



Reseñas de tesis doctorales

Diego García Pinto*

Comité de Redacción.

En este número contamos con las tesis de Jorge Roser Martínez y Óscar Rodríguez Ballesteros defendidas en el año 2023.

Jorge nos presenta en su trabajo titulado *“Improving Image Quality in a multi-plane Compton Telescope for Hadron Therapy Monitoring”* diferentes técnicas para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas con cámaras Compton. El trabajo es una combinación de estudios analíticos de distintos modelos y su verificación con MACACO, la cámara Compton desarrollada por el grupo IRIS del IFIC.

Oscar en su tesis *“Implementation of computational techniques to study protein synthesis and folding”* aborda el proceso de síntesis de las proteínas mediante la dinámica molecular. Con el fin de describir este complejo problema han realizado simulaciones de canales iónicos en varios puntos de su síntesis que les han permitido explicar diferentes comportamientos observados experimentalmente.

Aprovecho para dar la enhorabuena a los nuevos doctores y doctoras que han defendido la tesis en este último periodo. Como en los números anteriores os invito a todos y a todas a que os animéis a incluir vuestro trabajo y darlo a conocer en nuestra revista.

Un saludo a tod@s.

* Facultad de Medicina, UCM, (garcia.pinto@med.ucm.es)



Improving Image Quality in a multi-plane Compton Telescope for Hadron Therapy Monitoring

Autor: Jorge Roser Martínez

Directores: Gabriela Llosá Llácer, José Francisco Oliver Guillén

Lectura: 10/07/2023. Universidad de Valencia.

Enlace a la tesis completa: <https://roderic.uv.es/items/6a31e713-bc08-4d6d-b266-b8b598412250>

Esta disertación explora diferentes técnicas para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas con cámaras Compton. Tal mejora es una de las necesidades principales que obstaculizan la aplicación de cámaras Compton como herramientas para la verificación en tiempo real de terapia hadrónica, a través de la obtención de imágenes de distribuciones espaciales de emisión rápida de rayos gamma emitidos como subproductos de las interacciones de estos hadrones en el paciente. Esta aplicación presenta importantes dificultades, pues requiere medir rayos gamma de energías relativamente altas emitidos en un rango de energías amplio y junto a otras partículas no deseadas. Además, la cámara Compton debe soportar tasas de emisión muy altas durante tiempos de detección cortos. A cambio de tales dificultades, las potenciales ventajas de desarrollar un método de verificación del rango en tiempo real son prometedoras, pues éste permitiría explotar los beneficios dosimétricos de la terapia hadrónica frente a la más convencional radioterapia, mejorando así la calidad de vida de los pacientes tratados con este tipo de terapia.

Los modelos analíticos, estrategias de recuperación y modificaciones de los algoritmos de reconstrucción propuestos en esta disertación han sido evaluados experimentalmente con MACACO, la cámara Compton en desarrollo en el grupo IRIS del IFIC (Valencia, España) con el propósito principal de actuar como una herramienta para la verificación del rango en tiempo real en terapia hadrónica. Como prototipo, MACACO ha sido sometido a una evolución continua, que ha permitido la obtención de imágenes de distribuciones de rayos gamma en escenarios de complejidad creciente. Sin embargo, el prototipo no ha alcanzado todavía el rendimiento necesario para su aplicación clínica. Un paso importante en esta dirección es el completo aprovechamiento de las capacidades del prototipo para la obtención de la mejor imagen final posible, lo cual constituye un tema central en esta disertación. Con este fin, se ha desarrollado un modelo de la Matriz del Sistema y de la sensibilidad que permite la obtención de la imagen con eventos de tres interacciones, y se han implementado modificaciones sobre los modelos ya existentes en el grupo para integrar los diferentes

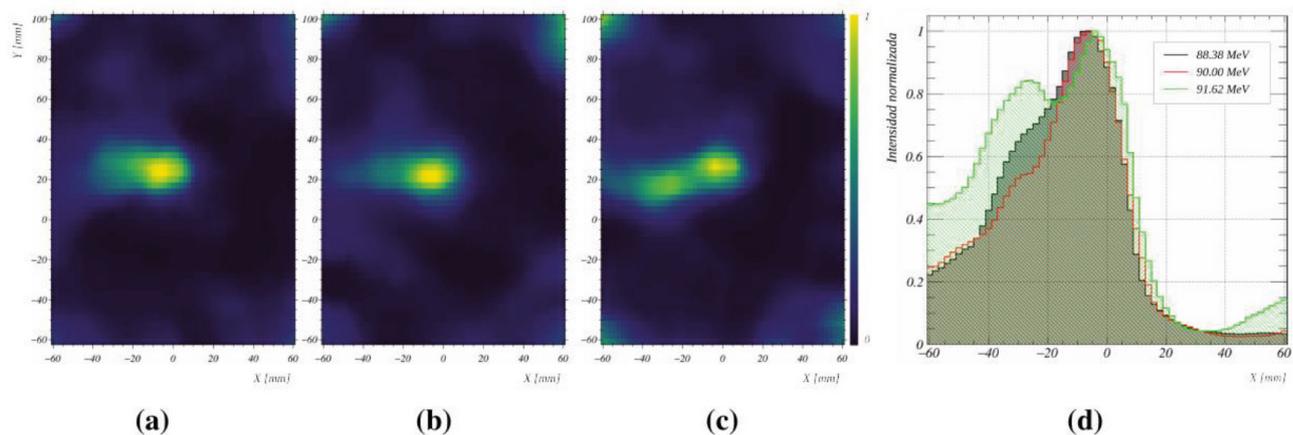
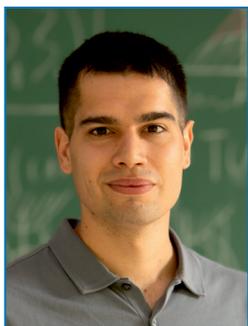


Fig. 1. Secciones XY extraídas de las imágenes cuadrimensionales en ($E = 4.44$ MeV, $Z = 0$ mm) tras sumar cinco secciones vecinas en cada sentido de la dirección Z, obtenidas con los datos experimentales de la irradiación de un maniquí de RW3 con protones de (a) 88.38 MeV, (b) 90.00 MeV, (c) 91.62 MeV. (d) Tres perfiles en X superpuestos, extraídos de las anteriores secciones en $Y = -24$ mm. Los eventos con deposiciones de energía menores a 300 keV en cualquier detector fueron eliminados como paso previo a la reconstrucción de la imagen.

canales de información disponibles en MACACO o para mejorar su exactitud. Además, se ha propuesto una modificación del algoritmo de reconstrucción de la imagen para integrar estos canales de información en un único proceso de reconstrucción. Como resultado, se ha encontrado una mejora notable en la calidad y robustez de las imágenes obtenidas. Con todas las

mejoras propuestas, el prototipo ha demostrado ser capaz de detectar experimentalmente desplazamientos del rango de hasta 2 mm en maniqués irradiados con haces de protones para energías clínicas, lo cual supone una mejora relevante respecto a los resultados obtenidos hasta la fecha.



Implementation of computational techniques to study protein synthesis and folding

Autor: Óscar Rodríguez Ballesteros

Directores: Aritz Leonardo Liceranzu, Aitor Bergara Jauregui

Lectura: 30/03/2023. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

Enlace a la tesis completa: <https://addi.ehu.es/handle/10810/61353>

La síntesis y el plegamiento de los canales iónicos es un campo que está experimentando una revolución, gracias a las últimas estructuras resueltas mediante Cryo-EM y el modelado computacional. La motivación de este trabajo fue el comportamiento de la mutación W344R del canal KCNQ2, para la que estudios recientes sugieren que tiene un efecto en el plegamiento cotraduccional, pero que parece no afectar al canal

en experimentos *in vitro*.¹ Además, la posición 344 se encuentra en el dominio de unión a la calmodulina.

Gracias a un análisis computacional mediante dinámica molecular,² se encontraron dos conformaciones diferentes para la arginina mutante, las cuales podrían explicar los diferentes comportamientos observados experimentalmente (Fig 1). Estas simulaciones se hicieron para la región de la mutación en ausencia de

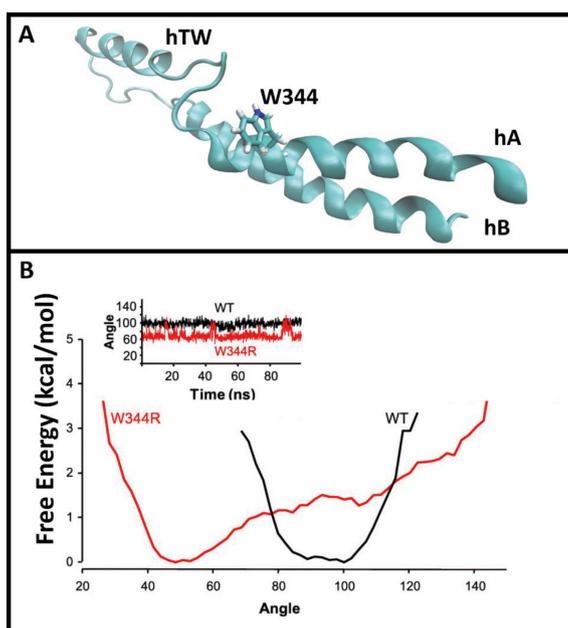


Fig. 1. A, región del canal KCNQ2 simulada en agua, situando los dominios de interés en el análisis y la posición W344. B, resultados del ángulo de la posición 344 respecto a la hélice hA. En pequeño se muestra un ejemplo de la evolución temporal del ángulo.

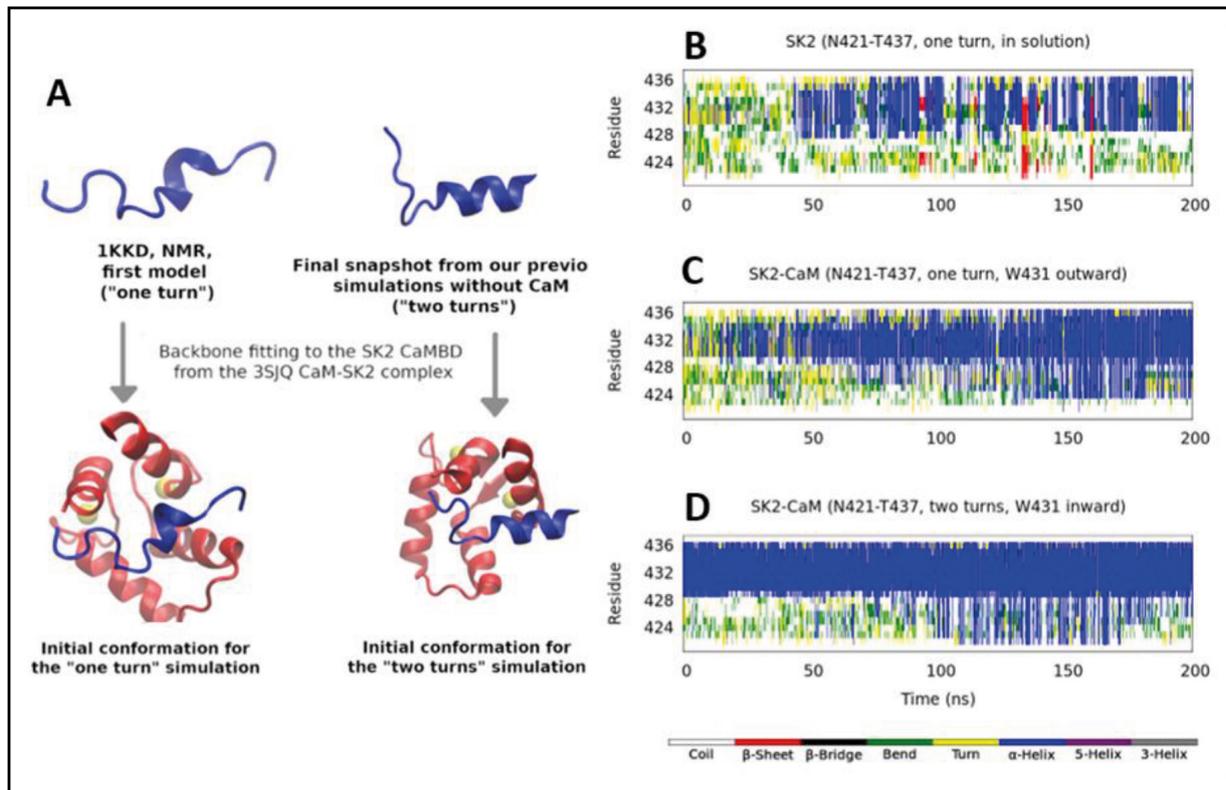


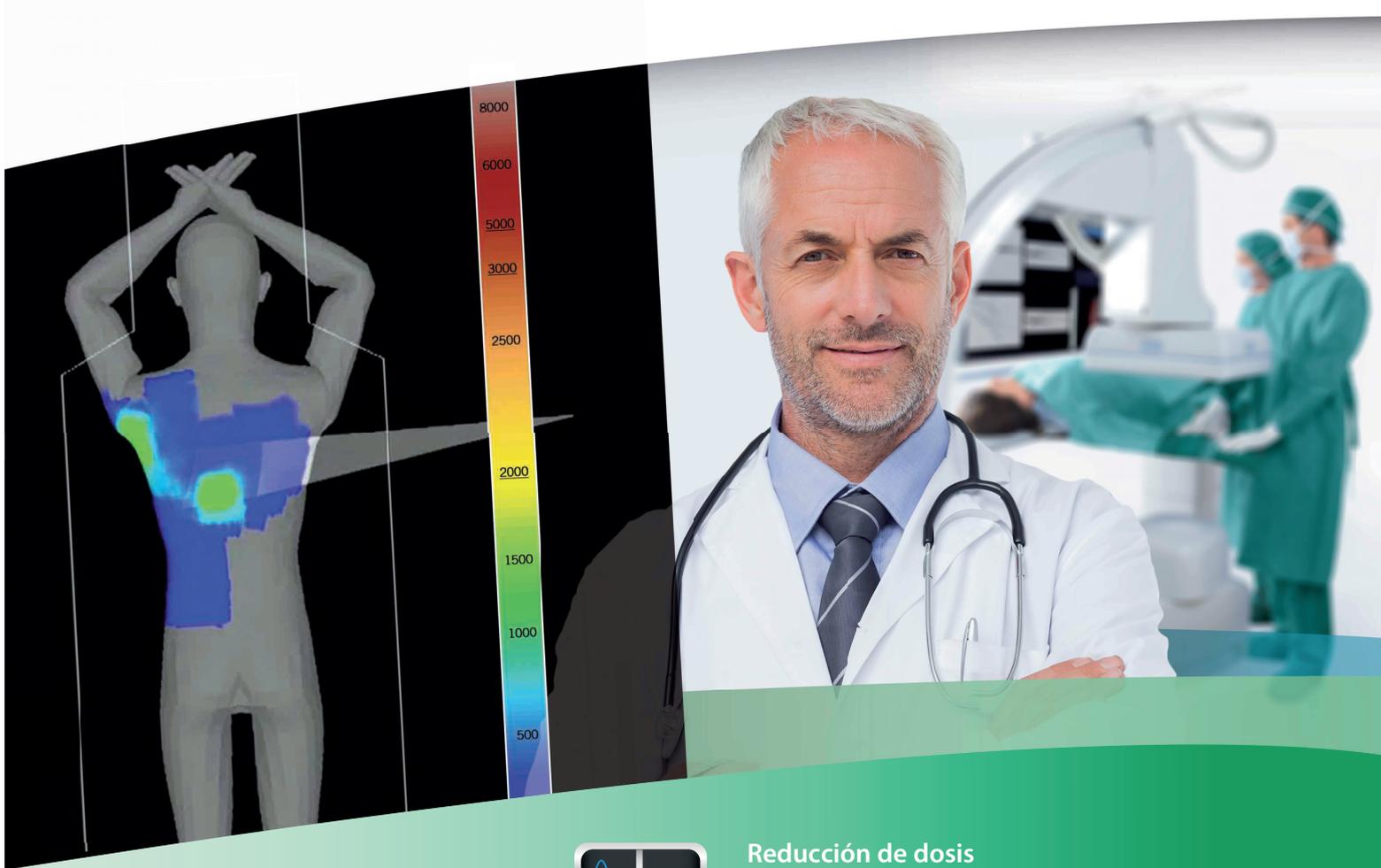
Fig. 2. A, esquema de las simulaciones para los constructos basados en el SK2 “one turn” (experimental), y “two turn” (obtenido mediante simulaciones). B-D, estructura secundaria obtenida, de acuerdo con la definición DSSP de la región del canal SK2 en agua en ausencia de calmodulina (B) y para “one turn” (C) y “two turns” (D) en presencia de calmodulina.

calmodulina, que representaría un estado del canal durante su síntesis previo a la unión con calmodulina.

Sin embargo, recientes estudios sugieren que la calmodulina, aparte de ser crucial en el funcionamiento de los canales modulando su funcionamiento, también juega un papel fundamental en el plegamiento cotraduccional. Por tanto, se estudió cómo el canal SK2 muestra contenido helicoidal en la región de unión a calmodulina cuando está inmerso en agua, de acuerdo con la bibliografía (PDB ID: 1KKD). Además, al poner esa conformación en presencia de la calmodulina, se observa cómo se induce la formación de alfa-hélice en el canal SK2.³ Estos resultados sugieren

un proceso que mezcla los dos mecanismos propuestos para el reconocimiento de la calmodulina hacia sus dianas, esto es, selección de conformaciones que presenten contenido helicoidal seguido de la inducción de la estructura secundaria.

1. Paolo Ambrosino et al. (2015). *Biochim Biophys Acta*; 1852(9):1856-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.06.012>.
2. Janire Urrutia et al. (2021) *BMC Biol* 19, 109 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12915-021-01040-1>
3. Rafael Ramis et al. (2023). *Journal of Biological Chemistry*, 299(2): 102850 <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102850>



Reducción de dosis

El programa de gestión de dosis más innovador permite a los profesionales minimizar su exposición y la de los pacientes, simplemente, con un clic.

DoseRite[™]