

## Τίτλος Διατριβής:

*«Η αξιολόγηση της εγγενούς και επίκτητης ανοσολογικής απάντησης σε ενισχυτική δόση mRNA εμβολίων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες»*

**Υποψήφια Διδάκτωρ:** Παναγιώτα Τσαγκλή, Ιατρός

## Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Βασιλική Σπούλου (επιβλέπουσα), Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. Μενέλαος Μανουσάκης, Καθηγητής Ρευματολογίας-Ανοσολογίας, Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. Χριστίνα Κανακά-Gantenbein, Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Ενδοκρινολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Από την ανάδειξη του SARS-CoV-2 και της σχετιζόμενης COVID-19 φάνηκε πως αν και η νόσος βαίνει γενικά ήπια στα παιδιά, είναι πιθανό να έρθουν αντιμέτωπα με σοβαρές μακροπρόθεσμες επιπλοκές του όπως το Πολυσυστηματικό Φλεγμονώδες Σύνδρομο (MIS-C). Σημαντικό μέτρο πρόληψης για την σοβαρή νόσηση από COVID-19 συνιστούν τα εμβόλια. Έναν ιδιαίτερο υποπληθυσμό αποτελούν τα παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή, που λόγω της φύσης των νοσημάτων τους είναι ευάλωτα ιδιαίτερα σε λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Μελέτες όσον αφορά στα μέχρι τώρα εγκεκριμένα εμβόλια σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα δείχνουν πως πιθανώς έχουν μειωμένη ανοσολογική απόκριση σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες ή οι τίτλοι αντισωμάτων που αναπτύσσονται μετά από μια δόση εμβολίου μειώνεται ταχύτερα. Αναφορικά με τον SARS-CoV-2, μελέτες σχετικά με άλλους συντελεστές της ανοσολογικής απόκρισης στον εμβολιασμό πέραν των αντισωμάτων είναι ελάχιστες, ειδικά στον παιδιατρικό πληθυσμό. Καθώς οι τίτλοι αντισωμάτων μετά από τον εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2 είναι γνωστό πως μειώνονται ταχέως, κρίνεται ιδιαίτερος σημαντικό να μελετηθούν εις βάθος κι άλλα τμήματα που συμβάλλουν στην ανάπτυξη ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης και μνήμης με σκοπό να βελτιστοποιηθεί η στρατηγική εμβολιασμού για την προστασία παιδιών-εφήβων από τον SARS-CoV-2. Επιπροσθέτως, στη διεθνή βιβλιογραφία δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πώς ενισχυτικές δόσεις εμβολίου επιδρούν στην ανοσολογική απόκριση κατά του SARS-CoV-2 σε παιδιά υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή.

**Σκοπός μελέτης:** Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η συστηματική διερεύνηση της επίδρασης ενισχυτικών δόσεων mRNA εμβολίων στην ποιότητα και τη διάρκεια της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας σε παιδιά υπό ανοσοτροποποιητική αγωγή σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό καθώς και η μελέτη συσχετίσεων ανάμεσα στην προστασία που επάγεται και παραγόντων που μπορούν να προβλέψουν τη διάρκεια αυτής.

**Μεθοδολογία:** Παιδιά που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή και πληθυσμός υγιών μαρτύρων θα εμβολιασθούν με αναμνηστική δόση mRNA εμβολίων. Θα απομονωθούν σε τρία χρονικά σημεία (ακριβώς πριν την 3<sup>η</sup> δόση, 1 μήνα και 6 μήνες μετά) περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα αίματος (PMBCs) για προσδιορισμό ανοσοφαινοτύπου αντιγονοειδικών B και T κυττάρων μνήμης με κυτταρομετρία ροής καθώς και ορός για ανίχνευση αντιγονοειδικών αντισωμάτων με τεχνική ανοσοπροσοφητικής ανάλυσης στερεάς φάσης με σύνδεση ενζύμου.

**Αναμενόμενα αποτελέσματα:** Από την παρούσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα σχετικά με την κινητική της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας έπειτα από εμβολιασμό κατά του SARS-CoV-2 σε παιδιά με αυτοάνοσα νοσήματα που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή. Η μελέτη αναμένεται να συμβάλει στη χαρτογράφηση της χυμικής και κυτταρικής ανοσολογικής απόκρισης, να αναλύσει αν όντως παρατηρούνται διαφορές ανάμεσα στους δυο πληθυσμούς καθώς και να αποσαφηνισθεί αν υπάρχει εμπλουτισμός της χυμικής και κυτταρικής ανοσίας μετά από αναμνηστική δόση καθώς και την κινητική της στο χρόνο.

**Σημασία:** Η μελέτη θα συμβάλλει στον εμπλουτισμό της βιβλιογραφίας σχετικά με την ανοσολογική απόκριση σε mRNA εμβόλια σε παιδιατρικούς πληθυσμούς που λαμβάνουν ανοσοτροποποιητική αγωγή καθώς και στον ενδεχόμενο σχεδιασμό προσωποποιημένων εμβολιαστικών σχημάτων με τον κατάλληλο αριθμό αναμνηστικών δόσεων, με στόχο την ανάπτυξη ικανοποιητικών επιπέδων προστασίας.

**Title of PhD thesis:**

*«Study of the immune response to booster doses of mRNA vaccines in pediatric populations receiving immunomodulatory therapy»*

**PhD candidate:** Panagiota Tsagkli, MD

**Three-member Advisory Committee:**

1. Vasiliki Spoulou (supervisor), Professor of Pediatric Infectious Diseases, First Department of Pediatrics, Medical School, NKUA
2. Menelaos Manoussakis Professor of Rheumatology-Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, NKUA
3. Christina Kanaka-Gantenbein, Professor of Pediatric Endocrinology, First Department of Pediatrics, Medical School, NKUA

**Summary**

**Introduction:** The SARS-CoV-2 infection and the related COVID-19 have been generally considered mild in children. However, SARS-CoV-2 infection in pediatric population may cause severe complications during and after the acute infection period, with the Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) being the most prominent one. Immunization is an important prevention against severe COVID-19. Children with autoimmune diseases who receive immunosuppressive therapy is a special subpopulation more prone to respiratory infections. Studies on this group regarding established vaccines demonstrate that they may have a blunted immune response compared to healthy controls or that the titers of the produced antibodies decay faster. Specifically for SARS-CoV-2, studies on other components of the immune response to immunization apart from antibodies have been scarce, especially regarding the pediatric population. As antibody titers after SARS-CoV-2 immunization are known to diminish rapidly it is imperative to elucidate other compartments of immunity involved in the development of robust responses and immunological memory in order to optimize vaccination strategies for the protection of children and adolescents against COVID-19. Moreover, to our knowledge from the existing literature, the effect of booster doses on the innate and adaptive immune response against SARS-CoV-2 in children who receive immunomodulatory agents is not yet clear.

**Aim:** The aim of this study is to investigate the effect of booster dose of mRNA vaccines against SARS-CoV-2 on the quality and duration of the humoral and adaptive immune response in children with autoimmune disease who receive immunosuppressive therapy compared to healthy controls. Additionally, this study will evaluate possible correlations between the induced protection and predictive factors of its magnitude and duration.

**Methodology:** Children who receive immunomodulatory agents and healthy controls will be immunized with a booster/3rd dose of mRNA vaccine against SARS-CoV-2 and then blood samples (PBMCs isolation, serum) for flow cytometry and antibody analysis (ELISA) will be drawn at the following timepoints: before the booster dose, 1 month and 6 months after.

**Expected results:** Current literature does not fully elucidate the kinetics of immune response to vaccination against COVID-19 in children who receive immunomodulatory therapy. This study is expected to contribute to

the mapping of humoral and cellular response and to investigate if there is an enrichment of immunity after booster doses.

**Significance:** The study will contribute to the enrichment of existing data regarding the evaluation of immune response to mRNA vaccines in pediatric populations who receive immunomodulatory agents and the optimization of vaccination strategies.

---

---

