

EXPLORANDO EL CÁNCER: DESCRIPCIÓN GENERAL DE ACTIVIDADES

Esta guía para el docente describe **dos actividades sobre el cáncer**, ambas basadas en las conferencias Holiday Lectures 2013 del Howard Hughes Medical Institute dadas por el Dr. Charles L. Sawyers. Primero los estudiantes ven el 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>) y completan la *Hoja de trabajo para el video* (incluida con ambas actividades). Después de esta tarea los instructores pueden decidir cuál de las dos actividades usar en clase (o bien usar ambas).

Actividad 1: Clasificación de los genes del cáncer

En la Actividad 1, los estudiantes identifican las ubicaciones en los cromosomas de los genes implicados en el cáncer o “genes del cáncer”. Usando el conjunto de 139 *Tarjetas de genes del cáncer* y los posters de cromosomas que vienen con esta actividad, los estudiantes descubren lo siguiente:

- Actualmente se sabe que son alrededor de 140 los genes humanos implicados en el cáncer.
- Los genes del cáncer están localizados en todo el genoma humano.
- La proporción de oncogenes es similar a la proporción de genes supresores de tumores.
- Los principales procesos celulares afectados por las mutaciones en los genes del cáncer son la supervivencia celular, el destino celular y el mantenimiento del genoma.
- Una manera de visualizar datos genéticos es esquematizar los genes en los cromosomas.

Actividad 2: Examinando datos de pacientes con cáncer

En la Actividad 2, los estudiantes exploran las bases genéticas del cáncer usando tarjetas en las que se enumeran las mutaciones encontradas en el ADN de pacientes con cáncer. El trabajo en grupos pequeños incita al debate sobre los genes mutados en diferentes tipos de cáncer y los procesos celulares que los genes afectados controlan. Los estudiantes identifican patrones y tendencias en los datos.

Con las *Tarjetas de pacientes con cáncer*, los estudiantes descubren lo siguiente:

- El cáncer suele ser consecuencia de mutaciones en varios genes (de dos a ocho genes).
- Los pacientes con cáncer tienen diferentes combinaciones de genes mutados.
- Las mutaciones en los mismos genes pueden estar implicadas en el desarrollo de diferentes tipos de cánceres (por ejemplo cáncer de mama o cáncer de pulmón).
- Las mutaciones en diferentes genes pueden producir el mismo tipo de cáncer.

CONCEPTOS CLAVE Y OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- El cáncer es una enfermedad de crecimiento y división celulares no regulados que interfiere con las funciones normales del cuerpo (Actividades 1 y 2).
- El cáncer es consecuencia de mutaciones en los genes que, por lo general, desempeñan funciones importantes en las células: en el crecimiento y la división celulares, el destino celular (diferenciación) y el mantenimiento del genoma (Actividades 1 y 2).
- Mediante el análisis de las secuencias genómicas de muchos tipos de cáncer, los investigadores han identificado hasta el momento alrededor de 140 genes que, cuando mutan, contribuyen al desarrollo de diferentes tipos de cáncer. Estos genes se distribuyen por todo el genoma (Actividades 1 y 2).
- Los genes del cáncer pueden clasificarse como genes supresores tumorales o protooncogenes/oncogenes (Actividades 1 y 2).
- Los genes supresores tumorales actúan como “frenos”, dado que inhiben el crecimiento y la división celulares. Cuando mutan, pueden perder la función de frenado, lo que resulta en crecimiento y división celulares anormales (Actividades 1 y 2).
- Por lo general, los protooncogenes estimulan el crecimiento y la división celulares de manera cuidadosamente controlada. Las versiones mutadas de los protooncogenes, denominadas oncogenes, actúan como “aceleradores”, lo que hace que las células crezcan y se multipliquen sin control (Actividades 1 y 2).
- No todos los cánceres del mismo tipo tienen la misma combinación de genes mutados (Actividad 2).
- Algunos genes están implicados en diversos tipos de cáncer (Actividad 2).

Después de completar estas actividades, los estudiantes podrán:

- visualizar datos genéticos (Actividad 1);
- describir las diferencias entre los protooncogenes, los oncogenes y los genes supresores tumorales con sus propias palabras y con ejemplos (Actividades 1 y 2);
- usar bases de datos en línea para buscar información sobre los genes mencionados en las tarjetas del cáncer (Actividades 1 y 2);
- relacionar la información del videoclip con los datos incluidos en las *Tarjetas de pacientes con cáncer*, las *Tarjetas de genes del cáncer* o ambas (Actividades 1 y 2);
- resumir lo aprendido y lo que los sorprendió, y formular una pregunta nueva sobre genes del cáncer (Actividades 1 y 2).

CONEXIONES CURRICULARES (ESTADOS UNIDOS)

Plan de estudio	Normas
NGSS (abril de 2013)	HS-LS1-1, HS-LS1-2, HS-LS1-4
Biología AP (2012–13)	2.A.3, 2.E.1, 3.A.2, 3.B.2, 3.D.3, 3.D.4, 4.A.3 y SP 5, 6
Biología de IB (2016)	3.1, 3.2, 3.4 y objetivos 7, 8

TÉRMINOS CLAVE

cáncer, ciclo celular, muerte celular, destino celular, diferenciación, mutación, oncogen, protooncogen, gen supresor tumoral

REQUISITOS DE TIEMPO

Cada actividad está diseñada para completarse en una clase de 50 minutos, siempre que el videoclip *Cancer as a Genetic Disease* (8:30 minutos) y la *Hoja de trabajo para el video* se asignen de antemano

como tarea para el hogar. Consulte la **Figura 1** para ver un diagrama de flujo en el que se describen las actividades.

AUDIENCIA SUGERIDA

Ambas actividades de exploración del cáncer son adecuadas para clases de Biología de primer año de escuela secundaria (estudiantes regulares y avanzados), Biología de colocación avanzada (AP, por sus siglas en inglés) y Biología de Bachillerato Internacional (IB, por sus siglas en inglés) y otros cursos opcionales relacionados con Biología (Genética, Anatomía y Fisiología). La Actividad 2 también es adecuada para una clase de Biología para estudiantes universitarios de primer año.

CONOCIMIENTOS PREVIOS

Para poder aprovechar al máximo estas actividades, los estudiantes deberán estar familiarizados con los siguientes términos y conceptos: el ciclo celular y su regulación; genes y mutaciones; oncogenes y genes supresores tumorales; genes dominantes y recesivos.

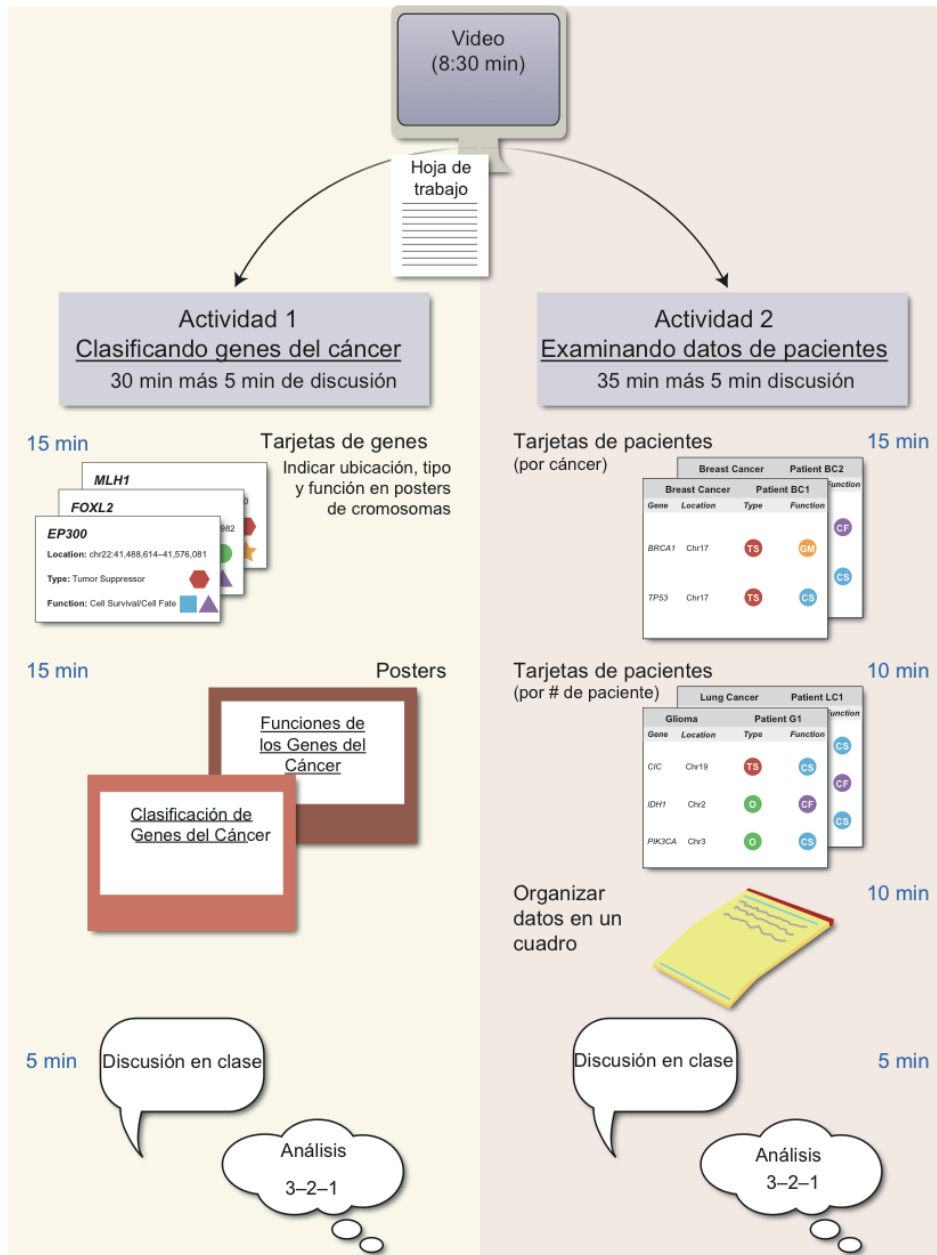


Figura 1. Diagrama de flujo de planificación para las dos actividades de exploración del cáncer. Los instructores pueden asignar una actividad o ambas. Ambas actividades se basan en un videoclip que puede asignarse como tarea antes de la actividad en clase. La *Actividad 1* requiere de alrededor de 30 minutos y la *Actividad 2*, alrededor de 35 minutos. Ambas actividades involucran un debate general para toda la clase (alrededor de 5 minutos) y un análisis de tipo 3-2-1 como tarea de seguimiento para el hogar.

INTRODUCCIÓN

El cáncer consiste en un grupo de enfermedades provocadas por mutaciones en el ADN de las células. Algunas mutaciones son heredadas, pero la mayoría ocurre durante la vida de una persona como consecuencia de errores aleatorios durante la replicación. Los factores ambientales que dañan el ADN, como el tabaquismo y la luz solar, también pueden ocasionar mutaciones.

Una célula del cuerpo acumula mutaciones, una de esas mutaciones podría permitir la supervivencia o brindar una ventaja de crecimiento a la célula, lo que hace que ésta se divida a una velocidad más rápida de lo normal o que no muera. Las células hijas resultantes heredan esa mutación, se dividen rápidamente, y tienen más probabilidades de acumular mutaciones adicionales. Las mutaciones adicionales que afectan la división celular pueden hacer que esas células se dividan incluso más rápido. Con el tiempo, las células pueden adquirir suficientes mutaciones y comenzar a crecer y dividirse sin control (**Figura 2**).

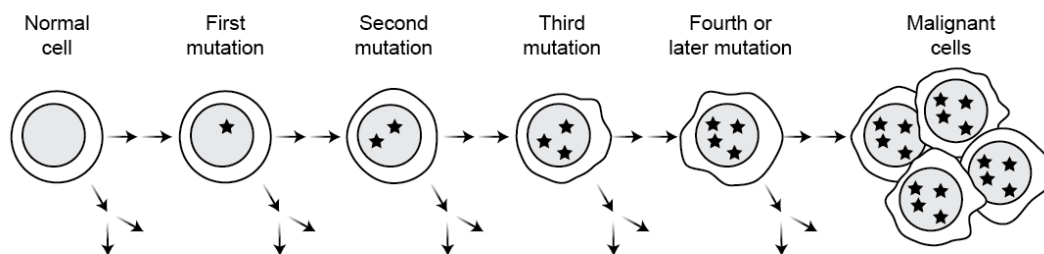


Figura 2. Desarrollo del cáncer. Las células acumulan mutaciones a medida que se dividen. Las mutaciones más favorables para el crecimiento y la supervivencia celulares pasan a las células hijas que, a su vez, adquieren mutaciones adicionales y, con el tiempo, pueden convertirse en células cancerosas malignas. (Las flechas representan múltiples divisiones celulares). Normal cell=Célula normal, First mutation=Primera mutación, Second mutation=Segunda mutación, Third mutation=Tercera mutación, Fourth or later mutation=Cuarta (o más que cuarta) mutación, Malignant cells=Células malignas.

Hasta la fecha los científicos han identificado alrededor de 140 genes diferentes que, cuando mutan, pueden resultar en el desarrollo de cáncer. La mayoría de los cánceres contienen mutaciones en entre dos y ocho de estos genes. Los aproximadamente 140 genes que impulsan el desarrollo del cáncer se dividen en dos categorías que describen sus efectos en la división celular. Una categoría incluye a los **oncogenes**, que son genes mutados cuyos productos aceleran la división celular. Las versiones normales de los oncogenes se denominan protooncogenes, y codifican las proteínas que estimulan el crecimiento y la división normales. La segunda categoría incluye a los **genes supresores tumorales**, que codifican proteínas que normalmente frenan la división celular y, si están mutados, pueden perder esta función.

Los oncogenes y los genes supresores tumorales afectan varios procesos celulares diferentes, que pueden agruparse en **crecimiento y supervivencia celulares** (genes implicados en el ciclo celular), **destino celular** (genes implicados en la diferenciación celular) y **mantenimiento del genoma** (en su mayoría, genes reparadores del ADN).

PREGUNTAS Y PUNTOS DE DEBATE

A continuación se presentan algunas posibles preguntas de debate y sus respectivas respuestas.

1. ¿Están los genes del cáncer presentes solamente en las personas que padecen de cáncer?

Los genes que figuran en las tarjetas de pacientes con cáncer y las tarjetas de genes del cáncer son genes normales que forman parte de los genomas de todas las personas. Las personas que padecen de cáncer tienen mutaciones en algunos de estos genes. Cuando estos genes mutan, pueden contribuir a la formación del cáncer. Las versiones normales de los genes producen proteínas que tienen funciones importantes en las células.

2. ¿Eventualmente padecen de cáncer de mama todas las personas que heredan una mutación en *BRCA1*?

El gen *BRCA1* es un gen supresor tumoral, lo que significa que ambas copias (o alelos) del gen tienen que estar inactivas para que el cáncer se desarrolle. Las personas que heredan una mutación en un alelo tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer porque comienzan solo con una copia activa del gen en todas las células. Si se produce una mutación adicional en el otro alelo de una célula, esto puede derivar en un cáncer. Las tarjetas del cáncer también muestran que los pacientes con mutaciones en el gen *BRCA1* pueden padecer de otros tipos de cáncer (es decir, glioma o cáncer hepático), además del cáncer de mama. El tipo de cáncer que se desarrolle dependerá del tipo de célula del cuerpo que adquiera dos mutaciones inactivantes (o de pérdida de función) en el gen *BRCA1*.

3. ¿Tienen los genes supresores tumorales y los oncogenes diferentes tipos de mutaciones?

Tal como se explicó en la respuesta anterior, los genes supresores tumorales tienen que tener dos mutaciones de pérdida de función para que el cáncer pueda desarrollarse. Los oncogenes portan mutaciones que aumentan la actividad del gen y de su producto y estimulan el crecimiento y la supervivencia de las células. Dado que estas son mutaciones de ganancia de función, una mutación en uno de los alelos del gen es suficiente para contribuir con la formación del cáncer.

4. En el videoclip, algunos tumores tenían cientos o incluso miles de mutaciones. ¿Por qué en estas tarjetas del cáncer solamente se enumeran de tres a seis mutaciones?

En las tarjetas solamente se enumeran las mutaciones que pueden ocasionar el desarrollo de un cáncer; éstas se denominan mutaciones conductoras (driver mutations en inglés). A menudo, los cánceres tienen mutaciones adicionales que se producen a medida que el cáncer evoluciona, pero estas mutaciones no generan la enfermedad, y se las denomina mutaciones pasajeras. Los cánceres con cientos de mutaciones, en su mayoría, tienen mutaciones pasajeras (consulte la **Figura 3**).

5. ¿Cuál es la diferencia entre las mutaciones conductoras y pasajeras? ¿Cómo las puedo diferenciar?

Las mutaciones se producen de manera aleatoria a medida que una célula se divide o como consecuencia de factores ambientales. Las mutaciones conductoras ofrecen ventajas de supervivencia y crecimiento a una célula; las células con estas mutaciones tienen más

probabilidades de dividirse y sobrevivir, de forma que las mutaciones se mantienen en la población de células del cáncer.

Una célula que adquiere una mutación conductora también puede tener algunas otras mutaciones que no ofrecen una ventaja de crecimiento. Si bien no hay ninguna selección para estas mutaciones pasajeras, éstas acompañan a las mutaciones conductoras a medida que la célula se divide y se multiplica. Por ende, las mutaciones pasajeras también estarán presentes en las células del cáncer.

Un desafío clave para los investigadores es distinguir las mutaciones conductoras de las pasajeras. Mediante el análisis de miles de genomas del cáncer, los investigadores pueden determinar qué genes mutan con mayor frecuencia en los diferentes tipos de cáncer y, por consiguiente, tienen probabilidades de estar implicados en el desarrollo del cáncer.

6. ¿De qué manera el tabaquismo produce cáncer? Las sustancias químicas presentes en los cigarrillos (p. ej., alquitrán, arsénico, benceno) producen mutaciones. A medida que se acumulan cada vez más mutaciones en diferentes células, hay más probabilidades de que algunas de estas mutaciones produzcan cáncer.

7. Si bien el cáncer puede darse a cualquier edad, ¿por qué las personas mayores tienen más probabilidades de tener cáncer?

El cáncer tiene más probabilidades de producirse a medida que envejecemos y a medida que se acumula el daño en nuestro ADN. La edad avanzada es un factor de riesgo para el cáncer, las personas mayores de 65 años representan el 60% de las neoplasias malignas de diagnóstico reciente y el 70% de todas las muertes debido al cáncer (consulte Berger *et al.*).

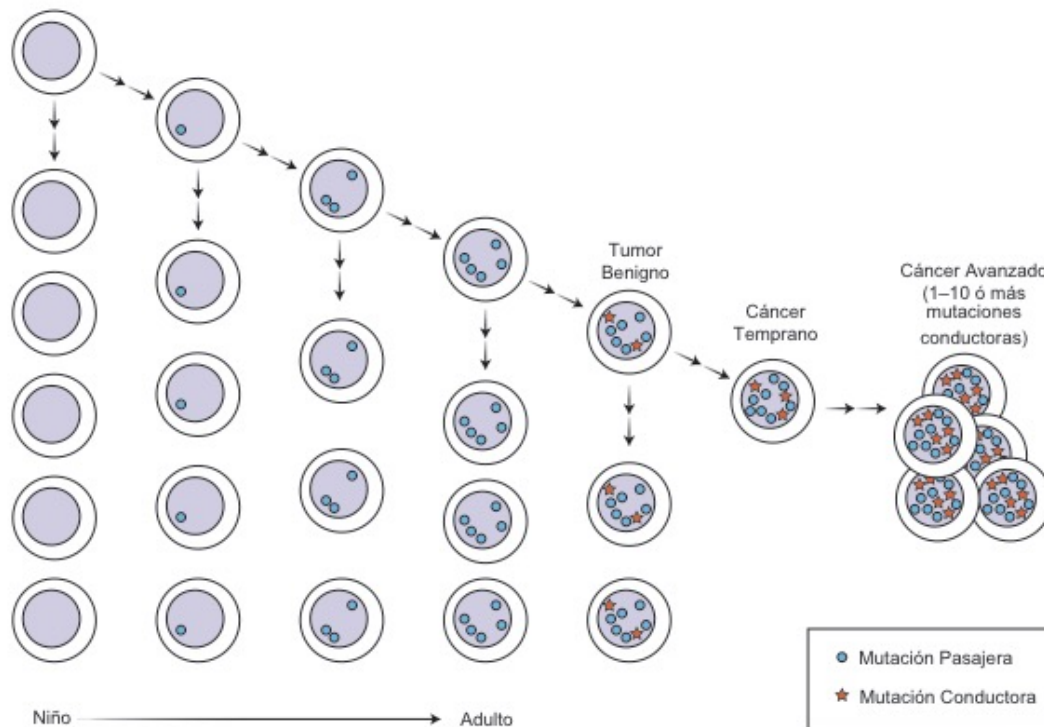


Figura 3. Mutaciones conductoras en comparación con mutaciones pasajeras en el cáncer. Un único óvulo fertilizado da origen a todas las células en el cuerpo. En esta figura, vemos un esquema de la división celular a partir de un óvulo fertilizado, que eventualmente origina una célula a partir de la cual se inicia el cáncer. Las mutaciones pueden producirse en una célula normal como consecuencia de la división celular y los efectos de factores ambientales y del estilo de vida, como el tabaquismo o la luz solar. Una vez que se producen las primeras mutaciones que causan el cáncer, o conductoras, es posible que los defectos en los procesos celulares (por ejemplo, en la reparación del ADN) produzcan más mutaciones.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN OPCIONAL

Pida a los estudiantes que investiguen sobre uno o más genes en las tarjetas del cáncer. Algunos sitios web sugeridos para esta investigación son: [Genetics Home Reference de los Institutos Nacionales de Salud \(NIH, por sus siglas en inglés\)](#), el catálogo por Internet [Online Mendelian Inheritance in Man \(OMIM\)](#), el sitio web [PubMed](#) y la base de datos [Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer \(COSMIC, por sus siglas en inglés\)](#). Las preguntas sugeridas para la investigación de los estudiantes incluyen las siguientes:

- ¿Cuál es la función normal del gen? (Incluir si se trata de un protooncogen o un gen supresor tumoral).

- Específicamente, ¿qué es lo que hace la versión mutada del gen para contribuir con el cáncer?
- ¿En qué otros tipos de cáncer está mutado este gen?
- ¿Son las mutaciones de tipo ganancia o pérdida de función?

El producto de este proyecto de investigación de extensión puede ser un artículo científico, un cartel en miniatura, un folleto o un mapa conceptual. Al final de este documento proporcionamos un ejemplo de un mapa conceptual y una rúbrica para calificar el proyecto de investigación.

OTROS RECURSOS DE BIOINTERACTIVE RELACIONADOS CON ESTE TEMA

1. Medicine in the Genomic Era, 2013 Holiday Lectures on Science Series, [Lecture 2: Cancer as a Genetic Disease](#) del Dr. Charles Sawyers

El Dr. Sawyers presenta una descripción general de la biología del cáncer y describe el modo en que la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en un tipo de cáncer, la leucemia mielógena crónica (CML por sus siglas en inglés), derivó en el desarrollo de Gleevec, uno de los primeros fármacos selectivos para el cáncer.

2. Medicine in the Genomic Era, 2013 Holiday Lectures on Science Series, [Lecture 4: From Cancer Genomics to Cancer Drugs](#) del Dr. Charles Sawyers

Los cánceres ahora pueden clasificarse no solo por el tipo de tejido y de célula que afectan, sino también por los genes que están mutados. Tal como lo revela el Dr. Charles Sawyers en esta conferencia, ambos tipos de clasificaciones son necesarios para concebir nuevas terapias selectivas.

3. Learning from Patients: The Science of Medicine, 2003 Holiday Lectures on Science Series, [Lecture 1: Research Mechanics: Putting the Brakes on Cancer](#) del Dr. Bert Vogelstein

Los cánceres son consecuencia de una acumulación de mutaciones que alteran la actividad de los genes implicados en el control del nacimiento, el crecimiento y la muerte celulares. El Dr. Vogelstein explica que todos los cánceres surgen de alteraciones que permiten la división celular para adelantarse a la muerte celular.

4. Learning from Patients: The Science of Medicine, 2003 Holiday Lectures on Science Series, [Lecture 2: Chaos to Cure: Bringing Basic Research to Patients](#) del Dr. Bert Vogelstein

La identificación de cientos de genes implicados en la formación y la diseminación del cáncer está derivando en nuevos métodos alentadores para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento. El Dr. Vogelstein discute algunos de estos métodos, incluido uno en el que está trabajando su laboratorio.

5. Click and Learn: [The p53 Gene and Cancer](#)

En esta actividad de “Click and Learn”, los estudiantes aprenden lo que hace el gen *p53* y el modo en que la interferencia con su función puede derivar en un cáncer.

6. Animación: [Angiogenesis](#)

Esta animación ilustra lo que ocurre en un tumor, desde la división de las células a una velocidad anormalmente alta hasta la reunión de los vasos sanguíneos, y finalmente la metástasis.

7. Animación: [VEGF \(Vascular Endothelial Growth Factor\)](#)

Esta animación explica el modo en que los cánceres liberan el Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) para estimular el crecimiento de los vasos sanguíneos y aumentar el suministro de sangre para, de ese modo, apoyar su crecimiento adicional.

8. Animación: [Mismatch Repair](#)

Esta animación muestra el modo en que funciona el sistema de corrección de errores de la ADN polimerasa durante la replicación del ADN.

9. Animación: [Using p53 to Fight Cancer](#)

Esta animación ilustra un tratamiento contra el cáncer nuevo y experimental que aprovecha el hecho de que muchas células cancerosas tienen una forma mutante e inactiva de la proteína p53.

10. Animación: [CML and Gleevec](#)

A través de esta animación, los estudiantes aprenden que la leucemia mielógena crónica (CML por sus siglas en inglés) es consecuencia de una mutación que deriva en una proteína anormal que está siempre activa y estimula el crecimiento celular. El fármaco Gleevec tiene una forma que se adapta al sitio activo de la proteína anormal y detiene su función.

11. Animación: [Gleevec](#)

Esta animación muestra cómo se ha diseñado el fármaco Gleevec para interrumpir el crecimiento de las células cancerosas mediante el bloqueo de un sitio clave para la función de una proteína anormal que solamente se encuentra en las células tumorales, pero no en las normales.

12. Animación: [Genetic Mutations and Disease](#)

Este poster desarrollado para la conferencia “2013 Holiday Lectures on Science, Medicine in the Genomic Era”, ilustra la diferencia entre mutaciones en células somáticas y germinales.

13. Animación: [The Evolution of Cancer](#)

En este artículo se resume el modo en que los cánceres crecen y se diseminan mediante un proceso similar a la evolución.

14. Animación: [Understanding Cancer Diversity](#)

En este artículo, los estudiantes aprenden el modo en que se produce el cáncer cuando una célula adquiere la capacidad de reproducirse de manera agresiva e invade a otros tejidos.

REFERENCIAS

Beer, Tomasz. “Cancer Clinical Trials of Tomorrow.” *The Scientist*. 1 de abril de 2013.

<http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/34761/title/Cancer-Clinical-Trials-of-Tomorrow/>.

Berger, Nathan A., Panos Savvides, Siran M. Koroukian, Eva F. Kahana, Gary T. Deimling, Julia H. Rose, Karen F. Bowman y Robert H. Miller. “Cancer in the Elderly”, por invitación. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 117 (2006): 147–156.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500929/>.

Catálogo de Mutaciones Somáticas en el Cáncer (COSMIC).

<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/census/>.

Hanahan, Douglas y Robert A. Weinberg. "The Hallmarks of Cancer." *Cell* 144, n.º 5 (4 de marzo de 2011): 646-674. [doi:10.1016/j.cell.2011.02.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013).

Comité de Nomenclatura de Genes de HUGO (HGNC, por sus siglas en inglés).

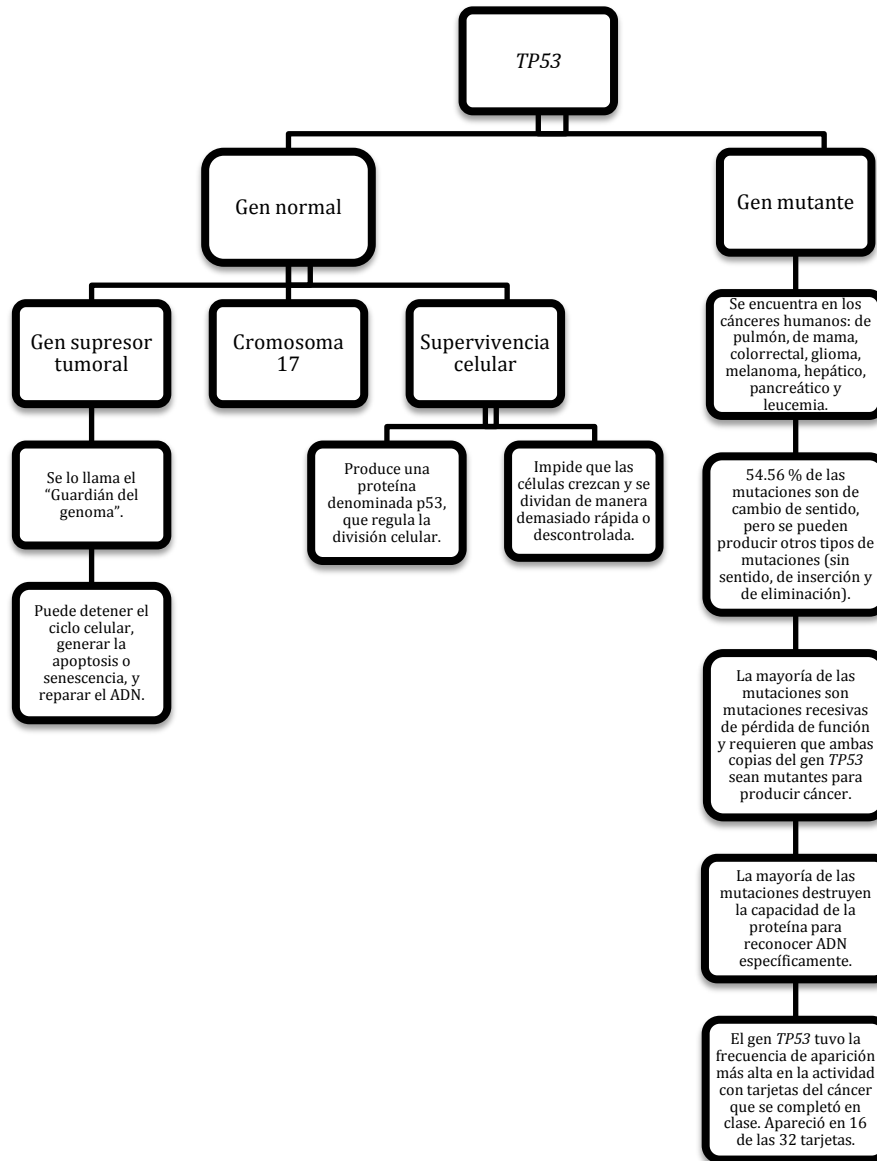
<http://www.genenames.org/cgi-bin/search>.

Vogelstein, Bert, Nickolas Papadopoulos, Victor E. Velculescu, Shibin Zhou, Luis A. Diaz Jr. y Kenneth W. Kinzler. "Cancer Genome Landscapes." *Science* 339, n.º 6127 (29 de marzo de 2013): 1546-1558). [doi:10.1126/science.1235122](https://doi.org/10.1126/science.1235122).

RÚBRICA SUGERIDA PARA EL ANÁLISIS DE TIPO 3-2-1

	No satisface expectativas	Cumple con las expectativas	Supera las expectativas
Conocimiento	Faltan ideas o están incompletas. Las ideas no son originales. Las ideas no reflejan una comprensión de los conceptos y los objetivos de aprendizaje.	Todas las ideas están completas. Todas las ideas son originales. Las ideas reflejan una comprensión de los conceptos y los objetivos de aprendizaje.	Todas las ideas están completas. Todas las ideas son originales y de alta calidad. Las ideas reflejan una comprensión y una aplicación mucho más profundas de los conceptos clave y los objetivos de aprendizaje.
Pensamiento/razonamiento	Las ideas no reflejan una comprensión más profunda ni la aplicación adicional de los conceptos clave y los objetivos de aprendizaje.	Las ideas reflejan un pensamiento sólido acerca de los conceptos clave y los objetivos de aprendizaje.	Las ideas reflejan un pensamiento sólido acerca de los conceptos clave y los objetivos de aprendizaje, y sugieren aplicaciones o preguntas que van más allá de los conceptos clave de la actividad.
Claridad/presentación	Deficiencias en la escritura y poca claridad.	Las ideas están organizadas y escritas con claridad.	Las ideas están organizadas y escritas con claridad, y se incluyeron imágenes o sugerencias adicionales que excedieron lo asignado.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DEL ESTUDIANTE: MAPA CONCEPTUAL DE EJEMPLO



AUTORES

Estas actividades fueron escritas (versión 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.