

EMBRYOLOGI

Meiosis

(2p) Könscellerna färdigbildas genom en serie speciella celldelningar.

Könscellsproduktionen skiljer sig i några avseenden mellan kvinnor och män. Beskriv kortfattat, gärna med figur, celldelningarna under meios I & II hos kvinnor och män, det slutliga resultatet av dessa celldelningar samt i vilka livsstadier dessa celldelningar sker.

Diploid 4N (Primär spermatocyt/oocyt) MEIOS I Haploid 2N (Sekundär spermatocyt/oocyt) MEIOS II Haploid 1N (Spermatid/oocyt).

Meiosen hos män resulterar i fyra definitiva könsceller, och den hos kvinnorna resulterar i en definitiv oocyt och tre polkroppar.

Hos män pågår Meios I & II ständigt efter puberteten.

Hos kvinnorna sker meios I efter puberteten och meios II avslutas först efter befruktning.

(3p) Namnge tre olika vanligt förekommande syndrom som orsakas av aneuploidier. Beskriv hur karyotypen ser ut hos dessa syndrom och förklara var och när aneuploidier kan uppstå. Vilken typ av aneuploidi är vanligare hos nyfödda – aneuploidier med fler kromosomer eller aneuploidier med färre kromosomer? Varför?

Tre exempel på aneuploidier är Turners syndrom, Downs syndrom och Klinefelters syndrom. Aneuploidier handlar om det finns färre eller fler än två exemplar av någon kromosom.

Aneuploidier uppstår under meiosen, så kallad meiotisk non-disjunction.

[Aneuploidier kan uppstå även under vanlig celldelning.]

Aneuploidier med monosomi är oftast mer letala jämfört med trisomier.

Troligen kan cellerna lättare kompensera för övertalighet av gener.

(3p) Aneuploidi är ett tillstånd om ofta leder till spontanabortion under graviditeten. Beskriv vad aneuploidi handlar om, ge två exempel på olika aneuploidier hos människan samt beskriv hur aneuploidi kan uppstå.

I aneuploidi finns en eller fler kromosomer representerade i färre eller fler antal än det vanliga diploida.

Vanliga aneuploidiformer är till exempel Downs syndrom (trisomi-21), Turners syndrom (45,X) eller Klinefelters syndrom (47,XXY, 48, XXYY, eller 49, XXXXY.).

Aneuploidier uppstår oftast under meiosen genom meiotisk nondisjunktion när homologa kromosomer inte separeras som vanligt i dottercellerna. Nondisjunktion kan även uppstå under mitosen. [Cancerceller har ofta ett avvikande kromosomantal.]

(3p) Vilken typ av celldelning leder till produktion av gameter (könsceller)? Beskriv denna typ av celldelning med betoning på skillnader och likheter med den typ av celldelning som sker i kroppens övriga celler. I de flesta situationer där spermier eller ägg har ett felaktigt antal kromosomer kommer embryot inte alls att överleva de första celldelningarna. Spekulera över hur aneuploidism (onormalt kromosomantal) kan uppträda under bildandet av ägg och spermier.

Meios är den typ av celldelning som leder till produktion av gameter.

Olikheter:

- Meios är två på varandra följande celldelningar utan mellanliggande S-fas (DNA-syntes eller replikation).
- Under meiosens första del paras de homologa kromosomerna ihop och utbyte av genetiskt material sker mellan homologerna.
- Systerkromatiderna i respektive kromosom hålls ihop och en slumpvis fördelning av kromosomer med maternellt respektive paternellt ursprung till dottercellerna.

Likheter:

- den därpå följande celldelningen är i alla väsentliga delar lik den typ av celldelning som sker i alla övriga celler i kroppen, d.v.s. mitos då systerkromatiderna i varje kromosom separeras. På detta vis skapas de haploida könscellerna.

Aneuploidism kan bero på att de homologa kromosomerna inte paras korrekt, med den effekt att de då inte heller kan sorteras riktigt vid celldelningen. Möjligheten finns att dottercellerna därmed får olika antal kromosomer.

Även under meiosens andra del, då systerkromatiderna ska hållas ihop tills dess att anafas 2 inleds, finns risk att felsortering av systerkromatider till dottercellerna sker till exempel på grund av bristande funktion i cohesinkomplexet. Detta kommer också att leda till felaktigt antal kromosomer, eller aneuploidism.

Från ägglossning till implantation

(4p) I sällsynta fall hittas inga möjliga donatorer av celler. Det finns dock en möjlighet att hjälpa dessa barn, en möjlighet som väcker många svåra etiska frågor.

Preimplantorisk genetisk diagnostik (PDA) kan användas för att skapa ett syskon som kan donera blodstamceller till ett sjukt barn. I dessa fall utgår man från embryon skapade i provrör, av äggceller och spermier som kommer från det sjuka barnets föräldrar. Utifrån det du har lärt dig på kursen, beskriv hur ett mänskligt embryo ser ut strax före implantationen. Beskriv även hur embryots väg från ägglossningen till implantationen ser ut normalt. Beskriv även hur implantationen går till. Ge exempel på olika ställningstaganden (två för och två emot) för användningen av preimplantorisk genetisk diagnostik.

Efter ägglossningen, sker befruktningen i äggledaren dit spermatoocyterna har vandrat. Befruktning av ägget sker ungefär mitt i äggledaren.

Det befruktade ägget börjar dela på sig och vandra mot livmodern.

De första stadierna kallas "klyvningsembryot" eftersom ingen ökning av den totala cellmassan sker – däremot sker det celldelning vilket innebär att cellerna blir mindre.

När embryot har vuxit till 16 celler kallas den "morula".

Morula utvecklas vidare till blastocyst som består av inre cellmassa som utvecklas till embryo samt trofoblast som blir extraembryonal vävnad inklusive placenta.

Under dag 6 implanteras embryot i livmoderslemhinnan (endometriet).

Implantationen fullbordas under dag 8-10 samtidigt som epiblast och hypoblast samt amnionhålan och gulesäcken utvecklas. Embryot är helt inbäddat i endometriet under dag 10.

När det gäller etiska frågor, kan flera olika typer av motiverade svar godkännas.

(2p) De allra flesta och vanligaste graviditetstesterna mäter nivåerna av så kallad "human chorionic gonadotropin", hCG, som kan avläsas i blod eller urin efter lyckad implantation. Beskriv principiellt den första veckan för ägget från befruktning till blastocyststadie och sedan implantation.

Ägget delar sig med ungefär en delning per dag.

Eftersom det omges av zona pellucida ("äggskalet") så kommer cellerna bli mindre för varje delning.

Efter c:a 4-5 dagar, i 16- 32-cellstadiet, kallas embryot för morula.

Efter nästa delning (c:a 32-64 celler) nås blastocyststadiet och embryot polariseras i en inre och yttre cellmassa.

Innan implantation rupterar zona pellucida ("ägget kläcks") och blastocysten kan implanteras i livmoderväggen/endometriet.

(2p) Man brukar definiera stamceller som celler som har en förmåga att förnya sig själva och att ge upphov till en eller flera olika celltyper. Blastocysten innan implanteringen i endometriet innehåller minst två typer av stamceller. Nämn två stamcellstyper som finns i blastocysten och ange vad de ger upphov till under andra veckan efter befruktningen.

Inre cellmassa ger epiblaster och hypoblaster. Trofoblaster ger cytotrofoblaster och syncytiotrofoblaster.

(3p) Beskriv i stora drag händelserna från ägglossning till implantation av embryot i livmodern. Ange även ungefärliga tidpunkter.

Efter ägglossningen, sker befruktningen i äggledaren dit spermacyterna har vandrat. Befruktning av ägget sker ungefär mitt i äggledaren.

Det befruktade ägget börjar dela på sig och vandra mot livmodern. De första stadierna kallas "klyvningsembryot" eftersom ingen ökning av den totala cellmassan sker – däremot sker det celledelning vilket innebär att cellerna blir mindre.

När embryot har vuxit till 16 celler kallas den "morula". Morula utvecklas vidare till blastocyst som består av inre cellmassa som utvecklas till embryot samt trofoblast som blir extraembryonal vävnad inklusive placenta.

Under dag 6 implanteras embryot i livmoderslemhinnan (endometriet). Implantationen fullbordas under dag 8-10 samtidigt som epiblast och hypoblast samt amnionhålan och gulesäcken utvecklas.

Embryot är helt inbäddat i endometriet under dag 10.

Neuralplattan, neurulation och veckning

(2p) Efter gastruleringen, då det trilaminära embryot bildas, sker formförändring genom veckning. De laterala sidorna viks ventralt och de kraniella och kaudala ändarna böjs ventralt, vilket ger embryot en mer mogen form. Ge två förklaringar till hur denna veckning uppstår.

Kraftig tillväxt av embryot och expansion av amnionhålan.

(2p) Cellulär induktion har en central roll under embryonal utveckling där det finns ett intrikat samspel mellan många olika celltyper. Neuralplattans uppkomst kräver också signaler i form av sekretoriska proteiner. Beskriv i stora drag när, var och hur neuralplattan bildas. Nämn också några viktiga proteiner som är involverade i processen.

Neuralplattan bildas under den tredje embryonala veckan i ektodermet.

Mesodermceller, som ligger under ektodermet, utsöndrar inhibitorer (t.ex. noggin eller chordin) som hämmar "Bone Morphogenic Proteins" (BMPs).

Noggin och chordin inhiberar BMP4-signalering genom att BMP4 inte kan binda till sin receptor på ektodermceller. De ektodermala celler som därför inte får tillräckligt hög koncentration av BMP4 bildar neural ektoderm eftersom BMP4 förhindrar att nervvävnad uppstår.

(2p) Det rekommenderas att mödrar och kvinnor i fertil ålder äter folsyra eftersom det reducerar risken för ryggmärgsbråck signifikant. Beskriv neuralrörets slutning, var (i kranieell-kaudal axel) och när (vilka dagar) den processen börjar och slutar, och ange den medicinska generella termen för ryggmärgsbråck.

Neuralplattan tjocknar (lateralt) p.g.a. proliferation och migration, och bildar snart en uformad struktur.

Denna sluter sig sedan med start något kranialt om mitten (mitten är godkänt) och fortsätter sluta sig i både kranial och kaudal riktning i en blyxtlås-liknande process.

Slutningen börjar dag 22 och kranialt sluts röret dag 24, kaudalt 26 (det är därför mycket vanligare med ryggmärgsbråck kaudalt).

Spina bifida är det medicinska samlingsnamnet för olika grader av ryggmärgsbråck.

(2p) Beskriv kortfattat när och hur veckningen sker i det växande embryot.

Embryots veckning under den fjärde veckan. Veckning sker både rostralt-kaudalt och lateralt.

Embryot tillväxer dorsalt, så att det veckas både på längden och längs sidorna.

Endodermal vävnad innesluts och mag-tarmkanal bildas eller anläggs.

(3p) Vid bildandet av vävnader med olika celltyper förekommer ofta så kallad induktion. Förklara detta begrepp samt ge ett exempel på en vävnad där denna process är viktig, inkludera då även vilka molekyler som är relevanta för just denna vävnad.

Induktion är en process varmed en grupp av celler i embryot signalerar till en annan grupp av celler och påverkar deras utveckling. Ett exempel är hur samspelet mellan Fgf10 från grupper av mesenkymala celler inducerar epitelceller, som uttrycker FgfR, i den embryonala lungan att växa. Förgreningen av bronkerna beror i sin tur på Shh som uttrycks i toppen av den växande bronken (d.v.s. i epitelcellerna). Shh stänger sedan av uttrycket av Fgf10 i mesenkymcellerna närmast toppen av vilket gör att epitelcellerna svarar på den kvarvarande Fgf10 signalen på sidorna och således kan förgrena sig och växa i två olika riktningar.

Senare i fosterutvecklingen

(2p) Vad menas med att ett ämne är ett teratogen? Ge två exempel på ämnen som är teratogena. Den embryonala fasen under graviditeten är den mest känsliga perioden för teratogener. Hur lång är den embryonala fasen (i veckor) och vad kännetecknar den i jämförelse med fosterperioden?

Ett teratogen är ett ämne som ger upphov till fosterskador, till exempel alkohol, neurosedyn eller A-vitamin i höga doser.

Den embryonala perioden avslutas vid vecka 8 till 9, och under den perioden bildas alla viktiga strukturer och organ.

(2p) Definiera vad som är skillnaden mellan foster och embryo. Ungefär när (tidsmässigt) går gränsen mellan dessa?

Alla stora organsystem finns hos ett foster, även om de fortsätter att utvecklas.

Tidsmässigt räknas veckorna 1-9 till embryonal utveckling och veckorna 10-39 till fosterutveckling.

(1p) Varför undgår embryot eller fostret från att smittas även om modern är HIVinfekterad?

Moderns och fostrets cirkulation är separerade i moderkakan.

(4p) Utbyte av näring och slaggprodukter mellan fostret och modern sker via placentan. Beskriv i stora drag hur den utero-placentala cirkulationen formas och varifrån cellerna härstammar.

Den utero-placentala cirkulationen börja formas andra fosterveckan.

Trofoblastlakuner bildas mellan syncytiotrofoblasterna vilka sammansmälter med moderns kapillärer.

Senare växer cytotrofoblaster in i dessa lakuner och bildar små utskott, men de sammansmälter inte med moderns kapillärer.

Under tredje veckan växer extraembryonalt mesoderm in i dessa utskott under cytotrofoblasterna.

Mot slutet av tredje veckan bildar det extraembryonala mesodermet små blodkärl som så småningom kopplas ihop med den embryonala/fetala cirkulationen.

Mellan moderns och embryots blodkärl ligger alltså flera cellager som gaser, näringsämnen och slaggprodukter ska diffundera eller aktivt transporteras igenom.

Genuttryck, Hox, Sonic

(2p) Vad är ett morfogen? Förklara begreppet samt ge ett exempel.

En signal som kommer från en punktkälla, koncentrationsgradient av signalen ger olika identiteter för mottagarceller.

Till exempel Sonic Hedgehog i specificering av neuronal identitet i ventrala ryggmärgen.

(1p) Nämn två processer under embryonalutveckling hos vilka den spatiotemporal regleringen av flera Hox-gener är avgörande för att uppnå korrekt kroppsmönster.

Till exempel anterior-posterior-mönster under utveckling av CNS och extremitetsutveckling.

(1p) Nämn ett morfogen som reglerar uttrycket av Hox-gener. Vilken typ av molekyl kodar Hox-gener för?

Till exempel Shh. Hox-gener kodar för proteinmolekyler som är transkriptionsfaktorer.

(3p) Pluripotenta stamceller kan isoleras från blastocysten och det går att differentiera dem till dopaminerga (dopaminproducerande) nervceller. Vilka celler skulle du isolera och odla från en blastocyst som har potentialen att bli dopaminerga nervceller? Diskutera även vilka typer av molekyler man kan tänka sig att använda för att påverka genuttrycket i stamcellerna på ett sådant sätt som krävs för dopaminerg differentiering. Redogör i stora drag för hur sådana molekyler agerar. Observera: du behöver inte redogöra för specifika molekyler som styr dopaminerg neurogenes 14

Embryoblasterna till skillnad från trofoblasterna är de mest lämpliga cellerna eftersom det är de som normalt utvecklas till alla typer av celler i individen.

Flera olika typer av manipuleringar är möjliga vilka kan leda till att cellens gener regleras på ett sådant sätt som orsakar dopaminerg differentiering.

Det direkta sättet är att introducera transkriptionsfaktorer vilka binder till genernas regulatoriska element. Sådana transkriptionsfaktorer kan både aktivera och stänga av (repressera) gener.

Det är skillnader i genexpression som är avgörande för cellulär identitet.

Ett indirekt sätt är aktivering av ligandberoende receptorer vilka sitter på cellytan.

Receptoraktivering kan leda via cytoplasmatiska signaleringsvägar till genreglering på samma sätt som direkt uttryck av specifika transkriptionsfaktorer.

(4p) En kategori av signalmolekyler kallas för morfogener. Ge en definition för ett morfogen. Föreställ att du har forskat på embryonal utveckling hos människan och identifierat en kandidatmolekyl som du misstänker skulle kunna vara ett helt nytt morfogen som inte beskrivits tidigare. Beskriv vilka typer av studier man skulle kunna göra på denna molekyl för att se om det verkligen handlar om ett morfogen. Observera - flera olika typer av motiverade svar är tänkbara

Ett morfogen är ett ämne som utsöndras från celler som utgör en punktkälla.

Det skapas en koncentrationsgradient kring punktkällan genom diffusion.

Mottagarceller med receptorer för morfogenämnet reagerar olika beroende koncentrationen av morfogenet i omgivningen.

Flera olika typer av svar är tänkbara när de gäller den andra frågan. Man skulle kunna arbeta i cellkulturer med olika koncentrationer av morfogenkandidatämnet för att se om den får cellerna att differentiera på olika sätt. Man skulle även kunna arbeta med olika djurmodeller för att fastställa morfogenfunktion.

Vartifrån kommer olika organ/celler?

(1p) För att kunna förstå sjukdomsmekanismer är det viktigt att veta hur olika typer av celler och vävnader bildas. Från vilket groddblad bildas nervceller i det centrala nervsystemet och när under embryonal utveckling bildas neuralröret

Nervceller i CNS har ett ektodermalt ursprung.

Neuralröret bildas under embryonal vecka 3 och 4.

(1p) Förklara kortfattat vad som menas med groddblad. Namnge det groddblad i ett embryo som ger upphov till huden.

Groddblad är lager av celler i det treskiktade embryot: ektoderm, mesoderm och endoderm.

Huden har sitt ursprung i ektoderm.

(2p) Fettceller kan härledas från det intraembryonala mesodermet. Det intraembryonala mesodermet ger även upphov till bland annat muskulatur och skelett som bildas från somiter.

a) När bildas somiterna?

b) Vilken substruktur inom somiterna blir tvärstrimmig muskulatur, och vilken substruktur blir skelett?

c) Ungefär hur många somiter finns det i det humana embryot efter det att alla somiterna har bildats?

a) somitogenes börjar den 3:e embryonala veckan och avslutas kring dag 30.

b) myotom blir skelettmuskulatur, sklerotom blir skelett.

b) Det bildas 42-44 somiter, men de mest kaudala tillbakabildas så småningom och det blir kvar ungefär 37 stycken. (Allt mellan 35 och 45 är godkänt svar)

(3p) I vissa typer av cancer har man hittat tumörceller som har sitt ursprung i neurallisten. De utgör en mycket speciell grupp av celler som vandrar från neuralrörets ryggsida för att bilda en rad celltyper. Namnge fyra exempel på strukturer i kroppen som bildas ur neurallistceller. I flera cancertyper, även hos melanom som är en typ av cancer hos pigmentceller, har man kunnat visa att cancercellerna har gemensamma egenskaper med stamceller. Vilka är de egenskaper som definierar en stamcell?

Neurallistceller skapar till exempel spinalganglier, hjärnhinnor, pigmentceller, binjuremärgen, många strukturer i ansiktet (brosk och ben i huvudet) samt delar av hjärtat.

Stamceller är celler som kan skapa kopior av sig själv (nya stamceller) samt att differentiera till nya celler.

(2p) a) Var någonstans utefter magtarmkanalen finns det under embryonalperioden ett ventralt mesenterium? Ange namnen på tre peritoneala strukturer som bildas från det ventrala mesenteriet och som finns hos en vuxen person!

a) I framtarmen, den del som kommer att ge upphov till gaster och (delar av) duodenum.

b) Lig. falciforme hepatis, lig. hepatoduodenale, lig. hepatogastricum.

(3p) Beskriv kortfattat ursprunget av under- och överkäk under embryonal utveckling. Ange en tänkbar mekanism till uppkomsten av LKG.

Under embryonal utveckling uppstår strukturer som kallas gälbågar. [Fem stycken]. Från gälbågarna bildas mycket av huvudets och halsens strukturer.

Den första gälbågen delar sig och ger upphov till över- och underkäke [maxillar- och mandibularprocess].

Fel vid slutningen av maxillarprocessen (bristfällig förflyttning av celler) under den embryonala fasen ger upphov till LKG.

(2p) Från vilket groddblad kan bukspottkörteln huvudsakligen härledas från? Vad heter processen som leder till att detta groddblad bildas? Ange tiden för denna process samt nämn ett annat organ som också kan härledas huvudsakligen från detta groddblad.

Groddbladet heter endoderm.

Endodermet skapas under gastruleringen, som sker under den tredje embryonala veckan.

Till exempel levern kan också härledas från detta groddblad.

(1p) Från vilket groddblad kommer epitelet i munnen? Från vilket groddblad kommer tänderna?

Endoderm (epitel) och ektoderm (tänder).

(1p) Fettceller bildas från celler som har sitt ursprung i mesodermet. Ge exempel på två andra typer av celler som har sitt ursprung i mesodermet.

Till exempel muskel- och benceller.

(1p) Levern utvecklas ur ett groddblad under embryonal utveckling. Samma groddblad ger upphov till stora delar av tarmkanalen. Namnge detta groddblad. Normalt finns levern lokaliserat i den vänstra sidan av kroppen. Hos vissa individer är viktiga interna kroppsorgan placerade spegelvända i kroppen vilket normalt inte innebär några problem. Namnge denna avvikelse.

Endoderm. *Situs inversus*.

Stamceller

(1p) Om man gör cellterapi med stamceller från vuxna människor, var i den vuxna kroppen kan man hitta lämpliga stamceller?

Stamceller finns där celler aktivt växer och differentieras, till exempel i blodet eller benmärg.

Man har hittat stamceller överallt i kroppen, till exempel i hjärnan, muskulaturen, fettväv, huden, tänderna, i hjärtat och i levern.

(4p) Förklara varför det finns stamceller i den vuxna kroppen och ge exempel på tre olika processer i den vuxna kroppen där stamceller är inblandade. Ge även en funktionell definition för begreppet "stamcell" och ge tre exempel på skillnader mellan differentierade celler och stamceller.

Stamceller behövs i den vuxna kroppen för att slitna eller döda celler skall kunna ersättas, exempelvis i huden, i fett- eller muskelvävnad, eller vid sårhäkning.

En stamcell är en cell som kan differentiera till flera olika typer av celler samt förnya sig själv och ge upphov till nya stamceller.

Differentierade celler och stamceller skiljer sig exempelvis morfologiskt, i genuttryck eller metaboliskt.

(1p) Det finns stamceller överallt i kroppen, även i huden. Dessa stamceller är en viktig komponent i kroppens läkningsprocesser. Ge en definition av vad en stamcell är.

Stamceller är celler som kan producera fler stamceller samt differentiera till olika celltyper.

(2p) T3 behövs för förnyelse av vävnader även i den vuxna individen och inte bara i ett foster. Olika typer av stamceller i den vuxna kroppen utgör grunden till förnyelse av 9 vävnader. Ge en definition av begreppet "stamcell" och ange tre olika huvudsakliga typer av stamceller.

Stamceller är celler som kan producera fler stamceller och specialiserade celler.

Totipotenta stamceller: kan utvecklas till vilken celltyp som helst.

Pluripotenta (multipotenta) stamceller: kan utvecklas till många celltyper.

Unipotenta stamceller: kan utvecklas till en enda mogen celltyp.

(1p) Leverns utveckling är beroende av stamceller. Beskriv de två viktiga egenskaper som en cell måste ha för att kunna definieras som en stamcell. Ange även ungefär hur länge alla embryots celler är likvärdiga stamceller efter fertilisering.

Stamceller är omogna celler som måste ha förnyelsekapacitet (förmåga att skapa nya stamceller) samt förmåga att ge upphov till kroppens alla celltyper. Embryots celler är alla likvärdiga till dag fyra efter fertilisering.