

# Tentamen

## Geneesmiddelwerking en Circulatie

16 december 2004, 14.00 – 17.00 uur, Educatorium Gamma

Dit tentamen bestaat uit

**10 open vragen, die uit meerdere delen bestaan.**

De beoogde puntentelling is als volgt:

Voor de openvragen kan je maximaal 1 punt per vraag halen.

Alle 10 vragen goed is 10 punten is het cijfer 10.

Willen jullie de vragen clusteren op aparte vellen. Dit verhoogd de nakijk snelheid!

Vraag 1-4 apart vel.

Vraag 5-6 apart vel.

Vraag 7-10 apart vel

Wel overal naam en collegekaart no opzetten.

**Succes**, Gert Folkerts en Gert Storm

## Vragen

Vragen 1-4 op apart vel maken!

### Vraag 1:

Een mineralocorticoïd is een hormoon dat betrokken is bij de regulatie van de bloeddruk.

- Wat is het belangrijkste endogene mineralocorticoïd, wat voor soort stof is het en waar wordt het geproduceerd?
- Hoe en waar werkt het?
- Op welke manier wordt de normale afgifte gereguleerd?
- Welke geneesmiddelen zijn van invloed op de afgifte en werking van dit hormoon?
- Hoe komen de effecten daarvan tot stand?

### Vraag 2:

Geef bij elke stelling aan of deze juist of onjuist is:

- De actiepotentialen van een hartspiercel duurt langer dan in een skeletspiercel omdat de langzame calciumkanalen op het hart ervoor zorgen dat calcium traag uit de cel wordt gepompt.
- Activatie van presynaptische alfa-2 receptoren kan zorgen voor reflextachycardie omdat activatie van deze receptoren leidt tot vrijzetting van noradrenaline.
- Relaxatie van gladde spieren onder invloed van NO gaat alleen gepaard met een stijging van cGMP spiegels als endotheel aanwezig is.
- Furosemide blokkeert de secretie van natrium.
- Stijging van de preload leidt tot een stijging van de wandspanning tijdens de diastole waardoor de myocardiale zuurstofverbruik stijgt.

### Vraag 3:

Het hart staat onder invloed van het sympathicus en het parasympaticus.

- Wat gebeurt er met de cardiac output als de parasympaticus geen invloed meer kan uitoefenen op het hart? Verklaar.

Het vaatbed wordt niet geïnerveerd door de parasympaticus. Toch kan intraveneuze toediening van acetylcholine (muscarine en nicotine agonist) zorgen voor een bloeddrukdaling.

- Geef hier twee redenen voor.

Bij een gepend dier heeft de sympathicus geen invloed meer op het vaatbed.

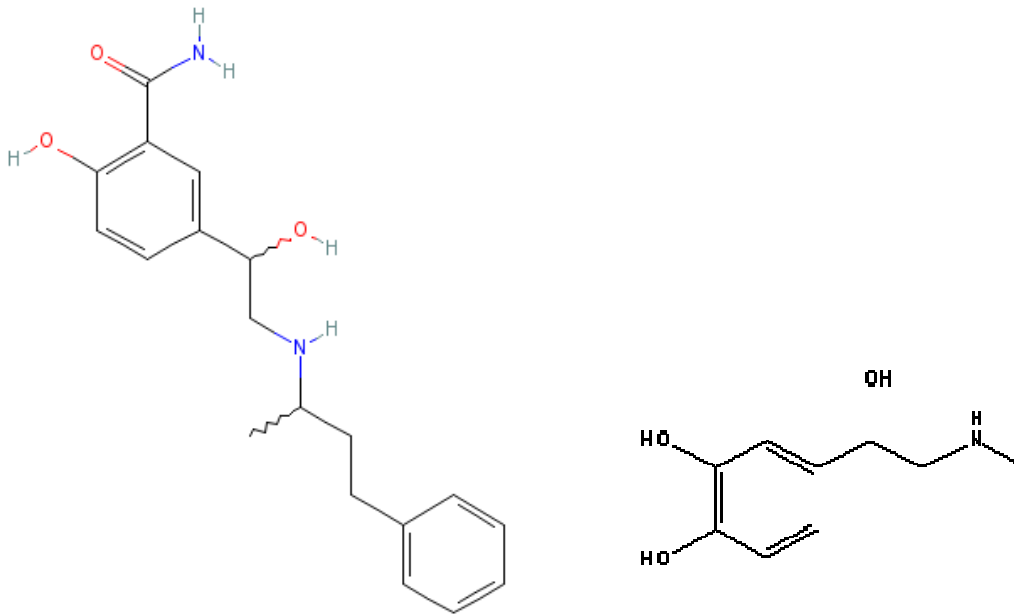
- Wat zal er gebeuren met de bloeddruk van een gepend dier ten opzichte van een normaal (onbehandeld) dier? Verklaar.

### Vraag 4:

- Leg uit wat de functie van nitraten bij hartfalen is.
- Wat zijn de meest voorkomende bijwerkingen van nitraten?

Vraag 5-6 op apart vel maken!

**Vraag 5:**



Bijgaande structuur links is de beta-blokker labetalol; rechts staat adrenaline.

- Wat zijn de verschillen tussen labetalol en adrenaline?
- Teken labetalol na en geef hier in aan welke groepen zuur of base zijn en wat is hun  $pK_a$ ?
- Is deze stof hydrofober of hydrofieler dan adrenaline? Hoe veel verschil zal er zijn?
- Labetalol heeft ook sympaticomimetische werking op de  $\beta_2$ -receptor. Verklaar dit met behulp van de structuur.

**Vraag 6:**

Hieronder staat een BLAST alignment tussen chymotrypsine en trypsine van het rund.

Query: bovine chymotrypsin

Sbjct: bovine trypsin

Score = 174 bits (442), Expect = 2e-42

Identities = 98/232 (42%), Positives = 139/232 (59%), Gaps = 11/232 (4%)

```

Query:      16  IVNGEEAVPGSWPWQVSLQDKTGFHFCCGSLINENWVVTAAHCGVTTSDVVVAGEFDQGS  75
            IV G      + P+QVSL +G+HFCGSLIN WVV+AAHC + V + GE +
Sbjct:      21  IVGGYTCGANTVPYQVSLN--SGYHFCGSLINSQWVVSAAHCYKSGIQVRL-GEDNINV  77

Query:      76  SSEKIQLKLIKAVFKNSKYNSLTINNDITLLKLSTAASFSQTVSAVCLPSASDDFAAGTT  135
            Q + +K + YNS T+NNDI L+KL +AAS + V+++ LP++ +AGT
Sbjct:      78  VEGNEQFISASKSIVHPSYNSNTLNNDIMLIKLSAASLNSRVASISLPTSCA--SAGTQ  135

Query:      136 CVTTGWGLTRYXXANTPDRLLQOASLPLLSNTNCKKYWGTKIKDAMICAG--ASGVSSCMG  193
            C+ +GWG T+ + PD L+ P+LS+++CK + +I M CAG G SC G
Sbjct:      136 CLISGWGNTKSSGTSYPDVCLKLKPILSDSSCKSAYPGQITSNMFCAGYLEGGKDCSQG  195

Query:      194 DSGGPLVCKKNGAWTLVGIWSGSSTCSTSTPGVYARVTALVNWVQQTLAN  245
            DSGGP+VC + L GIVSWG + PGVY +V V+W++QT+A+N
Sbjct:      196 DSGGPVVC----SGKLQGIWSWGSQAQKNKPGVYTKVCNYVSWIKQTIASN  243
  
```

- a) Welke aminozuren vormen de katalytische triade in deze enzymen? In de lijst hieronder staan 3-letter en 1-letter code van de aminozuren.
- b) Wat zijn de overeenkomsten rond de triade het grootst?
- c) Wat bepaalt de specificiteit van de enzymen?
- d) Kun je deze specificiteit uit een sequentie-alignement afleiden?

- alanine - ala - A
- arginine - arg - R
- asparagine - asn - N
- aspartic acid - asp - D
- cysteine - cys - C
- glutamine - gln - Q
- glutamic acid - glu - E
- glycine - gly - G
- histidine - his - H
- isoleucine - ile - I
- leucine - leu - L
- lysine - lys - K
- methionine - met - M
- phenylalanine - phe - F
- proline - pro - P
- serine - ser - S
- threonine - thr - T
- tryptophan - trp - W
- tyrosine - tyr - Y
- valine - val - V

Vraag 7-10 op apart vel maken!

### Vraag 7

- a) Leg (d.m.v een tekening) uit waar de juxtaglomerulaire cellen en de macula densa cellen zich bevinden.
- b) Noem 3 factoren/mechanismen die de juxtaglomerulaire cellen kunnen aanzetten tot het vrijzetten van renine.
- c) Geef *in het kort* het verband aan tot activatie van deze cellen en het uiteindelijke fysiologische effect.

### Vraag 8

Het geneesmiddel Nif-Ten® is een combinatie van de  $\beta$ -blokker atenolol en de calciumantagonist nifedipine.

- a) Wat zijn de effecten van atenolol op het hart en hoe wordt hierdoor de zuurstofbehoefte van het hart beïnvloed
- b) Wat is het werkingsmechanisme van nifedipine en wat is het effect?
- c) Noem twee mogelijke therapeutische toepassingen van dit geneesmiddel. Geef hierbij aan of jij voorstander bent van dit combinatiegeneesmiddel en zo ja waarom, of zo nee waarom niet.

### Vraag 9

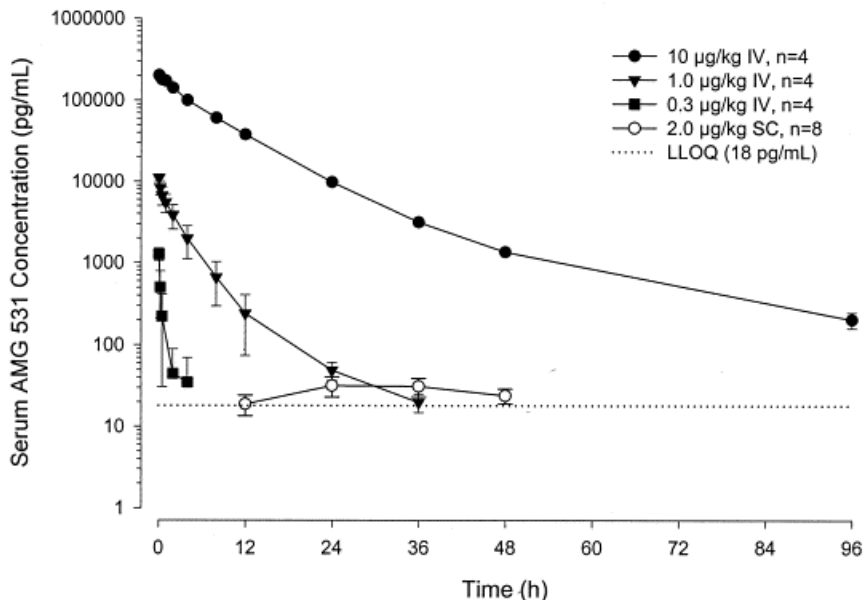
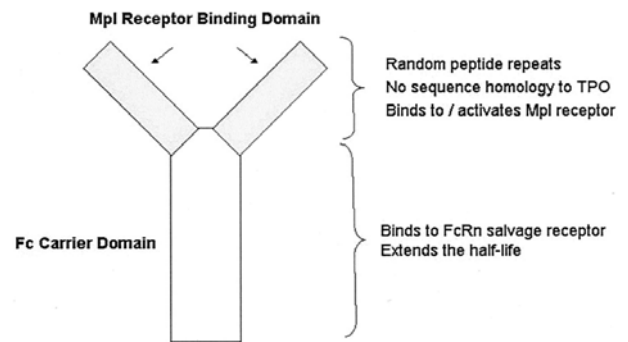
Tissue-type Plasminogeen Activator (t-PA) is een serine protease dat een rol speelt in de fibrinolyse. Zoals de meeste eiwitten uit het hemostatisch systeem is t-PA opgebouwd uit domeinen. Deze domeinstructuur toont grote gelijkenis met die van protrombine. t-PA is als recombinant eiwit voor therapeutische toepassing beschikbaar, maar protrombine wordt bereid uit menselijk bloedplasma.

Beantwoord naar aanleiding van deze informatie de volgende vragen:

- a) Geef de domeinstructuur van t-PA en van protrombine; welke domeinen komen overeen en welke zijn verschillend?
- b) Hoe heet het amino-terminale deel van protrombine en wat zijn de kenmerkende eigenschappen ervan?
- c) Zijn de eigenschappen onder (b) uniek voor protrombine of komen die ook in andere eiwitten voor, en zo ja in welke?
- d) Noem tenminste 3 expressiesystemen voor de productie van recombinant eiwitten en geef de globale voor- en nadelen ervan.
- e) Geef aan welke van de onder (d) genoemde expressiesystemen de voorkeur verdienen voor de productie van t-PA. Gelden dezelfde overwegingen ook voor protrombine? Motiveer je antwoord.

## Vraag 10

AMG 531 is een nieuw-ontwikkeld ligand van de thrombopoïetine (Mpl)-receptor; AMG 531 is een recombinant eiwit, dat bestaat uit een peptide-sequentie, die bindt aan de Mpl-receptor en een Fc-fragment (zie figuur). Intraveneuze of subcutane toediening van AMG 531 verhoogt de productie van bloedplaatjes en kan gebruikt worden ter bestrijding van thrombocytopenie. In een recent onderzoek (Wang et al, Clin. Pharmacol. Therap. 2004; 76: 628-638) is de farmacokinetiek van AMG 531 onderzocht bij gezonde vrijwilligers. Er werden een 3-tal intraveneuze doseringen (0,3 µg/kg; 1 µg/kg en 10 µg/kg) en één subcutane dosering (2 µg/kg) gegeven. Serum-concentraties van AMG 531 werden gemeten m.b.v. ELISA en zijn in de



**Fig.** Mean pharmacokinetic profiles of AMG 531 after single IV bolus or SC dose in healthy subjects. The error bars represent SEM. The error bars for the 10-µg/kg IV cohort were narrow and masked by the solid symbols. LLOQ, Lower limit of quantitation.

bovenstaande figuur weergegeven. De volgende farmacokinetische parameters voor de i.v. toedieningen werden berekend:

Parameter	0,3 mg/kg (n = 4)	1 mg/kg (n = 4)	10 mg/kg (n = 4)
C <sub>0</sub> (pg/ml)	2.810	12.900	211.000
AUC <sub>0-infinity</sub> (pg.uur/ml)	964	26.700	1.530.000
t <sub>1/2</sub> (uur)	1,5	2,4	13,8

C<sub>0</sub>, serum concentratie op tijdstip 0 na IV bolus toediening; AUC<sub>0-infinity</sub>, area under serum concentration-time curve van tijdstip 0 tot oneindig; t<sub>1/2</sub>, halfwaardetijd.

- Bereken de klaring van AMG 531 bij de 3 verschillende i.v. toedieningen. Geef duidelijk aan, op welke wijze je de berekening gemaakt hebt.
- Bereken het verdelingsvolume van AMG 531 bij de 3 verschillende i.v. toedieningen. Geef duidelijk aan, op welke wijze je de berekening gemaakt hebt.
- De klaring en het verdelingsvolume hebben niet dezelfde waarde bij de verschillende i.v. doseringen. Probeer hiervoor (een) verklaring(en) te geven en bedenk daarbij, dat AMG 531 een eiwit is.
- Na subcutane toediening komen de serum concentraties van AMG 531 niet of nauwelijks uit boven de detectielimiet (zie figuur). Desondanks is te zien dat het tijdstip van maximale concentratie ongeveer 30 uur na toediening valt. Kun je een verklaring geven voor de lage  $C_{max}$  en het late tijdstip van maximale concentratie?
- Veronderstel dat AMG 531 als volgt toegediend gaat worden: 1 maal daags 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. Welke minimale en maximale serum concentraties verwacht je na een week te vinden; wat zal de gemiddelde concentratie zijn?

### Formules intraveneus infuus en meervoudige toediening

Formules voor een intraveneus infuus:

$$C_{ss} = \frac{R_{inf}}{Cl} \qquad C = \frac{R_{inf}}{Cl} \cdot (1 - e^{-k \cdot t})$$

$R_{inf}$  = infuus snelheid

$C_{ss}$  = steady-state concentratie

Formules voor het opstellen van een doseringsschema:

$$D_{m,max} = \frac{V_D}{F} (C_{mtc} - C_{mec}) \qquad \tau_{max} = \frac{\ln(C_{mtc}/C_{mec})}{k} \qquad R_{ideal} = D_{m,max} / \tau_{max}$$

$C_{mec}$  = minimale effectieve concentratie

$C_{mtc}$  = minimale toxische concentratie

$D_{m,max}$  = maximale onderhoudsdosering

$\tau_{max}$  = maximaal doseringsinterval

$R_{ideal}$  = ideale doseringssnelheid

Formules voor het controleren van een doseringsschema:

$$C_{av}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{Cl \cdot \tau} \qquad C_{max}^{\infty} = \frac{F \cdot D_0}{V_D} \cdot \frac{1}{(1 - e^{-k \cdot \tau})} \qquad C_{min}^{\infty} = C_{max}^{\infty} \cdot e^{-k \cdot \tau}$$

$C_{av}$  = gemiddelde concentratie

$C_{max}$  = maximale concentratie

$C_{min}$  = minimale concentratie

