



BIORREACTORES “DE SOBREMESA” COMO INFRAESTRUCTURA CRÍTICA PARA NANOMEDICINA BASADA EN PROTEÍNAS RECOMBINANTES: SOBERANÍA DE BIOPROCESO EN PEQUEÑOS LABORATORIOS

En la última década, el término “nanobots” se ha popularizado para describir tecnologías terapéuticas de alta precisión. Sin embargo, en la práctica biofarmacéutica avanzada, el “comportamiento inteligente” rara vez procede de un robot autónomo, sino de arquitecturas biomoleculares programables: anticuerpos, enzimas, proteínas de unión, péptidos funcionales, dominios sensibles a pH/ROS, o proteínas de fusión que actúan como módulos de reconocimiento, activación y entrega. La mayoría de estas funciones dependen de proteínas recombinantes bien caracterizadas y consistentes entre lotes.

PABLO GOÑI AGUINAGA,
Fundador y CEO de Allbiotech.

La literatura y la prensa sectorial han tratado ampliamente la intensificación de cultivo celular (p. ej., perfusión y retención celular) y el auge de los bioterapéuticos proteicos, generalmente en contextos industriales o CDMO. También es frecuente ver noticias sobre biorreactores de gran volumen orientados a GMP y fabricación. Sin embargo, queda menos explorado —y aquí está el ángulo diferencial— el papel de los biorreactores compactos y altamente instrumentados como infraestructura habilitadora para que pequeños laboratorios aceleren tecnologías de nanomedicina “*protein-driven*” con un enfoque de soberanía de bioproceso: controlar internamente la generación de lotes de proteína recombinante para iterar rápido, reducir variabilidad y proteger el conocimiento.

La tesis: en nanomedicina, la función nace en el bioproceso

En plataformas avanzadas de nanomedicina (nanopartículas funcionalizadas, conjugados fármaco-proteína, “*switches*” proteicos, vectores biomiméticos o sistemas de targeting), el rendimiento terapéutico depende de variables que no se resuelven solo con diseño molecular: plegamiento correcto, estado oligomérico, patrones de

glicosilación (si aplica), microheterogeneidad, agregación y propensión a degradación. Estas propiedades, a su vez, dependen del contexto de expresión y del historial de proceso (pH, oxígeno disuelto, estrés por agitación/cizalla, alimentación, temperatura, osmolalidad y acumulación de metabolitos).

En otras palabras: la proteína puede estar “bien diseñada” en silico, pero su desempeño real —unión a receptor, estabilidad en suero, inmunogenicidad funcional, cinética catalítica, eficiencia de conjugación o comportamiento de liberación— queda condicionado por el bioproceso. Por eso, disponer de biorreactores propios no es solo “producir más barato”: es producir mejor, más reproducible y más rápido, lo cual tiene un impacto directo en la tasa de aprendizaje del laboratorio.

Por qué esto es especialmente relevante para pequeños laboratorios

Los pequeños labs suelen operar con tres restricciones estructurales:

1. **Ciclos de iteración lentos** al depender de terceros (proveedores de proteína, CRO/CDMO, core facilities con colas).



2. **Variabilidad** entre lotes cuando la proteína se adquiere externamente o se produce con protocolos manuales poco controlados.

3. **Pérdida de IP tácita:** el aprendizaje fino de proceso (condiciones que “hacen funcionar” una proteína) queda disperso o fuera.

Este escenario contrasta con la narrativa más habitual de la industria (perfiles industriales, perfusión intensificada, o escalas de cientos de litros). El argumento central aquí es que un biorreactor compacto, bien instrumentado, permite a un pequeño laboratorio operar como una “micro-planta de I+D” con disciplina de proceso suficiente para sostener investigación puntera.

Ventajas técnicas concretas de tener biorreactores propios

A continuación, se conectan beneficios operativos con implicaciones científicas (las que realmente importan en tecnologías “nanobot-like”).

A. Control funcional del producto (calidad por diseño a escala de laboratorio)

El control de pH y DO (oxígeno disuelto) no es un lujo: modula rutas metabólicas, estrés oxidativo, acumulación de subproductos y estado redox, afectando plegamiento y agregación. En expresión microbiana, cambios de DO y

alimentación alteran la relación crecimiento/expresión e inducen cuerpos de inclusión; en sistemas eucariotas, pH y osmolalidad influyen en glicosilación y procesamiento. Un biorreactor con control cerrado y registro continuo permite construir un mapa “proceso → calidad” que luego se traduce en mayor reproducibilidad funcional.

B. Iteración acelerada: de semanas a días

Las tecnologías de nanomedicina basadas en proteínas rara vez se resuelven a la primera: se prueban variantes de dominio de unión, *linkers*, mutaciones puntuales, fusiones, etiquetas y condiciones de conjugación. Si cada variante exige subcontratación o lotes externos, el *throughput* cae drásticamente. Con biorreactores internos, el laboratorio puede ejecutar ciclos rápidos: DoE de condiciones de inducción/alimentación, microajustes de pH/temperatura, y comparación de “calidad funcional” con ensayos *downstream*.

C. Reproducibilidad y trazabilidad: el “antídoto” contra falsos positivos

En nano-bio, los efectos suelen ser sutiles: variaciones pequeñas en agregación o carga superficial pueden cambiar biodistribución o afinidad aparente. Si la proteína de partida cambia entre lotes, se generan falsos positivos/negativos.

Un biorreactor con registro de parámetros habilita trazabilidad suficiente para correlacionar resultados

biológicos con condiciones de cultivo, reduciendo ruido experimental.

D. Independencia táctica frente a CDMOs (y preservación de IP)

Externalizar es razonable en etapas tardías, pero en etapas tempranas es habitual cambiar de dirección semanalmente. El bioproceso interno minimiza fricción contractual, protege know-how y evita que el conocimiento de condiciones críticas quede fuera del equipo.

E. Escalado racional y transferencia tecnológica más limpia

Aunque un pequeño laboratorio no fabrique en GMP, puede generar un "dossier de proceso" con historial de parámetros y justificación de condiciones. Esto facilita transferencia a CDMO cuando llegue el momento, alineando con enfoques de QbD y reduciendo retrabajos.

Qué hace "científico" el salto de un cultivo manual a un biorreactor instrumentado

Muchos labs producen proteínas recombinantes con matraces agitados. El cambio cualitativo al biorreactor no es solo la automatización, son tres capacidades:

1. **Medición y control:** pH/DO/temperatura con lazos cerrados.

2. **Estrategias de alimentación:** *batch vs fed-batch* (y perfusión en contextos de cultivo celular, si aplica).

3. **Registro granular:** datos continuos que permiten análisis de causa-efecto.

Esto convierte la producción de proteína en un experimento de ingeniería de proceso, no en "cocina de laboratorio". Y esa diferencia es la que sostiene tecnologías avanzadas, donde el rendimiento depende de micropropiedades del biomaterial.

Marco práctico para pequeños laboratorios: "PAT-lite" sin sobrerregulación

Un error común es asumir que, si no se puede operar como GMP industrial, no merece la pena instrumentar. En realidad, para I+D, una aproximación eficaz es un "PAT-lite" (*Process Analytical Technology* simplificado):

- registrar pH, DO, temperatura y agitación;
- estandarizar inóculo/medio/inductor;
- definir criterios de cosecha (OD, tiempo, consumo de sustrato si se monitoriza);
- y usar un set mínimo de CQAs (*Critical Quality Attributes*) *downstream*: SDS-PAGE densitométrico, SEC para agregación, endotoxinas si el destino es celular, y un ensayo funcional (unión/actividad).

Con esto, el laboratorio obtiene la ventaja que más importa: consistencia funcional y aprendizaje acelerado, sin pretender replicar toda la carga documental industrial.

Conexión explícita con "nanobots": proteínas como módulos de direccionamiento y activación

En la práctica, muchos sistemas llamados "nanobots" se comportan como nanotransportadores o nanodispositivos cuya selectividad está mediada por biomoléculas. Ejemplos típicos:

- nanopartículas funcionalizadas con ligandos proteicos para targeting;
- proteínas sensibles al microambiente tumoral (pH/enzimas) para activación localizada;
- proteínas de fusión como "adaptadores" entre nano-plataforma y diana biológica.

En todos ellos, la proteína no es accesorio: es el módulo de reconocimiento/actuación. Si el lab controla internamente su producción recombinante, controla el "software bioquímico" del sistema.

Impacto económico y estratégico: el ROI real es velocidad + credibilidad

El beneficio financiero directo (coste por miligramo) es importante, pero en I+D el ROI dominante suele ser:

- reducir tiempo a resultado (publicación, patente, prueba preclínica);
- mejorar la credibilidad (reproducibilidad, datos trazables);
- aumentar el valor de transferencia (paquete de proceso más sólido para partners).

En un contexto donde el mercado de bioterapéuticos proteicos es amplio y las capacidades de fabricación se consideran estratégicas, la internalización temprana del bioproceso puede convertirse en una ventaja competitiva tangible.

Conclusión

Para pequeños laboratorios farmacéuticos y de nanomedicina, los biorreactores compactos no deben verse como "equipos de producción", sino como infraestructura científica: una plataforma que convierte la generación de proteínas recombinantes en un proceso controlado, trazable e iterativo.

Mientras que muchas publicaciones y artículos sectoriales se centran en estrategias industriales (p. ej., perfusión e intensificación) o en escalas grandes, el enfoque de soberanía de bioproceso a escala de I+D posiciona al pequeño laboratorio en un terreno sorprendentemente competitivo: más velocidad experimental, menos variabilidad y mayor control del conocimiento que hace funcionar —de verdad— las tecnologías avanzadas que el marketing llama "nanobots".