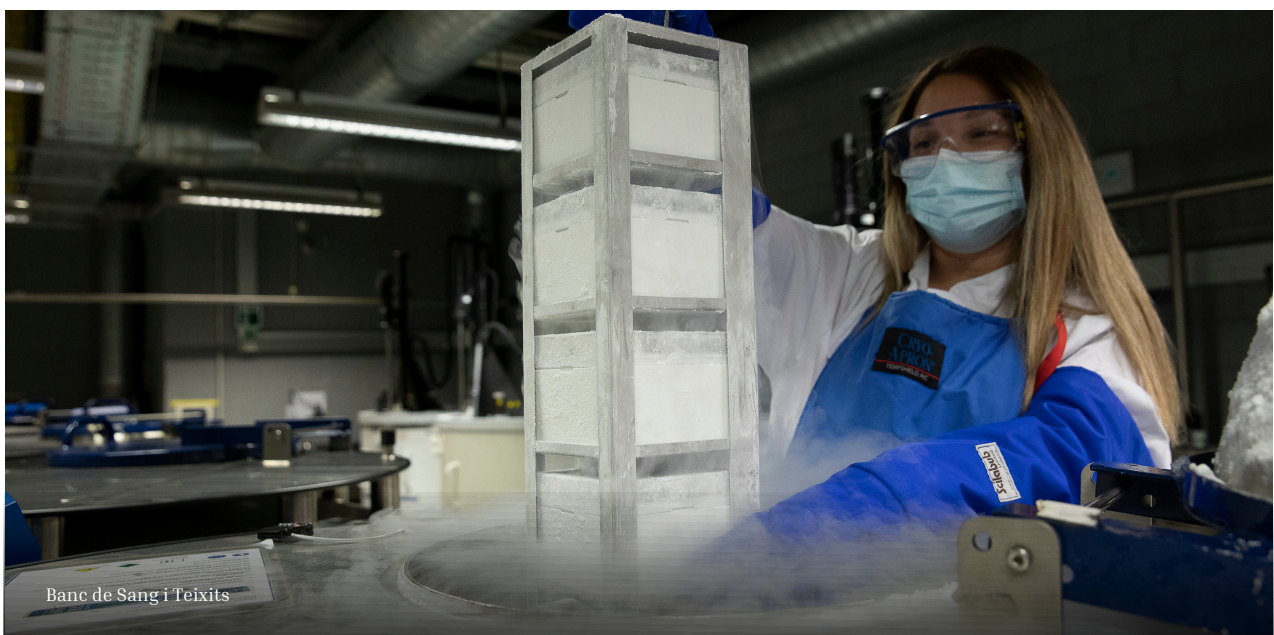


# BIORREACTORES DE UN SOLO USO: CLAVE EN LA PRODUCCIÓN CLÍNICA DE TERAPIAS CELULARES AVANZADAS

La fabricación de terapias celulares a gran escala exige procesos eficientes, seguros y regulados. En este contexto, los biorreactores de un solo uso ofrecen una solución prometedora para producir células madre mesenquimales con calidad clínica. El grupo RICORS-TERAV+ avanza en este camino con una estrategia que combina medios libres de suero, microcarriers optimizados y ajustes precisos del bioproceso.



## Víctor García Gragera

*Investigador predoctoral en el Laboratorio de Bioprocesos, Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), IQS-URL y en el grupo Bioprocessing for Advanced Cell Therapies (BACT), Banc de Sang i Teixits (BST)*

El desarrollo de terapias avanzadas basadas en células madre mesenquimales (MSCs) ha generado un gran interés en la medicina regenerativa e inmunoterapia. Sin embargo, la transición de la producción en el laboratorio a una fabricación



## Dr. Joaquim Vives Armengol

*Investigador senior, jefe del grupo BACT en el BST, investigador principal en Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) e investigador vinculado al Departament de Medicina de la UAB*

clínica escalable y conforme a Normas de Correcta Fabricación (NCF) sigue siendo un desafío. Afortunadamente, la posibilidad de adaptar plataformas automatizables basadas en biorreactores, ampliamente utilizadas en la producción de



## Dr. Martí Lecina Veciana

*Profesor titular del Departamento de Bioingeniería, Laboratorio de Bioprocesos, Grup d'Enginyeria de Materials (GEMAT), IQS-URL*

anticuerpos monoclonales y vacunas, permite obtener medicamentos celulares homogéneos con calidad clínica.

Los biorreactores de tanque agitado han emergido como la plataforma de cultivo celular más

prometedora debido a su facilidad de escalado, control preciso y alta productividad volumétrica.

Dado que las MSCs requieren superficies de adhesión para proliferar, se utilizan microcarriers (de poliestireno, dextrano o colágeno) que pueden ser porosos o no porosos, facilitando la carga celular. Su uso en biorreactores permite mantener las células en suspensión, favoreciendo la homogeneidad del cultivo, aunque plantea desafíos como el estrés por cizalla y la separación celular posterior.

El actual avance en bioprocesos ha impulsado la adopción de biorreactores de un solo uso (SUB), fabricados con polímeros aprobados por las autoridades sanitarias (p.ej. polietileno, poliestireno o polipropileno).

Estos sistemas eliminan el riesgo de contaminación cruzada, reducen los costos operativos al prescindir de limpieza y esterilización, y aceleran los tiempos de producción, facilitando así la transición de la investigación a la fabricación clínica.

### Estudio de caso: producción de MSCs en Biorreactores SUB

En nuestro grupo RICORS-TERAV+ (RD24/0014/0037), en colaboración BST e IQS, hemos optimizado metodologías para la producción de MSCs derivadas de la gelatina de Wharton del cordón umbilical (WJ-MSCs) en biorreactores de tanque agitado SUB, manteniendo su viabilidad y características propias. De dicha colaboración, se desprenden importantes

contribuciones, de las que cabe destacar las siguientes:

#### Comparabilidad planar vs SUB

Se demostró que las WJ-MSCs cultivadas en biorreactores mantenían atributos de calidad equivalentes a los cultivos en sistemas 2D, en cuanto a viabilidad, expresión de marcadores de superficie y capacidad inmunomoduladora. Esto reafirmó la ventaja de los biorreactores en términos de escalabilidad y control del proceso.

#### Eliminación del suero

Una de las claves para facilitar el éxito de la transferencia de las producciones con finalidad terapéutica siguiendo las NCF es el uso de medios libres de suero y componentes animales (XSFM).

Éstos minimizan riesgos de contaminación e inmunogenicidad al tiempo que mitigan el efecto de la variabilidad lote a lote sobre la robustez del proceso. Uno de los principales retos suele ser la transición de medios con suero (SCM), cuyo uso es típico en fases iniciales del desarrollo, a XSFM.

#### Microcarriers, medios de cultivo y mejora de la plataforma

A la vez que se llevaba a cabo esta importante transición de SCM a XSFM, se realizó una reevaluación de microcarriers, identificando combinaciones óptimas para mejorar la adhesión celular y la colonización de estos. Además, se ajustaron parámetros críticos como la velocidad de agitado durante el muestreo, volumen de trabajo e implementación de una segunda pala de propulsión para optimizar la productividad y fiabilidad del proceso sin comprometer el resultado final,

manteniendo la adhesión, la proliferación celular y la calidad del producto.

#### Estrategias de mejora del bioproceso

En base a los resultados obtenidos, se implementaron modificaciones clave, que incluyen:

- Optimización del proceso de siembra celular.
- Ajustes en la composición del medio y concentración de oxígeno disuelto (DO).
- Aumento de la densidad de microcarriers para intensificar la producción.
- Transición de operación en batch con recambio de medio a fed-batch, adaptada a las necesidades celulares.

Estas estrategias han permitido desarrollar un bioproceso más eficiente, adaptado a las exigencias de una producción libre de suero, asegurando mayor seguridad y consistencia en la fabricación de MSCs para su uso clínico.

### Futuro de la producción de MSCs en biorreactores

La evolución de biorreactores SUB, junto con el desarrollo de sensores desechables para monitoreo de DO y pH, continúa impulsando mejoras en la expansión de MSCs. A medida que la industria avanza hacia la automatización y el uso de sistemas cerrados, la adopción de estas tecnologías será clave para satisfacer la creciente demanda de terapias celulares avanzadas con altos estándares de seguridad, eficiencia y cumplimiento normativo. Esto permitirá procesos más escalables y reproducibles, fundamentales para su aplicación clínica a gran escala.