



Artículo especial

In memoriam de uno de los grandes en trasplantes: «Dr. Paul I. Terasaki» (10 de septiembre de 1929-25 de enero de 2016)

Lluvia Aurora Marino-Vázquez,* Josefina Alberú,†
Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Área de Nefrología del Trasplante.

† Departamento de Trasplantes. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

Toda la comunidad de trasplantes recibimos con gran pesar la noticia del fallecimiento del Dr. Paul Ichiro Terasaki a los 86 años de edad, el pasado 25 de enero del presente año en su casa situada en Beverly Hills. El Dr. Terasaki es una de las figuras más reconocidas en el área de trasplantes, ya que fue uno de los pioneros del estudio del HLA en trasplantes, profesor de cirugía durante 50 años en la UCLA (University of California, Los Angeles), fundador de la Sociedad Americana de Trasplantes. Las 4 aportaciones al área de trasplantes más importantes, según su testimonio, fueron: 1) la prueba de microlinfocitotoxicidad (microtest) para tipificación HLA y detección de anticuerpos, 2) el logro del intercambio de órganos entre diferentes centros, 3) el desarrollo de las perlas cubiertas de antígenos HLA para detectar anticuerpos mediante tecnología Luminex® y 4) la creación de la empresa «One Lambda», hasta el momento la más importante a nivel mundial en la producción de insumos para los laboratorios de histocompatibilidad. Podemos decir que falleció con la convicción de que el tiempo le dio la razón al probarse que los anticuerpos anti-HLA eran la principal causa de la pérdida de injertos, una teoría que siempre sostuvo desde sus trabajos iniciales. Todos lo recordaremos como un incansable científico y gran persona. Descanse en paz el Dr. Paul Ichiro Terasaki.

ABSTRACT

All transplant community received with great sadness the news of the death of Dr. Paul Ichiro Terasaki, which occurred on January 25, 2016, at his home in Beverly Hills, at 86 years old. Dr. Terasaki is one of the most recognized figures in the area of transplantation, since it was one of the pioneers of the study of HLA in transplantation, surgery professor for 50 years at UCLA, and founder of the American Society of Transplantation. The four most important innovations in the Transplantation area according to his own testimony, were: 1) Microlymphocytotoxicity test (microtest) for HLA typing and antibody detection. 2) Having achieved the exchange of organs between different centers. 3) The development of beads coated with HLA antigens to detect antibodies using Luminex® technology. 4) The creation of the company «One Lambda», so far the most important worldwide in the production of inputs for histocompatibility laboratories. We can say that he died with the conviction that the time proved him right when it was demonstrated that anti-HLA antibodies were the leading cause of graft loss, a theory that he always maintained since its initial work. Everybody remember him as a great person and a tireless scientist. Rest in peace Dr. Paul Ichiro Terasaki.

Palabras clave: Terasaki, microlinfocitotoxicidad, microtest, luminex, One Lambda, anticuerpos anti-HLA.

Key words: Terasaki, microlymphocytotoxicity, microtest, luminex, One Lambda, anti-HLA antibodies.

INTRODUCCIÓN

Toda la comunidad de trasplantes recibimos con gran pesar la noticia del fallecimiento del Dr. Paul Ichiro Terasaki a los 86 años de edad, el pasado 25 de enero del presente año en su casa situada en Beverly Hills.

El Dr. Terasaki es una de las figuras más reconocidas en el área de trasplantes al haber sido uno de los pioneros del estudio del HLA en trasplantes, profesor de cirugía durante 50 años en la UCLA (University of California, Los Angeles), fundador de la Sociedad Americana de Trasplantes y por cierto, muy cercano a la comunidad mexicana, pues nos acompañó en varios eventos académicos.

Algunos médicos mexicanos tuvimos el honor de haber sido sus alumnos y amigos, lo que nos permitió conocer algunas aportaciones que nos hablan más allá de la productividad científica que todos podemos constatar en PubMed y en su publicación anual que editó desde 1985 *Clinical Transplants*, en la que prácticamente se relata el desarrollo del conocimiento en el área de trasplantes. Para todos aquéllos que no lo conocieron, nos permitimos hacer algunas anotaciones de la vida y obra del Dr. Terasaki.

Su infancia

Su padre Shuhei George Terasaki nació en Matsuzaki Ogori, un pequeño pueblo en Japón, tras la muerte de su madre fue criado por sus tíos. A los 15 años migró a Hawaii donde su hermano mayor tenía una imprenta. Después viajó a San Diego y a Nueva York trabajando en lo que se podía y finalmente llegó para quedarse a Los Ángeles, California donde trabajó en un periódico japonés local y donde conoció a quien posteriormente sería su esposa. En sus setenta años de vida no tuvo un inglés fluido. Por otro lado, su madre Hanako Kaya nació en Hawaii y al morir su madre fue enviada a Japón, ahí creció y posteriormente regresó a vivir a occidente, a la ciudad de Los Ángeles donde conoció a Shuhei G. Terasaki con quien se casó en 1928. Desde su infancia aprendió rápidamente el idioma inglés y siempre mostró gran deseo de salir adelante; al parecer era el motor de la familia. Tuvieron 3 hijos, el Dr. Paul Ichiro fue el mayor, seguido de George Katsumi y Richard Makoto. Según relata en sus memorias el Dr. Terasaki, ellos fueron sus amigos de la infancia, pues casi no tenían relación con sus vecinos, de hecho nunca tuvo una fiesta de cumpleaños en esa época.¹

Siempre fue conocido como Ichiro (así le decía su esposa hasta el día de su muerte), pero al ingresar a

la primaria nadie podía pronunciar correctamente su nombre y desde entonces fue conocido como Paul. Padebió asma lo que ocasionó ausentismo escolar y tal vez contribuyó a su pobre habilidad deportiva. Al cumplir 12 años logró, tras una larga espera, ingresar a los *Boy Scouts* de Estados Unidos. Finalmente su padre se compró un automóvil nuevo marca Dodge y habían logrado abrir una panadería en Little Tokyo en el centro de Los Ángeles. Sin embargo, estos grandes logros familiares se derrumbaron el 7 de diciembre de 1942 cuando se declaró la guerra entre Estados Unidos y Japón, de tal suerte que a todos los residentes de Estados Unidos de ascendencia japonesa les dieron la opción de salir del país o vivir recluidos en campos de concentración hasta que terminara la guerra, eso sí, se les proveía de alimentos y escuela, pero no podían adquirir propiedades fuera de dichos campos y sólo conservaron lo que pudieron llevarse con ellos. La familia vendió lo que pudo, perdiendo el resto de sus posesiones y aceptó vivir en el campo de «reubicación» Gila River, localizado en el desierto a 48 km al sureste de Phoenix, Arizona (una réplica de una de esas viviendas está en el museo japonés-americano en Little Tokyo en Los Ángeles). Al término de la guerra había un gran sentimiento antijaponés en toda la costa occidental, por lo que reiniciaron su vida en Chicago. Ahí, el Dr. Terasaki terminó la secundaria e inició el *College* (Pre-Med) en Zoología, combinándolo con trabajo por la tarde y los fines de semana. En 1948 y ante la falta de adaptación al frío clima de Chicago, regresaron a California y el Dr. Terasaki fue aceptado como transferencia en la UCLA, donde obtuvo su *Bachelor Degree in Zoology* y posteriormente su *PhD in Zoology*.¹

Su propia familia y los inicios de su carrera

Su esposa Hisako Sumioka, hija de un inmigrante japonés quien terminó la carrera de ingeniería, tuvo que trabajar como sirvienta durante la postguerra hasta que lograron tener una florería. Compartían el hecho de ser hijos de inmigrantes pobres, con una infancia limitada por las restricciones económicas, como él lo decía. Aunque fueron vecinos antes de la guerra, no se conocieron ahí. Durante la guerra, ella fue enviada al campo de reubicación Poston, también en Arizona. Fue hasta 1953 cuando el Dr. Terasaki cursaba el doctorado que conoció en el grupo juvenil de la iglesia metodista a Hisako Sumioka quien estudiaba en la UCLA para maestra de primaria, aunque su verdadera pasión era el arte (su pasatiempo era la pintura y siempre

hizo las tarjetas familiares de navidad personalmente). Se casaron el 24 de enero de 1954 y desde entonces inició su relación con México, ya que su luna de miel fue en Ensenada, Baja California o «Baja» como ellos la llamaban.¹

El plan inicial como pareja era que ella continuara su trabajo en una primaria mientras él se graduaba del doctorado, pero unos meses después de la boda ella tuvo que renunciar a sus actividades docentes pues iniciaron los síntomas del embarazo de su primer hijo Mark, quien nació en diciembre de 1954, por lo que el joven Terasaki debió abandonar sus estudios y trabajar en la Comisión de Energía Atómica y después como técnico de laboratorio en el Departamento de Cirugía de la UCLA donde el Dr. Jack Cannon era el director del laboratorio. En ese entonces el trabajo se enfocaba en trasplantes de piel en embriones de pollo. El Dr. Cannon lo apoyó para que terminara su doctorado en zoología en 1956.¹

Tuvo cuatro hijos: Mark, Keith, Emiko (única mujer) y Taiji. Mark terminó su PhD en Berkeley; Keith cursó la escuela de medicina en la UCLA en la especialidad de radiología en la Universidad de Stanford; Emiko realizó estudios preuniversitarios en la UCLA, estudió medicina en la Universidad de Brown en Rhode Island; Taiji fue el único que heredó la pasión por la pintura de su madre y estudió arte (MFA) en Hunter College en Nueva York, después estudios de postgrado en arte en Japón. El nombre de algunas de sus mascotas denotaba cuan involucrado estaba el Dr. Terasaki en el laboratorio. Tuvo un perro labrador dorado que se llamaba «plasma», un gato que nombró «sera», un perro «eliza» y después otro perro con el nombre de «thrombin».¹

El jefe del departamento de cirugía era el Dr. William Longmire Jr, uno de los cinco fundadores de la nueva escuela de medicina de la UCLA, cirujano formado en Johns Hopkins y quien apoyó al Dr. Terasaki para que cursara un año de postdoctorado en 1957 con Sir Peter Brian Medawar en Londres que trabajaba en el área de tolerancia inmunológica y que le valió el premio Nobel en Medicina en 1960. Partió con su esposa y dos de sus hijos. Estando en Londres y luego de demostrar que los linfocitos inducían tolerancia evitando la reacción injerto versus huésped en embriones de pollo,² decidió emprender un cambio para trabajar con células humanas y conoció el trabajo del Dr. Jean Dausset sobre anticuerpos que ocasionaban leucoaglutinación y solicitó otro año de estancia postdoctoral en París, siendo aceptado por el Dr. Dausset (también premio Nobel). Sin embargo, al entrevistarse con él y

no lograr entenderse por el idioma, el Dr. Dausset lo envió con un colega suyo sin supervisión ni orientación, así que a finales de 1958 y a punto de nacer su tercer hijo, regresó a la UCLA.¹

Sus logros y aportaciones

1. Desarrollo de las pruebas cruzadas linfocitarias. Luego de su paso por Europa, ya de regreso en la UCLA, logró desarrollar una técnica de aglutinación basada en linfocitos de ratón y de conejo; a diferencia del Dr. Dausset que usaba leucocitos totales, puesto que observó que los granulocitos podían generar aglutinación espontánea por sí mismos. También demostró que el complemento desempeñaba un papel crucial en dicha reacción (presentó sus resultados en 1962 y se publicaron hasta 1964).³ De hecho en el primer *Histocompatibility Workshop* realizado en 1964 presentó su método *microtest* (para utilizar cantidades mucho más pequeñas de suero y células gracias a la jeringa de Hamilton) y logró demostrar la superioridad de utilizar sólo linfocitos en lugar de leucocitos totales y aunque no inmediatamente, este método fue adoptado por todos los que trabajaban en el área en esa época, dando paso a lo que conocemos hoy en día como prueba cruzada linfocitaria dependiente de complemento o CDC.⁴ A diferencia de Sir Peter Medawar quien sostenía la teoría de que el daño que sufrían los injertos al ser rechazados era mediado celularmente, el Dr. Terasaki compartía y defendía los criterios de Peter Gorer (también londinense), ambos siempre sostuvieron que el daño inmunológico era mediado por anticuerpos, aunque en su momento no podían demostrarlo.

2. Tipificación por serología y búsqueda de la mejor compatibilidad HLA. Conservando los sueros de embarazadas logró tener una colección de diversos anticuerpos que eventualmente destruían linfocitos. Desde 1965 trabajó en colaboración con el Dr. Starzl, quien en ese tiempo estaba en Denver. El propio Dr. Starzl y el Dr. Richard Glasscock (residente previo de la UCLA, trabajando en Boston) inundaban el laboratorio del Dr. Terasaki con muestras para tipificar.⁵ Pronto intentaron estudiar a las parejas antes del trasplante buscando la mejor compatibilidad HLA en trasplante renal de donador vivo.⁶

3. Pruebas de paternidad. El Dr. Terasaki a menudo obtenía sangre de él mismo y de su familia para hacer pruebas. En sus memorias mencionaba que sus hijos fueron los primeros en pasar la prueba de paternidad, con excepción de su hija en quien la prueba

no resultó tan clara, por lo que en cada debate con ella, él mismo se lo recordaba. En 1977 publicó sus primeros 1,000 casos analizados con fines de probar la paternidad mediante HLA y en los que el uso del grupo sanguíneo ABO no pudo resolver.⁷ Este artículo se publicó en una revista de tipo legal, lo que lo llevó a ser citado con frecuencia en juicios de paternidad como testigo experto.

El caso más interesante y que representó un verdadero reto para la tipificación de HLA como prueba de paternidad, fue el caso de unos gemelos dicigóticos, en el que al tipificar a los gemelos, la madre y el supuesto padre, resultó evidente que uno de los gemelos no era hijo del mismo padre. Al volver a citar a la madre pensando en que el laboratorio había cometido un error, la madre llevó al otro padre involucrado, es decir, en efecto eran dos padres en un mismo embarazo. Por supuesto, este hallazgo valió una publicación en el *N Engl J Med*.⁸

4. Placas de Terasaki para tipificación HLA clase I y II. En aquella época no había plástico, lo que dificultó elaborar un recipiente para hacer las pruebas de tipificación, el cual debía ser transparente e idealmente con bordes que evitaran que las soluciones oleosas se derramaran (se utilizaban cristales y se hacían los bordes con papel aluminio pegados con cinta adhesiva). En 1966 el Dr. Terasaki contactó a *Falcon Plastics Co.* en Venice, California, empresa que fabricaba juguetes. Les mostró el diseño del dispositivo y un año después fue terminado y probado. Quería patentarlo, pero la UCLA pensó que no se vendería, así que múltiples empresas en su momento fabricaron el mismo dispositivo sin pagar regalías a la UCLA. En sus memorias, el Dr. Terasaki estimaba que para el año 2000, más de 15 millones de personas se habían tipificado por CDC con este dispositivo.¹

5. Intercambio de órganos entre hospitales. Durante el Primer Congreso Internacional de Trasplantes en París en 1967 presentó los primeros siete casos de rechazo hiperagudo descubiertos de manera retrospectiva. Ese mismo año publicó dos trabajos sobre tipificación HLA y su uso para buscar la mejor compatibilidad donador-receptor.⁹ Con ello logró influir para establecer en 1967 la Sociedad de Trasplantes de Los Ángeles integrada por ocho centros de trasplantes, con el objetivo de poner en práctica la cooperación interinstitucional para tipificar y buscar la mejor compatibilidad en la asignación de órganos.¹⁰ Esta estrategia se extendió a la postre a los estados vecinos de la Unión Americana gracias a que también ya se había desarrollado una solución de preservación (ver

siguiente sección) y en 1970 se tenían registrados 864 receptores potenciales de 61 centros de Estados Unidos y Canadá (todo realizado en su laboratorio dentro de la UCLA). Desde 1968 se formó *The Southeast Organ Procurement Foundation* (SEOPF) con el mismo propósito de apoyar en la asignación de órganos donados a los receptores en lista de espera. El crecimiento de los programas de trasplantes llevó a que el Congreso de Estados Unidos estableciera en 1984 la *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) que sería administrada posteriormente por la *United Network for Organ Sharing* (UNOS). En 1982 el Dr. Terasaki fue electo presidente de la *International Transplant Society* y propuso el intercambio de órganos a nivel mundial buscando la mejor compatibilidad, por supuesto su propuesta no fue tomada en cuenta aunque logró que los órganos que no se aceptaban en Miami, Estados Unidos (pequeños, múltiples arterias, grupo AB, etc.) fueran enviados a Japón para incentivar la donación cadavérica (que sigue limitada hasta la actualidad por cuestiones culturales) logrando sobrevivir aceptables a 10 años.^{11,12}

6. Soluciones de preservación. El siguiente reto para buscar la mejor compatibilidad eran los tiempos de isquemia. Se emocionó con los estudios realizados por el Dr. Folkert O. Belzer desde 1966 quien después de regresar de Inglaterra trabajó en la Universidad de California en San Francisco, enfocando su trabajo en la preservación de órganos para trasplante, sobre todo con una máquina de perfusión, utilizando plasma congelado y filtrado. El primer tratamiento exitoso fue en agosto de 1967. El Dr. Terasaki estaba interesado en simplificar la preservación con una solución que permitiera perfundir los órganos extraídos y preservarlos sólo en hielo para su envío al centro de trasplante. Para ello, desde 1968, fecha en que llegó un joven cirujano de Australia para entrenarse en tipificación HLA, el Dr. Geoffrey Collins, se pusieron a trabajar en el desarrollo de una solución preservadora. Inicialmente se hacían trabajos experimentales con perros en la UCLA y después se hicieron envíos de órganos a otros estados de Estados Unidos donde eran trasplantados con éxito en otros perros (1969). Entonces, se le encomendó al Dr. Collins que después de hacer la nefrectomía del perro donante en la UCLA, tomara un avión y se transportara junto con el órgano a diferentes países para trasplantarlo en otro perro a su llegada al país de destino. Para 1970, habían realizado estos procedimientos con éxito en Londres, Tel Aviv y Sídney, por mencionar algunas ciudades.¹³ La solución de preservación fue adoptada para su uso más rápida-

mente en Europa que en Estados Unidos, adoptando posteriormente el nombre de solución Eurocollins. El mismo Dr. Folkert O. Belzer se mudó a Madison en 1974 para trabajar en la Universidad de Wisconsin donde siguiendo los pasos del grupo del Dr. Terasaki desarrolló la solución de preservación conocida como Solución de la U. de Wisconsin,¹⁴ sin dejar su trabajo con la máquina de perfusión.

7. Asociación de anticuerpos anti-HLA con rechazo agudo, rechazo crónico y menor sobrevida del injerto. Hacia 1964 reportó el primer caso de rechazo hiperagudo asociado a una prueba cruzada positiva debido a anticuerpos preformados contra el donador (esposo) con quien la receptora había tenido dos hijos.⁵ En 1971 publicó su estudio en el que demostró una menor sobrevida del injerto en pacientes con anticuerpos citotóxicos, efecto que era más evidente cuando se trataba de retrasplantes. Para el año 2000 culminó y publicó una revisión de 23 estudios sobre la asociación entre anticuerpos anti-HLA y rechazo agudo y menor supervivencia del injerto.¹⁵ En 2002 Po-Chang Lee y Terasaki demostraron en una serie de casos de rechazo crónico cuyos sueros se tenían almacenados, que todos ellos estaban precedidos por el desarrollo de anticuerpos anti-HLA, sugiriendo por primera vez la asociación entre anticuerpos anti-HLA y rechazo crónico. En 2003 publicó uno de los artículos de revisión que ya es un clásico: *Humoral Theory of Transplantation* en el *American Journal of Transplantation* con su foto en la portada de ese número como reconocimiento.¹⁶ En 2004 publicó los resultados a un año de su primer estudio prospectivo multicéntrico en el que se demostró la asociación entre los anticuerpos anti-HLA y los de aparición *de novo* con una menor sobrevida del injerto renal;¹⁷ asimismo, cuando mostró un seguimiento a cuatro años, por primera vez se buscó diferenciar los anticuerpos dirigidos de los antígenos HLA del donador del resto de los anticuerpos, demostrando un mayor efecto de los anticuerpos donador-específico que los no específicos, además de mostrar efecto independiente de los anticuerpos antiMICA.¹⁸

8. HLA y enfermedad. En 1972 el Dr. Kuban que fue alumno del Dr. Terasaki, le escribió diciendo que había tipificado tres pacientes con psoriasis y que todos tenían HLA-B13,¹⁹ a lo cual él contestó que era sorprendente dado que dicho antígeno sólo se encontraba en 5% de la población. El grupo del Dr. Terasaki también tipificó otros pacientes con psoriasis, observando una alta frecuencia de HLA-B17.²⁰ Un año después el Dr. Barnett le sugirió un estudio en reumatología, para ello buscaron enfermedades no ligadas a gé-

nero y con tendencia familiar; inicialmente se enfocaron en el estudio de la gota y sorprendentemente 25% presentaba HLA-B27, mientras que la frecuencia en la población general era de 8%. Buscando con más detalle, se dieron cuenta de que justo los pacientes con gota que tenían B27 presentaban espondilitis anquilosante y al coleccionar más muestras descubrieron que 90% de los pacientes con espondilitis anquilosante tenían HLA-B27. Cabe señalar que el manuscrito fue rechazado por LANCET y posteriormente publicado en el *N Engl J Med*.²¹ Casi simultáneamente fue difundido otro trabajo sobre dicha asociación en LANCET (que es el más citado) y recibieron una carta de LANCET disculpándose por rechazar el artículo del Dr. Terasaki y no haber apreciado la relevancia de dicha observación, cuando de hecho fue el primer artículo en llegar. Lo anterior inició toda una corriente de investigación en la búsqueda de otras asociaciones entre HLA y diversas enfermedades, como la asociación entre narcolepsia y DR2, pénfigo y DR4, enfermedad de Reiter y B27, hemocromatosis idiopática y A3, entre otras, al grado que en 1983 había más de 4,000 artículos sobre la asociación entre HLA y la enfermedad. En 1985 publicó junto con el Dr. Jawahar L. Tiwari el libro *HLA and Disease Associations*, en el que se describen 530 enfermedades y es único en su tipo.¹

9. Inmunoterapia en cáncer. Puesto que los trabajos *in vitro* mostraban que los linfocitos eran capaces de destruir células extrañas, en 1972, en colaboración con el Dr. Robert Yonemoto del Centro Oncológico *City of Hope* en California, trataron una paciente con cáncer de ovario con «trasplante» de linfocitos tomados del conducto torácico de un hermano con HLA idéntico. Se mantuvo en lo que ellos llamaron «remisión» durante seis meses. Fue el primer intento de inmunoterapia para cáncer.²² Una vez que logró desarrollarse la tecnología de anticuerpos monoclonales en 1981, se enfocaron en la búsqueda de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos específicos de diversos tumores, claro que primero trabajaron para identificar antígenos y luego anticuerpos dirigidos a ellos. Su primer hallazgo fue un anticuerpo dirigido contra células de leiomiomasarcoma.²³ Después desarrollaron varios anticuerpos contra células neoplásicas incluyendo células de leucemia mieloide.²⁴ Sin embargo, al ser utilizados en pacientes mostraron una utilidad limitada.

10. HLA y estudios antropológicos. Durante el 5º *International Histocompatibility Workshop* en 1972 coordinado por el Dr. Jean Dausset se analizó la prevalencia de diferentes antígenos HLA en diferentes

poblaciones alrededor del mundo, con un papel protagónico del laboratorio del Dr. Terasaki en la tipificación de muestras de población caucásica de Estados Unidos, de la etnia ainú de Japón y sherpas de Nepal, lo que impulsó los estudios de las grandes migraciones que explican cómo se pobló el planeta.¹

11. Transfusiones y su efecto tolerogénico. En 1971 el Dr. Gerhard Opelz se unió al laboratorio del Dr. Terasaki y se enfocó en el estudio del efecto de las transfusiones y la sobrevida del injerto. Contrario a lo esperado, se observó una mayor sobrevida del injerto,²⁵ al grado tal de que se inició una fiebre por hacer transfusiones donador-específico previo al trasplante en casos de donante vivo (incluso en nuestro instituto se realizaron varias intervenciones de este tipo en los años 70). A diferencia de su interpretación inicial en la que se aducía un potencial efecto tolerogénico de las transfusiones, posteriormente se aceptó que se hacía de manera segura una selección de los pacientes menos reactivos ante un estímulo antigénico y aquéllos que generaban anticuerpos por las transfusiones eran descartados por la prueba cruzada pretrasplante positiva (teniendo una previa negativa). De hecho esto último y el surgimiento de la ciclosporina eliminaron esta conducta en los equipos de trasplantes.

12. Estandarización de la tipificación HLA. Conscientes de que en los *International Workshops* en los que sólo participaban los principales laboratorios del mundo y se reunían cada 2 o 3 años, era frecuente que hubiera diferencias en la asignación de HLA (de hecho esas reuniones servían para uniformar nomenclatura) y que gracias a las soluciones de preservación ya era posible mandar riñones de donante cadavérico a otros estados o países, se hizo evidente la necesidad de estandarizar los métodos de tipificación de todos los laboratorios. Para ello se requería lograr la preservación de linfocitos y así enviarlos a los diferentes laboratorios para que pudieran ser nuevamente tipificados por CDC, técnica que requiere células viables. Lo anterior se logró en 1974 cuando con ayuda del Dr. Min Sik Park (que era técnico de su laboratorio), desarrollaron una solución de preservación que lograba mantener linfocitos viables hasta por dos semanas.²⁶ Así inició el envío de linfocitos previamente tipificados en UCLA a todos los laboratorios del mundo para comparar resultados; por supuesto, todos se sorprendían al recibir linfocitos viables por correo normal. Hasta 2003 habían participado en la estandarización más de 300 laboratorios, 91 de ellos extranjeros.¹ Se considera que gran parte del éxito de encontrar receptores de donantes cadavéricos con cero incompatibilidades

antigénicas de HLA A, B, DR y poder enviarse órganos a través de todo el país con base en la compatibilidad HLA se debió a esta estandarización.

13. Estudio de los autoanticuerpos en autoinmunidad. Varios grupos estudiaban lo que llamaban linfocitotoxinas frías (anticuerpos que se activan con el frío) y su asociación con múltiples enfermedades, sobre todo neoplásicas. Su interés en las linfocitotoxinas frías lo llevó en 1979 a buscarlas dirigidamente en diversas enfermedades, sobre todo en enfermedades autoinmunes.²⁷ Posteriormente, el Dr. Cicciarelli²⁸ y el Dr. Takahashi²⁹ que laboraban en el laboratorio del Dr. Terasaki demostraron que se trataba de anticuerpos del tipo IgM.

14. Anticuerpos para terapia de inducción y tratamiento de rechazo. Desde 1980, buscando anticuerpos monoclonales para diferentes neoplasias, observó que podían utilizarse en trasplante de médula ósea. En 1984 desarrolló un anticuerpo MONOCLONAL para depletar las células T que se utilizó para evitar la respuesta injerto contra huésped en trasplante de médula ósea.^{30,31} En 1983 se desarrolló un anticuerpo monoclonal anti-CD52 que se utilizó para tratamiento de rechazo agudo en trasplante renal,³² pero no se le vio gran potencial para un uso generalizado en trasplantes en esa época; sin embargo, 20 años después surgió CAMPATH promovido por Sir Roy Calne en Inglaterra y con un uso extendido en la actualidad, pero sólo como terapia de inducción.

15. Fundación de One Lambda. Debido a que el laboratorio había crecido considerablemente, hacía actividades clínicas y comerciales que salían de los objetivos académicos, aparte de las demandas de otras empresas que vendían productos similares por competencia desleal (la UCLA al ser una universidad estatal no paga impuestos), la UCLA le pidió al Dr. Terasaki que se independizara o definitivamente cerrara el laboratorio. A sus 55 años, con cuatro hijos estudiando y sin ahorros, tuvo que venderlo. En 1984 fundó «One Lambda» (era la cantidad de suero utilizada en la prueba cruzada por CDC). Hoy por hoy es la empresa más grande del mundo en la producción de reactivos para los laboratorios de histocompatibilidad. Hace un par de años fue adquirida por Thermo Fisher.³³

16. Establecimiento de Terasaki Foundation. A pesar de tener la empresa, siguió su trabajo de investigación en la UCLA y se retiró en 1999 después de 50 años. Para el año 2000 inauguró el edificio que albergó su laboratorio privado sin fines de lucro que nombró como *Terasaki Foundation Laboratory*.³³

17. El accidente de Chernobyl y el trasplante de médula ósea. En 1986 y en plena guerra fría ocurrió la explosión de Chernobyl, uno de los más grandes accidentes nucleares en la historia. En los siguientes dos días se reunió un equipo de voluntarios conformado por los médicos Richard Champlin, Robert Gale, Armand Hammer, Reisner y Paul I. Terasaki (no se les permitió la entrada a Moscú a técnicos del laboratorio de la UCLA por restricciones propias de la guerra fría). Apoyaron a sus colegas rusos, el Dr. Zotikov y el Dr. Zarlezkaya (médicos rusos entrenados en el laboratorio del Dr. Terasaki) en la preparación de trasplante de médula ósea para 35 pacientes severamente quemados por las radiaciones. Fueron jornadas de trabajo de 18 horas por varios días para tipificar a los enfermos y sus familiares. Debido a las graves quemaduras no todos lograron salvarse a pesar del trasplante de médula ósea.³⁴ Después de esta experiencia y gracias a los esfuerzos del almirante Zumwalt y del Dr. John Hansen en Seattle, se inició el *National Marrow Donor Program*.³³

18. Registro de trasplante renal. El Dr. Terasaki dirigía el *UCLA Kidney Registry* que inició en 1970 y en el año 1987 ya contaba con el registro de más de 70,000 trasplantes de 87 centros de Estados Unidos y 68 centros internacionales, por ello, al enterarse de que el *Department of Health and Human Services* iniciaría un nuevo registro que hoy se conoce como *The UNOS Scientific Kidney Registry*, el Dr. Terasaki solicitó ser el responsable del proyecto debido a su experiencia. Su solicitud fue rechazada en el inicio, pero gracias al apoyo del Dr. Starzl finalmente fue designado como director durante sus primeros 12 años de funcionamiento.³³

19. La detección de anticuerpos mediante perlas de poliestireno. En 1998 terminaron su primer trabajo que fue publicado en 1999³⁵ sobre la detección de anticuerpos anti-HLA utilizando perlas de poliestireno para citometría de flujo y poco después desarrolladas para la tecnología Luminex®. Sabemos que hoy en día la determinación de anticuerpos por Luminex® es el estándar de oro a nivel mundial.

Como lo señala el propio Dr. Terasaki en sus memorias, las cuatro aportaciones al área de trasplantes más importantes en su propia evaluación fueron: 1) la prueba de microlinfocitotoxicidad (microtest) para tipificación HLA y detección de anticuerpos, 2) el logro del intercambio de órganos entre diferentes centros, 3) el desarrollo de las perlas cubiertas de antígenos HLA para detectar anticuerpos mediante tecnología Luminex® y 4) la creación de la empresa One Lambda,

hasta el momento la más importante en la producción de insumos para los laboratorios de histocompatibilidad y que le permitió a la UCLA obtener fondos de manera independiente y fondos gubernamentales para continuar con sus proyectos de investigación.³³

Nuestra participación científica con el Dr. Terasaki inició en el estudio multicéntrico referido en la sección 7 (desde 2003) y desde 2004 incorporamos en el laboratorio de histocompatibilidad del Instituto la Tecnología Luminex®, inicialmente mediamos el %PRA y después incorporamos el *Single Antigen*. Había casos verdaderamente difíciles de interpretar y sentimos la necesidad de que alguien se entrenara en esta área de rápido crecimiento. Así que en enero de 2007 el Dr. Luis E. Morales se incorporó con el Dr. Terasaki para hacer una estancia postdoctoral en inmunología del trasplante. El Dr. Terasaki había aceptado que se trabajara en los proyectos propios de nuestro grupo, así que nos llevamos muestras de 500 donadores de sangre sanos sin historia de alergia y le propusimos buscar dirigidamente la prevalencia de anticuerpos anti-HLA (como sucede cuando buscamos anticuerpos antinucleares o antifosfolípidos que se presentan en < 7% de la población sana). Por supuesto rechazó la propuesta y la calificó de «aberración», pero como parte de otro de nuestros protocolos, encontramos que adultos sanos no sensibilizados tenían anticuerpos anti-HLA, así que accedió a medir las muestras que ya le habíamos comentado previamente, encontrando que una gran proporción de los sujetos sanos no sensibilizados puede tener al menos un anticuerpo anti-HLA, por lo que se denominaron «anticuerpos naturales».³⁶ Después de eso, todo el laboratorio se enfocó en el estudio de estos anticuerpos, buscando sus epítopes y su posible relación con infecciones o alimentos. En 2013 la Dra. Lluvia Marino realizó una estancia que de 12 meses se acortó a seis, debido a que por la enfermedad del Dr. Terasaki había bajado la intensidad de su trabajo y decidió limitarlo con nuevos alumnos.

El Dr. Terasaki tuvo que luchar contra la diabetes, requiriendo diálisis poco después del Congreso de la AST en 2013 en Seattle, Washington. Inició en diálisis peritoneal lo que le permitía viajar para seguir con sus actividades. Del 24 al 26 de enero de 2014 organizó un evento para su despedida debido a su enfermedad y a su vez para celebrar el 60 aniversario de su boda; a dicho evento asistieron personalidades del área de trasplantes como Thomas Starzl, Sir Roy Calne, Hans Sollinger, Jean Dubernard, Sir Walter Bodmer, Gerhard Opelz, Randall Morris, Allan Kirk, Jon Kobashigawa, Erik Thorsby, Francis



Figura 1. Foto grupal de todos los asistentes a la despedida del Dr. Terasaki y a su vez festejo por el 60° aniversario de su boda. Este evento lo denominó TERASAKI FESTSCHRIFT, celebrado del 24 al 26 de enero de 2014 en la Ciudad de Los Ángeles.

Delmónico, Mehmet Haberal, Adib Rizvi, Ingela Fehrman, Hideo Mugishima, Geoffrey Collins, Kiil Park, Gabriel Danovitch, Arthur Matas, Richard Glasscock, Minnie Sarwal, Robert Colvin, Phil Halloran, Denis Glotz, Mark Stegall, Steve Woodle, Robert Montgomery, Stanley Jordan, Kazunari Tanabe, Peter Stastny, Jeremy Chapman, por mencionar algunos (*Figura 1*). En abril de 2014 cambió a hemodiálisis y en junio de 2014 cambió a diálisis en casa, que en realidad se dializaba en su oficina para poder continuar trabajando. Finalmente su corazón ya no resistió y falleció el 25 de enero de 2016.

Podemos decir que falleció con la convicción de que el tiempo le dio la razón, al probarse que los anticuerpos anti-HLA eran la principal causa de pérdida de injertos, una teoría que siempre sostuvo desde sus trabajos iniciales. Todos lo recordaremos como un incansable científico y una gran persona. Descanse en paz Dr. Paul Ichiro Terasaki.

REFERENCIAS

1. Terasaki PI. Scrapbook. Vol. I. Toppan Printing Company. Los Angeles, CA, USA. 2004.
2. Terasaki PI. Tolerance of skin grafts produced by various adult cells, soluble extracts, and embryonic cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1959; 7: 409-416.
3. Terasaki PI, Mandell M, Vandewater J, Edgington TS. Human blood lymphocyte cytotoxicity reactions with allogenic antisera. *Ann N Y Acad Sci.* 1964; 120: 322-334.
4. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 1964; 204: 998-1000.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Terasaki PI et al. Chronic survival after human renal homotransplantation. Lymphocyte-antigen matching, pathology and influence of thymectomy. *Ann Surg.* 1965; 162 (4): 749-787.
6. Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR, et al. Serotyping for homotransplantation. VII. Selection of kidney donors for thirty-two recipients. *Ann N Y Acad Sci.* 1966; 129: 500-520.
7. Terasaki PI. Resolution by HLA testing of 1,000 paternity cases not excluded by ABO testing. *J Family Law.* 1977; 16: 543-557.
8. Terasaki PI, Gjertson D, Bernoco D, Perdue S, Mickey MR, Bond J. Twins with two different fathers identified by HLA. *N Engl J Med.* 1978; 299 (11): 590-592.
9. Terasaki PI, Vredevoe DL, Mickey MR. Serotyping for homotransplantation. X. Survival of 196 grafted kidneys subsequent to typing. *Transplantation.* 1967; 5 (4) Suppl: 1057-1070.
10. Patel R, Glasscock R, Terasaki PI. Serotyping for homotransplantation. XIX. Experience with an interhospital scheme of cadaver-kidney sharing and tissue typing. *JAMA.* 1969; 207 (7): 1319-1324.
11. Iwaki Y, Terasaki PI, Kinukawa T, Schulman B, Smith R. Trans-Pacific kidney shipment. *Transplantation.* 1983; 35 (5): 506-508.
12. Ota K, Fuchinoue S, Nakamura M, Tokumoto T, Tanabe K, Toma H. Transplantation of kidneys donated from the USA: long-term results and viability testing using 31P-MRS. *Transpl Int.* 1997; 10 (1): 7-12.
13. Collins GM, Bravo-Shugarman M, Terasaki PI, Braf Z, Sheil AG, Williams G. Kidney preservation for transportation. IV. Eight-thousand-mile international air transport. *Aust N Z J Surg.* 1970; 40 (2): 195-197.
14. Wahlberg JA, Southard JH, Belzer FO. Development of a cold storage solution for pancreas preservation. *Cryobiology.* 1986; 23 (6): 477-482.
15. McKenna RM1, Takemoto SK, Terasaki PI. Anti-HLA antibodies after solid organ transplantation. *Transplantation.* 2000; 69 (3): 319-326.

16. Terasaki PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3 (6): 665-673.
17. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant.* 2004; 4 (3): 438-443.
18. Terasaki PI, Ozawa M, Castro R. Four-year follow-up of a prospective trial of HLA and MICA antibodies on kidney graft survival. *Am J Transplant.* 2007; 7 (2): 408-415.
19. Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med.* 1972; 287 (15): 738-740.
20. White SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HL-A antigen frequency in Psoriasis. *N Engl J Med.* 1972; 287 (15): 740-743.
21. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973; 288 (14): 704-706.
22. Yonemoto RH, Terasaki PI. Cancer immunotherapy with HLA-compatible thoracic duct lymphocyte transplantation. A preliminary report. *Cancer.* 1972; 30 (6): 1438-1443.
23. Deng C, Terasaki PI, El-Awar N, Billing R, Cicciarelli J, Lagasse L. Cytotoxic monoclonal antibody to a human leiomyosarcoma. *Lancet.* 1981; 1 (8217): 403-405.
24. Linker-Israeli M, Billing RJ, Foon KA, Terasaki PI. Monoclonal antibodies reactive with acute myelogenous leukemia cells. *J Immunol.* 1981; 127 (6): 2473-2477.
25. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973; 5 (1): 253-259.
26. Park MS, Terasaki PI. Storage of human lymphocytes at room temperature. *Transplantation.* 1974; 18 (6): 520-524.
27. Ozturk G, Terasaki PI. Non-HLA lymphocyte cytotoxins in various diseases. *Tissue Antigens.* 1979; 14 (1): 52-58.
28. Cicciarelli JC, Chia D, Terasaki PI, Barnett EV, Shirahama S. IgM anti-IgM cold lymphocytotoxins to B cells. *Transplant Proc.* 1979; 11 (4): 1950-1953.
29. Takahashi H, Terasaki PI, Iwaki Y, Nakata S. Identification of surface IgM as the target antigen of cold lymphocytotoxins. *Tissue Antigens.* 1980; 16 (2): 176-180.
30. Foon KA, Fitch JH, Billing RJ, Belzer MB, Terasaki PI, Cline MJ. An antithymocyte serum noncytotoxic to myeloid progenitor cells: candidate serum for prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation. *Clin Immunol Immunopathol.* 1980; 16 (4): 416-422.
31. Trigg ME, Billing R, Sondel PM, et al. Depletion of T cells from human bone marrow with monoclonal antibody CT-2 and complement. *J Biol Response Modifiers.* 1984; 3: 406-412.
32. Cicciarelli J, Terasaki PI, Cats S, Bogaars T, Hardiwidjaja S, Mendez R. Treatment of human kidney graft rejection episodes with monoclonal antibodies specific to mononuclear leukocytes. *Transplantation Proc.* 1985; 17: 1007-1008.
33. Terasaki PI. Scrapbook. Vol. II. Colornet Press Printing. Los Angeles, CA, USA. 2015.
34. Baranov A1, Gale RP, Guskova A, et al. Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident. *N Engl J Med.* 1989; 321 (4): 205-212.
35. Pei R, Lee J, Chen T, Rojo S, Terasaki PI. Flow cytometric detection of HLA antibodies using a spectrum of microbeads. *Hum Immunol.* 1999; 60 (12): 1293-1302.
36. Morales-Buenrostro LE, Terasaki P, Marino-Vázquez LLA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in non-alloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008; 86 (8): 1111-1115.

Correspondencia:

Dr. Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Área de Nefrología del Trasplante
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 «Salvador Zubirán»
 Vasco de Quiroga Núm. 15,
 Col. Belisario Domínguez Sección XVI,
 14080, Tlalpan, Ciudad de México, México.
 Tel.: (55)5513-5827
 E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com