

Ilustrísimo Sr. Rector de la Universidad de Córdoba, Prof. Dr. José Carlos Gómez Villamandos, ilustre D. Isaac Túnez, Secretario General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y Familias del Gobierno de Andalucía, y Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular en la Facultad de Medicina y Enfermería de la Universidad de Córdoba; ilustres profesores y miembros del claustro, facultativos de los hospitales e investigadores de los institutos y centros afiliados a la Universidad de Córdoba, señoras y señores,

Es para mí un enorme honor ser nombrado Doctor Honoris Causa de la Universidad de Córdoba, una universidad con la que establecimos una cercana y fructífera colaboración desde el Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation que yo fundé en Harvard, y a la que he tenido el enorme privilegio de acudir en varias ocasiones con motivo del curso de Estimulación cerebral transcraneal no-invasiva que, con el Prof. Isaac Túnez, he tenido el placer de coorganizar desde hace años.

Córdoba es ciudad de contrastes, de diversas herencias enjugadas en un mosaico único donde se respetan y celebran las diferencias. En Córdoba se abrazan culturas, religiones, y tradiciones distintas en un rondo que invita a la creatividad y asegura avances inexorables para la humanidad. Humildemente, me permito usar ese hecho especial y distintivo de esta fantástica ciudad para reflexionar sobre mi propia labor, a caballo entre España y EE. UU. y, sobre todo, entre la investigación básica y la práctica clínica.

Nací en Valencia (España) en 1961. Mi padre, Álvaro, era médico internista y profesor de la Facultad de Medicina de Valencia. Mi madre, Teresa, era pediatra. Mi hermana Marta y yo disfrutamos de una infancia feliz y del consejo y arropo de una familia de tradición intelectual, donde las ramas materna y paterna defendieron en su día lados enfrentados en la terrible Guerra Civil española y donde aprendimos, pues, desde muy temprano, el valor de celebrar – y no evitar – diferencias. Mis padres me enviaron al Colegio Alemán de Valencia, donde tuve la suerte de tener profesores excelentes y la fortuna de, al acabar, recibir una beca de la Deutscher Akademischer Austausch Dienst (DAAD) para estudiar la carrera universitaria en Alemania.

Cursé la carrera de Medicina e hice la tesis doctoral en Neurofisiología en la Albert-Ludwigs Universität en Freiburg (Alemania) sobre la organización funcional del sistema vestibular y en concreto el núcleo de Deiters – básicamente preguntando porque los gatos siempre caen de pie. Realmente mi intención al estudiar Medicina era dedicarme a la investigación fundamental, a la Neurociencia. Hubiera entonces sin duda suscrito la idea que lo esencial es avanzar el conocimiento y que luego ya nos enteraremos qué podemos hacer con ese nuevo conocimiento para ayudar a enfermos.

Pero al empezar a ver enfermos descubrí una pasión distinta, el gusto de intentar entender para poder ayudar, el privilegio de la confianza y la esperanza depositada en uno, y la enorme responsabilidad que eso conlleva. Así, mi forma de pensar en los avances científicos en Medicina y salud empezó a cambiar, y empecé a entender el reto y la importancia de la medicina clínica y a vislumbrar la posibilidad de hacer de la investigación básica una ingeniería inversa inspirada y guiada por la caracterización precisa de síntomas y quejas.

Me formé en la especialidad de Neurología y la sub-especialización en Neurofisiología Clínica en la Universidad de Minnesota, EE. UU. Y tras finalizar la especialidad obtuve un puesto en los Institutos Nacionales de Salud en Bethesda, MD, EE. UU., donde pasé varios años extremadamente fructíferos bajo la tutoría del Prof. Mark Hallett que sirvieron para consolidar mi dedicación a la fisiología de la corteza cerebral y la Neurología Cognitiva y del comportamiento. Desde entonces he seguido dedicado al ejercicio clínico y a la investigación fundamental y traslacional.

Tras mi etapa en los Institutos Nacionales de Salud, mi mujer Elizabeth y yo regresamos a España con nuestra hija Ana, entonces un bebé. La razón principal de la vuelta era la muerte de mi madre y el deseo de atender a las necesidades familiares. Tuve la fortuna de ganar una plaza de colaborador científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas en el Instituto Cajal en Madrid, y ejercí como profesor asociado de Neurofisiología en la Universidad de Valencia. Durante ese tiempo, con el apoyo de la profesora María Dolores Catalá y el Prof. Federico Pallardó, lanzamos un exitoso programa de investigación completando el primer ensayo clínico controlado sobre el uso

de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) para el tratamiento de la depresión resistente a tratamiento farmacológico. Ese estudio, que se publicó en *The Lancet* (1996), condujo eventualmente a la aprobación de la EMTr por la *Food and Drug Administration* estadounidense y a su cobertura por los seguros médicos y sistemas de salud en EE. UU. y muchos otros países.

En 1996, llenos de dudas e incertidumbres, Elizabeth y yo, con nuestros hijos Ana y Nico y con Andrés en camino, regresamos a los EE. UU. donde yo tenía una oferta muy atractiva de la Facultad de Medicina de Harvard. Allí fundé el *Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation* que se ha convertido en el centro de referencia internacional en estimulación cerebral no invasiva. También dirigí la *Division of Cognitive Neurology* en el *Beth Israel Deaconess Medical Center* a través de un cambio transformador, estableciendo una cartera de investigación vibrante, un rico programa educativo (más de 150 estudiantes de grado y post-grado formados), y un programa clínico altamente innovador que incluye el *Brain Fit Club* TM y el *Memory A2Z Program* TM que se enfocan en intervenciones personalizadas para minimizar la discapacidad, prevenir enfermedades y promover la salud cerebral.

Actualmente soy catedrático de Neurología en la Facultad de Medicina de Harvard, científico principal en el *Hinda and Arthur Marcus Institute for Aging Research* y Director Médico del *Deanna and Sidney Wolk Center for Memory Health* en Hebrew SeniorLife (Boston, EE. UU.). Pero mantengo colaboraciones activas en España y en Europa. Por ejemplo, hace casi cinco años colaboré en reunir un grupo de investigadores internacionales y socios financieros para establecer la *Barcelona Brain Health Initiative* (<https://bbhi.cat>). La BBHI, dirigida por David Bartrés-Faz, Jose M Tormos y yo, con un equipo multi-disciplinar fabuloso, es un esfuerzo longitudinal de varios años respaldado por La Caixa y el Institut Guttmann destinado a identificar marcadores de salud cerebral y a desarrollar intervenciones multimodales y cambios en el estilo de vida que prevengan el deterioro cognitivo.

Estoy considerado un líder internacional en el campo de la estimulación cerebral no invasiva, donde las contribuciones de mi laboratorio abarcan desde el desarrollo de nuevas tecnologías, pasando por la investigación neurobiológica básica en modelos animales y computacionales, y por ensayos clínicos pioneros en humanos, hasta la adopción de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos en la práctica clínica. Mi labor científica ha contribuido decisivamente a establecer la

neurotecnología como un elemento esencial de la neurociencia moderna y una herramienta valiosa para la medicina de precisión y la promoción de la salud cerebral. Mi objetivo es ayudar a comprender los mecanismos que controlan las redes y la plasticidad cerebrales a lo largo de la vida para poder modificarlos y lograr un resultado conductual óptimo de cada individuo, previniendo la discapacidad y restaurando la función en pacientes con enfermedades neurológicas y psiquiátricas. Mi investigación sobre neuroplasticidad (la capacidad del cerebro para adaptarse en respuesta a las influencias y demandas ambientales cambiantes y para hacer frente a insultos y lesiones) ha contribuido a labrar la visión actual del cerebro humano y la traslación a la práctica clínica y a la atención médica.

Gracias a los adelantos en medicina y salud pública cada vez vivimos más años. Sin embargo, en la actualidad, desgraciadamente, más años de vida se asocian en gran medida con más años de discapacidad, no más años de salud y bienestar. Las alteraciones cerebrales son la mayor causa de discapacidad a lo largo de la vida, incluso mayor que la discapacidad por cáncer o enfermedades cardiovasculares juntas.

El gran reto actual consiste en reducir el impacto de las alteraciones cerebrales y las discapacidades que causan. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha anunciado la Década de las Naciones Unidas para el Envejecimiento Saludable 2021-2030, una iniciativa global para “añadir vida a los años” y “mejorar la vida de las personas, sus familias y comunidades”. Para lograr este objetivo es crucial abordar la discapacidad debida a enfermedades neurológicas y psiquiátricas (discapacidad relacionada con el cerebro). La OMS lo deja bien claro: “Los trastornos neurológicos y mentales son la mayor amenaza para la salud humana”.

Según datos de la OMS, una de cada cuatro personas sufre una discapacidad relacionada con el cerebro, y no afectan solo a las personas mayores con demencia, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson. Los trastornos del espectro autista, la ansiedad, el estrés, la adicción, la depresión, los traumatismos craneo-encefálicos, la epilepsia y las enfermedades mentales representan un lastre creciente para niños, jóvenes y adultos. La OMS proyecta que para 2030 la discapacidad relacionada con el cerebro representará la mitad del impacto económico mundial de la discapacidad. Estos son datos alarmantes y, sin embargo, el progreso para abordar el desafío de las discapacidades

relacionadas con el cerebro sigue siendo excesivamente lento.

Tratar las enfermedades neurológicas y psiquiátricas es una estrategia necesaria, pero no suficiente. Es esencial mantener la salud cerebral a lo largo de toda la vida, haciendo el cerebro más resistente a los cambios o enfermedades que puedan sobrevenir. Ese es el nuevo enfoque que yo propongo y para ello hemos desarrollado metodologías nuevas que nos permiten demostrar que la identificación y modulación mediante técnicas de estimulación cerebral de patrones espacio-temporales de actividad en redes neurales cerebrales ofrece un abordaje terapéutico personalizado y transformador a las enfermedades neurológicas y psiquiátricas. El uso de tecnologías móviles – como las desarrolladas por Linus Health, una empresa que he fundado junto a David Bates, Seng Ho y Justin Yap, permite empoderar a cada individuo a definir sus objetivos de salud cerebral, monitorizar su progreso y hacerlos posibles. Linus Health (<https://linus.health>) es una empresa enfocada en capacitar a las personas para que mantengan una mente sana a lo largo de sus vidas al aprovechar las tecnologías móviles y ambientales, la inteligencia artificial y la medicina de precisión para avanzar en la detección de afecciones cerebrales mucho antes de que aparezcan los síntomas y para implementar intervenciones que puedan prevenir o minimizar las discapacidades relacionadas con el cerebro.

La vida humana es un proceso continuo de desarrollo en el cual ciertas capacidades se ganan y otras se van perdiendo, y donde es posible promocionar la resiliencia y la salud cerebral. El cerebro es la diana #1 de la salud. El cerebro monitoriza y promueve la salud del organismo, y un cerebro sano es esencial para la salud general y el bienestar. Ese es el tema de un libro de divulgación, *El Cerebro que Cura* (Plataforma Editorial), que he publicado junto a Álvaro Fernández y David Bartrés-Faz.

Gracias a D. Santiago Ramón y Cajal sabemos que cerebro humano está formado por neuronas – células extremadamente especializadas - que se engarzan en redes, ensambles de neuronas que representan la verdadera unidad función del cerebro. Cada pensamiento, sentimiento, emoción acción, síntoma o queja es la consecuencia de la actividad en una red cerebral específica. Y esas redes cerebrales son dinámicas, plásticas, y están continuamente cambiando, respondiendo y adaptándose a demandas e influencias.

Los avances en neurociencias y neurotecnología nos permiten identificar los patrones espacio-temporales de actividad cerebral resultantes de redes neuronales y asociados con funciones cognitivas, emociones y comportamientos. Un cerebro sano es un cerebro con los mecanismos de plasticidad adecuados, y la caracterización de los mecanismos de plasticidad permite obtener medidas de salud cerebral y guiar la plasticidad asegurando el resultado óptimo para cada individuo. El reto consiste en reducir el impacto de alteraciones cerebrales y las discapacidades que causan, y es posible definir las alteraciones de patrones espacio-temporales que dan lugar a los síntomas de enfermedades cerebrales y modularlas para suprimirlos, previniendo o reduciendo la discapacidad.

Además, sabemos que, confrontados con el mismo estresor cerebral, insulto, lesión o enfermedad, no todos los individuos desarrollan el mismo grado o severidad de consecuencias cognitivas, mentales, conductuales o de salud. El concepto de resiliencia engloba la familia de procesos neurales que permiten a un individuo resistir el desarrollo de síntomas, discapacidad o angustia. En individuos sanos, la resiliencia transmite la capacidad de hacer frente al impacto de traumas, factores estresantes o insultos de la vida, para mantener un funcionamiento físico y psicológico normal y evitar enfermedades cerebrales y mentales. En individuos con enfermedades cerebrales establecidas, la resiliencia se asocia con un mayor grado de patología requerida para dar lugar a manifestaciones clínicas. Los mecanismos de resiliencia cerebral están asociados con un patrón espacio-temporal que puede ser identificado y modulado aumentando así la capacidad de un individuo de sobrellevar insultos, lesiones, enfermedades o estresantes cerebrales. Aumentar la resiliencia cerebral de cada individuo puede tener un impacto transformador sobre la salud humana.

La identificación y modulación de patrones espacio-temporales de actividad cerebral ofrece la posibilidad de una medicina – y una salud – personalizada y de precisión. Hemos desarrollado un enfoque de modelo de juguete de disrupción cerebral utilizando estimulación magnética transcraneal (TMS) no invasiva como una perturbación cerebral controlada y resonancia magnética funcional (fMRI) y electroencefalografía (EEG) para evaluar su impacto y obtener nuevos conocimientos sobre el estado de las redes cerebrales y así guiar intervenciones personalizadas para mejorarlo y optimizar su funcionamiento. Es avanzar el conocimiento fundamental sobre el cerebro humano ayudando al mismo tiempo a reducir el sufrimiento y promocionando salud y bienestar.

Por último, quisiera destacar, el enorme privilegio que ha supuesto y supone trabajar con un elenco espectacular de personas de enorme talento, conocimiento, visión y dedicación. A parte de colaboradores de distintos campos, conmigo se han formado más de 120 estudiantes de postgrado, que se han convertido en científicos y profesores con laboratorios de gran éxito y reconocido prestigio internacional. Este honor que me hace la Universidad de Córdoba al nombrarme Doctor Honoris Causa es realmente reconocimiento a la labor de todos ellos, que tanto me han enseñado y sin quienes mi trabajo no hubiera sido posible.

Por tanto, gracias al equipo de investigación que he tenido la suerte de encabezar, y gracias a los enfermos que nos enseñan las preguntas críticas, y gracias a mi mujer y a mis hijos que son la verdadera razón de ser.

Gracias a todos ustedes y muchas gracias al rector y la Universidad de Córdoba por este enorme honor.