

Sumário

Aula: Hipersensibilidade Imunológica – conceito e classificação.

8.2.2007

Hipersensibilidade imunológica: resposta inflamatória pronunciada que leva a agressão tecidual e, por vezes, a reacções fatais em indivíduos predispostos. Pode representar resposta normal mas inapropriada a um antigénio. Hipersensibilidade a hetero, isso e auto-antigénios.

Mecanismos básicos da hipersensibilidade imunológica – classificação de Gell e Coombs.

Prof. Doutor Luís Delgado

Sumário

Aula: Hipersensibilidade tipo I
9.2.2007

A. Características gerais

- i) Inicia-se em 2 – 30 minutos.
- ii) Induzida por alérgenos.
 - 1. Resposta humoral normal; geração de plasmócitos e células B de memória.
 - 2. A secreção de IgE é a maior distinção entre as resposta tipo I e a resposta humoral normal

B. Características IgE

- i) Ligação mastócitos e basófilos
- ii) Na ligação seguinte, a ligação cruzada das moléculas de IgE pelo alérgeno causa desgranulação
 - 1. Desgranulação liberta mediadores responsáveis pela resposta tipo I

C. Componentes da reacção tipo I

- i) Alérgenos – antígenos não parasitários capazes de estimular resposta tipo I
 - 1. Resposta IgE à infecção parasitária – normal
 - 2. Contacto com alérgenos por inalação, ingestão, contacto
- ii) IgE
 - 1. Características estruturais: 2 cadeias pesadas e 2 cadeias leves
 - 2. Nível sérico: 0.1-0.4 mg/ml. Semivida 2-3 dias se não ligada ou de semana se ligada.
- iii) Mastócitos e Basófilos
 - 1. Basófilos 0,5 a 1% dos leucócitos circulantes
 - 2. Mastócitos diferenciam-se nos tecidos. Características dos mastócitos tecido conjuntivo e das mucosas. Segregam: IL-1, -3, -4, -5, -6, GM-CSF, TGFalfa e beta
- iv) Receptores IgE
 - 1. Duas classes: FcεRI & FcεRII (CD23). Características. Activação e regulação.

D. Mecanismos da desgranulação

- i) início
 - 1. Ligação cruzada IgE pelo alérgeno (ratio 2:1). Anafilotoxinas. Fármacos e agentes ionóforos.
 - 2. Eventos intracelulares. Fosforilação ITAMs, tirosina cinases, fosfolipase C e produção de mensageiros secundários

E. Mediadores da reacção tipo I

- i. Primários – armazenados em grânulos
 - Histamina, proteases, factores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilo, serotonina e heparina. Efeitos biológicos.
- ii) Secundários - síntese de novo:

PAF, leucotrienos, PGs, bradicinina e citocinas. Efeitos biológicos

F. Hipótese da higiene

Pressupostos epidemiológicos que suportam a hipótese da higiene. Aumento generalizado concomitante das doenças ditas Th2 e Th1.

Evidência do papel regulador da IL10, TGF beta em modelos animais de doenças auto-imunes, com ênfase na encefalomielite experimental autoimune, no lúpus eritematoso sistémico, miocardite experimental.

Necessidade de incluir células Tregs na visão clássica da regulação resposta Th1 vs Th2. População Th3 e Treg.

G. Consequências das reacções tipo I

Anafilaxia

Mecanismo, clínica, tratamento

Asma

Mecanismo da asma alérgica. Inflamação e remodelação.

Hiperreactividade brônquica. Clínica. Resposta imediata e resposta tardia após exposição alérgica. Testes cutâneos por picada no diagnóstico sensibilização IgE. Avaliação não invasiva da inflamação na asma: eosinófilos no esputo induzido, óxido nítrico no ar exalado e condensados no ar exalado. Tratamento.

Rinite

Mecanismo, clínica, tratamento

Alergia Alimentar

Síndrome de alergia oral. Reactividade cruzada alimentos-pólenes.

Síndrome látex-frutos

Alergia a fármacos e a veneno de himenópteros.

Alergia à penicilina. História natural alergia veneno abelhas e ou vespas.

H. Detecção da hipersensibilidade tipo I

i. Testes cutâneos por picada – testes *prick*. Testes intradérmicos. Testes *prick-to-prick*.

1. Vantagens (rápidos e barato) e desvantagens (risco reacção sistémica)

ii. Radioimunoensaio (RIA) para doseamento IgE total. Radioallergosorbent test (RAST) na pesquisa IgE específicas

iii. Provas de provocação

I. Terapêutica

i. Tratamento da crise aguda.

Papel da adrenalina na anafilaxia

ii. tratamento

1. Vacinas antialérgicas – imunoterapia específica: indicações.

Mecanismos (síntese IgG, IL10). Eficácia e segurança

2. Fármacos: antihistaminicos, corticoesteróides, cromonas, antileucotrienos. Falta eficácia ensaios com anticorpos monoclonais na modulação da resposta: anti IL4, anti IL5, IL12.

Dr. André Moreira

Aula: Hipersensibilidade tipo II, citotóxica

15.2.2007

Mecanismos gerais de lesão

Patologia mediada por anticorpos, dirigidos para uma superfície celular ou um antígeno tecidual.

Duma maneira geral associada à activação da cascata do complemento. Os mecanismos de lesão incluem lise por complemento, degradação celular dependente de anticorpos sem activação do complemento e ADCC.

São variantes do tipo II os fenómenos de hipersensibilidade estimulante (ex: D. Graves) sem componente marcado de citotoxicidade propriamente dita.

Patologias com componente de hipersensibilidade tipo II

Reacções transfusionais, doença hemolítica do recém-nascido, doenças auto-imunes (febre reumática, púrpura trombocitopénica idiopática, *Myasthenia gravis*, *S. Goodpasture*, doença de Graves, esclerose múltipla, pênfigo), reacções a fármacos e rejeição precoce de transplante.

Abordagem diagnóstica da hipersensibilidade tipo II

Detecção de anticorpos circulantes contra os tecidos envolvidos; demonstração da activação/consumo de complemento no soro do paciente

Detecção de anticorpos, fragmentos de complemento e células no local de lesão.

Reacção de *Coombs* directa e indirecta.

Dr. João Pedro Ramos

Sumário

Aula: Abordagem diagnóstica nas doenças alérgicas

Seminário: Óxido Nítrico Exalado – um biomarcador não invasivo na inflamação das vias aéreas.

16.2.2007

Características fisiopatológicas da asma brônquica: obstrução variável das vias aéreas, hiperreactividade brônquica e inflamação. Reacção imediata e tardia na alergia: características clínicas, fisiopatológicas, células e mediadores envolvidos.

Evolução dinâmica da inflamação alérgica (da inflamação aguda à remodelação).

Sumário

Aula Hipersensibilidade tipo III, por imunocomplexos, e tipo IV, retardada.

22.2.2007

Modelos da hipersensibilidade tipo III - doença do soro, doença/reacção de Arthus. Mecanismos que contribuem para a formação e deposição dos imunocomplexos. Manifestações clínicas da deposição sistémica (vasculite, artrite, glomerulonefrite, uveíte) e local (pneumonites de hipersensibilidade) de imunocomplexos.

Elementos do diagnóstico laboratorial das pneumonites de hipersensibilidade: pesquisa de anticorpos específicos por técnicas de precipitação («precipitinas») e imunoenzimáticas; estudo do líquido de lavagem bronco-alveolar (alveolite linfocítica T CD8+).

Hipersensibilidade tipo IV, retardada.

Principais características imunopatológicas e clínicas da hipersensibilidade de contacto, «tuberculínica» e «granulomatosa».

Estudo da hipersensibilidade de tipo IV: testes epicutâneos de tipo «patch»; provas de hipersensibilidade retardada – prova da tuberculina (PPD), anergia cutânea.

Hipersensibilidade retardada a drogas: erupções maculopapulares por medicamentos (exantema induzido por drogas). O conceito de hapteno, pró-hapteno e apresentação por interacção directa, não-covalente, com o TCR.

Dr^a Renata Ramalho

Sumário

Aula: Imunodeficiências primárias
1.03.2007

Imunodeficiências primárias: princípios do reconhecimento clínico e laboratorial.

Características Clínicas, mecanismos e classificação.

Diagnóstico e avaliação laboratorial inicial na suspeita de imunodeficiência.

Prof^ª. Doutora Cristina Guimarães

Sumário

Aula Seminário: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.
2.3.2007

A epidemia da infecção VIH/SIDA a nível global (segunda causa de morte por infecção).

20 anos da infecção VIH/SIDA: 1981 – médicos em Nova York e Califórnia observam agregação de casos de doenças raras e descrevem o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA); 1983 – identificação de um retrovírus citopático associado à SIDA – vírus da imunodeficiência humana (VIH-1); 1985 – primeiro teste de diagnóstico serológico para o HIV-1; 1987 – primeiro fármaco anti-retrovírico – zidovudina; 1996 – “Highly active antiretroviral therapy” – HAART.

Características do vírus da imunodeficiência humana (VIH). Estádios da infecção (CDC): Infecção primária; Seroconversão; Período de latência clínica com ou sem linfadenopatia generalizada persistente – infecção assintomática; Infecção sintomática precoce (antes designada “AIDS-related complex” – ARC); SIDA (presença de doença definidora de SIDA); Infecção avançada caracterizada por uma contagem de linfócitos T CD4+ <50/mm³. Tratamento anti-retrovírico: sua evolução, objectivos e indicações e principais efeitos adversos.

Diagnóstico da infecção VIH/SIDA. Indicações para realização de testes serológicos; interesse dos testes rápidos e auto-testes. Abordagem inicial do doente com infecção VIH. Prevenção da transmissão sexual da Infecção VIH. Transmissão parentérica e “vertical” da Infecção VIH.

Factores envolvidos na dificuldade de desenvolvimento de uma vacina eficaz e na emergência de resistências à terapêutica. Transmissão de vírus resistentes e utilidade dos testes de resistência do VIH. Determinantes da incidência da infecção VIH/SIDA e como lidar com a infecção numa política nacional. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/sida em Portugal. Os comportamentos e seus determinantes. A infecção VIH e a gravidez.

Prof. Doutor Henrique Barros

Sumário

Aula: Imunodeficiências Primárias da função fagocítica e complemento.

8.03.2007

Imunodeficiências Primárias.

Diagnóstico de âmbito eminentemente clínico, suportado por dados complementares.

Imunodeficiências da função fagocítica.

Doença Granulomatosa Crónica, Síndrome de Chediack-Higashi, Deficiência de Adesão Leucocitária (LAD tipo1 e 2), Neutropenias crónicas (Neutropenia Congénita Cíclica e Neutropenia Congénita Grave ou Agranulocitose Congénita), defeitos de sinalização dos fagócitos (eixo $\text{Inf}\gamma/\text{IL-12}$ - deficiência do $\text{IF}\gamma\text{-R}$ ou IL-12R), defeitos específicos.

Fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico laboratorial e apostas terapêuticas.

As deficiências do sistema do complemento.

Edema Angioneurótico Familiar, variantes I (quantitativa) e II (qualitativa ou funcional); Angioedema Adquirido.

Deficiências de factores solúveis (todos excepto factor B) das vias clássica, lectinas e via alterna.

As deficiências de Proteínas de Controlo:

Reguladores de membrana da lise reactiva – DAF, HRF, CD59: hemoglobinúria paroxística nocturna.

Fisiopatologia, genética, clínica, diagnóstico laboratorial e apostas terapêuticas.

Dr. João Pedro Ramos

Sumário

Aula: Seminário - Imunodeficiências Primárias de anticorpos
9.3.2007

- **Agamaglobulinemia ligada X**
 - Genética: Usualmente ligada X; Base molecular: Defeito Bruton's tyrosine kinase (BTK); Tecidos linfóides: Ausência de desenvolvimento de territórios com células B; Células B: baixas a ausentes; Imunoglobulinas séricas: baixas a ausentes; Infecções: bactérias piogénicas (*pneumococcus e haemophilus*); Tratamento: IVIG
- **Síndrome de Hiper IgM**
 - Baixo/ausente: IgG, IgA, IgE sérica; Comutação isotópica: Ausente; IgM sérica: Normal /elevada; Células B: Normal; Causas: 65% Mutações no CD40L e 35% mutações AID, UNG, CD40
 - HIGM tipo 1 (deficiência do CD40L); HIGM tipo 3 (deficiência do CD40); HIGM tipo 2 e defeitos hipermutação somática ou na comutação isotópica. HIGM por deficiência gene UNG. HIGM por deficiência gene AID. Características genotípicas e fenotípicas diferenciais.
- **Hipogamaglobulinemia transitória da infância**
- **Imunodeficiência comum variável**
 - Homem/mulher; > 2 anos; Fraca resposta às vacinas; IgG e IgA sérica 2 SD abaixo da média idade; Exclusão outras IDP de anticorpos; Infecções bacterianas, respiratórias frequentes; Doença pulmonar obstrutiva crónica, bronquiectasias são comuns; Hiperplasia nodular linfóide; Esplenomegalia; Malignidade; Fenómenos autoimunes: PTI, AHA.
- **Deficiência selectiva de IgA**
- **Deficiência de subclasses IgG**

Imunoglobulina endovenosa (IVIG) no tratamento das imunodeficiências humorais.

Drª Emília Faria

Sumário

Aula: Imunodeficiências T e combinadas.
15.3.2007

Imunodeficiência Severa Combinada (IDSC)

- IDSC ligada ao X – cadeia γ c comum
 - da IL-2, 4, 7, 9, 15 (T- NK- B+)
 - *Autossómicas recessivas:*
- Deficiência da cinase Jak3 (T- NK- B+)
- Deficiência do metabolismo das purinas
 - ADA (15%IDSC), PNP (T- NK- B-)
- Deficiência das proteínas que activam as recombinases: RAG-1, RAG-2 (Sind. Omenn) (T- B- NK+)

Outras variantes:

- Deficiências de moléculas de sinalização T (T+ B+ NK+)
- Deficiência da cinase ZAP70 (\downarrow CD8)
- Deficiência do MHC classe II (\downarrow CD4)

Outros Síndromes com fenótipos particulares:

• **Síndrome (anomalia) de DiGeorge**

Diagnostico: Telerradiografia; Ecocardiograma; Fenotipagem linfócitos periféricos por citometria de fluxo; Tratamento: Transplante de medula óssea, Transplante do timo, Factores de crescimento tímicos.

• **Ataxia-Telangiectasia**

Doença genética neurodegenerativa progressiva: Ataxia cerebelar (descoordenação,...); Telangiectasia ocular (aranhas vasculares na conjuntiva); Incurável, fatal pelos 20 anos; Transmissão autossómica recessiva: gene ATM mutado; ATM, serine kinase, detecta “estragos” no DNA e activa ciclo celular para interromper desenvolvimento ou entrar em apoptose; Mutantes gene ATM tem susceptibilidade aumentada ao cancro

• **Síndrome de Wiskott-Aldrich (ligada ao X)**

Apresentação durante a infância, ligado ao X; Tríade: Trombocitopenia, Eczema, Infecções piogénicas; Resposta de atcs a polissacáridos e IgM diminuídas, com IgA e IgE elevadas; Deficiência T progressiva, auto-imunidade e neoplasias; Def. da WASP (Xp11.22) - reorganização do citoesqueleto; CD43 (sialoforina) diminuída nos linfócitos.

Tratamento: transplante de medula óssea; terapêutica genética (ADA).

Dr. André Moreira

Sumário

Aula: Seminário - Imunodeficiências Primárias de Células T: aspectos clínicos e laboratoriais
16.3.2007

- **Curso intensivo de activação celular T**
 - TCR e receptores co-acessórios na activação antigénica de células T; Interações bidireccionais entre células T e B; Importância da comutação isotípica.
 - Um caso clínico: Imunodeficiência primária por défice de ZAP-70.
- **Imunodeficiências celulares ou T combinadas**
 - Imunodeficiência severa combinada (SCID): características clínicas; Deficiência de RAG1/2 (Síndrome de Ommenn); SCID ligado ao X (mutação na cadeia gama comum); Deficiência de CD3 (defeitos na transcrição); Deficiência de IL-2; Deficiência de PNP; Mutação em Jak3; Deficiência de MHC II; Deficiência de TAP 1 ou 2; Disgenesia Reticular; Deficiência de células T CD4;
- **Abordagem diagnóstica**
 - Sinais clínicos/microbiológicos orientadores para défices celulares T ou combinados
 - Diagnóstico celular e molecular: Imunidade Celular (Células T): *Multitest* ou injeção intracutânea de antígenos comuns; Subpopulações celulares T (CD3, CD3/ CD4, CD3/CD8); Fenotipagem de activação celular T (CD25, HLA-DR, CD69, CD71); Fenotipagem de celular T geral (CD45RA, CD45R0, CD38, TCRalfa-beta e TCRgama-delta); e Imunidade Humoral (Células B): Fenotipagem celulares B geral (CD20, CD19) ; Fenotipagem de subtipos e activação celular B (CD5, CD23); e Imunidade Celular NK (Células NK): Fenotipagem celulares NK geral (CD16, CD56)
- **Terapêutica das imunodeficiências primárias T ou combinadas**
 - Imunoglobulinas em altas doses (+++IVIG): Síndrome de Wiskott-Aldrich (casos seleccionados); Ataxia – telangiectasia (casos seleccionados); Imunodeficiência Combinada Severa (antes e após TMO) (indicação absoluta);
 - PEG-ADA (Deficiência de ADA);
 - Transplante de medula óssea (TMO): Síndrome de Wiskott-Aldrich (casos seleccionados); Ataxia – telangiectasia (casos seleccionados); Imunodeficiência Combinada Severa (antes e após TMO) (indicação absoluta)

Prof. Doutor Luís Taborda Barata

Sumário

Aula: Doenças auto-imunes. Mecanismos imunopatológicos.

23.03.07

Conceito de próprio e não-próprio. Auto-imunidade lesiva e como parte da homeostasia. Revisão dos conceitos de tolerância e mecanismos de tolerância centrale periférica.

Mecanismos propostos para auto-imunidade: antígenos sequestrados; antígenos com reactividade cruzada (mimetismo molecular); expressão inapropriada de moléculas de MHC classe II; activação policlonal de linf. B; desequilíbrio de Citocinas. Risco imunogenético na auto-imunidade: exemplos e o seu significado. Factores ambientais: infecções microbianas, fármacos e químicos/tóxicos. Mecanismos de lesão:auto-atcs e linfócitos T

Espectro clínico das doenças auto-imunes e suas principais características.

Género como factor de risco de doença auto-imune

Drª Cristina Lopes

Sumário

Aula: Doenças auto-imunes específicas de órgão: mecanismos imunopatogénicos e principais características clínico-laboratoriais.
29.3.2007

Diabetes mellitus (DM) tipo 1: auto-anticorpos associados à DM tipo 1; anti-GAD (glutamato descarboxilase), ICA (*islet-cell antibodies*), anti-IA2 (tyrosine phosphatase-like molecule), anti-insulina. Susceptibilidade genética e genes da região HLA classe II do cromossoma 6 (*IDDM1*). Mimetismo molecular. Insulite.

Doenças auto-imunes da tiróide: clínica e imunopatologia da doença de Graves e da tireoidite de Hashimoto. Doença de Graves: TRAb (antibody against receptor for TSH); imunogenética: haplótipos HLA-DR3 e HLA-B8; *CTLA4* (Cytotoxic T lymphocyte Associated Protein 4), *PTPN22* (*protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*). Oftalmopatia e dermopatia de Graves: antigénios com reactividade cruzada; produção de glicosaminoglicanos (hialuronato e sulfato de condritina). Tireoidite de Hashimoto: anticorpos anti-TPO (peroxidase) e anti-tiroglobulina; activação de linfócitos T helper auto-reactivos por infecções, fármacos, ou outros factores; associação aos haplótipos HLA-DR3 e HLA-DR5. Perda gradual da função da tiróide, com evolução para hipotireoidismo.

Esclerose múltipla. Espectro clínico: episódios agudos; remissões parciais; curso crónico progressivo. Imunização de animais com proteínas da mielina, como a MBP (myelin basic protein), PLP (proteolipid protein), MOG (myelin-oligodendrocyte glycoprotein), MAG (myelin associated glycoprotein). Linfócitos T activados dos animais imunizados e transmissão da doença a animais saudáveis. Importância dos anticorpos anti-MOG. Predisposição genética (HLA-DR15/DQ6); factores ambientais (p.e., infecção com herpesvirus 6); migração de linfócitos T auto-reactivos através da barreira hematoencefálica do SNC; auto-anticorpos reactivos para a mielina; desmielinização.

Dr. Celestino Neves

Sumário

Aula: Seminário: Doenças auto-imunes com expressão muco-cutânea.
30.3.2007

Doenças auto-imunes com expressão muco-cutânea: mecanismos imunopatogénicos e principais características clínico-laboratoriais.

D. auto-imunes sistémicas:

Síndrome de Sjögren; ceratoconjuntivite sicca e xerostomia; anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (ENA) – anti SSA (Ro) e anti SSB (La). SS primário e secundário (AR, LES, Esclerodermia, Polimiosite, Vasculite, Cirrose Biliar Primária).

Esclerose Sistémica progressiva; variantes da esclerodermia: limitada (CREST) e difusa; auto-anticorpos antinucleares associados: padrão mosqueado ou nucleolar; anti-centrómero- forma limitada, anti-topoisomerase I (Scl-70)- forma difusa.

Polimiosite-Dermatomiosite. Conectivite Mista. Auto-anticorpos antinucleares associados: Jo-1 (polimiosite), Mi-2 (dermatomiosite), PM-Scl (nucleolar; polimiosite e esclerodermia), RNP (padrão mosqueado; miosite da Conectivite Mista).

Doença de Behçet: úlceras orais, genitais, uveíte. Oligoartrite, vasculite, eritema nodoso; associação ao HLA B5, B51/52.

D. auto-imunes específicas de órgão: Pênfigo vulgar, penfigóide bulhoso; epidermólise bolhosa adquirida, dermatite herpetiforme. Vitíligo.

Prof. Doutor Osvaldo Correia

Sumário

Aula - Doenças auto-imunes sistémicas: mecanismos imunopatogénicos e principais características clínico-laboratoriais.

12.4.2007

Lupus eritematoso sistémico: características imunopatológicas: auto-anticorpos (AA) para múltiplos antígenos nucleares (ANA: ex. ADNn) e com diferentes especificidades; baixa do C' sérico (agudizações); depósitos de Igs e C' no rim e junção dermoepidérmica; risco imunogenético: ex. deficiências da via clássica do C' (C4, C2, C1q, C1r).

Poliartrite reumatoide: clínica e imunopatologia das manifestações articulares e extraarticulares.

Características imunopatológicas: Factor Reumatóide (FR) no soro e líquido sinovial; auto-ats anti-CCP (peptídeo cíclico citrulinado); infiltração de Linfócitos T e macrófagos activados na sinovial; produção de TNF- α e citocinas inflamatórias na sinovial; risco imunogenético: alelos HLA-DRB1 (DR4 e DR1).

Vasculites Sistémicas. Espectro clínico e distintas classificações (etiológica; histopatológica e clínica). Vasculites de pequenos vasos – vasculite de «hipersensibilidade» ou «alérgica»; histopatologia (vasculite leucocitoclástica); ex: doença do soro. Vasculites sistémicas necrosantes: poliartrite nodosa; poliangeíte microscópica; síndrome de Churg-Strauss (angeíte alérgica granulomatosa); granulomatose de Wegner; auto-anticorpos associados: anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCAp – anti-mieloperoxidase, ANCAc – anti-protease 3).

Drª Cristina Lopes

Sumário

Aula: Imunidade e Cancro
13.4.2007

Imunidade e cancro. Conceito de “Vigilância Imunológica” dos tumores; vírus oncogénicos. Antígenos tumorais partilhados: presentes no mesmo tipo de tumores em diferentes indivíduos: geralmente víricos (atg nuclear do EBV; E6 e E7 do HPV 80% c.col). Antígenos específicos tumor: presentes unicamente no tumor, apresentados no contexto do MHC individual (TSTA); mutações de proteínas por translocações e mutações pontuais de proteínas reguladoras. Antígenos associados ao tumor (TATA): antígenos presentes em células normais com expressão qualitativa ou quantitativa anormal nas céls tumorais; identificáveis por anticorpos (“marcadores tumorais”): 1. Oncofetais: CEA, alfa-fetoproteína; 2. Outros: MAGE (melanoma), PSA (próstata), CA-125 (ovário); 3. Expressão aberrante: CD5 (T) nos linf.B da LLC; CD10 (<1%M.O.) na LLA.

Resposta imunológica anti-tumoral. Mecanismos de escape tumoral: modulação antigénica e imunosselecção, diminuição da apresentação antigénica; imunossupressão do hospedeiro.

Imunoterapia tumoral: inespecífica: BCG; citocinas (potenciar actividade anti-tumoral – IFN γ , IL-2, TNF; citostáticas – IFN γ ; suporte hematológico – CSFs).

Específica: passiva – humoral, atcs monoclonais (imunotoxinas) e celular, linfócitos citotóxicos (LAK cells); activa - vacinas tumorais (estratégias actuais: resposta T e APCs),

Prof. Doutor Osvaldo Correia

Sumário

Aula: Seminário – Transplantação: princípios básicos e principais aplicações clínicas
19.4.2007

Transplantação: transplante autólogo, singeneico, alogeneico e xenogeneico.

Reacção do 1º encontro e reacção imunológica do segundo encontro.

Transplante de medula: reacção enxerto *versus* hospedeiro e enxerto *versus* tumor.

Transplante de rim; critérios para colheita, implantação; “crossmatch”, seus falsos positivos e falsos negativos; a compatibilidade HLA e semi-vida do aloenxerto renal.

Drogas imunossupressoras mais importantes e os seus locais preferenciais de acção na reacção imune.

Tolerância no homem: a dificuldade em comparação com os modelos em animais mais pequenos; três modelos de quasi tolerância no homem.

Factores que diminuem a sobrevida do aloenxerto renal.

A rejeição aguda, seus subtipos e formas de diagnóstico; a rejeição crónica.

Esquema muito simplificado sobre subtipos de linfócitos T, linfócitos B e monócitos e citocinas e diferentes tipos de rejeição - os diferentes tipos de T “helper”.

Problemas não imunológicos no transplante renal – a nefrotoxicidade dos inibidores da calcineurina, a lesão de isquemia-reperfusão.

Problemas infecciosos – as infecções bacterianas e víricas, os casos particulares da infecção a CMV, BK Poliomavírus, EBV e *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*).

Outros problemas imunológicos no transplante de rim – a rejeição crónica, as recidivas das doenças auto-imunes e de algumas glomerulonefrites primárias e as lesões neoplásicas – linfomas e Kaposi e outras neoplasias cutâneas, genitais e urológicas.

O transplante renal no Hospital de S. João.

Prof. Doutor Gerardo Oliveira

Sumário

Aula: Seminário - Semiologia Laboratorial das doenças auto-imunes

30.4.2007

Pesquisa de auto-anticorpos por imunofluorescência directa e indirecta.

Auto-anticorpos na artrite reumatóide:

Factor Reumatóide no soro e líquido sinovial (especificidade 75-80%).

Outros auto-anticorpos (>especif. 73-99%): auto-anticorpos para antígenos citrulinados: 1. APF – factor perinuclear; 2. AKA – anti-queratina; 3. Anti-filagrina (37kD, grânulos querato-hialinos das células da epiderme); 4. IgG anti-CCP (peptídeo cíclico citrulinado).

Auto-anticorpos antinucleares (ANA); pesquisa por imunofluorescência indirecta (FANA) em céls. Hep-2: principais padrões (homogéneo, periférico ou em anel, mosqueado e nucleolar) e especificidades associadas. Anticorpos anti-antígenos nucleares extraíveis (ENA); pesquisa por imunoprecipitação e métodos imuno-enzimáticos; principais especificidades e doenças auto-imunes associadas.

Auto-anticorpos associados às vasculites sistémicas: anti-citoplasma dos neutrófilos (ANCAp – anti-mieloperoxidase, ANCAc – anti-protease 3).

Auto-anticorpos associados às doenças Auto-Imunes Hepáticas: Hepatite Auto-Imune (ASMA; atcs anti-microsoma LKM=*Liver-Kidney Mic.*); Cirrose Biliar Primária (AMA); Colangite esclerosante (ANCA).

Prof. Doutor Luís Delgado

Sumário

Aula: Imunomodulação: imunomoduladores biológicos

26.4.2007

A imunomodulação. 1. Anti-inflamatórios (AINS, Anti-LTs, Cs) suprimem a função de céls e mediadores inflamatórios; 2. Imunossuppressores (Citotóxicos, ligandos imunofilinas) suprimem a função de linf. B e/ou T; 3. Imunomoduladores biológicos (Atcs, prot. fusão) modificam selectivamente componentes da resposta imune e inflamatória.

Imunomoduladores biológicos.

1. Anticorpos policlonais - Atcs anti-D – mecanismos da prevenção da iso-imunização materno-fetal Rh. IVIG – indicações e princípios da sua aplicação. Terapêutica das imunodeficiências humorais e mecanismos de imunomodulação em algumas doenças auto-imunes: PTI, oftalmopatia de Graves, dermatomiosite e polimiosite, vasculites sistémicas (S. Kawasaki, Wegner), necrose epidérmica tóxica (TEN), doenças neuro-imunes.
2. Anticorpos monoclonais – princípios da produção de atcs monoclonais e da sua nomenclatura para a bioterapia (atcs monoclonais de ratinho, humanizados e humanos). (Anti-CD3, anti-CD4).
3. Proteínas de fusão (TNFRp75/Ig - *etanercept*, CTLA4/Ig, *abatacept*).

Principais alvos da bioterapia com atcs monoclonais e proteínas de fusão: a) marcadores de membrana de céls imunocompetentes (anti-CD3, anti-CD4; anti-CD20, *rituximab*); b) marcadores de membrana de céls tumorais (anti-ERBB2, *trastuzumab*; anti-EGFR, *cetuximab*; anti-CD20, *rituximab*); c) IgE (*omalizumab*) e IL-5 (*mepolizumab*); d) citocinas pró-inflamatórias (anti-TNF α , *infliximab*, *adalimumab*; TNFRp75/IgG *etanercept*; rIL-1Ra *anakinra*; anti-IL12); e) moléculas de adesão e *homing* (anti-integrina α 4, *natalizumab*); f) moléculas de co-estimulação (CTLA4Ig, LFA3:Fc *alefacept*; anti-CD11a *efalizumab*; anti-CD40L).

Bibliografia:

Ballow M. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2005; 116: 738-43.
Lioussis and Tsokos. J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2005; 116:721-9.
Orange et al J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2006; 117:S525-53.

Prof. Doutor Luís Delaado

Sumário

Aula: Imunomodulação: anti-inflamatórios e imunossuppressores

3.5.2007

Anti-inflamatórios. Princípios da sua aplicação nas situações de imunopatologia e principais efeitos adversos. I. Corticosteróides: prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, etc. Mecanismos da sua acção anti-inflamatória e imunossupressora. II. Anti-inflamatórios não-esteróides (AINES): inibidores não selectivos da COX (aspirina, naproxeno...), inibidores da COX-2 (celecoxibe, rofecoxibe), inibidores dos leucotrienos (inibidores do receptor dos cis-leucotrienos no tratamento da asma – zafirlucaste, montelukaste).

Imunossuppressores. Princípios da sua aplicação nas situações de imunopatologia e principais efeitos adversos. I. Citotóxicos, inibidores mitóticos 1. Antagonistas dos folatos (metotrexato); 2. Análogos das purinas (azatioprina); 3. Inibidores da síntese “de novo” das purinas (micofenolato); 4 Agentes alquilantes (ciclofosfamida).

II. Ligandos das imunofilinas – ciclosporina, tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamicina); influência na activação T – interferem com a transcrição de genes das citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IFN γ) e a expressão do IL2R - ciclosporina, tacrolimus; ou com a via de sinalização intracelular do IL2R – rapamicina. De utilização tópica: tacrolimus, pimecrolimus.

Bibliografia: *Medical Immunology*. Parslow, Stites, Tru, Imboden eds. 10th Edition; 2001

Appleton/Lange (McGraw-Hill Portugal). ISBN 0 8385 6300 7; Capítulo 53

Color Atlas of Immunology. Burmester G-R, Pezzutto A eds. 2003 Thieme Verlag ISBN 0 86577 964 3; pág 254-9

Prof. Doutor Luís Delgado

Sumário

Aula: Seminário - imunização

4.5.2007

Vacinação - notas históricas: vírus *cowpox* (*vaccinia*) e varíola (*Jenner, 1796*), atenuação do antrax e vírus da raiva (*Roux/ Pasteur, 1885*), imunização passiva anti-tetânica (*von Behring, 1890*) atenuação do *M.bovis* – BCG (*Calmette e Guérin, 1908*), vacina da poliomielite (*Enders, Wellers e Robins, 1949*).

A importância da vacinação na redução da mortalidade e no crescimento das populações. Princípios gerais da vacinação. Imunidade de rebanho. Vacinação e HLA. Cronologia da introdução das principais vacinas e imunoglobulinas.

Vacinas por micro-organismos vivos, atenuados. Vacinas por micro-organismos mortos, inactivados. Vacinas de fragmentos subcelulares de micro-organismos (toxóides, atg.s de superfície, polissacarídeos conjugados). Complicações e contra-indicações da vacinação. Adjuvantes. Desenvolvimento de novas vacinas: vacinação T, vacinas recombinantes em vectores (víricos, bacterianos) e vacinas de ADN. As “vacinas comestíveis”.

Imunização Passiva com atcs homólogos e heterólogos (anti-toxina diftérica).

Imunoglobulinas específicas - tétano, varicela-zoster, rábica, citomegalovirus, hepatite

B. Imunização activa e passiva combinadas.

Drª Cândida Abreu