamental de esta regulación ocurre al nivel de silenciamiento (silencing), que actúa como el freno del coche. Por ejemplo, por lo menos la mitad de los genes en nuestro DNA codifican por proteínas específicas de las neuronas, que se requieren para hacer el cerebro. Estos genes hay que mantenerlos en silencio en otros tejidos, de lo contrario tendríamos cerebros por todas partes. ¿Cómo se establece este silenciamiento y cómo se mantiene durante el desarrollo de un ser vivo?”**.

Los mamíferos poseen dos copias de cada gen, uno recibido de la madre y el otro del padre. Normalmente los dos pueden expresarse, pero uno de ellos suele estar “marcado” (*imprinted*) o silenciado. Si el gen activo muta puede causar diferentes enfermedades. Y al revés, si el gen “marcado” se activa puede crear problemas, así que el hecho de que no se exprese en este caso es beneficioso.

La estrategia para descubrir este mecanismo de silenciamiento es hoy una de las preocupaciones de la genómica. A finales de diciembre de 2007, un grupo de la Universidad de Duke (Carolina del Norte, EEUU), anunció la puesta a punto de un programa que aprende a reconocer patrones de DNA en los genes silenciados, lo cual supone una ayuda considerable en la comprensión de las enfermedades. Encontrar estos genes es una tarea ardua porque suelen estar enmascarados por un grupo de metilo. De ahí la ventaja que ofrece el nuevo programa de ordenador, al que se le introduce información de genes “marcados” y “no marcados” y es capaz, mediante técnicas de inteligencia artificial, de aprender a distinguirlos y a establecer las diferencias.

Shiekhattar aclara que mucha de esta actividad es epigenética, es decir, no afecta a la secuencia del DNA, pero es hereditaria. Hay una cierta cantidad de material genético que se mantiene en silencio durante generaciones. **“Por tanto, también queremos entender cómo ocurre este silenciamiento al nivel epigenético”**. Los dos descubrimientos clave en los últimos 10 años, que constituyen el foco de los trabajos de Shiekhattar, como él mismo explica, son:

1- Una parte esencial de esta tarea de silenciamiento ocurre desde la estructura de la cromatina. La unidad estructural de la cromatina, el nucleosoma, se descubrió a mediados de los setenta. Al principio

se pensaba que ésta era una forma estática de empaquetamiento del DNA, sin mayor incidencia sobre la actividad del genoma. En los últimos 10 años ha quedado establecido que, en realidad, el empaquetamiento es dinámico. Que se puede empaquetar y desempaquetar. Y que hay un número de máquinas moleculares en las células que se dedican a esta actividad de empaquetar y desempaquetar el DNA y, en ese proceso, se silencian genes para que permanezcan inactivos.

2- El papel del micro-RNA a nivel del silenciamiento desde la cromatina y del silenciamiento post-cromatina en el procesamiento del RNA. Esto ha concentrado una parte cada vez mayor de la investigación enfocada hacia el papel que el RNA juega en el silenciamiento de genes.

Estos son los dos campos en los que trabaja el laboratorio de Shiekhattar. ***“A veces la cromatina y el RNA funcionan juntos, lo cual es interesante porque el RNA es un producto del DNA, no del paquete que lo envuelve. Estamos tratando de descubrir el mecanismo de esta alianza”***. Todo esto, señala Ramin Shiekhattar, tiene implicaciones para el desarrollo de los seres vivos. Esta actividad tiene que ver con los mecanismos señalizadores de procesos que deben ocurrir en el DNA, pero si no funcionan bien entonces están involucrados en la proliferación celular descontrolada, por tanto tienen implicaciones en el cáncer. De hecho, sostiene Shiekhattar, los tumores expresan un patrón característico de los microRNAs. Con los microRNA se puede hacer una mejor clasificación de los tumores que con la mera expresión génica, con los mRNAs que codifican proteínas. Además, esto identifica un arsenal nuevo de estrategias terapéuticas contra el cáncer, que se dirigen a “dianas epigenéticas”, es decir, más allá de lo que hasta ahora hemos entendido como genética, que se refería a las mutaciones en la secuencia del DNA.

¿Cuál es la estrategia para perseguir y detectar a los genes silenciadores? ***“Lo hacemos por aproximaciones químicas. Diseñamos ensayos que están dirigidos específicamente a detectar genes silenciadores, in vitro e in vivo. Después, manipulamos el sistema. Aislamos los complejos involucrados en la regulación del silenciamiento y tratamos de identificar los componentes del complejo celular. Como el motor de un coche, para saber cómo funciona, sacamos todas las partes y estudiamos cómo trabajan por separado y en conjunto”***.

¿Y cómo se descubre el mecanismo que se está buscando? ***“Miramos, por ejemplo, los genes del cerebro en células no neuronales del hígado. En ellas sólo se expresan los genes hepáticos, no los cerebrales, aunque ambos están en el genoma. Lo que ves es que los genes hepáticos se expresan bien, pero los neuronales, no. Mientras que si miras en las células del cerebro, es al revés. Lo que estamos haciendo en los últimos diez años es entender los mecanismos por los que se ejecutan estos comandos específicos. Lo que nos interesa no es que se expresen los genes que necesitas para el hígado, sino que no se expresen los que no necesitas bajo ningún punto de vista en el hígado”***. Si se expresan genes que no necesitas, entonces tienes cáncer. O sea, el mecanismo de silenciamiento no está funcionando, expresa cambios fenotípicos, o anormales. Los supresores de los tumores son, en la gran mayoría de los casos, silenciadores.

Shiekhattar todavía tiene su laboratorio en Filadelfia, pero se ha traído al CRG su línea de investigación y la está ampliando en cromatina y en microRNA. Él es bioquímico y ha desarrollado una técnica simple pero muy efectiva: genera líneas celulares que expresan un componente proteico de un complejo celular importante con una especie de banderita. A través de esa banderita, en un sólo paso aísla el complejo puro y entonces hace la proteómica del complejo para averiguar qué proteínas están asociadas e interactúan con esa proteína. Tiene más de 80 líneas celulares que todavía no ha examinado. Y ha publicado 12 artículos científicos en *Cell*, *Science*, *Nature* y otras revistas científicas de referencia que contribuyen



Ramin Shiekhattar,
investigador ICREA y jefe del grupo de investigación RNA
de Interferencia y Regulación de la Cromatina,
hasta mediados de 2009.

a entender cómo funcionan los microRNA.

Según Miguel Beato, esta línea de investigación exige un equipamiento muy potente de proteómica, para que una vez aislado el complejo se puedan identificar los elementos asociados. Esto se hace por *Mass-Spec* (Espectroscopía de masa), se cogen los componentes, se digieren con una enzima que produce péptidos, los cuales son analizados automáticamente y se sabe de qué proteínas proceden porque todas las proteínas están secuenciadas. **“Hemos adquirido un espectrofotómetro de masas de última generación que permite realizar un análisis cuantitativo de péptidos y calcula con gran precisión el peso molecular. Es muy sensible. Puede partir de un complejo extracto celular donde hay miles de péptidos y los analiza todos”**, explica Beato.

Shiekhattar aclara enseguida que él no es un biólogo del cáncer. Su laboratorio está interesado en los mecanismos generales y, en ese sentido considera que están en la punta en esa búsqueda junto con no más de 10 laboratorios en el mundo, en el campo de la cromatina y el RNA, estimación con la que coinciden sus colegas. **“Me gustaría ser el número 1, pero depende de lo que encuentres”** declara con una amplia sonrisa.

Entre 2007 y 2008, Shiekhattar ha participado en 28 artículos científicos, 4 en *Nature*, 3 en *Cell* y un par en *Science*. **“Creo que he publicado más que algunos institutos internacionales, no creo que haya nadie en España que haya tenido esta producción. En EEUU quizá hay unos cinco grupos con un ritmo de publicación parecido. Pero también tienen mejor financiación y más gente. Lo que me llama la atención en España es que aquí no hay la misma urgencia que en EEUU para publicar. Allí sabes que si no publicas, y en buenas revistas, pereces. Tenemos que llegar a algo parecido para ser competitivos en España y elevar nuestra capacidad de investigar y de convertirla en resultados”**.

Su equipo lo forman diez personas. 8 son postdocs y dos son técnicos. Hay un español y después el resto es de diferentes países europeos y asiáticos. Por la naturaleza de su trabajo, Shiekhattar colabora con Luciano Di Croce, con Salvador Aznar-Benitah y Pura Muñoz, todos ellos del Programa Cáncer y Diferenciación del CRG. También con el laboratorio de Miguel Beato, con Hernán López-Schier y con Ben Lehner de Biología de Sistemas. Con Luciano Di Croce escribió el artículo para *Science* en el que revelaban el descubrimiento de un nuevo regulador reclutado por genes Hox, que controlan el desarrollo, así como de un nuevo mecanismo de actuación y de un nuevo complejo múltiple de proteínas.

Ramin Shiekhattar es uno de los científicos más reputados en el sector. En EEUU se podría haber ido al lugar que hubiera escogido. **“¿Por qué el CRG? Porque es uno de los pocos lugares en España que promueve un nuevo modelo de hacer ciencia, que promueve el mérito en vez del café para todos. Junto con CNIO en Madrid y el IRB de Barcelona. Y espero que en el futuro haya más CRGs en otras partes de España”**.

Sí, vale, pero ¿por qué vino? Shiekhattar contesta que, tras 10 años en centros de investigación en EEUU, pensó que le había llegado la hora de cambiar. Quería estar cerca del mar y en un lugar de excelencia, bien apoyado y con garantías de continuidad a medio plazo. Y quería dedicarse sólo a la investigación, no quería invertir un montón de tiempo a la docencia. **“Quería una aventura; es fantástico esto de empezar de nuevo. Eso es lo que me ofrecía el CRG, formar parte de un proyecto innovador en la forma de trabajar. Y yo no soy de EEUU, soy de Irán y esto está más cerca de la forma de ser nuestra en cuanto al temperamento. Me siento más cerca de casa”**.

El peso de los pesos pesados: Vivek Malhotra

En la estela de Ramin Shiekhatar, el CRG añadió otro peso pesado a su nómina: **Vivek Malhotra**. Este científico de discurso desbordante nació en la India y vivió de pequeño en Botswana. Cuando no sabía a qué tradición familiar apuntarse -ingeniero, médico o negocios- le llegó un trabajo de verano en el departamento de biología de la Universidad de Botswana, en Gaborone. Le fascinó la cantidad de preguntas interesantes que planteaba aquella disciplina. Tras hacer la carrera en Escocia y doctorarse en Oxford, fue a parar al laboratorio de la Universidad de Stanford y después a la UC de San Diego, donde fue sucesivamente profesor asistente y profesor.

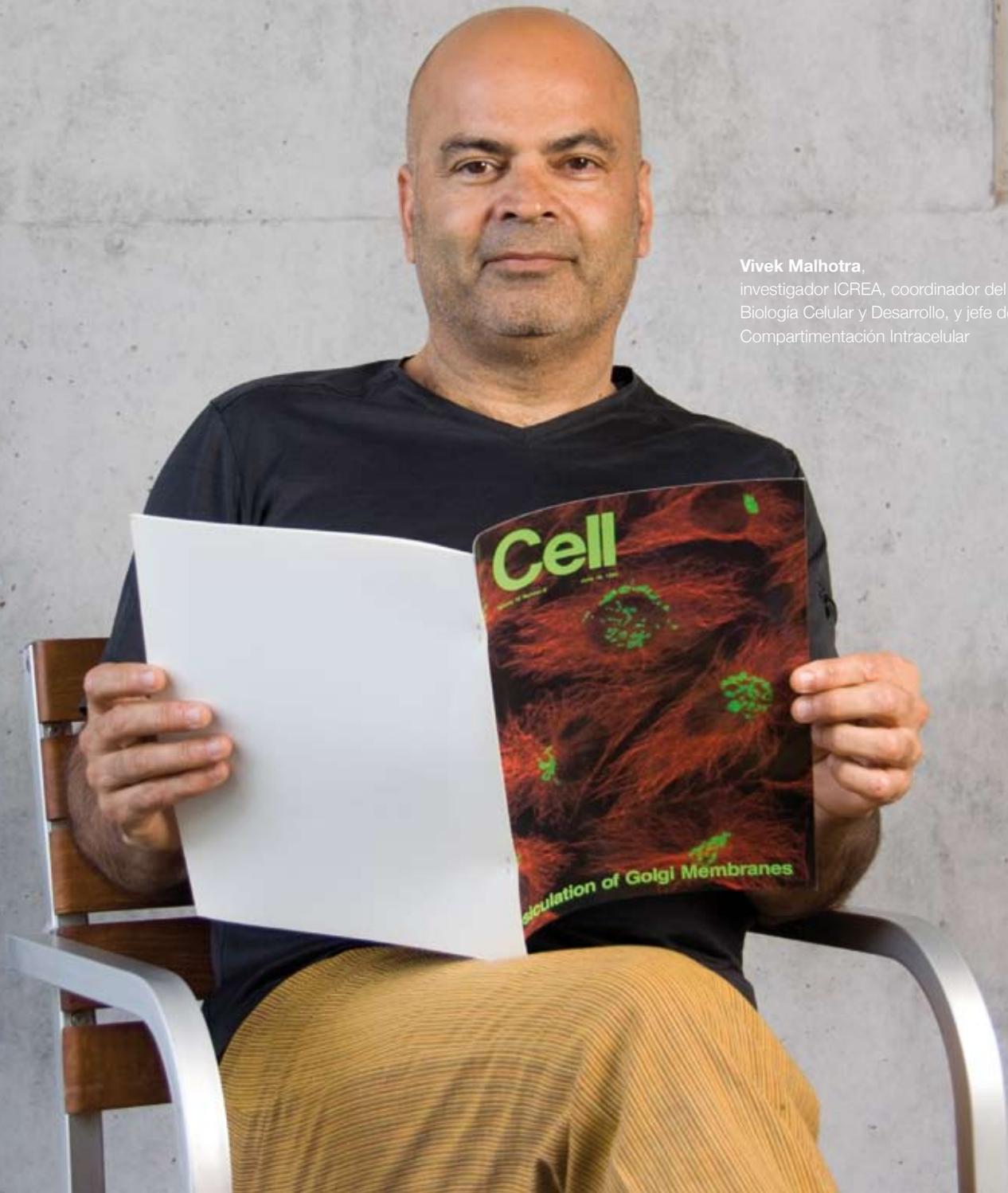
Malhotra es una de las autoridades mundiales en el Aparato de Golgi. Este extraordinario mecanismo funciona, en palabras de Malhotra como un aeropuerto: **“Cuando la gente llega se la separa según los vuelos que vaya a tomar, se les distribuye tickets para que se dirijan a las puertas correctas, coge el avión hacia el lugar donde quieren ir. El Aparato de Golgi es el aeropuerto donde llegan proteínas desde diferentes lugares y son redirigidas hacia los lugares de destino. Todas las proteínas son secretadas por la célula y tienen que ir al Aparato de Golgi”**. Este centro de ordenación y distribución de tráfico previene, por tanto, que las proteínas vayan a lugares equivocados. **“Esto es lo que tratamos de entender, cómo sabe el Aparato de Golgi qué proteínas separar y adónde enviarlas”**.

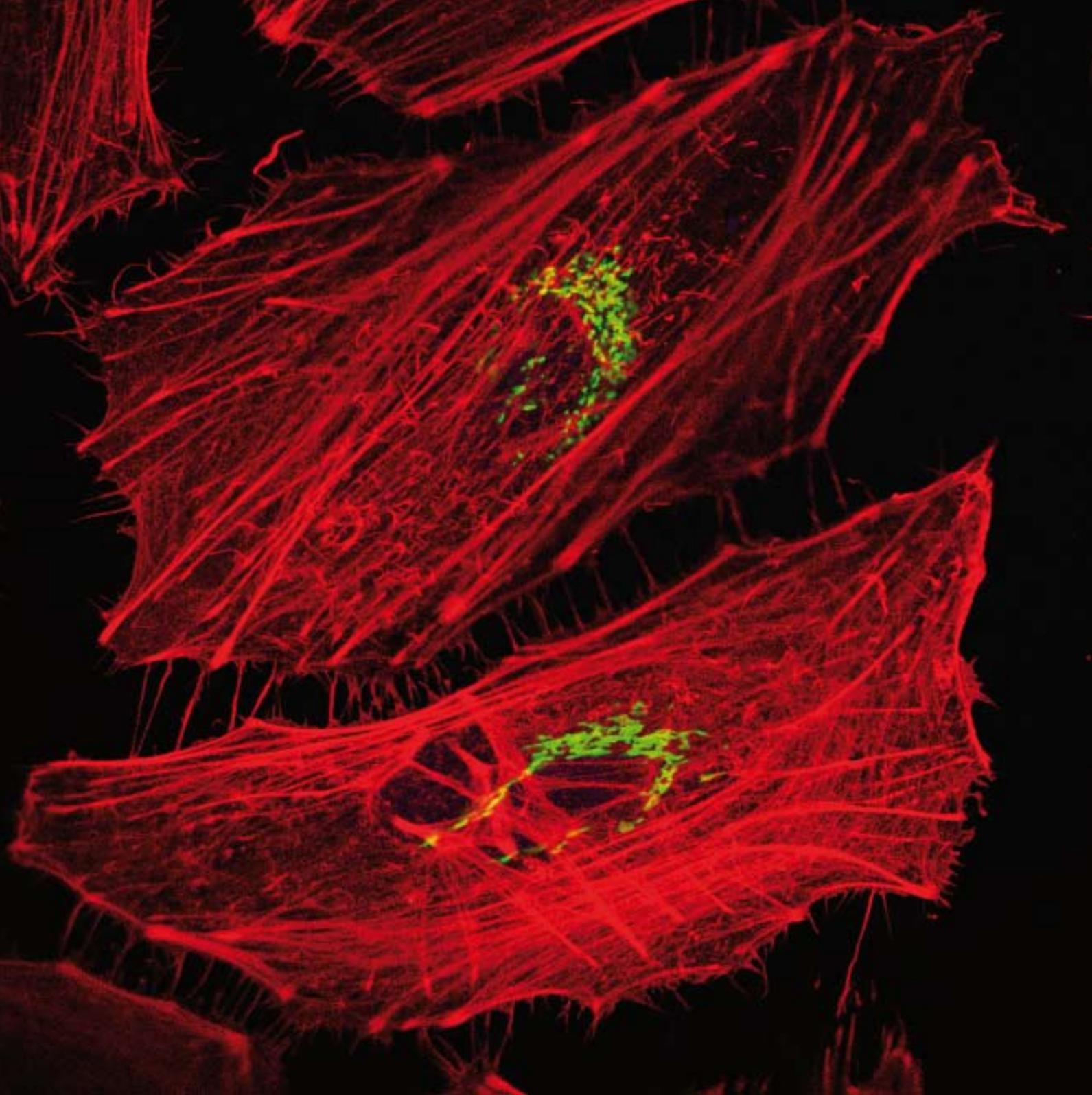
Para complicar un poco más las cosas, cuando la célula se divide, todo se tiene que duplicar, incluido el Aparato de Golgi. ¿Qué ocurre si lo hace mal, si algo falla? **“La célula lee si hay un fallo y en ese caso aborta la división. ¿Cómo lo hace? No lo sabemos”**, se responde Malhotra. Sí se sabe que, antes de dividirse, la célula separa el aparato de Golgi en piezas pequeñas y las agrupa en dos “montones”. Cuando se forman las dos células, cada una de éstas reagrupan los pedazos y forman sendos Aparatos de Golgi. Si esto no sucede, no hay división celular.

Esta operación, que ocurre en todas las células del organismo, no toma mucho tiempo y se puede ver en el microscopio. A pesar de ese **“no sabemos cómo ocurre”**, Malhotra y su equipo están considerados como los líderes en el mundo en el estudio del Aparato de Golgi. Ahora, este científico casado con una mujer vasca, coordina el Programa Biología Celular y Desarrollo y es el jefe del grupo Compartimentación Celular.

“He estado interesado en la compartimentación de la célula durante los últimos 20 años. Y he aprendido que cada vez que descubrimos algo nos cambia ligeramente la dirección de nuestras investigaciones”. Todas las células están divididas en compartimentos, como cualquier otro espacio. Y se mantienen claramente separados entre ellos. En cada uno se cumple una o varias funciones que no tienen nada que ver con las que se llevan a cabo en otros compartimentos. **“Trastornos en este mecanismo de clasificación está en la raíz de muchos trastornos, como el asma, el cáncer, los desórdenes neurológicos, el envejecimiento, etc. En vez de ir de arriba hacia abajo, estamos yendo de abajo hacia arriba. Queremos entender el proceso desde la base, cómo funcionan las células en condiciones normales y cómo y por qué algo no marcha bien en algún momento”**.

Vivek Malhotra,
investigador ICREA, coordinador del programa
Biología Celular y Desarrollo, y jefe del grupo
Compartimentación Intracelular





Tras una larga experiencia en EEUU, ¿qué le trajo y atrajo del CRG? La respuesta es sorprendente tomando en cuenta su contexto de procedencia: **“Este instituto permite hacer ciencia creativa. La transversalidad del CRG es clave para lo que estamos haciendo. Nuestros equipamientos son muy competitivos y algunos de ellos están entre los mejores de Europa”**. No obstante, desliza una crítica hacia la dicotomía entre científicos nativos y extranjeros que a veces le dificulta su integración. **“Los EEUU son tan excelentes en ciencia y tecnología porque cuando descubren que eres bueno en algo, te dan todo lo que necesitas, no importa de qué punto del planeta vengas. En España es diferente y esa mentalidad tiene que cambiar, tanto entre los políticos, los intelectuales, las administraciones y el público, como también, claro está, entre los propios científicos. Si traes a gente que está entre lo mejor de su profesión, no puede ser que se tengan que pelear por la calderilla. Debemos comprender que, al igual que ya está sucediendo en India o en China, intercambiar talento sin impedimento va a ser uno de los rasgos dominantes de nuestras sociedades”**.

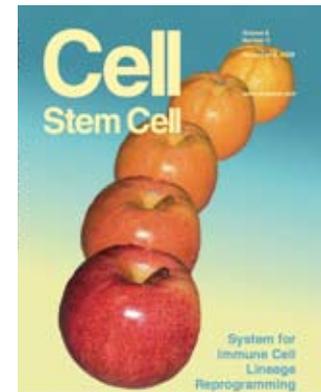
Una alta concentración de actina (fibras de color rojo) crea problemas al clasificar las vesículas con proteínas (en verde), ya que se acumulan en el Aparato de Golgi. /Julia Von Blume

Reprogramar la célula adulta: Thomas Graf y Salvador Aznar-Benitah

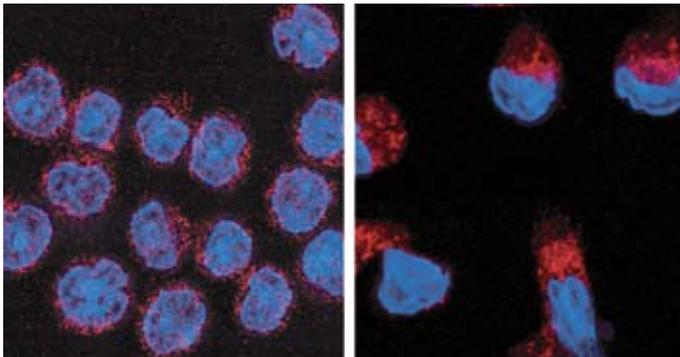
Shinya Yamanaka, de la Universidad de Kyoto (Japón), y James Thomson, de la Universidad de Wisconsin (EEUU), alteraron el pulso ya acelerado de la biología celular cuando, en 2007, en pleno debate sobre si estábamos o no en el siglo de la genómica, publicaron sendos artículos sobre la reprogramación de la célula y la obtención de células madre sin necesidad de recurrir a un embrión. La conmoción fue inmediata. Una de las promesas de la genómica comenzaba a plasmarse y a convertirse en una realidad. En el CRG, donde un par de grupos trabajan directa o indirectamente sobre este proceso de reingeniería celular, la onda de choque se sintió casi como si procediera del Mediterráneo que se contempla desde los amplios ventanales del edificio del PRBB.

Casi antes de tomar asiento en su despacho, **Thomas Graf** ofrece el contexto. Durante muchos años, el canon decía que la diferenciación celular era irreversible. Una vez que una célula madre emprendía un camino, por ejemplo, hacia la fabricación del hígado, ya no había vuelta atrás. Pues sí, la hay y, lo más sorprendente, si cabe, es que esa marcha atrás nos puede llevar hasta la mitad del camino, por así decirlo, cuando por ejemplo una célula hepática puede convertirse en coronaria, o hacia el origen, es decir, desde la célula adulta a la pluripotente, que, después de trasplantarla en un embrión temprano, puede generar un ratón entero.

Graf, que se considera alemán y austriaco, ha estudiado en Venezuela y trabajado en varios países europeos, Australia y EEUU... **“Mi línea de trabajo no cambia, puedo adaptarme a cualquier entorno”**. Actualmente coordina el Programa Diferenciación y Cáncer y es el responsable del grupo Diferenciación Hematopoyética y Biología de Células Madre en el CRG. **“Los japoneses han pasado de fibroblastos a células madre embrionarias mediante 4 factores de transcripción. Yo estoy usando otros factores diferentes y hemos conseguido reprogramar células adultas con un solo factor, induciendo una ‘transdiferenciación’”**. Su trabajo describiendo la conversión de un linfocito en un macrófago ha merecido la portada de la prestigiosa revista *Cell Stem Cell* (noviembre de 2009). **“Mi sueño es convertir los fibroblastos en las células que queremos, no necesariamente en células madre. Hemos empezado reprogramándolos para que se conviertan en macrófagos y esta es una de nuestras principales líneas de acción. A lo mejor no es un macrófago perfecto en relación con el ‘original’. Pero en la medicina regenerativa es más importante que funcionen y no que alcancen la cima de la perfección estética”**.



Transformación de células B a macrófagos.
/Lars Bussmann





Thomas Graf,
investigador ICREA, coordinador del programa Diferenciación y Cáncer,
y jefe del grupo de investigación Diferenciación Hematopoyética y
Biología de Células Madre.

Salvador Aznar-Benitah,
investigador ICREA,
jefe del grupo de investigación
Homeostasis Epitelial y Cáncer.



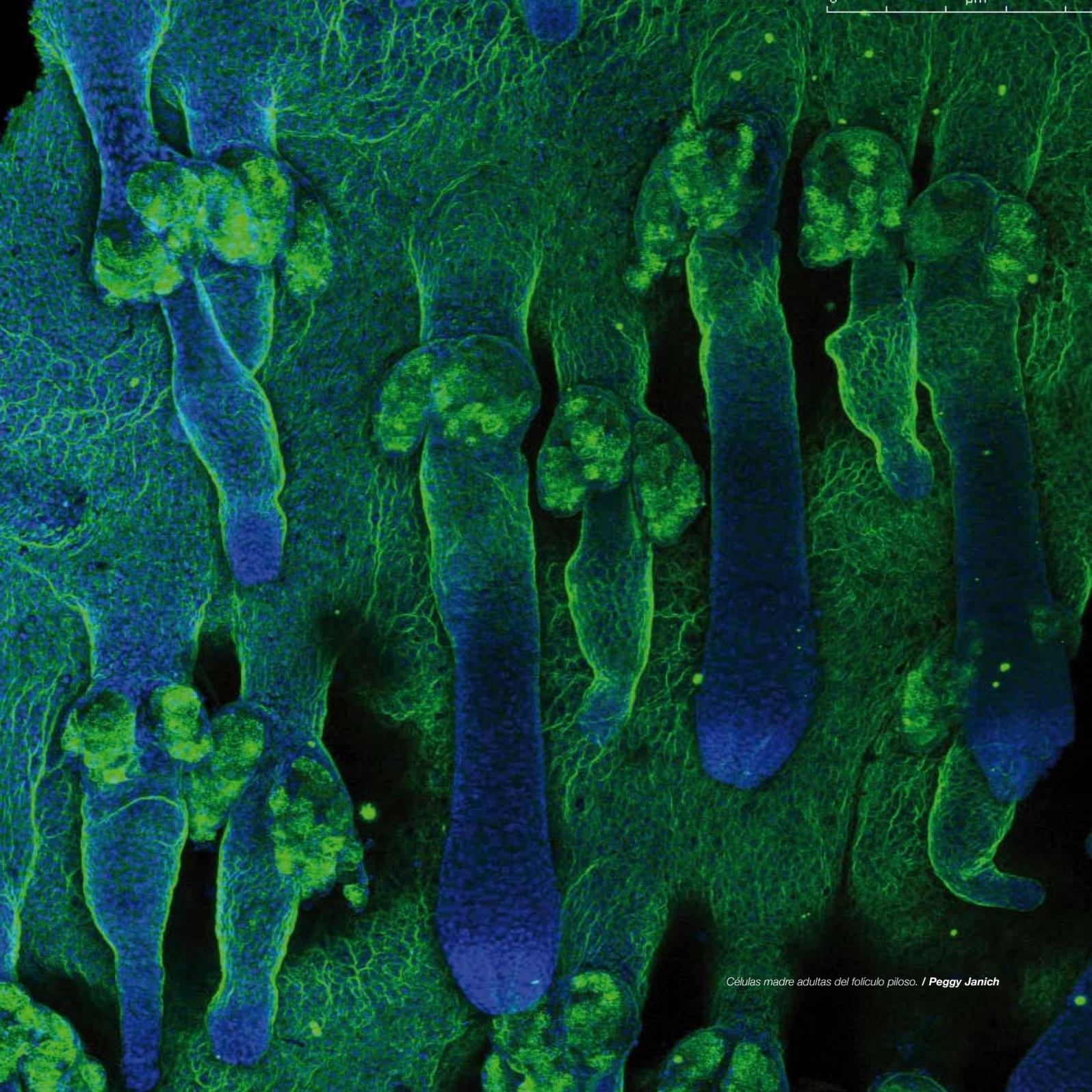
La importancia de este paso en la medicina regenerativa es enorme. Graf ahora colabora con Salvador Aznar-Benitah, jefe del grupo Homeostasis Epitelial y Cáncer del CRG, para trabajar con células humanas de la piel, como nos explicará el propio Salvador en un momento. Graf, uno de los científicos más senior del centro, con una dilatada carrera a sus espaldas en centros de referencia de investigación genómica en Europa y EEUU, no puede esconder su excitación ante lo que está ocurriendo: **“Este campo de investigación se está abriendo ante nuestros ojos, lo estamos abriendo entre todos y también, por supuesto, desde el CRG. Creo que con la ayuda de los grupos que trabajan en epigenética y bioinformática podremos lograr avances importantes en el campo de la transdiferenciación celular”**.

Dentro de lo que se puede denominar “nueva biología”, la reprogramación celular ha emergido como una estrella de enormes posibilidades. Por lo pronto, desplazó del centro del escenario el debate ético sobre las células madres obtenidas de embriones. Tras la conmoción provocada por Yamanaka y Thomson, otros han seguido su estela. En una cascada de descubrimientos, a principios de 2008 los científicos de UCLA anunciaron que habían reprogramado células de la piel en células con las mismas propiedades pluripotentes de las células madre sin necesidad de usar, por tanto, ni embriones, ni óvulos.

Desde el CRG se está intentando hacer lo mismo, pero con células de la piel. **Salvador Aznar-Benitah** explica que estas células tienen una enorme capacidad de renovación, cada 30 días la piel se regenera en los humanos. Es una cubierta muy dinámica y plástica. Además, la piel es muy compleja, pues está compuesta por epidermis, dermis, glándulas sebáceas, sudoríparas, pelo, etc. Las células madre epidérmicas pueden contribuir a todos los compartimentos de la piel y regenerar tejidos estratificados de humanos adultos. La reprogramación de estas células podría constituirse en una estrategia esencial en las terapias contra el cáncer de piel, uno de los que cada vez son más frecuentes y que, desde la aparición del agujero de ozono, atrajo la atención pública.

Esto plantea el problema de dónde se encuentran las células madres que son capaces de mantener este ritmo de regeneración. De hecho, asegura Aznar-Benitah, estas células se comportan de la misma manera en el colon, la mama o en otras partes donde se las necesite. **“Hemos visto que en ocasiones los mecanismos que operan en los distintos tejidos son exactamente los mismos”**. Para estas investigaciones, el CRG ha desarrollado nuevos modelos de ratón con el fin de estudiar los mecanismos de mantenimiento de las células madre e identificar las proteínas que se expresan durante su diferenciación.

La reprogramación celular es el primer cerrojo que se abre de una de las grandes promesas de la investigación genómica: la medicina regenerativa. Desde hace 7 u 8 años, los artículos científicos, se basaron en concepciones teóricas o en avances concretos, apuntaban a la posibilidad de lograr este paso. El gran salto no es, desde luego, reprogramar una célula adulta en una célula madre, a pesar de lo que supondría semejante logro. **“Es mucho más trascendente conseguir que una célula adulta hepática, por ejemplo, se pueda transdiferenciar como una célula coronaria, ósea, hematopoyética”**. Hacia allá apuntan las investigaciones porque esto le daría un vuelco espectacular a la medicina. En principio, si se lograra, sería posible sembrar el organismo con células que regeneraran las partes defectuosas, ya fuera en el corazón tras un infarto, o la destrucción que causa un cáncer –de piel, mama, colon o leucémico-, simplemente mediante un cambio de linaje añadiéndole apenas un par de factores de transcripción. En este sentido, los trabajos de Graf y Aznar-Benitah se cuentan entre los de quienes han tomado la delantera en estas investigaciones. El equipo de Aznar-Benitah trabaja con corneocitos en cultivo y se van introduciendo diferentes factores para diferentes cultivos a fin de comprobar si se inicia la reprogramación y hasta dónde.



Células madre adultas del folículo piloso. / Peggy Janich

Biología de sistemas: una nueva visión de los organismos vivos: Luis Serrano, Mark Isalan y James Sharpe

Luis Serrano coordina el Programa Biología de Sistemas del CRG. El “traspaso” de Serrano desde el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL) fue uno de los fichajes sonados del CRG por varias razones. En primer lugar, por la calidad de los trabajos que el científico había desarrollado en un campo nuevo, el cual ha nacido en gran medida de la mano de los cambios operados en la genómica en los últimos años. En segundo lugar, porque el CRG quería ser el primer centro español con un programa de biología de sistemas y, por lo tanto, en vez de empezar de cero, Miguel Beato decidió apostar por encomendar esa tarea a gente que ya tenía una experiencia suficiente para llevarla a cabo. Y, finalmente, porque significaba tratar de ponerse a la altura de los grandes centros de investigación en biología, que rápidamente habían nutrido de recursos humanos y técnicos esta nueva área, mientras que en España era todavía una perfecta desconocida, situación que ha empezado a cambiar recientemente.

Dentro del programa de Biología de Sistemas se integra la Unidad EMBL/CRG de Investigación en Biología de Sistemas que dirige el propio Luis Serrano. Esta colaboración con el EMBL es única en España y coloca al CRG en la frontera de la biología de sistemas. La unidad consta de 4 grupos liderados por jóvenes científicos, todos ellos extranjeros: **Mark Isalan**, **Ben Lehner** (ambos ingleses), **Matthieu Louis** (belga) y **Johannes Jäger** (suizo). El otro investigador senior del programa es **James Sharpe** (inglés), quien llegó al CRG en 2006 con una posición del programa ICREA. Se dedica a crear modelos matemáticos del desarrollo embrionario y a desarrollar nuevos microscopios para observar estos procesos en tres dimensiones, denominados OPT (siglas en inglés de Tomografía de Proyección Óptica). Isalan y Lehner han conseguido las prestigiosas y millonarias **ERC Starting Grants** del Consejo Europeo de Investigación (**ERC**, en sus siglas en inglés). Recientemente, Luis Serrano obtuvo el mismo galardón pero a nivel senior, las **ERC Advanced Grants**.

Si se le echa un vistazo en Internet a lo que ha sucedido cronológicamente en la biología de sistemas, lo primero que aparece es el rápido tránsito que se ha operado desde la profecía a los hechos. Un grupo de científicos de EEUU, y en Europa del EMBL, desparramados por los centros más reputados, comenzaron al doblar el siglo a tratar de acercarse de otra manera a los problemas que planteaba la biología celular, en general, y la genómica, en particular. El lema “por una visión integral de la célula” tenía entonces más fundamento teórico que práctico, más de consigna que de realidad. Pero en muy poco tiempo, esos fundamentos teóricos y esa consigna fueron suficientes para movilizar los necesarios recursos tecnológicos como para darle un vuelco al sector. Hoy, cada vez está más claro, sería imposible trabajar en el campo de la genómica y la biología celular sin tener al final del corredor un buen departamento de biología de sistemas. Es la pieza del engranaje que permite ir de las partes que se descubren al todo y regresar de nuevo, con un modelo y predicciones para estudiar experimentalmente.

Serrano no es que sea un fan al uso de la tecnología. Es que la vive desde dentro porque no tiene más remedio. Y le gusta mucho, no lo puede esconder. **“El desarrollo tecnológico nos permite adquirir datos sobre un organismo de forma global. Estos datos no sólo deben de almacenarse de forma que se pueda acceder a ellos fácilmente, sino que deben de ser integrados en modelos matemáticos que permitan lidiar con su enorme complejidad. Para ello necesitamos equipos interdisciplinarios integrados por matemáticos, físicos, químicos y biólogos, que desarrollen aplicaciones informáticas, nuevas aproximaciones teóricas y experimentos que permitan en-**



Luis Serrano,
subdirector del CRG, investigador ICREA, coordinador
del programa Biología de Sistemas, director de la Unidad
EMBL/CRG de investigación en Biología de Sistemas,
y jefe del grupo Diseño de Sistemas Biológicos.

tender de forma cuantitativa sistemas muy complejos”, explica. Dicho de una manera más cercana, tenemos el cielo poblado de sensores que leen la superficie de la Tierra en varias franjas del espectro electromagnético que son invisibles al ojo humano. Pero los sensores que capturan imágenes en el infrarrojo o el ultravioleta no capturan una foto como las tomadas en modo automático por una cámara digital. Hay que interpretar la información que mandan. Y esa labor es la que determina finalmente lo que se ve, cómo se ve e, incluso, para qué se ve.

Ese es el papel, en cierta medida, que están jugando los departamentos de biología de sistemas. Sólo que, en su caso, el planeta es un microcosmos constituido por genes, proteínas, genomas, células, organismos, así como por relaciones y procesos que no se dejan ver a simple vista. Hasta ahora, la tradición impuesta por el tipo de conocimiento que se poseía casi obligaba forzosamente a abordar por separado cada uno de estos elementos constituyentes de los seres vivos por separado (un gen, una proteína, un trozo de secuencia, un proceso en el seno de la célula o entre células vecinas...), lo cual exigía un ingente esfuerzo personal, una inversión notable de energía pero, necesariamente, llevaba a una visión desmembrada del conjunto.

La biología de sistemas tiene como objetivo coser los retazos, ofrecer una panorámica mucho más vasta e integrada y, sobre todo, interpretar y comprender los procesos relacionales entre los componentes del sistema, siendo capaces, al mismo tiempo, de reproducirlos en el laboratorio o en el ordenador. Desde este último punto, el viaje no tiene por qué llevar necesariamente a la misma estación de partida. Se pueden diseñar diferentes cruces de vías que reorienten la marcha hacia las regiones intermedias que interesen. Por ejemplo, una vez que se tienen todos los elementos constitutivos de un microorganismo, se podría ir hacia atrás para fabricarlo, pero no exactamente igual, sino incluyendo o potenciando aquellos factores, mecanismos, procesos, genes, genomas o cromosomas que le permitirían reparar o reproducir células, órganos o ciertos fluidos vitales. Este proceso de fabricación es lo que ha venido a llamarse Biología Sintética, la cual combina la Biología de Sistemas con herramientas de ingeniería. Ese es el territorio en el que trabajan Luis Serrano y su grupo. Gente afable, desde luego, pero legítimamente imbuida de un espíritu pionero y aventurero: su dedo apunta, por ahora, a la explicación más plausible de todo lo inexplicable que le ha ido sucediendo a la biología celular en un abrir y cerrar de ojos. Pero el trecho por recorrer equivale a las aventuras siderales.

Para Serrano, como para sus colegas, hay un objetivo que, por la forma como lo explican, parece que ya lo tienen al alcance de la mano: **“En algunos casos hay suficientes datos como para hacer modelos matemáticos que predigan el efecto de drogas o terapias en procesos patológicos. Un ejemplo muy claro son los modelos del corazón desarrollados por Denis Noble”**. Desde luego, si se puede fabricar el modelo, el juego de la predicción es muy diferente. Y hacia allí va encaminada la biología de sistemas. Y sin fronteras que interpongan obstáculos. **“La biología de sistemas se puede aplicar tanto a un complejo proteico como a un organismo completo”**.

Desde el Programa Biología de Sistemas, como decía Beato, las líneas se cruzan con otras investigaciones en el CRG. Ahora están estudiando las células adultas para descubrir qué combinación de factores de transcripción puede conducir de una célula a otra. Al mismo tiempo, trabajan en el diseño y fabricación de una organela, como un primer paso hacia la creación de una célula, lo cual implicaría un alto grado de comprensión de cómo funciona el sistema.

En el CRG, el programa de biología de sistemas funciona como un centro neurálgico que interconecta los otros programas y grupos de investigación. Serrano y su equipo se alimentan de los demás, así como ellos los alimentan con ideas, análisis, modelos, diseños de terapias y propuestas. Serrano combina experimentos y teoría, desarrollando nuevos programas y validándolos experimentalmente. Respecto a los objetivos del grupo, trabaja en la traducción de señales y en una bacteria muy sencilla, *Mycoplasma pneumoniae*, que carece de pared celular. En apenas tres años, ha ido incrementando la fuerza operativa del grupo con físicos, químicos, biólogos, informáticos y matemáticos.

Mark Isalan, uno de los galardonados con una *ERC Starting Grant*, es el responsable del grupo Ingeniería de Redes Génicas. Tiene la edad y el contexto generacional justo para saludarte diciendo: **“Nosotros tratamos a la célula como un ordenador, un complejo compuesto por circuitos y redes”**. O sea, la célula como metáfora prototípica de nuestra época. El mecanicismo de Newton, hoy, tendría poco que decir al respecto; lo que otorga una mirada aventajada es la emergente ciencia de las redes. El gurú es Herbert Simon, desconocido incluso para muchos de sus involuntarios jóvenes seguidores. El ya fallecido profesor de la Universidad Carnegie Mellon, quizá de biología sabía sólo lo necesario, lo suyo eran las ciencias de la computación, pero nos legó una forma de hacer y de pensar que se ha infiltrado de manera insidiosa en la vida cotidiana. Un departamento de Biología de Sistemas es sin duda el receptáculo natural para aplicar la cibernética a la célula.

El desarrollo de las redes espaciales génicas permite elaborar mapas donde la topología está salpicada por funciones e interacciones, por productos y sus relaciones con routers e “interruptores” biológicos. A simple vista, es como el mapa de Irás y Nunca Volverás. Pero Isalan sabe perfectamente el terreno que pisa, qué orografía es la que conduce a los chips de DNA, o a los modelos donde el DNA asume unos contornos muy alejados de la imaginaria popular de la doble hélice, por poner un ejemplo. Este británico se doctoró en la Universidad de Cambridge bajo la tutela del profesor Sir Aaron Klug, premio Nobel en 1982 por el desarrollo de la microscopía cristalográfica de electrones para descifrar los complejos entre proteínas y ácidos nucleicos. En 1995, Klug descubrió las proteínas con “dedos de zinc”. Isalan se empapó de estos peculiares complejos y se fue a trabajar a una empresa de biotecnología que ya no existe, donde convivió con ordenadores y robots. Después recaló en el EMBL en el grupo de Luis Serrano, prosiguió con los trabajos en los “dedos de zinc” y añadió las redes génicas a su bagaje. Con esos ingredientes en la mochila sólo cabía un destino: acabar en el CRG en Barcelona, donde dirige un equipo que, entre otras cosas, fabrica proteínas artificiales mediante ingeniería inversa. Ya han hecho una proteína que no existe en la naturaleza.

Al lado de Isalan hay otro prototipo genuino de la generación Nintendo, sólo que éste ha trascendido la cultura del videojuego mucho más allá de los mejores sueños de cualquier adicto. **James Sharpe** es un especialista en biología del desarrollo. Su foco de atención está centrado en un problema que oscila entre la democracia y la acracia: cómo los genes se controlan entre ellos para formar un órgano, como por ejemplo las extremidades (los brazos y las piernas). Esto sólo sucede, como era de suponer, a través de redes muy complejas donde las señales circulan en los momentos, en las direcciones y hacia los destinatarios adecuados. Cuando este orden se trastoca, surgen problemas, como la proliferación celular incontrolada, que, por lo general, desencadenan procesos tumorales.

Estas redes no son muy diferentes de Internet, incluso en un aspecto que Sharpe marca como crucial: el momento del desarrollo, que es cuando se toman más decisiones y de una calidad y consecuencias irrepetibles. De ahí su fascinación por los genes que se activan y se apagan. **“Lo interesante es que**



Mark Isalan,
jefe del grupo Ingeniería de Redes Génicas, que forma parte de la
Unidad EMBL/CRG de Investigación en Biología de Sistemas.

James Sharpe,
investigador ICREA, y jefe del grupo
Análisis de Sistemas de Desarrollo.



para obtener resultados complejos, no hacen falta mecanismos complejos. Por eso empecé a usar cada vez más los ordenadores, porque con programas relativamente sencillos podía hacer simulaciones dinámicas, pero es muy importante evitar el riesgo de acabar con abstracciones que crean más confusión que comprensión”.

Para evitar estos peligros, Sharpe se apoyó en modelos matemáticos y en datos empíricos cuantitativos. Así abordó algunos de los problemas que se consideran paradigmáticos en la biología del desarrollo, como el crecimiento de las extremidades en el ratón. ***“Embriones de seis días ya tienen una bola de unas 200.000 células que darán lugar a una pata. Nada indica que van a fabricar una extremidad, sólo se van dividiendo, como hacen cuando fabrican otra cosa, pero ¿cómo consiguen terminar en la posición correcta, con las patas y los dedos colocados y desarrollados como debe ser?”*** Sharpe está tratando de encontrar la respuesta a través de las redes génicas y la forma y el momento como intercambian información y ejecutan decisiones. En este caso, los modelos son cada vez más complejos y requieren los datos que se obtienen en los experimentos en el laboratorio. Sharpe cruza los datos húmedos, de los experimentos in vitro, con los datos “en seco”, de los modelos por ordenador.

Sharpe se confiesa un *geek*, una persona fascinada por la tecnología. Cuando tenía 10 años ya programaba en los ordenadores que circulaban hace más de 20 años. Se hacía sus propios videojuegos o resolvía problemas. A nadie le puede extrañar, por tanto, que sea el autor de una extraordinaria herramienta para estudiar la anatomía de los embriones: la Tomografía de Proyección Óptica (OPT). Se trata de una nueva técnica de imágenes en 3D que permite visualizar tejidos minúsculos en profundidad. Utilizando ratones modificados genéticamente, con esta técnica se puede reconstruir la expresión génica en embriones o examinar en 3D la anatomía molecular de órganos en desarrollo. Su resolución es superior a la Imagen por Resonancia Magnética (MRI), mientras que puede capturar imágenes de especímenes mayores que los utilizados con la microscopía confocal de escaneado por láser. Las imágenes de los embriones de ratón que adornan su despacho son simplemente espectaculares. Nunca hemos visto a los seres vivos de esta manera. Sharpe, que comparte la patente con el *Medical Research Council* del Reino Unido, ha puesto a punto su dispositivo para tomar imágenes de “cosas vivas”, como dice él. ***“Si bien trabajamos con unos pocos genes, ahora lo hacemos desde miles de posiciones, lo que nos permite comprender qué están haciendo, con quien se están asociando, para desarrollar el embrión”.***

¿Por qué se vino a Barcelona, al CRG? ***“Bueno, lo atractivo es que era nuevo y se podía hacer algo sin historia, algo que a veces pesa mucho en otras instituciones. Y, además, estaba Luis Serrano. Así que en 2006 me vine para acá”.***

Integración: Programa Transversal de Reprogramación Celular

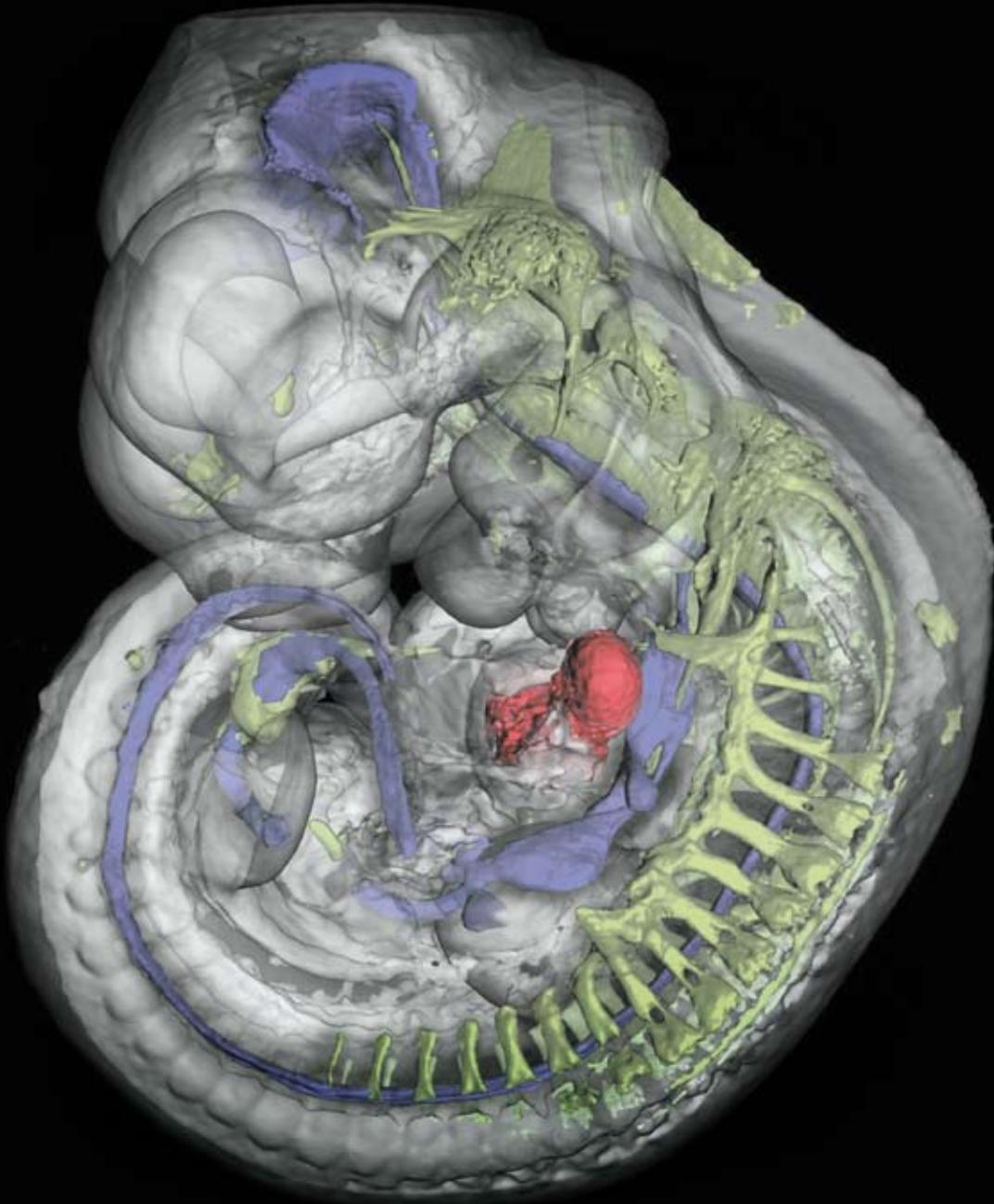
Miguel Beato, que, por irónico que pueda sonar, es el alma máter del CRG tal y como lo conocemos hoy, compagina sus funciones como Director con la coordinación del Programa Regulación Génica y la dirección del grupo Cromatina y Expresión Génica. Conversar con Beato sobre el CRG y lo que hace es fácil, entretenido, pero complicado al mismo tiempo. El campo de acción es tan amplio que hay que hacer un esfuerzo para concentrarse en un tema, algo prácticamente imposible. Lo primero que puedo decir de Beato son tres cosas: su pasión por la investigación de calidad corre paralela a su inteligencia para escoger colaboradores y al impulso por innovar, incluso aunque las circunstancias parezcan aconsejar lo contrario. Pero hay un sexto sentido que le ha permitido salir bien librado cuando otros gatos se dejaron la melena en la gatera. Hacer ciencia en Cataluña y en España, ciencia avanzada, con los presupuestos y las perspectivas vigentes, no es fácil. De todas maneras, entre una cosa y la otra ha cincelado el CRG con un material que era bastante desconocido entre las instituciones científicas españolas.

Y la obra no ha terminado... ni las ideas han dejado de brotar

“Estamos tratando de diseñar programas transversales. Ahora estamos preparando uno para entender la reprogramación de las células adultas, que implicará prácticamente a todos los grupos del centro. Queremos entender la reprogramación celular a todos los niveles. Es bueno integrar a los distintos expertos en proyectos conjuntos, porque lo que hacen los grupos por su cuenta al final afecta positivamente a lo que hacen los demás y eso no se puede obviar. Antes se podía trabajar con una línea de epigenética durante mucho tiempo. Ahora vemos que se suceden los descubrimientos en otras áreas que afectan a tu trabajo en epigenética. La transdisciplinariedad se convierte en una necesidad si se quiere comprender los procesos básicos de la célula. Yo creo que eso ataca a la raíz de la estructura clásica por programas frente a organizaciones más innovadoras de la investigación. Ya lo están haciendo en EEUU con un volumen de integración enorme”.

Beato apostó hace unos años por la Biología de Sistemas cuando algunos de sus colegas todavía respondían ***“¿Lo qué?”***. Ahora se siente reivindicado porque, según explica, la biología de sistemas suministra el conocimiento básico para integrar programas, líneas de investigación y convertir a los centros e institutos en máquinas de emprender proyectos colectivos. ***“Esa es una punta competitiva muy difícil de alcanzar y, me parece, que estructuras como la nuestra en el CRG están especialmente preparadas para conseguirlo. Además del proyecto de reprogramación que liderarían Thomas Graf y Luis Serrano, podríamos montar otro sobre epigenética dándole vida con seminarios conjuntos, con debates que involucren a todos los programas, o a casi todos, y que saquen el máximo partido de las plataformas tecnológicas”.***

Beato concreta cada vez más una idea que le escuché hace dos años, cuando varios de los programas del CRG aguardaban a quien los dirigiera: la epigenética nos está llevando al punto en que podemos estudiar el genoma de una persona y su función en órganos y tejidos, no sobre genes y genes aislados. Este cambio viene de la mano del abaratamiento constante de los sistemas que pueden leer y almacenar nuestro genoma. La secuenciación del genoma de James Watson, descubridor junto con Francis Crick de la estructura del DNA en doble hélice, costó un millón de dólares. ***“A ese precio no podemos manejar el genoma de las personas. Esto sucederá cuando los precios bajen a unos mil euros***



La belleza de la embriogénesis: Estructura 3D de un embrión de ratón capturado a través de la representación óptica de la actividad génica utilizando la tomografía de proyección óptica (OPT). Se muestra, en verde (neurofilamento), un gen expresado en neuronas en desarrollo y, en azul (NNF3B), se muestra otro expresado en el tubo neural, el estómago y en el nacimiento de los pulmones. La sangre de las aurículas del corazón se muestra en rojo.



y podamos guardar el genoma en una tarjeta con chip. A partir de entonces, será posible no sólo hacer diagnóstico, sino prognosis basada en el genoma como una cuestión rutinaria. Muchos creen que esto es ciencia ficción o que queda todavía muy lejos. Pero, en realidad, lo tenemos a la vuelta de la esquina, como quien dice”.

En EEUU, la compañía californiana *23andMe* (por el número de pares de cromosomas en el genoma humano) promueve el *Personal Genome Project* en el que los voluntarios aceptan que se publique en la web las partes de sus genomas que codifican para proteínas, junto con sus historias clínicas, fotografías de rasgos faciales y los resultados de un cuestionario sobre su salud y hábitos personales. La idea inicial no es secuenciar todo el genoma, sino sólo las partes con variaciones genéticas que influyen en la salud. Muchos expertos consideran que esta información se puede alcanzar con la secuenciación de sólo un 1% del genoma de la persona. La empresa que promueve esta iniciativa sigue desarrollando los procedimientos para obtener el consentimiento informado de quienes acepten y que la gente entienda los riesgos que pueden presentarse en el caso de un mal uso de esta información. Para muchos biólogos, sin embargo, esto no es más que una muestra de exhibicionismo molecular.

Capítulo 4

EL PINÁCULO
TECNOLÓGICO
DEL CRG.
LAS INSTALACIONES
Y EQUIPAMIENTOS:
“CORE FACILITIES”

Al CRG no hay mucha gente que vaya a trabajar en coche. Hay buen servicio de transporte público, el edificio está en la parte llana de Barcelona, al lado del mar, luego la bicicleta es un medio de locomoción popular. Eso sí, lo que se ahorra en garaje, el centro lo consume en espacio para las tecnologías necesarias para sustentar las investigaciones. Los planes del CRG al respecto son ambiciosos: dentro de lo que es la comunidad científica española y el entorno de empresas productoras y consumidoras de biotecnología, el CRG, según ha explicado en varias ocasiones Beato, debe tener lo mejor y más avanzado en equipos de genómica, proteómica e imagen, que se conocen por su denominación inglesa *core facilities*, que se podría traducir libremente por las instalaciones donde se agrupan los equipamientos tecnológicos de un centro. Beato considera que se trata de un requisito imprescindible para atraer y mantener a los mejores científicos.

Y todo esto significa una inversión considerable en tecnología y en especialistas. Beato tiene un plan y ya ha comenzado a ejecutarlo: ***“Para la unidad de proteómica hemos reclutado a un experto, Henrik Molina, procedente de la Universidad Johns Hopkins de EEUU, que trabaja en equipo con David Andreu, experto en proteínas y profesor de la UPF. Compraremos nuevas máquinas de proteómica. En total tendremos a unas 10 personas. Esta es una de las inversiones estratégicas más importantes que vamos a hacer. Hay que comprar lo que vaya saliendo al mercado para atraer a los mejores científicos y es un factor de futuro muy importante. El fortalecimiento de las plataformas tecnológicas es el paso más decisivo ahora: el imaging, la proteómica, la genómica, el FACS, la bioinformática, la robótica de Luis Serrano que incluye un sistema automático de barrido en el que un robot ejecuta todos los procesos automáticos de cultivo de células, análisis, transferencia de genes, microscopio, etc. Esto son las core facilities del CRG. En el futuro, estas plataformas podrían llegar a convertirse en una empresa”***.

¿Hay suficiente demanda en el país para que una empresa con esa tecnología sobreviva? Beato ve rápidamente la media botella llena: ***“Pues es como en todo. De momento no hay esa demanda, pero si tenemos la tecnología a un precio razonable, aparecerá. El precio actual de una empresa que ofrece parte del servicio es casi cuatro veces más de lo que debería costar. Nosotros podríamos ofrecerlo por la mitad de ese precio y ampliar el catálogo a servicios que aún no existen en nuestro mercado. Creo que poner este equipamiento a disposición de los científicos va a ser una rutina dentro de muy poco tiempo porque estamos hablando de tener disponible la secuencia de genomas de animales y humanos para investigar su relación con enfermedades, para diseñar estrategias terapéuticas. En el futuro cada cual llevará la secuencia de su genoma guardado en un chip y si le sucede algo el hospital que le atienda podrá saber su identidad genética”***.

“La dinámica está muy clara”, repite Beato, ***“Cataluña tiene la voluntad de estar en la frontera, pero no estamos aún. Si lo están Boston o California. Pero si no se crea el entorno apropiado, nos quedaremos demasiado atrás, y resultará muy difícil y duro hacer ciencia competitiva en Barcelona”***.

Unidad de Genómica: Mònica Bayés

La Unidad de Genómica (UG) es el corazón del CRG y la *facility* que más ha crecido en los últimos años. Actualmente la dirige **Mònica Bayés**. Se compone de tres subunidades: Unidad de *Microarrays*, Unidad de Genotipación y Unidad de Ultrasecuenciación.

Unidad de Microarrays y Unidad de Genotipación: Mònica Bayés

La **Unidad de Microarrays**, creada desde el comienzo del CRG por Lauro Sumoy, que a finales del 2008 decidió iniciar una nueva unidad en el Instituto de Medicina Preventiva y Personalizada del Cáncer, en Badalona. Esta unidad fue pionera en Cataluña y dio servicio a muchos grupos del PRBB y de otros centros biomédicos. Una parte de los usuarios iniciales de esta tecnología han pasado a usar máquinas de ultrasecuenciación, pero la unidad sigue muy activa sobre todo en expresión génica y análisis de alteraciones genómicas.

La **Unidad de Genotipado** funciona en el CRG desde hace cinco años. Surgió como una iniciativa de la Fundación Genoma España, que decidió invertir en infraestructuras de diverso tipo en diferentes centros para dar servicio a los científicos del país. Una de sus iniciativas fue la creación de centros de genotipado a gran escala. Contactaron a Xavier Estivill y se decidió crear un nodo del Centro Nacional de Genotipado (CeGen) en el CRG. El objetivo del CeGen es proporcionar los elementos de conocimiento y la infraestructura necesaria para realizar proyectos de genotipado de *SNPs* (siglas en inglés de polimorfismo de nucleótido simple) a gran escala para grupos de investigación en institutos, universidades, hospitales y empresas con la finalidad de alcanzar la competitividad necesaria a nivel internacional. Hay tres nodos en España: uno está en el CRG, otro en la Universidad de Santiago de Compostela y el tercero en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), en Madrid.

Las instalaciones de genotipado funcionan de manera altamente automatizada y sirven a usuarios de todo el país que prácticamente sólo pagan el material fungible. Gracias a esta inversión y subvención pública, muchos de estos usuarios ya no se van al *Wellcome Trust Sanger Institute*, en Cambridge o al *MIT*, en Boston. Con los tres nodos de genotipado que hay en España por ahora se satisface la demanda. Los tres poseen tecnologías diferentes, pero complementarias, por lo que pueden ofrecer diferentes soluciones. Además, este es un sector en constante evolución y hay que estar al día para proporcionar no sólo un abanico de soluciones, sino las mejores posibles.

Ahora bien, ¿qué es el genotipado? Mònica Bayés, responsable de la UG del CRG, explica que el genotipado permite detectar las diferencias que existen entre los genomas individuales. Los genomas varían de un individuo a otro, un tipo de variaciones son los denominados *SNPs*. Los *SNPs* están distribuidos por todo el genoma y tienen una gran utilidad en distintas áreas de la investigación. Por ejemplo, quienes trabajan en genética médica, miran los genomas de gente sana (grupo de control) y gente que sufre una enfermedad concreta. Si en una posición determinada de los genomas examinados se observan diferencias significativas entre los dos grupos, se pueden identificar factores genéticos que confieren riesgo a desarrollar dicha enfermedad, o se puede averiguar porqué algunos individuos responden mejor a ciertos fármacos que otros. O simplemente se pueden estudiar las diferencias entre individuos de poblaciones distintas, la historia de los genomas de las poblaciones humanas .



Mònica Bayés,
jefa de la Unidad de Genómica, hasta marzo de 2010.

En el genoma humano hay más de 10 millones de *SNPs*. Si se investigan las enfermedades cardiovascular, los científicos querían estudiar los *SNPs* de genes importantes en el funcionamiento del corazón. Bayés dice: ***“Hace 10 años sólo podíamos analizar unos 5-10 SNPs por muestra y ahora podemos estudiar un millón de golpe. Estudiar unos cientos de SNPs ya es una tarea problemática porque implica uno o dos años de trabajo en un laboratorio corriente, y cuando hablamos de un millón sólo nosotros podemos hacerlo en un único ensayo utilizando tecnologías genómicas y en uno o dos meses”.***

Las hipótesis las establece el cliente que decide en qué genes está interesado. El CRG asesora sobre la mejor estrategia para buscar los *SNPs* en esos genes. ***“Una vez acordado lo que se quiere hacer, le damos un presupuesto al cliente. Si acepta, entonces diseñamos el experimento, lo hacemos, analizamos los resultados y les pasamos los genotipos. Analizar un millón de SNPs continúa siendo un proyecto caro, aunque esté subvencionado”.*** El precio oscila alrededor de unos 500 euros por muestra. Los proyectos pueden ser muy diferentes, desde analizar unos pocos *SNPs* en miles de muestras hasta analizar 1 millón de *SNPs* en unas pocas muestras.

¿Cómo fue que Bayés acabó en la Unidad de Genotipado? ¿Dónde se estudia esta disciplina? ¿Qué hace falta para estar al frente de una UG? ***“Tanto el genotipado a gran escala como la ultrasecuenciación son disciplinas nuevas que no se estudiaban en las carreras. Yo empecé trabajando en genética médica en la Universidad de Barcelona, en el Dpto. de Genética, con enfermedades poco frecuentes, causadas por mutaciones en un sólo gen, como la retinitis pigmentosa, que es un tipo de ceguera, o la displasia ectodérmica, que es una enfermedad de la piel. En estos dos ejemplos, cuando tienes una mutación en un gen determinado desarrollas la enfermedad. Se heredan de padres a hijos siguiendo las leyes de Mendel. Ahora nos movemos en un panorama más complejo porque estudiamos enfermedades comunes en las cuáles no hay una relación directa de causa efecto entre una mutación y la enfermedad, sino que los individuos enfermos tienen combinaciones de variantes genéticas que los tornan más susceptibles a desarrollar la enfermedad ante determinados factores ambientales. No sólo influyen los cambios en la secuencia del DNA, sino también las interacciones entre esos cambios. Lo cual significa que intervienen muchos genes y que su efecto, a su vez, está muchas veces modulado por factores ambientales, como la dieta o ciertos hábitos personales o sociales. Siguiendo esta línea de investigación, actualmente trabajo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, que afecta a un 6% de los niños”.***

¿Y qué experiencia se necesita para manejar estas tecnologías? ***“Pues además de la biología molecular, hay mucha robótica y bioinformática detrás. Las miles de muestras de un proyecto de genotipado están distribuidas en placas, hasta 384 muestras por placa. Muestras y placas se identifican con códigos de barras y se procesan mediante robots de alta precisión. Se analizan simultáneamente muchos SNPs, hasta 1 millón, en cada muestra. Por eso es necesaria la bioinformática, para poder procesar luego todos los resultados, utilizando programas de análisis especializados”.***

En la UG se realizan numerosos controles de calidad: se duplican muestras para asegurarse de que se obtiene el mismo resultado para ese millón de *SNPs*, o se utilizan muestras con genotipos conocidos. Las herramientas bioinformáticas son capaces de analizar estos controles de calidad y proporcionar

datos estadísticos que indican el grado de éxito obtenido en un experimento. Con mil muestras, que contienen un millón de *SNPs* cada una, es imposible hacerlo a mano.

Finalmente, está el problema de la capacidad de cálculo y del espacio para el almacenamiento de todos los datos obtenidos en estos experimentos a gran escala. Cada equipo de ultrasecuenciación supone una inversión muy grande en hardware para almacenar y procesar datos. Este es un campo en constante agitación. El primer equipo salió al mercado en 2006 y cada 3 o 4 meses hay avances tecnológicos importantes que permiten aumentar las capacidades.

Un equipo de secuenciación de última generación vale medio millón de euros. Beato está seguro de que esta inversión merece la pena no sólo para el CRG, sino para todos los posibles usuarios en España que gozarán de equipamientos tecnológicos tan avanzados como los del mejor centro internacional, en Europa o EEUU. El entrenamiento será siempre un problema, porque son máquinas “de frontera” y, por definición, no hay gente ni suficientemente preparada, ni con la experiencia necesaria. No queda más remedio que aprender haciendo; no será la primera vez.

En la UG del CRG trabajan seis personas además de Mònica Bayés. Son biólogos y técnicos de laboratorio. Los primeros se encargan del diseño de proyectos, tienen mayor contacto con el cliente. Los que tienen un perfil más técnico le extraen el jugo a la robótica. Parte de la bioinformática se realiza desde la UPF donde han desarrollado un portal que permite entregar los datos al usuario y analizarlos.

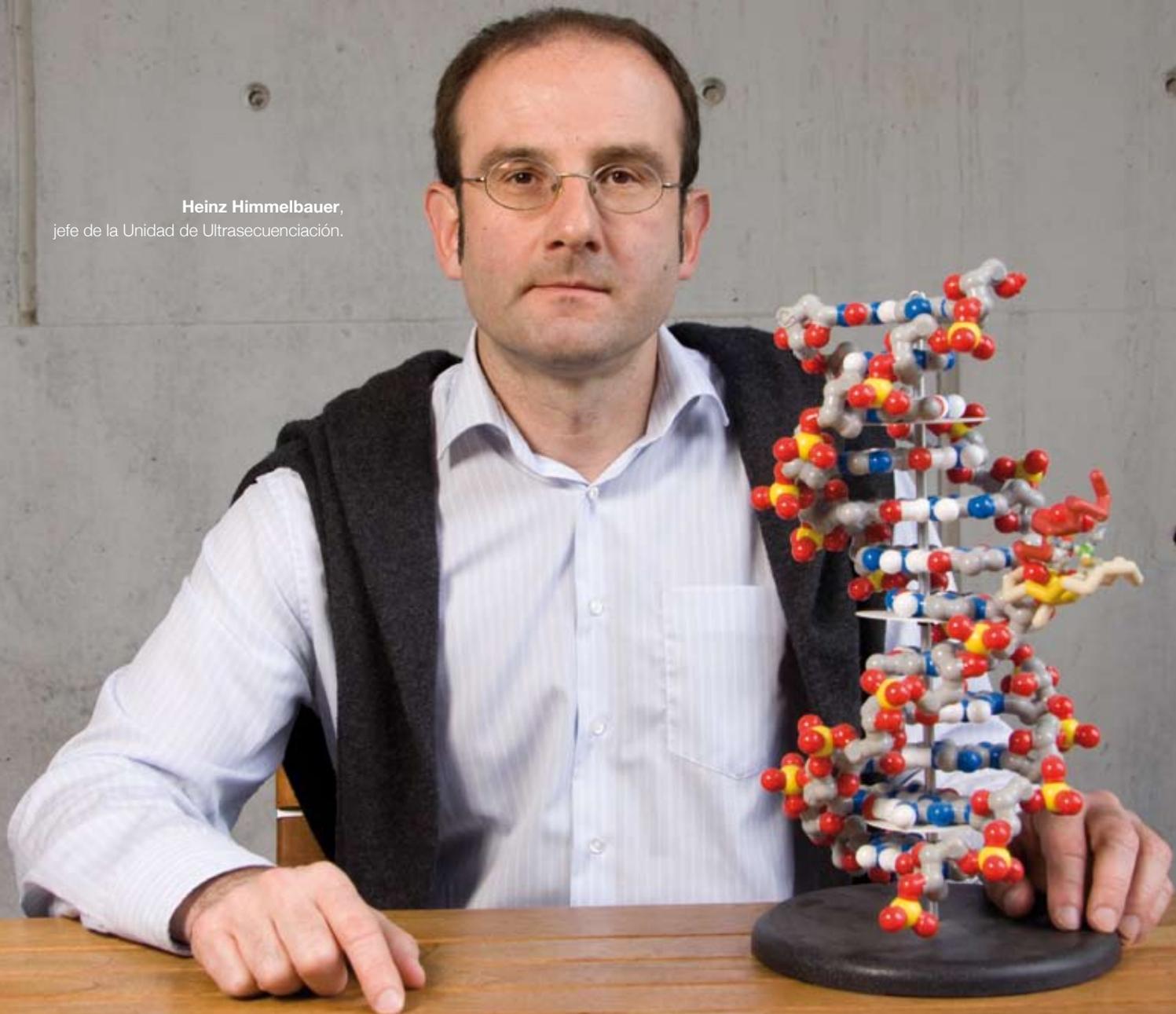
Unidad de Ultrasecuenciación: Heinz Himmelbauer

La Unidad de Ultrasecuenciación está dirigida por **Heinz Himmelbauer**, procedente del MPI de Berlín, quien se incorporó al CRG en 2008. El equipo lo integran 3 biólogos moleculares y 2 bioinformáticos. Tras los centros nacionales de genotipado, como los de Francia, Alemania o Inglaterra, el último giro tecnológico de la biología apunta a los equipos de ultrasecuenciación. La secuenciación convencional se hace mediante electroforesis capilar. Todos los centros de investigación tienen aparatos para ello. Pero, desde hace tres años, comenzaron a aparecer equipos de ultrasecuenciación capaces de secuenciar mucho más, mucho más rápido y mucho más barato. Ahora ya no hablamos de secuenciar un plásmido o el genoma de una bacteria, sino de secuenciar cromosomas o genomas eucariotas enteros. A diferencia de genotipar, que es mirar específicamente determinados nucleótidos de un genoma, secuenciar es determinar la secuencia de todas las bases en una molécula de DNA. Es un análisis más exhaustivo, un paso más respecto a las técnicas de genotipado.

Actualmente, la secuenciación convencional no es la tecnología más adecuada para secuenciar el genoma humano. Con la ultrasecuenciación el objetivo que se persigue es llegar a secuenciar todo el genoma humano por 1.000 dólares. Ahora está todavía en unos 100.000 dólares.

Todos los nuevos equipos apuntan en esa dirección: secuenciar mucho por poco dinero. ¿Donde estamos ahora? Bayés nos los explica: ***“Existen actualmente en el mercado 3 instrumentos para la Ultrasecuenciación. El Genome Analyzer es la máquina de la empresa Illumina, el Genome-FLX de Roche y el SOLiD de Applied Biosystems. El CRG adquirió primero un Genome Analyzer, que actualmente es capaz de secuenciar hasta 10 gigabases (10.000.000.000 bases!) en una sola carrera, luego un Genome-FLX y recientemente un segundo Genome Analyzer ya que***

Heinz Himmelbauer,
jefe de la Unidad de Ultrasecuenciación.



la demanda es muy alta. La primera versión del genoma humano se obtuvo por secuenciación convencional, mediante electroforesis capilar. Al principio se leían entre 500 y 1.000 bases de una única muestra en cada carrera. Los sistemas se fueron sofisticando hasta llegar a leer en una única carrera 1.000 bases de 1.500 muestras en paralelo, o sea más de una mega base de secuencia en total. Con los nuevos equipos de ultrasecuenciación se pueden leer 10 gigabases en cada carrera, o sea, diez mil veces más. La producción es mucho más alta y el coste es mucho menor, entre 1.000 y 10.000 veces más barato”.

Además de secuenciar cromosomas o genomas completos, con la ultrasecuenciación se pueden determinar qué genes se expresan en un tejido. **“¿Cómo lo hacíamos hasta ahora? Hibridábamos los mRNA en un microarray para ver qué genes se expresan en ese determinado tejido en ese momento. Ahora, con la ultrasecuenciación podemos secuenciar estos mRNA, o al menos pequeños trozos. Con eso tendremos suficiente como para identificar todos los mRNA y medir su nivel de expresión. Si detectamos 100 veces la secuencia de un mRNA y sólo cinco la de otro de la misma longitud, entonces sé que el segundo se expresa 20 veces menos. Es una nueva manera de enfocar los experimentos. Estas nuevas tecnologías ofrecen un amplio abanico de posibilidades, como secuenciar DNA –de un genoma, o de una parte de un genoma-, o secuenciar mRNA para obtener los perfiles de expresión de una célula o de un tejido, o identificar las regiones del DNA a las que se une una proteína”.** El objetivo es llegar a secuenciar y analizar genomas y transcriptomas enteros para entender su funcionamiento.

Por todas estas consideraciones, el CRG decidió apostar por adquirir estas máquinas ultrasecuenciadoras. A diferencia de la secuenciación convencional, el *Genome Analyzer* proporciona lecturas más cortas, de sólo 50 bases. El *Genome-FLX* permite leer regiones más largas del DNA, hasta 400 pares de bases. Como sucede con los ordenadores, las capacidades y aplicaciones de estas máquinas están en constante evolución. Si no se está ahí desde el principio, se pierde el contacto con el frente de avance tecnológico.

De todas maneras, actualmente la secuenciación es aún mucho más cara que el genotipado, por lo que éste sigue siendo y será por mucho tiempo una opción válida cuando lo que se quiere es comparar posiciones concretas en los genomas de un gran número de individuos.

Actualmente se está negociando con Applied Biosystems la instalación del tercer aparato de ultrasecuenciación, el *SOLiD*. Para el 2010 el CRG ya está preparando la adquisición de la tercera generación de secuenciadores. La diferencia estriba en que las máquinas de “segunda generación” amplifican el DNA por PCR para hacer un agrupamiento de genes y poder verlo. Esta técnica da pie a que se produzcan algunos errores. Las máquinas de tercera generación no amplifican, sino que cogen una molécula de DNA y la leen directamente. Estos equipos, además de ser mucho más precisos, abaratan considerablemente los costos de la secuenciación.

Unidad de Proteómica: Henrik Molina

Tras el proyecto del genoma humano de los años 90, muchos científicos consideran que ha llegado el momento del Proyecto del Proteoma Humano, un esfuerzo coordinado internacionalmente para indexar todas las proteínas del ser humano. La idea, aunque nunca avanzó mucho, parecía plausible cuando se consideraba que un gen = una proteína. Ahora a muchos biólogos se les nubla la vista cuando se menciona este proyecto, pues ya se sabe que los genes que codifican por proteínas pueden fabricar múltiples versiones de una proteína, cada una de las cuales pueden ser modificadas por añadidos químicos en cualquier momento. Un proyecto de esta envergadura sólo tendría sentido si se orientara hacia la clasificación de las proteínas en función del tejido o la célula que las produce y de las interacciones con otras proteínas que modifican sus funciones.

El avance de la proteómica permite estudiar el genoma desde sus frutos, las proteínas. A fin de cuentas, desde el punto de vista de la acción terapéutica, la determinación de la expresión de las proteínas y de su función en el organismo, permitiría diseñar nuevos fármacos o biomarcadores que registrarán el progreso de una enfermedad. Y desde el punto de vista de la biología de sistemas, se obtendría información que permitiría incluso fabricar ciertas proteínas, lo cual enriquecería considerablemente el panorama de las dianas terapéuticas.

EL CRG está desarrollando, junto con la UPF, una unidad de proteómica que sirva no sólo a sus investigadores, sino que encaje en la red de grandes centros tecnológicos que sirvan a universidades y a otros institutos de investigación. La unidad la dirige **Henrik Molina**, procedente de Baltimore, EEUU, con gran experiencia en las técnicas más avanzadas. Entre el equipamiento de esta instalación hay ya espectrometría de masas de última generación para identificar y cuantificar proteínas, sus modificaciones en muestras de tejidos, la búsqueda de anticuerpos de estas proteínas y las interacciones que generan. Todo esto requiere un esfuerzo considerable por parte del grupo de bioinformática para que los resultados sean operativos para los otros grupos de investigación.

Henrik Molina,
jefe de la Unidad de Proteómica.



Unidad de Microscopía Óptica Avanzada (UMOA). Una imagen vale todo lo que explica: Timo Zimmermann

La tercera pata tecnológica del CRG tiene que ver con la imagen. Y también es una de las apuestas más serias e interesantes en España. El CRG se trajo del EMBL a **Timo Zimmermann**, biólogo, doctorado en Microscopía Electrónica y que durante 6 años se formó en la *Advanced Microscopy Facility* del EMBL, en Heidelberg.

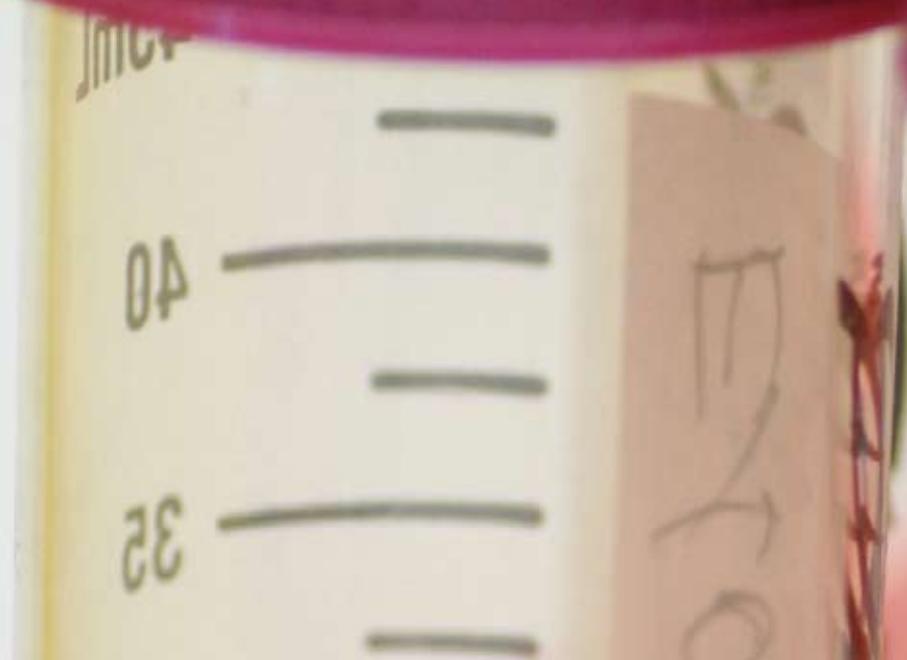
Zimmermann no sólo es uno de los mejores expertos europeos en su campo, sino que imprime una orientación pedagógica a sus iniciativas que ya ha dejado marca en el CRG. Ha organizado talleres y cursos para que los investigadores aprovechen al máximo la tecnología y las posibilidades de los nuevos equipamientos, conoce lo que están haciendo los diferentes grupos e intercambia impresiones con los responsables de los programas para conocer sus actividades y ofrecerles posibilidades en las que quizá no habían pensado. Al final, todos los programas están “tocados” por la luz de los microscopios de fluorescencia, a excepción, como sospechaba el propio Zimmermann, del de Bioinformática.

“La relación con los grupos es informal, más de descubrimiento que de un trabajo sistemático. De hecho, lo primero te va llevando a lo segundo, pero tampoco hay tantas reglas que nos puedan servir”, dice Zimmermann. “Los nuevos vienen a verme enviados por Miguel Beato. El problema son los antiguos a quienes les cuesta incorporar estas nuevas aplicaciones” (curiosa esta distinción entre nuevos y antiguos, cuando los antiguos a veces sólo llevan 3 años en el CRG).

Zimmermann es uno de los protagonistas de una de las iniciativas más innovadoras en Europa en el campo de la imagen. Junto con colegas de otros centros, ha desarrollado varios *bioclips*, pequeños cortometrajes, donde se explican, con un ajustado guión y excelente música, una investigación mediante imágenes fascinantes. ***“Hoy los bioclips abren camino. Son una nueva forma de presentar los resultados de la ciencia, o los procedimientos científicos, incluso investigaciones completas basadas en imágenes. Y esto lo veo aquí mismo. La gente aprende muy rápido y comienza a aprovechar enseguida las posibilidades que ofrece esta tecnología”***.

Timo Zimmermann,
jefe de la Unidad de Microscopía
Óptica Avanzada (UMOA).





Unidad de Citometría de Flujo (FACS)

El CRG está tramitando una fusión de su servicio de analítica con el servicio de citometría de flujo (FACS, en sus siglas en inglés) de la UPF. Esta técnica, que utiliza láseres como fuente de excitación luminica, permite caracterizar células por su expresión de antígenos detectados por anticuerpos o, alternativamente, por las proteínas fluorescentes que contienen. Su potencial más apreciado es que ofrece la posibilidad de separar diferentes tipos de células, como por ejemplo las células madre de la piel, de la sangre, etc., en una misma muestra.

Cuando la fusión con la UPF sea una realidad, esta unidad será la más potente de las que existen en España y una de las más importantes de Europa. Los aparatos con los que cuenta pueden tener en cuenta hasta 20 parámetros distintos. Todo ello se realiza a velocidad supersónica y es posible identificar 50.000 células por segundo. Entre sus principales aplicaciones, hay que destacar los estudios relacionados con la diferenciación y reprogramación celular o la discriminación de células tumorales en una muestra.

Unidad de Cribado de Alto Rendimiento/Robótica: Raúl Gómez

Además todas estas unidades, el CRG también cuenta con una plataforma de robótica, que dirige Raúl Gómez y que permite analizar todo tipo de muestras, diseñando ensayos adaptados a las necesidades de cada científico o cada proyecto de investigación. Entre las aplicaciones estrella están la realización del análisis genómico funcional, el estudio de interacciones entre proteínas o la caracterización de vías de señalización celular.

El equipo tecnológico regentado por Gómez es el más avanzado de su clase. Integra varias soluciones robóticas en una única plataforma: un microscopio, un elemento manipulador de líquidos, un incubador celular y un lector de placas. Esta integración dota a la unidad de gran autonomía y le permite automatizar y optimizar al máximo la realización de múltiples ensayos simultáneos, eliminando cualquier intervención humana.

La plataforma robótica integrada y autónoma puede realizar ensayos de forma ininterrumpida. Además, puede decidir por sí misma redirigir un ensayo o repetirlo en función del análisis de los resultados obtenidos en cada paso. La intervención humana se hace necesaria en los puntos críticos: el diseño del ensayo, la traducción del protocolo manual en un software que la solución robótica pueda interpretar y ejecutar, el análisis estadístico posterior de los datos y su interpretación biológica. En este punto la colaboración entre el personal de la unidad y el científico es crucial.

Nuevos perfiles profesionales: Doris Meder

Ahora bien ¿quién dirige y organiza todos estos servicios de última generación? El mercado de trabajo no ayuda mucho en la elección, no abundan los profesionales cualificados para lidiar con un sector tan dinámico en la evolución tecnológica, y crecientemente especializado en el rango de ofertas. Por eso, el CRG ha necesitado dotarse de una persona especializada en la gestión de equipos científico-técnicos. Cuando hablamos de equipamiento científico-técnico no sólo se apunta hacia la enorme complejidad de estas máquinas, sino también, sobre todo en los últimos años, a su rápida evolución. Lo que hoy parece imprescindible y exige un fuerte desembolso, se puede quedar obsoleto en un parpadeo. O, lo que es peor, abrirse una nueva línea de desarrollo tecnológico que impida una adaptación gradual a las nuevas circunstancias, sino que exija obligatoriamente abandonar un sendero para emprender otro diferente. Esto es lo que ha sucedido en años recientes en el campo de la biología y, en particular, de la genómica. Por tanto, el especialista en servicios científicos es ya una figura con carta de ciudadanía en centros como el CRG.

Lo que quizá uno no se espere (o sí, quizá este es el signo de los tiempos) es encontrarse en este puesto a una persona con poco más de 30 años. Pero lo cierto es que **Doris Meder** compendia la novedad del cargo, el espíritu innovador que exige y la flexibilidad necesaria en la toma de decisiones para navegar en este agitado océano tecnológico. Meder, bioquímica licenciada en Hannover y doctorada en Dresden, decidió en algún momento no muy preciso cambiar el laboratorio por la gestión: ***“Me interesaba participar en el debate de hacia donde se dirige la ciencia, cómo hay que gestionarla, qué necesitan los investigadores... Lo bueno es que he llegado a una posición en que efectivamente puedo ayudar a los científicos”***. Su misión es fácil de describir y difícil de ejecutar: suministrar a los investigadores la tecnología necesaria para posibilitar al máximo su trabajo.

Desde que llegó Meder al CRG se ha producido uno de esos cambios sutiles, pero que son determinantes a mediano plazo, para la marcha de una organización: Las **core facilities** que antes pertenecían a cada programa de investigación, ahora sirven a todos mediante una administración centralizada y coordinada. Los investigadores pagan parte de los costes de los servicios, así se pueden relacionar la oferta y la demanda y se corta la dependencia de la opinión de unos pocos para guiarse por decisiones colectivas.

Meder, en estas primeras fases del cambio organizativo, funciona como una especie de paraguas de todos los grupos del CRG. En realidad, ella está haciendo una investigación para detectar qué se necesita ahora y qué se espera que se necesitará en el futuro. Estos resultados se cruzan con prospecciones de mercado para cartografiar las tendencias y así anticiparse a las necesidades emergentes.

Meder se toma con humor el cambio profesional que ha impreso a su carrera. ***“Ahora soy más una economista y una gestora. Desde luego, el tener una formación científica ayuda mucho. Pero no puedo decir todavía que soy una experta en tecnología, aunque tengo gente excelente a mi alrededor que me ayuda a tomar decisiones y mantener al CRG funcionando al máximo nivel”***.

El CRG subsidia en parte a sus investigadores al repartir los costos a partir de los ingresos de los diferentes proyectos. Los clientes externos sufragan el costo de los equipamientos que utilizan. El crecimiento



Doris Meder,
directora de las *Core Facilities*.

de la demanda y, por tanto, de estos equipamientos científicos y técnicos, así como su costo, derivan estas iniciativas hacia el mercado. Por lo tanto, una de las decisiones que tendrá que poner sobre la mesa Doris Meder en el futuro es la posibilidad de convertir a los equipamientos en una empresa que ofrezca servicios al CRG y a muchos otros institutos de investigación que necesitan estas instalaciones.

El animalario

Los llamados “modelos húmedos”, que constituyen el núcleo de la investigación biológica, se hacen sobre animales o células en cultivo. El CRG dispone de un animalario, que dirige el doctor en veterinaria **Juan Martín Caballero** y el cual es compartido por todos los centros del PRBB. Esta instalación, de hecho la más cara de todas las descritas hasta ahora, comprende:

- > El área de animales acuáticos, con una capacidad para 50.000 peces cebra, 500 ranas (*Xenopus laevis*) y un centenar de ajolotes (*Ambystoma mexicanum*).
- > Zona barrera, capaz de hospedar en microaisladores ventilados a 60.000 ratones transgénicos libres de gérmenes.

Además, hay tres laboratorios de apoyo.

- > Área de transgénesis, con amplios laboratorios (250 m²) para la aplicación de las técnicas más tradicionales y modernas en la producción de ratones modificados genéticamente. Hay salas también para mantener hasta 5.000 animales.
- > Área experimental, con laboratorios para tomar imágenes en vivo, salas de conducta, quirófanos y un irradiador. Además tiene dos espacios para alojar hasta a 8.000 ratones en condiciones de barrera.
- > Sala para cuarentenas de animales con acceso y vestuarios propios. Laboratorio de rederivación de transferencia embrionaria, área de esterilización y cuatro salas para mantener hasta a 5.000 ratones en micro aisladores modernos.
- > Animalario convencional conectado al PRBB por un túnel con una superficie de 1.000 m², donde se guarda a unos 5.000 roedores, fundamentalmente para estudios neurofarmacológicos y de inmunología.

Un sistema robotizado permite limpiar y mantener en condiciones apropiadas todas las jaulas. Diferentes laboratorios del CRG trabajan con modelos de animales alojados en el animalario del PRBB. Raúl Méndez e Isabelle Vernos con ranas, Hernán López-Schier con peces cebra y el ratón ocupa un lugar importante en las investigaciones de Xavier Estivill, Mara Dierssen, Thomas Graf, Salvador Aznar-Benitah, James Sharpe y Raúl Méndez.



The background image shows three pipettes in a laboratory setting. The pipettes are white and black, with some having labels. They are positioned vertically, with their tips pointing downwards. The lighting is soft, and the background is slightly blurred, focusing attention on the pipettes.

Capítulo 5

LA EVALUACIÓN
CONSTANTE:
¿ESPADA DE DAMOCLES
O INCENTIVO DE
LA CALIDAD?

Evaluación de Programas. En octubre de 2007, cinco años después de la inauguración oficial del CRG, se hizo la primera evaluación externa de los programas científicos del CRG. Se pasó así de la promesa a los hechos: el examen periódico de la actividad de los investigadores, así como del trabajo de los coordinadores y los jefes de grupo. Afrontaron la revisión el Programa Regulación Génica, que coordina Miguel Beato; el Programa Genes y Enfermedad, cuyo responsable es Xavier Estivill, y el Programa Diferenciación y Cáncer, coordinado por Thomas Graf y cuyos jefes de grupo eran entonces Luciano Di Croce, Pura Muñoz y Salvador Aznar-Benitah.

Tal y como especificaba el protocolo de evaluación, el CRG le pidió al Consejo Científico Asesor encargado de este proceso que nombrara a dos árbitros o revisores por programa, aparte de los dos miembros de dicho consejo asignados a cada programa. Por tanto, el CRG recibió en la segunda semana de octubre a 12 científicos, todos ellos extranjeros. Cuatro semanas antes de venir a Barcelona, los evaluadores recibieron un informe escrito sobre cada grupo y un informe del director sobre cada grupo y cada coordinador. Cada grupo redactó a su vez un informe y cada coordinador informó sobre los grupos de su programa. Los coordinadores y la gerente del CRG hicieron un informe sobre el director. En total, un paquete de cientos de páginas.

Los grupos involucrados realizaron dos ensayos previos, uno en junio y otro en septiembre, pues no sólo era la primera evaluación de este tipo que se hacía en el CRG, sino posiblemente en España. Beato dejó claro que quizá los evaluadores mostrarían una actitud benévola porque considerarían que, dada la juventud del CRG, habría que darle más tiempo de rodaje a sus equipos. Pero él iba a recomendar que juzgaran seriamente a todos de acuerdo a los estándares internacionales, incluido a él mismo, porque se trata de un proceso muy importante para el centro y sobre todo para los jóvenes. Por tanto, cada participante en el ensayo tuvo la oportunidad de familiarizarse con la mecánica de un proceso que, como dijo Beato, **“debe tener consecuencias. Quienes no pasen el “corte” tendrán un año para buscarse otro lugar de trabajo, el mismo tiempo que nosotros tendremos para poner en marcha el proceso de selección y reclutar un nuevo grupo”**.

A veces ocurre que los responsables de los programas del CRG reclutan a un postdoc que apunta muy buenas maneras en su trabajo cotidiano y cuando se le nombra jefe de grupo funciona muy bien. Pero, en otros casos, el tiro no sale tan certero. Como ocurre en cualquier empresa, el ser bueno en una actividad no garantiza que se mantenga el mismo nivel de competencia al asumir nuevas responsabilidades, sobre todo al tener que responder de la dinámica de todo un grupo. Entonces puede ocurrir que las situaciones no se manejen adecuadamente, se atacan demasiados problemas al mismo tiempo y, por tanto, se pierde profundidad en la actividad del grupo y no emergen ideas o líneas nuevas de trabajo. **“Es muy difícil ser jefe de grupo, motivar a la gente, conducirla y orientarla. Y si no se hace bien, no dan la talla como científicos. Entonces los coordinadores tenemos que actuar para recomponer la calidad de la actividad del grupo”**, remata Miguel Beato, siempre preocupado por erradicar cualquier veleidad funcionarial en el CRG.

Tras el último ensayo de septiembre, comenzaron a llegar los informes a la mesa del director del CRG, quien los reenvió a finales de ese mes a los evaluadores junto con su propio informe. A mediados de octubre ya estaba todo preparado para representación real de la obra. Durante los dos días de trabajo, cada grupo y el coordinador hicieron una presentación oral ante los evaluadores extranjeros, a la que siguió un debate. Todos los científicos involucrados asistieron a estas reuniones. Los evaluadores tam-

bién visitaron los laboratorios e intercambiaron impresiones con postdocs y estudiantes. Antes de irse, los evaluadores dejaron sus conclusiones por escrito, las cuales incluían su apreciación sobre el trabajo de los grupos examinados, de los coordinadores, tanto en su doble faceta de investigador senior y como jefes de grupo, así como del director y sobre aspectos generales del funcionamiento del centro.

Como resultado de esta evaluación, dos grupos tendrán que fusionarse en uno; otros dos deberán abandonar el CRG durante los dos próximos años. El resto de los grupos recibió una buena o excelente calificación y recibirán más apoyo institucional. Como tantas veces había recalcado Miguel Beato: **“Las evaluaciones deben producir consecuencias; por tanto, lo que nos digan irá a misa”**.

En 2010 se evaluarán los otros tres programas mediante un proceso similar. Para ese entonces, los científicos del CRG, desde los recién llegados hasta los más veteranos, habrán socializado la experiencia de esta primera evaluación y sabrán a qué atenerse en todos los sentidos. Habrán ganado en experiencia en el trabajo en grupo, en la presentación de sus resultados y, al mismo tiempo, habrán interiorizado los efectos positivos y a veces desagradables de las evaluaciones.

Los **miembros del Comité Científico Asesor** (SAB, en sus siglas en inglés) que participaron en esta primera evaluación fueron:

- Dr. Kai Simons.* Director Científico Emérito y director del SAB del CRG.
Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics (MPI-CBG). Dresden (Alemania)
- Dr. Erwin Wagner.* Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid (España)
- Dr. Pierre Chambon.* Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC).
Illkirch (Francia)
- Dr. Iain Mattaj.* Director General European Molecular Biology Laboratory (EMBL).
Heidelberg (Alemania)
- Dr. Stylianos Emmanouel Antonarakis.* University of Geneva Medical School. Ginebra (Suiza)
- Dr. Arnold Munnich.* Hôpital des Enfants Malades-149 Dpt. Génétique. Paris (Francia)
- Dr. Joan Modolell.* Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), CSIC/UAM.
Cantoblanco, Madrid (España)

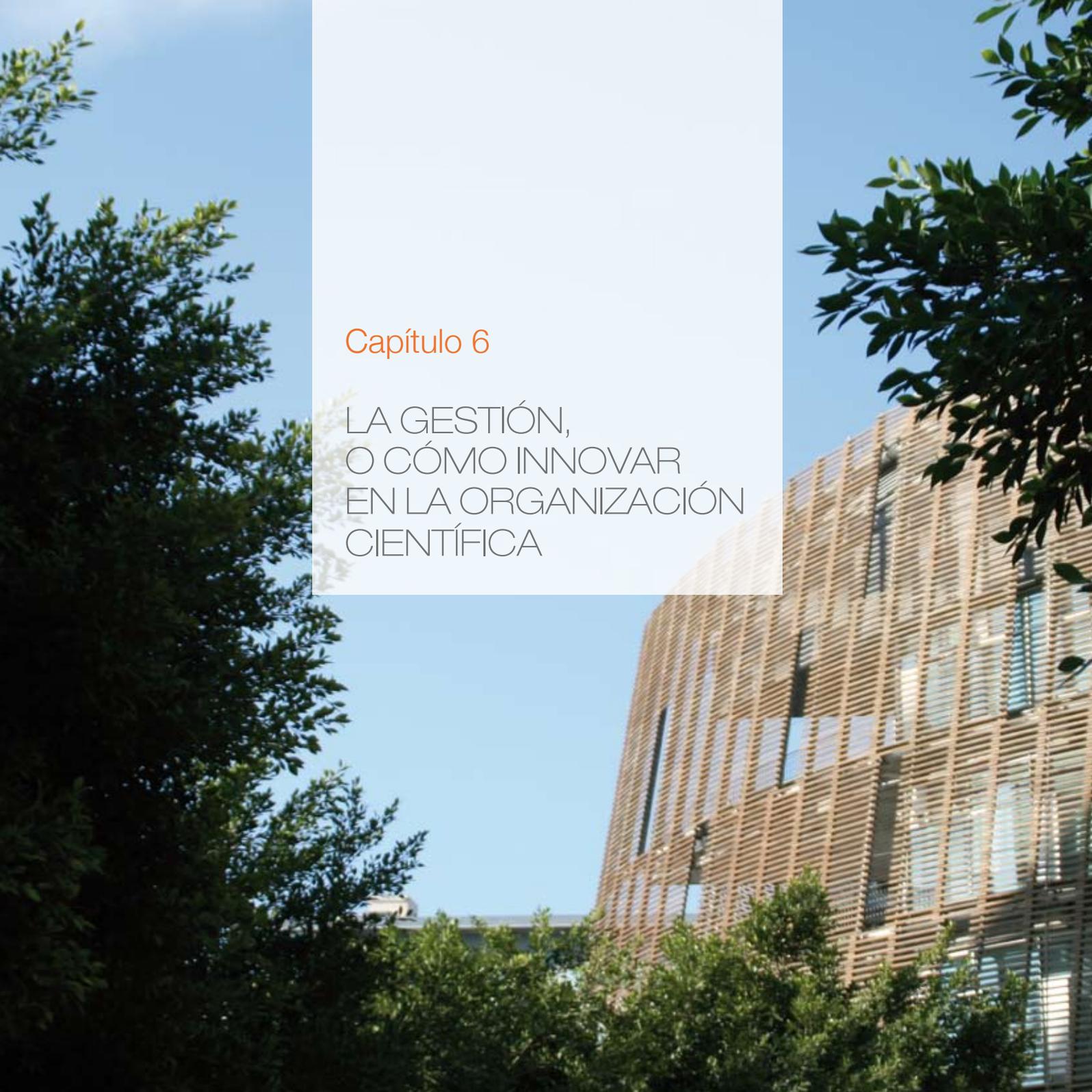
Oficiaron como asesores externos:

- Dr. Tony Kouzarides.* Wellcome Trust/Cancer Research UK Gurdon Institute
Cambridge (Reino Unido)
- Dr. Wolf Reik.* Jefe, Laboratory of Developmental Genetics and Imprinting
The Babraham Institute Cambridge (Reino Unido)
- Dr. Robert Darnell.* Laboratory of Molecular Neuro-Oncology The Rockefeller University
Howard Hughes Medical Institute New York (EEUU)
- Dr. Beverly Davidson.* Department of Internal Medicine University of Iowa Iowa City (EEUU)
- Dr. Yoram Groner.* Weizmann Institute of Science Department of Molecular Genetics
Rehovot (Israel)



Capítulo 6

LA GESTIÓN, O CÓMO INNOVAR EN LA ORGANIZACIÓN CIENTÍFICA



La caldera del CRG: Marian Marrodán

Este es el capítulo que cerrará este breve recorrido por los meses de convivencia en el CRG. Pero igualmente lo podría haber abierto. Porque una parte considerable del éxito actual del CRG depende del modelo de gestión que se ha dado, de la organización que ha surgido como fruto de dicho modelo y de la imposición de una serie de principios que se han cumplido a rajatabla, desde Miguel Beato, como director, y **Marian Marrodán**, como gerente, hasta la persona más alejada en el organigrama pero, en realidad, siempre cercana precisamente por el carácter innovador de la organización del centro.

El departamento de gestión está constituido como si fuera una empresa de servicios para el CRG, algo que veremos en detalle al analizar sus partes. Su objetivo es que los científicos se dediquen a lo suyo, es decir, a hacer ciencia. Todo lo que necesiten para realizar esta actividad, toda la asistencia administrativa o de cualquier otro tipo, el dinero y los recursos, será responsabilidad del departamento de gestión. Con ese enfoque, se han estructurado diferentes áreas de servicios que están interrelacionadas entre ellas. Al ver cómo crecía el CRG y, por tanto, la complejidad de la información y los canales de comunicación que eran necesarios para gestionarla, entonces se diseñó un sistema de información donde el proyecto científico es la columna vertebral y a su alrededor gira todo lo demás.

El sistema de información interno de gestión está integrado también en la Intranet. Todo los datos que se introducen en el sistema de información son visibles para el sistema de gestión. Según Marrodán, costó mucho desarrollar esta aplicación porque apenas las hay en el mercado adaptadas para proyectos científicos. Por eso se tardó casi dos años en validar y poner todo el sistema a punto.

Estos son los ingredientes que se cuecen en la caldera de la gestión:

El rastro de las finanzas: Bruna Vives y Eva Del Pinto

El CRG comprendió muy pronto que necesitaba un equipo profesional para investigar donde se convocaban las ayudas y las subvenciones, o donde surgían las oportunidades de colaboración con otros centros, independientemente de su localización. En el fondo se trataba de crear una unidad de “rastreo y captura de fondos” para la que se necesitaba gente con buen olfato, excelentes contactos y relaciones a diferentes niveles. A fin de cuentas, un centro público tiene que sostenerse con la financiación que obtiene de las administraciones públicas y, sobre todo, con su propia capacidad para buscar y captar recursos de debajo de las piedras si es necesario.

Por esa puerta llegó al CRG **Bruna Vives**, quien ha desarrollado su carrera en el área de la promoción y gestión de proyectos europeos, primero en la universidad alemana *Ludwig-Maximilians-Universität München* y después en el CRG. La misión, nada imposible pero única: conseguir proyectos para el centro. **“El CRG es científicamente excelente. Es uno de los centros que recibe más financiación de Europa. Además, la Comisión Europea le presta mucha atención a la biología de sistemas porque la considera estratégica”**. Bruna Vives, responsable de la Servicio de Investigación del CRG, y una de las artífices de la captación de fondos para el centro, ejecuta al pie de la letra el mandato que orienta su trabajo: los científicos no deben dedicar un minuto a la tarea burocrática de buscar, solicitar y gestionar ayudas. Para ello, Vives maneja una discreta y eficaz red de información para mantenerse al día sobre lo que se cuece en el ámbito de la financiación de proyectos de investigación.

Los resultados son elocuentes. El CRG ha incrementado considerablemente su participación en los proyectos europeos en los dos últimos años, tanto a nivel de liderazgo como de socio con otros institutos. Su financiación externa ronda el 50% del total. Y a nivel nacional ha conseguido que el Ministerio de Ciencia

e Innovación, a pesar de las sempiternas dificultades presupuestarias, se involucre en los proyectos tecnológicos que está poniendo en marcha el CRG.

El centro participa en proyectos con equipos de Gran Bretaña, Alemania, Francia e Italia, entre otros. Algunos científicos que conozco, que se han quemado las pestañas tratando de negociar el inevitable tránsito por la burocracia, sea local o global, pagarían por poseer un servicio que libere al investigador de esa maraña que entretiene sus neuronas fuera del laboratorio.

El Servicio de Investigación se dedica a buscar las ayudas nacionales o internacionales disponibles para la investigación. Cada semana se hace un resumen de la oferta y se la clasifica por temas: proyectos, becas, subvenciones, ayudas para congresos o viajes, etc. Si hay alguna información que parece muy importante, se manda por correo-e a los científicos potencialmente interesados. Este tipo de consultas se hacen, en realidad, casi diariamente. Y se analizan todas las ayudas, subvenciones o proyectos financiados que están abiertos y a los que pueden postular o en los que pueden participar los científicos del CRG. Es decir, el departamento detecta las posibilidades de negocio y después ayuda a formular las solicitudes hasta conseguirlo.

Si un científico está interesado en una convocatoria de ayuda, manda una nota protocolizada al Servicio de Investigación donde especifica los detalles pertinentes. A partir de ahí, el Servicio de Investigación se encarga de coordinar toda la propuesta con las secretarías de programa. Cada programa tiene una secretaria, pero son polivalentes, cualquiera de ellas puede asumir las tareas de las otras si fuera necesario. Se ha establecido una metodología de trabajo para que todas las secretarías sepan donde está la documentación en la base de datos (BBDD). Es decir, todo lo que tiene que ver con cada científico y con los proyectos en los que participa está en la BBDD, llamémosla principal, y aparece en diferentes sitios en la red del CRG para que esta información la use o consulte quienes tienen concedidos los correspondientes permisos de acceso. Allí están sus artículos, los seminarios a los que asiste o imparte, así como el calendario de los seminarios previstos durante el año, tanto externos como internos, cuya organización es una de las tareas de las secretarías.

De esta manera se puede observar toda la actividad científica de cada investigador de una manera sencilla y está siempre disponible. La entrada de información se hace desde las secretarías de cada programa científico y, después, los jefes de grupo son los que consultan esta información o deciden quienes acceden a ella. Hay información pública que pueden ver todos, y otra reservada a los jefes de grupo o responsable de programas. Las secretarías de programa son como una segunda piel que sabe en todo momento donde están y qué hacen los científicos y cómo marcha cada proyecto. Y cualquier persona autorizada, en cualquier momento, puede resolver la eventualidad que se presente porque el sistema de información permite un trabajo colectivo en red con acceso a los datos pertinentes.

Desde el momento en que el Servicio de Investigación sabe que se va a presentar una solicitud para una subvención o un proyecto para un programa nacional o europeo, contacta con la secretaria del programa correspondiente para poner en marcha todo el engranaje de manera que se preparen los *curriculum vitae* (CV), los documentos legales y las firmas necesarias, se determinen los montos que se piden y se especifiquen las necesidades del caso. Toda esta información se introduce en el sistema. El científico se limita a formular el proyecto y sus necesidades de personal, equipo y material fungible. El Servicio de Investigación envía la solicitud y hace el seguimiento hasta que se produzca un resultado: la concesión o no de la ayuda. Su experiencia y profesionalidad ha sido clave para que el CRG haya obtenido más de 10M€ del 7º Programa Marco de la UE, lo que le sitúa como una de las entidades con más retorno de fondos europeos de España, además de tres *ERC Starting Grants* y una *ERC Advanced Grant* del Consejo Europeo de Investigación (*ERC*, en sus siglas en inglés) en 2008, así como la coordinación de 4 proyectos CONSOLIDER Ingenio 2010.



Marian Marrodán,
gerente del CRG.

Si se concede una ayuda, entra en escena el Dpto. de Finanzas y Proyectos que dirige Eva Del Pinto. Esta unidad es la encargada de gestionar los recursos económicos del CRG independientemente de su origen. El servicio está dividido en dos áreas, la de contabilidad y servicios científicos y técnicos y la de control y justificación de proyectos. En esta última están los gestores de proyecto, las personas que velan porque cada proyecto del CRG cumpla sus objetivos económicos y disponga en cada momento de los recursos necesarios. En otras palabras, el investigador pone en marcha la parte científica, y el área de gestión se ocupa de que todo el dinero que le hayan dado se consuma o se gaste de acuerdo con lo planeado, que se justifique cada paso, que se realicen las auditorías pertinentes y que no queden fondos sobrantes. El científico, por tanto, sabe constantemente cuál es el estado financiero de los proyectos o de las gestiones que se realizan ante los organismos oficiales.

Los grandes almacenes: Josep Queralt

El Dpto. de Servicios Generales que dirige **Josep Queralt** incluye el Área de Compras cuyo objetivo, podríamos describirlo así tirando hacia lo simple, es que el investigador no se ocupe para nada de precios, productos, envíos o paso de aduanas. Los técnicos de cada programa plantean en la BBDD lo que necesitan con las especificaciones del caso. Esto permite comprar en cantidades y conseguir mejores precios. Cuando se compra de esta manera, automáticamente se carga el costo en el respectivo proyecto, con lo cual se tiene una planificación casi al día de cómo marcha, cómo está usando los recursos asignados, o a qué distancia se encuentra su techo gastador. Cuando un laboratorio formula un pedido lo hace ya directamente a cargo de uno de los proyectos. A partir de ese momento, se le descuentan las cantidades gastadas del presupuesto de su proyecto y sabe entonces en qué situación se encuentra.

De esta manera se puede comprar para varios proyectos y después asignar los recursos de acuerdo a las necesidades de cada uno de ellos, lo cual abarata sensiblemente los costos. El Área de Compras se comporta en realidad como los grandes almacenes del CRG que abren de 8 a 17 h y que tramita más de 16.000 pedidos al año.

Este departamento también incluye el Área de Equipamientos Científicos. Su misión es compleja y muy especializada, ya que se encarga de la compra de equipos científicos y tecnología de última generación para los laboratorios y los investigadores. La rápida evolución de esta maquinaria precisa de un especialista con un profundo conocimiento del sector y de las últimas novedades, que asesora a los científicos y que se encarga de encontrar la mejor solución tecnológica en cada caso, de acuerdo con las necesidades planteadas.

El Dpto. de Servicios Generales también incluye el área de Esterilización y Preparación de Medios Comunes (EIPMC), internamente conocido como “cocina”. Aquí se recoge, limpia y esteriliza todo el plástico y el vidrio de los laboratorios, amén de preparar los medios comunes básicos para los laboratorios a fin de que los investigadores tengan todo listo para trabajar en sus experimentos. Por si esto no fuera suficiente para ganarse el apelativo de cocina, también se preparan las comidas para los gusanos y las moscas, en total unos 40.000 menús al año, cada uno en su correspondiente tubo.

El Área de Mantenimiento tiene como finalidad una de las grandes utopías de nuestra época: que las máquinas se paren lo mínimo posible. Pero todos sabemos que las máquinas son muy temperamentales y a veces se comportan con un genio indescifrable. Por tanto, el equipo encargado de instalarlas, arrancarlas, mantenerlas o repararlas es crucial en un centro como el CRG. Así como uno se acuerda de Santa Bárbara sólo cuando truena, lo mismo sucede cada vez que una máquina comienza a tener hipo. Y estamos hablando de muchas y muy diferentes y con un ritmo muy alto de renovación del equipamiento debido a la evolución constante de la tecnología.

Finalmente, el Área de Prevención de Riesgos Laborales y Radioactividad coordina todas las medidas necesarias para investigar de forma segura. De los mensajes electrónicos que envía este departamento, se puede deducir que a veces hay que vencer una especie de pereza, de pérdida de tiempo al tener que atender “estas cosas”, pero tan vago concepto comprende cosas tan concretas como agujas, radioactividad, virus o productos químicos. Los miembros del Dpto. de Servicios Generales velan por subsanar las miles de variables que pueden entrar en conflicto en cualquier momento con la normalidad que se espera de la rutina investigadora.

La oportunidad de la invención o la innovación: Xavier Rúbies

El crecimiento del CRG ha roto costuras también en la producción de intangibles como las patentes y las innovaciones. Finalmente, se ha creado el Departamento de Transferencia Tecnológica, que dirige **Xavier Rúbies**, desde donde se gestionan todos los temas relacionados con la propiedad intelectual e industrial. Esta oficina se mantiene en contacto con los investigadores a través de algunas de sus reuniones regulares, así como con otros departamentos, como el de Investigación, el de Finanzas o el de Recursos Humanos.

El CRG virtual: David Camargo

Por otra parte, el Dpto. de Tecnologías de la Información y la Comunicación (TIC), dirigido actualmente por **David Camargo**, es el encargado de que la estructura virtual del CRG funcione en toda la diversidad de sus arquitecturas y servicios, como Intranets, webs, actualización de software, mejora de los procesos y recursos tecnológicos, administración de sistemas y, en suma, gestionar las infraestructuras tecnológicas y de comunicaciones del CRG.

Las personas: Cristina Casaus

Cristina Casaus, responsable del Dpto. de Recursos Humanos y Asesoría Jurídica, llegó al CRG cuando éste tenía una plantilla de 130 personas entre científicos y personal de gestión. Hoy la cifra está en 350, y subiendo. El departamento se encarga de todo el proceso de contratación una vez que se decide incorporar a una nueva persona. Venga de donde venga, se le busca piso, le tramita la documentación personal necesaria, busca colegio para los hijos, resuelve los temas de inmigración o las cuestiones fiscales, la apertura de cuentas en los bancos, etc. El plan de acogida está diseñado para que quien venga al CRG desde el extranjero se dedique a hacer ciencia desde el primer momento y no se preocupe por cosas que, además, de entrada desconoce, como las características de la ciudad, cómo se resuelven los trámites burocráticos, o las peculiaridades del sistema educativo. Por otra parte, la Asesoría Jurídica, que gestiona directamente Casaus, supervisa los aspectos legales de los contratos, los convenios con otras instituciones y el seguimiento de los cambios que puedan producirse en los requerimientos legales a causa de cambios en la legislación.

Cómo explicar el CRG: Gloria Lligadas

La ventana hacia el exterior de este complejo entramado que es el CRG es el Dpto. de Comunicación y Relaciones Públicas, cuya responsable es **Gloria Lligadas**. Dar a conocer el CRG al gran público (partiendo prácticamente de cero), la actividad de sus científicos y sus descubrimientos, o establecer una imagen corporativa homogénea, que comprenda desde la web y la intranet, a las publicaciones, presentaciones y señalizaciones, son algunas de las tareas de un departamento que debe lidiar con un entorno público donde prolifera la información científica, pero que sin el cedazo de la calidad tiende a convertirse rápidamente en ruido o en material desechable.





Jefes y jefas de área del equipo de gestión.
De izquierda a derecha, sentadas, **Glòria Lligadas**,
Marian Marrodán (gerente), **Cristina Casaus**.
De pie, **Eva Del Pinto**, **Josep Queralt**,
David Camargo, **Xavier Rúbies**, **Bruna Vives**.

En estos últimos años, el CRG ha asumido una tarea cada vez más densa de divulgación de la ciencia, ya sea a través de eventos propios u organizados por terceros, jornadas de puertas abiertas, talleres experimentales, exposiciones o la participación en encuentros de carácter lúdico, como los ciclos de cafés científicos. Además de organizar estas actividades, el Dpto. de Comunicación coordina todos los eventos y seminarios organizados por el CRG y gestiona la base de datos de publicaciones científicas.

Un sistema sin parangón

“Este sistema de gestión, que nosotros sepamos, no existe en otros centros de investigación de Cataluña, por tanto, no nos parece posible por ahora homogeneizar criterios y sistemas a este nivel con otros institutos. Hay algunos programas que te ayudan a gestionar tus actividades, pero algo tan integrado como lo que estamos utilizando aquí, no lo conocemos en el campo de la investigación científica local”, explica Marrodán.

Para Marian Marrodán, ahora se está entrando en una nueva etapa: ***“El CRG está obteniendo resultados que se pueden transferir, por eso hemos montado un departamento de transferencia de tecnología y de patentes. Inicialmente teníamos una persona para descubrir las posibilidades de negocio, que además estaba asesorada por personal especializado externo. Ahora hemos reclutado un experto en transferencia de tecnología que está dinamizando este área y su interacción con el Consejo Empresarial”***.

Llegados a este punto, y sabiendo que más de algún científico debe estar comiéndose los puños tras años de tediosa experiencia simplemente para conseguir que lo más sencillo funcione sin tener que afectar a la calidad e intensidad de su investigación, no hay más remedio que preguntar ¿quién es Marian Marrodán? La respuesta viene con el mismo dinamismo con que aborda todo lo que hace, desde dirigir una reunión, a analizar unos informes o tomar decisiones trascendentes para la marcha del centro: ***“Estuve en el Instituto de Biología Fundamental de la UAB hace muchos años y vi cómo se llevaba un centro de investigación. Después trabajé en una empresa de servicios dedicada a los sistemas de información para centros sanitarios. Y ahí comprobé la necesidad y la importancia de los sistemas de gestión que todos pedían, pero que pocos lo conseguían”***. Después se le presentó la ocasión de escribir sobre la hoja en blanco del CRG el ideal de gestión, sin las trabas, ni las trincheras cavadas por tradiciones que no las cambia en un fin de semana ni el santo más milagrero del santoral. Entonces perfiló la organización de la gestión como el engranaje central del proyecto científico, con el principio rector de que el científico sólo tiene que hacer ciencia y debe disponer de algo parecido a una empresa de servicios cuya acción estuviera guiada por la calidad, como se espera que suceda con los equipos de investigación. ***“Y si algo no funciona, cuanto más pronto se solucione el problema, mejor”***, rubrica.

“El proyecto organiza a la gente, no importa cuantos seamos ni los recursos que consumamos. Desde el punto de vista de la organización de la información, lo que crece es el número de proyectos. Hay proyectos científicos, hay proyectos de servicios, de equipamientos y, claro, el proyecto del propio centro, la gestión de todo el CRG como proyecto”.

Insisto, este debería ser el capítulo que abriera la historia actual de un centro como el CRG, porque aquí se condensa el salto que supone, en primer lugar, el mirar constantemente a la frontera con la voluntad indesmayable de llegar allí y, en segundo lugar, el imaginar y construir los medios para lograrlo: para empezar, y sobre todo, una organización soportada por un modelo de gestión que garantice que esa ambición es posible. Algo que muchos consideraban que en España sólo sería posible tras dejar -dolorosamente- muchos pelos en la gatera. Pero, hoy y aquí, otra forma de gestionar la ciencia es posible.



A scenic view of a beach and ocean. In the foreground, a modern building with a prominent, dark, multi-level staircase is visible on the right side. The ocean is a vibrant blue, shimmering with sunlight. Two palm trees stand on the beach. A few people are walking along the shore. A white rectangular box is overlaid on the image, containing the text "CIERRE DEL DIRECTOR".

CIERRE DEL DIRECTOR

Beato, como he dicho anteriormente, sabe perfectamente donde están los puntos fuertes del CRG y dónde le aprietan los zapatos. Pero tiene una legítima confianza en que la organización de que se han dotado puede ayudarles a sortear dificultades y potenciar virtudes. Una concepción de este tipo no formaba parte de la cultura científica en España. Y basta entrar en muchos centros y departamentos de investigación públicos para comprobar que todavía siguen anclados en una forma de hacer las cosas que remite a muchos años atrás.

¿Dónde se refleja fielmente esta devoción por la organización?

“Los resultados de esta aproximación los tenemos ahora con los nuevos equipamientos”, reflexiona Beato. “Normalmente, para conseguir uno de los equipos avanzados que necesitamos, habría que llenar un papeleo interminable, someterse a discusiones varias con distintos interlocutores para, al final, después de meses de idas y venidas, quizá llegar a buen puerto. Este procedimiento es incompatible con la competitividad internacional. Gracias a nuestro equipo de gestión, las cosas se hacen más rápidamente y sin tanto gasto energético por parte de los científicos, que se pueden dedicar sólo a lo suyo que, encima, es lo que más quieren: hacer investigación”.

La gestión eficaz es esencial para darte la agilidad necesaria en un sector científico que está en ebullición, donde las tecnologías progresan a un ritmo vertiginoso. Si se tarda un año en tomar decisiones, se malgastan fondos porque no se puede competir en igualdad de condiciones con los centros punteros de los países avanzados.

Integración CRG-PRBB

En una reflexión a micrófono abierto, Beato repasa los principales desafíos que el CRG deberá afrontar en los próximos tres años. Empezamos por las relaciones con su “contenedor”, el PRBB.

“Potencialmente, la coordinación con el PRBB, como entidad, y con la Universitat Pompeu Fabra (UPF) en particular, promete mucho. Estamos negociando un acuerdo con la UPF para varias core facilities. Nos falta aún lo que tienen los mejores centros científicos del mundo, unos servicios técnicos de primera línea. Estamos en ello con la ultrasecuenciación y la unidad de proteómica. Pero claro, no es económicamente razonable que una instalación de esta envergadura sea sólo para el CRG. Pero incluso ofreciendo estos servicios a otra instituciones no encontramos el apoyo suficiente. Necesitamos espacios en la planta baja del PRBB para instalar estos equipos y hemos tardado mucho en negociar un acuerdo”.

¿Y las relaciones con el entorno?

“El gran potencial es el Hospital del Mar. El Instituto de Salud Carlos III tiene una convocatoria abierta para crear los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS) que deben estar dirigidos por un hospital. Se solicitará la creación de uno en el Hospital del Mar del que formaremos parte junto con la UPF, la UAB, el IMIM, el CREAL, el CMRB y el CRC. Tendrá investigación básica e investigación translacional: de la clínica al laboratorio y de vuelta a la clínica con soluciones. Este mecanismo puede ser más abierto y con una meta común. Creo que aquí existen unas posibilidades enormes aún por explotar, sobre todo si consideramos el progreso que el Hospital del Mar está haciendo en varias áreas de gran interés”.

Miguel Beato,
director del CRG, coordinador del programa
Regulación Génica, y jefe del grupo de
investigación Cromatina y Expresión Génica.



Relaciones internacionales

La impresión que se recoge desde dentro del centro es que hay una deriva importante hacia las relaciones con centros y equipos de otros países. ¿Es esta una versión desde la ciencia de aquello de que uno no es profeta en su tierra?

“Por la razón que sea, hay más colaboraciones internacionales que nacionales. De todas maneras, creo que hay que potenciar las colaboraciones con los nuevos centros catalanes de investigación, en particular con el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRBB), el Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS) y el Instituto de Ciencias Fotónicas (ICFO), con los que ya hemos iniciado contactos, pero también con el Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), el Instituto de Investigación Química de Cataluña (ICIQ), el Instituto Catalán de Nanotecnología (ICN) y, a nivel nacional, el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), el Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) o el Centro de Investigación Cooperativa BioGUNE (CIC BioGUNE). Las relaciones nacionales se estructuran también a partir de los proyectos CONSOLIDER Ingenio 2010, cuatro de los cuales se coordinan desde el CRG”.

El EMBL es un espejo de referencia en el que se refleja el CRG. Casi desde su fundación, Beato ha perseguido un acuerdo que cristalizó en la creación de la Unidad EMBL/CRG de Investigación en Biología de Sistemas, cuyo desempeño califica de ***“un gran éxito. Hemos reclutado ya a los cuatro jefes de grupo, todos ellos extranjeros y con proyectos muy ambiciosos”***. Ahora estamos tratando de ampliar la colaboración con el EMBL mediante un acuerdo con el *European Bioinformatics Institute* (EBI) para incluir una Unidad EBI/CRG de genómica médica que integre dos grupos del Programa Genes y Enfermedad y dos del Programa Bioinformática y Genómica, liderados por Roderic Guigó.

El CRG participa en el consorcio internacional de secuenciación del cáncer, liderado por Elías Campo desde el Hospital Clínico de Barcelona y centrado en la leucemia linfática crónica.

“Además, participamos en 18 proyectos europeos, de los que coordinamos 3, y en los que colaboramos con otros países. Ahora se está estudiando una iniciativa de la European Science Foundation para secuenciar miles de genomas de pacientes de enfermedades crónicas prevalentes, el cual quizá también se coordine desde el CRG, lo cual justifica aún más el desarrollo de una gran plataforma de genómica.

Hemos firmado con el Govern de la Generalitat un Contrato Programa que garantiza la financiación básica del CRG hasta el año 2012. Ahora queremos conseguir una mayor participación del Gobierno Central en la financiación del CRG y estamos iniciando estrategias que nos permitan movilizar también financiación privada, como la que nos ha concedido la Fundación “la Caixa” para el programa internacional de doctorado “Regulación Genómica y Enfermedad”, o la Fundación Marcelino Botín que apoya nuestra investigación traslacional.

Cuando se consigan estos objetivos, el CRG se habrá convertido en uno de los mejores centros de investigación biomédica de Europa, capaz de atraer a Barcelona a los científicos más creativos y contribuir así a mejorar la calidad de vida de la sociedad que lo ha puesto en marcha”.

A punto de cumplir una década de vida, ¿dónde situaría al CRG hoy en España y el mundo?

“En España me parece que el CRG es un modelo que no tiene parangón. No hay todavía un centro en el campo de la biología con la amplitud de líneas de trabajo y la profundidad del CRG. Hay otros muy buenos, desde luego, pero hemos alcanzado un nivel que ni sospechaba cuando empezamos. Hasta el punto de que me doy cuenta de que yo ya le quedo pequeño al CRG. Yo lo dejaré en el 2010 y entonces vendrá alguien capaz de gobernarlo hacia el futuro. Actualmente el CRG creo que sólo se mide con algunos centros de Alemania, Gran Bretaña o Suecia. Y eso era impensable cuando empezamos”.

¿Qué rescata de todos estos años, de los esfuerzos por promover un proyecto y verlo crecer y madurar casi a ojos vista justo cuando las cosas, la materia con la que tenía que trabajar, entraba en un estado turbulencia, excitación y cambio?

“Hemos tenido la fortuna de que nos ha pasado esto mientras hacíamos el CRG. A otros institutos este salto de la biología puede haberles pillado con el paso cambiado, cuando ya tenían sus estructuras adecuadas y adaptadas a la biología anterior, lo cual les ha dificultado el cambiar porque ya estaban organizados a partir de otros paradigmas, con gente más asentada en ellos. A nosotros nos ha cogido cuando estábamos desarrollando el modelo y lo hemos podido hacer evolucionar, lo cual explica el salto que hemos dado. Teníamos un patrón como el EMBL y, en algunos aspectos, lo hemos sobrepasado. Estábamos en construcción, lo cual nos proporcionaba una mayor flexibilidad para adaptar el modelo a las nuevas tendencias. También es verdad que, desde el principio, nuestro enfoque apuntaba hacia la genómica y la epigenómica, hacia la biología postgenoma. Y nos parece que esto va a ser el motor del CRG en los próximos años”.

Los avances en la genómica y la proteómica tienen aplicaciones en campos industriales y económicos que hasta ahora han estado muy diferenciados entre sí. Pero si nos centramos en la medicina y la salud, ¿dónde pondría usted las marcas que, como se viene prometiendo desde hace unos años, modificarán nuestro concepto de la salud e incluso de nosotros mismos en cuanto seres vivos?

“En la medicina de prognosis. En el disponer de nuestra identidad genómica. Para lo cual es necesario inventar aparatos y dispositivos capaces de almacenar y gestionar esa información. Cuando alguien se ponga enfermo o requiera algún tipo de tratamiento, el disponer de su identidad genética le va a suponer un salto cuántico. Ahora funcionamos con una serie de indicadores que guían el diagnóstico, como por ejemplo si la albúmina está alta o el colesterol bajo. La identidad genómica te dará también esa información, más la del sustrato sobre el que ha evolucionado. Esto va a suceder bastante rápido y va a obligar a cambios notables en la mentalidad de médicos, pacientes y farmacéuticas, sobre todo para afrontar la problemática del tratamiento personalizado. Tendremos una medicina distinta, con una precisión que resulta difícil de imaginar, en la que primará más la ciencia que el arte”.

Y, en este contexto, ¿cuál es la punta de lanza de estos cambios?

“El proyecto importante del futuro es el de la epigenómica. Ahora se está discutiendo la elaboración del mapa del epigenoma y la medicina tendrá que descansar más en éste que en el del genoma, que es sólo su base. Esto es lo que va a cambiar nuestra comprensión de la biología. Y por eso se plantea lanzar ese superproyecto para tratar de cartografiar ese genoma plástico, el epigenoma. De hecho, el nombre que yo quería ponerle al CRG era Centro de

Regulación Epigenética. Pero en aquel entonces -hace una década- el término no se entendía bien y había que explicarlo constantemente. Pero ese debería haber sido su nombre”.

Usted concibió el CRG. Cuál ha sido la magnitud de desvío sobre lo que usted imaginó o soñó?

“Yo pensaba hacer un buen instituto de investigación, con algún que otro investigador extranjero y adquirir una cierta importancia en el contexto científico nacional. Lo veía factible. Pero lo que ha sucedido ha colmado mis expectativas. Ha habido un cambio notable en la sociedad, sobre todo en la sociedad catalana, que nos ha apoyado y respaldado mucho. Claro, si comparamos con lo que sucede en los países del norte de Europa, por ejemplo, todavía estamos muy atrás en el porcentaje del PIB dedicado a la investigación, pero el CRG ha disfrutado de un apoyo continuo que nos ha permitido sobrepasar los planes iniciales. Hemos conseguido atraer a gente nuestra y a extranjeros porque les hemos ofrecido unas instalaciones y un entorno altamente competitivo. Sí, se han cumplido mis sueños con creces. Y lo importante es que lo que ha sucedido no se trata de un fenómeno aislado. Es algo por lo que la sociedad y los políticos han apostado. Y este es el resultado”.





EPÍLOGO

El cruce de lo húmedo y lo seco

El objetivo de la invitación de Miguel Beato era convivir con los científicos durante un tiempo en un centro de investigación puntero, como el CRG, y compartir algo que queda muy lejos del mundanal ruido: las rutinas de los investigadores y los equipos de investigación, las formas en las que generan las ideas y las líneas de trabajo que, al cabo del tiempo, tras mucho esfuerzo y no poca ansiedad, producen los resultados que se encapsulan en fórmulas tales como “los avances de la ciencia”. El objetivo, pues, era desvelar cómo se producen esos avances, cuál es el contexto en el que ocurren y qué fuerzas se coaligan para conseguirlos. Este guión de la película de la ciencia es el que rara vez sale a la luz pública, porque lo importante suele ser el resultado, no el proceso, la simpleza del impacto en los medios de un único episodio y no la complejidad del conjunto de acciones que hace que las cosas avancen, o no. O no tanto como se dice en uno u otro sentido.

Desde este punto de vista, este apretado libro se ha quedado desde luego demasiado pequeño para una meta tan ambiciosa. En un centro de investigación como el CRG hay mucha gente, hay mucha renovación de los equipos humanos, hay mucha actividad endógena y una intensa turbulencia promovida por fuerzas exógenas, por los paladines de otras fortalezas que vienen a medir fuerzas en el fértil ejercicio de la confrontación de ideas. Ni da tiempo a conocerlos a todos, ni serviría de mucho porque entonces volvería a predominar el retazo por encima del bosquejo general. El cultivo de este último ha dejado una impronta en estas páginas: se cuentan muchas cosas que efectivamente no son de dominio público, pero que constituyen el receptáculo necesario donde bullen recursos de todo tipo, humanos, físicos, intelectuales, organizativos o financieros, para cocinar un centro como el CRG y engendrar resultados que efectivamente “hacen avanzar la ciencia”.

Todo esto no es más que la disculpa por no haber sacado a relucir a tanta gente interesante como la que se ha quedado camuflada entre las bambalinas de los laboratorios. Uno sospecha que quedan muchas pepitas de oro desparramadas por el centro, pero tratar de sacarlas todas a relucir es como perseguir El Dorado que ellos mismos buscan sin saber muy bien cuán cerca está la meta, si es que ésta existe: descender hasta la esencia de la vida en cada uno de sus fragmentos fundamentales para después reconstruirla y darle un cierto sentido a todo el recorrido.

Pero hay dos aspectos que se han revelado con inusitada importancia durante la visita y que quisiera reseñar. El primero de ellos es desde luego la omnipresencia de la tecnología. La biología abandera hoy, junto con otras ramas de la ciencia, una coalición entre ciencia y tecnología que torna casi imposible separar a una de la otra. Los mejores augures de hace quince años, basándose sobre todo en la capacidad científica de aquel entonces, no habrían imaginado ni hartos de lisérgico el salto espectacular que han experimentado las ciencias de la vida en apenas una década y los nuevos campos que han abierto gracias a la alianza con la tecnología. No se trata sólo de que las ciencias de la computación hayan jugado un papel esencial como propulsoras de los avances que se han registrado, sobre todo en la biología molecular y la genómica. Es que se han abierto nuevas áreas de experimentación que ha magnificado en órdenes de magnitud el frente de avance de la investigación. Junto al trabajo húmedo, tradicional, con cultivos de tejidos y trazas de seres vivos, ha irrumpido el trabajo seco, con números que explican procesos, crean y recrean contextos y permiten diseñar áreas de experimentación sin necesidad de “mojarse” los dedos (es un decir). El entorno digital es ahora tan importante como el físico, entendiendo ambos como esferas complementarias que pueden ofrecer las respuestas que se buscan.

Este cambio, ayudado desde luego por la rápida implantación de Internet, ha sucedido a tal velocidad que apenas ha dado tiempo a segmentarlo en generaciones. Las máquinas, los equipamientos avanzados, los ordenadores, han generado esta revolución en esta generación, la que todavía estaba en la universidad hace unos años y ha salido a batirse el cobre en España y el extranjero en las últimas dos décadas. El CRG es, en este sentido, un claro testimonio de este proceso de creciente hibridación entre ciencia y tecnología o, como algunos dicen, de la emergencia impetuosa de la tecno-ciencia en el campo de la biología y, más precisamente, de la genómica.

El otro aspecto destacable es la vocación de encontrarse con la sociedad. De hecho, la invitación de Miguel Beato se inscribe en un intento de aproximarse de manera diferente a esta compleja relación entre la actividad investigadora y la percepción social de la ciencia. Hasta ahora, los puntos de encuentro que permitían adquirir una idea de la actividad científica residían fundamentalmente en ámbitos tradicionales, industriales. Por una parte teníamos a los medios de comunicación, cuya dificultad para dar cuenta de un mundo cada vez más ancho y más ajeno les obliga a ejercitar un reduccionismo de la realidad que conspira contra su comprensión. La ciencia, en sus manos, en un evento de unos segundos y no hay mayor responsabilidad al respecto. Si el ciudadano quiere saber más, o lo quiere saber mejor, deberá buscarse los medios apropiados para ello. Por la otra, las modalidades de la conferencia, taller, encuentro, etc., donde se abordan los grandes temas de la ciencia, aunque vayan incorporando dinámicas cada vez más transversales siguen ancladas de todas maneras en la tradicional relación entre el que sabe y los que escuchan, entre uno que produce y expone conocimiento y una audiencia que consume lo exhibido y a la que, quizá, se le concede una breve oportunidad de expresarse.

El CRG está tratando de innovar en la comunicación. No es una tarea sencilla. Por lo pronto, adopta la actitud más evidente: salir del laboratorio y explicarse ante la sociedad, tratando de abrir el campo temático hacia intereses transversales que lo enriquecen. Aquí se presenta una gran oportunidad porque, como he explicado al principio del libro, la organización del CRG obliga a los científicos a aprender a comunicar y a desarrollar mecanismos de comunicación que debieran trascender los muros del centro. La relación con el público apunta no sólo a un ejercicio democrático imperativo para recabar el apoyo que necesita la actividad científica. Se refiere más bien a la calidad democrática de esa relación, para que su contenido se oriente no sólo a divulgar, sino a mejorar la comprensión que la sociedad debe tener de la naturaleza de los problemas que tendrá que afrontar de la mano de la ciencia.

Esto es y será cada vez más importante. Un centro como el CRG, como los que investigan en la esfera de la genómica y la biología molecular, trabajan sobre los componentes básicos de la vida. Y sus avances cambian nuestra forma de percibirla. Lo que sorprende es que pareciera haber una clara separación entre lo que se investiga y sus repercusiones sociales. Se puede decir que ese no es el objetivo de la ciencia, sobre todo cuando cada paso es, en realidad, parte de un proceso cuántico compuesto de muchos otros pasos aparentemente intrascendentes que desembocan en un resultado que trastoca las visiones y los valores que hasta ese momento eran prevalentes. De ahí que la relación con la sociedad requiera de un esfuerzo por parte de los centros de investigación que trascienda el mero mensaje tranquilizador o de lustre del prestigio.

Este libro es simplemente un peldaño que testimonia esta necesidad de que ciencia y sociedad se encuentren y de buscar el tono de un relato donde entendamos qué estamos haciendo, y por qué. Desde este punto de vista, esta larga visita al CRG ha sido una experiencia muy saludable, a pesar de que me haya dejado los bolsillos neuronales repletos de interrogantes. Pero sé que las respuestas no están allí, no sólo, sino sobre todo en el debate que la sociedad sea capaz de articular frente a los nuevos retos que plantea el vivir con nuestra identidad genómica en una tarjeta guardada en la billetera.



CRG^R

Centre
de Regulació
Genòmica

Centre de
Regulació
Genòmica





Sitios en Internet de las instituciones mencionadas en el texto

BRIC:	http://www.bric.ku.dk
BSC:	http://www.bsc.es
BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE:	http://www.bcm.edu
CARNEGIE MELLON UNIVERSITY:	http://www.cmu.edu
CBMSO:	http://www.cbm.uam.es
CeGen:	http://www.cegen.org
CERN:	http://www.cern.ch
CEXS:	http://www.upf.edu/cexs
CIC BioGUNE:	http://www.cicbiogune.com
CIPF:	http://www.cipf.es
CMIMA:	http://www.cmima.csic.es
CMR[B]:	http://www.cmr.bu
CNIO:	http://www.cnio.es
CREAL:	http://www.creal.cat
CRESIB:	http://www.cresib.cat
CRG:	http://www.crg.es
CSIC:	http://www.csic.es
DIUE:	http://www.gencat.cat/diue
DUKE UNIVERSITY:	http://www.duke.edu
EBI:	http://www.ebi.ac.uk
EMBL:	http://www.embl.de
EUROPEAN RESEARCH COUNCIL:	http://erc.europa.eu
EUROPEAN SYNCHOTRON RADIATION FACILITY:	http://www.esrf.eu
FUNDACIÓ "la Caixa":	http://www.fundacio.lacaixa.es
FUNDACIÓ GENOMA ESPAÑA:	http://www.gen-es.org
GENERALITAT DE CATALUNYA:	http://www.gencat.cat
HARVARD UNIVERSITY:	http://www.harvard.edu
HÔPITAL DES ENFANTS MALADES:	http://www.necker.fr
HOSPITAL DEL MAR:	http://www.parcshalutmar.cat/hospitals/hospital-del-mar/index.html
HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU:	http://www.santpau.es
ICIQ:	http://www.iciq.es
ICFO:	http://www.icfo.es
IDIBAPS:	http://www.idibaps.org
ICN:	http://www.nanocat.org
IGBMC:	http://www.igbmc.fr
IMIM:	http://www.imim.es
IMPPC:	http://www.imppc.org
INSTITUT DE RECERCA-HUHV:	http://www.ir.vhebron.net

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III: <http://www.isciii.es>
 IRBB: <http://www.irbbarcelona.org>
 JOHNS HOPKINS UNIVERSITY: <http://www.jhu.edu>
 KYOTO UNIVERSITY: <http://www.kyoto-u.ac.jp/en>
 LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN: <http://www.uni-muenchen.de>
 MAX PLANCK INSTITUTE FOR MOLECULAR GENETICS: <http://www.molgen.mpg.de>
 MAX PLANCK INSTITUTE OF MOLECULAR CELL BIOLOGY
 AND GENETICS: <http://www.mpi-cbg.de>
 MINISTERIO DE CIENCIA E INNOVACIÓN: <http://www.micinn.es>
 MIT: <http://web.mit.edu/>
 MRC: <http://www.mrc.ac.uk>
 NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH): <http://www.nih.gov>
 NEW YORK UNIVERSITY MEDICAL CENTER: <http://www.med.nyu.edu>
 PRBB: <http://www.prbb.org>
 PRINCETON UNIVERSITY: <http://www.princeton.edu>
 STANFORD UNIVERSITY: <http://www.stanford.edu>
 THE BABRAHAM INSTITUTE: <http://www.babraham.ac.uk>
 THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA: <http://www.chop.edu>
 THE INSTITUTE FOR GENOMIC RESEARCH (TIGR),
 actualmente THE J. CRAIG VENTER INSTITUTE: <http://www.jcvi.org>
 THE ROCKEFELLER UNIVERSITY: <http://www.rockefeller.edu>
 THE UNIVERSITY OF IOWA: <http://www.uiowa.edu>
 THE WELLCOME TRUST AND CANCER RESEARCH
 UK GURDON INSTITUTE: <http://www.gurdon.cam.ac.uk>
 UAB: <http://www.uab.es>
 UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA: <http://www.usc.es>
 UNIVERSITAT DE BARCELONA: <http://www.ub.edu>
 UNIVERSITÉ DE TOULOUSE: <http://www.univ-toulouse.fr>
 UNIVERSITY OF BOTSWANA: <http://www.ub.bw>
 UNIVERSITY OF CALIFORNIA: <http://www.universityofcalifornia.edu/>
 UNIVERSITY OF CALIFORNIA AT SAN DIEGO: <http://www.ucsd.edu>
 UNIVERSITY OF CAMBRIDGE: <http://www.cam.ac.uk>
 UNIVERSITY OF GENEVA MEDICAL SCHOOL: <http://medgen.unige.ch>
 UNIVERSITY OF WISCONSIN: <http://www.wisc.edu>
 UNIVERSITY COLLEGE LONDON: <http://www.ucl.ac.uk>
 UPF: <http://www.upf.edu>
 WEIZMANN INSTITUTE OF SCIENCE: <http://www.weizmann.ac.il>
 WELLCOME TRUST SANGER INSTITUTE: <http://www.sanger.ac.uk>

Personas y personalidades mencionadas en el texto y detalle de las páginas donde aparecen

Alonso, Pedro	7	Graf, Thomas	4, 17, 60, 61, 63, 73, 92, 95	Nomdedeu, Josep Fr.	51
Anderson, David	15	Groner, Yoram	96	Notredame, Cedric	4, 17, 38, 39
Antonarakis, Stylianos E.	96	Guigó, Roderic	4, 13, 35, 36, 37, 38, 42, 111	Patarroyo, Manuel	7
Aznar-Benitah, Salvador	4, 17, 55, 60, 62, 63, 92, 95	Helin, Kristian	51	Queralt, Josep	5, 102, 105
Bayés, Mònica	5, 78, 79, 80, 81	Himmelbauer, Heinz	5, 81, 82	Real, Paco	42
Beato, Miguel	7, 8, 31, 52, 55, 64, 67, 73, 77, 81, 86, 95, 96, 99, 109, 110, 111, 115, 116	Hood, Leroy	31	Reik, Wolf	96
Burchfield, Bob	13	Isalan, Mark	4, 64, 68, 69	Richter, Joel	42
Cámara, Francisco	38	Jäger, Johannes	64	Roberts, Richard	31
Camargo, David	5, 103, 105	Kandell, Eric	42	Rúbies, Xavier	5, 103, 105
Casaus, Cristina	5, 103, 105	Klug, Aaron (Sir)	68	Serrano, Luis	4, 13, 32, 65, 66, 67, 68, 70, 73, 77
Castellví, Josefina	7	Kouzarides, Tony	19, 96	Sharp, Philip	31
Chambon, Pierre	96	Lehner, Ben	17, 55, 64	Sharpe, James	4, 64, 68, 70, 71, 92
Cheung, Vivianne	18	Lligadas, Gloria	5, 103, 105	Shiekhattar, Ramin	4, 52, 53, 54, 55, 56
Church, George	29	López-Schier, Hernán	55, 92	Simon, Herbert	68
Claverie, Jean-Michel	38	Louis, Matthieu	64	Simons, Kai	96
Cohen, Steve	15	Malhotra, Vivek	4, 56, 57	Solé, Ricard	18
Cooper, Thomas	15	Manley, James	19	Sumoy, Lauro	78
Crick, Francis	25, 73	Marrodán, Marian	5, 99, 101, 105, 106	Sun, Tung-Tien	17
Darnell, Robert	96	Martín Caballero, Juan	92	Thomson, James	60, 63
Davidson, Beverly	96	Mas Colell, Andreu	8	Valcárcel, Juan	17, 27, 31
Del Pinto, Eva	5, 99, 102, 105	Mattaj, Iain	96	Venter, Craig	7, 35, 121
Di Croce, Luciano	4, 48, 49, 50, 51, 55, 95	Meder, Doris	5, 90, 91, 92	Vernos, Isabelle	17, 92
Dierssen, Mara	92	Mello, Craig	35, 37	Vives, Bruna	5, 99, 105
Einstein, Albert	24	Mendel, Gregor	24, 80	Wagner, Erwin	96
Estivill, Xavier	4, 46, 47, 78, 92, 95	Méndez, Raúl	4, 42, 43, 44, 92	Watson, James	25, 73
Feinberg, Andrew	28	Modolell, Joan	96	Weiss, Ron	18
Fire, Andrew	35	Molina, Henrik	5, 77, 84, 85	Wolpert, Lewis	18
Gingeras, Tom	37	Munnich, Arnold	96	Yamanaka, Shinya	60, 63
Gómez, Raúl	5, 89	Muñoz, Pura	55, 95	Young, Rick	19
Gosden, Richard	28	Navarro, Pilar	42	Zimmermann, Timo	5, 86, 87
		Noble, Denis	67		





Centro de Regulación Genómica

Edificio PRBB
Dr. Aiguader, 88
08003 Barcelona

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

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

Miembros del Patronato:



Generalitat de Catalunya



Institut adscrit a la

