

## ACTIVIDAD 1: CLASIFICACIÓN DE LOS GENES DEL 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 en los estudiantes, así como mayor información sobre el cáncer, referencias bibliográficas y otros recursos de BioInteractive relacionados con el cáncer.

### 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 1*: Documento para el estudiante *Clasificación de los genes del cáncer*, que incluye la *Hoja de trabajo para el video* (una por estudiante)
- Conjunto de 139 *Tarjetas de genes del cáncer*. (Corte las tarjetas antes de la clase. Recomendamos que plastifique las tarjetas para uso futuro).
- Hojas o poster de los *Cromosomas humanos*. (Imprima 24 hojas, cada una con un cromosoma diferente, o un poster con todos los cromosomas).
- Poster *Clasificación de los genes del cáncer*
- Poster *Funciones de los genes del cáncer*
- Etiquetas adhesivas de color, bolígrafos de color, marcadores para bingo o cuentas de cinco colores (rojo, verde, púrpura, azul y amarillo)

### PROCEDIMIENTO

Esta actividad consiste en lo siguiente:

- Una tarea para antes de la clase en la que los estudiantes ven un [videoclip](#) (8:30 minutos) y completan la *Hoja de trabajo para el video* (incluida en el documento para el estudiante *Actividad 1: Clasificación de los genes del cáncer*). Al completar esta tarea los estudiantes adquieren información sobre los fundamentos genéticos del cáncer.
- Una actividad en clase usando las *Tarjetas de genes del cáncer*.
- Un ejercicio de 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 para el estudiante *Actividad 1: Clasificación de los genes del cáncer*. Haga que los estudiantes vean el [video Cancer as a Genetic Disease](#) y que completen 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 videoclip y aborde las preguntas de los estudiantes o las ideas 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 provocan cáncer 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)?

### Parte 2: Tarjetas de genes del cáncer

1. Cuelgue las hojas o el poster de los *Cromosomas humanos*, el poster *Clasificación de los genes del cáncer* y el poster *Funciones de los genes del cáncer* en espacios visibles en el salón de clases.
2. Distribuya las etiquetas adhesivas de color y las 139 *Tarjetas de genes del cáncer* a los estudiantes. Cada estudiante debe tener varias tarjetas de genes. Tenga en cuenta que, en el video, el Dr. Sawyers dice que hay alrededor de 140 genes del cáncer. Los 139 genes usados en esta actividad se obtuvieron de un artículo del 2013 en la revista *Science* escrito por Vogelstein *et al.* (consulte las referencias en el documento de descripción general); es probable que desde que se publicó aquel artículo se hayan identificado genes adicionales.
3. Con las tarjetas a la mano (**Figura 1**), pídale a los estudiantes que visiten el [repositorio en línea del Comité de Nomenclatura de Genes de HUGO](#) que incluye la nomenclatura de genes, y que busquen las abreviaturas de los genes de sus tarjetas y escriban el nombre completo de cada gen.

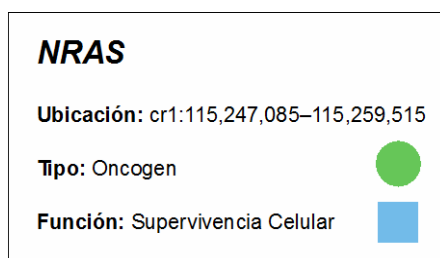
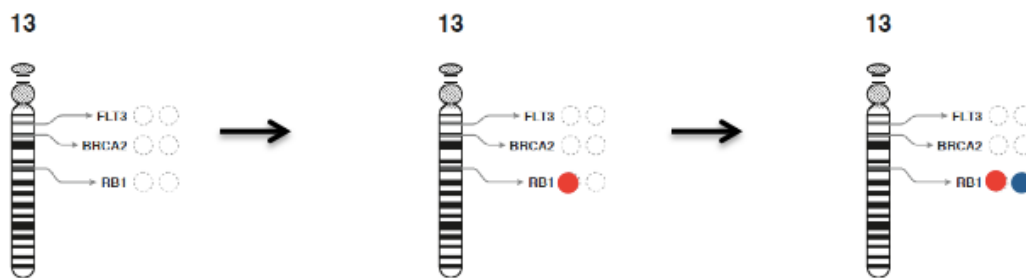


Figura 1. Ejemplo de una tarjeta de gen del cáncer.

4. En base a la información de las tarjetas, los estudiantes buscan las ubicaciones de sus genes en las hojas de los *Cromosomas humanos*.

5. Una vez que los estudiantes localicen un gen en el cromosoma correcto, colocarán un punto verde o rojo en el primer círculo a la derecha del gen, para indicar si el gen es un oncogen (verde) o un gen supresor tumoral (rojo). Esta información se encuentra en cada tarjeta. (Consulte la **Figura 1**).
6. En el segundo círculo a la derecha del gen, los estudiantes colocarán una etiqueta adhesiva para indicar la función afectada por una mutación en ese gen. Esta información se encuentra en cada tarjeta (Función) y puede ser “Supervivencia celular” (azul), “Destino celular” (púrpura) y/o “Mantenimiento del genoma” (amarillo). Algunos genes tendrán más de una función. (Consulte la **Figura 1**).



**Figura 2. Añadiendo marcas de color en los cromosomas.** Localiza tu gen en el cromosoma correspondiente. Coloca un punto verde o rojo en el círculo junto al nombre del gen. (En este ejemplo, un punto rojo muestra que el gen RB1 es un gen supresor tumoral). Luego, coloca un punto azul, púrpura o amarillo en el segundo círculo. (En este ejemplo, un punto azul muestra que el gen RB1 tiene una función en la supervivencia celular).

7. A continuación los estudiantes usan el poster *Clasificación de los genes del cáncer* y colocan un punto rojo o verde en la columna correspondiente, documentando la clasificación indicada en sus tarjetas. Indique a los estudiantes que completen las filas de abajo hacia arriba con sus puntos, como si estuviesen elaborando un gráfico de barras.
8. Los estudiantes usan el poster *Funciones de los genes del cáncer* y colocan un punto azul, púrpura o amarillo en la columna correspondiente de acuerdo a la función celular indicada en las tarjetas; una vez más, deberán completar las filas de abajo hacia arriba.

### Parte 3: Debate en grupo

Después de completar el mapa de cromosomas humanos y los dos posters, haga que los estudiantes realicen observaciones e identifiquen patrones en los datos. Este análisis puede realizarse con toda la clase o en grupos pequeños. Esto es principalmente una oportunidad para que los estudiantes hagan preguntas sobre observaciones específicas; no hay respuestas correctas o incorrectas. (Puede consultar las muestras del mapa de los cromosomas y los posters completados que se incluyen al final de este documento como referencia).

Es posible que los estudiantes hagan las siguientes observaciones:

- Los genes mutados implicados en el cáncer se encuentran en muchos cromosomas diferentes.
- Hay menos genes asociados al mantenimiento del genoma que con los otros dos procesos celulares.
- Existen cantidades similares de genes supresores tumorales y de oncogenes (aunque hay una cantidad ligeramente mayor de genes supresores tumorales).



Discuta la función de un oncogen y solicite a los estudiantes que piensen en los tipos de mutaciones que pueden tener los oncogenes. Hágales notar que los 10 genes amplificados (genes marcados “amp”) en los cromosomas son todos oncogenes. ¿Por qué ocurre esto? Discuta la función de los genes supresores tumorales y piense en qué tipos de mutaciones pueden tener estos genes. Advierta que los tres genes eliminados (genes marcados “del”) de los cromosomas son todos genes supresores tumorales. ¿Por qué ocurre esto?

Pídales a los estudiantes que describan los procesos de “supervivencia celular”, “destino celular” y “mantenimiento del genoma”. ¿Por qué mutaciones en genes implicados en el mantenimiento del genoma derivarían en un cáncer? ¿Y mutaciones en los genes implicados en la supervivencia celular y el destino celular?

- En un tejido u organismo sano, la división celular y la muerte celular se equilibran entre sí. Las mutaciones en los genes que regulan estos procesos alteran este equilibrio, y pueden generar crecimiento celular no regulado y cáncer.
- Muchos genes del cáncer regulan el destino celular o diferenciación. Las células diferenciadas, en ocasiones, dejan de dividirse y finalmente mueren. Las mutaciones en los genes que regulan la diferenciación pueden hacer que las células no se diferencien o que se desdiferencien lo que, a su vez, genera un exceso en la división celular y cáncer.
- Los genes de mantenimiento del genoma codifican las proteínas que corrigen errores en la replicación del ADN y evitan mutaciones espontáneas. Cuando estos genes tienen mutaciones, las proteínas correspondientes no funcionan, los errores no se corrigen y se introducen más mutaciones en el genoma con cada división celular. Esto significa que más genes, incluido el subconjunto de genes que pueden producir cáncer, tendrán mutaciones.

Después de completar los posters *Clasificación de los genes del cáncer* y *Funciones de los genes del cáncer*, pídale a los estudiantes que analicen los resultados. Este análisis puede realizarse con toda la clase o en pequeños grupos. Plantee las siguientes preguntas a los estudiantes:

- ¿Cuántos son oncogenes y cuántos son genes supresores tumorales? **Oncogén/verde = 65; gen supresor tumoral/rojo = 74**
- ¿Cuántos genes hay en cada una de las tres categorías funcionales? **Supervivencia celular/azul = 73; destino celular/púrpura = 60; mantenimiento del genoma/amarillo = 8**

Tenga en cuenta que estas cifras no son exactamente las mismas que menciona el Dr. Sawyers en el videoclip. Él dice que hay alrededor de 60 oncogenes y 80 genes supresores tumorales. Los números exactos no son tan importantes. El punto principal es que hay una cantidad similar de oncogenes y genes supresores tumorales.

#### Parte 4: Análisis tipo 3-2-1

Asigne a los estudiantes un análisis de tipo 3-2-1 como tarea de seguimiento para el hogar luego de la actividad, ya sea de manera individual o en grupos. El análisis debe incluir tres aspectos que los estudiantes aprendieron de la actividad, dos aspectos 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. Puede encontrar una rúbrica de calificación para este análisis en el documento “Explorando el Cáncer: Descripción general de actividades”.

### SUGERENCIAS DIDÁCTICAS

- Muévase entre los estudiantes a medida que estos agreguen puntos en los diversos posters y hojas, y pídales que consideren las siguientes preguntas: ¿Hay más oncogenes o más genes supresores tumorales? ¿Pueden observar algún grupo evidente de genes en el mapa de cromosomas humanos? ¿Pueden observar algún patrón?
- En lugar de usar etiquetas adhesivas, puede extender los carteles en una superficie plana grande y usar marcadores para bingo, cuentas u otros objetos pequeños de cinco colores. También podría plastificar los carteles y pedirles a los estudiantes que pinten con color los círculos usando marcadores borrables.
- Si no puede imprimir los carteles, puede dibujar los ejes del gráfico y los títulos en la pizarra, y pedirles a los estudiantes que los completen usando el mismo procedimiento.

### SUGERENCIAS PARA USAR MEDIOS SOCIALES

- Los dos carteles podrían unirse en una hoja de cálculo en Google Docs preparada con anticipación. 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 a partir de una fórmula, aumentará a medida que los estudiantes ingresen sus datos. Podría establecer una analogía entre el trabajo colaborativo en línea de los estudiantes y el análisis del genoma realizado por los investigadores (aunque a mayor escala).
- Los estudiantes pueden publicar sus análisis de tipo 3-2-1 en blogs (en un blog de la clase o en sus blogs personales). Una vez publicados, la función de comentarios se puede 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.

## EJEMPLO DE POSTER DE CLASIFICACIÓN DE GENES DEL CÁNCER

### Clasificación de Genes del Cáncer

Los genes del Cáncer se pueden clasificar en dos grupos: oncogenes y supresores tumorales.

Oncogenes son genes que, al mutar, impulsan a las células a crecer y dividirse sin control.



Genes supresores tumorales normalmente regulan el ciclo celular y limitan la división, o promueven la muerte celular programada. Cuando ambas copias están ausentes o mutadas, la célula crece y se multiplica sin control.







