



TERAPIAS AVANZADAS EN RED: ARQUITECTURAS MODULARES CONECTADAS PARA UNA NUEVA GENERACIÓN DE PRODUCCIÓN

El desarrollo de terapias avanzadas, tanto autólogas como alogénicas, está cambiando los requisitos de ingeniería en los laboratorios biotecnológicos. A diferencia de los bioprocesos convencionales en la industria, estos procesos tienen una alta variabilidad biológica, una fuerte dependencia del material de partida y una complejidad operativa mucho mayor.

NATALIA SERRANO,
KAM en Celltoki.

En este contexto, no solo hay un cambio tecnológico, también hay un cambio conceptual. Detrás de cada proceso ya no se encuentra solo un producto, sino un paciente que espera una respuesta terapéutica ágil. Esta situación añade presión a los sistemas internos de los centros de producción de ATMPs, los cuales deben garantizar de forma consistente, robustez, rapidez, flexibilidad y reproducibilidad.

De scale-up a scale-out: un cambio de paradigma necesario

El modelo tradicional industrial basado en scale-up, que se centra en aumentar el volumen de un único proceso, está siendo poco a poco complementado por estrategias de scale-out (replicar unidades productivas para incrementar el rendimiento total de forma modular y distribuida).

En terapias celulares, la producción se orienta cada vez más hacia la ejecución simultánea de múltiples procesos independientes, asociados a distintos pacientes o líneas celulares. Este enfoque permite una respuesta más directa a la demanda clínica, pero también presenta nuevos retos en cuanto a control de proceso, trazabilidad, consistencia

entre lotes y cumplimiento normativo bajo estándares GMP. La necesidad de procesar múltiples tratamientos en paralelo, en un mismo espacio y con recursos limitados, exige arquitecturas de laboratorio muy diferentes a las tradicionales. La eficiencia ya no se mide solo en términos de volumen producido, sino en la capacidad de gestionar la complejidad de manera controlada, manteniendo la calidad del producto y reduciendo los tiempos de respuesta.

Diversidad tecnológica: una consecuencia de la complejidad biológica

El ecosistema tecnológico relacionado con las terapias avanzadas refleja directamente la complejidad de los sistemas biológicos que busca abordar. A diferencia de otros sectores no existe una tecnología dominante o un estándar único. En su lugar, hay una coexistencia de múltiples plataformas adaptadas a distintos tipos celulares y estrategias de cultivo.

En terapias CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) y NK (*Natural Killer cells*), por ejemplo, hay sistemas altamente integrados de circuito cerrado que pueden ejecutar múltiples



Tres ejemplos distintos de modularidad en un laboratorio de producción de terapias avanzadas.

etapas del proceso en un único entorno, incluyendo aislamiento, activación, modificación genética y expansión. Pero también existen otras plataformas que abarcan menos fases de este proceso, por ejemplo, solo transfección y expansión, a los que se suman los biorreactores de pequeño volumen basados en tecnología de tanque agitado (STR), que se utilizan principalmente para desarrollo y optimización, así como sistemas más simples basados en cultivo estático con alta aireación, que buscan reducir la complejidad operativa y coste, pero dependen de otros equipos accesorios en sala, como incubadores.

En el caso de las MSC (*Mesenchymal Stem cells*) en terapias alogénicas, las tecnologías de expansión se estructuran principalmente en torno a dos grandes enfoques según el tipo de agitación: sistemas STR o sistemas de agitación oscilatoria, pero también otros de cultivo alternativo. Los biorreactores STR, tanto en formato de tanque rígido como de bolsa flexible, permiten un control preciso de parámetros críticos en cultivo en suspensión y son ampliamente utilizados para escalado. Por el contrario, los sistemas de rocking motion, que usan agitación oscilatoria en bolsa flexible, ofrecen condiciones de baja cizalla adecuadas para las células más sensibles. Además, el uso de microcarriers permite trasladar cultivos adherentes a sistemas en suspensión, aumentando significativamente la superficie disponible, aunque esto agrega complejidad en fases posteriores como la recuperación celular. Estas tecnologías coexisten con

En la mayoría de las indicaciones, las terapias celulares oncológicas se administran cuando los tratamientos convencionales no son eficaces o en casos muy concretos. Cada día que transcurre durante la fabricación no es neutro: es tiempo que el tumor consume y sigue evolucionando, reduciendo la ventana terapéutica disponible.

estrategias de perfusión, retención celular y expansión en matriz, orientadas a maximizar la densidad celular y la productividad del proceso.

En iPSC (*induced Pluripotent Stem cells*), la complejidad es aún mayor debido a la sensibilidad de estas células a las condiciones del microentorno. En esta área se suelen encontrar biorreactores STR así como sistemas de lecho fijo basado en matrices tridimensionales para crecimiento adherente. También se emplean plataformas de casetes con flujo controlado, sistemas de fibras huecas para cultivo continuo y biorreactores de agitación suave diseñados para minimizar el estrés mecánico.

Como último ejemplo, las terapias basadas en TILs (*Tumor-Infiltrating Lymphocytes*) representan uno de los escenarios más exigentes desde el punto de vista técnico y operativo. El material de partida, obtenido directamente del tejido tumoral, es limitado, heterogéneo y difícil de procesar, lo que introduce una variabilidad significativa desde las etapas iniciales. Conseguir un producto celular de TILs para un paciente lleva casi dos meses desde la resección del tumor hasta la infusión de las células, y debe pasar por dos fases: una fase de expansión temprana (pre-REP) que es especialmente crítica y genera una alta tasa de fallo; y una fase de expansión (REP) caracterizada por requerir condiciones muy diferentes a otros procesos celulares que obstaculizan la estandarización y escalado. A esta complejidad se suma la escasa disponibilidad de material de partida, lo que limita el desarrollo y la validación de nuevas tecnologías.

En este contexto, el tiempo deja de ser una variable operativa para convertirse en un factor biológico determinante. En la mayoría de las indicaciones, las terapias celulares oncológicas se administran cuando los tratamientos convencionales no son eficaces o en casos muy concretos. Cada día que transcurre durante la fabricación no es neutro: es tiempo que el tumor consume y sigue evolucionando, reduciendo la ventana terapéutica disponible.

Este panorama deja claro que, en terapias avanzadas, es la biología la que define los límites y requisitos de la tecnología, no al revés.

Arquitecturas modulares: una respuesta a la complejidad

La coexistencia de diversas tecnologías y la necesidad de ejecutar procesos en paralelo están impulsando el desarrollo de nuevas arquitecturas de laboratorio basadas en principios de modularidad.

El concepto de laboratorio modular no se limita a un diseño físico; representa cambiar la forma de entender la producción, compartiendo protocolos, datos y éxitos en la operativa. Se trata de crear una red compuesta por sistemas relativamente pequeños, independientes, configurables y conectados entre sí. Aquí, la automatización y la digitalización facilitan la integración de distintas unidades de operación en un flujo de trabajo más eficiente, lo que reduce cuellos de botella y mejora la trazabilidad. El objetivo no es solo aumentar

En última instancia, el éxito de estas infraestructuras no se medirá solo por su rendimiento, sino por su capacidad para acercar estas terapias a los pacientes de forma más rápida, segura y accesible.

la capacidad de producción, sino también optimizar el uso de espacio, recursos y tiempo. Esto permite que múltiples terapias se desarrollen y produzcan simultáneamente en condiciones controladas. Este enfoque es especialmente importante en ambientes clínicos, donde la capacidad de respuesta y la fiabilidad del proceso afectan directamente el acceso del paciente al tratamiento.

Limitaciones actuales y perspectivas futuras

A pesar de los avances, las limitaciones de las terapias avanzadas no son únicamente tecnológicas, sino de modelo. El sistema actual está anclado a procesos altamente personalizados, fragmentados y todavía muy dependientes de intervención manual, con una integración limitada entre la obtención del producto biológico, la ingeniería de procesos y la toma de decisiones clínicas.

El cambio real viene de arquitecturas modulares distribuidas, donde la producción se organiza como una red de unidades conectadas, estandarizadas en sus operaciones críticas pero flexibles en su configuración. Este enfoque no solo incrementa la capacidad, sino que redefine la fabricación como una orquestación de procesos biológicos en paralelo.

La automatización y la digitalización pasan a ser el eje del sistema, generando datos continuos que permiten construir conocimiento acumulativo y avanzar hacia una estandarización progresiva de protocolos a nivel global. Esto abre la puerta a "bibliotecas vivas" de procesos y terapias, cada vez más reproducibles y automatizables.

En paralelo, la producción distribuida permite desacoplar la localización del paciente de la del proceso, algo crítico en terapias autólogas donde la logística condiciona el acceso.

Se trata de procesos muy personalizados, biológicamente complejos y clínicamente urgentes. En última instancia, el éxito de estas infraestructuras no se medirá solo por su rendimiento, sino por su capacidad para acercar estas terapias a los pacientes de forma más rápida, segura y accesible.