

## Discurso de aceptación

20 de junio de 2024

### **Kazutoshi Mori**, galardonado en la categoría de *Biología y Biomedicina (XVI edición)*

Las proteínas son responsables de la actividad de la vida. Los seres humanos disponemos de aproximadamente 20.000 proteínas y, para cumplir su función, cada una de ellas adopta su propia estructura tridimensional. En el plegamiento de proteínas intervienen las denominadas chaperonas moleculares, una clase especial de proteínas. Los doctores Hartl y Horwich mostraron muy bien el funcionamiento de las chaperonas, y de su trabajo se desprende, en otras palabras, que el mal plegamiento de proteínas constituye una amenaza consustancial a todo ser vivo. El plegamiento inadecuado de proteínas es especialmente grave en el retículo endoplásmico (RE), orgánulo donde las proteínas secretoras y sus proteínas transmembrana se pliegan y ensamblan —operando como ligandos y receptores, respectivamente—, ya que estas proteínas desempeñan un papel primordial en la comunicación intercelular. El mal plegamiento de proteínas en el RE se denomina estrés del RE. Y lo más importante es que hemos dado con una forma de hacerle frente, la así llamada respuesta a proteínas mal plegadas (UPR, por sus siglas en inglés). El Dr. Walter y yo demostramos, dilucidando el mecanismo molecular de la UPR, cómo inhibir el estrés del RE con chaperonas moleculares.

El estrés del RE y la UPR se consideran asociados al desarrollo y la progresión de diversas enfermedades. Por ejemplo, las células cancerosas sobreviven a condiciones de estrés activando la UPR. Por lo tanto, los inhibidores de UPR pueden utilizarse como fármacos contra el cáncer, y algunos se encuentran actualmente en fase II de ensayo clínico. Otro ejemplo son las enfermedades neurodegenerativas. Las chaperonas químicas, pequeñas moléculas capaces de estabilizar el estado de plegamiento de las proteínas, acaban de aprobarse en Estados Unidos y Canadá para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

Peter y yo hemos compartido cinco premios internacionales, y este es para mí el primero que recibo en Europa. Creo que el avance en el conocimiento del

estrés del RE y la UPR dará lugar al desarrollo de nuevas terapias, y prometo seguir trabajando en esa dirección.