

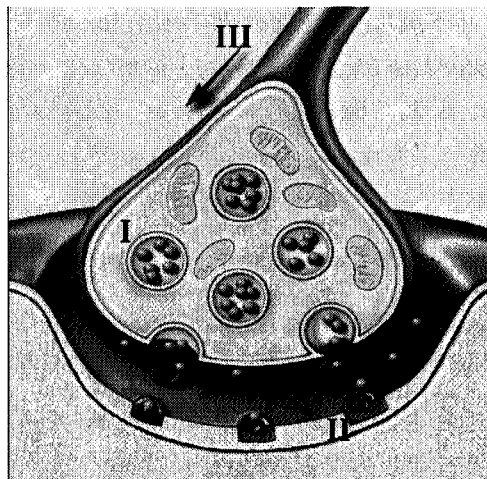
Maandag 18 december 2006

Dit tentamen bestaat uit multiple choice vragen en open vragen. Lees de vragen zorgvuldig (bv. bij multiple choice niet of juist wel waar) en formuleer je antwoord duidelijk. Bij de multiple choice vragen is in principe 1 antwoord juist, tenzij anders aangegeven.

Waarschijnlijk heb je tijd genoeg, lees het dan nog een keertje door voor je het inlevert.

Succes!

1. Zie onderstaand figuur



Wat is waar?

Bij deze nummers horen de volgende termen:

- a) I synaps – II receptor – III neurotransmitter
- b) I neurotransmitter – II postsynaptische receptor – III actiepotentiaal
- c) I agonist – II antagonist – III signaal
- d) I membraan – II synaps – III actiepotentiaal

2. Wat is waar?

- a) Bij het bepalen van een dose response curve wordt een vaste hoeveelheid geneesmiddel genomen en bij deze concentratie worden de verschillende effecten op het lichaam gemeten
- b) Een dose-respons curve geeft aan hoeveel van een geneesmiddel een bepaald effect veroorzaakt
- c) Een goede dose-response curve laat een lineair verband zien, dus de relatie tussen geneesmiddel en effect
- d) Met een dose-response curve bepaal je welke chemische interacties belangrijk zijn voor de relatie tussen het target eiwit en het geneesmiddel

3. Welke uitspraak is juist?

I De meeste geneesmiddelen werken doordat ze de communicatie tussen cellen beïnvloeden

II Een geneesmiddel kan zijn werking hebben doordat het aan het DNA bindt

- a) Stelling I is juist
- b) Stelling II is juist
- c) Stelling I en II zijn juist
- d) Stelling I en II zijn onjuist

4. Welke uitspraak is juist?

I Voor een agonist is het belangrijk dat hij receptor specifiek is, d.w.z. dat hij met een hoge affiniteit aan de receptor kan binden waardoor je bij een lage concentratie agonist al effect ziet

II Voor een antagonist is het belangrijk dat hij receptor selectief is, d.w.z. dat hij aan één receptortype bindt

- a) Stelling I is juist
- b) Stelling II is juist
- c) Stelling I en II zijn juist
- d) Stelling I en II zijn onjuist

5. Wat is waar?

Bij het ontwikkelen van een geneesmiddel moet ADMETox ook goed zijn. In deze afkorting betekent

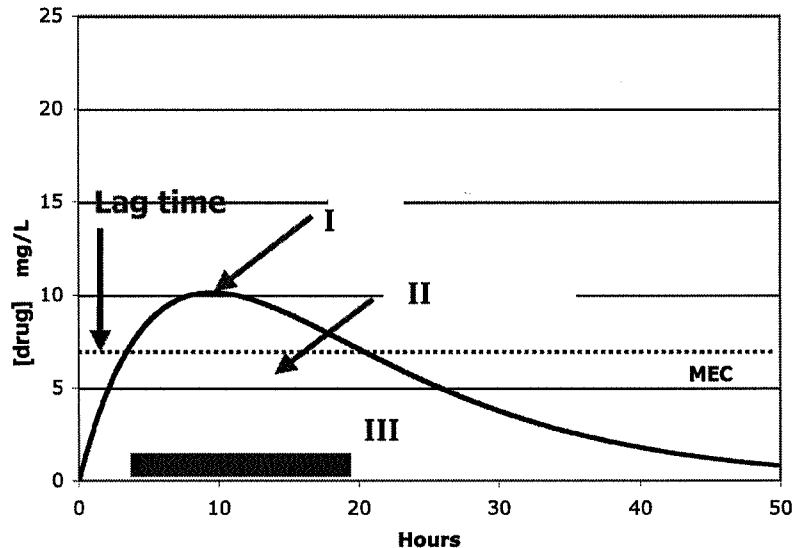
- a) A= absorptie
- b) D= dosis
- c) M=metaboliet
- d) E= effect

6. Wat is waar?

De cytochromen P450 in de darmwand en de lever hebben tot doel:

- a) stoffen die door het lichaam opgenomen worden op te slaan
- b) stoffen die door het lichaam opgenomen worden beter water oplosbaar te maken
- c) uit de stoffen die door het lichaam opgenomen worden, de juiste bouwstenen te halen ('knippen')
- d) uit de stoffen die door het lichaam opgenomen worden, het geneesmiddel te 'knippen'

7. Zie onderstaande grafiek waarbij een geneesmiddel oraal is toegediend



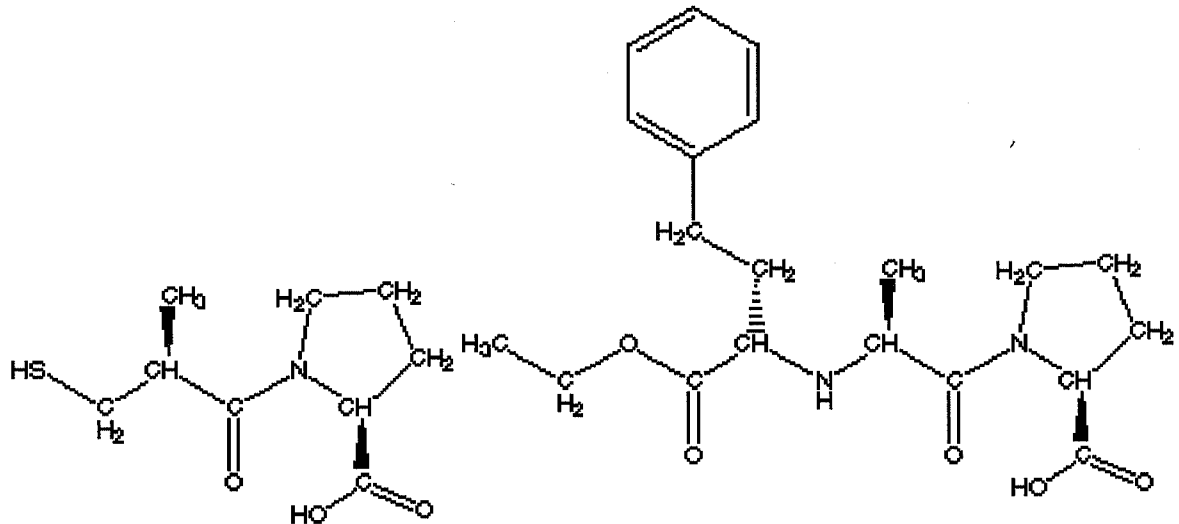
Kies uit het lijstje van 10 de drie juiste termen die horen bij de nummers I, II en III. Geef je antwoord als I-X, II-Z, III-Y

- a. maximale concentratie
- b. $F = (AUC \text{ oral}) / (AUC \text{ iv})$
- c. AUC oral
- d. AUC iv
- e. farmacokinetisch effect
- f. farmacodynamisch effect
- g. biobeschikbaarheid (bioavailability)
- h. minimale effectieve concentratie
- i. metabole afbraak
- j. werkingsduur

8. Als je kijkt naar de figuur bij vraag 7. Welke uitspraak is dan juist?

- a) dit geneesmiddel heeft een effect bij concentratie $> 10 \text{ mg/L}$
- b) het duurt 10 minuten voordat er een effect wordt waargenomen
- c) de werkingsduur van dit geneesmiddel is ongeveer 14 uur
- d) na maximaal 2 dagen is het geneesmiddel helemaal uit het lichaam verdwenen

9. Het anti-hypertensivum (middel tegen hoge-bloeddruk) captopril is ontwikkeld door uit te gaan van een peptide dat is geïsoleerd uit een Braziliaanse adder. Merck bracht vervolgens Enalapril op de markt. Zie onderstaande structuren.



Captopril

Enalapril (Merck)

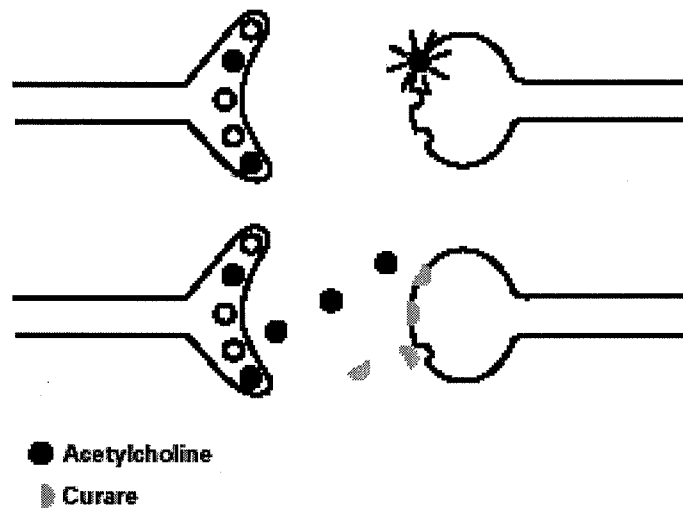
Er zijn meerdere strategieën mogelijk om een geneesmiddel te ontwikkelen. Op welk principe is de ontwikkeling van Enalapril gebaseerd?

- a) kennis over de biologische werking
- b) natuurlijke, chemische signaal
- c) me too
- d) magic bullet

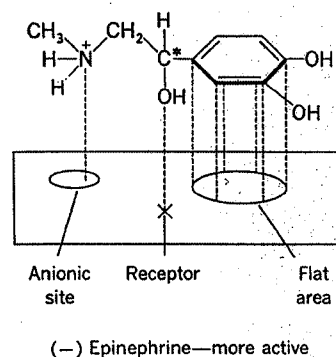
10. Zet in de goede volgorde;

- a) Enkele bacteriën ontwikkelen enzym dat bèta-lactamring afbreekt
- b) vancomycine wordt weer voorgeschreven
- c) penicilline wordt ontdekt
- d) resistentie tegen methycilline ontstaat doordat bacteriën geen transpeptidase meer gebruiken
- e) resistentie tegen penicilline neemt toe
- f) bacteriën veranderen de bindingssite van de suikerbouwstenen
- g) antibioticum dat celwandsynthese verstoort maar niet fit in enzym bèta-lactamase, wordt ontwikkeld

11. Hieronder zijn schematisch de conclusies weergegeven van het experiment dat Claude Bernard met curare heeft uitgevoerd. Licht dit schema toe en gebruik daarbij de volgende 7 termen: agonist / antagonist / neurotransmitter / zenuwcel / spiercel / acetylcholine / curare



12. In onderstaand figuur zie je schematisch aangegeven hoe (-) epinefrine aan de beta-receptor bindt.



- Teken hoe (+) epinefrine aan deze receptor zou binden.
- Bindt deze stereo-isomeer beter, even goed of slechter dan/als de (-) isomeer? Licht je antwoord kort toe.
- Waarom kan het medicijn Nexium gezien worden als een verbetering van het medicijn omeprazole?

13. Lees de bijbehorende tekst (www.kennislink.nl 29 oktober 2006) zorgvuldig en beantwoord daarna de volgende 3 vragen

Koemelk tegen aids

SAMENVATTING

"Het hiv-virus is om meerdere redenen lastig te bestrijden." Dat stelt dr. Fedde Groot in zijn proefschrift dat hij onlangs verdedigde.

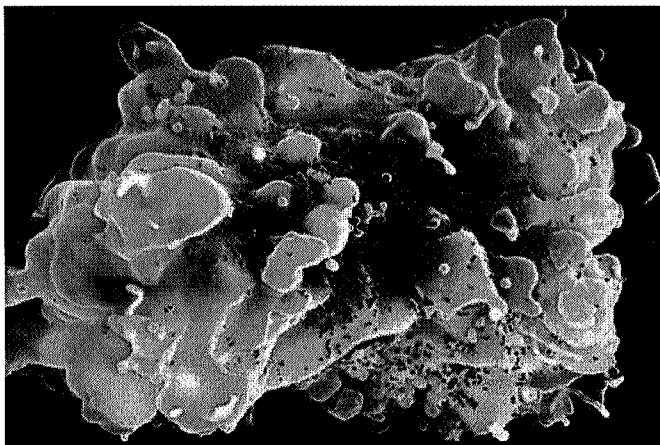
"Het grootste probleem is dat het virus voortdurend van vorm verandert, dat maakt het ontwikkelen van een vaccin erg ingewikkeld", zegt Fedde Groot. "Maar er is meer; hiv kan bepaalde cellen van het immuunsysteem gebruiken als een soort paard van Troje! Op die manier kan het het lichaam binnendringen zonder opgemerkt te worden en zonder dat de afweer op tijd in actie komt."

Poortwachters

De rol van het 'Paard van Troje' wordt in dit geval gespeeld door de zogeheten 'dendritische cellen'. Deze immuuncellen werken als de eerste verdedigingslinie van het lichaam. Wanneer er een ziekteverwekker binnendringt, reageren ze als poortwachters; ze identificeren de indringer als gevaarlijk, pakken hem vast, en nemen hem mee naar de lymfeklieren. Die lymfeklieren kunnen gezien worden als het hoofdkwartier van het immuunsysteem en als ze de indringer inderdaad beschouwen als een bedreiging, wordt de aanval uit alle macht ingezet. De ziekte wordt uitgeroeid, einde verhaal. Althans, als alles goed is.

Rugzakje

Maar hiv kan binnendringen zonder aangevallen te worden door de dendritische cellen; ze herkennen het virus gewoon niet als 'gevaarlijk'. Erger nog; het aidsvirus kan zich vasthechten aan speciale receptoren aan de buitenkant van de dendritische cellen. Het is alsof de cel een rugzakje draagt met daarin een bom, zonder het zelf te weten. Het verhaal wordt pas echt cynisch als een andere ziekteverwekker - dat kan een vrijwel onschuldige zijn - op zijn beurt het lichaam binnendringt. Dit keer zal de arme, goed bedoelende dendritische cel de overtreder wel herkennen en met zijn vangst op weg gaan naar de lymfeklieren. Automatisch verandert hij zo in een 'Paard van Troje'. Als hiv eenmaal de lymfeklieren is binnengedrongen kan de geleidelijke afbraak van het immuunsysteem beginnen.



Infectie van een T-cel (geel) door HIV (blauwe "bolletjes").

Lactoferrine

Fedde Groot: "Het zou het beste zijn als je kunt voorkomen dat het aidsvirus het lichaam binnendringt, als je de 'paard-van-Troje-strategie' onmogelijk maakt voor hiv. In het laboratorium blijkt lactoferrine dat te kunnen doen. Die ontdekking was eigenlijk een kwestie van heel veel stofjes bekijken en natuurlijk een beetje geluk hebben."

Lactoferrine blijkt zich vast te kunnen hechten aan dezelfde receptoren op de buitenkant van de dendritische cellen als het aidsvirus. Als die plek dus al is ingenomen door lactoferrine, is hiv machteloos en vindt infectie simpelweg niet plaats. Het lijkt te mooi om waar te zijn, maar 'in vitro' werkt lactoferrine echt op deze manier. En er is nog meer goed nieuws: lactoferrine is ook een krachtige hivremmer, dus als het virus op een of ander manier ontsnapt, zal het zich slechts met moeite kunnen vermenigvuldigen.



Melk drinken helpt niet

Toch wil Fedde Groot één ding duidelijk stellen: "Deze ontdekking betekent niet dat veel melk drinken je beschermt tegen aids. Lactoferrine wordt gewoon afgebroken in de maag, dus dat doet helemaal niets. Een mogelijke toekomstige toepassing ligt op het vlak van de microbicides; glijmiddelen die beschermen tegen infectie. Dat is vooral belangrijk voor vrouwen in die delen van de wereld waar mannen weigeren condooms te gebruiken. Als die vrouwen de beschikking hebben over een discreet glijmiddel dat lactoferrine bevat, kunnen ze zich beschermen tegen hiv zonder dat hun sekspartner het ooit hoeft te weten."

Praktijk

Of dat ook echt in de praktijk zal werken, hangt af van de farmaceutische industrie. Het is nu aan hen om het wetenschappelijk onderzoek voort te zetten en door te gaan met de ontwikkeling van een praktisch, bruikbaar middel. Fedde Groot is hoopvol: "Lactoferrine heeft veel voordelen: In het lab werkt het echt, het is goedkoop, het is niet zeldzaam en wij mensen verdragen het goed. We drinken tenslotte bijna iedere dag melk. Het zou mooi zijn als het inderdaad in de praktijk toepasbaar is."

13.A) Welke uitspraak is juist?

- I *Het hiv-virus kun je zien als agonist voor de lymfeklieren*
- II *Lactoferrine kun je zien als antagonist voor de een dendritische receptorcel*
 - a) Stelling I is juist
 - b) Stelling II is juist
 - c) Stelling I en II zijn juist
 - d) Stelling I en II zijn onjuist

B) Lactoferrine als oraal geneesmiddel werkt niet vanwege ADMETox. Op welk principe strandt lactoferrine?

- a) A
- b) D
- c) M
- d) E
- e) Tox

C) Kies een methode en licht je antwoord toe.

Wanneer je een geneesmiddel wilt ontwikkelen op basis van dit principe, zou je moeten onderzoeken

- I *hoe je lactoferrine in het immuunsysteem moet brengen*
- II *je lactoferrine zodanig kunt veranderen waardoor het oraal ingenomen kan worden*
- III *de je de hiv-remmende eigenschap van lactoferrine zou kunnen inzetten*
- IV *een combinatie van bovenstaande methoden*
- V *anders, nl.*