

Una manera de hacer Europa



BUENAS PRÁCTICAS

Operaciones Cofinanciadas

**"Desarrollo de una nueva técnica de TRA:
transferencia de huso materno".**

**Agencia para la Competitividad de la
Empresa (ACCIÓ)**

Programa Operativo de Cataluña

Fondo Europeo de Desarrollo Regional

Año 2017

Se presenta como Buena Práctica el Proyecto MST: "Desarrollo de una nueva técnica de TRA: transferencia de huso materno".

El proyecto se inscribe en la línea de actuación de procesos de investigación e innovación en las PYME (incluyendo sistemas de vales, procesos, diseño, servicios e innovación social), y más concretamente en la convocatoria de Núcleos de investigación industrial y desarrollo experimental destinada a cofinanciar proyectos que realicen actividades de investigación industrial y desarrollo experimental locales e internacionales. El organismo gestor de esta convocatoria es la Agencia para la Competitividad de la Empresa (ACCIÓ) del Departamento de Empresa y Conocimiento de la Generalitat de Catalunya.

Con este proyecto que desarrolla la empresa EMBRYTOOLS, se plantea una novedosa estrategia para evitar la transmisión de enfermedades mitocondriales y problemas de origen citoplásmico sin renunciar a tener hijos biológicos.

El proyecto se orienta a salvar una necesidad que no está actualmente cubierta. Hasta el momento, no existe ningún tratamiento que solucione el problema de la transmisión de enfermedades mitocondriales y las mujeres tienen que recurrir a los programas de ovodonación. Para ello en el proyecto se investiga, una novedosa técnica de enucleación de ovocitos en MII para la posterior transferencia del huso materno a otro ovocito enucleado. De este modo, se obtiene un ovocito que tendrá ADN nuclear materno (que daría lugar a un hijo biológico) y citoplasma donado (sano). Se trabaja con ovocitos de ratón para validar a nivel molecular, la efectividad y seguridad clínica.

Para llevar a cabo las investigaciones, se ha contado con el grupo de investigación del Dr. Wells (Universidad de Oxford). Este grupo de investigación es un grupo puntero en el Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP).

Este proyecto permitirá obtener suficientes evidencias para pedir la autorización al Comité Nacional de Ética y pasar al modelo humano.

El estudio en humanos se prevé llevar a cabo en una segunda fase para la cual se podrían formar alianzas estratégicas con otras empresas internacionales y recurrir a programas europeos.

Es un ejemplo claro de proyecto I+D con novedades a nivel mundial que permite posicionar a Embryotools como una empresa biotecnológica pionera en la investigación y desarrollo de técnicas y productos para mejorar los tratamientos de reproducción asistida en el sector de las industrias de la salud de Catalunya.

El proyecto MST ha sido cofinanciado por el PO FEDER de Catalunya 2014-2020, en el marco de la línea de ayudas "núcleos de investigación industrial y desarrollo experimental locales e internacionales", gestionada por ACCIO, que tiene por objetivo incentivar la realización de actividades de Investigación industrial i desarrollo experimental en los sectores estratégicos definidos en la estrategia RIS3 de Catalunya.

El proyecto supone un coste total y elegible de 188.768,75 euros y una ayuda FEDER de 68.353,17 euros. Los resultados de este proyecto ya han tenido repercusión en gran parte del sector de la embriología, por lo que clínicas, hospitales y centros de investigación han mostrado

especial interés en ampliar conocimientos en un campo tan nuevo como es el estudio la transferencia del huso materno (MST). También ha posicionado la empresa en este campo.

Esta operación se presenta como Buena Práctica porque cumple los criterios siguientes:

1. Elevada difusión entre los beneficiarios, los beneficiarios potenciales y el público en general

Se han realizado diferentes actividades de difusión del proyecto y sus resultados, manteniéndose en todas ellas las especificaciones correspondientes en materia de comunicación e identificación de operaciones cofinanciadas con el PO FEDER 2014-2020. Asimismo, se ha identificado correctamente en las instalaciones de la empresa el desarrollo de la actividad de I+D llevada a cabo con este proyecto:



Las acciones de difusión han sido concretamente:

- Se ha incluido publicidad en la página web de la empresa. La compañía ha incluido en el apartado de “Investigación y Desarrollo” de su página web una mención al proyecto, donde se hace constar la cofinanciación del FEDER y el apoyo recibido por la Generalitat de Catalunya a través de ACCIÓ <https://embryotools.com/es/research-and-development/>



- Difusión de resultados del proyecto en congresos y acciones de difusión de alcance internacional.

- **Congreso ESHRE** (European Society of Human Reproduction and Embryology), Julio, 2017, Ginebra - Abstract y poster - aproximadamente 10.000 asistentes

Pre-clinical validation of the meiotic spindle transfer technique in the mouse model
 Mestres, E.; Vanrell, I.; Garcia-Jimenez, M.; Calderon, G.; Costa-Borges, N.
 Embryotools, R&D center, Barcelona, Spain.

Introduction
 Mitochondrial replacement techniques have been proposed to avoid the inheritance of mutated mitochondrial DNA (mtDNA) to the offspring or, eventually, to treat infertility caused by ooplasmic defects. One of these techniques, meiotic spindle transfer (MST), is based on transferring the spindle from an affected oocyte into a previously enucleated healthy one. Recently, the world's first child has been born after performing MST. However, some safety concerns still remain about the usage of this technique, which should be addressed before its extended clinical application.

Materials & methods
 Firstly, reciprocal MST was performed between B6CBAP1 mouse oocytes (Video 1), prior to ICSI. Cytoplasmic carryover was estimated by volumetric measurements of karyoplasts. Spindle integrity was evaluated under fluorescence in control and reconstructed oocytes (Fig. 1). In a second series of experiments, MST was performed in NZB and B6CBAP1 mouse strains, transferring NZB spindles into enucleated B6CBAP1 cytoplasts. After ICSI, embryo development was compared between MST derived (NZB/B6CBAP1), control B6CBAP1 and control NZB groups. Total cell counts in blastocysts was assessed by fluorescence (Fig. 2).

Results
 Manipulation did not affect the structure of the meiotic spindles (Table 1). No differences were observed in survival after ICSI or blastocyst formation rates between control and reciprocal MST groups. However, blastocysts obtained after MST comprised a lower number of cells (Table 2).

Conclusions
 Our results indicate that MST can be successfully used to overcome embryo development arrest in the mouse model. This suggests that, if also proven true in humans, MST could become a valuable strategy to treat not only mitochondrial-inherited diseases, but also infertility problems caused by ooplasmic defects.

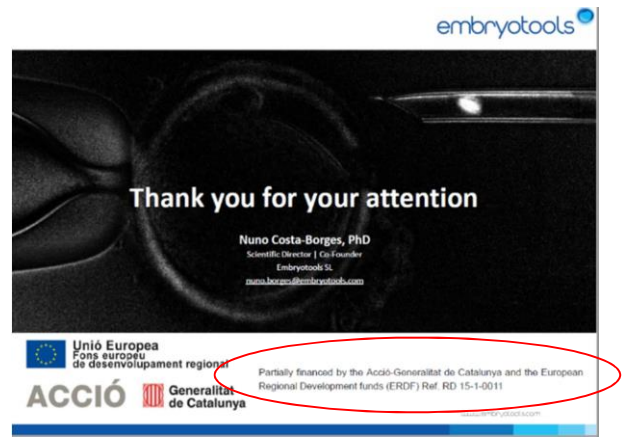
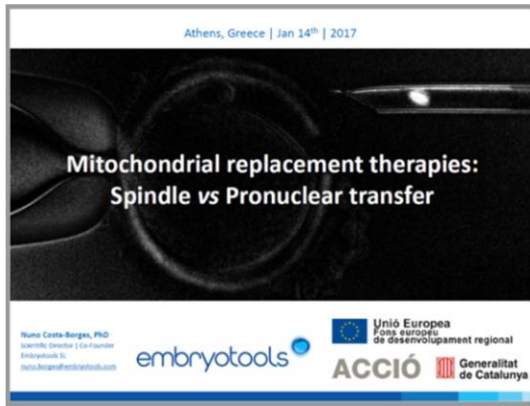
Acknowledgements
 This study was partly financed by Acció Generalitat de Catalunya and European Regional Development funds (ERDF) Ref. RD 16-1-0001

	Karyoplast's relative volume, mean ± SD (n)	Spindle structure integrity, % (n)
Control	N/A	100.0 (32)
MST	4.76 ± 2.87 (16)	100.0 (75)

	Survival after MST, % (n)	Karyoplasma complete fusion, % (n)	Survival after ICSI, % (n)	Blastocyst formation, % (n)	Total cell number, (mean ± SD)
Control (n=8)	N/A	N/A	99.4 (8)	87.1 (8)	193.9 ± 45.3*
MST (n=187)	99.3 (182)	99.0 (180)	91.0 (91)	89.0 (81)	169.3 ± 48.0* (p<0.0007)

Poster ESHRE – Difusión de resultados del proyecto donde se indica el apoyo recibido por la Unión Europea con el FEDER y por parte de ACCIÓ en la gestión.

- **Congreso ASRM** (Asociación Americana de la Infertilidad), octubre 2017, San Antonio, Texas (EEUU) - Abstract seleccionado para ponencia - aproximadamente 10.000 asistentes y competición por premio a mejor trabajo.
- **Congreso ASEBIR** (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción), noviembre 2017, Madrid - Abstract seleccionado para comunicación oral (seleccionada) - aproximadamente 1.000 asistentes
- **Difusión en certamen especializado internacional** (Atenas, noviembre 2107). Ponencia realizada por el investigador Dr. Nuno Costa-Borges (cofundador de Embryotools)



- Presentación del proyecto en la sesión de “kick off” de los proyectos aprobados en la convocatoria 2016 de la línea de subvenciones “Núcleos I+D” de ACCIO (línea de ayudas con la que en la convocatoria 2015, se ha subvencionado el proyecto con el FEDER).

Se ha presentado por parte de la empresa, el proyecto, su desarrollo y resultados como ejemplo de proyecto subvencionado con este programa de ayudas. Se muestra el proyecto como caso de éxito en su ejecución a los beneficiarios de la convocatoria 2016, con el objetivo de replicar en ellos el modo de ejecución que ha llevado a cabo Embryotools.

Núclis de Recerca Industrial i Desenvolupament
Experimental locals i internacionals. Convocatòria 2016
Sessió d'inici de projectes aprovats

ACCIÓ – Passatge de Gràcia, 129 – 08008 Barcelona, Sala d'Actes
13 de desembre de 2017

09.15h	Recepció dels Assistents
09.30h - 09.45h	Benvinguda Dra. Mariona Jorba, Directora de la Unitat d'Innovació Empresarial d'ACCIÓ
09.45h - 10.30h	Condicions d'atorjament de l'ajut i seguiment tècnic dels projectes Sr. Joan Comas, Gerent de l'Àrea de Projectes de R+D i Innovació d'ACCIÓ
10.30h - 10.50h	Comunicació i difusió dels projectes. • Normativa FEDER. Dra. Fina Sancho, Gerent de l'Àrea de Serveis Generals i Coordinació de Projectes Europeus d'ACCIÓ • Report ACCIO a la dècada en millors. Sr. Jaume Blauich, Responsable de Premis i Activació amb Mitjans d'ACCIÓ
10.50h - 11.30h	Experiència d'una empresa beneficiària d'un ajut Nucli 2015 Embryotools SL, Dr. David Rojas, CEO
11.30h - 11.20h	Turn obert de preguntes i resolució de dubtes
11.30h	Fi de Fete

ACCIÓ | Generalitat de Catalunya | Unió Europea Fons Europeu de Desenvolupament Regional

Experiència d'una empresa beneficiària d'un ajut Nucli 2015






En diversos medios de comunicación se difunde la noticia del éxito de este ensayo con una nueva técnica para evitar transmisión de enfermedades (La Vanguardia. Agencia EFE...)

2. Incorporación de elementos innovadores

El objetivo principal del proyecto es la investigación y desarrollo de una novedosa técnica mecánica de transferencia del huso materno en ovocitos murinos detenidos en la fase MII (Metafase II), así como evaluar su potencial como nueva técnica de TRA en los laboratorios clínicos de fecundación in vitro.

Al inicio del proyecto se habían dado los primeros pasos en la investigación sobre la transferencia del genoma nuclear utilizando ovocitos en MII, pero todavía quedaban muchas limitaciones que era necesario abordar. La realidad es que no existe una cura para los trastornos mitocondriales y los tratamientos disponibles sólo alivian los síntomas y retrasar la progresión.

Cuando se inició el presente proyecto no existía ninguna tecnología eficiente para realizar la transferencia del complejo cromosómico (huso meiótico-cromosomas) de ovocitos detenidos en Metafase II que consiguiese evitar la transmisión de las mutaciones en el DNA mitocondrial de las madres a sus hijos.

Con la ejecución del presente proyecto se ha conseguido desarrollar una innovadora técnica mecánica de transferencia del huso materno o meiótico en ovocitos murinos detenidos en la fase MII (Meiosis II) para afrontar los trastornos mitocondriales heredables, así como evaluar su potencial como nueva técnica de TRA en los laboratorios clínicos de fecundación in vitro. El desarrollo del presente proyecto sienta las bases para permitir dar el salto al modelo humano y ofrecer un nuevo tratamiento de TRA, para que tanto las mujeres afectadas por enfermedades mitocondriales como aquellas con problemas de infertilidad causada por defectos ovoplásmicos tengan la posibilidad de tener sus propios hijos biológicos sanos, evitando recurrir a un programa de donación de ovocitos.

3. Adecuación de los resultados obtenidos de la operación a los objetivos establecidos

Los resultados del proyecto MST se adecuaron perfectamente a los objetivos establecidos en el proyecto. Se han realizado las actividades y ensayos planificados y los resultados obtenidos permiten llegar a conclusiones de interés; en algunos casos ya se pueden identificar impactos en la innovación i el conocimiento (descritos en el apartado anterior) que corroboran esta adecuación de resultados obtenidos.

4. Contribución a la resolución de un problema o debilidad regional

Con este proyecto y los resultados obtenidos se sienta las bases para ofrecer un nuevo tratamiento de TRA, para que tanto las mujeres afectadas por enfermedades mitocondriales como aquellas con problemas de infertilidad causada por defectos ovoplásmicos tengan la posibilidad de tener sus propios hijos biológicos sanos, evitando recurrir a un programa de donación de ovocitos.

5. Grado de cobertura sobre la población a la cual va dirigido.

El enfoque y la tipología del proyecto lo hacen apto para que sea un tratamiento que se pueda ofrecer por todos los centros hospitalarios y destinado a todas las mujeres que se encuentren en estas circunstancias, sin excepción. Igualmente, la innovación en el tratamiento y sus beneficios repercuten de forma directa no sólo en la mujer, sino en el seno de la pareja que planifica mediante esta técnica el nacimiento de un hijo o hija biológicos, así como en la sociedad en general por lo que supone evitar la transmisión de ciertas enfermedades hereditarias.

6. Contribución de los principios horizontales (desarrollo sostenible, igualdad entre hombres y mujeres y principio de no discriminación) y de la normativa medioambiental.

El proyecto se ha desarrollado respetando las diferentes normativas comunitarias, estatales y autonómicas en políticas de género y de sostenibilidad ambiental.

Es un proyecto que desarrolla un tratamiento específico para las mujeres, que amplía las posibilidades de concebir hijos biológicos en las parejas.

7. Sinergias con otras políticas o instrumentos de intervención pública

Se han identificado programas de ayudas públicas internacionales a los cuales se podría acceder a partir de los resultados del presente proyecto.

Un ejemplo de la alineación del proyecto con los topics de interés del HORIZON 2020, dentro del Reto social es: “Salud, cambio demográfico y bienestar”. Este topic supone un desafío para mantener a la población envejecida activa, así como para aumentar el conocimiento sobre causas y mecanismos que provocan la pérdida de calidad de salud con la edad y la adquisición de enfermedades. En este sentido, el proyecto desarrollado por Embryotools cumple con creces estos objetivos planteados en el programa Horizon 2020, ya que amplía el conocimiento científico sobre cómo es posible sortear enfermedades heredables causadas por anomalías mitocondriales, ofreciendo de esta manera, alternativas que permiten aumentar la viabilidad gestante de mujeres limitadas reproductivamente.

Otro objetivo que se propone el programa europeo en este topic es mejorar la capacidad de monitorizar de una forma más precisa el avance de enfermedades en pacientes, así como el diagnóstico y tratamiento de las mismas.