UNA TERAPIA CELULAR PERSONALIZADA CON CAPACIDAD OSTEORREGENERATIVA

La terapia basada en células madre estromales/mesenquimales (MSC) modificadas con GPS para mejorar su tráfico al hueso promete revertir la pérdida ósea en la osteoporosis. El estudio en fase 1 realizado en 10 pacientes con osteoporosis de alto riesgo en el Hospital Virgen de la Arrixaca en Murcia, y liderado por miembros de RICORS/TERAV+, establece por primera vez la seguridad y viabilidad de la administración intravenosa de MSC humanas modificadas por glicoingeniería (exofucosiladas), y proporciona evidencias de que las MSC derivadas de la médula ósea de personas mayores con osteoporosis conservan su capacidad osteorregenerativa.

TERAV.

Una única infusión intravenosa de células madre mesenquimales de la médula ósea modificadas para llegar hasta el hueso se asocia a una reducción del 94% de las fracturas por fragilidad en mujeres con osteoporosis avanzada. El resultado procede de un ensayo clínico de fase 1 desarrollado por un equipo de investigadores españoles y estadounidenses y publicado en la revista científica *Cell*. El estudio demuestra por primera vez en humanos la seguridad de esta estrategia y aporta resultados que apuntan a una posible capacidad regeneradora del tejido óseo. Antes de recibir la terapia, las pacientes sufrían de media más de una fractura cada dos años; tras el tratamiento, esa frecuencia se redujo a prácticamente cero. Además, también se ha registrado un aumento significativo de la densidad mineral ósea volumétrica y del área de tejido óseo, y una mejora sostenida en los marcadores bioquímicos de formación ósea.

El ensayo es fruto de la colaboración entre el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA) y el Miami Veterans Affairs Medical Center (Estados Unidos) y ha contado con la participación de investigadores de la Universidad de Murcia (UMU) y del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) y de grupos académicos de la Red de Terapias Avanzadas (TerCel-TeraV Plus) del ISCIII. El trabajo integra la experiencia de distintos equipos en terapia celular, producción de medicamentos avanzados, reumatología y evaluación clínica y biológica de la osteoporosis.

> El estudio, publicado en la revista *Cell*, demuestra por primera vez en humanos que una única infusión intravenosa de células madre modificadas para dirigirse al hueso es segura y muestra resultados prometedores en mujeres con osteoporosis avanzada.

"Estos resultados suponen un cambio filosofía terapéutica: pasamos de tratar la osteoporosis con fármacos que requieren adherencia de por vida a una terapia regenerativa de una sola administración con células vivas", explica el doctor Robert Sackstein, autor principal del estudio y director del Programa de Glicobiología Traslacional del Miami Veterans Affairs Medical Center.

La osteoporosis es una enfermedad silenciosa que afecta a una de cada tres mujeres mayores de 50 años y provoca aproximadamente 10 millones de fracturas al año en todo el mundo. En esta enfermedad se produce un desequilibrio entre las células que destruyen el hueso y las que se encargan de formarlo y repararlo. Mientras



los osteoclastos, responsables de la destrucción de la masa ósea, mantienen su actividad, los osteoblastos, encargados de construir y reparar el tejido óseo, disminuyen notablemente su función particularmente en mujeres menopáusicas. Este desequilibrio provoca una pérdida progresiva de masa ósea y aumenta el riesgo de sufrir fracturas por fragilidad. Cuando estas aparecen, también pueden afectar de forma importante a la movilidad y a la calidad de vida de las personas afectadas, además de generar un impacto social y económico en el sistema sanitario.

Los tratamientos convencionales se basan principalmente en medicamentos que reducen la destrucción del hueso o estimulan su formación. Su administración requiere tratamientos prolongados y, en algunos casos, puede acarrear efectos secundarios acumulativos y dificultar la adherencia de las pacientes. Frente a este modelo de administración farmacológica continuada, la investigación plantea una estrategia basada en la medicina regenerativa de dosis única: utilizar las propias células de la paciente para estimular la formación de nuevo tejido óseo mediante una única infusión.

Para conseguirlo, los investigadores modificaron las células madre mesenquimales obtenidas de la médula ósea de las propias pacientes antes de administrarlas por vía intravenosa. Esta modificación en los azúcares de la membrana celular funciona como un "GPS" que ayuda a las células a encontrar el hueso. Las células madre mesenquimales pueden dar lugar a los osteoblastos, las células encargadas de formar y reparar el tejido óseo; por lo que parece lógico utilizarlas por vía intravenosa para tratar la osteoporosis, una enfermedad ósea generalizada. El problema de la administración por vía intravenosa es que estas células no tienen de forma natural una capacidad suficiente para dirigirse hacia la médula ósea.

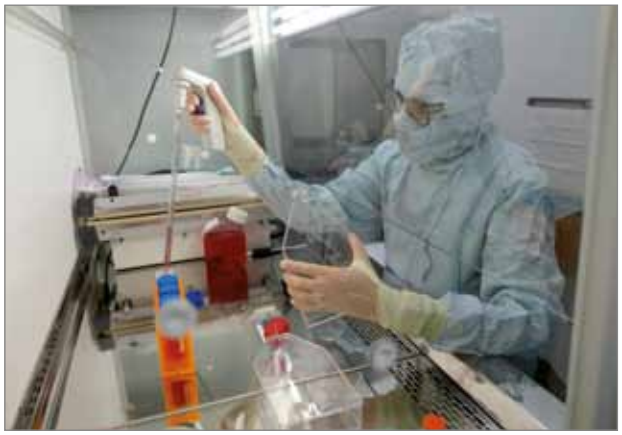
Para superar esta dificultad, los investigadores utilizaron una técnica de ingeniería de azúcares denominada exofucosilación enzimática. El procedimiento añade de forma temporal un azúcar, la fucosa, a una glicoproteína de la superficie de las células y crea una estructura artificial denominada HCELL. Esta estructura facilita que las células se adhieran al endotelio de los vasos sanguíneos de la médula ósea y puedan entrar en el tejido óseo. La modificación no altera el material genético de las células y desaparece progresivamente después de cumplir su función.

"Es como colocar un 'GPS transitorio' en la superficie de la célula para dirigirla hacia el hueso", añade Ana M. García-Hernández, coautora del estudio y responsable de la producción celular en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Una vez que la modificación desaparece, las células mantienen su capacidad para contribuir a la formación de nuevo tejido óseo.

Los resultados del ensayo muestran una reducción del 94% en la incidencia de fracturas por fragilidad durante los dos años posteriores a la infusión. El estudio también detectó un aumento significativo del área de tejido óseo y de la densidad mineral ósea volumétrica, así como una mejora sostenida de los marcadores relacionados con la formación de hueso.

El ensayo incluyó a diez mujeres de entre 51 y 72 años con osteoporosis avanzada y al menos una fractura por fragilidad. Todas recibieron una única infusión de células madre extraídas de su propia médula ósea, cultivadas y modificadas mediante exofucosilación. El objetivo principal del ensayo era evaluar la seguridad del tratamiento y se ha demostrado ninguna de las pacientes presentó acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento durante un seguimiento medio de seis años.

Los investigadores también observaron una reducción de las fracturas, mejoras en distintos parámetros relacionados



con la formación de hueso y una disminución del dolor y de la discapacidad. Las biopsias realizadas antes del tratamiento y 120 días después mostraron un aumento significativo del área de tejido óseo. La mayoría de las pacientes también refirió una mejoría del dolor, con reducciones significativas en distintos momentos del seguimiento.

Uno de los resultados que abre nuevas preguntas para la investigación tiene que ver con la edad de las pacientes. El estudio indica que las células madre mesenquimales obtenidas de mujeres con osteoporosis avanzada conservan su capacidad regenerativa. El hallazgo resulta especialmente relevante porque cabría esperar que el envejecimiento y la propia enfermedad afectaran a la capacidad funcional de estas células.

"Estos resultados indican que las células mesenquimales de pacientes con osteoporosis conservan su capacidad regenerativa y que una única infusión podría producir efectos que se mantienen durante años", señalan José María Moraleda y Luis Linares, coautores principales del estudio e investigadores de los Servicios de Hematología y Reumatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Los investigadores subrayan, no obstante, que estos resultados deberán confirmarse en estudios controlados con un número mayor de pacientes.

Diseño de un nuevo ensayo clínico más amplio para 2027

El estudio, cuyas conclusiones han sido publicadas por la revista *Cell* y referenciadas por *Nature* por su trascendencia, constituye un primer paso en esta línea de investigación; ya que hasta ahora solo se habían podido demostrar resultados en ensayos in vitro y con animales. Los logros se han obtenido en un ensayo clínico de fase 1 con solo diez pacientes y sin grupo control, por lo que todavía no permite determinar la eficacia del tratamiento de manera concluyente. Además, los investigadores no pudieron rastrear directamente el recorrido de las células después de la infusión, ya que actualmente no existe un método validado que permita seguir de forma fiable células humanas tras su administración.

> La investigación es fruto de la colaboración entre el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia y el Miami Veterans Affairs Medical Center, cuenta con la participación de investigadores de la Universidad de Murcia y el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB).

El equipo de investigación trabaja ya en el diseño de un nuevo ensayo clínico más amplio, que está previsto que comience a lo largo de 2027 y que permitirá estudiar la terapia en un grupo mayor de mujeres de más de 50 años. De manera escalonada, los investigadores plantearán ensayos multicéntricos que incorporen más hospitales, pacientes y países, con varios cientos de participantes.

El estudio constituye, además, un ejemplo de colaboración multidisciplinar dentro del sector público. El desarrollo de la terapia celular y su administración a las pacientes se llevó a cabo en el seno del grupo de investigación de Hematología y Terapia Celular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA); la fabricación del medicamento bajo normas GMP correspondió a la Plataforma Sala Blanca del IMIB (instituto gestionado por la FFIS); y el reclutamiento, seguimiento y evaluación clínica de las pacientes estuvieron a cargo del Servicio de Reumatología del HCUVA, que forma parte del equipo investigador del ensayo junto con otras instituciones académicas de la Red Española de Terapias Avanzadas (TerCel-TeraV plus) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), que financió gran parte del ensayo.

Referencias

• Moraleda JM, Linares LF, Garcia-Bernal D, et al. Glycocalyx-edited mesenchymal stem/stromal cell therapy in advanced osteoporosis. Cell. 2026. DOI: 10.1016/j.cell.2026.08.017

• Comentario en Nature: https://www.nature.com/articles/d41586-026-02828-3