

Discurso de aceptación

20 de junio de 2024

F. Ulrich Hartl, galardonado en la categoría de *Biología y Biomedicina (XVI edición)*

Recibir el Premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento es un increíble honor. Estoy muy agradecido al jurado por haber elegido nuestro trabajo para otorgarle este reconocimiento tan importante, que me complace compartir con mi colaborador de hace tanto tiempo Art Horwich y con nuestros colegas Kazu Mori y Peter Walter. Para mí, este premio supone ante todo un reconocimiento a los muchos estudiantes universitarios y de posdoctorado llenos de talento con los que he tenido el privilegio de trabajar a lo largo de los años. De la máxima importancia han sido las valiosas contribuciones de Manajit Hayer-Hartl, mi esposa y mi colaboradora más cercana.

Las proteínas son las moléculas presentes en nuestras células que controlan prácticamente todos los procesos de la vida. Cada célula contiene miles de proteínas diferentes. Codificadas por nuestros genes, las producen en largas cadenas de aminoácidos, como un collar de perlas, unas máquinas especializadas llamadas ribosomas. Pero para cumplir sus diversas funciones biológicas, las cadenas de proteínas recién formadas han de plegarse formando una estructura tridimensional definida, un origami a escala nanométrica. El funcionamiento de este proceso es uno de los problemas más fascinantes de la biología. Fue mi mentor, el difunto Walter Neupert, quien me presentó a Art Horwich, con quien tuve la suerte de hacer un descubrimiento apasionante: descubrimos que, para plegarse, las proteínas necesitan la ayuda de las denominadas chaperonas moleculares, también ellas proteínas; este resultado se publicó en dos artículos de *Nature* de 1989. Fue un hallazgo inesperado, ya que contradecía el dogma imperante de que el plegamiento de las proteínas es un proceso espontáneo, independiente de la maquinaria celular.

En 1991 me mudé de Múnich a Nueva York para incorporarme al nuevo departamento de James Rothman en el Sloan-Kettering Cancer Center. Allí seguí investigando cómo cooperan las distintas maquinarias de chaperonas en

la vía de plegamiento de las proteínas. Al mismo tiempo, Art Horwich, de la Universidad de Yale, se dedicaba al análisis estructural y funcional de la chaperonina GroEL en colaboración con Paul Sigler. Los mecanismos básicos del plegamiento celular de proteínas que descubrimos son de una sencillez y belleza impresionantes. Horwich y yo demostramos que GroEL, un complejo proteico en forma de barril, encapsula la proteína recién fabricada. Otra proteína, denominada GroES, cierra el barril como una tapa. La proteína queda así aislada y se pliega protegida del resto del entorno celular. Como solo hay una cadena proteica dentro del barril, no puede agregarse a otras cadenas. Efectivamente, las chaperonas moleculares evitan que las proteínas se plieguen mal y se aglutinen en agregados que pueden ser tóxicos para las células. De ahí su analogía, en el terreno humano, con la carabina que escolta a su protegida para que no entable relaciones indeseadas: la chaperona quedó prodigiosamente retratada en la figura de la camarera mayor de *Las meninas* del maestro español Velázquez.

En los últimos veinticinco años, el campo de las chaperonas moleculares ha experimentado un desarrollo verdaderamente brillante que ha llevado a descubrir conexiones con casi todos los demás aspectos de la biología. La importancia de las chaperonas moleculares en medicina ha quedado patente, sobre todo, para entender enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer y el párkinson, asociadas a la formación de agregados proteicos. Muchos investigadores eminentes han contribuido a este campo, y me gustaría resaltar aquí el importante trabajo de Susan Lindquist, ya fallecida. La elucidación del plegamiento de las proteínas celulares y del control de calidad de las proteínas ha aportado información sobre nuevas vías de tratamiento. Las limitaciones de la función de las chaperonas con la edad están muy asociadas a numerosas enfermedades, e incluso al propio proceso de envejecimiento. Sin embargo, nada de esto podía preverse al principio; en realidad, solo intentábamos averiguar cómo se produce el plegamiento de proteínas.

La historia de la chaperona es un ejemplo de la importancia que tiene la investigación básica, impulsada por la pura curiosidad de saber, para descubrir hallazgos de gran trascendencia, y doy las gracias a las instituciones donde trabajé y trabajo, el Instituto Médico Howard Hughes y la Sociedad Max Planck, por el apoyo inquebrantable que me han prestado.

Permítanme expresar una vez más mi agradecimiento a mis profesores y colegas, y especialmente a mi esposa, Manajit, que siempre vuelve a ponerme los pies en el suelo cuando me alejo en el pensamiento, absorto en las chaperonas moleculares.

Gracias.