

## DESAFÍO UNIVERSIDAD - EMPRESA

*Esta necesidad tecnológica forma parte del Concurso de Proyectos de I+D+i y/o consultoría en colaboración Universidad – Empresa “Desafío Universidad Empresa” 2021 organizado por la Fundación Universidades y Enseñanzas Superiores de Castilla y León.*

### TÍTULO DE LA DEMANDA TECNOLÓGICA A RESOLVER

#### Referencia:

NT34

#### Título de la demanda tecnológica propuesta

Nuevo sistema con microfluídica integrada para la maduración y seguimiento del embrión.

#### Acrónimo:

FERTICHIP.

#### Áreas de interés de la demanda tecnológica

(Principal) Salud y Calidad de Vida

#### Resumen:

A pesar de los avances alcanzados dentro del campo de la reproducción asistida, existe un amplio margen de mejora de las técnicas de cultivo in vitro de embriones. La principal razón es que éstas no han sufrido apenas modificaciones en la última década.

En estos momentos existe una demanda creciente por el desarrollo de nuevos dispositivos de cultivo in vitro que permitan trabajar en el laboratorio con microfluídica. La circulación de fluidos puede ser esencial para realizar distintas medidas cuantitativas de tipo no invasivo. Cabe mencionar que tanto la evaluación de calidad como la selección embrionaria, son todavía procedimientos que se basan en criterios morfológicos subjetivos y no en datos cuantitativos obtenidos de forma directa o indirecta de los embriones. El desarrollo tecnológico puede estar en la incorporación de nuevos dispositivos de micro-fluídica al cultivo embrionario que mejoren en estos aspectos y favorezcan la automatización del todo el proceso de cultivo. La principal razón es que dichos dispositivos se han desarrollado para otros tejidos y órganos y han demostrado su aplicabilidad en distintas tareas. Con este desafío se buscan grupos de Ingeniería Biomédica y de Microfabricación que puedan estar interesados en el diseño y fabricación de prototipo, que puedan ser validados para su empleo en Reproducción Asistida.

*PALABRAS CLAVE: Cultivo Embrionario, Sistemas de microfluídica, Reproducción Asistida, Diagnóstico no invasivo, Microfabricación.*

## DESCRIPCIÓN DE LA NECESIDAD DEMANDADA

### 1.- Descripción de la demanda tecnológica.

La infertilidad es una enfermedad que afecta a 186 millones de personas en el mundo, lo que representa el 15% de las parejas en edad reproductiva, aunque en ciertas áreas geográficas de Europa Central o China, estas cifras alcanzan el 30%. Por ello, es uno de los factores que contribuyen al descenso de la natalidad que, junto con el envejecimiento, son responsables del problema demográfico en la UE, constituyen uno de sus mayores desafíos, como recoge el programa H2020. El nacimiento de la primera niña a partir de un embrión obtenido por fecundación in vitro (FIV) en 1978 es uno de los mayores avances del siglo XX. Merecedor del premio Nobel de Fisiología 2010, abrió las puertas a las técnicas de reproducción asistida (TRA). En 2018 el 8.2% de los nacimientos en España tuvieron lugar mediante TRA. Dada la demanda, el campo ha experimentado una auténtica revolución, con el desarrollo de medios de cultivo específicos, métodos de crio-preservación, diagnóstico genético de enfermedades y sobre todo, la introducción de las técnicas de micro-manipulación, cruciales en casos de bajo recuento espermático. A pesar de ello, la manipulación y cultivo de los embriones tras la fecundación todavía se realiza manualmente. Queda también pendiente un mayor desarrollo de métodos eficaces de selección embrionaria, ya que a día de hoy, la clasificación de embriones en cultivo se realiza empleando criterios morfológicos que llevan implícito cierto grado de subjetividad. Aunque se han introducido mejoras como el uso de microscopios time-lapse o la aplicación de algoritmos, no existe un claro marcador morfológico, metabólico o factor que garantice la capacidad del embrión para dar lugar a un embarazo. Por ello, el desarrollo de nuevos sistemas de cultivo 3D fiables y automatizados tanto para monitorizar las distintas fases de FIV, como para permitir el diagnóstico no invasivo y la realización de medidas metabólicas de ovocitos y embriones, es un objetivo crítico en TRA. Mediante este desafío, pretendemos establecer colaboración con grupos de Ingeniería Biomédica radicados en Castilla y León con el objetivo de diseñar prototipos de dispositivos que permitan realizar estas medidas sin destruir embriones y automatizar los procesos de cultivo en el laboratorio de reproducción asistida.

### 2.- Antecedentes.

Tal y como se describe en el apartado anterior, los dispositivos de cultivo embrionario, no han sufrido grandes modificaciones durante los últimos años. En la práctica totalidad de los laboratorios y clínicas se emplean platos de cultivo de estándar para realizar la fecundación y el seguimiento de los embriones hasta su posterior transferencia al útero materno. En la mayoría de los casos, dichos platos de cultivo permiten la observación de los embriones al microscopio, pero no la monitorización de cambios metabólicos a tiempo real, que deben realizarse a posteriori mediante diversas técnicas de proteómica. Tampoco favorecen la detección de marcadores no invasivos in situ. Durante los últimos años, los avances en el campo de la

ingeniería tisular y los biomateriales, han permitido la aparición de distintas alternativas al cultivo tradicional. Una de las alternativas más destacadas es el empleo de técnicas de microfluídica en la fabricación de dispositivos de cultivo con materiales con propiedades muy distintas a los dispositivos tradicionales.

Los dispositivos de microfluidos conocidos como "Lab-on-a-chip" (LOC) han introducido mejoras sustanciales en el cultivo in vitro de diversos tipos celulares, permitiendo su control y análisis in situ, y reduciendo algunos de los inconvenientes de los sistemas tradicionales. Los LOC integran múltiples funciones en un solo dispositivo de reducido tamaño y permiten realizar complejos procesos de análisis y de microscopía con alta resolución espacio-temporal. Presentan claras ventajas en consumo de fluidos, control de las analíticas, paralelización y nivel de integración por su reducido tamaño. Una desventaja clave es el grado de miniaturización, ya que todos los procesos analíticos son más complejos que en los cultivos estándar de laboratorio. Cabe destacar que su uso en FIV ha comenzado a vislumbrarse recientemente, sobre todo para la mejora de los procesos de capacitación espermática. A pesar de ello, estos dispositivos pueden convertirse en una herramienta clave en el futuro de la reproducción asistida, ya que permiten mayor grado de automatización, reducción de costes, minimización de los errores por manipulación y sobre todo integrar técnicas de monitorización no invasiva en la rutina del laboratorio.

### **3.- Posibles enfoques del proyecto de investigación.**

Nuestro objetivo como empresa, es entrar en contacto con grupos de Bioingeniería Médica y de Microfabricación para diseñar prototipos de cultivo basados en microfluídica que permitan realizar el cultivo embrionario desde la fecundación, hasta el momento de su potencial transferencia (d5 - d6 de desarrollo). Pretendemos realizar un seguimiento a tiempo real del mencionado proceso y poner a punto un protocolo no invasivo para detección de stress oxidativo en embriones empleando técnicas avanzadas de microscopía de fluorescencia.

Los dispositivos de cultivo LOC, han demostrado ser muy útiles para estudiar determinados aspectos de la fisiología de órganos y tejidos. Además, su protagonismo como plataformas de testing de fármacos in vitro, es también cada vez mayor. De hecho, desde 2017, la "Food and Drug administration" americana (FDA), ha lanzado diversas iniciativas para financiar estudios con los dispositivos LOC, con el objetivo de que, en un futuro próximo, estos puedan reemplazar el uso de modelos animales para el desarrollo de fármacos y cosméticos.

Cabe mencionar que gracias a estos dispositivos se ha demostrado que la aparición de estrés oxidativo en distintos tejidos y células compromete su viabilidad, y estamos seguros de que la detección de dichos parámetros en los embriones durante su desarrollo, sin duda puede arrojar datos sobre la calidad embrionaria y por tanto, emplearse como un marcador de selección no invasivo.

#### 4.- Enfoques sin interés.

Nuestro interés no es mejorar los procedimientos actuales de las clínicas de reproducción asistida, sino explorar la implantación de la microfluídica en los mismos como un campo nuevo de acción del desarrollo tecnológico.

---

***Si desea remitir una propuesta de solución tecnológica (proyecto de investigación y/o consultoría) deberá enviar el formulario de participación (ANEXO II), descargable en [www.redtcue.es/desafio](http://www.redtcue.es/desafio) a una de las direcciones de correo electrónico que se indican en las bases del concurso antes del 22/11/2021.***

[Acceso a información general del concurso](#)