

Υποψήφια Διδάκτωρ: Κίτσου Κωνσταντίνα, Ιατρός

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Σπούλου Βασιλική (Επιβλέπον Μέλος ΔΕΠ), Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής - Λοιμωξιολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
2. Μαγιorkίνης Γκίκας, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
3. Κανακά-Gantenbein Χριστίνα, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Τίτλος Διδακτορικής Διατριβής: Ανοσογονικότητα, ανοσολογική μνήμη και συσχέτιση με υποτροπές του 13-δύναμου Συζευγμένου Πνευμονιοκοκκικού Εμβολίου (PCV13) σε παιδιά με ευαίσθητο και ανθεκτικό στα στεροειδή Ιδιοπαθές Νεφρωσικό Σύνδρομο (Idiopathic Nephrotic Syndrome-INS)

Περίληψη: Το ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο είναι ένα σπάνιο χρόνιο νόσημα της παιδικής ηλικίας του οποίου οι παθογενετικοί μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς και χαρακτηρίζεται από εξεσημασμένη πρωτεϊνουρία και συνεπώς υπαλβουμιναιμία. Ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος στην παθογένεια του νεφρωσικού συνδρόμου έχει επισημανθεί από διάφορες μελέτες. Η ανοσολογική συμμετοχή στην παθογένεση του ιδιοπαθούς νεφρωσικού συνδρόμου χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων από αλλαγές στο προφίλ κυτοκινών και η νόσος έχει σχετιστεί με την παρξη κυκλοφορούντων παραγόντων διαπερατότητας. Συγκεκριμένα, ρόλος της ιντερλευκίνης-13 (IL-13) είναι καλά εδραιωμένος σε αντιδράσεις του ανοσοποιητικού και αυξημένες συγκεντρώσεις της στον ορό των ασθενών με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο έχουν σχετιστεί με τις υποτροπές της νόσου. Τα παιδιά με ιδιοπαθές νεφρωσικό σύνδρομο θεωρούνται ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου και σύμφωνα με τις συστάσεις του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (European Centre for Disease Prevention and Control-ECDC) για τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Kidney Disease Improve Global Outcomes (KDIGO), συνιστάται η ανοσοποίηση τους έναντι του πνευμονιόκοκκου. Παρόλα αυτά, ανησυχίες ότι ο εμβολιασμός μπορεί να προκαλέσει υποτροπή του νεφρωσικού συνδρόμου κατά την παιδική ηλικία εμποδίζουν την καθολική εφαρμογή των υφιστάμενων κατευθυντήριων γραμμών.

Το αντικείμενο της παρούσας ερευνητικής πρότασης είναι η μελέτη της ανοσογονικότητας και της ανοσολογικής μνήμης του 13-δύναμου Συζευγμένου Πνευμονιοκοκκικού Εμβολίου (PCV13) σε παιδιά που πάσχουν από Ιδιοπαθές Νεφρωσικό Σύνδρομο καθώς και η διερεύνηση της συσχέτισης του εμβολιασμού μέσω του βιοδείκτη IL-13 μετά την χορήγηση αναμνηστικής δόσης του PCV13 με υποτροπές του INS σε διάστημα ενός μήνα μετά τον εμβολιασμό.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

- Η μελέτη της ανοσογονικότητας και της διατήρησης του προστατευτικού τίτλου αντισωμάτων. Για το σκοπό αυτό θα χρησιμοποιηθεί το πρωτόκολλο της Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) κατά WHO για τον προσδιορισμό των επιπέδων των ειδικών για τους πολυσακχαρίτες του πνευμονοκοκκού IgG αντισωμάτων σε ορό αίματος, το οποίο θα ληφθεί ένα μήνα και ένα έτος μετά τον εμβολιασμό αντίστοιχα.
- Η διερεύνηση της ανοσολογικής μνήμης, που σχετίζεται με την διάρκεια της προσφερόμενης από τον εμβολιασμό προστασίας, σε κυτταρικό επίπεδο. Η μελέτη της ανοσολογικής μνήμης θα γίνει με τον προσδιορισμό των ειδικών B-κυττάρων μνήμης που σχετίζονται με τον εμβολιασμό (IgM+ MBCs και sIg+ MBCs) μετά από απομόνωση μονοπύρηνων κυττάρων του περιφερικού αίματος, με χρήση κυτταρομετρίας ροής (FACS analysis) και με συσχέτιση των επιπέδων τους με την συγκέντρωση των αντι-πνευμονιοκοκκικών αντισωμάτων ένα μήνα και ένα έτος μετά τον εμβολιασμό.
- Η αξιολόγηση του προφίλ των υποτροπών των ασθενών με ευαίσθητο και ανθεκτικό στα στεροειδή νεφρωσικό σύνδρομο με τον ποσοτικό καθορισμό της IL-13 τόσο κατά την υποτροπή όσο και στην ύφεση του INS και η διερεύνηση της σχέσης της κινητικής της ιντερλευκίνης-13 (IL-13) εντός 48 ωρών μετά την χορήγηση αναμνηστικής δόσης του PCV13 με υποτροπές σε διάστημα ενός μήνα μετά τον εμβολιασμό. Η υπόθεση μας είναι ότι η κινητική της IL-13 σχετίζεται με το ανοσολογικό προφίλ της νόσου σε κάθε ασθενή και ο εμβολιασμός δεν είναι ικανός να αλλάξει αυτό το προφίλ. Για τον ποσοτικό καθορισμό των επιπέδων της ιντερλευκίνης-13 στον ορό αίματος των ασθενών θα χρησιμοποιηθεί Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA).

PhD Candidate: Kitsou Konstantina, MD

Advisory Committee of PhD Thesis:

1. Spoulou Vasiliki (Supervisor), Associate Professor of Pediatric-Infectious Diseases, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
2. Magiorkinis Gkikas, Assistant Professor of Hygiene and Epidemiology, Department of Hygiene, Epidemiology and Medical Statistics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens
3. Kanaka-Gantenbein Christina, Professor of Pediatrics, First Department of Pediatrics, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

Title: Immunogenicity, Immunological Memory and Correlation to relapses of 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Children with Steroid-sensitive and Steroid-resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome (INS)

Abstract: INS is a rare chronic disease in childhood whose pathogenetic mechanisms remain unclear and is characterized by pronounced proteinuria and therefore hypoalbuminemia. The role of the immune system in the pathogenesis of nephrotic syndrome has been underlined by several studies. The immunological participation in INS is characterized among others by changes in the cytokine profile and the disease has been linked to circulating permeability factors. Namely, the role of interleukin-13 (IL-13) is well established in immune responses and IL-13 elevated serum levels in patients with INS have been associated with relapse of the disease. Children with INS are considered to be immunocompromised patients and thus are at increased risk of invasive pneumococcal disease and according to the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) for the countries of the European Union and Kidney Disease Improve Global Outcomes (KDIGO) immunization against the pneumococcus is recommended. However, concerns that vaccination may cause recurrence of nephrotic syndrome are an obstacle in the universal implementation of the existing guidelines.

The subject of the present research proposal is to study the immunogenicity and immunological memory of 13-Valent Conjugate Pneumococcal Vaccine (PCV13) in children with idiopathic nephrotic syndrome and to investigate any correlation between the immunization and nephrotic recurrences during one month period after the administration of a PCV13 booster dose by studying the kinetics of the disease biomarker IL-13.

The objectives of the present study are:

- The assessment of immunogenicity and preservation of protective antibody titers. For this purpose, the WHO Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) protocol will be used to determine the concentrations of polysaccharide-specific pneumococcal IgG antibodies in blood serum one month and one year after vaccination after removal of the antibodies against CPS and 22F.
- To investigate antigen-specific immunological memory, which is associated with the duration of protection induced by the vaccination. Immunological memory will be studied at cellular level by the determination of the pneumococcal antigen specific memory B-cells related to the PCV13 immunization (IgM+ MBCs και IgG+ MBCs) after peripheral blood mononuclear cell isolation, with the use of Flow Cytometry (FACS analysis) and B-cell levels will be correlated with the concentration of anti-pneumococcal antibodies one month and one year after vaccination.
- The evaluation of the relapse profile of pediatric patients with steroid-sensitive and steroid resistant nephrotic syndrome with the quantitative evaluation of IL-13 during relapses and remission of the disease as well as the investigation of IL-13 kinetics during the first 48-hours after vaccination with PCV13 in correlation to nephrotic relapses during the first month after the booster immunization with PCV13. Our hypothesis is that IL-13 kinetics is determined by the immunological profile of the disease in each patient and that PCV13 vaccination is not a sufficient immunological trigger to change this profile. For the quantitative evaluation of IL-13 levels Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) will be utilized.