

M-CAT: PROPUESTA DE MÉTODO ULTRASÓNICO DE IMAGEN PARA LA DETECCIÓN DE MICROMETÁSTASIS

Daniela A Cano-Torrecillas MD^a, Andrés E Palomares-Villarreal^b

^aUANL, Monterrey Nuevo León, danytorrecillas95@gmail.com

^bITESM, Monterrey Nuevo León, palomaresv.ae@gmail.com

RESUMEN

El diagnóstico temprano del cáncer micrometastásico continúa siendo un reto clínico debido a la limitada sensibilidad de los métodos convencionales de imagen para detectar lesiones menores de 2 mm.

El presente trabajo propone el desarrollo de un método ultrasónico de imagen denominado M-CAT destinado a detectar el movimiento de nanopartículas magnetizadas unidas a anticuerpos monoclonales para la detección temprana de micrometástasis incipientes.

Se realizó una revisión analítica de literatura científica sobre técnicas de detección ultrasónica y magnética de nanopartículas, así como sobre los distintos tipos de conectores utilizados para su conjugación con anticuerpos monoclonales dirigidos a mutaciones *hotspot* del gen p53.

Con base en la integración de datos reportados en la literatura, se discute la viabilidad física y biológica del método, destacando los parámetros que podrían optimizar su sensibilidad para la detección de micrometástasis incipientes.

El método M-CAT se plantea como una propuesta teórica innovadora que combina el ultrasonido con el magnetismo para el diagnóstico no invasivo del cáncer micrometastásico, con potencial para mejorar la detección temprana y la precisión en el seguimiento oncológico.

Palabras claves: ultrasonido; micrometástasis; anticuerpos; nanopartículas; conectores

ABSTRACT

Early diagnosis of micrometastatic cancer remains a clinical challenge due to the limited sensitivity of conventional imaging methods for detecting lesions smaller than 2 mm.

This work proposes the development of an ultrasonic imaging method named M-CAT designed to detect the movement of magnetized nanoparticles bound to monoclonal antibodies for the early detection of incipient micrometastases.

A systematic review of scientific literature was conducted on ultrasonic and magnetic nanoparticle detection techniques, as well as on different types of linkers used for their conjugation with monoclonal antibodies directed against p53 hotspot mutations.

Based on the integration of data reported in the literature, the physical and biological feasibility of the method is discussed, highlighting the parameters that could optimize its sensitivity for detecting incipient micrometastases.

The M-CAT method is presented as an innovative theoretical proposal that combines ultrasound and magnetism for the non-invasive diagnosis of micrometastatic cancer, with the potential to improve early detection and precision in oncological monitoring.

Key words: ultrasound; micrometastasis; antibodies; nanoparticles; linkers

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una de las principales problemáticas de salud pública a nivel mundial y constituye la segunda causa de muerte a nivel global^[1]. Su diagnóstico en etapas avanzadas, particularmente en etapa IV o metastásica, conlleva consecuencias catastróficas para el paciente, siendo responsable de más del 90% de las muertes asociadas a esta enfermedad^[2]. Esta alta mortalidad está asociada a la dificultad para detectar micrometástasis en fases tempranas, cuando las células tumorales comienzan a diseminarse, pero aún no son visibles mediante los métodos de imagen convencionales.

Esta limitación diagnóstica evidencia la necesidad de desarrollar nuevas estrategias capaces de identificar micrometástasis, permitiendo intervenir antes de que la enfermedad progrese hacia estadios clínicamente irreversibles. En este contexto surge M-CAT, un método ultrasónico de imagen propuesto para mejorar dicha sensibilidad diagnóstica.

Los métodos de diagnóstico por imagen actuales, como la Tomografía Computarizada (CT) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), presentan limitaciones clave. La CT ofrece una alta resolución espacial de 0.5 mm y un tiempo de medición rápido (1 s), pero su sensibilidad es baja a nivel molecular y utiliza radiación ionizante. Por otro lado, PET proporciona la alta sensibilidad necesaria para el diagnóstico molecular con un tiempo de medición de 1 minuto, a costa de una baja resolución espacial (4 mm) y a la exposición a radiación ionizante^[11].

Por su parte, el ultrasonido (US) es no ionizante, pero su uso para imagen molecular profunda es limitado, ya que el requerimiento de bajas frecuencias para aumentar la penetración conlleva una pérdida de resolución y bajo contraste que dificulta la distinción de estructuras pequeñas^[12]. Finalmente, la Imagen de Partículas Magnéticas (MPI) emerge como una alternativa prometedora, proyectando alta sensibilidad y una resolución espacial por debajo de 1 mm. Además, MPI es no ionizante y eficiente en tiempo de medición (< 0.1 s), superando las restricciones de radiación y velocidad de la CT y PET, al tiempo que iguala su capacidad de resolución o sensibilidad, respectivamente. Sin embargo, es un método que implica diversos retos tecnológicos de equipo y posee alto riesgo de daño en tejidos por daño térmico^[11,12].

p53 es el gen más frecuentemente mutado en todos los tipos de cáncer, presentando alteraciones genéticas en más del 50% de los tumores humanos. La mayoría de estas

mutaciones se localizan en el dominio central de unión al ADN, el cual abarca aproximadamente 200 aminoácidos y concentra cerca del 80% de las mutaciones identificadas en p53^[15]. Las mutaciones en este dominio, conocidas como mutaciones hotspot, conducen generalmente a la pérdida de las funciones normales del p53 de tipo silvestre, entre ellas la supresión tumoral y la capacidad de respuesta a daños genómicos. Dado el papel multifuncional de p53 como guardián del genoma, su inactivación altera procesos celulares esenciales como la apoptosis, la senescencia, el arresto del ciclo celular y el metabolismo, contribuyendo así a la progresión tumoral y la resistencia terapéutica^[15].

Frente a las limitaciones de las técnicas de imagen convencionales, incluyendo la resolución anatómica limitada del ultrasonido, la ausencia de capacidad de detección molecular en la tomografía computarizada y el alto costo y exposición a radiación asociados al PET, surge la necesidad de desarrollar métodos más sensibles, seguros y accesibles.

En este contexto, se propone M-CAT como una alternativa innovadora que combina las ventajas de la MPI y del ultrasonido, integrando la capacidad de detección magnética del movimiento de nanopartículas magnetizadas unidas a anticuerpos monoclonales dirigidos a mutaciones *hotspot* del gen p53, con la resolución espacial y disponibilidad clínica de la ecografía.

MARCO TEÓRICO

En el estudio de Hwang *et al.* [15], los anticuerpos monoclonales se desarrollaron como herramientas altamente específicas para reconocer las formas mutantes de la proteína p53 derivadas de mutaciones puntuales en el gen TP53. Estas alteraciones estructurales, generadas por sustituciones de un solo aminoácido en el dominio de unión al ADN, producen epítomos conformacionales únicos que pueden ser detectados inmunológicamente. Para diseñar estos anticuerpos, los autores construyeron inmunógenos peptídicos definidos que incorporaban las mutaciones R175H, R248Q y R273H dentro de la proteína portadora TrxA con el objetivo de presentar el epítomo mutante en una conformación estable y accesible. Los hibridomas generados tras la inmunización de ratones fueron cribados mediante ensayos ELISA diferenciales, comparando la reactividad frente a p53 mutante y p53 de tipo silvestre. Solo fueron seleccionados aquellos clones con alta afinidad por la conformación mutante específica y sin reactividad cruzada con la proteína no mutada. Los anticuerpos obtenidos mostraron unión selectiva a las proteínas p53 mutantes en lisados celulares y tejidos tumorales, validada por western blot e inmunohistoquímica. Este enfoque permitió aislar anticuerpos monoclonales de alta precisión conformacional, capaces de distinguir alteraciones derivadas de un solo cambio genético puntual, con aplicaciones potenciales en diagnóstico, caracterización tumoral y desarrollo de herramientas de imagen molecular dirigidas a mutaciones específicas de TP53^[15].

Se han desarrollado líneas de investigación alternativas de técnicas utilizando ultrasonido e imanes^[7,8,9,10], para eliminar los límites ingenieriles prácticos de cintilladores utilizados en estudios de imagen PET y localización de nanopartículas.

El diagnóstico de imagen a través de MPI es un método nuevo con una resolución espacial estimada $<1 \text{ mm}^{[11]}$. Su funcionamiento toma ventaja del paramagnetismo, propiedad de un material que lo caracteriza por su respuesta de atracción ante campos magnéticos externos debido a la alineación de momentos magnéticos internos. La alineación está sujeta a un máximo, límite de saturación, el cual es característico del material^[9]. MPI consiste en la localización de nanopartículas debido a las respuestas magnéticas inducidas por un campo magnético externo^[9,12].

Por otro lado, el US integrado en la detección de desplazamiento de tejido –como el movimiento inducido por la respuesta magnética de nanopartículas– permite su uso como un método de imagen de alta sensibilidad en profundidad. Esta integración se materializa en una técnica de imagen que combina el principio de MPI con US, denominado ultrasonido magneto-motriz pulsado (pMMUS), la cual supera los límites de sensibilidad y atenuación del US tradicional^[12]. pMMUS aumenta el contraste al distinguir tejido en movimiento (sitio de micrometástasis) y tejido sano, así como la profundidad al detectar indirectamente las nanopartículas^[12].

Se ha demostrado la funcionalidad del empleo de nanopartículas para estudios de imagen. Poseen gran biocompatibilidad, respuesta magnética y una función prometedora en la detección activa de la localización de anticuerpos monoclonales unidos a células micrometastásicas^[9,10,11,12]. En particular, las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro tienen un rol crucial en MPI por su alta saturación magnética y baja histéresis, remanencia de magnetización, además de no poseer un riesgo tóxico^[11].

El estudio realizado por Zhao *et al.* [16] describe conjugados de anticuerpo y fármaco citotóxico como modelo de terapia dirigida, unidos a través de enlaces cuyo diseño determina la estabilidad del conjugado en circulación y la liberación eficiente del agente terapéutico en el sitio tumoral. Estos enlaces actúan como puentes moleculares que permiten unir químicamente ambos componentes manteniendo su funcionalidad, por lo que su diseño es crucial, ya que determina la biocompatibilidad y la preservación de la actividad biológica del anticuerpo^[16]. Los enlaces más comunes incluyen los de tipo hidrazona, disulfuro, peptídico y tioéter y se clasifican principalmente en escindibles y no escindibles. Los escindibles dependen de condiciones fisiológicas, tales como pH ácido, actividad de proteasas o alta concentración de glutatión para liberar el fármaco, mientras que los no escindibles forman enlaces covalentes estables que requieren la degradación del anticuerpo para liberar la carga.

Basados en la información descrita por Zhao *et al.* [16], se consideró que los principios utilizados en los conjugados de anticuerpo y fármaco pueden aplicarse teóricamente al diseño de M-CAT, sustituyendo la carga citotóxica por nanopartículas magnetizadas. De este modo, la selección del tipo de enlace se plantea como un factor determinante para garantizar la estabilidad del conjugado anticuerpo-nanopartícula, su biocompatibilidad y la preservación de la actividad del anticuerpo durante el proceso de detección ultrasónica propuesta en este modelo.

METODOLOGÍA

La metodología empleada se basó en una revisión bibliográfica dirigida, orientada a identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre mutaciones TP53, anticuerpos monoclonales específicos, estrategias de conjugación con nanopartículas y principios físicos de técnicas de imagen.

Los criterios de inclusión incluyen publicaciones científicas revisadas por pares relacionadas con p53, mutaciones puntuales y desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos; estudios que describieron técnicas de conjugación utilizando conectores compatibles con anticuerpos monoclonales; artículos que abordan principios de imagen por ultrasonido o detección magnética; trabajos publicados en inglés o español entre 2005 y 2025, disponibles en texto completo. Por otro lado, los criterios de exclusión incluyen fuentes sin revisión por pares, patentes o resúmenes de congresos sin datos metodológicos; estudios no relacionados directamente con la detección molecular o imagen biomédica; publicaciones centradas exclusivamente en tratamiento farmacológico oncológico. Durante la revisión, nuestros criterios de eliminación incluyeron estudios que, a pesar de cumplir parcialmente los criterios de inclusión, presentaban falta de información metodológica suficiente, inaccesibilidad al texto completo, ausencia de relación directa con los objetivos teóricos de M-CAT y procedencia de fuentes no oficiales o no indexadas, como sitios web sin revisión académica o páginas de tipo comercial.

Se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica en revistas médicas y biomédicas de tecnologías de imagen y de síntesis de anticuerpos para la detección de sitios de micrometástasis. La información biomédica y biológica disponible condujo al desarrollo del fundamento teórico del método propuesto, el cual se basa en la integración de la técnica de imagen de pMMUS y los hallazgos reportados sobre anticuerpos monoclonales dirigidos a mutaciones *hotspot* del gen p53 [12, 15].

RESULTADOS

Se ha demostrado la alta capacidad de pMMUS como un método de imagen debido a la superación de límites del ultrasonido convencional de contraste y profundidad, así como de la impracticidad del equipo necesario para desarrollar MPI y riesgos de daño en tejido. Las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPIOs) tienen capacidad de formar uniones a través de conectores para formar agentes de localización de micrometástasis con anticuerpos monoclonales.

El método propuesto consiste en una orientación selectiva a través de la conjugación de anticuerpos a la superficie de las nanopartículas, asegurando su acumulación en el sitio de micrometástasis. Una vez el periodo de acumulación se cumpla, la detección será efectiva con la generación del campo magnético y empleo de ultrasonido.

El método de imagen propuesto se encuentra desarrollado a nivel teórico basado en bibliografía existente. La siguiente fase consistirá en validación experimental de unión de nanopartículas de óxido de hierro y de anticuerpos monoclonales a través de conectores,

validación experimental *in vitro* e *in vivo* del comportamiento de las nanopartículas bajo condiciones ultrasónicas y magnéticas controladas, así como de la unión específica de los anticuerpos monoclonales a las mutaciones hotspot del gen TP53, con el fin de confirmar la selectividad y estabilidad del reconocimiento molecular propuesto en el modelo teórico.

CONCLUSIONES

M-CAT se plantea como una herramienta de diagnóstico no invasiva y libre de radiación ionizante, orientada a la detección temprana de micrometástasis incipientes, con el potencial de mejorar la precisión diagnóstica y reducir los riesgos asociados a las técnicas de imagen convencionales. Este trabajo establece las bases teóricas de su diseño y funcionamiento, proponiendo una integración entre detección ultrasónica y magnética que deberá ser validada experimentalmente en futuras etapas para confirmar su viabilidad clínica.

REFERENCIAS

- [1]. Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer, "El cáncer en México y el mundo," <https://www.amlcc.org/el-cancer-en-mexico-y-el-mundo/> (accessed 2025).
- [2]. Guerra González A, Silva E, Montero S, Rodríguez DJ, Mansilla R, Nieto Villar JM. Metástasis: un hito para el conocimiento, un reto para la ciencia. *Revista Cubana de Medicina*. 2020;59(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232020000100006
- [3]. S. Sundararajan, A. M. Thida, S. Yadlapati, S. K. R. Mukkamalla, and S. Koya, "Metastatic melanoma," in StatPearls [Internet], StatPearls Publishing, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262232/> (2025).
- [4]. C. A. Klein, "Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization," *Nat. Rev. Cancer* 20(11), 681–694 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41568-020-00300-6>
- [5]. L. Fass, "Imaging and cancer: a review," *Mol. Oncol.* 2(2), 115–152 (2008). <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2008.04.001> XXXXXX
- [6]. W. W. Moses, "Fundamental limits of spatial resolution in PET," *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 648(Suppl. 1), S236–S240 (2011). <https://doi.org/10.1016/j.nima.2010.11.092> XXXXXXX
- [7]. M. Khateib and A. Mehaney, "Ultra-sensitive acoustic biosensor based on a 1D phononic crystal to measure separately albumin, hemoglobin and glucose in blood," *Phys. Scr.* 95(8), 085801 (2020). <https://doi.org/10.1088/1402-4896/ab8e00>
- [8]. L. Lu, D. Tu, Y. Liu, S. Zhou, W. Zheng, Z. Chen, and X. Chen, "Ultrasensitive detection of cancer biomarker microRNA by amplification of fluorescence of lanthanide nanoprobe," *Nano Res.* 11, 264–273 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12274-017-1629-9>

- [9]. A. Pfeifer and P. P. Schultheiss-Grassi, "Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles," *Nature* 436(7047), 623–626 (2005). <https://doi.org/10.1038/nature03808>
- [10]. H. Arami, E. Teeman, A. Troksa, H. Bradshaw, K. Saatchi, A. Tomitaka, S. S. Gambhir, U. O. Häfeli, D. Liggitt, and K. M. Krishnan, "Tomographic magnetic particle imaging of cancer targeted nanoparticles," *Nanoscale* 9(47), 18723–18730 (2017). <https://doi.org/10.1039/C7NR05502A>
- [11]. M. Graeser, M. Grüttner, A. Halkola, T. F. Sattel, W. Tenner, H. Wojtczyk, J. Haegele, F. M. Vogt, J. Barkhausen, and K. Lüdtke-Buzuga, "Magnetic particle imaging: Introduction to imaging and hardware realization," *Z. Med. Phys.* 22(4), 323-334 (2012). <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2012.07.004>
- [12]. Mehrmohammadi, M., Oh, J., Mallidi, S., and Emelianov, S. Y., "Pulsed magnetomotive ultrasound imaging using ultrasmall magnetic nanoprobe," *Mol. Imaging* 10(2), 102–110 (2011). <https://doi.org/10.2310/7290.2010.00037>
- [13]. H. Lan, M. Jamil, G. Ke, and N. Dong, "The role of nanoparticles and nanomaterials in cancer diagnosis and treatment: Counteracting tumour proliferation, dissemination and therapeutic resistance," *Cancers* 13(7), 1648 (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13071648>
- [14]. J. B. Loureiro, L. Raimundo, J. Calheiros, C. Carvalho, V. Barcherini, N. R. Lima, C. Gomes, M. I. Almeida, M. H. Vasconcelos, and L. Saraiva, "Targeting p53 for melanoma treatment: Counteracting tumour proliferation, dissemination and therapeutic resistance," *Cancers* 13(7), 1648 (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13071648>
- [15]. L.-A. Hwang, B. H. Phang, O. W. Liew, J. Iqbal, X. H. Koh, X. Y. Koh, R. Othman, Y. Xue, A. M. Richards, D. P. Lane, and K. Sabapathy, "Monoclonal antibodies against specific p53 hotspot mutants as potential tools for precision medicine," *Cell Rep.* 22(1), 299–312 (2018). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.112>
- [16]. J. Zhao, X. Yang, Y. Sun, et al., "Antibody–drug conjugate: The 'biological missile' for targeted cancer therapy," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 113 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00975-8>