



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Lectio del prof. William F. DeGrado
pronunciada en l'acte de la seua
investidura com a Doctor 'Honoris Causa'
per la Universitat de València**

València, 6 de juny de 2025

És un gran honor i un privilegi rebre un Doctor Honoris Causa de la Universitat de València. Les grans diferències d'edat entre les nostres universitats i les contribucions integrades al llarg del temps són una gran lliçó d'humilitat. La UV ha sigut un referent del coneixement durant 526 anys. En l'últim any el poble valencià ha viscut i superat una riuada de proporcions èpiques amb l'ajuda de les aportacions de la Universitat. D'altra banda, la meua universitat, la UCSF, va iniciar-s'hi en 1968. Fins i tot la meua universitat anterior, la Universitat de Pennsilvània, tampoc li arriba a la sola de la sabata a la Universitat de València. Quan Benjamin Franklin va fundar la Universitat de Pennsilvània el 1751, la Universitat de València ja existia des de feia més de 250 anys! Aquesta longevitat en combinació amb el prestigi i els èxits tant del professorat com de l'estudiantat de la UV és notable, per la qual cosa em sent doblement honrat.

Malgrat el nostre estatus relativament nou, m'atrevisc a dir que la UCSF ha aconseguit uns quants èxits per a la societat i la ciència. La UCSF ha jugat un paper cabdal en la fundació de la indústria de la biotecnologia, i el seu personal ha sigut àmpliament guardonat, fins i tot amb diversos premis Nobel. És important preguntar-se quins aspectes van generar aquest ràpid ascens per posar-se al capdavant en la recerca biomèdica. L'única característica que veig és l'amplitud de mires. I així ho plasmem en els nostres valors. Des del principi, hem atret professorat i alumnat internacional, per assegurar-nos que reconeixíem els grans talents i una gran diversitat de punts de vista i contexts. No només es fomenta la capacitat d'intercanviar punts de vista lliurement i de debatre acaloradament, sinó que és la pedra angular de la nostra existència. Entenem que el foment de contexts i punts de vista diversos no és un objectiu estàtic, sinó que s'ha d'anar incrementant a mesura que la societat es fa cada vegada més oberta i internacional. Mireu el nostre laboratori. Al llarg

de la meua carrera, hem contractat persones de més de 25 països: Espanya, Itàlia, Alemanya, Gran Bretanya, Irlanda, França, Sardenya, Dinamarca, Suècia, Suïssa, Rússia, Iugoslàvia, Xipre, Turquia, Iran, Israel, Japó, Corea del Sud, Xina, Singapur, Malàisia, Índia, Taiwan, Eritrea, Etiòpia, Egipte, Mèxic, Canadà, i estic segur que me'n deixe algun. Les seues aportacions ens han enriquit moltíssim i ens han motivat a continuar amb aquesta tasca.

Avui, als EUA, algunes veus, que s'estan tornant cada vegada més estridents, qüestionen la contribució de la diversitat i minimitzen el valor dels immigrants tant per a la nostra economia com per al nostre benestar moral i ètic. Fins i tot arriben a qüestionar el dret al discurs civilitzat a les nostres universitats. A la UCSF, ens mantenim fermes contra aquesta tendència i volem que el món sàpiga que el nostre compromís amb el que és correcte és ben sòlid. Estem completament decidits a fer sonar les campanes de la llibertat.

Ara, continuem amb les descobertes científiques. He sigut seleccionat per a aquesta *honoris causa* pels meus descobriments científics, o millor dit, pels descobriments científics col·lectius del nostre laboratori. En ciència, sovint maldem per avançar de manera lineal; com més temps hi passem, més aprenem i aconseguim. De sobte, però, hi ha moments decisius en què s'obre una nova via, una nova idea es fa clara o un nou mètode presenta la solució a un antic problema. El progrés és, aleshores, exponencial en lloc de lineal. Els descobriments fortuïts són els que ens sostenen. Sovint, iniciem un projecte buscant una cosa però en descobrim alguna de nova i d'inesperada, una cosa que no buscàvem en absolut. El nostre repte és simplement reconèixer la importància potencial del descobriment fortuït. Quan ho fem, tenim la capacitat de transformar la manera en què entenem el món. De fet, sense la voluntat de pensar de manera diferent i d'arriscar-nos a cometre errors, és poc probable que fem avanços

significatius.

De jove, vaig començar a estudiar les proteïnes, les petites nanomàquines que s'encarreguen de la vida. Per exemple, l'hemoglobina porta oxigen als teixits, mentre que una petita proteïna o pèptid com la insulina indica a les cèl·lules com tractar la glucosa, un tipus de sucre a la sang; l'endorfina et fa feliç i la gLP1 fa que t'aprimes. Cada tipus de proteïna té una seqüència diferent de residus anomenats aminoàcids. Hi ha 20 tipus diferents d'aminoàcids, i la majoria de les proteïnes els tenen disposats en cadenes de més de 100 residus de longitud. Així com podem combinar 100 caràcters per formar moltes paraules i oracions diferents amb significats diferents, la seqüència d'una proteïna codifica la seua funció. Normalment, només tenim una o poques seqüències per a cada tipus de proteïna, i aquesta seqüència ve dictada per la informació del nostre ADN. Mentre que la seqüència de proteïnes és una cadena avorrida i unidimensional d'aminoàcids, aquesta cadena es

plega en formes o “estructures” desconcertantment complexes. Cada tipus de proteïna té la seua pròpia estructura 3D característica que fonamenta la seua funció. No obstant això, quan vaig començar la meua feina només es coneixien una dotzena d’estructures proteïques, i descobrir-ne de noves era una tasca enorme que requeria anys de treball, sovint d’equips de científics. Com ha dit el professor Mingarro, Anfinsen va demostrar que la seqüència d’una proteïna determinava la seua estructura, però predir l’estructura desconeguda d’una proteïna només a partir del seu aminoàcid fou un gran repte que no es va resoldre fins fa poc.

Tanmateix, les proteïnes van fer coses tan impressionants que estimularen la innovació. En els anys 80, els pioners de l’enginyeria de proteïnes pensaren: si poguérem dissenyar noves proteïnes, podrien tenir moltes aplicacions en la salut i en els processos industrials. Aviat, els enginyers de proteïnes van començar a jugar amb les proteïnes naturals,

introduint-hi canvis en les seqüències i combinant-les de noves maneres. Aquesta activitat fou la base de la revolució biotecnològica, que va conduir al desenvolupament de nous enzims i fàrmacs proteics que salven vides.

Malgrat aquest progrés, en aquell moment semblava estrany que poguérem dissenyar proteïnes des de zero. Així i tot, vaig sentir que sí que seria possible. Ens vam inspirar en Orval i Wright. No van ser capaços de dissenyar ocells, ni tan sols les ales, però mitjançant l'estudi dels principis de l'enginyeria van inventar l'avió. Suposàvem que el plegament de les proteïnes implicava interaccions moleculars entre els aminoàcids de la seqüència, i vam deduir que aquestes interaccions potser seguirien els mateixos principis que els que s'havien extret de l'estudi de les interaccions de les molècules petites. Això ens mostrà el camí per dissenyar les primeres proteïnes, que vam anomenar proteïnes “de novo”, perquè es van dissenyar des de zero i no mitjançant la modificació

de seqüències de proteïnes naturals. A mesura que els ordinadors eren cada vegada més ràpids en les dècades següents, va ser possible dissenyar proteïnes cada vegada més complexes i funcionalment més riques. I fins i tot ara, l'ús d'eines d'Intel·ligència Artificial (IA) i la capacitat de predir estructures de proteïnes utilitzant models d'IA com alphaFold han contribuït a fer un nou salt en el disseny proteïnes.

Avui en dia, les proteïnes “de novo” s'estan dissenyant per millorar la vida humana i el medi ambient. La indústria farmacèutica té un gran interès a utilitzar els primers fàrmacs proteics “de novo”, com ja ho ha explicat el professor Mingarro en la introducció. El meu laboratori, així com molts altres, estan demostrant que es poden dissenyar proteïnes “de novo” com a catalitzadors respectuosos amb el medi ambient per a la fabricació de fàrmacs i polímers de baix pes molecular. Les nostres vides s'han vist enriquides amb els productes de la química, des dels medicaments que prenem fins als polímers, que són

components essencials de les fibres i els teixits. No obstant això, els productes químics i els plàstics es fabriquen mitjançant processos que utilitzen grans quantitats de combustibles fòssils i creen residus que impacten negativament sobre el medi ambient. Els polímers i els productes químics procedents de les ampolles PET i de les substàncies químiques PFAS contaminen les fonts d'aigua i aliment. Actualment, el nostre laboratori treballa amb molts científics de tot el món en universitats, laboratoris governamentals i indústries per produir proteïnes que detecten, capturen i fins i tot destrueixen aquestes substàncies tòxiques. Els científics estan dissenyant també polímers que es puguin fabricar a partir de fonts sostenibles i que es descomponguen en molècules benignes o fins i tot beneficioses.

El progrés en la resposta a les grans necessitats del món i de la societat depèn de les noves generacions d'estudiants que es formen ací a la UV i a altres institucions. Necessitem un flux constant de científics

que creen i produïsquen nous productes; historiadors que ens recorden els èxits passats i ens advertisquen de no repetir-ne els errors; periodistes que diguen la veritat dels problemes i de les solucions; mestres i líders espirituals que òmpliguen els xiquets de coneixement i esperança; gestors que porten els productes al mercat; artistes i músics que commoguen i inspiren; polítics i organitzadors, que estiguen realment preocupats pel bé comú; personal sanitari, metges, farmacèutics i altres, que s'ocupen de la nostra salut i benestar... I açò no és més que una part de la llarga llista, no dubteu a afegir-ne més!

He arribat a una edat en què la gent demana assessorament professional i formatiu. En primer lloc, intenteu trobar una feina que us agrade. I si no podeu, per favor, intenteu gaudir de les coses que per força heu de fer. Gaudiu, inspireu la gent que us envolta i deixeu-vos-hi inspirar. Gaudiu resolent junts els problemes.

En segon lloc, recordeu que gairebé totes les idees que en principi són bones, no resulten en la pràctica. Al començament d'un projecte mai se sap si tindrà èxit o no. Per tenir una idea realment bona, cal tenir moltes idees. Això vol dir que la majoria de la gent necessita fracassar en moltes coses abans que una idea reeixida funcione. Per tant, no només necessiteu grans idees, sinó que a més heu d'assumir el risc de fracàs inherent que les acompanya. Si esteu a punt de fracassar, fracasseu ràpidament per poder passar a una altra solució. Dit això, sigueu minuciosos en les avaluacions, dediqueu-vos al projecte i estigueu oberts a altres persones que puguin ajudar-vos a plantejar les qüestions clau al llarg del camí.

En tercer lloc, perseguiu imprevistos i pregunteu-vos si una observació imprevista podria ser la clau, no necessàriament de la vostra pregunta original, sinó d'una que podria ser encara més important. I en darrer lloc, treballeu perquè funcione.

Ara que ho pense, molts d'aquests consells també valdrien per a les relacions. Si això és cert, puc felicitar-me per ser molt savi, ja que he estat beneït amb estudiants increïbles; postdoctorats i col·legues; una meravellosa esposa, Susan; amics com Paul Nerger i Jaimey Howell, que avui estan ací amb mi, i els meus meravellosos fills, Joey i Jessie.

Gràcies, professor Mingarro, i a tots vosaltres per escoltar-me.

