



CONTRIBUCIÓN DE LOS BIOBANCOS EN LAS BUENAS PRÁCTICAS DEL USO DE LÍNEAS CELULARES

La biotecnología ha emergido como un motor clave en la transformación de la industria farmacéutica, revolucionando la manera en que se descubren, desarrollan y producen los medicamentos. En un contexto donde las enfermedades complejas y los desafíos sanitarios globales son cada vez más retadores, la biotecnología ofrece soluciones innovadoras y efectivas.

ROCÍO AGUILAR QUESADA,

Responsable Técnico, Nodo Coordinador del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

PURIFICACIÓN CATALINA CARMONA,

Responsable del Área de Investigación y Servicios, Nodo Coordinador del Biobanco del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Uso y aplicaciones de las líneas celulares

Las líneas celulares humanas y de origen animal representan un modelo preclínico indispensable en la investigación biomédica moderna. Se trata de poblaciones celulares que han adquirido la capacidad de dividirse de manera indefinida en condiciones *in vitro*, ya sea de forma espontánea o inducida mediante procesos de inmortalización. Su uso ha permitido establecer modelos celulares ampliamente caracterizados, lo cual ha facilitado avances sustanciales tanto en la investigación básica como en la aplicada y traslacional, donde su utilidad se extiende al desarrollo de medicamentos, vacunas o pruebas de toxicidad ^[1]. A diferencia de los cultivos primarios, las líneas celulares establecidas ofrecen ventajas significativas en términos de estandarización, escalabilidad y manipulación genética, lo que las convierte en un modelo experimental ideal para explorar mecanismos celulares fundamentales, evaluar la seguridad de compuestos químicos o biológicos y desarrollar terapias innovadoras como las terapias avanzadas y terapias regenerativas posibilitando el desarrollo de otra disciplina muy prometedora como es la ingeniería de tejidos.

Así, en investigación básica las líneas celulares han sido clave para explorar mecanismos celulares fundamentales bajo condiciones controladas como el estudio de procesos celulares y moleculares, análisis genómico y proteómico, modelos de enfermedades (cáncer, trastornos neurodegenerativos o enfermedades metabólicas), estudios de interacciones celulares y dinámica intracelular. En investigación aplicada, las líneas celulares han sido herramientas destacadas en áreas como la farmacología, toxicología, biotecnología y medicina regenerativa, y se han venido utilizando ampliamente para el desarrollo y evaluación de fármacos, pruebas de toxicidad, producción de proteínas terapéuticas (como anticuerpos monoclonales o insulina) y generación de vacunas ^[2]. Gracias a que permiten modelar enfermedades humanas y estudiar mecanismos de resistencia y facilitan la ingeniería de tejidos, han contribuido significativamente al avance de terapias innovadoras y al diseño de estrategias clínicas más eficaces.

Por otro lado, la disponibilidad de las líneas celulares, así como la relativa facilidad de manipulación y simplicidad de los equipos necesarios para su uso, sumado a su gran número de aplicaciones, animan a muchos grupos de investigación a optar por estos modelos

experimentales siendo ampliamente utilizados en una gran variedad de estudios. Sin embargo, el acceso a líneas celulares de una fuente no fiable o mediante el intercambio no regulado entre laboratorios puede dar lugar a la utilización de líneas celulares incontroladas de calidad incierta. Además, la posibilidad de utilizar las líneas celulares como un recurso inagotable mediante múltiples pases puede contribuir a esta situación descontrolada, cuya principal amenaza es la falta de reproducibilidad y fiabilidad de los resultados de la investigación. Es por este motivo que han surgido diferentes iniciativas para promover la calidad y seguridad de las líneas celulares animando a laboratorios, instituciones de investigación, revistas y editoriales, y agencias financiadoras a desarrollar políticas que promuevan la reproducibilidad en la investigación biomédica [3-5], en el marco de la implementación de medidas más amplias para combatir la falta de reproducibilidad científica [6].

Buenas prácticas y estándares de calidad

El cumplimiento de altos estándares de calidad es fundamental para toda buena práctica científica, y es esencial para asegurar la reproducibilidad, fiabilidad, credibilidad, aceptación y aplicación adecuada de los resultados obtenidos. Dichos estándares son de especial aplicación a los laboratorios de cultivos celulares. La calidad de un laboratorio ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como la exactitud, fiabilidad y puntualidad de los resultados analíticos notificados [7]. Pero para que todos los aspectos del funcionamiento del laboratorio garanticen la calidad, se debe abarcar en un sistema de gestión de la calidad la estructura organizativa y los procesos y procedimientos. En esta línea, y para dar respuesta al aseguramiento de la reproducibilidad del trabajo con modelos *in vitro* basados en células, se propusieron las Buenas Prácticas de Cultivo Celular, (*Good Cell and Tissue Culture Practice, GCCP*) [8].

El objetivo de las GCCP es establecer principios para la estandarización e implementación de prácticas en el cultivo de células y tejidos incluyendo las líneas celulares, sirviendo de guía a laboratorios de investigación, revistas científicas y organismos de financiación y reduciendo la incertidumbre en el desarrollo y la aplicación de procedimientos y productos de cultivo de células y tejidos animales y humanos. Las GCCP se desarrollaron inicialmente para definir estándares mínimos en el cultivo de células y tejidos en entornos de trabajo e investigación *in vitro* debido a la limitada aplicabilidad en este contexto de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), complementando y facilitando la implementación de prácticas relacionadas con la aplicación de los



pilares de las BPL sobre organización, documentación y requisitos técnicos [9]. El cumplimiento de las GCCP es esencial para la planificación, realización, control y registro independientemente de la naturaleza del cultivo o aplicación posterior, y, en consecuencia, se revisan periódicamente para incorporar nuevas tecnologías y enfoques celulares. Las GCCP se basan en los siguientes seis principios operativos:

- **Principio 1:** Conocimiento del sistema de cultivo celular *in vitro* y de los factores relevantes que podrían afectarlo. Incluye la determinación de la identidad, pureza y estabilidad e integridad funcional del cultivo.
- **Principio 2:** Gestión y aseguramiento de la calidad de todos los materiales, equipos y métodos, y de su uso y aplicación, con el fin de mantener la integridad, validez y reproducibilidad de cualquier trabajo realizado.
- **Principio 3:** Documentación de la información necesaria para trazar los materiales y métodos utilizados, permitir la reproducibilidad del trabajo y que el usuario lo comprenda y evalúe.
- **Principio 4:** Establecimiento y mantenimiento de medidas adecuadas para proteger a las personas y al medio ambiente de posibles peligros.
- **Principio 5:** Cumplimiento de las leyes y reglamentos pertinentes y de los principios éticos.
- **Principio 6:** Provisión de formación y capacitación relevante y adecuada de todo el personal, para promover un trabajo de alta calidad y seguridad.

Papel de los biobancos

Los biobancos y bancos de células son infraestructuras de soporte a la investigación biomédica para la distribución regulada de material biológico de alta calidad y sus datos asociados. La actividad de los biobancos garantiza la calidad y la accesibilidad a muestras biológicas en el marco de instalaciones autorizadas y acreditadas [10]. Los biobancos son fundamentales en el campo de la biotecnología y la investigación biomédica al permitir la conservación sistemática y el suministro

de muestras biológicas de alta calidad. Su importancia, por tanto, radica en garantizar la integridad, reproducibilidad y trazabilidad de las muestras, facilitando el desarrollo de diagnósticos, terapias personalizadas y productos farmacéuticos innovadores ^[11]. Del mismo modo, los bancos de células certifican la calidad y la trazabilidad de los productos celulares procesados y almacenados, tanto para el Banco de Células Maestro (*Master Cell Bank, MCB*) como para el Banco de Células de Trabajo (*WCB, Working Cell Bank*) ^[12], comprometidos con los principios de GCCP. Adicionalmente, los bancos de células tienen un papel no sólo en relación a la calidad y seguridad del material de investigación sino también en el cumplimiento de la normativa de aplicación, así como en la formación del personal investigador usuario del mismo, en el marco de contribuir a una ciencia ética y reproducible.

Por otro lado, la importancia de los bancos de células en biotecnología y en la industria farmacéutica es crítica, ya que forman la base de la producción de productos biológicos seguros, eficaces y reproducibles. Son importantes ya que garantizan la consistencia del producto generado, asegurando que el producto final (proteína, anticuerpo, vacuna, etc.) sea idéntico en calidad y características. También preservan la identidad genética, con una criopreservación adecuada, caracterizaciones periódicas y control del número de pases, garantizando que las células mantengan su genoma original y sigan produciendo el bioproducto deseado con eficiencia y consistencia ^[13, 14]. Además, mantienen una rigurosa seguridad y trazabilidad ya que las líneas celulares son exhaustivamente evaluadas (esterilidad, autenticidad), reduciendo el riesgo de contaminación ^[15] y diseñando a partir siempre del mismo banco de células un proceso de producción estandarizado y optimizado, lo cual mejora la eficiencia y reduce costes.

Sin embargo, si bien se han elaborado y publicado directrices y guías internacionales para el uso de líneas celulares, incluyendo estándares de calidad, y a pesar de la actividad de los bancos de células para apoyar estas iniciativas, son necesarios más esfuerzos para promover mejores prácticas con el fin de su implementación en los laboratorios y contribuir así a la reproducibilidad y credibilidad de los resultados experimentales derivados de su utilización.

Referencias

1. Arends, B., et al. "Animal and Cellular Models of Human Disease." *The Journal of Pathology*, vol. 240, no. 4, 2016, pp. 397–398. Wiley Online Library, doi:10.1002/path.4662. PubMed.
2. Wurm, Florian M. "Production of Recombinant Protein Therapeutics in Cultivated Mammalian Cells." *Nature Biotechnology*, vol. 22, no. 11, Nov. 2004, pp. 1393–1398. doi.org/10.1038/nbt1026.
3. Babic, Zeljana et al. "Incidences of problematic cell lines are lower in papers that use RRIDs to identify cell lines." *eLife* vol. 8 e41676. 29 Jan. 2019, doi:10.7554/eLife.41676
4. Souren, Nicole Y et al. "Cell line authentication: a necessity for reproducible biomedical research." *The EMBO journal* vol. 41,14 (2022): e111307. doi:10.15252/embj.2022111307
5. Weiskirchen, Sabine et al. "A Beginner's Guide to Cell Culture: Practical Advice for Preventing Needless Problems." *Cells* vol. 12,5 682. 21 Feb. 2023, doi:10.3390/cells12050682
6. Munafò, Marcus R et al. "A manifesto for reproducible science." *Nature human behaviour* vol. 1,1 (2017): 0021. doi:10.1038/s41562-016-0021
7. Sistema de Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio: manual. I.Organización Mundial de la Salud. ISBN 978 92 4 354827 2
8. Pamies, David et al. "Guidance document on Good Cell and Tissue Culture Practice 2.0 (GCCP 2.0)." *ALTEX* vol. 39 (2022): 30-70. doi:10.14573/altex.2111011
9. Hartung, Thomas et al. "Good Cell Culture Practice. ECVAM Good Cell Culture Practice Task Force Report 1." *Alternatives to laboratory animals: ATLA* vol. 30,4 (2002): 407-14. doi:10.1177/026119290203000404
10. Corradi, Antonella et al. "The Regulatory Landscape of Biobanks In Europe: From Accreditation to Intellectual Property." *Current genomics* vol. 26,1 (2025): 15-23. doi:10.2174/0113892029313697240729091922
11. Colwill, M., Baillie, S., Pollok, R., & Poullis, A. (2024). Biobanks and biomarkers: Their current and future role in biomedical research. *World Journal of Methodology*, 14(4), 91387. doi:10.5662/wjm.v14.i4.91387
12. Steeg, Rachel et al. "EBISC best practice: How to ensure optimal generation, qualification, and distribution of iPSC lines." *Stem cell reports* vol. 16,8 (2021): 1853-1867. doi:10.1016/j.stemcr.2021.07.009
13. Sokiran, E. G., et al. "Cytogenetic Analysis of Chinese Hamster CHL V 79 Cells and Human Mesenchymal Stem Cells after Long Term Cryopreservation." *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 25, no. 3, 2024, p. 1467. doi:10.3390/ijms25031467.
14. Kuleshova, L., et al. "Cryopreservation Strategies for Maintaining Genome Integrity in Long-Term Cell Banking." *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, vol. 61, no. 1, 2025, pp. 29–40. doi:10.1007/s11626-025-01027-0.
15. Zheleznyakova, G. Y., et al. "STR Genotyping of Long Term Cryopreserved Human Cell Lines to Confirm Identity and Stability." *Journal of Translational Genetics and Genomics*, vol. 6, no. 2, 2025, Article ID jtgg.2025.08, doi:10.20517/jtgg.2025.08.