

Problematiche immunologiche degli omoinnesti vascolari



Ann. Ital. Chir., LXXII, 2, 2001

M. D'ADDATO, M. MIRELLI

Università degli Studi di Bologna
Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Anestesiologiche
Sezione di Chirurgia Vascolare
Direttore: Prof. M. D'Addato

Introduzione

Gli omoinnesti arteriosi sono stati studiati sperimentalmente da Carrel già agli inizi del secolo (1), ma l'utilizzo di alloprotesi arteriose è introdotto nella pratica clinica da Oudot soltanto nei primi anni '50 (2).

Nelle esperienze riportate in letteratura, scarsa attenzione è rivolta agli aspetti immunologici del trapianto di vasi arteriosi, nonostante siano state descritte complicanze riferibili a fenomeni di rigetto quali: fibrosi, trombosi, dilatazioni e rottura (3, 4, 5, 6). Tali risultati, insieme ai successi ottenuti con l'innesto di protesi determinarono l'abbandono dei segmenti vascolari omologhi, senza però che ne fosse chiarita la matrice patogenetica.

Nelle infezioni protesiche vascolari, la sostituzione in situ della protesi infetta con alloprotesi arteriose rappresenta attualmente un argomento di grande interesse. Dopo le prime, positive esperienze di Banhini (7), altri Autori hanno dimostrato la validità della metodica, utilizzando sia alloprotesi fresche, che crioconservate (8, 9). I successi ottenuti rendono necessario uno studio sui meccanismi immunopatogenici che si instaurano dopo l'impianto di omoinnesti arteriosi.

Antigeni espressi dalle cellule degli omoinnesti vascolari

In passato si riteneva che la parete vascolare fosse solo debolmente antigenica (10, 11). Al contrario, dati recenti hanno evidenziato come le cellule della parete vascolare, come quelle endoteliali, le cellule muscolari lisce e i fibroblasti, possono esprimere gli antigeni di istocompatibilità di classe I e II, soprattutto quando interagiscono con i linfociti T attivati e linfocine (12).

Riassunto

Gli omoinnesti arteriosi sono immunogeni inducendo nel ricevente una reazione immunologica specificamente rivolta contro gli antigeni del donatore. Le fasi precoci del rigetto sono caratterizzate da una risposta immunologica di tipo cellulo-mediato, mentre più tardivamente prevale una risposta di tipo anticorpo-mediato, anche se le due fasi del rigetto sono intimamente correlate. La terapia immunosoppressiva riduce la reazione immunitaria, ma tale risposta immunologica è dose-dipendente.

Il trapianto di vasi arteriosi omologhi deve essere quindi considerato come un trapianto d'organo. Per tale motivo è consigliabile rispettare la compatibilità di gruppo sanguigno ed effettuare il trapianto in assenza di anticorpi preformati (Cross-match negativo).

Prospettive future sono rappresentate dalla possibilità di rispettare, tra donatore e ricevente, la compatibilità degli antigeni di istocompatibilità maggiore (antigeni HLA), ed effettuare, pre-operatoriamente, sull'innesto procedure atte a ridurre l'antigenicità.

Parole chiave: Omoinnesti, arteriosi, reazioni immunologiche.

Abstract

IMMUNOLOGICAL PROBLEMS OF ARTERIAL MONOGRAFTS

Fresh arterial homografts are immunogenic, inducing in recipient a strong immune response specifically directed against the antigens of the donor graft. The initial immune response seems to be cellular (lymphocytotoxic) and the late reaction humoral (antibody), even if they are strictly correlated.

Immunosuppressive therapy reduce the immune reaction, but this response is dose-related.

Implanted arterial homografts induce a donor-specific response similar to chronic reaction, which occurs in the recipients of vascularized solid-organ allografts. Therefore, in arterial transplantation, ABO compatibility and negative crossmatch should be respected.

Effort should be made to curb the immune response by prospective cross-matching, immunosuppressive therapy and preoperative manipulation of homografts to reduce their antigenicity.

Key words: Homograft, arterial, immunologic reaction.

Tre gruppi di antigeni espressi in abbondanza sulle membrana cellulare sono implicati nei meccanismi di rigetto del trapianto.

1.1. *Antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC)*

Le reazioni di rigetto osservate dopo trapianto sono più spesso legate all'esistenza di una incompatibilità nel complesso maggiore di istocompatibilità. I geni che codificano per gli antigeni di istocompatibilità situati nel braccio corto del cromosoma 6 sono riuniti nel MHC e chiamato nell'uomo sistema HLA. La tipizzazione HLA di un individuo permette di definire i prodotti genici provenienti da ciascun cromosoma parentale e dunque i suoi due aplotipi.

Si distinguono antigeni HLA di classe I che, legati all'antigene, sono il bersaglio della linfotossicità dovuta alle cellule T, e antigeni HLA di classe II che presentano l'antigene ai linfociti CD4+. Questa dicotomia risponde anche a differenze di ripartizione cellulare, di struttura e di funzione.

Gli antigeni HLA di classe I sono espressi da tutte le cellule nucleate dell'organismo, mentre gli antigeni HLA di classe II sono espressi in maniera variabile solo da alcuni tipi di cellule: macrofagi, cellule endoteliali, leucociti "passager", cellule dendritiche.

La diversa sopravvivenza dei trapianti di differenti organi dipende da più fattori, come la densità di espressione degli antigeni HLA, il ruolo di antigeni minori di istocompatibilità e degli antigeni indipendenti dal sistema HLA, infine dal numero e dal tipo di leucociti. L'espressione degli antigeni HLA di classe II aumenta durante il rigetto.

1.2. *Antigeni dei gruppi ematici*

Gli antigeni dei gruppi ematici eritrocitari ABO sono dei potenti antigeni. Il locus ABO possiede 3 alleli, A, B e O; i geni A e B sono codominanti, il gene O è recessivo, con 4 fenotipi possibili. Il gene O viene definito amorfo perché non esiste un antigene corrispondente. Gli individui O non esprimono che l'antigene H, codificato dal gene H, che è indipendente dai geni A, B e O, ma indispensabile alla loro espressione. Gli alloantigeni A e B sono presenti sulle emazie e sulle cellule endoteliali. Dal momento che esistono anticorpi, naturali anti-A ed anti-B, quando l'antigene corrispondente è assente, un trapianto intergruppo ematico è vigorosamente rigettato dai meccanismi dell'immunità umorale. Gli anticorpi anti-A e anti-B possono comparire anche dopo immunizzazione. Così, anche la compatibilità all'interno del sistema ABO deve essere rispettata per tutti i trapianti d'organo.

1.3. *Antigeni minori di istocompatibilità*

Altri antigeni, indipendenti dal MHC e dal sistema ABO, hanno un ruolo nel rigetto del trapianto, come è dimostrato dalla comparsa di rigetto presso i riceventi HLA-identici di un allotrapianto. La natura degli antigeni minori di istocompatibilità è ancora poco conosciuta. Si tratta principalmente di antigeni espressi dalle cellule endoteliali vascolari e dai monociti.

Meccanismi di rigetto del trapianto

2.1. *Origine della risposta immunitaria*

La tappa iniziale e fondamentale della reazione di rigetto consiste nel riconoscimento degli antigeni del trapianto da parte degli elementi del sistema immunitario. Le cellule presentanti l'antigene, macrofagi o cellule dendritiche, fagocitano l'antigene, lo degradano e lo presentano sulla loro membrana in associazione agli antigeni di classe II del MHC. Questo fenomeno associato alla secrezione di IL-1, porta alla attivazione dei linfociti T helper/inducer CD3+ e CD4+. Queste inducono l'attivazione e la differenziazione di molte altre cellule del sistema immunitario e portano alla reazione di rigetto.

2.2. *Meccanismi effettori del rigetto*

Gli anticorpi del ricevente diretti contro un antigene dell'organo trapiantato si fissano a questo, formando un complesso antigene-anticorpo che attiva il complemento, il quale a sua volta determina il richiamo di neutrofili e di macrofagi e la loro attivazione. La lisi cellulare è la conseguenza del rilascio degli enzimi lisosomiali dei neutrofili.

Questo meccanismo spiega la distruzione in pochi minuti dell'organo trapiantato in corso di rigetto vascolare ipercuto: gli anticorpi preformati del ricevente si fissano immediatamente sugli antigeni presenti nell'endotelio vascolare dell'organo trapiantato e provocano l'attivazione del complemento con coagulazione intravascolare massiva. Gli anticorpi preformati appaiono dopo una sensibilizzazione preliminare con gli alloantigeni, soprattutto molecole HLA di classe I ed antigeni dei gruppi sanguinei ABO. Questa sensibilizzazione è favorita dalle gravidanze, trasfusioni e/o un precedente trapianto. La presenza di questi anticorpi preformati è svelata dalla positività del "cross-match" realizzato prima del trapianto (si cimenta il siero del ricevente con linfociti T e B del donatore), che controindica quindi un eventuale trapianto.

La citotossicità dipendente dagli anticorpi (ADCC) è dovuta al legame di anticorpi con antigeni presenti sulle cellule bersaglio dell'organo trapiantato. Le cellule T

killer che possiedono un recettore per il frammento FC delle IgG si legano agli anticorpi fissati e lisano la cellula bersaglio ricoperta da anticorpi. Queste cellule T non sono specifiche per quel dato antigene e non sono HLA- ristrette. Esse possiedono il marcatore CD3, ma non quelli CD4 e CD8. L'importanza di questo meccanismo nella genesi del rigetto cronico non è conosciuta con precisione: sono stati evidenziati anticorpi diretti contro le cellule dell'organo trapiantato in alcune aree di rigetto. Le cellule T citotossiche riconoscono l'antigene dell'organo trapiantato, più spesso gli alloantigeni HLA di classe II. Queste cellule hanno i marcatori CD3 e CD8, ma non quello CD4. Per la generazione di cellule C citotossiche sono necessari i linfociti T helper - inducer secernenti Interleuchina 2 (IL-2). Questo meccanismo di rigetto è molto più frequente e si traduce nell'infiltrazione dell'organo trapiantato da parte di cellule mononucleate, in particolare linfociti attivati. Questi possono essere direttamente citotossici o reclutare, a loro volta, altri elementi cellulari responsabili della lisi delle cellule dell'organo trapiantato e dell'instaurarsi di fibrosi cicatriziale.

Alcune cellule linfoidi hanno la capacità di lisare determinate linee cellulari tumorali senza preliminare attivazione. Queste cellule possiedono dei marcatori antigenici che le distinguono dai monociti, dai linfociti B e dalle cellule T mature. Nondimeno, per la presenza di marcatori particolari, esse sono simili ai linfociti ai fagociti. Queste cellule natural killer (cellule NK) sono in grado di riconoscere le cellule estranee dell'organo trapiantato e di provocarne la lisi con meccanismo diretto. Le cellule ad attività NK possono essere evidenziate nell'organo trapiantato e il loro numero è considerevolmente aumentato durante le reazioni di rigetto.

Anche i linfociti T helper inducer, con marcatori CD3 CD4, sono in grado di riconoscere un antigene dell'organo trapiantato, più spesso gli antigeni HLA di classe II. Queste cellule promuovono allora il richiamo di macrofagi e la loro attivazione, stimolando la liberazione di enzimi lisosomiali e la lisi delle cellule bersaglio. Bastano pochi linfociti T per reclutare un gran numero di macrofagi ed indurre, dunque, un danno cellulare importante. La metà circa delle cellule infiltranti un organo trapiantato è costituita da linfociti T, CD4+ oppure CD8+. Può trattarsi, quindi, di linfociti della ipersensibilità ritardata e di linfociti citotossici. Il successo del trapianto potrebbe essere correlato all'assenza della risposta citotossica specifica nel sangue periferico.

2.3. Meccanismi non specifici di amplificazione

Quale che sia il meccanismo iniziale del rigetto, meccanismi effettori comuni sono responsabili delle lesioni istologiche osservate tardivamente. Questi comprendono l'attivazione del sistema complementare, la produzione di alcune citochine così come la liberazione di enzimi da

parte dei macrofagi e dei neutrofili. Anche l'IL-2 ha un ruolo centrale nei meccanismi effettori comuni del rigetto e questo è uno dei motivi per cui molti trattamenti immunosoppressivi sono basati sull'inibizione della sua produzione.

2.4. Fattori influenzanti la reazione di rigetto

La facilità con la quale un animale rigetta un organo trapiantato dipende dalla specie cui appartiene. Nell'ambito della stessa specie, non tutti gli stessi ceppi di animali hanno la stessa sensibilità nei confronti del trapianto. In pratica, il principale parametro utilizzabile in clinica è il grado di parentela antigenica tra ricevente e donatore. I trapianti xenogenici sono sempre rigettati quale che sia il trattamento. L'influenza della compatibilità all'interno del sistema HLA è stata ben documentata nel trapianto di rene e comincia ad essere analizzata anche nelle curve di sopravvivenza dopo trapianto di altri organi.

La sede dell'impianto dell'organo gioca un ruolo essenziale nella tolleranza del trapianto. Così i trapianti di cornea, fuori dal torrente circolatorio, sono facilmente accettati e non necessitano di trattamento immunosoppressivo.

I diversi organi che possono essere trapiantati contengono elementi linfoidi in proporzione variabile. Il loro endotelio può o meno esprimere i determinanti HLA di classe II, e le loro cellule parenchimali possono avere diverse proprietà immunogeniche.

Aspetti sperimentali

3.1. Sequenze immunologiche

Il rigetto cronico è uno dei maggiori ostacoli alla lunga sopravvivenza degli organi trapiantati. Il trapianto di aorta di ratto è stato utilizzato da molti autori per caratterizzare e descrivere i differenti bersagli ed effettori delle alterazioni immunologicamente indotte sulla parete arteriosa durante il rigetto del trapianto di arterie. La strutturale organizzazione della parete arteriosa, facilmente identificabile in tre strati: avventizia, media ed intima, ha permesso di studiare e descrivere con maggiore semplicità le sequenze immunologiche del trapianto di aorta.

3.1.1. Avventizia

La più evidente alterazione nel rigetto di aorta è l'intensa infiltrazione interstiziale nell'avventizia da parte di cellule mononucleate, in un largo anello, che avviene a partire dal quinto giorno dal trapianto. Tra il 5° ed il 18°

giorno dopo il trapianto, la percentuale di linfociti CD8 + supera quella di linfociti CD4+, si notano anche alcune cellule natural killer. In seguito, l'infiammazione interstiziale di queste cellule diminuisce lentamente, ma ancora permane alla fine del secondo mese dal trapianto (13). Tutte le cellule infiammatorie avventizie esprimono sia gli antigeni MHC di classe II che le molecole di adesione linfocitarie LFA-1. Non sono state osservate, nei vari studi, linfociti B o depositi di IgG e complemento.

3.1.2. *Media*

Nel rigetto di aorta la media è il sito di fenomeni necrotici che interessano le cellule muscolari lisce. La necrosi cellulare inizia l'ottavo giorno dal trapianto e il risultato finale di questa alterazione è la completa scomparsa dei miociti. La principale organizzazione della lamina elastica permane intatta, ma alcune aree di rottura e di disorganizzazione si possono osservare nello spessore della media.

Il principale fenomeno associato con la distruzione delle cellule muscolari lisce della media è l'assenza di una marcata infiltrazione di cellule infiammatorie in questo strato di arteria, in netto contrasto con l'infiltrazione notata nell'avventizia. Le poche cellule infiammatorie presenti nella media sembrano essere linfociti CD8 +, successivamente a queste compaiono alcuni macrofagi, che hanno forse un ruolo nella necrosi dei miociti. L'altro importante fenomeno è il deposito di IgG nella media, dato riportato da studi sia su trapianti di aorta sperimentali che su trapianti di cuore umano (14). Il meccanismo del danno alle cellule muscolari lisce della media, forse IgG dipendente, rimane da chiarire. Non sono stati rilevati, da alcuno studio, depositi di complemento associati a quelli di Ig. Le poche cellule infiammatorie rilevate nella media in concomitanza con i depositi di IgG potrebbero agire come effettori del danno ai miociti. Meccanismi simili sono stati descritti in studi su vasculiti autoimmuni in vivo nel topo. L'importanza della citotossicità cellulare anticorpo-dipendente è stata ultimamente studiata anche nel rigetto cronico di rene.

3.1.3. *Intima*

L'endotelio è uno strato cellulare altamente antigenico, principalmente coinvolto nel processo di rigetto acuto, in particolare è il primo bersaglio del rigetto renale e cardiaco. Il primo segno della alterazione delle cellule endoteliali del trapianto appare dopo appena tre giorni dal trapianto e consiste in una progressiva necrosi delle cellule endoteliali con sottostanti piccoli gruppi di macrofagi. L'endotelio aortico del ratto esprime una molecola di adesione (ICAM) che gioca un ruolo fondamentale nel richiamo di linfociti ed altre cellule infiammatorie. Anche gli antigeni MHC di classe II sono ampiamente

espressi sulla superficie endoteliale del trapianto partecipando insieme alle molecole d'adesione alla presentazione degli alloantigeni del trapianto. In brevissimo tempo lo strato di cellule endoteliali scompare a causa dell'azione di monociti-macrofagi, che predominano per numero sui linfociti CD4+ e CD8+. Nessuna attività umorale, anticorpale e complementare, è stata rilevata nell'intima.

Tutti i trapianti di aorta non trattati con immunosoppressione sono caratterizzati da una ipertrofia intimale (arteriosclerosi intimale del trapianto) che coinvolge tutta la circonferenza del vaso e che segue una particolare sequenza immunologica. Dopo la scomparsa dell'endotelio dell'aorta trapiantata, si nota che l'intima è ricoperta da un nuovo monostrato di cellule endoteliali con caratteristiche antigeniche del ricevente. Lo spessore dell'intima è composto, in questa fase, principalmente da cellule infiammatorie mononucleate e in minima parte da cellule residenti e matrice extracellulare secreta da esse. Dopo pochi giorni si può già notare l'incremento dei miofibroblasti e la progressiva diminuzione delle cellule infiammatorie. Questa proliferazione intimale è associata con la concomitante perdita delle cellule muscolari lisce della media. La proliferazione intimale sembra essere favorita da alcune fattori di crescita, forse di origine macrofagica, che portano alla formazione di un'intima principalmente composta da miofibroblasti di origine dal ricevente.

Studi a lungo termine hanno permesso di descrivere la parete aortica di ratto trapiantata così costituita: un'avventizia fibrotica non infiammatoria, una media acellulare composta da matrice compatta, e un'intima costituita solo da cellule muscolari lisce e collagene ricoperta da un monostrato di cellule endoteliali di origine del ricevente.

La necrosi della media, il suo assottigliamento e la sostituzione con tessuto connettivo fibroso predispongono alla formazione di una dilatazione aneurismatica.

3.2. *Trattamenti immunosoppressivi sperimentali*

Il trapianto sperimentale su ratto ha permesso anche di studiare gli effetti della terapia immunosoppressiva, in particolar modo della ciclosporina, sulle caratteristiche alterazioni del rigetto di aorta. I risultati dei vari studi non sono stati sempre concordi, anche perché i materiali e i metodi differivano molto tra loro, non permettendo così la formulazione di un trattamento unitario.

3.2.1. *Ciclosporina a basse dosi ed eparina a basso peso molecolare*

In questo studio Plissonier e altri (15) hanno valutato gli effetti della ciclosporina sia singolarmente che in associazione con una molecola eparino-simile (eparina a bas-

so peso molecolare). Un incremento della densità delle cellule muscolari lisce della media e una parziale protezione della matrice extracellulare indicano i benefici effetti di basse dosi di ciclosporina, somministrata da sola, nella prevenzione dei danni da rigetto sulla parete arteriosa. Paradossalmente Plissonier ed altri notarono che basse dosi di ciclosporina aumentavano l'infiammazione avventizia, ciò è probabilmente correlato alla persistenza delle cellule muscolari lisce antigenicamente importanti. Tuttavia, la proliferazione fibrointimale non appare ridotta con l'uso della sola ciclosporina a basse dosi. La molecola eparino-simile a dosaggio non anticoagulante ha due benefici effetti: uno sul danno alla parete vascolare, l'altro sulla risposta fibrointimale. Anche questa sostanza perciò, come la ciclosporina, incrementa l'infiammazione avventizia. La protezione della media risulta dalla persistenza delle cellule muscolari lisce e dalla minor distruzione della matrice extracellulare. Pare che la molecola eparino-simile agisca alterando la funzionalità dei linfociti T tramite l'inibizione di una eparinasi endogena. I dati proposti da Plissonier ed altri mostrano che l'eparina a basso peso molecolare è in grado di limitare l'iperplasia intinale, diminuendo la densità di collagene e aumentando quella delle cellule. L'eparina a basso peso molecolare in aggiunta alla ciclosporina protegge notevolmente la parete dell'arteria trapiantata dalla reazione di rigetto. Il danno alla media è prevenuto e non c'è iperplasia intinale, sembra anche che l'infiammazione avventizia sia minore rispetto ai singoli trattamenti. Le due sostanze agirebbero quindi in maniera sinergica nel prevenire le alterazioni del rigetto.

3.2.2. Ciclosporina ad alto dosaggio

Nello studio di Soltenberg ed altri (16), un trattamento giornaliero ad alte dosi di ciclosporina ha avuto un benefico effetto caratterizzato dalla riduzione della crescita dell'iperplasia intinale nel trapianto. Il trattamento preveniva anche la perdita delle cellule muscolari lisce della media. Questi effetti erano dose dipendente ed erano correlati con un livello di ciclosporinemia molto elevato. Il meccanismo con il quale la ciclosporina agirebbe nel ridurre l'iperplasia intinale non è conosciuto, ma Soltenberg suppone un meccanismo correlato agli effetti immunosoppressivi.

3.2.3. Ciclosporina e dilatazione aneurismatica

Schmitz-Rixen ed altri (17) hanno studiato in particolare modo l'effetto della ciclosporina sulla parete aortica del ratto trapiantato, dimostrando come avevano fatto Plissonier ed altri autori che la ciclosporina previene le reazioni di rigetto. In particolare Schmitz-Rixen ed altri hanno studiato la capacità della ciclosporina di inibire la formazione aneurismatica secondaria alla necrosi delle cel-

lule muscolari lisce della media. Questi autori hanno dimostrato, seguendo trapianti senza trattamento immunosoppressivo a lungo termine che tutti andavano in contro a dilatazioni della parete arteriosa, e che al contrario una terapia continua a basso dosaggio con ciclosporina evitava la formazione dell'aneurisma. Schmitz-Rixen ed altri hanno anche dimostrato, utilizzando anticorpi contro cellule CD4 + e CD8 +, che la ciclosporina rallenta, ma non elimina il processo di rigetto, enfatizzando così la necessità di una terapia continua con basse dosi di ciclosporina.

Conclusioni

Gli omoinnesti arteriosi sono immunogeni. Esiste una reazione immunologica del ricevente specificamente rivolta contro gli antigeni del donatore.

Le fasi precoci del rigetto sono caratterizzate da una intensa risposta immunologica di tipo cellulo-mediato, mentre più tardivamente prevale una risposta di tipo anticorpo-mediato, anche se le due fasi del rigetto sono tra loro strettamente correlate.

È possibile modulare la risposta immunologica del ricevente con farmaci immunosoppressori, anche se, per essere efficace, la terapia immunosoppressiva deve essere effettuata ad alte dosi.

Il trapianto di vasi arteriosi omologhi deve essere quindi considerato come un trapianto d'organo parenchimoso. Per tale motivo è consigliabile rispettare la compatibilità di gruppo sanguigno ed effettuare il trapianto in assenza di anticorpi preformati (Cross-match negativo).

Prospettive future sono rappresentate dalla possibilità di rispettare, tra donatore e ricevente, la compatibilità degli antigeni di istocompatibilità maggiore (antigeni HLA), ed effettuare, pre-operativamente, sull'innesto procedure atte a ridurre l'antigenicità.

Bibliografia

- 1) Carrel A.: *Ultimate Results of aortic transplantation*. J Exp Med, 19:389, 1912.
- 2) Oudot J. et al.: *Thrombosis of the aortic bifurcation treated by resection and homograft replacement*. Arch Surg, 66:365, 1953.
- 3) Gross R.E. et al.: *Preliminary observation on the use of human arterial grafts in the treatment of certain cardiovascular defects*. N Engl J Med, 238:578, 1948.
- 4) Szilagyl D.E., Donald R.T., Smith R.F. et al.: *Biologic fate of human arterial homografts*. Arch Surg, 79:506, 1957.
- 5) Szilagyl D.E., Rodriguez F.J., Smith R.F., Elliot J.P.: *Late fate of arterial allografts observation 6 to 15 years after implantation*. Arch Surg, 101:721, 1970.
- 6) Halpert B., De Bakey et al.: *The fate of homografts and prostheses of the human aorta*. Surg Gynecol Obstet, 111:659, 1960.

- 7) Banhini H., Koskas F., Kieffer E. et al.: *In situ fresh allografts replacement of an infected aortic prosthetic graft: 18 months follow-up*. J Vasc Surg, 14:98, 1991.
- 8) Dinis da Gama A. et al.: *Transplantation d'artères nouvelles perspective en chirurgie artérielle reconstructive*. Reunion Annuel de la Societé de Chirurgie Vasculaire de Langue Francaise. Reims, Juin 1992.
- 9) Goumier J.P. et al.: *Allogreffes artérielles cryopréservées: étude expérimentale*. In: *Le remplacement artériel: Principes et applications*. Paris AERCv, 1992.
- 10) Schwartz S.I. et al.: *Antigenicity of homografted veins*. Surgery, 61:471-7, 1967.
- 11) Harjola P.T. et al.: *Factors affecting early patency of human venous allografts in arterial reconstruction*. J Surgery Res, 1:169-76, 1969.
- 12) Ladin D.A. et al.: *Viability, immunological reaction and patency of cryopreserved venous allografts*. Surg Forum, 33:460-3, 1982.
- 13) Plissonier D., Nochy D., Poncet P. et al.: *Sequential immunological targeting chronic experimental arterial allograft*. Transplantation, 60:424:434, 1995.
- 14) Chomette G., Auriol M., Cabrol C.: *Chronic rejection in human heart transplantation*. J Heart Transplant, 7:292, 1986.
- 15) Plissonier D., Amichet G. et al.: *Additive and synergistic effects of a low molecular-weight, heparine-like molecule and low doses of cyclosporine in preventing arterial graft rejection in rats*. Arteriosclerosis Thromb, 13:112, 1993.
- 16) Stoltenberg R., Steele M.: *Inhibition of intimal hiperplasia in rat aortic allografts with cyclosporine*. Transplantation, 60:993-98, 1995.
- 17) Schmitz-Rixen T., Magerman J. et al.: *Immunosuppressive treatment of aortic allografts*. J Vasc Surg, 7:82, 1988.