

Sumário

1ª aula - 6.10.2003

Abertura do curso: âmbito e objectivos pedagógicos da
disciplina de Imunologia

Prof. Dr. Luís Delgado

Sumário

2ª aula - 8.10.2003

Reacção imunológica - conceito e componentes.

Conceito da reacção imunológica.

Alterações do funcionamento do sistema imunológico:

- imunodeficiências
- hipersensibilidade
- auto-imunidade

Modulação da reacção imunológica:

- a vacinação
- a imunossupressão
- a transplantação

Prof. Dr. Luís Delgado

Sumário

3ª aula - 13.10.2003

Imunidade. A reacção ou resposta imunológica e seus componentes.

Imunidade inespecífica («inata») – 1) barreiras anatómicas (pele e mucosas) e fisiológicas – características físico-químicas das barreiras e seus componentes solúveis (lisozima, sistema do complemento, interferões); 3) barreiras fagocíticas e inflamatórias (mediadores celulares e bioquímicos).

Prof. Dr. Luís Delgado

Sumário

4ª aula - 15.10.2003

Imunidade específica («adquirida») - componentes (linfócitos B e T) e características: especificidade, diversidade (reconhecimento do *self/non-self*) e memória imunológica.

Principais características da resposta dos linfócitos B ao antígeno. Resposta imunológica «humoral» e os seus mecanismos efectores.

Prof. Dr. Luis Delgado

Sumário

5ª aula - 20.10.2003

Resposta imunológica específica.

Principais características da resposta dos linfócitos T ao antigénio. Apresentação antigénica ao linfócitos T. Resposta imunológica «celular» e os seus mecanismos efectores.

Linfócitos, órgãos linfoides e recirculação linfocitária.

Prof. Dr. Luís Delgado

Sumário

6ª aula - 22.10.2003

Imunoglobulinas - a estrutura geral das imunoglobulinas. Relação da estrutura com as características funcionais dos anticorpos.

Os isotipos das Imunoglobulinas - classes, subclasses e tipos das imunoglobulinas; principais características funcionais. Idiotipia das Imunoglobulinas. Base estrutural da diversidade dos anticorpos.

Prof. Dr. Luís Delgado

Sumário

7ª aula - 27.10.2003

Imunoglobulinas - a base estrutural e genética da diversidade e especificidade dos anticorpos.

Organização dos genes das imunoglobulinas e sua relação com a ontogenia dos linfócitos B.

Prof. Dr. Luis Delgado

Sumário

8ª aula - 29.10.2003

A base genética da diversidade e especificidade dos anticorpos (*cont.*).

Ontogenia e diferenciação dos linfócitos B. Comutação isotípica e a memória imunológica B.

Prof. Dr. Luis Delgado

Sumário

9ª aula - 3.11.2003

O linfócito T. Características funcionais.

Estrutura e organização do receptor para o antígeno no linfócito T (TCR).
subpopulações T CD4+ e CD8+ e suas características funcionais.

Prof. Dr. Luis Delgado

Sumário

10ª aula - 5.11.2003

Ontogenia do linfócito T - sua relação com a organização dos genes do TCR e as moléculas de superfície a ele associadas. A selecção positiva e negativa no timo.

Sinais de co-estimulação do linfócito T.

A resposta imunológica de «tipo celular»; subpopulações funcionais de linfócitos T.

Prof. Dr. Luis Delgado

Sumário

11ª aula - 10.11.2003

Antigénios.

Antigénio, imunogénio e hapteno.

Factores que influenciam a imunogenicidade: as propriedades do imunogénio (ser reconhecido como estranho, o peso molecular, a complexidade química, o processamento e apresentação antigénicos) e do sistema biológico (o genótipo do animal, a via e dose de administração do antigénio, o uso de adjuvantes).

Epítomos ou determinantes antigénicos; propriedades dos epítomos para apresentação às células B e T.

Profª Maria Cristina Guimarães

Sumário

12ª aula - 12.11.2003

Células apresentadoras de antígeno.

O papel das células apresentadoras do antígeno.

As células que funcionam como células apresentadoras do antígeno.

O processamento e apresentação de antígenos:

- a- antígenos endógenos- a via citosólica
- b- antígenos exógenos- a via endocítica.

A restrição ao MHCI, MHCII e o efeito da apresentação antigénica na activação das células T

Profª Maria Cristina Guimarães

Sumário

13ª aula - 19.11.2003

Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC).

Estrutura e função das moléculas do MHC. Base genética e estrutural do polimorfismo das proteínas codificadas pelo MHC classe I e II . Haplotipos do HLA.

Organização e apresentação dos complexos peptídeo antigénico/MHC na via citosólica (classe I) e endocítica (classe II).

Prof. Luis Delgado

Sumário

14ª aula - 24.11.2003

Tolerância imunológica - conceito.

Mecanismos básicos da tolerância: deleção clonal, anergia clonal, imunorregulação (desvio/ supressão imunológica), ignorância antigénica, antígenos em locais “imunologicamente privilegiados”.

Tolerância dos linfócitos T. Tolerância central: selecção negativa no timo. Tolerância periférica: “ignorância” antigénica e os locais “imunologicamente privilegiados”; anergia clonal com ausência do segundo sinal de activação T; apoptose periférica; desvio e supressão imunológica.

Tolerância dos linfócitos B. Tolerância central: deleção por apoptose (atgs multivalentes e de membrana); anergia clonal (atgs solúveis, desagregados). Tolerância periférica: ausência de cooperação T; anergia clonal (atgs solúveis desagregados em alta dose) e deleção por apoptose; tolerância após hipermutação somática.

Indução da tolerância imunológica in vivo - tolerância activa, experimental: imunocompetência “parcial” (neonatal, imunossupressão – ciclosporina, anti-CD4...); bloqueio do 2º sinal (CTLA4 solúvel c/ ou s/ anti-CD40); tolerância oral (resposta Th3 nas mucosas).

Prof. Luís Delgado

Sumário

15ª aula - 26.11.2003

Regulação da resposta imunológica

Regulação pelo antígeno: natureza, dose, via de ministração; influência da apresentação antigénica.

Regulação por anticorpos: bloqueio do atg.; *cross-linking* de receptores Fcγ2a (CD32); imunocomplexos.

Regulação idiopática: idiotipos; idiotipos de imagem interna; rede idiopática; modelos experimentais da regulação idiopática.

Regulação por linfócitos: linfócitos T auxiliares; dicotomia Th1/Th2; linfócitos T reguladores (Tr1: IL-10; Th3: TGFβ).

Regulação neuroendócrina: eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal na resposta às citocinas inflamatórias (IL-1/IL-6); efeitos imunossupressores dos corticosteroídes.

Controlo genético: Haplótipos MHC e resposta a antígenos; MHC e susceptibilidade a infecções e doenças auto-imunes. Genes não MHC e infecção (genes *Biozzi*), auto-imunidade (genes *lpr* e *gld* – Fas e FasL) e alergia (genes no cr. 11q e 5q)

Prof. Luis Delgado

Sumário

16ª aula - 3.12.2003

Regulação e amplificação da reacção imunológica. As citocinas na regulação e amplificação imunológica.

Propriedades das citocinas: pequenas proteínas (<30kDa), produzidas por leucócitos e células estruturais, envolvidas na diferenciação das células imunocompetentes e na regulação dos mecanismos efectores da resposta imune e inflamatória. Acções autócrinas, parácrinas e endócrinas de algumas citocinas. Pleotropismo e redundância dos seus efeitos biológicos.

Famílias dos receptores das citocinas: superfamília das Igs (ex: IL-1R); receptores da classe I (ex: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 ...); receptores da classe II (IFNRs); receptores do TNF (ex: do CD40L, FasL); receptores das quimiocinas.

Citocinas que participam predominantemente na resposta imune inata (ex: IL-1, IL-6, TNF, interferões) e adaptativa (ex: IL-2, IL-4, IL-5, interferão gama). Citocinas hematopoiéticas (ex: IL-3, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IL5).

Prof. Luís Delgado

Sumário

17ª aula - 10.12.2003

Regulação e amplificação da reacção imunológica (cont.).

As citocinas na regulação e amplificação inflamatória - IL-1/TNF/IL-6 e interferões.

A família IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA) e seus receptores (IL-1RI, IL-1RII e a sua forma solúvel); a família TNF (TNF α ou TNF β) e seus receptores (TNFRI e TNFRII). Efeitos biológicos das citocinas «inflamatórias» (IL-1/TNF/IL-6): pirogénios endógenos e indução de proteínas de fase aguda; efeitos no tecido ósseo, muscular e adiposo; estimulação endotelial e recrutamento leucocitário.

Interferões: tipo I (anti-víricos: interferão α e β), tipo II (imune: interferão gama). Efeitos: resistência à replicação vírica, aumento da expressão do MHC, activação celular (tipo I: NK; tipo II: macrófagos, NK, Th1).

Prof. Luis Delgado

Sumário

18ª aula - 15.12.2003

Regulação e amplificação da reacção imunológica «humoral».

Citocinas que influenciam particularmente a função dos linfócitos B:

A IL-1, IL-2 e IL-4 influenciam quer a função T quer a dos linf. B: IL-1 activação; IL-2 proliferação; IL-4 activação, proliferação, comutação isotípica (IgE)

IL-4 – produção: T activados (Th2), mastócitos (ligação FcεR). Contribui, com a interacção do CD40/CD40L, para a activação B e comutação isotípica p/ a IgE. Mitogénica (<IL-2) para os linfócitos B activados («BCGF-I»)

IL-5 - produção: T activados (Th2). Nos linf. B poderá funcionar como um factor de actuação tardia na diferenciação B, favorecendo (c/ a IL-6) a síntese de IgA (na comutação isotípica p/ IgA participa sobretudo o TGFβ). Influencia a diferenciação e activação dos eosinófilos. IL-5R = cadeia α específica (baixa afinidade) e β comum ao IL-3R e GM-CSFR.

IL-6 - produção: grande diversidade de células incluindo linf.T . Nos linf. B promove o crescimento e facilita a maturação levando à síntese de Igs. Factor autócrino de crescimento dos plasmócitos no Mieloma múltiplo.

IL-7 - produção: células do estroma Promove o crescimento dos progenitores dos linf. B.

IL-14 - produção: células foliculares dendríticas e linf. T activados (50-60kD «HMW-BCGF»). Promove o desenvolvimento de linf. B memória. Proliferação de linfócitos B activados e inibição da síntese de imunoglobulinas. Nos centros germinativos induz a expressão do bcl-2 nos linf. B, inibindo a sua apoptose e favorecendo o desenvolvimento de linf. B de memória.

IL-10 - produção: linf. Th2 e outras céls. Actua sinergisticamente com outras citocinas na diferenciação hematopoética incluindo a dos linf. B. É homóloga do gene *BCFR1* do vírus *Epstein-Barr* («virocina») que promove o crescimento e sobrevivência dos linf. B. I.e. sendo um inibidor síntese de citocinas de Th1 (im. celular) promove o crescimento linf. B (Th2).

IL-13 - produção: linf. Th2 activados. Homologia estrutural com a IL-4, com justaposição dos seus genes. Contribui, com a interacção do CD40/CD40L, para a activação B e comutação isotípica p/ a IgE (tal como a IL-4). O seu receptor partilha o IL-4R a IL-2Rγ e IL-4Rα. Pode inibir a síntese de citocinas por mØ.

Prof. Luis Delgado

Sumário

20ª aula - 17.12.2003

Citocinas que influenciam particularmente a função dos linf. T:

IL-2 – função:TCGF; também influencia linf. B, NK, MØ, mØ. Produção por linf. T activados; a sua ligação a um receptor de alta afinidade leva à expansão clonal de linf. T activados.

IL2R β γ - afinidade intermédia (linf.T, B, NK, MØ). +IL2R α (CD25)- alta afinidade: linf. T activados, linf. B activados (IL-4+Ig).

IL-15 – produção: céls. epiteliais, mØ e outras células. Efeitos semelhantes à IL-2; estimula a proliferação Tc e potencia a actividade LAK. Actua, em parte, via IL-2R β .

IL-7 - células do estroma. Promove o crescimento dos progenitores dos linf. T (e B), a sua diferenciação e a dos Tc. Promove Tc e LAK mesmo na ausência de IL-2. Aumenta a síntese de IL-1, IL-6, TNF pelos mØ.

IL-4 - Th2, mastócitos. Produção por linf. T activados e ligação dos receptores Fc ϵ R dos mastócitos. Promove o crescimento de linf. T (tb B e mastócitos). Bloqueia a diferenciação Th0 para Th1 promovendo a Th2 .Comutação dos linf. B p/ síntese IgE e aumenta a de IgG1.

IL-10 - linf. Th0 e Th2. Inibidor síntese de citocinas de Th1 e NK activados. O efeito inibidor nos linf. T é indirecto - efeito primário sobre os MØ: \downarrow MHC II; \downarrow IL-1, TNF, GM-CSF pós LPS; \downarrow MRO2 e NO pós IFNgama. Acção anti-inflamatória na resposta Th1.

IL-12 - linf. B, mØ/ MØ, DC. Efeitos recíprocos da IL-10. Actua em sinergia com IL-2 induzindo a produção de IFN γ pelos linf. T e NK potenciando a sua citotoxicidade. Favorece a diferenciação e proliferação Th1; diminui a produção de IgE.

Citocinas essencialmente reguladoras da resposta imune

Potenciadoras da resposta de «tipo celular»:

IL-12 - mØ/MØ , DC, B. Favorece a resposta Th1; activação de MØ e NK (\uparrow IFN γ)

IFN γ - Th0, Th1 e CD8; NK activadas (p.ex. IL-2/IL-12) \uparrow a função APC em diferentes céls: \uparrow expressão de MHC I e II, TAP, B7.1 e B7.2, ICAM-1; expressão «de novo» de MHC II

\uparrow a actividade microbicida dos MØ e suas citocinas inflamatórias. Activação NK (assim como o IFN α). Acção anti-proliferativa – Th2 e B (promove diferenciação)

Inibidoras da resposta de «tipo celular»:

IL-10 - Th2; «factor de inibição da síntese de citocinas». Inibe a função acessória/APC dos MØ: \downarrow IFN γ e \downarrow IL-1/IL-6/TNF α .

IL-4/IL-13 – Th2. Actividade inibidora dos mØs, sobretudo \downarrow IL-1/IL-6/TNF α e IL-8.

TGF β - Acção anti-proliferativa com inibição da função hematopoiética e imunológica - inibe a proliferação T, B, NK e a actividade dos MØ. Inicialmente descoberto como estimulador da fibrose - proliferação de fibroblastos e síntese de colagénio. No homem, promove a comutação isotípica para IgA.

Prof. Luis Delgado