



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## *Lectio*

Discurs del prof. Dr. José Jalife Sacal en  
el Solemne Acte de la seua Investidura com a Doctor  
“Honoris Causa” per la Universitat de València

València, 22 de maig de 2015

Excel·lentíssim Senyor Rector,  
Excel·lentíssimes i digníssimes autoritats,  
Il·lustríssims senyors doctors,  
Membres del Claustre de la Universitat de València,  
Senyores, senyors, companys i amics,

**V**ull començar amb unes paraules d'agraïment per l'estima que m'heu demostrat amb la concessió d'aquest doctorat honorífic i amb la vostra presència en aquest acte solemne. Quan el professor Luis Such, que va promoure aquest doctorat i les paraules inicials del qual agraiïc especialment, em va anunciar que, el Departament de Fisiologia amb suport del Departament de Medicina m'anava a proposar a la Universitat de València per a aquesta distinció, em vaig sentir profundament afalagat i alhora emocionat de pensar que una institució del prestigi de la Universitat de València m'honoraria amb un guardó tan preuat, i que em triara entre centenars de col·legues potser amb més mereixements que jo. Després em va poder la vanitat, i ací em teniu. Sé que calia haver dit que he somiat un moment com aquest des que era un xiquet. Però jo de debò vaig somiar aquest moment i el continue somiant; rebre aquest doctorat és, en veritat, un grandíssim honor per a mi.

Com potser ja haureu notat, m'és difícil dissimular el meu nerviosisme davant el repte de dir-vos alguna cosa intel·ligent amb un poc de sentit científic i amb una mínima elegància. Però voldria començar per contar-vos una mica sobre mi i sobre la meua trajectòria científica.

Com ja ho ha esmentat el professor Such, sóc fill de jueus sirians que en la seua tradicional diàspora fugien de la persecució i durant els primers anys del segle XX van trobar refugi a Mèxic, país entranyable on vaig nàixer, que em va donar l'oportunitat d'educar-me com a metge i on vaig iniciar la meua carrera en l'aritmologia. Sempre vaig voler ser metge, des de xiquet, i la biologia va ser sempre matèria favorita en tot l'ensenyament primari i secundari que vaig cursar. No obstant això, el mateix any que vaig ingressar a la Facultat de Medicina vaig descobrir que ser metge no solament abraça el diagnòstic i cura diària de pacients en la pràctica clínica, cosa que considere altament meritòria, admirable i de summa importància, sinó que també pot involucrar el privilegi de treballar en un laboratori experimental, amb la finalitat de participar en l'adquisició d'idees noves aplicables a la medicina; és a dir a la pràctica de la recerca biomèdica, el fi de la qual és, entre altres, avançar el coneixement dels mecanismes fonamentals de les malalties. Així va ser que, el meu primer contacte amb la cardiologia experimental va ocórrer l'any 1967, quan cursava el segon any de medicina a la Universitat Nacional Autònoma de Mèxic i se'm va donar l'oportunitat de treballar a les vesprades com a estudiant voluntari al Departament de Farmacologia de l'Instituto Nacional de Cardiología, en aquell moment conegut internacionalment .

El laboratori estava dirigit per un il·lustre i altament respectat farmacòleg espanyol anomenat Rafael Méndez. El Sr. Rafael era un republicà en l'exili, a qui al principi dels anys 60 el govern de Franco va permetre que tornara a Espanya quan ho desitjara i que, l'any 1985, va ser nomenat Fill Predilecte de Lorca i Múrcia, el seu poble i província natal. El Sr. Rafael havia publicat molts treballs sobre l'acció dels digitàlics en

la insuficiència cardíaca i al seu laboratori vaig aprendre a utilitzar la llavors famosa i útil preparació de cor-pulmó de Sterling, amb la qual vaig donar els meus primers passos científics i vaig abordar l'estudi dels efectes benèfics de la digoxina sobre la funció cardíaca, així com les conseqüències aritmogèniques de les seues dosis tòxiques. Encara que en aquella època era jo el més ignorant aprenent del laboratori i vaig començar a descobrir mecanismes que alguns altres ja coneixien, em va entusiasmar tenir l'oportunitat i l'honor d'experimentar per vegada primera la passió i l'alegria del descobriment científic.

En aquesta mateixa època s'havia posat de moda estudiar el propranolol, droga antagonista dels receptors beta adrenèrgics que va revolucionar la medicina i que li va proporcionar el premi Nobel a Sir James Black. Així va ser que, una de les meues primeres responsabilitats com a estudiant voluntari en farmacologia va ser la d'investigar, utilitzant una preparació de cor aïllat de gos, els efectes que tenen els agonistes beta sobre el flux coronari, i el mecanisme pel qual el propranolol bloqueja aquests efectes. Aquest va ser el primer estudi experimental en el qual vaig participar de principi a fi i que em va donar la meua primera aparició com a autor en una revista científica. Encara que els descobriments de què vam informar van ser posteriorment desmentits per altres, encara me n'orgullisc i els recorde amb nostàlgia. No faré referència als anys següents, en els quals vaig combinar els meus estudis de medicina amb treball al laboratori i solament comentaré de pas el que ja el Dr. Such els ha explicat sobre el meu any com a metge intern a l'Hospital General de Asturias. Aquest any va ser sens dubte quan vaig aconseguir el major dels meus assoliments, que va ser trobar Paloma, l'amor de la meua vida i la meua companya ja 43 anys.

De tornada a Mèxic el 1971, potser l'esdeveniment que va marcar la inflexió de la meua carrera cap a activitats científiques i que em va allunyar de la cura de pacients va ser haver sigut admès per a treballar durant els dos anys següents amb el Dr. Carlos Méndez al

Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados (CINVESTAV) de l'Institut Politècnic Nacional. Carlos va ser un apassionat espanyol, fill de republicans, que era profundament honest com a home i com a científic, la saviesa del qual em va beneficiar enormement i em segueix beneficiant. Carlos va ser un gran tutor en el meu treball de recerca i va ser també qui em va iniciar en l'estudi de l'electrofisiologia cel·lular. Ha sigut realment un gran privilegi treballar amb Carlos, ja que molt del que sé sobre la teoria de l'excitabilitat i de la propagació d'impulsos cardíacs ho dec a ell. Treballar amb Carlos em va donar també l'oportunitat de conèixer el que posteriorment es convertiria en el meu pare científic: el Dr. Gordon K. Moe.

Ara com ara el Dr. Gordon Moe és considerat com un o dels grans pilars de la cardiologia moderna. Les seues contribucions pioneres a la comprensió de les bases fisiològiques i farmacològiques de la funció cardiovascular van ser moltes i li van suposar no solament el reconeixement i l'admiració de científics i acadèmics de tot el món, sinó també un lloc entre els grans homes de ciència. El seu model matemàtic que va donar lloc a la hipòtesi que la fibril·lació cardíaca resulta de la propagació aleatòria d'ones elèctriques múltiples i independents que generen turbulència elèctrica, de forma similar al moviment brownià, ha sigut un gran exemple d'elegància científica. Fins avui la hipòtesi continua sent la més preponderant en els llibres de text.

Gordon va ser el meu mestre i ho dic amb orgull, ja que, durant els cinc anys que vaig tenir el privilegi de treballar sota la seua tutela, va deixar múltiples marques indelebles que van enriquir tant el meu intel·lecte com el meu esperit. Em va ensenyar el disseny experimental i com raonar en ciència: argumentar amb fets i traure inferències susceptibles de ser comprovades amb experiments addicionals. També em va ensenyar com és d'essencial l'ètica i l'honestedat en el treball científic, així com la importància de mantenir la ment oberta. Amb Gordon vaig aprendre a més el que és una arítmia i quins poden ser-ne els mecanismes, incloent

l'activitat ectòpica, la parasistòlia, la reentrada, i la fibril·lació. Gràcies a ell vaig adquirir les bases fonamentals de tot el que vaig poder descobrir posteriorment en tots els meus treballs de recerca. En meditar avui sobre el que vaig assimilar de Gordon Moe i en escoltar les paraules que acaba de pronunciar l'Excel·lentíssim Senyor Rector en aquest acte solemne, no puc fer menys que retre homenatge i veneració a la doctrina científica que va emanar del cervell del meu mestre i que com a esponja va absorbir el meu.

A partir de 1980, ja com a professor de Farmacologia a la Universitat de l'estat de Nova York, la meua recerca es va centrar inicialment en l'estudi de la sincronització de les cèl·lules de marcapassos del node sinoauricular del cor, en què també vaig poder aplicar coneixements que vaig aprendre de Gordon, així com de molts altres. En aquest cas va ser llegint en la literatura científica sobre el comportament de certes espècies de cuques de llum el que em va portar a desenvolupar la meua hipòtesi de treball. En certs paratges de Nova Guinea, Nova Zelanda i de Tlaxcala, a Mèxic, els mascles d'aquestes espècies es congreguen al capvespre en arbustos als marges de rius i llacs. Per atraure les femelles, cada cuca de llum mascle emet llum de manera intermitent i a un ritme propi, aproximadament cada segon. Al cap d'algun temps, la intermitència de totes les cuques de llum mascle se sincronitza, i crea una bella seqüència a l'arbre on s'allotgen. Per descomptat, l'arbre més lluminós és el més reeixit a atraure el nombre més gran de femelles. El fet que cada individu veja la intermitència dels seus veïns fa que cadascun d'ells acabe adaptant la seua pròpia intermitència a una nova freqüència, la freqüència comuna del grup.

Aquest bell exemple de la naturalesa em va servir de metàfora per a contemplar la possibilitat que, de forma similar a les cuques de llum, les cèl·lules de marcapassos se sincronitzen de manera mútua i democràtica perquè estan en comunicació directa; cada cèl·lula no solament és capaç de generar activitat elèctrica espontàniament, sinó que també cada

cèl·lula és sensible a l'activitat generada per les cèl·lules veïnes. Aquesta idea em va portar a dissenyar un bonic experiment en el laboratori d'electrofisiologia en el qual vaig poder comprovar totes les prediccions sobre els mecanismes de sincronització sinusal que es van basar, de forma indirecta, per descomptat, en el comportament de les cuques de llum.

De fet, l'experiment va tenir un final feliç ja que em va valer la meua primera publicació en la revista *Science*, que era i continua sent una de les d'impacte més alt. A més, casualment la difusió d'aquests resultats em va permetre a continuació connectar amb un científic brillant, contemporani meu, que es va interessar en els meus assajos, em va introduir per primera vegada al coneixement de la dinàmica no lineal, que fins avui ha tingut gran influència sobre el meu treball. El seu nom era Arthur Winfree. Art era un biòleg teòric que es va formar a la Universitat de Princeton i posteriorment va ser professor a la Universitat d'Arizona. Malgrat la seua jove edat, Art era ja molt conegut i havia sigut molt guardonat pel seu treball sobre els models matemàtics dels ritmes biològics i dels fenòmens d'autoorganització, com els que ocorren en la reacció de Belousov-Zhabotinsky. Aquesta última és una reacció química d'oxidació/reducció en la qual la mescla reactiva es manté oscil·lant i lluny de l'equilibri termodinàmic. Sorprenentment, sota condicions específiques de pH baix, la mescla dona lloc a vòrtexs d'activitat reactiva que serveixen com a exemple clàssic de la teoria del caos. Sobre la base d'aquesta reacció, Art Winfree va desenvolupar a mitjan anys 80 una teoria en la qual va predir la formació dels vòrtexs elèctrics, posteriorment anomenats rotors, que són la base de les arítmies més severes, és a dir la fibril·lació auricular i la fibril·lació ventricular. Desafortunadament, Art va morir prematurament d'un tumor cerebral el 2002 i va deixar un immens buit en la biofísica i la biomedicina que difícilment podrà ser reomplit.

Enguany se celebra el 101 aniversari de la publicació de George Ralph Mines en el *Journal of Physiology* en què planteja la hipòtesi que les arítmies cardíagues més perilloses i complexes són el resultat del

fenomen conegut simplement com “reentrada”. Des de llavors sabem que la reentrada consisteix en la circulació ininterrompuda d’un impuls elèctric cardíac al voltant d’un obstacle, ja siga anatòmic o funcional. No obstant això, des de fa més 100 anys continua latent la polèmica de si el mecanisme de la fibril·lació cardíaca és o no la reentrada. Actualment, el debat és mantingut feroçment per dos bàndols oposats. D’una banda hi ha els que promouen la idea original de Gordon Moe que la fibril·lació, ja siga auricular o ventricular, resulta de la propagació aleatòria d’ones elèctriques múltiples independents. Per l’altra hi ha aquells que, seguint la influència dels treballs teòrics de Winfree, insistim que la fibril·lació és una conseqüència de l’activitat ininterrompuda d’uns pocs vòrtex (rotors) que giren a excessiva freqüència i que generen “conducció fibril·latòria”.

Com que la teoria dels rotors no havia tingut validació experimental, el meu laboratori es va concentrar a partir del final dels vuitanta en la demostració d’aquesta última idea. Gràcies al desenvolupament d’una tècnica anomenada mapatge òptic o cartografia òptica la idea va resultar ser revolucionària, ja que amb l’ús d’una càmera de vídeo, un tint fluorescent sensible al voltatge i una font poderosa de llum vam poder visualitzar les ones elèctriques que es propagaven al cor durant la fibril·lació i demostrar que, almenys al cor normal, aquestes ones s’autoorganitzaven de forma espectacular i formaven rotors elèctrics. Aquests rotors giraven a freqüències excessivament altes i com tornados o huracans irradiaven ones espirals a un ritme vertiginós que predominava sobre el ritme sinusal, que feia que el cor es contraguera inadequadament. En casos extrems, la freqüència de rotació és tan elevada que els teixits que envolten el circuit són incapaços de respondre a tots els impulsos generats per aquest, la qual cosa dona com resultat l’activitat complexa, aparentment aleatòria i desorganitzada, que es coneix amb el nom de “fibril·lació”. En altres paraules, vam poder demostrar que la fibril·lació no és purament aleatòria, sinó que l’activitat del rotor hi confereix un gran component determinista, la qual cosa va portar a una teoria nova de la fibril·lació.



*Faig un petit parèntesi per recordar-vos que del meu mestre Gordon Moe vaig aprendre la teoria de les ones múltiples que propaguen de forma aleatòria, una teoria del mestre que, amb experimentació adequada, el deixeble va poder desbancar. Estic cert que Gordon m'escolta en aquests moments; però no em preocupa, ja que pense que somriuria. Gordon em va ensenyar com és de primordial mantenir la ment oberta i ell coneixia perfectament la màxima d'Albert Einstein, que parafrasege així: "Ni un miler d'experiments pot comprovar que tinc la raó; no obstant això, un sol experiment pot demostrar que estic equivocat". Tinc la seguretat que Gordon devia ser feliç de saber que el seu pupil va avançar i va obtenir un cert grau d'independència de la doctrina del mestre.*

Tornant al mapatge òptic, a partir de la demostració dels rotors tant en els ventricles com en les aurícules, el meu laboratori s'ha dedicat quasi al cent per cent a l'estudi dels mecanismes de la fibril·lació, des de la molècula fins a l'animal i l'humà. I m'enorgullisc d'haver treballat durant tots aquests anys tant a la Universitat de l'estat de Nova York com més recentment a la Universitat de Michigan al costat d'un gran nombre de brillantíssims investigadors que amb treball ardu i molts sacrificis han contribuït enormement a la comprensió d'aquestes arítmies tan perilloses com són la fibril·lació auricular i la fibril·lació ventricular. Encara que tots mereixen ser esmentats no puc anomenar-los tots, però si vull ressaltar la contribució d'aquells amb els quals vaig començar aquest projecte que ha durat ja 25 anys i que continua: Jorge Davidenko, Arkady Pertsov i Richard Gray van ser els pioners que van donar base al que ara entenem per la teoria dels rotors i la fibril·lació. També vull esmentar Omer Berenfeld, Jerome Kalifa i Justus Anumonwo amb els qui compartisc dia a dia el laboratori. Per a mi, ha estat i continua sent un gran privilegi poder contribuir, al costat d'aquest gran equip de recerca, al progrés en l'estudi de les arítmies. Feliçment també, les meues aventures científiques a Espanya m'estan permetent estendre els tentacles i establir el que són ja llaços molt robustos amb joves i brillants investigadors espanyols de talla internacional. Les nostres col·laboracions han donat molt bons

fruits i prometen molt més. Per descomptat, per tot això i més em sent orgullós i molt satisfet. Em satisfan també el privilegi d'haver participat tots aquests anys com a professor i el llegat de la meua filosofia sobre la recerca científica, que espere haver sembrat en el camp fèrtil dels meus pupils i que es basa en el reconeixement de l'existència de la refutabilitat, i que solament amb treball ardu, molta reflexió i una ètica irreprotxable es pot aconseguir la superació.

No obstant això, el problema de les arítmies continua sent un gran repte. Malgrat més de cent anys de recerca, la fibril·lació és encara un gran problema clínic. Milions de persones moren diàriament a tot el món víctimes de la mort sobtada i inesperada cardíaca, causada per fibril·lació ventricular, i milions de persones pateixen les conseqüències de la fibril·lació auricular, incloent l'ictus embòlic. Però sóc optimista i veig la llum al final del túnel. La ciència bàsica ha avançat a passos engarrantits en els últims trenta anys i està produint tecnologia fabulosa que facilita enormement el diagnòstic de les arítmies. A més a més veig amb molt d'entusiasme i de satisfacció que els conceptes mecànics que hem generat al llarg de 25 anys, relacionats amb els rotors com a fonts que sostenen la fibril·lació, són per primera vegada traduïts i aplicats al diagnòstic i a la teràpia de la fibril·lació auricular humana amb resultats clínics molt prometedors. Per tant, estic segur que en un futur no gaire llunyà tindrem al nostre abast les eines necessàries no solament per a eliminar aquestes arítmies sinó també per a prevenir-les en un gran nombre de casos.

I concloc pagant novament tribut als meus mestres i expressant el meu agraïment profund a la Universitat de València per haver-me obert les seues portes de bat a bat i pel bell reconeixement que atorga avui a la meua carrera acadèmica. Done gràcies també al meu entranyable amic Luis Such, que ha cregut en mi i és el veritable culpable que molts de vosaltres hàgiu sigut arrossegats a aquest acte solemne. També als professors Javier Chorro i Antonio Iradi, així com a tots els membres

dels Departament de Fisiologia i de Medicina de la Universitat de València pel seu suport unànim. I per descomptat a Paloma, la meua dona, que ha sigut la meua consciència i m'ha tolerat tants anys, i s'ha entusiasmat amb els meus èxits científics i personals, que també són els seus. Finalment done les gràcies a l'Excel·lentíssim Rector i a altres autoritats d'aquesta Universitat per la seua hospitalitat memorable i a tots vosaltres que m'heu acompanyat en aquest dia tan especial que mai no oblidaré.



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA