



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Lectio del prof. William F. DeGrado
pronunciada en el acto de su
investidura como Doctor 'Honoris Causa'
por la Universitat de València**

València, 6 de junio de 2025

Es un gran honor y un privilegio ser investido Doctor Honoris Causa por la Universitat de València. Me empequeñece pensar en la gran diferencia entre las edades de nuestras universidades y las contribuciones acumuladas a lo largo del tiempo. La UV ha sido un faro de conocimiento durante 526 años. En el último año, el pueblo valenciano ha sufrido y ha superado una inundación de proporciones épicas con la ayuda de aportaciones de la Universidad. Por su parte, mi universidad, la UCSF, se convirtió en universidad en 1968. Ni siquiera mi universidad anterior, la Universidad de Pensilvania, puede compararse con la Universidad de Valencia. Cuando Benjamin Franklin fundó la Universidad de Pensilvania en 1751, ¡la Universitat de València ya existía desde hacía más de 250 años! Esta longevidad, combinada con el prestigio y los logros del personal académico y de los estudiantes de la UV, es notable, por lo que me siento doblemente honrado.

A pesar de nuestro estatus relativamente nuevo, me atrevería a decir que la UCSF ha logrado algunos éxitos para la sociedad y para la ciencia. La UCSF ha sido una fuerza destacada en la fundación de la industria de la biotecnología y su personal académico ha sido ampliamente galardonado, incluso con varios premios Nobel. Es importante preguntarse por las características que dieron lugar a este rápido ascenso a la prominencia en la investigación biomédica. La única característica común que veo es la apertura. La encarnamos en lo que llamamos nuestros Valores de Orgullo. Desde el principio, hemos atraído a nuestro cuerpo académico y posgraduados a nivel internacional, asegurándonos de identificar tanto el mayor talento como una diversidad de puntos de vista e itinerarios personales. La capacidad de intercambiar puntos de vista con libertad y debatir acaloradamente no solo se fomenta, sino que es la piedra angular de nuestra existencia. Entendemos que el fomento de la diversidad en cuanto a orígenes

y puntos de vista no es un objetivo estático, sino que debe incrementarse dinámicamente a medida que nuestra sociedad se vuelve cada vez más amplia e internacional. Miren si no nuestro laboratorio. A lo largo de mi carrera, hemos incorporado a personas de más de 25 países: España, Italia, Alemania, Gran Bretaña, Irlanda, Francia, Cerdeña, Dinamarca, Suecia, Suiza, Rusia, Yugoslavia, Chipre, Turquía, Irán, Israel, Japón, Corea del Sur, China, Singapur, Malasia, India, Taiwán, Eritrea, Etiopía, Egipto, México, Canadá... y estoy seguro de que me dejo algunos. Sus aportaciones nos han enriquecido y animado en gran medida.

En la actualidad, algunas voces en Estados Unidos se están volviendo cada vez más estridentes, poniendo en tela de juicio la contribución de la diversidad y minimizando el valor de los inmigrantes tanto para nuestra economía como para nuestro bienestar moral y ético. Incluso se está cuestionando el derecho al debate civilizado en el seno de nuestras universidades.

En la UCSF nos mantenemos firmes contra esta tendencia y deseamos que el mundo sepa que nuestro compromiso con lo correcto se mantiene sin cambios. No nos inmutamos en nuestra resolución de DEJAR QUE SUENE LA LIBERTAD.

Pasemos ahora a los descubrimientos científicos. He sido seleccionado para este honoris causa por mis avances científicos, o más bien por los avances científicos colectivos de nuestro laboratorio. En ciencia, a menudo avanzamos lentamente, progresando de una manera bastante lineal: cuanto más tiempo dedicamos, más aprendemos y más cosas logramos. Pero luego, hay momentos decisivos en los que se abre una nueva vía, se despeja una nueva perspectiva o un nuevo método presenta una solución para un problema de larga data. El progreso deja de ser lineal para volverse exponencial. Son estos descubrimientos fortuitos, la serendipia, los que nos sostienen. Con frecuencia, iniciamos un proyecto buscando una cosa pero descubrimos algo nuevo e

inesperado, algo que no buscábamos en absoluto. Nuestro desafío es simplemente poder reconocer la importancia potencial del descubrimiento casual. Cuando lo hacemos, tenemos el potencial de transformar el modo en que entendemos el mundo. Sin esta voluntad de pensar de manera diferente y arriesgarnos a cometer errores, es poco probable que logremos avances significativos.

Cuando yo era un joven científico, comencé a estudiar las proteínas, las pequeñas nanomáquinas al cargo de eso que llamamos vida. Por ejemplo, la proteína hemoglobina transporta oxígeno a nuestros tejidos, mientras que una pequeña proteína o péptido como la insulina le dice a nuestras células qué hacer con la glucosa, un tipo de azúcar en nuestra sangre, la endorfina nos hace felices y la gLP1 nos hace adelgazar. Cada tipo de proteína presenta una secuencia diferente de residuos llamados aminoácidos. Existen 20 tipos diferentes de aminoácido y la mayoría de las proteínas los tienen dispuestos en cadenas de más de 100

residuos de longitud. Así como podemos combinar 100 caracteres en muchas palabras y oraciones diferentes con diferentes significados, la secuencia de una proteína codifica su función. Por lo general, tan solo tenemos una o unas pocas secuencias para cada tipo de proteína, y esta secuencia está dictada por la información de nuestro ADN. Si bien la secuencia de proteínas es una cadena de aminoácidos opaca y unidimensional, esta cadena se pliega en formas o “estructuras” complejas y desconcertantes. Cada tipo de proteína tiene su propia estructura 3D característica que subyace a su función. Sin embargo, cuando comencé mi trabajo solo había una docena de estructuras de proteínas conocida y resolver nuevas estructuras era una tarea formidable que requería años de trabajo, a menudo por parte de equipos de científicos. Como dice el profesor Mingarro, Anfinsen demostró que la secuencia de una proteína determina su estructura, pero predecir una estructura desconocida de una proteína solo a

partir de su aminoácido era un gran desafío que no se resolvió hasta hace algunos años.

Sin embargo, las proteínas hacen tantas cosas impresionantes que estaban destinadas a estimular la innovación. En el pensamiento de los pioneros de la ingeniería de proteínas de la década de 1980, si fuéramos capaces diseñar nuevas proteínas, estas podrían tener múltiples aplicaciones en la salud y los procesos industriales. Pronto, los ingenieros de proteínas comenzaron a jugar con las proteínas naturales, introduciendo cambios en sus secuencias y uniéndolas de formas nuevas. Esta actividad fue la base de la revolución biotecnológica, que condujo al desarrollo de nuevas enzimas y fármacos proteicos que salvan vidas.

Pese a estos progresos, en aquel momento parecía extravagante pensar que pudiéramos diseñar proteínas desde cero. Sin embargo, yo tenía la intuición de que esto podría ser posible. Nos inspiramos en Orval y

Wright. Ellos no podían diseñar pájaros o ni siquiera las alas de un pájaro, pero estudiando los principios de ingeniería inventaron el avión. Asumimos que el plegamiento de las proteínas implicaba interacciones moleculares entre los aminoácidos en su secuencia y razonamos que estas interacciones seguirían los mismos principios que los ya definidos a partir del estudio de las interacciones de moléculas pequeñas. Esto nos abrió un camino para diseñar las primeras proteínas, a las que llamamos proteínas “de novo”, porque se diseñaron desde cero en lugar de modificar las secuencias de proteínas naturales. A medida que los ordenadores se volvieron cada vez más rápidos en las décadas siguientes, fue posible diseñar proteínas cada vez más complejas y funcionalmente ricas. Incluso más recientemente, el uso de herramientas de inteligencia artificial (IA) y la capacidad de predecir estructuras de proteínas utilizando modelos de IA como alphaFold ha dado lugar a un gran salto en nuestra capacidad para diseñar proteínas.

En el presente, se están diseñando proteínas de novo para mejorar la vida humana y el medio ambiente. La industria farmacéutica tiene un gran interés en utilizar los primeros fármacos proteicos de novo, como se menciona en la introducción del profesor Mingarro. Mi laboratorio, así como muchos otros laboratorios, están demostrando que las proteínas de novo se pueden diseñar como catalizadores respetuosos con el medio ambiente para la fabricación de fármacos y polímeros de moléculas pequeñas. Nuestras vidas se han enriquecido gracias los productos de la química, desde los medicamentos que tomamos hasta los polímeros que son componentes esenciales de las fibras y los materiales. Sin embargo, los productos químicos y los plásticos se fabrican a través de procesos que emplean grandes cantidades de combustibles fósiles y generan residuos que son una carga para el medio ambiente. Los polímeros y productos químicos procedentes de fuentes como las botellas de PET y los productos químicos PFAS

contaminan nuestras fuentes de agua y alimentos. Nuestro laboratorio trabaja en la actualidad junto con muchos otros científicos de todo el mundo en universidades, laboratorios gubernamentales e industria para producir proteínas que detecten, capturen e incluso destruyan estas sustancias tóxicas. Los científicos también están diseñando polímeros que pueden producirse a partir de fuentes sostenibles y que se descomponen en moléculas benignas o incluso beneficiosas.

El progreso para abordar las principales necesidades del mundo y de la sociedad depende de las nuevas generaciones de estudiantes que se forman aquí, en la UV, y en otras instituciones. Necesitamos un flujo constante de científicos que creen y produzcan nuevos productos; historiadores que nos recuerden los éxitos del pasado y nos adviertan frente a la repetición de los errores del pasado; periodistas que comuniquen la verdad en torno a los problemas y las soluciones; maestros y líderes espirituales que llenen

a los niños de conocimiento y esperanza; directivos que lleven productos al mercado; artistas y músicos que motiven e inspiren; políticos y gestores que estén genuinamente preocupados por el bien común; trabajadores de la salud, médicos, farmacéuticos y otros, que se preocupen por nuestra salud y bienestar. Y esto no es más que una lista parcial. Siéntanse libres de ampliarla.

He llegado a una edad en la que las personas me piden consejo profesional y formativo. En primer lugar, trata de encontrar un trabajo que te guste hacer. Y, si no lo consigues, por favor trata de disfrutar de las cosas que debes hacer por fuerza. Disfruta e inspira a las personas que te rodean y déjate inspirar por ellas. Disfrutad resolviendo problemas juntos.

En segundo lugar, recuerda que casi todas las ideas que son geniales en principio no funcionan en la práctica. Al principio de un proyecto nunca se sabe si tendrá éxito o no. Para tener una idea verdaderamente buena,

antes necesitas tener muchas ideas. Esto significa que la mayoría de las personas necesitan fracasar en muchas cosas antes de que una idea exitosa funcione. Por ello, no solo necesita grandes ideas, sino que también debes aceptar el necesario riesgo de fracaso que las acompaña. Si vas a fallar, hazlo rápidamente para poder pasar a otra posible solución. Pero, dicho esto, sé minucioso en tu evaluación, dedícate al proyecto y mantente abierto ante otras personas que puedan ayudar a formular preguntas críticas a lo largo del camino.

En tercer lugar, busca lo inesperado y pregúntate si una observación inesperada podría ser la clave, no necesariamente para tu pregunta original, sino para una que podría ser aún mayor. A continuación, trabaja para que funcione.

Ahora que lo pienso, gran parte de este consejo también podría aplicarse a las relaciones. Si eso es cierto, puedo felicitarme por ser muy sabio, ya

que he sido bendecido con fabulosos estudiantes; posdoctorados y colegas; una maravillosa esposa, Susan; amigos, Paul Nerger y Jaimey Howell, que están aquí conmigo hoy, y mis dos maravillosos hijos, Joey y Jessie.

Gracias al profesor Mingarro y a todos ustedes por escucharme.

