

## ACTIVIDAD 2: EXAMINANDO DATOS DE PACIENTES CON CÁNCER

### DESCRIPCIÓN GENERAL

Consulte el documento “Explorando el Cáncer: Descripción general de actividades” para conocer los conceptos clave y los objetivos de aprendizaje, las conexiones curriculares y los conocimientos previos necesarios, así como también la información sobre generalidades, las referencias y los recursos adicionales de BioInteractive relacionados con este tema.

### MATERIALES

- Videoclip [Cancer as a Genetic Disease](http://www.hhmi.org/biointeractive/cancer-genetic-disease-video-highlights) (<http://www.hhmi.org/biointeractive/cancer-genetic-disease-video-highlights>)
- *Actividad 2*: Documento para el estudiante *Examinando datos de pacientes con cáncer*, que incluye la *Hoja de trabajo para el video (una por estudiante)*
- Conjunto de 32 *Tarjetas de pacientes con cáncer*, para distribuir una a cada estudiante. (Corte las tarjetas antes de la clase. Recomendamos que plastifique las tarjetas para el uso futuro).

### PROCEDIMIENTO

Esta actividad consiste en lo siguiente:

- Una tarea para realizar antes de la clase en la que los estudiantes miran un [videoclip](#) (8:30 minutos) y completan la *Hoja de trabajo para el video* (incluida en el documento para el estudiante *Actividad 2: Examinando datos de pacientes con cáncer*). A través de esta actividad los estudiantes obtienen información sobre las bases genéticas del cáncer
- Una actividad para la clase usando las *Tarjetas de pacientes con cáncer*, que implica debates en grupos sobre los genes que participan en diferentes tipos de cáncer
- Un análisis de tipo 3-2-1, que se puede realizar en clase o como tarea para el hogar
- Un proyecto de investigación opcional

### Antes de la clase

Distribuya el documento *Actividad 2: Examinando datos de pacientes con cáncer* a los estudiantes. Asígneles ver el videoclip [Cancer as a Genetic Disease](#) y completar la *Hoja de trabajo para el video* antes de la clase.

### RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS EN LA HOJA DE TRABAJO

1. ¿Cuál era el propósito principal del estudio a gran escala sobre el cáncer que el Dr. Sawyers describe en el video? **El objetivo del estudio era identificar las causas genéticas del cáncer.**
2. ¿Por qué era importante determinar la secuencia del ADN tanto de los tumores como del ADN normal de las personas con cáncer? **Era importante determinar la secuencia del ADN de tumores y de células normales para comparar las secuencias de los genes. Los investigadores buscan los cambios, o las mutaciones, que están presentes en el ADN de tumores y no en el ADN normal de las personas.**
3. ¿Cómo compartían los investigadores los datos a medida que trabajaban? ¿Y por qué era importante compartir los datos? **Los investigadores usaban bases de datos en línea para compartir los datos. La**

tarea era tan extensa y compleja que no podría lograrse con un solo laboratorio analizando todos los datos.

4. Hasta la Primavera del 2013, se habían identificado alrededor de \_\_\_\_\_ genes asociados al cáncer. ¿Cuál es la proporción de estos genes que pertenecen al grupo de los oncogenes, y cuál es la proporción de genes supresores tumorales? **140 genes del cáncer; 60 oncogenes y 80 genes supresores tumorales**

5. Según la analogía del Dr. Sawyers (el acelerador y el freno), un oncogen mutado se parece a \_\_\_\_\_ y un gen supresor tumoral mutado se parece a \_\_\_\_\_. ¿Qué significa esto en términos del modo en que la célula crece y se divide? **Un oncogen mutado se parece a cuando se pone el pie en el acelerador y un gen supresor tumoral mutado se parece a cuando se saca el pie del freno. Esto quiere decir que oncogenes mutados aceleran la división celular y genes supresores tumorales pierden la capacidad de frenar la división celular.**

6. ¿Cuál es la diferencia entre un protooncogen y un oncogen? **Por lo general, los protooncogenes estimulan el crecimiento y la división celulares de manera cuidadosamente controlada; los oncogenes son genes mutados cuyos productos proteicos hacen que las células se dividan más rápido.**

7. El alelo mutado (oncogen) es **dominante/recesivo** en comparación con el alelo normal, no mutado (protooncogen). (Encierra la respuesta correcta en un círculo). **El alelo mutado es dominante.**

8. El alelo mutado de un gen supresor tumoral es **dominante/recesivo** en comparación con el alelo normal, no mutado. (Encierra la respuesta correcta en un círculo). **El alelo mutado de un gen supresor tumoral es recesivo.**

9. ¿Piensa el Dr. Sawyers que se identificarán muchos más genes del cáncer? ¿Aumentará este número de manera exponencial? **Se identificarán más, pero no un número exponencialmente mayor.**

10. Enumera los tres "cubos" o grupos en los que los científicos categorizan los genes del cáncer en base a su función en la célula. ¿Aproximadamente cuántos genes hay en cada grupo? **Los tres grupos son crecimiento y supervivencia celulares (~70 genes), destino celular (~60 genes) y mantenimiento del genoma (~10 genes).**

11. ¿En qué se diferencian el gen p53 y la ciclina D1 respecto del modo en que afectan el ciclo celular? **El gen p53 limita el crecimiento y la división celulares (los frena) y la proteína ciclina D1 estimula el ciclo celular, lo que hace que las células se dividan.**

12. ¿El gen p53 es un **gen supresor tumoral/oncogen**? ¿La ciclina D1 es un **gen supresor tumoral/oncogen**? (Encierra la respuesta correcta en un círculo). **El gen p53 es un gen supresor tumoral y la ciclina D1 es un oncogen. Es posible que los estudiantes señalen que la ciclina D1 es, de hecho, un protooncogen y que la forma mutada del gen es un oncogen.**

13. Piensa en los genes involucrados en el mantenimiento del genoma y responde a lo siguiente:

- ¿Comete errores la ADN polimerasa durante la replicación del ADN (Sí o No)? **Sí.**
- ¿Con qué frecuencia? **La ADN polimerasa comete un error alrededor de una vez cada mil millones.**
- Explica el sistema de corrección de errores durante la replicación del ADN. **Las enzimas de la célula corrigen los errores en la secuencia del ADN cometidos durante la replicación del ADN.**

- d. Explica lo que sucede si se produce una mutación en los genes que codifican las enzimas de corrección de errores. Sin las enzimas de corrección de errores, no se corregirían los errores y habría muchas más mutaciones en el ADN de las células.

14. ¿Por qué mientras más vivimos más probabilidades tenemos de desarrollar cáncer? Con el paso del tiempo, se producen más errores y mutaciones.

## En clase

### Parte 1: Debate

Con toda la clase, debata sobre el contenido del videoclip y aborde las preguntas de los estudiantes o los aspectos que generen confusión. Las preguntas de debate sugeridas incluyen las siguientes:

- ¿Qué quiere decir el Dr. Sawyers cuando afirma que el cáncer es una enfermedad genética?
- ¿Cuál es la diferencia entre los oncogenes y los genes supresores tumorales?
- ¿De qué manera las mutaciones en los genes involucrados en el crecimiento y la supervivencia celulares, el destino celular (diferenciación) y el mantenimiento del genoma (o la reparación de los errores en la replicación del ADN) provocan cáncer?

### Parte 2: Tarjetas de pacientes con cáncer

En esta actividad, se usa un grupo de 32 *Tarjetas de pacientes con cáncer*; cada una de estas tarjetas enumera los genes mutados en el cáncer de un paciente. Los datos que se muestran en las tarjetas se obtuvieron de la base de datos denominada Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer (COSMIC, por sus siglas en inglés) y de la información proporcionada en un artículo publicado por Vogelstein *et al.* (Consulte las referencias en el documento de descripción general). Los cánceres se clasifican en **ocho tipos** definidos en base al órgano o el tejido que afectan—cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal, glioma (cerebro), melanoma (piel), cáncer hepático (hígado), cáncer de páncreas y leucemia (sangre)—con **cuatro pacientes diferentes** por cada tipo de cáncer.

Se determinó la secuencia del ADN del tumor de cada paciente para identificar todas las mutaciones presentes. En las tarjetas del cáncer, solamente se incluyen las mutaciones que se sabe que *conducen* al desarrollo del cáncer, según Vogelstein *et al.* Cada tarjeta (**Figura 1**) incluye el tipo de cáncer, el número de paciente, los genes mutados en ese paciente en particular, la ubicación en el cromosoma de cada gen, la clasificación del gen (oncogen o gen supresor tumoral) y el proceso celular que afecta el gen (supervivencia celular, destino celular o mantenimiento del genoma). En conjunto, las tarjetas enumeran 51 genes diferentes (**Tabla 1**).

Cáncer de Pulmón Paciente 1			
Gen	Ubicación	Clasificación	Proceso
NF1	Cr17	ST	SC
SETBP1	Cr18	O	DC
TP53	Cr17	ST	SC

**Figura 1. Ejemplo de una Tarjeta de paciente con cáncer.** Abreviaturas: ST=supresor tumoral; O=oncogen; SC=supervivencia celular; y DC=destino celular.

**Tabla 1. Lista de Tarjetas de pacientes con cáncer.** Hay cuatro tarjetas por cada tipo de cáncer; cada una de ellas representa un paciente distinto. En total, hay 51 genes asociados con los cánceres incluidos en las 32 tarjetas.

Tipo de cáncer	Paciente	Genes					
Cáncer de pulmón	1	NF1	SETBP1	TP53			
	2	EGFR	MLL2				
	3	CTNNB1	KRAS	NF2	TP53		
	4	KT	MEN1	MLL3	TP53		
Cáncer de mama	1	BRCA1	TP53				
	2	CDH1	PIK3CA				
	3	ARID1B	TP53				
	4	FGFR2	GATA3				
Cáncer colorrectal	1	APC	TP53				
	2	KDM6A	KRAS	PIK3CA	SMAD4		
	3	APC	ATM				
	4	BRAF	CARD11	GNAS	PIK3CA	SMAD4	TP53
Glioma	1	CIC	IDH1	PIK3C5			
	2	CBL	TP53				
	3	ALK	ATM	BRCA1	TP53		
	4	HNF1A	PTEN				
Melanoma	1	BRAF	CREBBP	EP300			
	2	FGFR2	MLL3	NRAS	PTCH1		
	3	BRAF	APC	BCOR	JAK3	MLL2	
	4	BRAF	CDKN2A	MLL3	ATM	PAX5	
Cáncer del hígado	1	ARID1A	ARID2	BRCA1	RB1	TP53	
	2	CTNNB1	MED12				

	3	<i>HNF1A</i>	<i>TP53</i>				
	4	<i>ARID2</i>	<i>AXIN1</i>	<i>JAK2</i>	<i>TP53</i>		
Cáncer del páncreas	1	<i>APC</i>	<i>GNAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>RNF43</i>		
	2	<i>KRAS</i>	<i>TRAF7</i>	<i>TP53</i>			
	3	<i>CDKN2A</i>	<i>KRAS</i>	<i>MPL</i>	<i>TP53</i>		
	4	<i>KRAS</i>	<i>SMAD4</i>	<i>TP53</i>			
Leucemia	1	<i>MYD88</i>	<i>SETD2</i>				
	2	<i>BCOR</i>	<i>NOTCH1</i>				
	3	<i>BRAF</i>	<i>FAM123B</i>	<i>KRAS</i>			
	4	<i>NOTCH1</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>			

**Nota:** *TP53* es el gen que codifica el supresor tumoral p53. *BRCA1* es un gen implicado en cáncer de mama. Algunos de estos genes tienen nombres diversos. Por ejemplo, *FAM123B* también se denomina *AMER1*; *MLL2* también se denomina *KMT2D*, y *MLL3* también se denomina *KMT2C*.

### 1. Distribuya las tarjetas.

Hay 32 *Tarjetas de pacientes con cáncer*; entregue una tarjeta a cada estudiante de la clase. Explique brevemente la información incluida en cada tarjeta. Tenga en cuenta que, en cada tarjeta, se describen las mutaciones genéticas conductoras que se encuentran en el cáncer de una persona. Las 32 tarjetas reflejan 32 cánceres de pacientes diferentes. Recomendamos que escriba la leyenda de la tarjeta del cáncer en el pizarrón para recordarles a los estudiantes las definiciones de las siglas ST, O, DC, SC y MG (mantenimiento del genoma).

### 2. Forme grupos en función del tipo de cáncer.

Pídales a los estudiantes que formen grupos en función de los tipos de cáncer. Los estudiantes deberán localizar a los otros estudiantes de la clase que tengan el mismo tipo de cáncer en sus tarjetas. Todos los cánceres de pulmón deberán estar juntos, todos los cánceres de mama también, y así sucesivamente. Dele a los estudiantes 15 minutos para que comparen las tarjetas, e identifiquen y registren los patrones o las tendencias que observen a medida que estudien la información de las tarjetas. Deberán registrar las observaciones en sus cuadernos. Es probable que los estudiantes hagan las siguientes observaciones:

- Los genes se encuentran en muchos cromosomas diferentes.
- Diferentes combinaciones de genes mutados pueden producir tumores del mismo tipo.
- Tumores del mismo tipo pueden ser causados por números variados de mutaciones.
- Algunos genes son más comunes que otros en el mismo tipo de cáncer (es decir, *TP53* está presente en tres de las cuatro tarjetas del cáncer de pulmón; *BRAF* está presente en tres de las cuatro tarjetas del cáncer de piel).

### 3. Forme grupos en función del número de paciente.

Luego de 15 minutos, pídales a los estudiantes que formen grupos en función de su número de paciente. Los estudiantes deben localizar a los demás estudiantes de la clase que tengan el mismo número de paciente (es decir, todas las tarjetas con el número "1" juntas, y así sucesivamente). Esta vez, en cada grupo habrá estudiantes con diferentes tipos de cáncer. Los estudiantes tendrán 10 minutos para identificar y registrar los patrones o las tendencias *nuevas* que no identificaron cuando estaban en los grupos por tipo



de cáncer. Recuerde a los estudiantes que cada tarjeta representa a un paciente diferente. Es probable que los estudiantes hagan las siguientes observaciones:

- Mutaciones en los mismos genes (por ejemplo, *TP53*, *KRAS*, *BRAF*) se han identificado en distintos tipos de cáncer.
- Mutaciones conductoras que afectan a genes que se encuentran en el mismo cromosoma pueden estar involucradas en distintos tipos de cáncer.
- Hay menos mutaciones conductoras en los genes involucrados en el mantenimiento del genoma en comparación con supervivencia y destino celulares.

### Parte 3: Actividad y debate con toda la clase.

#### 1. Construya una tabla de genes del cáncer.

Con toda la clase, construya una tabla de genes del cáncer en el pizarrón, o con la plantilla proporcionada en el documento “Explorando el cáncer: Descripción general de actividades”. Solicite a cada estudiante que lea en voz alta los nombres de los genes que figuran en sus tarjetas y mantenga la cuenta de la cantidad de veces que se nombra cada gen. También puede anotar el tipo de cáncer al que se asocia cada gen o si el gen es un gen supresor tumoral o un oncogen. Al crear esta tabla, los estudiantes obtendrán un panorama general de los genes mutados en diferentes tipos de cáncer, que será diferente de lo que observaron cuando trabajaron en grupos pequeños.

**Tabla 2. Tabla de genes del cáncer.** Use esta plantilla para crear una tabla de genes del cáncer; pídale a cada estudiante que lea en voz alta las mutaciones que figuran en sus *Tarjetas de pacientes con cáncer* y registre la cantidad de veces que se nombra cada gen. Anote el tipo de cáncer asociado con cada mutación. Los 51 genes del cáncer se enumeran en orden alfabético en esta tabla de muestra.

Gen	Tipo(s) de cáncer	Conteo
ALK		
APC		
ARID1A		
ARID1B		
ARID2		
ATM		
AXIN1		
BCOR		
BRAF		
BRCA1		
CARD11		
CBL		
CDH1		
CDKN2A		
CIC		
CREBBP		
CTNNB1		
EGFR		
EP300		
FAM123B		
FGFR2		

GATA3		
GNAS		
HNF1A		
IDH1		
JAK2		
JAK3		
KDM6A		
KIT		
KRAS		
MED12		
MEN1		
MLL2		
MLL3		
MPL		
MYD88		
NF1		
NF2		
NOTCH1		
NRAS		
PAX5		
PIK3CA		
PTCH1		
PTEN		
RB1		
RNF43		
SETBP1		
SETD2		
SMAD4		
TP53		
TRAF7		

## 2. Modere un debate con la clase.

Pídales a los estudiantes que hagan observaciones a partir de la tabla y de los debates que tuvieron en sus grupos.

Es probable que los estudiantes hagan las siguientes observaciones:

- Cincuenta y un genes diferentes están mutados en estos cánceres.
- Los cánceres del mismo tipo no tienen la misma combinación de genes mutados.
- Algunos genes están implicados en diversos tipos de cáncer.
- Algunos genes mutan con más frecuencia que otros.
- Hay 19 oncogenes y 32 genes supresores tumorales.
- Veinticuatro de los genes influyen en el destino celular, veintitrés influyen en la supervivencia celular, dos influyen tanto en el destino celular como en la supervivencia celular, y dos influyen en el mantenimiento del genoma.

#### Parte 4: Análisis de tipo 3-2-1.

Asigne a los estudiantes un análisis de tipo 3-2-1 para la actividad, ya sea de manera individual o en grupos. El análisis debe incluir tres cosas que los estudiantes aprendieron de la actividad, dos cosas que los sorprendieron o los interesaron en particular, y una pregunta que les haya quedado sin resolver. Si se asigna a los estudiantes el análisis individual, pueden completarlo durante la clase o como tarea para el hogar. Podrá encontrar una rúbrica de calificación para este análisis en el documento “Descripción general”.

#### SUGERENCIAS DIDÁCTICAS

- Según la cantidad de estudiantes en la clase, puede ajustar el número de tarjetas del cáncer distribuidas. Por ejemplo, si tiene 21 estudiantes, podría usar siete de los ocho tipos de cáncer y tres de los cuatro grupos de pacientes (es decir,  $7 \times 3 = 21$  tarjetas). Trate de distribuir una cantidad equitativa de tarjetas para cada tipo de cáncer.
- Muévase entre los grupos a medida que los estudiantes trabajen y, de ser necesario, pídale que consideren las siguientes preguntas: ¿Hay algún gen en común entre los pacientes? ¿Están todos los genes en los mismos cromosomas o en cromosomas diferentes? ¿Cuántos oncogenes en comparación con genes supresores tumorales hay? Puede indicarles que elaboren una lista de los genes mutados en varios cánceres en comparación con los genes que solamente sufrieron mutaciones en un único tipo de cáncer.
- Remarque a los estudiantes que estos genes representan solamente un subconjunto de todos los genes que, según se sabe, están implicados en el cáncer. Hasta el 2013, los investigadores habían identificado alrededor de 140 genes implicados en el cáncer. Aproximadamente 80 son genes supresores tumorales y unos 60 son oncogenes. Para ver una actividad en la que se ilustran todos los genes que causan el cáncer, consulte la *Actividad 1: Clasificación de los genes del cáncer*.

#### SUGERENCIAS PARA USO DE MEDIOS SOCIALES

- La tabla de genes del cáncer podría elaborarse usando una hoja de cálculo en Google Docs preparada previamente. Los estudiantes agregan sus datos a la hoja de cálculo y toda la clase puede ver cómo se desarrolla de manera colectiva. Si la columna de contabilización se crea como fórmula, aumentará a medida que los estudiantes ingresen sus datos. Podría establecer una analogía entre esta colaboración entre estudiantes y el análisis genómico realizado por los investigadores (a mayor escala).
- Los estudiantes podrían publicar sus análisis de tipo 3-2-1 en blogs (en un blog de la clase o en sus blogs particulares). Una vez publicados, la función de comentarios se podría utilizar para permitir el proceso de revisión por parte de los mismos estudiantes. Con la rúbrica sugerida, a los estudiantes se les podría asignar que revisen su propia publicación en el blog y las de dos de sus compañeros.
- Como proyecto de extensión opcional, los estudiantes podrían crear una infografía sobre la “genética del cáncer”, destinada a informar a pacientes en el consultorio de un oncólogo. Una serie de herramientas gratuitas en línea para la creación de infografías ([Easel.ly](http://Easel.ly) o [Piktochart](http://Piktochart)) facilitan la creación de este tipo de folleto o manual.

#### AUTORES

Esta actividad fue escrita (original en inglés) por Ann Brokaw, Rocky River High School, Rocky River, OH; Laura Bonetta, PhD y Eriko Clements, PhD, HHMI. Las Tarjetas de pacientes con cáncer fueron desarrolladas por Travis Dittmer, PhD.

Fueron editadas por Laura Bonetta, PhD, HHMI y Robin Heyden, consultora; la corrección estuvo a cargo de Barbara Resch y Linda Felaco.

Revisores: Nancy Staub, PhD, Gonzaga University, WA y David McDonald, PhD, North Carolina Central University.