

# GEN

**Blädderdelen från ordinarietentor HT17, VT18 och HT18**

**Fråga 4:1 (3p)**

Intracellulära signalvägar kopplade till tillväxtfaktorreceptorer är ofta överaktiverade i samband med cancerutveckling.

Ge exempel på två sådana signalvägar, och för var och en av dem: ge exempel på två olika genförändringar som kan bidra till överaktivering av signalvägen och cancerutveckling!

*Svarsförslag: Två exempel är signalkedjorna MAP-kinasvägen och PI3K/Akt-vägen (det finns förstås flera). I båda fallen kan det handla om mutation eller amplifiering av en gen som kodar för en tillväxtfaktorreceptor. Mutation av RAS- eller RAF-gener kan ge konstitutiv aktivering av MAP-kinasvägen. Aktiverande mutation av PIK3CA eller inaktiverande mutation av PTEN ger ökad aktivering av den andra signalvägen.*

**Fråga 4:2 (2p)**

Ärftliga genmutationer som ökar risken för cancer handlar ofta om gener som är tumörsuppressorer, dvs de har recessiv karaktär på cellulär nivå. I en släkt med ansamling av cancer är ärftlighetsmönstret oftast autosomt dominant.

Förklara hur ärftliga mutationer i tumörsuppressorgener kan ge upphov till ett dominant ärftlighetsmönster i vad gäller predisposition för cancer!

*Svarsförslag: För att bidra till cancerutveckling behöver en tumörsuppressors båda genkopior inaktiveras (i samma cell). För en individ som bär på en ärftlig mutation är ena genkopian inaktiverad i alla celler redan vid födseln och somatisk inaktivering av endast en genkopia är tillräcklig för att tumörsuppressorns funktion ska gå förlorad. Detta är mer sannolikt än två somatiska händelser och därmed finns den ökade predispositionen för cancer. Ärftlighetsmönstret blir dominant därför att det räcker att man ärver mutationen från en förälder för att man ska drabbas av ökad risk. Varje generation i släkten drabbas därmed (om inte penetransen är för låg).*

**Fråga 4:3 (2p)**

Utvecklingen av en tumör orsakas vanligen av samverkan mellan arv och miljö. Genom att vi ärver en viss variant av en gen kan vi bli genetiskt predisponerade för olika sjukdomar, t ex cancer. Begreppet miljö innefattar en mängd olika typer av omgivningsfaktorer i samhället.

Ange fyra indikationer på att miljöfaktorer är involverade i carcinogenesen!

*Svarsförslag: Variation i cancerfrekvens mellan länder.*

*Migration ändrar cancermönstret hos populationen.*

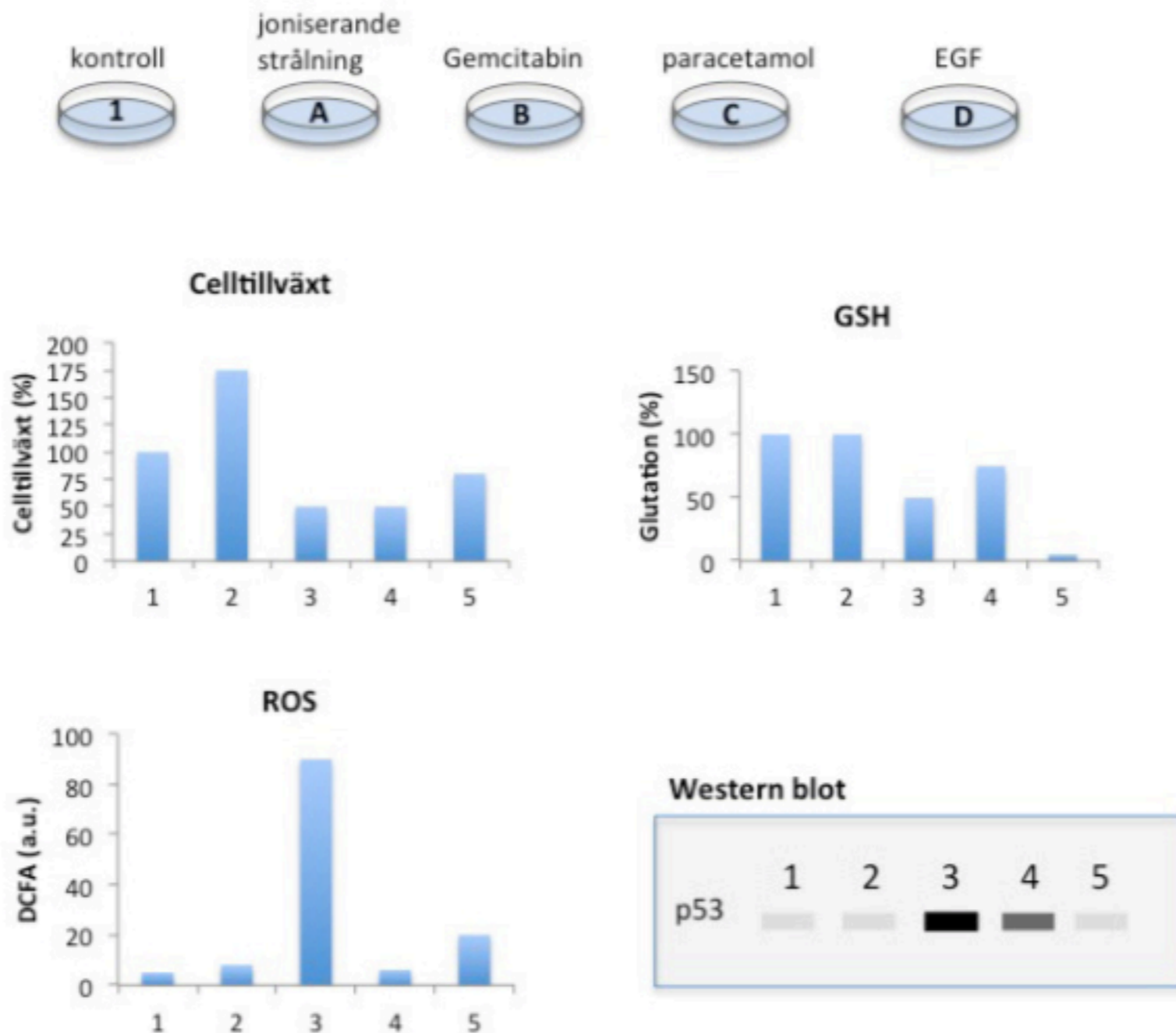
*Exponering kopplad till ökad cancerförekomst, ex UV – hudcancer, rökning – lunga.*

*Tvillingstudier.*

Fyra cellkulturer har analyserats på labb. Man vet att prov **A** har strålats med 2 Gy joniserande strålning, prov **B** är behandlat med Gemcitabin (pyrimidin-antimetabolit som hämmar DNA-syntesen), prov **C** har exponerats för hög dos paracetamol samt prov **D** som har behandlat med EGF (epidermal growth factor).

Man har analyserat celltillväxt, glutationinnehåll (GSH), produktion av ROS (reactive oxygen species) samt uttryck av proteinet p53.

Prov 1 är en kontroll och behandlingarna A-D utgör prov 2-5 och är samma i alla analyser.



**Fråga 4:4 (5p)**

Para ihop varje behandling (A-D) med sitt mest troliga analysresultat (2-5). Motivera ditt svar.



*Svarsförslag: Tillväxtfaktorer ökar celldelningstakten och prov 2 har högst celltillväxt, prov 2=D (EGF). Joniserande strålning orsakar produktion av ROS och DNA skador som leder till hämmad celltillväxt/celldöd och ökad mängd p53. Högst mängd ROS i prov 3 och mest p53, prov 3=A (Joniserande strålning). Gemcitabin hämmar DNA syntesen och bör öka mängden p53 och hämma celltillväxt, prov 4=B (Gemicitabin). Metabolism av paracetamol kräver stora mängder GSH och prov 5 visar att glutation har förbrukats, prov 5=C (paracetamol).*

**Fråga 4:5 (2p)**

Inom patologin använder man ibland begreppen atypi och dysplasi ”slarvigt” och ibland jämställer dem. Definitionsmässigt är det dock olika saker.

- a) Beskriv kortfattat vad som skiljer dem åt.
- b) Ge var sitt exempel på där dessa begrepp kan ses/användas (ett för atypi och ett för dysplasi).

*Svarsförslag:*

*a) Dysplasi är en "genuin" neoplasi/neoplasiutveckling, atypi är en beskrivning av hur något ser avvikande ut, en dysplasi har oftast atypiska celler, en atypi behöver inte vara neoplastis. b) Atypi: reaktiv inflammatorisk atypi. Dysplasi: dysplasi i cervix CIN 1-3 (LSIL/HSIL).*

*Mål: K3 C48*

**Fråga 4:6 (2p)**

Beskriv kortfattat skillnaden emellan invasiv cancer och *in situ* cancer.

*Svarsförslag: In situ cancer begränsas av basalmembran, basala/myoepiteliala celler mot omgivande stroma och kan inte sprida sig. Invasiv cancer respekterar inte begränsningar enligt ovan och kan sprida sig till sk fjärrlokaler.*

**Fråga 4:7 (1p)**

Vad är skillnaden mellan högt differentierad cancer och höggradig cancer, är det någon skillnad?

*Svarsförslag: Högt differentierad är en cancer som har större likheter med det normala jämfört med höggradig som är ett annat ord för lågt differentierad cancer.*

**Fråga 4:8 (2p)**

Maligna tumörer sprider sig företrädesvis antingen hematogent eller lymfogent, vilka typer av tumörer sprider sig företrädesvis på det ena respektive andra sättet?

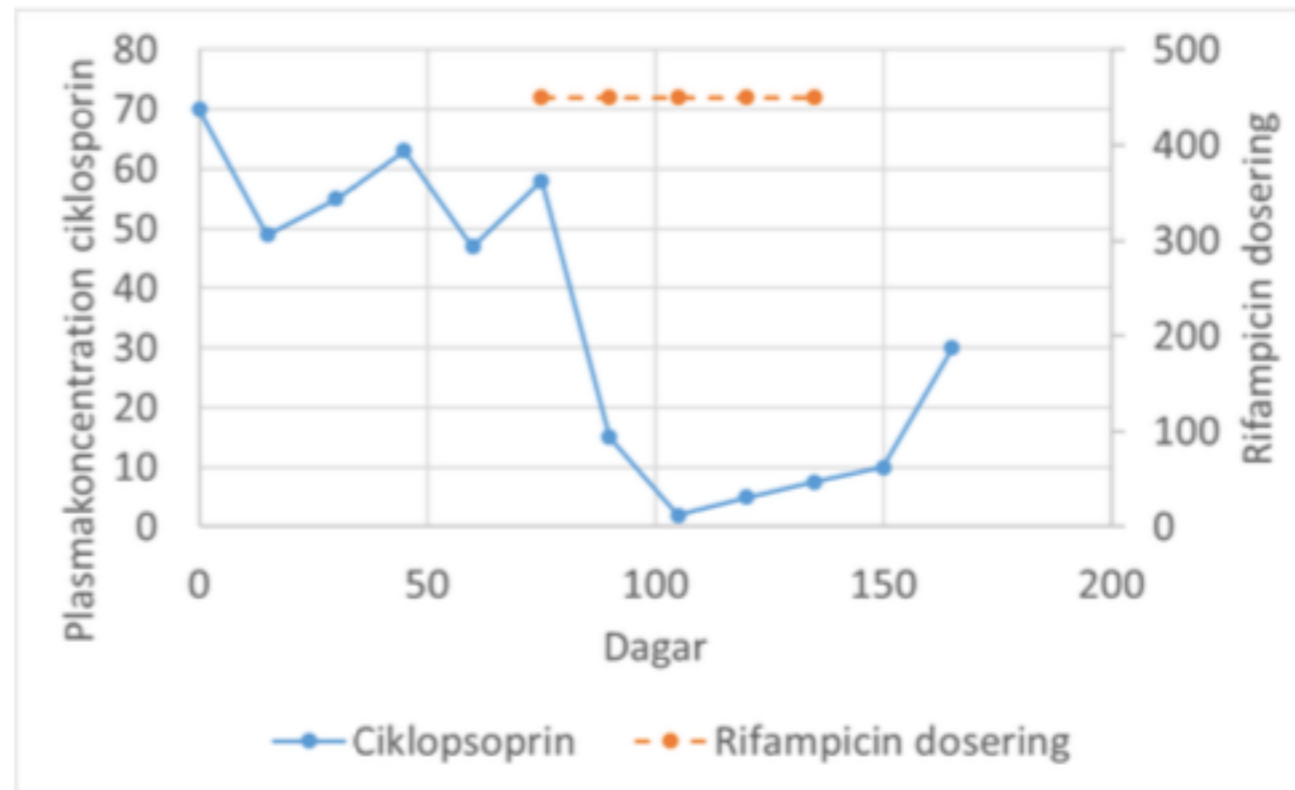


*Svarsförslag: Carcinom lymfogen, sarkom hematogen.*

På början av 2000-talet genomgick Koppmann en hjärtransplantation och behandlades då med läkemedlet ciklosporin, indikerat för prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation. ciklosporin är i sig själv en aktiv substans och metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4).

Tyvärr drabbas Koppmann av tuberkulos några månader efter sin hjärtransplantation och han sattes in på bland annat rifampicin (ett antibiotika indikerat för behandling av tuberkulos). Plasma-koncentrationen efter engångsdos når sitt maximum efter 2 timmar och avklingar inom loppet av 8-12 timmar med en biologisk halveringstid på ca 3 timmar. Utsöndringen sker till största delen genom gallan och urinen.

Under behandlingen med ciklosporin så monitorerades plasmakoncentrationen av läkemedlet med terapeutisk drogmonitorering av sjukhuslaboratoriet. Nedan ges de plasma- koncentrationer som uppmättes:



#### Fråga 4:9

Efter 165 dagar drabbas Koppmann av en avstötning av hjärtat.

- a) Vad är det för fenomen associerat med läkemedelsmetabolism som kan observeras när Koppmann behandlas med både ciklosporin och rifampicin? (1p)
- b) Förklara varför koncentrationen av ciklosporin sjunker i plasma och vad som kan vara en trolig verkningsmekanism? (3p)
- c) Vad hade varit en möjlig åtgärd för att förhindra ovanstående förlopp? (1p)

*Svarsförslag:*

- a) Vid behandling med ciklosprin och rifampicin får vi en läkemedelsinteraktion som påverkar ciklosporins plasmakoncentration*
- b) Rifampicin inducerar ciklosporins metabolism via CYP3A4 vars aktivitet ökar. Med ökad CYP3A4 aktivitet så ökar nedbrytningen av ciklosporin och vi får lägre plasmakoncentrationer och således mindre effekt.*
- c) Möjliga åtgärder: Öka dosen av ciklosprin (3-5 gånger) alternativt välja ett antibiotikum som inte inducerar CYP3A4.*

*Mål: K3 C14, C35, C37*

**Fråga 4:10 (1p)**

Vissa transportproteiner verkar genom att samtidigt föra över olika joner/molekyler i samma riktning över cellmembran. Exempelvis både natrium och kloridjoner.

Vad kallas en sådan transportör?

*Svarsförslag: symporter*

### Fråga 4:11

Läkemedel interagerar med olika målmolekyler. Små molekyler och antikroppar används för att stimulera, modulera eller hämma aktiviteten av dessa målmolekyler.

- a) Ange de fyra större grupperna av farmakologiska målmolekyler. **(2p)**
- b) Användningen av antikroppar för att hämma dessa olika målmolekyler begränsas i princip till en grupp. Vilken? **(1p)**
- c) Diskutera varför just denna grupp är lämplig som mål för antikroppar **(1p)**

*Svarsförslag:*

*a) receptorer, jonkanaler, transportproteiner, enzymer*

*b) receptorer, (helst membranbundna receptorer, men detta återkommer i nästa fråga).*

*c) förklaring för att antikroppar inte kan användas för intracellulära mål och att liganderna måste kunna tävlas ut av en antikropp (jonkanaler svåra, olika typer av transportproteiner likaså).*

Fråga 10:

Elisabeth är en 73-årig kvinna med reumatoid artrit och måttlig hjärtsvikt. Hon behandlas för reumatoid artrit med de immunhämmande läkemedlen infliximab och metotrexat, samt för hjärtsvikten med en ACE-hämmare, enalapril, och en betareceptorblockare, metoprolol. Elisabeth tar även vid behov paracetamol i kombination med kodein mot värk.

- a) Metoprolol i tablettform har ungefär 50% biotillgänglighet. Förklara vad som menas med biotillgänglighet och vilka två fysiologiska processer som bestämmer biotillgängligheten! **(2 p)**
- b) Din patient påbörjar behandlingen med metoprolol 25 mg morgon och kväll en måndag morgon. Halveringstiden för metoprolol är 3-5 timmar. Vad menas med begreppet jämviktskoncentration (steady-state) och när förväntas den vara uppnådd hos din patient? **(2 p)**
- c) Metoprolol metaboliseras till största del av enzymet CYP2D6. Metaboliterna är inaktiva och utsöndras i huvudsak renalt. Genen som kodar för CYP2D6 har en polymorf fördelning i populationen. Vad menas med detta och vad kan det ha för konsekvenser för läkemedelsbehandlingen? **(3 p)**
- d) Kodein metaboliseras av samma enzym, CYP2D6. Kodein brukar betecknas som en prodrug – vad menas med det begreppet? **(1 p)**
- e) Elisabeth utvecklar en depression och ordinerar behandling med tabletter paroxetin 20 mg dagligen. Paroxetin är en kraftig hämmare av enzymet CYP2D6. Vad förväntas detta få för konsekvenser för Elisabeths behandling med metoprolol och kodein? **(2 p)**
- f) Elisabeths läkemedel har en rad olika målstrukturer för sin verkningsmekanism, som t.ex. g-proteinkopplade receptorer, enzymer och cytokiner. Spänningsstyrda jonkanaler är målmolekyler för flera andra viktiga typer av läkemedel. Nämn två sådana typer. **(2 p)**
- g) Metotrexat är vad man i läkemedelssammanhang brukar kalla en liten molekyl, medan infliximab är en antikropp. Diskutera för- och nackdelar med små molekyler respektive antikroppar som läkemedel avseende:
  - (i) selektivitet (erhålls bäst selektivitet med små molekyler eller antikroppar? Motivera!) **(4 p)**
  - (ii) biotillgänglighet (iii) farmakokinetik



**Fanns inget svarsförslag**

Fråga 11: Beskriv **liquefaktionsnekros** (=förvätskningsnekros) (mekanismen för tillståndet, i vilka organ förekommer det, samt det makro- och mikroskopiska utseende i olika stadier) **(2 p)**

**Svarsförslag:** Vissa vävnader genomgår en snabb enzymatisk nedbrytning av nekrotiska vävnaden, särskilt hjärnvävnad, vilket beror av ett annat innehåll av proteolytiska enzymer. Detta är typiskt för ischemisk hjärnskada. Nekrosområdet som blir snabbt fragmenterat, oordnad hjärnvävnad med sprickor mikro- och makroskopiskt. Efterhand kommer cystbildning, som vid större skada kan utvecklas till makroskopiska cystor med serös vätska, som kan bli flera cm stora (månader).

**Fråga 12:**

Beskriv begreppet **atrofi** (definition, de två huvudgrupperna, ge fyra exempel på kliniska tillstånd som karakteriseras av atrofi och de underliggande mekanismerna). **(2 p)**

**Svar:** a/definition: reduktion ett organs storlek genom reduktion av cell antal och/eller cellstorlek, b/fysiologisk atrofi respektive patologisk atrofi, c/text funktionsnedsättning, nervskada, ischemi, tryckatrofi, nutritionsbrist, förlust av hormonstimulus)

**Fråga 13:**

Ge en kort beskrivning av följande begrepp inom den allmänna patologin! (3 p)

**Atresi:**

**Degeneration:**

**Gangrän:**

**Hyalin vävnad:**

**Hypoplasi:**

**Metaplasi:**

Atresi: Medfödd eller förvärvad slutning av en kanal eller mynning

Degeneration: omvandling av celler, vävnader eller organ så att strukturen och/eller funktionen försämras; en reversibel vävnadsskada.

Gangrän: Koagulationsnekros som omfattar en flera vävnadslager, tex i fot, tarm.

Hyalin förändring: är en term för en glasartad, homogen, eosinofil struktur som färgas med hematoxylin – eosin. Det är en heterogen substans som uppträder intracellulärt (vanligen i epitelceller), eller extracellulärt (bindväv).

Hypoplasi: Defekt utveckling av ett organs utveckling, mot mindre storlek och/eller form.

Metaplasi: Transformation av differentierad celltyp till en annan typ av celler. Epitel- eller mesekym. Anpassning till cellens miljö.

**Fråga 14:**

Vissa begrepp inom allmän patologi har en tendens att bli förväxlade. Visa att Du behärskar skillnaderna mellan begreppen, genom att kortfattat beskriva vad begreppen står för! (4 p)

	Begrepp 1	Begrepp 2
Dysplasi - Dystrofi		
Fibros - Fibrin		
Granulom - Granulationsvävnad		
Stenos - Striktur		



Dysplasi - Dystrofi	Olika grader av cellförändringar i epitelceller med proliferation. Reversibel, men kan progrediera mot <i>ca in situ</i> .	Degeneration av vävnad, särskilt skelettmuskel, cornea mfl. Många av tillstånden är genetiskt bundna.
Fibros - Fibrin	Skleroproteinet prokollagen bildas av fibroblaster, som i flera steg ändras kemiskt och sedan utsöndras till extracellulär rummet. Sedan bildar propokollagen komplexa nätverksfibriller - fibros. Normalt med ärrbildning, men även som sjukdomstillstånd.	Löslig fibrinogen omvandlas till fibrinpeptider genom trombin, och bygger fibriller till ett nätverk - fibrin.
Granulom - Granulationsvävnad	En mindre, nodulär inflammationshärd som är uppbyggd av mononucleära celler, som även kan innehålla jätteceller. Kan vara av infektiöst innehåll.	Nybildade vävnad, uppbyggd av fibroblaster och kärl, efter en skada, inflammation eller infarkt.
Stenos - Striktur	Sjukdomstillstånd med förträngning av anatomisk passage eller rörformig struktur.	Rörformig förträngning i ett organ, orsakad av skrupning genom kronisk inflammation (skrupning).

**Fråga 3:6 (1p)**

Det finns andra riskfaktorer än rökning som ger ökad cancerrisk. Ge 2 exempel på andra riskfaktorer än tobaksbruk och ange en tumörtyp som vardera riskfaktor är kopplad till.

*Svarsförslag: Fetma-coloncancer. Alkohol-pancreas/levercancer. Radioaktiv strålning-flera cancertyper. HPV-cervix/nasofaryncancer.*

**Fråga 3:7 (2p)**

Förändringar såsom hyperplasi, hypertrofi och metaplasi är vanligt förekommande begrepp inom patologisk histologi. Förklara kort vad metaplasi innebär och ge ett exempel på histologisk typ av metaplasi och var man kan se den.

*Svarsförslag: Metaplasi är när den för platsen "ordinarie" celltypen ersätts av en annan celltyp som normalt sett inte är förekommande på platsen. Ex glandulär metaplasi i esofagus, skivepitelmetaplasi i glandulär cervixslemhinna, skivepitelmetaplasi i perifera bronker, intestinal metaplasi i ventrikeln. Fler exempel finns.*

**Fråga 3:8 (6p)**

Det finns ett antal särdrag och förmågor hos cancerceller, ofta benämnda "hallmarks of cancer", som är utmärkande i jämförelsen med normala celler i en vävnad. Ett av dessa kännetecken är förmågan till invasion och metastasering, men denna förmåga kan i sig relateras till andra "hallmarks". Välj 3 andra "hallmarks" och förklara hur var och en av dem kan bidra till metastaseringsprocessen.

*Svarsförslag:*

*Motstå celldöd/apoptos. Celler som frigör sig från sin normala miljö (cellförband genom celladhesion) behöver motstå anoikis, en form av apoptos. Det gäller också för cellerna att överleva i blodbanan och i den nya miljö som bildar grunden för metastasen.*

*Befrämja angiogenes. Cancercellernas direkta eller indirekta inducering av angiogenes förkortar spridningsvägen till kärl och underlättar sannolikt också intravasering.*

*Undkomma attacker från immunförsvaret. Spridda cancerceller löper risken att bli dödade av immunceller då de kan uppfattas som kroppsfrämmande.*

*Gränslös replikationsförmåga. Celler med denna förmåga uttrycker telomeras och denna egenskap kan finnas tillsammans med andra stamcellsliknande egenskaper. Dessa behövs för att en cancercell ska kunna ge upphov till en metastas vars celler uppvisar en viss grad av differentiering, vilket gör att metastasen kan bära histologiska drag som liknar primärtumörens.*

**Fråga 3:9 (3p)**

Vid invasion och metastasering till annan vävnad ingår en komplicerad och strikt kontrollerad process som kallas EMT (epitelial-mesenkymal-transition). Vad menas med EMT och ange åtminstone två cellulära egenskaper som är förknippade med EMT vid metastasering.



*Svarsförslag:*

*En process som beskriver hur transformerade celler kopierar normal embryonal morfogenes och sårläkning för att invadera och sprida sig till annan vävnad.*

*Det innebär aktivering av ett set transkriptionsfaktorer (Snail, Slug, Twist, Zeb) och som resulterar i bl a*

*Förlust av adherens junction som håller ihop celler, cell-cell kontaktinhibition försvinner (t ex E-cadherin expression minskar)*

*Förändringar i cellskelett och ökad cell mobilitet*

*(Uttryck av matrix nedbrytande enzymer som olika metalloproteaser, cathepsiner kollagenaser etc)*

### Fråga 3:16

DNA-skadande substanser används för att behandla cancer. Exempel på sådana substanser är cisplatin, irinotecan och doxorubicin. Dessa substanser skadar DNA direkt (cisplatin) eller hämmar topoisomeraser (irinotecan och doxorubicin). Effekterna av behandlingen blir lite olika på cellulär nivå.

- a) irinotecan och doxorubicin hämmar topoisomeras I respektive topoisomeras II. Hur skiljer sig verkningsmekanismerna mellan dessa två enzym? Vilka likheter finns? **(1p)**
- b) behandling med cisplatin ger upphov till DNA skador som är utspridda över genomet medan topoisomerashämmarna ger upphov till DNA skador som till större grad är lokaliserade till replikerade DNA. Vad beror detta på? **(2p)**
- c) är det en fördel eller en nackdel att DNA skador sker vid replikerande DNA (utifrån största möjliga effekt på cancerceller)? Förklara! **(1p)**

*Svarsförslag:*

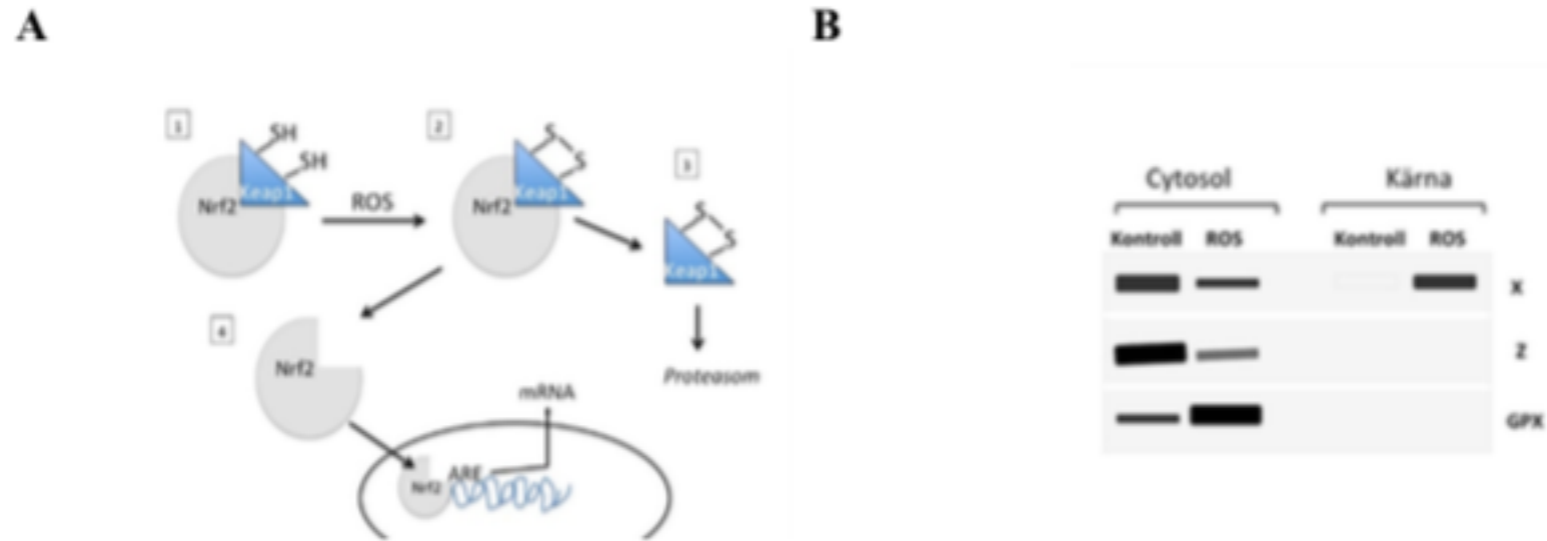
*a) topo I inducerar enkelsträngsbrott, topo 2 dubbelsträngsbrott; båda enzymerna ligerar sedan ihop DNAt.*

*b) topoisomeraser krävs för att minska hur hårt DNA är "tvinnat" i cellkärnan, topo-aktivitet krävs framför allt vid DNA replikation, genom att hämma topoisomeraser kommer därför DNA skador preferentiellt lokaliseras till replikerande DNA.*

*c) det är en fördel. Det terapeutiska fönstret för "traditionell kemoterapi" är beroende av skillnaden i proliferationshastighet mellan tumörceller och de flesta normala celler.*

### Fråga 3:17

Produktion av ROS (reactive oxygen species) har stor betydelse i cellen bl. a. vid stressignalering. Bilden nedan visar en modell över aktivering av transkriptionsfaktorn Nrf2 som aktiverar gener innehållande ARE (antioxidant responsive element).



Studera bild A

a) Vilken typ av reaktion genomgår Keap1 mellan bild 1 och 2? (1p)

b) Vilken funktion har Keap1? (1p)

Bild B visar en Western blot av reaktionen beskriven i A.

c) Vilken av blotterna X och Z representerar proteinuttrycket för Keap1 respektive Nrf2? Motivera dina svar. (2p)

d) Genen för glutationperoxididas (GPX) innehåller ARE. Förklara Western blot-resultatet för GPX. (1p)

*Svarsförslag:*

*a) Reaktionen är en oxidation där tiol-grupper (-SH) oxideras till disulfid (S-S).*

*b) Keap1 hindrar att transkriptionsfaktorn Nrf2 aktiveras vid frånvaro av ROS.*

*c) X förflyttas mellan cytosolen och kärnan vid oxidativ stress därför är X = Nrf2. Keap1 oxideras och degraderas via proteasomen därför är Z = Keap1 eftersom mängden minskar vid oxidativ stress.*

*d) När Nrf2 aktiveras binder den till ARE i DNA vilket leder till ökad transkription av dessa gener. Eftersom GPX innehåller ett ARE ökar proteinuttrycket vid oxidativ stress.*

Följande är ett utdrag ur FASS-texten för roflumilast:

” Roflumilast är en PDE4 hämmare, en icke-steroid antiinflammatorisk aktiv substans som utvecklats för att angripa både systemisk inflammation och inflammation i lungorna som förekommer vid KOL. Roflumilasts absoluta biotillgänglighet är omkring 80%. Plasmaproteinbindningsgraden för roflumilast och dess N-oxidmetabolit är ungefär 99% respektive 97%. Distributionsvolymen roflumilast är omkring 2,9 l/kg. Ett viktigt steg i metabolismen av roflumilast utgörs av N oxidation av roflumilast till roflumilast-N-oxid via CYP3A4 och CYP1A2. Både roflumilast och roflumilast-N-oxid har fosfodiesteras 4 (PDE4) hämmande aktivitet. Efter administrering av roflumilast anses därför den totala PDE4-hämmande aktiviteten utgöras av den kombinerade effekten av både roflumilast och roflumilast-N-oxid. Efter en oral dos är den effektiva medianhalveringstiden i plasma för roflumilast omkring 17 timmar medan den för den aktiva N-oxidmetaboliten är omkring 30 timmar. ”

**Fråga 3:18 (1p)**

Roflumilast har en biotillgänglighet på omkring 80%. Vilka två fysiologiska processer är det som i första hand styr biotillgängligheten?

*Svarsförslag: Biotillgängligheten bestäms av absorptionsgraden i tarmen och första passage- metabolismen i levern.*

**Fråga 3:19 (2p)**

Roflumilast elimineras i huvudsak genom metabolism och nedsatt njurfunktion föranleder därför inget behov av dosjustering. Utifrån uppgifter om roflumilasts distribution i kroppen (distributionsvolym och proteinbindningsgrad) – hur tror du att koncentrationen skulle påverkas av hemodialysbehandling? Motivera!



*Svarsförslag: Roflumilast har en hög proteinbindning och även en hög distributionsvolym.  $V_d=2,9$  liter/kg innebär för en 70 kg individ att distributionsvolymen är ungefär 200 liter. Detta innebär att en mycket liten andel av läkemedlet finns fritt i plasma och påverkas av hemodialysen. Således kommer hemodialysen inte att påverka koncentrationen (de stora plasmaproteinerna filtreras inte bort i någon stor utsträckning). Eftersom frågan inte handlar om hur hemodialys fungerar har jag gett poäng även för de svar som anger att den höga proteinbindningsgraden skulle leda till minskad koncentration. Ett halvt poäng för de svar som resonerar rätt kring distributionsvolymen, men misstolkat storleken.*

**Fråga 3:20 (1p)**

Utifrån roflumilasts halveringstid – när är det tidigast lämpligt att utvärdera effekten av en insatt behandling?

*Svarsförslag: Effekten av insatt behandling med roflumilast bör utvärderas tidigast efter en vecka (5-7 dagar, motsvarande 4-5 halveringstider för den aktiva metaboliten). Eftersom frågan är formulerad utifrån roflumilast (vilket jag inser kan tolkas som läkemedlet eller bara modersubstansen) ges poäng även för de som svarat 68-85 timmar (eller 3-4 dagar), även om det ur klinisk synvinkel inte är rimligt, eftersom man inte kan utvärdera effekten av bara modersubstansen.*

**Fråga 3:21 (2p)**

Det är viktigt för patienter med KOL att sluta röka. Rökning inducerar enzymet CYP1A2. Vad skulle kunna hända med effekten av roflumilast efter ett rökstopp hos patienten, förutsatt att det inte görs någon dosjustering? Motivera ditt svar!

*Svarsförslag: När induktionen av röknigen avtar minskar enzymaktiviteten hos CYP1A2 och koncentrationen av modersubstansen ökar. Jag vill i svaret även se något resonemang kring vad som händer med metabolitnivån och/eller summaeffekten. I realiteten räknar man med en väsentligen oförändrad summaeffekt av läkemedlet, med högre koncentration av modersubstans och lägre av aktiv metabolit. (Några har resonerat kring att halveringstiden skulle minska, eftersom modersubstansen har kortare halveringstid än metaboliten. Men i och med att enzymaktiviteten minskar förlängs halveringstiden för modersubstansen.)*

### Fråga 3:6

Kostnaderna för att utveckla läkemedel har ökat under senare år. En anledning till detta är att läkemedelsbolagen har frångått den traditionella "aktivitetscentrerade" strategin till förmån för en "targetcentrerad" strategi.

a) Beskriv vad som menas med dessa två begrepp (2p)

Svarsförslag: "Aktivitetscentrerade" strategi: man utgår från att ett växtextrakt eller en molekyl har en viss aktivitet (in vitro eller på en organism) och förbättrar sedan molekylen egenskaper. Ex.

"Targetcentrerad" strategi: man utgår från en biokemiskt målmolekyl ("target"), exempelvis ett visst enzym, och identifierar molekyler som påverkar målmolekylen funktion.

b) Resonera kring varför det är mer komplicerat/dyrare att utveckla läkemedel genom den "targetcentrerade" strategin (2p)



Svarsförslag: ett huvudproblem är att även om man får fram en läkemedelskandidat som hämmar målmolekylen så kan denna vara svår att utveckla till ett bra läkemedel (upptag, metabolism mm kan vara svårt att få till) och det kan visa sig att läkemedelskandidaten inte ger de effekter man önskar hos människa (men som man såg i djurförsök).

När man använder den traditionella aktivitetsbaserade strategin vet man på ett tidigt stadium att en farmakologisk effekt kommer att erhållas (substansen tas således upp och metaboliseras inte alltför snabbt).

### Fråga 3:7

Utdrag ur FASS för Trombyl (acetylsalicylsyra 75 mg):

Effekten av acetylsalicylsyra utövas genom en acetylering och därmed irreversibel inaktivering av enzymet cyklooxygenas. Absorptionen av acetylsalicylsyra sker huvudsakligen i tunntarmen. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 40 minuter. Acetylsalicylsyra hydrolyseras med en halveringstid av 30 minuter till salicylsyra. Vid dygnsdoser mindre än 3 g är halveringstiden 2-4 timmar. Experimentella data tyder på att samtidigt intag av ibuprofen kan hämma den hjärtskyddande effekt som lågdos acetylsalicylsyra har.

a) Beskriv på vilket sätt ASAs inaktivering av enzymet cyklooxygenas skyddar mot hjärtinfarkt. (1p)

Svarsförslag: Acetylsalicylsyra har en hämmande effekt på trombocyttaggregationen genom inaktivering av enzymet cyklooxygenas, som medverkar vid bildningen av tromboxan A<sub>2</sub> i trombocyter.

b) Hur snart kan man förvänta sig hjärtskyddande effekt efter intag av en tablett Trombyl och hur länge förväntas den effekten finnas kvar? (2p)

Svarsförslag: Effekten inträder inom 40 min, då maximal plasmakoncentration har uppnåtts.

Effekten på trombocyterna är bestående, eftersom dessa saknar förmåga att nybilda cyklooxygenas. Effekten kvarstår därför hela trombocytens livscykel, vilken är 7-10 dagar.

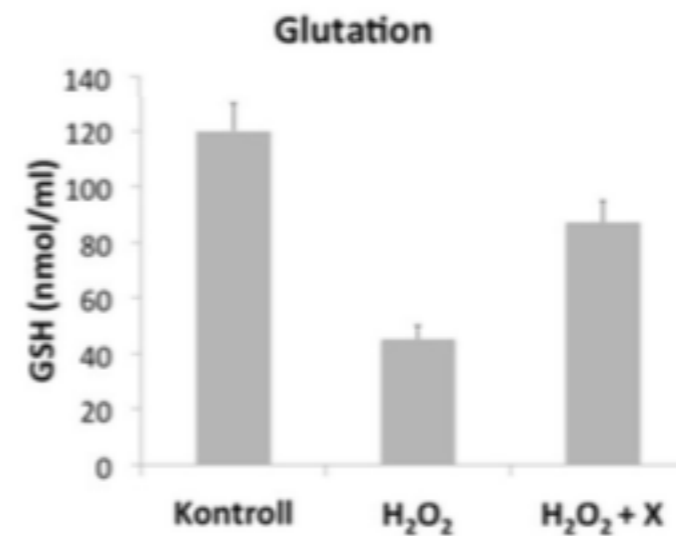
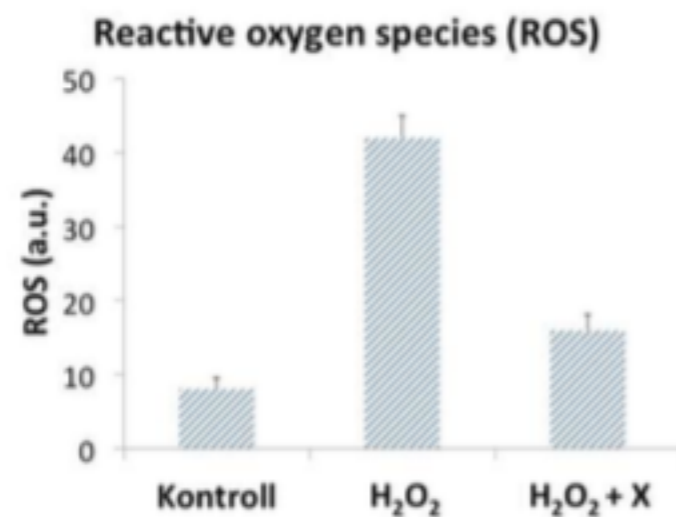
c) Ibuprofen är ett icke-steroid antiinflammatoriskt läkemedel och hämmar också enzymet cyklooxygenas. Vilken tänkbar mekanism skulle kunna ligga bakom interaktionen med ASA? (2p)

Svarsförslag: Ibuprofens närvaro kan förhindra att ASA binder till cyklooxygenas 1. ASAs effekt på cyklooxygenas 1 är irreversibel, medans ibuprofens bindning till enzymet är reversibel och upphör efter ett par timmar. Därmed minskar den skyddande effekten.

### Fråga 3:8

Du har sommarjobb på ett laboratorium och en av dina arbetsuppgifter är att testa effekten av nya kemiska föreningar. Din första uppgift är att undersöka ämnet X. Du exponerar cellkulturer för väteperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) och det okända ämnet X. Därefter analyserar du produktionen av fria radikaler (ROS) och mängden reducerat glutatation (GSH).

a) Studera resultaten i diagrammen nedanför och föreslå vilken huvudsaklig funktion drogen X har. Motivera ditt svar. (2p)

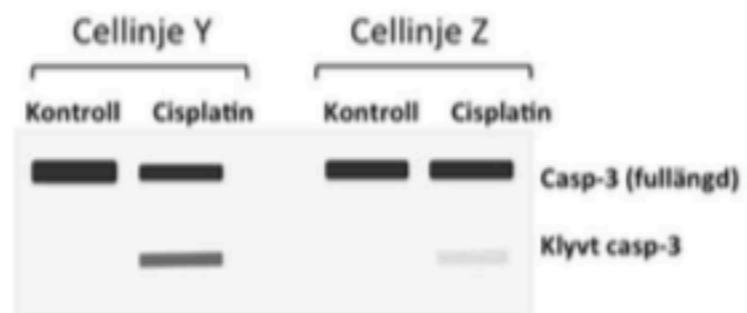
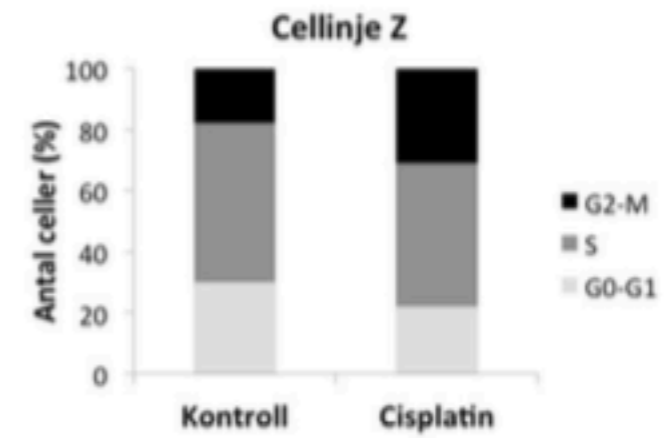
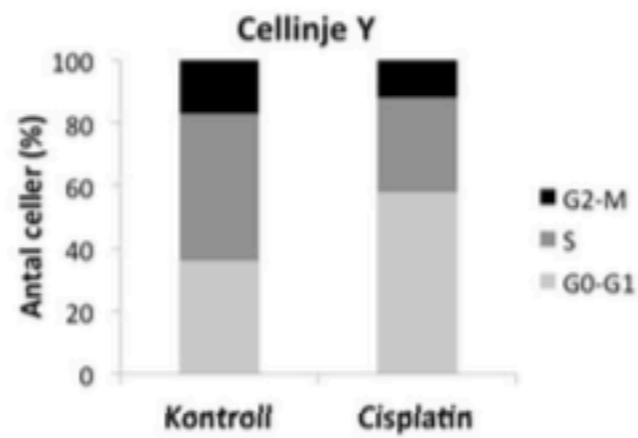
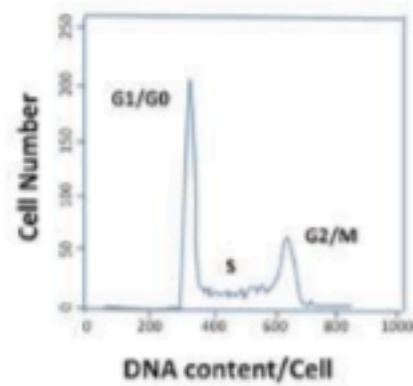




Svarsförslag: Väteperoxid är oxiderande vilket innebär att mängden fria radikaler ökar och glutation (GSH) minskar genom oxidation till GSSG. X är med stor sannolikhet en antioxidant eftersom den minskar mängden detekterbara fria radikaler och delvis förhindrar oxidation av GSH.

Fråga 3:8 forts

b) Studera resultaten och föreslå vilken av cellinjerna Y och Z som har mutation i p53. Ditt svar ska innehålla en motivering och förklaring av båda metoderna. (3p)



Svarsförslag: Cisplatin är DNA-skadande och p53 är en tumörsuppressor som förhindrar progression i cellcykeln vid DNA skada och kan inducera apoptos (= aktivering av caspas genom klyvning). Cellinje Z har mutation i p53 eftersom cisplatin inte orsakar stopp i cellcykeln i G1-fas vilket den gör vid wt p53 (jämför cellinje Y). Z-cellerna dör inte genom apoptos då det saknas klyvt caspas-3 i western blot.

Fråga 3:9

Sidan 40 av 44

Ett ”Hallmark of Cancer” är att tumörcellerna utvecklar ett försvar mot individens immunsystem. 2018 belönades två forskare med Nobelpriset i medicin för den upptäckten och hur en ny behandlingsprincip mot vissa cancersjukdomar, malignt melanom och metastaserande lungcancer, kan bota patienterna.

a) Hur inaktiverar tumörcellerna immunsystemet för att kunna fortleva? (2p)

Svarsförslag: Aktivering av T-cell receptorer sker genom att "non-self" strukturer binder till dessa receptorer (presenteras av APC). Det krävs också en aktiverande receptor på T- cellen. Denna aktivering hämmas av CTLA-4 som negativt reglerar T-cell aktiveringen (fungerar som en broms).

Den andra mekanismen är att tumörcellen eller APC producerar en molekyl som binder till PD-1 och hämmar T-cellens funktion mer direkt. Båda mekanismerna hämmar alltså cytotoxiska T-cellers funktion att känna igen "non-self" inklusive tumörcellerna, som då undgår att kännas igen och elimineras av immunsystemet

b) Förklara behandlingsprincipen! (2p)

Svarsförslag: Genom att behandla tumörpatienter med antikroppar mot CTLA-4 och PD-1 så blockeras deras hämmande funktion och T-cellerna kan attackera tumörcellerna.

Fråga 3:10 (4p)

Mekanismerna för tumörspridning är ofullständigt kända. Två förhärskande teorier om hur tumörspridning går till och som inte behöver utesluta varandra existerar. Vilka är dessa två teorier? Förklara den grundläggande principen för båda teorier!



Svarsförslag:

Anatomisk-mekanisk: Metastaseringslokalen följer blod- och lymfflöden när förändringar i tumörcellens egenskaper gör så att de kan bryta cellbarriärer och växa in i kärl och transporteras vidare för att slutligen ”fastna” i tunna icke-specifika organkapillärnät och etablera en tillväxtlokal. Det första organet som tumörcellerna träffar på är också den principiella platsen för metastasen.

”Seed and soil”: Tumörceller som bryter fysiologiska barriärer, utsöndrar biologiskt aktiva ämnen, tillväxtfaktorer som påverkar mottagarceller (i mikromiljön, kan vara fibroblaster, speciella makrofager etc) att utsöndra faktorer som gynnar etableringen av metastaser. Interaktionen mellan tumörceller och mikromiljön är tvåvägs och specifik för varje tumörcellstyp och avgör var metastaserna lokaliseras.

Fråga 3:11

Kemoterapi ger ofta svåra biverkningar. Dessa varierar från att vara potentiellt livshotande till att vara kosmetiska.

a) Ange fyra vanligt förekommande biverkningar av kemoterapi (2 p)

Svarsförslag: benmargshämning, illamående/kräkningar, alopeci, diarré, förstoppning, mukosit.

b) vilken typ av biverkning måste följas noga och är dosbegränsande? (1p)

Svarsförslag: benmärgshämning/immunsuppression

Fråga 3:12 (1p)

Taxol är en naturprodukt som kan utvinnas från granbark. Taxol är ett potent läkemedel med goda effekter vid bl.a. bröstcancer. Substansen är en s.k. mitoshämmare.

Vilken är verkningsmekanismen för taxol? Taxol binder till ett cellulärt protein, vilket?

Svarsförslag: tubulin, taxol stabiliserar mikrotubuli och förhindrar separation av kromosomer under mitos.

Fråga 3:13 (1p)

Antimetaboliter används sedan många år för att behandla cancersjukdomar. Gemcitabine är ett exempel på en antimetabolit som används för behandling av t.ex. pancreascancer.

Vad är gemcitabine för typ av molekyl?



Svarsförslag: en nukleosid analog

Fråga 3:15a (1p)

Primär lungcancer indelas i två huvudgrupper. Vilka är dessa?

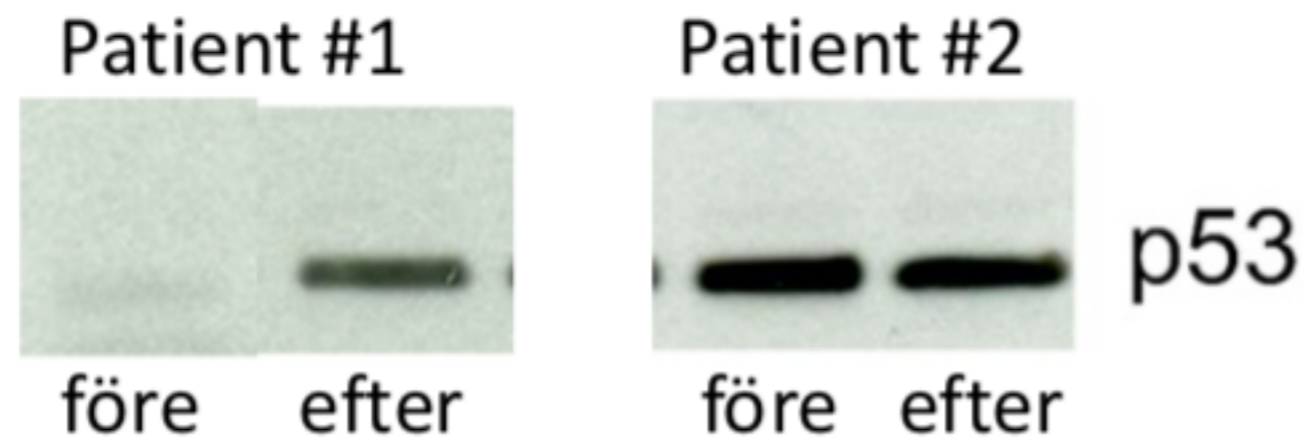
Svarsförslag: Småcellig lungcancer och icke-småcellig lungcancer.

Fråga 3:15b (3p)

I utredningen inför operation av en lungcancertumör ingår bestämning av lungornas diffusionskapacitet och lungornas alveolära volym (VA). Detta utförs med hjälp av ett andningstest med två gaser. Beskriv principerna för detta test och vilka gaser som används.

Svarsförslag: Kolmonoxid/helium andningstest. Med kolmonoxid bestäms diffusionskapaciteten eftersom kolmonoxid är en gas som normalt helt diffunderar över till kapillärbädden. Med heliumkoncentration i in- och utandningsluft kan VA kalkyleras, eftersom helium inte diffunderar över kapillärbädden alls.

Tumörbiopsier från två patienter med bröstcancer analyserades med avseende på proteinuttryck för p53 (med Western blot, se nedan), före och efter behandling med cytostatika.



**Fråga 3:1 (5p)**

Med kännedom om hur uttrycket av p53 regleras, förklara analysresultatet hos patienterna!

*Svarsförslag: Patient #1:*

*Före behandling: Hos tumörceller med en icke-muterad p53-gen (vildtyp) så fungerar p53 normalt och inducerar bildningen av MDM2, som i sin tur ubiquitinerar p53 för proteasomal nedbrytning (ger låga nivåer av p53 i cellen en sk negativ feedback loop).*

*Efter behandling: Cytostatika orsakar en DNA-skada, som resulterar i att MDM2 inte kan ubiquitinera p53 för degradation och p53 stabiliseras och ackumuleras i cellen och p53 kan då fungera som transkriptionsfaktor och inducera cellcykelstopp och apoptos.*

*Patient #2*

*Före behandling: Tumörcellerna har en muterad p53 gen, vilket innebär att den inte kan fungera som transkriptionsfaktor och kan INTE inducera MDM2 ubiquitinerings och proteasomal nedbrytning av p53 (höga nivåer av p53 i tumörcellen).*

*Efter behandling: Cytostatika orsakar DNA skador, som cellen i och för sig kan detektera (via ATM, ATR och fosforylering av TP53) men p53 kan inte på grund av mutation fungera som transkriptionsfaktor och orsaka cellcykelstopp eller apoptos. Höga nivåer p53 ses i WB analysen.*

**Fråga 3:2 (3p)**

Sidan 2 av 15

Vid tumörbildning aktiveras vissa gener (så kallade onkgener) och stimulerar då cellproliferation. Beskriv tre olika genetiska förändringar i en tumörcell som kan leda till en aktivering av onkgener.



*Svarsförslag:*

*Translokation. Förflyttning av en gen så att den hamnar under regulatorisk kontroll av en annan gen som uttrycks i stora mängder i cellen. Då kommer den translokerade onkgenen (av det normala proteinet) att överuttryckas både mängdmässigt och temporalt.*

*Genamplifiering. Vid replikation under celldelningen kan duplikationer av genen uppträda som gör att den överuttrycks (får en förstärkt effekt).*

*Mutationer i promotorregionen som gör att transkriptionsfaktorer (som normalt sett inte reglerar genen) transkriberar onkgenen så att mängden protein (och den funktion som proteinet har) överproduceras.*

*Mutation som förändrar aminosyrasekvensen i genen och proteinet blir mer aktivt än den icke muterade varianten.*

**Fråga 3:3**

Redogör för följande begrepp inom den allmänna patologin: **dystrofisk förkalkning**:

- **a)** Definiera begreppet **(1p)**
- **b)** Patogenesen för tillståndet **(1p)**
- **c)** Ange minst 4 viktiga kliniska tillstånd/diagnoser där dystrofisk förkalkning är viktigt **(2p)**

*a) Deposition av kalciumsalter i vävnader som är skadade på annat sätt, med normala serumkalcium nivåer och med normal kalciummetabolism.*

*b) Orsaken är vanligen död eller degenererad vävnad. Patogenesen är inte fullständigt känd, men lokala förändringar av pH i nekrotisk vävnad och utsläpp av enzymer, t ex. alkalisk fosfatas är bidragande.*

*c) Kliniskt relevanta tillstånd: förkalkning av kongenital bicuspid aortaklaff med insufficiens, fettvävsnekros vid trauma mot fettväv (ssk differentialdiagnostik mot bröstcancer), akut pankreatit (där fettsyror binder kalcium en masse i bukhålan), samt vissa tumörer som bildar Psammomkroppar (meningiom, papillär thyroideacancer, papillär ovarialcancer (kan tjäna som tumörmarkör)). Slätröntgen är ofta till hjälp vid diagnostik av vävnadsförändringar med dystrofisk förkalkning.*

**Fråga 3:4**

Redogör för begreppet **amyloidos**:

- **a)** Vad som definierar amyloidos **(2p)**
- **b)** Om inlagringarna är extra- och/eller intracellulära. **(1p)**
- **c)** Vad man vet gällande förekomst av ärftliga och spontant förekommande former av amyloidos. **(1p)**

*Svarsförslag:*

*a) Gemensamt för dessa sjukdomar är att vävnaden innehåller: (1) en fiberliknande, grenad struktur (fibriller); (2) en specifik veckning av proteinet (beta-pleated sheet struktur) samt (3) att vävnaden färgas med speciella histologiska ämnen, särskilt Kongo rött.*

*b) 4/37 är intracellulära, 34 är extracellulära.*

*c) 1/3 av amyloidos sjukdomarna är hereditära med debut innan 50 år, resten är spontana (ingen känd genetisk bakgrund), och börjar vanligen efter 50 års ålder.*

**Fråga 3:5 (2p)**

Vid **normalt åldrande** påverkas **arteriella kärl**, trots att det inte behöver föreligga någon specifik kärlsjukdom. Dessa förändringar benämns ”åldersrelaterade kärlförändringar”. Beskriv de åldersrelaterade förändringar som äger rum i artärkärlväggarna för artärer med olika storlek, **funktionellt** och **mikroskopiskt**. Beskrivningen skall omfatta kärlstorlekar från aorta till arterioler!

*Svarsförslag:*

*Aorta och muskulära artärer visar en reduktion av styrka och elasticitet i kärlväggen, vilket leder till dilatation i aorta och kronarkärl. Aorta ascendens kan visa vidgning av aortaringen och aortainsufficiens kan utvecklas. Tunica media visar viss mikroskopiskt fibros och ärrbildning.*

*Arterioler visar måttlig muskulär hypertrofi och extralager av lamina interna som separerar tunica media och tunica intima. Tunica intima visar markerad fibros som reducerar kärlets diameter. Jämför med förändringarna vid hypertoni!*

Ett utdrag ur FASS-texten för amlodipin:

”Amlodipin är en kalciumflödeshämmare i dihydropyridingruppen.

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6-12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64-80 %.

Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. In vitro-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner. Terminal halveringstid i plasma är cirka 35-50 timmar. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling är yrsel, huvudvärk, hjärtklappning, vallningar och ankelsvullnad.”

### **Fråga 3:6a (2p)**

Amlodipin absorberas väl, men har ändå en biotillgänglighet på högst 80%. Hur kan det förklaras?



*Svarsförslag: Biotillgängligheten bestäms av både absorptionsgraden och första passage- metabolismen. Amlodipin har alltså en första passage-metabolism som motsvarar 20% eller mer av intagen dos.*

**Fråga 3:6b (2p)**

Distributionsvolymen är 21 liter/kg, vilket motsvarar nästan 1500 liter hos en person som väger 70 kg. Förklara begreppet distributionsvolym och hur den kan vara så stor som 1500 liter!

*Svarsförslag: Distributionsvolymen beskriver förhållandet mellan mängden läkemedel i plasma och mängden läkemedel i andra vävnader. En substans med hög distribution och bindning utanför plasmarummet kommer också få ett högt värde för distributionsvolymen.*

**Fråga 3:6c (1p)**

Utifrån amlodipins halveringstid – vad är ett lämpligt doseringsintervall för amlodipin?

*Svarsförslag: Eftersom amlodipin har en halveringstid som är längre än ett dygn så räcker det att dosera preparatet en gång per dygn, vilket också brukar vara lättast att komma ihåg. (Teoretiskt möjligt att dosera en gång vartannat dygn, men opraktiskt för patienten)*

Utifrån amlodipins halveringstid – när är det tidigast lämpligt att utvärdera effekten av en insatt amlodipinbehandling?

*Svarsförslag: Steady-state uppnås efter 4-5 halveringstider, dvs efter ca 140-200 timmar, dvs 6-8 dygn. Effekten kan tidigast utvärderas efter en veckas behandling. (Därutöver tillkommer långtidseffekter av blodtrycksbehandlingen, då kärlbädden omformas efter det nya, lägre blodtrycket).*

**Fråga 3:6e (1p)**

Utifrån uppgifterna om amlodipins eliminering ovan, behöver man justera dosen av amlodipin hos en patient med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 50 ml/min)?



*Svarsförslag: Nej, eftersom endast 10% av modersubstansen utsöndras renalt i oförändrad form och metaboliterna är inaktiva.*

**Fråga 3:6f (2p)**

Förklara uppkomsten **någon av** de vanligaste biverkningarna enligt ovan utifrån din kännedom om amlodipins verkningsmekanism!

*Svarsförslag: Då kalciumflödeshämmare ger relaxation av glatta muskelceller i kärlväggen sker en kärldilatation som till exempel kan leda till huvudvärk (dilatation av cerebrala kärl), ankelsvullnad och hypotoni (dilatation av perifera kärl).*

7. Anna är en 84-årig kvinna med måttlig hypertoni, lätt hjärtsvikt och förmaksflimmer. Hon behandlas med metoprolol, losartan/hydroklortiazid och apixaban.

**Metoprolol är en  $\beta_1$ -selektiv receptorantagonist, vad innebär det?(2 p)**

Svar Det innebär att metoprolol har högre affinitet till  $\beta_1$ -receptorer och blockerar dessa vid lägre koncentrationer än vad som behövs för att påverka  $\beta_2$ -receptorer (1 p). Selektivitet uppnås inom ett visst koncentrationsintervall. En antagonist har affinitet för receptorn men ingen (eller mycket låg) efficacy (1 p).

**8.** Metoprolol metaboliseras via enzymet CYP2D6. Anna har god effekt av dosen 50 mg dagligen i en depotberedning; "Metoprolol Retard".  
**Vad menas med depotberedning och varför kan det vara bra? (1 p)**

Svar Depotberedning är en tablett eller kapsel med fördröjd upplösning i tarmen (0,5 p) i syfte att ge en jämnare plasmakoncentration och effekt av läkemedlet och även en förlängd effekt, så att doseringsintervallet kan förlängas (0,5 p).

**9.** Annas syster Sigrid har också hypertoni och ordinerades samma läkemedel i samma dos, dvs metoprolol 50 mg dagligen, men fick ingen effekt alls på blodtrycket.  
**Ange två möjliga skäl till den bristande effekten! (1 p)**



Svar Bristande compliance (0,5 p) eller för låg dos (0,5 p), som i sin tur kan bero på ultrasnabb metabolism.

**10.** Apixaban ett antitrombotiskt läkemedel som verkar genom en selektiv, reversibel hämning av Faktor Xa. Halveringstiden är ca 12 timmar. Apixaban bör sättas ut inför kirurgiska ingrepp med hög blödningsrisk.

**Ange hur lång tid innan operation läkemedlet bör sättas ut och förklara hur du resonerar? (2 p)**

Svar Det tar 4-5 halveringstider för läkemedlet att till största del försvinna ur kroppen, 48-36 timmar (1p). Läkemedelseffekten är reversibel och bör upphöra i takt med att läkemedelskoncentrationen sjunker (0,5 p). Läkemedlet bör sättas ut minst 48 timmar före ingreppet (0,5 p).

**11. Vilka är de fyra kliniska faserna i läkemedelsutvecklingen och vad undersöks i respektive fas? (2 p)**

Svar Fas 1 – farmakokinetik och tolerabilitet, Fas 2 – effekt och dos, Fas 3 – klinisk prövning på patienter Fas 4 – uppföljning av effekt, säkerhet och användning efter godkännandet (0,5 p per fas)

**12.** Redogör ingående för nedanstående begrepp som används i allmänna patologi (3p):

**12.a. Autolys:**

**12.b. Heterolys:**

Svar: Autolys är processen vid en irreversibel cellskada med celler och vävnader. Nedbrytningen sker av hydrolytiska enzymer från egna celler/vävnader.

Svar: Heterolys är den process som sker när vävnader och celler bryts ner från enzymer och inflammatoriska celler från andra organismer.

**13.** Redogör för **fettvävsnekros** (i vilka lokaler är engagerade, hur ser tillståndeten ut mikro- och makroskopiskt, och vilken är de etiologiska och patofysiologiska mekanismernas för tillståndet)! **(4 p)**



Svar: De två helt dominerade lokalerna för fettvävsnekros är bröstvävnad samt bukhålan med pankreas, och gemensamt för dessa lokaler är triglycerider i fettväven. För bröstvävnad finns det vanligen ett mindre trauma som ett etiologiskt moment, där triglycerider och lipaser släpps från de skadade fettvävscellerna och en inflammatorisk reaktion sker med PMN och makrofager med en smärre **fibros** bildning, vanligen flera centimeter. Tillståndet ofarligt men vanlig differentialdiagnos till bröstcancer genom sin hårdhet. Det andra tillståndet, akut pankreatit, kan vara livshotande. Alkohol och gallstenar är till 80%, men även buktrauma, infektioner kan vara den utlösande faktorn. Patogensen är att pankreas enzymer aktiveras t ex vid gallstensattack och alkohol. Läckande pankreas enzymer har toxisk effekt på acini. Läckande kärl skadar pankreasvävnaden med ödem, inflammation och även blödningar. Fettvävsnekrosen utlöser en aktivering av fosfolipaser och proteaser skadar fettvävscellerna och fria fettsyror bildas. De senare binder calciumjoner och förtvålning sker i pankreas, i svåra fall även i bukhålan generellt, dystrofisk förkalkning. Calcium nivån blir symptomgivande låg. Cystor i pankreas ev med abscesser. Mortaliteten är betydande.

**14.** Redogör **utförligt** för följande begrepp inom den allmänna patologin (definiera kort begreppen, vid vilka tillstånd används begreppen, benämna de celler (flera) som är centrala för dessa begrepp, samt beskriv de slutpunkter som dessa tillstånd når)! **(4 p)**

**14.a. Granulationsvävnad**

**14.b. Fibros**

Granulationsvävnad =Skleroproteinet prokollagen bildas av fibroblaster, som i flera steg ändras kemiskt och sedan utsöndras till extracellulär rummet. Sedan bildar prokollagen komplexa nätverksfibriller - fibros. Normalt med ärrbildning, men även som sjukdomstillstånd

Fibros= Nybildade vävnad, uppbyggd av fibroblaster och kärl, efter en skada, inflammation eller infarkt.

**15. Redogör för hur humana vävnader kan indelas efter sin förmåga att proliferera? Samt ange fem vävnader för varje grupp som Du vill föreslå! (5 p)**

Svar: Labila, stabila, och permanenta. et

**16. Två av våra vanligaste symptomgivande kärlsjukdomar engageras framförallt det mitterst delen av mindre arteriella kärlväggar.**

**16.a. Vilket är det patologiska namnet för den förändring som då uppstår? (1 p)**

**16.b. Vilka två folksjukdomar är det frågan om? (1 p)**

**Svar:** Hyalin arterioskleros

**Svar:** Hypertoni respektive diabetes mellitus