

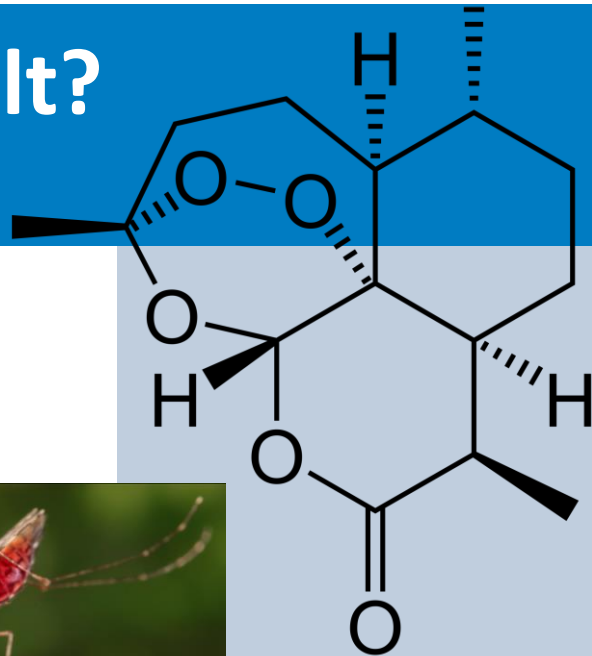
Wat als Artemisinine faalt?

Interleukine 17 en het klaren van malaria

Beatrice Winkel
Afd. Parasitologie LUMC

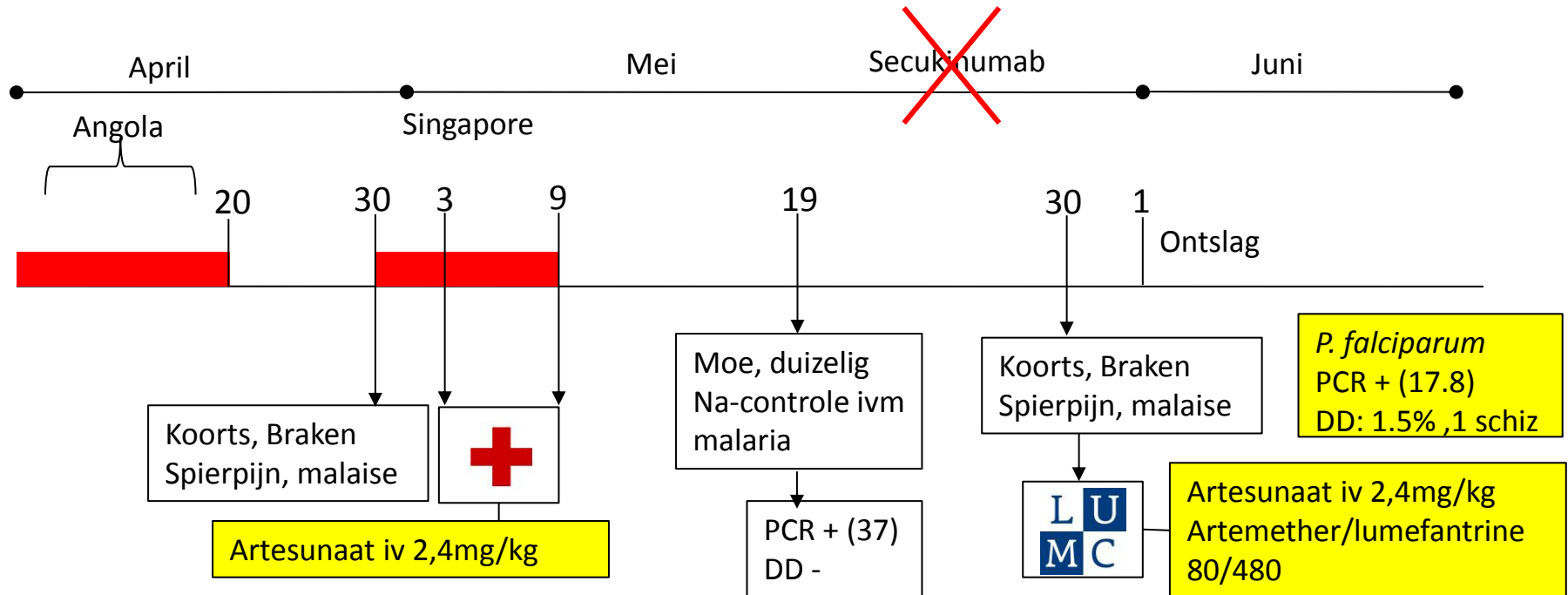


NVP MEETING NOVEMBER 2017

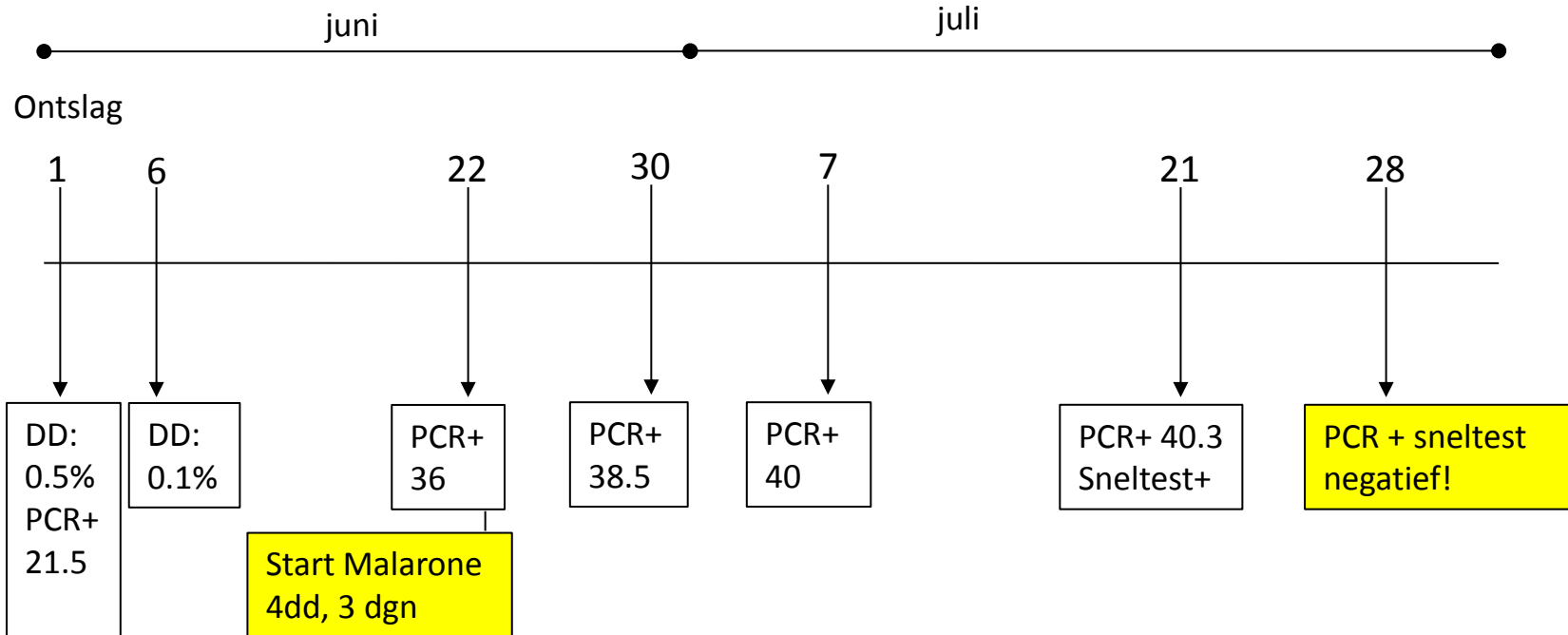


40 jarige Stewardess met *falciparum* Malaria

VG: 2005 Psoriasis Med: IL17 antagonist (Secukinumab 1x/mnd 150mg s.c.)

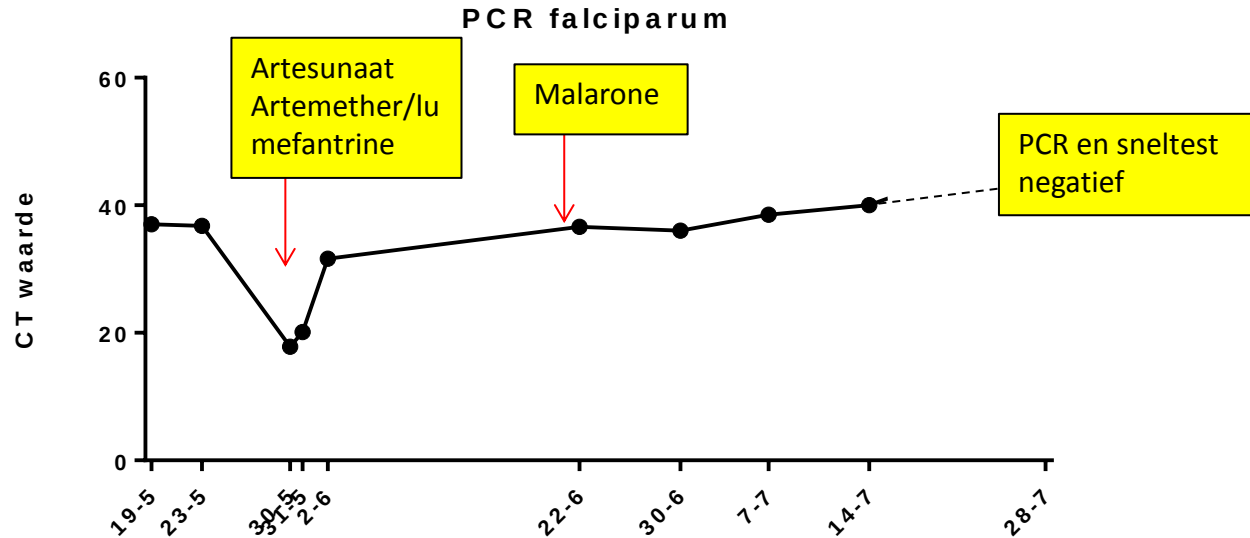


40 jarige Stewardess met *falciparum* Malaria



Conclusie

40 jarige patiente met langdurige lage parasitemie ondanks adequate combinatie therapie en lage kans op resistentie bij *pf* stam uit Angola.

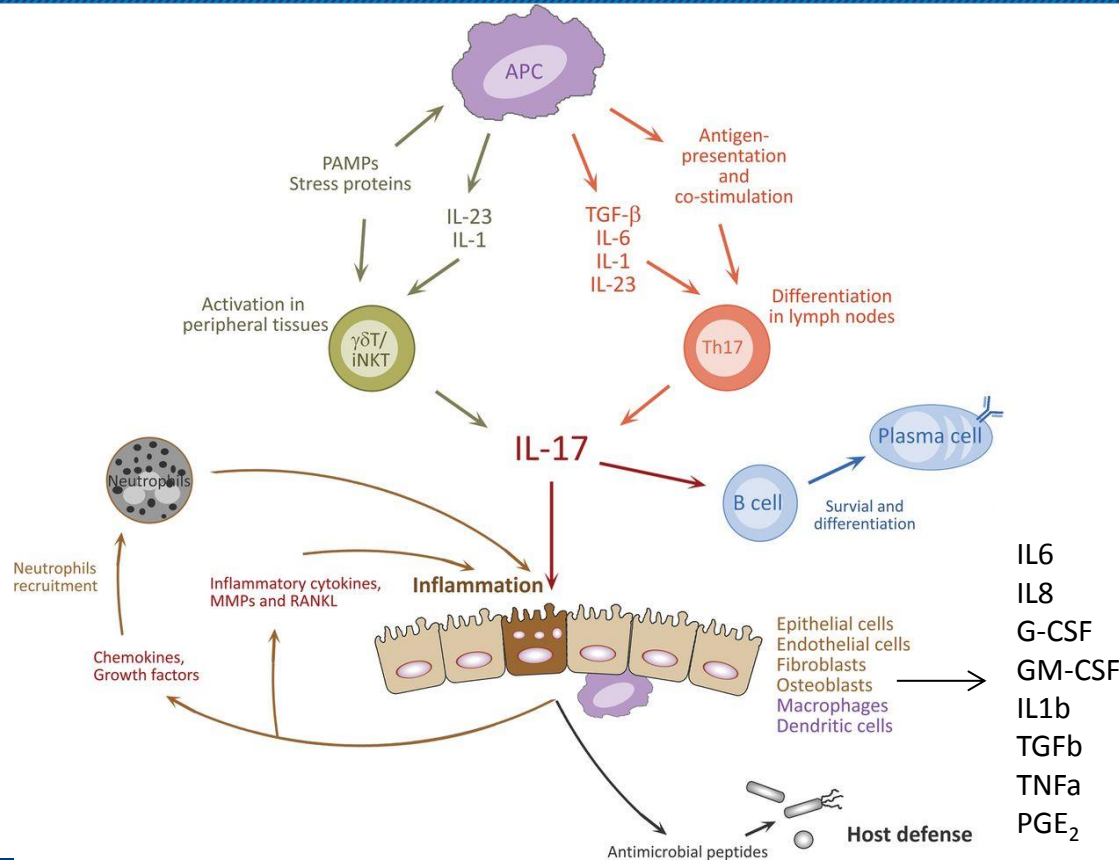


Malaria persistente parasitemie

- ~~Drug resistance~~
- ~~Onderdosering/substandaard medicine~~
- ~~Broken~~
- Ongebruikelijke pharmacokinetiek in patient
- anti IL17??

Artesunate monotherapie:
50% failure

IL17: pro-inflammatoire, multifunctionele cytokine



Psoriasis en IL17

Stimulus

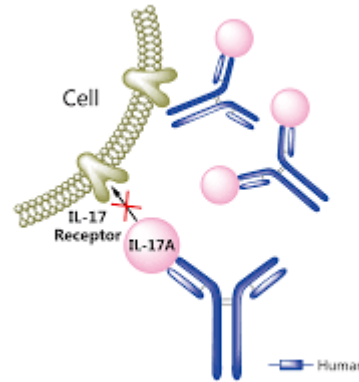
APC activatie

IL17 productie

Verhoogde
keratinocyt
turnover

Recruteren T cellen

Cosentyx - monoclonaal IL17 antilichaam



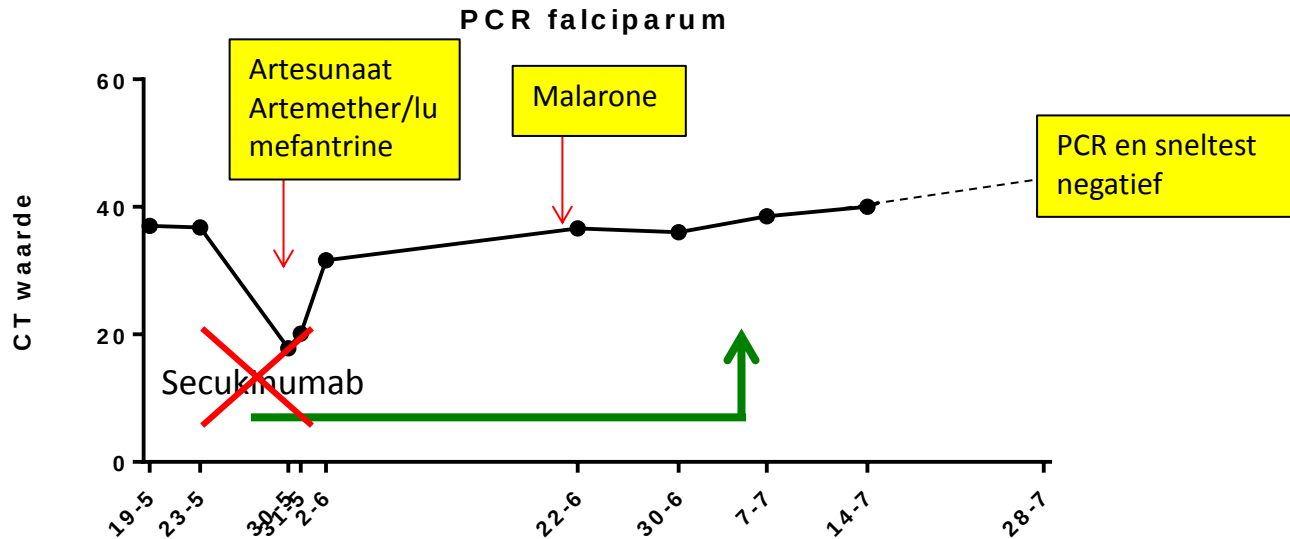
Bijwerkingen:

BLWI
Orale herpes
Orale candidiasis
Otitis
Conjunctivitis
Neutropenie

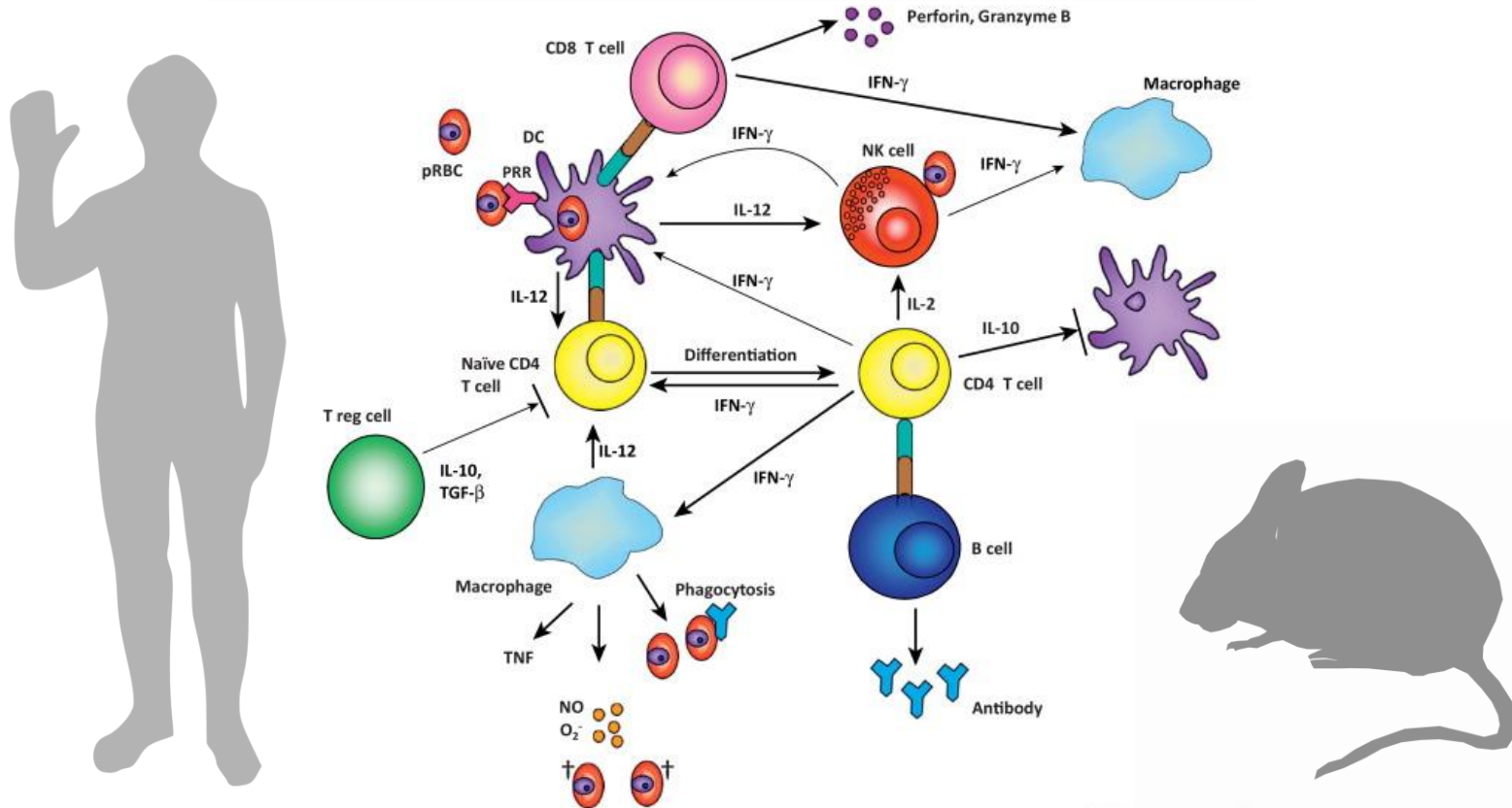
Tijdens gebruik geen levende vaccins toedienen
Contraindicatie: actieve infectie

$T_{1/2el}$ = 27 dagen

IL-17 blokkade gedurende gehele periode

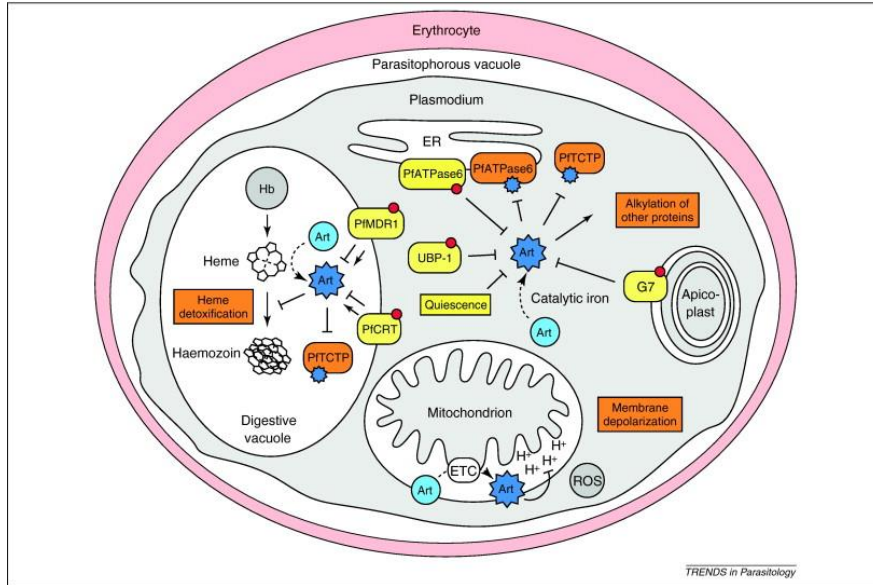
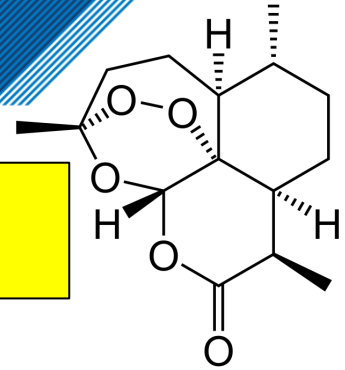


Immuunreactie op bloedstadium Malaria



“I give you 90, you come 10”

Eigen immuunreactie is nodig voor klaren malaria, zelfs bij gevoelige strains, adequaat behandeld met antimalarials!

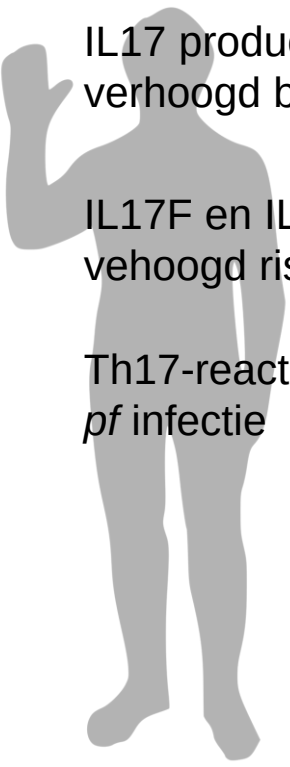


Hoger risico “recrudescent malaria” bij immuungecompromiteerden patienten:

(HIV, kanker, DM, transplantatie, post splenectomie)

IL17 in Malaria?

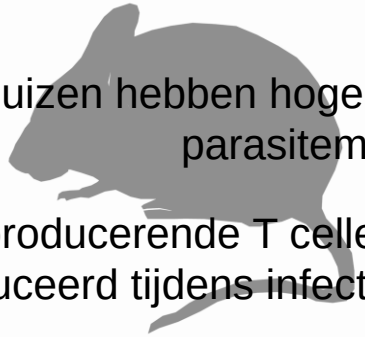
De relatie tussen IL17 en bloedstadium malaria



IL17 producerende CD4+ T helpercellen
verhoogd bij malariainfectie

IL17F en IL17RA SNP varianten hebben
verhoogd risico op cerebrale malaria

Th17-reactie verkozen boven Th1-reactie in
pf infectie

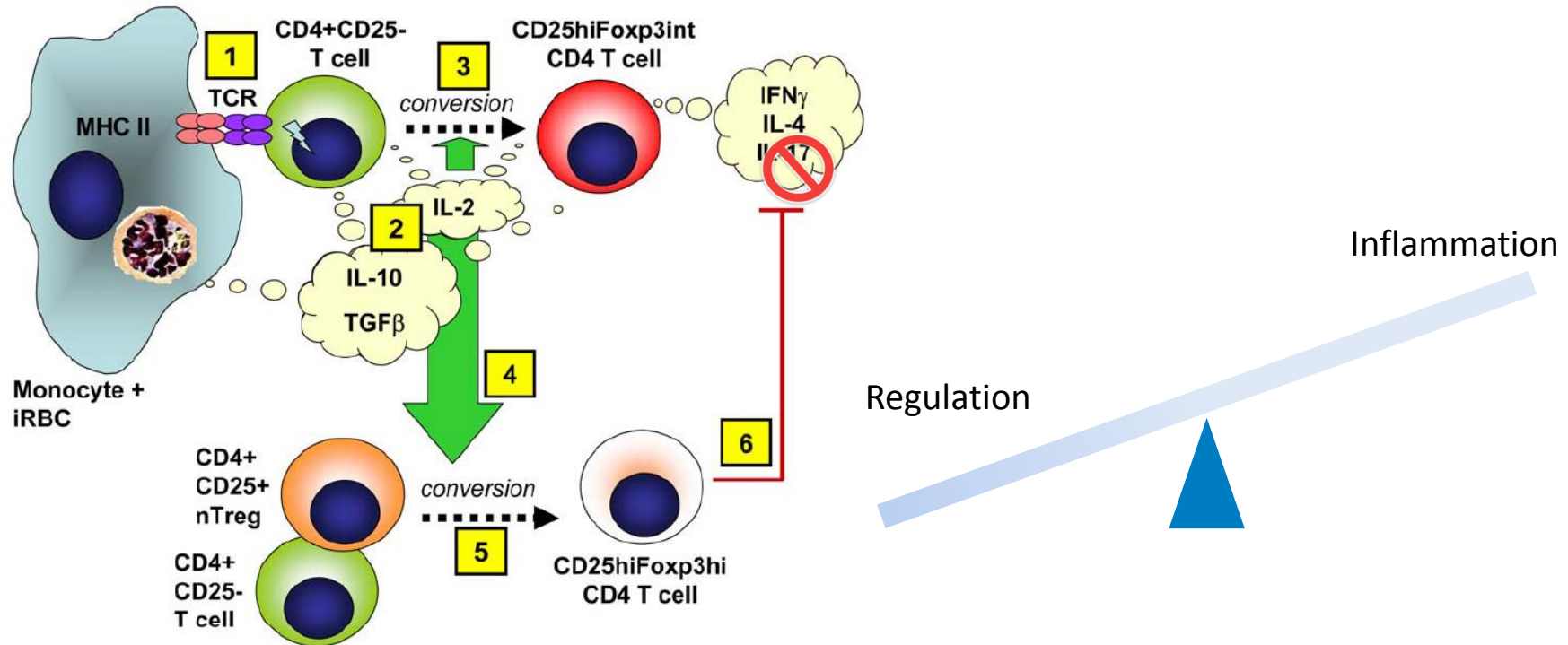


IL17 Knockoutmuizen hebben hogere
parasitemie

Lever CD8+ IL17 producerende T cellen
worden geïnduceerd tijdens infectie

IL17 → differentiatie van B cellen: nodig voor
antilichaamrespons

Hypothesis: IL17 en bloed stadium malaria



Wordt vervolgd....

Wat is het effect van IL17 blokkade op de PBMC respons op malaria?

PBMCs afgenomen bij patient en controle (malaria) patienten.

- 1) Stimulatie met iRBCs
 - +recombinant IL17
 - +secukinumab
- 2) Polyclonale restimulatie (PMA/iono)
- 3) Readout → FACS (immuun cell subsets die IL17 produceren in response op iRBCs)

Take home

Recrudescente malaria na inadequate monotherapie in buitenland

Denk bij persistente parasitemie bij adequate therapie aan mogelijke interfererende andere medicatie: immuunsuppressieve medicatie

Let op bij een patient met IL17 blokkade
Zelfs na stoppen ivm lange halfwaardetijd!

