

## **Τίτλος διδακτορικής διατριβής :**

*Η επίδραση της προωρότητας στα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά της ανοσολογικής απάντησης στο 13-δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο*

**Υποψήφια διδάκτωρ :** Μαρία Γεροπέππα, Ιατρός

## **Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:**

1. Βασιλική Σπούλου (επιβλέπουσα), Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. Σουλτάνα Σιαχανίδου, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

## **Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Παρά το γεγονός πως τα τελευταία 60 χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στο πεδίο της ανάπτυξης εμβολίων, υπάρχουν σημαντικές προκλήσεις που δεν έχουν αντιμετωπιστεί, καθώς δε γνωρίζουμε ακόμα πολλά για τους υποκείμενους μηχανισμούς που συντελούν στην ανάπτυξη επιτυχούς ανοσιακής απόκρισης στα εμβόλια, ειδικά σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου. Τα πρόωρα νεογνά αντιπροσωπεύουν μια διαρκώς αυξανόμενη πληθυσμιακή ομάδα σε παγκόσμιο επίπεδο, με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις και ταυτόχρονα χαμηλότερη ανοσογονικότητα των εμβολίων σε σύγκριση με τα τελειόμηνα βρέφη. Η δημιουργία ειδικής ανοσολογικής μνήμης ως απάντηση στον εμβολιασμό είναι αναγκαία για την επίτευξη μακροχρόνιας προστασίας από λοιμώξεις. Ωστόσο, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει πως η αντισωματική απάντηση στα εμβόλια είναι χαμηλότερη και πιο βραχύχρονη στα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα βρέφη. Η ανωριμότητα του ανοσοποιητικού συστήματος των πρόωρων βρεφών ενδέχεται να επηρεάζει σημαντικά τη δημιουργία ειδικής ανοσολογικής μνήμης, με αποτέλεσμα την ελλιπή προστασία των πρόωρων βρεφών από σοβαρές λοιμώξεις που προλαμβάνονται από τα εμβόλια. Για τη διερεύνηση αυτής της υπόθεσης, θα μελετηθεί η δημιουργία και διατήρηση των ειδικών μνημονικών Β κυττάρων σε απάντηση στο 13δύναμο συζευγμένο πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PCV13) σε πρόωρα και τελειόμηνα βρέφη.

**Στόχος :** Στόχος της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη των αντιγονο-ειδικών μνημονικών Β κυττάρων που επάγονται από τον εμβολιασμό με το PCV13 και η συσχέτιση των επιπέδων των μνημονικών Β κυττάρων με τη μακρόχρονη διατήρηση προστατευτικών τίτλων αντιγονο-ειδικών αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό σε τελειόμηνα και πρόωρα βρέφη.

**Μέθοδος :** Τελειόμηνα και πρόωρα βρέφη θα εμβολιαστούν με το PCV13 σε ηλικία 2, 4, 6 και 12 μηνών. Τα αντιγονο-ειδικά Β μνημονικά κύτταρα και αντισώματα θα προσδιοριστούν πριν και ένα μήνα μετά τον εμβολιασμό με την τρίτη δόση (ηλικία 6 μηνών) και την επαναληπτική δόση (ηλικία 12 μηνών).

**Αναμενόμενα αποτελέσματα :** Το προτεινόμενο ερευνητικό έργο αναμένεται να αναδείξει ποσοτικές και ποιοτικές διαφορές στους υποπληθυσμούς των μνημονικών Β κυττάρων ανάμεσα στα πρόωρα και στα τελειόμηνα βρέφη, οι οποίες αντικατοπτρίζουν διαφορές στην ικανότητα εγκατάστασης ισχυρής και μακρόβιας ανοσολογικής μνήμης.

**Σημασία των αποτελεσμάτων :** Η παρούσα μελέτη θα συμβάλλει στην ανάδειξη των διαφορών της επαγωγής ανοσολογικής μνήμης από τον εμβολιασμό στις δύο πληθυσμιακές ομάδες, καθώς και στη βελτιστοποίηση των εμβολιαστικών προγραμμάτων για τα πρόωρα βρέφη.

**Title of the doctoral thesis :**

*The effect of gestational age on qualitative and quantitative characteristics of immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine*

**PhD candidate :** Maria Geropeppa, MD

**Advisory committee of the doctoral thesis :**

1. Vasiliki Spoulou (Supervisor), Professor of Pediatric Infectious Diseases, First Department of Pediatrics, Medical School, NKUA
2. Christina Kanaka-Gantenbein, Professor of Pediatric Endocrinology, First Department of Pediatrics, Medical School, NKUA
3. Soultana Siahaidou, Professor of Pediatric Neonatology, First Department of Pediatrics, Medical School, NKUA

**Abstract**

Introduction: Although the last 60 years have established a golden age in the field of vaccinology, significant challenges remain, as little is known about the underlying mechanisms of successful immune response to vaccination. Due to advances in perinatal care, premature infants represent a rapidly increasing population with increased risk for invasive bacterial infections worldwide. Premature infants also show lower vaccine immunogenicity compared to full-term infants. Establishment of vaccine-induced immunological memory is necessary for achieving long-term protection from infectious diseases. However, previous studies have shown that vaccine-induced antibody responses are lower and of shorter duration in premature infants in comparison to full-term infants. Immaturity of the immune system of preterm infants could have a significant effect on establishing antigen-specific immunological memory, resulting in imperfect protection of premature infants from severe vaccine-prevented diseases. To investigate this hypothesis, the generation and persistence of antigen-specific Memory B Cells (MBCs) in response to immunization with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) will be investigated in premature and full-term infants.

Aim: The aim of this study is to investigate antigen-specific immunological memory that is induced by vaccination by enumerating pneumococcal antigen-specific MBCs related to immunization with the PCV13 and correlate the levels of MBCs with the persistence of protective antibody titers after immunization with PCV13 on 6 and 12 months of life.

Methods: Premature and full-term infants will be immunized with PCV13 at 2, 4, 6 and 12 months of age. Blood samples for Flow Cytometry and antibody analysis will be drawn before and after the 3<sup>rd</sup> dose and booster immunization.

Expected results: The suggested research study is expected to identify quantitative and qualitative differences in MBCs subsets between premature and full-term infants, which could reflect differences in capability of establishing immunological memory.

Significance: The study will contribute to the identification of differences in establishing vaccine-induced immunological memory between premature and full-term infants and to the design of more effective vaccination strategies for premature infants.