

# TUTORAT UE6 2011-2012 – Pharmacologie

## Séance n°4 – Semaine du 12 / 03 / 2012

### *Cibles et mécanismes d'action des médicaments* *Pathologie et pharmacologie des Récepteurs Nucléaires* – Cros + Pujol

Séance préparée par la team UE6 + MAPS

**Pensez à élire vos représentants étudiants le mardi 13 mars !**

#### QCM n°1 : Les récepteurs couplés aux protéines G :

- a) sont composés de 7 hélices transmembranaires.
- b) peuvent être activés par des photons.
- c) sont la cible de 25% des médicaments.
- d) interagissent avec des protéines G composées de deux sous-unités alpha et d'une sous-unité bêta.
- e) portent une activité enzymatique.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

#### QCM n°2 : La sous-unité $\alpha$ des protéines G :

- a) est indissociable des sous-unités  $\beta/\gamma$ .
- b) peut être stimulatrice ou inhibitrice.
- c) peut lier le GTP ou le GDP.
- d) porte une activité GTPase.
- e) peut activer ou inhiber l'adénylate cyclase.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

#### QCM n°3 : Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine des cellules musculaires lisses :

- a) peuvent être couplés à une protéine G de type Gs.
- b) peuvent induire une augmentation d'inositol triphosphate.
- c) peuvent diminuer la relaxation.
- d) peuvent être impliqués dans l'asthme.
- e) peuvent être activés par des médicaments dont le suffixe est *-tropium*.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

#### QCM n°4 : Les récepteurs à activité tyrosine kinase :

- a) sont activés par des protéines ayant un rôle de facteurs de croissance cellulaire,
- b) peuvent phosphoryler des résidus sérine/thréonine.
- c) permettent l'activation de cascades de phosphorylation conduisant majoritairement à la transcription de gènes.
- d) induisent la phosphorylation par fixation d'un groupement phosphate sur le groupement OH d'une tyrosine.
- e) sont la cible de médicaments anti-cancéreux.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°5 : Le récepteur de l'EGF :**

- a) nécessite sa trimérisation pour être activé.
- b) nécessite son autophosphorylation du côté extracellulaire pour être activé.
- c) active une protéine kinase, RAS, qui active directement les facteurs de transcription Fos et Jun.
- d) est bloqué par des anticorps monoclonaux dont le suffixe est *-zépam*.
- e) est couplé à une tyrosine kinase cytosolique.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°6 : Les récepteurs couplés à une sérine/thréonine kinase cytosolique :**

- a) présentent le récepteur et l'enzyme sur des protéines distinctes.
- b) peuvent être activés par le TNF $\alpha$ .
- c) comprennent le récepteur de la "Bone Morphogenic Protein" ou BMP.
- d) sont la cible de médicaments anti-inflammatoires.
- e) peuvent être activés par l'hormone de croissance ou GH.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°7 : Les benzodiazépines :**

- a) augmentent le flux entrant d'ions chlorures dans le canal chlore.
- b) augmentent la dépolarisation au niveau post-synaptique.
- c) diminuent le potentiel post-synaptique exciteur.
- d) augmentent le potentiel post-synaptique inhibiteur.
- e) sont des modulateurs allostériques du récepteur au glutamate.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°8 : La guanylate cyclase cytosolique des cellules musculaires lisses vasculaires :**

- a) est un récepteur du NO produit par les cellules endothéliales.
- b) induit la production d'AMP cyclique.
- c) induit la production d'un second messager vasoconstricteur.
- d) est un récepteur membranaire.
- e) est la cible de dérivés nitrés utilisés dans le traitement de l'insuffisance coronarienne.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°9 : Les récepteurs nucléaires :**

- a) se lient sur les séquences promotrices des gènes.
- b) sont actifs sous forme de trimères.
- c) peuvent être activés par des ligands hydrophiles.
- d) incluent les récepteurs des hormones thyroïdiennes.
- e) peuvent être la cible de médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°10 : L'HMG-CoA réductase :**

- a) assure la première étape de la synthèse du cholestérol.
- b) fait partie des enzymes impliquées dans le métabolisme des médiateurs.
- c) est inhibée par les *statines*.
- d) est une enzyme des voies de signalisation intracellulaire.
- e) est impliquée dans l'hypercholestérolémie.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°11 : Dans le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA), l'angiotensine 2 :**

- a) est convertie en angiotensine 1 par l'enzyme de conversion.
- b) interagit avec un RCPG.
- c) est impliquée dans la vasoconstriction.
- d) est impliquée dans l'hypertension artérielle.
- e) est directement inhibée par des médicaments dont le suffixe est *irène*.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°12 : Les inhibiteurs de la protéase du VIH :**

- a) bloquent la maturation des protéines virales.
- b) sont des médicaments antibactériens.
- c) sont sélectifs de l'enzyme.
- d) bloquent la transformation de l'ARN viral en ADN proviral.
- e) sont des médicaments qui présentent le suffixe *-navigir*.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°13 : La H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPase :**

- a) est une protéine de transport passif.
- b) consomme de l'ADP.
- c) assure la sécrétion acide gastrique.
- d) est inhibée par des médicaments dont le suffixe est *-prazole*.
- e) est inhibée par les digitaliques.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°14 : Ordre des éléments d'activation des récepteurs nucléaires ou RN :**

- a) défixation des HSP/liaison du ligand sur le RN/transconformation /dimérisation/fixation à l'ADN
- b) fixation du ligand sur RN/défixation des HSP/transconformation/dimérisation/fixation à l'ADN
- c) fixation du ligand sur RN/défixation des HSP/transconformation/fixation à l'ADN/dimérisation
- d) fixation à l'ADN/fixation du ligand sur RN/défixation des HSP/transconformation/dimérisation
- e) fixation du ligand sur RN/défixation des HSP/ dimérisation /transconformation/fixation à l'ADN
- f) Toutes les propositions sont fausses.

**QCM n°15 : Récepteurs nucléaires et anomalies constitutionnelles :**

- a) Les anomalies constitutionnelles sont des mutations acquises au cours de la vie.
- b) L'expression phénotypique d'une pathologie de résistance aux androgènes est toujours la même et est caractérisée par une ambiguïté sexuelle à la naissance.
- c) Une mutation au niveau du domaine N terminal du RN entraîne peu de conséquences en pathologie.
- d) En cas de problème avec un RN aux hormones thyroïdiennes, les taux d'hormones thyroïdiennes vont être très bas.
- e) En cas de rachitisme vitamino-résistant due à une mutation des RN à la vitamine D, l'administration d'une très forte de vitamine D peut faire fonctionner partiellement les RN et donc corriger en partie la pathologie.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°16 : Récepteurs nucléaires et pathologie :**

- a) Dans les cancers hormono-dépendants, il existe trois principaux mécanismes d'intervention hormonale : au niveau de la production, par action au niveau des récepteurs nucléaires ou par le biais de blocage de précurseurs hormonaux.
- b) L'action au niveau de la production des hormones peut se faire par deux moyens : castration, chimique ou radiothérapique, ou par inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire via des antagonistes de la LH-RH.
- c) La stratégie des analogues structuraux se base sur la compétition entre un antagoniste ou un agoniste et le ligand naturel au niveau du récepteur.
- d) En inhibant la 5-alpha réductase, on pourra diminuer le taux de dihydrotestostérone qui est le ligand actif du récepteur des androgènes.
- e) Ces différentes méthodes n'auront pas d'effet sur les métastases d'un cancer de la prostate.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°17 : Insensibilité totale et partielle aux androgènes :**

- a) Dans le cadre d'une insensibilité totale aux androgènes, le phénotype développé sera typiquement masculin.
- b) L'insensibilité aux androgènes peut être expliquée par le fait que les gonades, en position inguinale, ne vont pas pouvoir avoir une sécrétion normale.
- c) Dans une insensibilité faible aux androgènes, le sujet masculin présentera une virilisation faible à la puberté.
- d) Dans une ambiguïté génitale à la naissance, on ne peut pas différencier un scrotum bifide d'une fusion des grandes lèvres.
- e) Ces phénomènes d'insensibilité montrent l'absence de relation entre une anomalie d'un récepteur nucléaire et l'expression phénotypique.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°18 : Les androgènes :**

- a) Le kétoconazole est très utilisé comme inhibiteur de la testostérone.
- b) La 5-alpha réductase se trouve dans le tractus uro-génital et cette cible thérapeutique peut être utilisée dans les adénomes prostatiques.
- c) L'acétate de cyprotérone, qui est un analogue structural de l'androstérone, permet une action anti-androgénique.
- d) Le flutamide est un anti-androgène stéroïdien.
- e) Que l'on utilise comme cible thérapeutique un récepteur ou une enzyme, on ne peut jamais combiner des traitements ayant une action sur les deux à la fois.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°19 : Œstrogènes et cancer du sein:**

- a) Il existe une très forte relation entre niveau élevé d'œstrogène et apparition du cancer du sein.
- b) La ménopause précoce permet de réduire le risque d'apparition de cancer du sein.
- c) Lorsque la fenêtre oestrogénique est plus grande, le facteur de risque de ce cancer est plus important.
- d) Pour étudier l'expression des récepteurs aux œstrogènes, on réalise un marquage nucléaire à l'aide d'anticorps : c'est une méthode d'immunohistochimie.
- e) Dans les cancers du sein, il y a une surexpression du récepteur des œstrogènes dans plus de 7 cas sur 10.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°20 : Une jeune femme de 36 ans, réglée et nullipare, vous est adressée suite à une mammographie suspecte. Vous réalisez une biopsie et vous confirmez le diagnostic d'un cancer du sein invasif.**

**Dans une démarche de recherche thérapeutique:**

- a) Vous réalisez une immunohistochimie sur la tumeur pour quantifier l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.
- b) On considère que la sécrétion d'œstrogène est réalisée essentiellement par les ovaires.
- c) Après chirurgie mammaire, vous lui proposez un traitement adjuvant par castration chirurgicale.
- d) Après une chirurgie mammaire, vous lui proposez de suivre un traitement adjuvant médical de compétition au niveau des récepteurs aux œstrogènes comme par exemple le Tamoxifène.
- e) La réponse au traitement médical dépendra de l'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.
- f) Toutes les réponses précédentes sont fausses.

**QCM n°21 : Finalement, vous optez pour un traitement médical adjuvant par Tamoxifène.**

**Trois mois plus tard la patiente revient vous voir en se plaignant de bouffées de chaleur et de nausées :**

- a) Il s'agit d'effets indésirables du Tamoxifène.
- b) Le Tamoxifène est un SERM agoniste-antagoniste qui agit différemment suivant les tissus : agoniste au niveau des récepteurs aux œstrogènes du sein et antagoniste pour ceux de l'endomètre.
- c) L'effet indésirable à surveiller est le risque d'apparition de cancer de l'endomètre : 1 sur 100 femmes traitées.
- d) Le Raloxifène est un autre SERM qui permet d'éviter le risque d'apparition de cancer de l'endomètre.
- e) Il faut évaluer la balance bénéfices/risques de ce traitement.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°22 : Les inhibiteurs de l'aromatase :**

- a) ont une action analogue contre le cancer du sein à l'action des inhibiteurs de la 5- $\alpha$  réductase contre le cancer de l'utérus.
- b) empêchent la transformation des androgènes surrenaliens en œstrogènes.
- c) inhibe l'aromatase intra-tumorale
- d) sont aujourd'hui le traitement de référence du cancer du sein pour les femmes en post-ménopause.
- e) permettent une augmentation significative de la survie sans récurrence et de la survie totale par rapport au tamoxifène.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.

**QCM n°23 : L'échappement à l'hormonothérapie dans le cadre du cancer du sein :**

- a) peut être diagnostiqué par la recrudescence de métastase lors d'un contrôle ou par la récurrence locale d'un cancer du sein, par exemple.
- b) peut être dû à une hypersécrétion d'aromatase par certain clone tumoral.
- c) peut être dû à une hyposensibilité du récepteur des œstrogènes qui réagira alors à de faibles doses d'hormones habituellement inactives.
- d) peut être dû à une surexpression de gènes pro-apoptotiques et anti-apoptotiques ou à des mutations acquises, somatiques, du récepteur nucléaire des œstrogènes.
- e) peut être évité si en plus d'un traitement classique contre les récepteurs nucléaires aux œstrogènes on ajoute un traitement contre des voies de signalisation parallèles comme la voie des MAP kinases ou d'erb 2.
- f) Toutes les propositions précédentes sont fausses.