

Simulando a relação entre mutação e câncer na sala de aula

Cléia Rosani Baiotto^{1,3}, Elgion L. S Loreto^{2,3}

¹ Universidade de Cruz Alta, Centro de Ciências da Saúde e Agrárias, Cruz Alta, RS

² Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, RS

³ PPG Educação em Ciências, Química da Vida e Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, RS

Autor para correspondência: cbaiotto@unicruz.edu.br

Palavras-chave: material didático, ensino de genética, mutação, sistema de reparo

Este artigo relata uma atividade didática envolvendo a participação ativa dos alunos, em que alguns jogam bolinhas de papel para serem depositadas em forminhas de papel e outros têm a incumbência de retirar estas bolinhas das forminhas. Uma analogia é proposta entre as mutações (presença de bolinhas nas formas) e o sistema de reparo (retirada das bolinhas). A atividade permite discutir sobre mutações e agentes mutagênicos, oncogênes, genes supressores de tumor e outros temas correlatos.

Genética e neoplasias constitui um dos temas trabalhados na disciplina de Genética dos cursos de graduação em qualquer área da saúde. A necessidade de estabelecer uma associação entre os temas abordados pelo programa e questões relativas a fatores ambientais, diagnóstico precoce e prevenção do câncer de uma forma mais dinâmica foi determinante na elaboração e no desenvolvimento desta proposta.

O entendimento do câncer como um acúmulo de mutações e, na maioria dos casos, como um exemplo de predisponibilidade genética a agentes endógenos e exógenos, implica em compreender a importância das mutações neste contexto e os fatores ambientais atrelados a estas alterações genéticas (mais informações no quadro 1). Estas considerações somadas à elevada incidência do câncer de pele na região centro-oeste do Rio Grande do Sul norteou a escolha deste tipo de câncer especificamente, como fator ambiental desencadeante, apontou-se na atividade didática a luz ultravioleta, agente com potencial mutagênico, com um maior risco nesta área devido aos buracos na camada de ozônio.

Na atividade descrita, em uma das situações, o gene supressor de tumor P53 é herdado na condição heterozigota. A escolha do p53 se deve ao seu importante papel como supressor de tumor, uma vez que, dentre suas diversas funções, participa da sinalização de danos ao DNA, sejam esses causados por agentes endógenos ou exógenos, como os causados pela exposição a luz UV, agindo no desenvolvimento de diferentes tipos de neoplasias. Uma discussão deste tema propicia pesquisas interessantes ligadas à epigenética (destacadas no volume 10,1 da Revista Genética na Escola) e outras formas de neoplasias associadas a alterações neste gene.

Silveira e colaboradores, no Congresso de Genética de 2002, na atividade denominada Genética na Praça, apresentaram uma proposta sugerindo a utilização de uma “piscina de bolinhas” para trabalhar as mutações associadas ao desenvolvimento do câncer. Cabe destacar que a atividade aqui descrita inova e amplia a perspectiva de trabalho com o tema a partir da utilização de estruturas simples em etil vinil acetato (EVA), de boli-

nhas de papel e da inserção dos genes relacionados ao desenvolvimento dos tumores, bem como, da inclusão de mutações herdadas a fim de se estabelecer uma avaliação das diferenças entre a forma herdada e esporádica quanto ao desenvolvimento, cuidado e prevenção.

Assim, esta atividade tem por objetivo identificar fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer; diferenciar mutações herdadas e adquiridas e compreender a participação dos genes e dos fatores ambientais no desenvolvimento do câncer. Nesta perspectiva, diferentes conceitos podem ser trabalhados, entre eles, mutação, genes supressores de tumor, oncogenes, alelos, fatores hereditários e fatores ambientais, sistema de reparo de DNA e questões relativas à prevenção de neoplasias.

MATERIAL

- ♦ Quatro folhas de EVA para cada situação estabelecida (I- sem mutações herdadas; II- com mutação herdada no gene P53). Cada folha representa simbolicamente um núcleo de uma célula somática.
- ♦ Forminhas de papel (tamanho cupcake) coladas em toda a extensão da folha de EVA e viradas para cima representando simbolicamente os genes encontrados no núcleo destas células.
- ♦ Pequenas fichas representando os principais genes supressores de tumor e os oncogenes colados no interior das forminhas.
- ♦ Bolinhas de papel representando os fatores ambientais, neste caso, a radiação ultravioleta (50 ou mais bolinhas por grupo).
- ♦ Quatro a seis alunos por atividade representando o sistema de reparo e os demais para lançar as bolinhas de papel.

DESENVOLVIMENTO DA ATIVIDADE

Para a aplicação da atividade, sugere-se trabalhar com turmas com uma média de vinte alunos. Em turmas maiores, recomenda-se duplicar o material e desenvolver a propos-

ta em dois grandes grupos. O professor deve providenciar com antecedência as bolinhas de papel, as folhas de EVA com as forminhas de papel, as folhas de EVA com as forminhas e a identificação dos genes (Figura 1). Como

as bolinhas de papel representam os fatores ambientais – radiação ultravioleta - estabelecer um número fixo facilita a análise estatística.



Figura 1. Forminhas de papel representando os genes (com as bolinhas de papel).

A representação dos principais oncogenes e genes supressores de tumor em cores diferentes agiliza o processo de identificação (Figura 2). Uma busca prévia por parte dos alunos com relação aos principais genes associados ao desenvolvimento do câncer pode estimular a atividade; se desenvolvida

posteriormente, favorece a investigação de como estes genes contribuem no desenvolvimento dos tumores e com quais tumores estão mais associados. O conceito de alelo também é reforçado no momento de se identificar os pares de genes a serem colados nas forminhas.

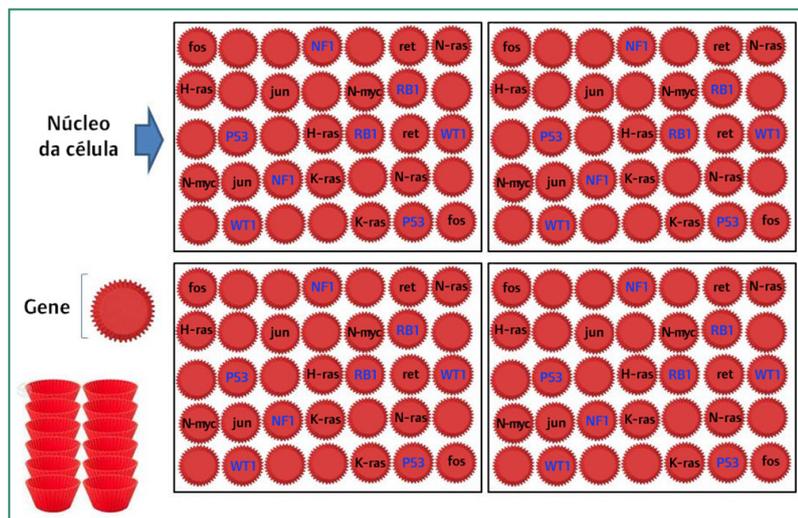


Figura 2. Representação simbólica de núcleos celulares contendo sugestões de oncogenes e genes supressores de tumor.

O sistema de reparo de DNA é representado pelos alunos (Figura 3) que constituem uma barreira com o corpo e os seus braços. É interessante aprofundar neste momento quais são e como agem genes associados ao sistema de reparo, que é constituído por diversas vias e conta também com proteínas que realizam reparo direto, sugerindo inclu-

sive outras perspectivas de pesquisa como a estimativa do número de mutações reparadas por minuto no ser humano e doenças específicas relacionadas a defeito no reparo como o Xeroderma pigmentoso. Sugere-se também trabalhar com o documentário “Sol Inimigo – o drama do povo no Recanto das Araras” (<http://solinimigo.blogspot>).

com.br/p/documentario.html). Os demais alunos acionam os agentes ambientais mutagênicos (neste caso, radiação ultravioleta, jogando as bolinhas de papel). É importante que se trabalhe com um pequeno tempo de exposição inicialmente e que pode ser variado ao longo da atividade. Outra possi-

bilidade é variar a intensidade da luz UV, atirando mais ou menos bolinhas por um tempo definido, e assim exemplificando o efeito do buraco na camada de ozônio e também a diferença de incidência de luz UV nas diferentes latitudes e altitudes do globo terrestre.



Figura 3.
Desenvolvimento da atividade por alunos da graduação.

Ao final de cada rodada é importante fazer o registro das mutações, dos fatores ambientais e do trabalho do sistema de reparo (Tabela 1). O registro permite estabelecer as correlações propostas na atividade.

Partindo do pressuposto de que uma célula precisa de “no mínimo” duas mutações em um gene supressor de tumor e uma muta-

ção em um oncogene, a atividade se encerra quando a célula acumula em seu núcleo estas mutações. Cabe ao professor, após a atividade, trabalhar de modo a identificar que o desenvolvimento do câncer pode exigir um número variável de mutações, dependendo dos genes afetados e do cenário fisiológico, e que esta é uma forma simplificada de entender o tema proposto.

Rodada	Incidência de fatores mutagênicos	Fatores mutagênicos efetivos (n°)	Condições da maquinaria de reparo

Tabela 1.
Sem fatores hereditários associados.

Encerrada a primeira etapa, inicia um segundo ciclo de rodadas, agora com uma mutação prévia em um gene supressor de tumor em todas as células (sugere-se o P53, em razão da amplitude de ação deste gene). Desenvolvem-se todas as rodadas até completar o processo necessário para o início do tumor e da mesma forma registram-se todas as informações (Tabela 2).

O registro favorece a compreensão, a discussão e a comparação entre as situações propostas - com a presença e sem alterações herdadas. A incidência de fatores mutagênicos corresponde ao número de bolinhas jogado pelos alunos; os fatores mutagênicos efetivos ao número de genes atingidos pelas bolinhas

e as condições da maquinaria de reparo às bolinhas que foram eliminadas pelos alunos que representam o sistema de reparo. Neste momento, cabe ao professor contextualizar a analogia da retirada das bolinhas dos “núcleos” e a eficiência do sistema de reparo. O reparo atua nas lesões no DNA geradas, nesse caso, pela luz UV. Quanto mais rápida for a remoção das bolinhas, menos lesões ficarão nas células, lesões estas que podem ser de mutações (alterações nos genes) ou citotóxicas (morte das células). O professor pode, neste momento, discutir sobre outros fatores de proteção como a melanina, no caso da radiação UV, e a importância dos protetores solares e os antioxidantes.

Tabela II.

Com mutação herdada no gene P53.

Rodada	Incidência de fatores mutagênicos	Fatores mutagênicos efetivos (n°)	Condições da maquinaria de reparo

Depois registram-se todos os dados e comparam-se as tabelas. Algumas questões são sugeridas no sentido de nortear a discussão (Quadro 2).

CONSIDERAÇÕES

A escolha do câncer de pele e da radiação ultravioleta da exposição ao sol como fator ambiental decorre da elevada incidência desta neoplasia na região, do percentual de pessoas com pele clara decorrente da colonização, da necessidade de programas de prevenção e também da facilidade de associar a chuva de bolinhas com a radiação. Cabe destacar que a atividade se aplica a outras formas de neoplasias, adequando-se apenas o fator pre-disponente.

Além dos conceitos já identificados, outros também podem ser trabalhados na proposta de forma indireta como, por exemplo, os de gene recessivo e dominante quando se estabelece que um gene supressor de tumor

possui geralmente um padrão de herança recessivo e que a alteração da atividade, diminuição ou ausência da expressão da proteína, está associada a ocorrência de duas mutações neste mesmo gene, nesse caso de herança.

Algumas variáveis já são contempladas na tabela, mas é possível ainda fazer outras alterações de modo a favorecer a discussão e responder aos questionamentos propostos. A incidência dos fatores mutagênicos pode ser alterada (maior ou menor número de bolinhas ou ainda maior tempo de exposição). O trabalho do sistema de reparo também pode ser modificado demonstrando a possibilidade de modificações no sistema de reparo (uma mão, duas mãos ou redução e/ou ampliação do número de alunos).

Observações importantes com relação à necessidade de trabalhar as diferenças entre mutações herdadas e adquiridas versus tempo para desenvolvimento dos tumores levou a duplicação do material e a elabora-

ção de processos de avaliação estatística com o uso de tabelas e avaliação escrita, através de questões pré-estabelecidas que facilitem a compreensão da atividade proposta. Entretanto, cabe ao professor a escolha em utilizar as duas tabelas e a forma de avaliação proposta.

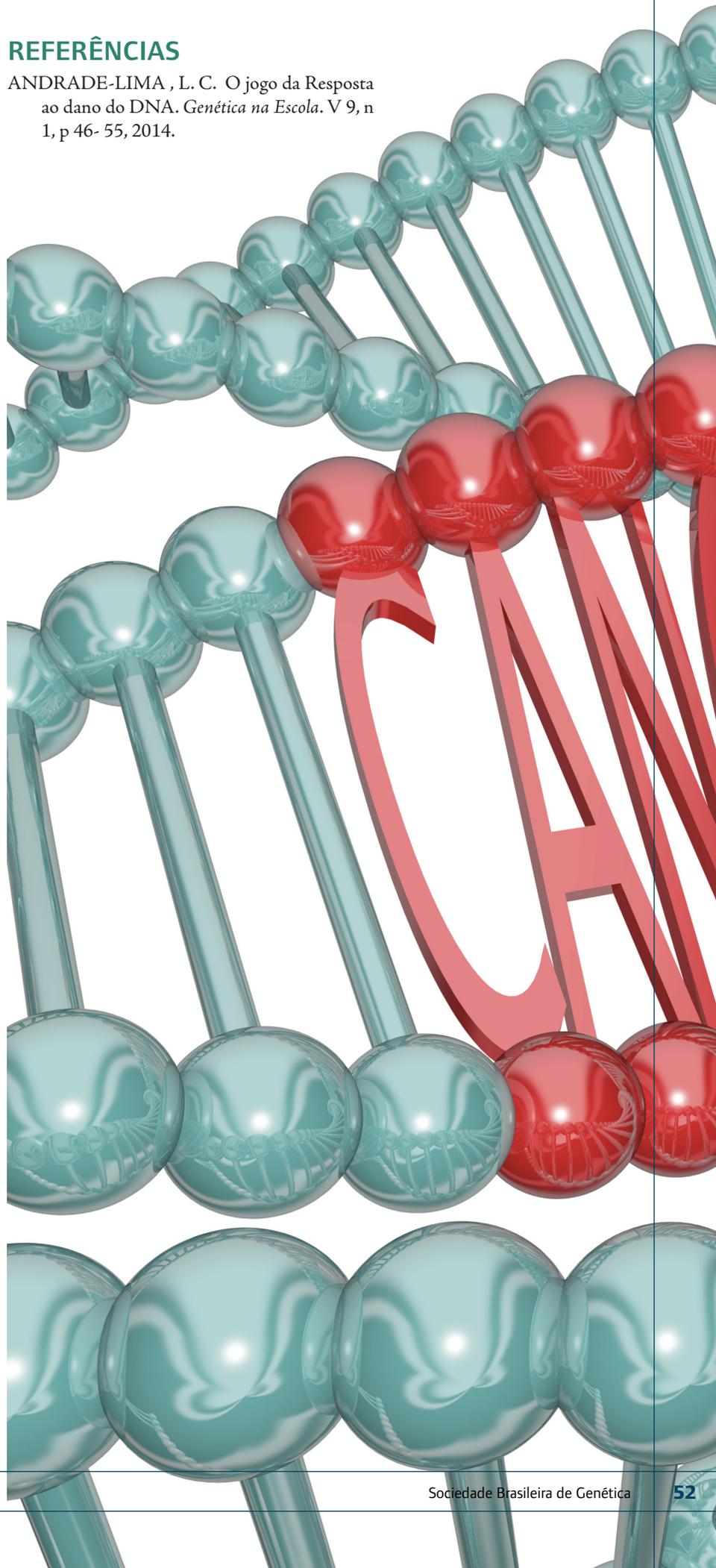
No caso de seguir a sequência recomendada, sugere-se trabalhar primeiro com a tabela 1, na qual nenhuma mutação pré-existente se observa nos genes de câncer listados e depois entrar com a perspectiva de uma mutação pré-existente em todas as células representadas. Esta sequência favorece o entendimento de mutação herdada e o fato de ela estar presente em todas as células possibilitando a aceleração do processo de desenvolvimento do tumor, bem como o fato de que diferentes neoplasias podem estar associadas à presença de mutações em um mesmo gene. Complementa esta discussão, a proposta apresentada por Andrade (ANDRADE-LIMA, 2014) que propõe uma atividade lúdica que permite identificar os caminhos pelos quais a célula segue após a ocorrência de mudanças em seu DNA, demonstrando que nem todas as mudanças nos genes determinam um fenótipo mutante celular.

A atividade didática aqui proposta pode introduzir ou complementar os temas “câncer” e “mutação”, tendo em vista que os conceitos podem ser trabalhados de forma concomitante. Anos de observação permitem a afirmação de que introduzir o conteúdo sob esta abordagem provoca uma empatia pelo assunto, gera discussão e interesse, ampliando as perspectivas de trabalho com o tema, além de atingir o objetivo de alertar para os efeitos da radiação solar, demonstrando que o fator idade e tempo de exposição tem efeito sensível no desenvolvimento do câncer.

Diferentes públicos são beneficiados com esta atividade com a opção de utilizar e/ou reestruturar as questões sugeridas. Em cursos de graduação, a discussão deve ser ampliada na identificação e no modo de ação dos genes envolvidos. No ensino médio sugere-se o desenvolvimento da atividade sem a tabela, mas com foco no tempo e na intensidade dos fatores ambientais e na prevenção com relação aos fatores de risco do câncer.

REFERÊNCIAS

ANDRADE-LIMA, L. C. O jogo da Resposta ao dano do DNA. *Genética na Escola*. V 9, n 1, p 46- 55, 2014.



Quadro 1

O ciclo de vida das células e a diferenciação celular obedecem a um controle genético expresso através de sinais bioquímicos. A perda deste controle e todas as suas manifestações patológicas caracterizam o desenvolvimento do câncer. Mutações em genes relacionados a qualquer uma das etapas relacionadas ao ciclo celular podem consequentemente desencadear a formação do tumor. O acúmulo de mutações em uma linhagem celular pode resultar em alterações no ciclo celular.

Consequentemente, a base primária da carcinogênese está relacionada ao acúmulo de mutações, cuja frequência e consequência podem ser alteradas por fatores ambientais. Os genes associados ao desenvolvimento do câncer podem ser agrupados de forma didática e de acordo com o seu papel no crescimento e diferenciação celular em oncogenes, genes supressores de tumor e genes do sistema de reparo. O câncer como uma doença genética, mutações, fatores de risco e relacionados ao diagnóstico precoce podem ser trabalhados utilizando-se mais informações disponíveis em:

BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. 3ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

GUEMBAROVSKI, R. L.; COLLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. *Genética na Escola*, Ribeirão Preto, v. 3, n. 1, p. 4-7, 2008.

LOURO, I. D; LERENA, Jr J. C; MELO, MSV, ASHTON-PROLLA, P, CONFORTI-FROES, N. *Genética Molecular do Câncer*. São Paulo: MSG; 2002. 275p.

MARTINEZ, M.A.R. et al. Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma. *An. Bras. Dermatol.*[online]. 2006, vol.81, n.5, p. 405-419.

STRACHAN, T.; READ, A. Trad. Alessandra Brochier Marasini. *Genética do Câncer*. In: STRACHAN, T.; READ, A. *Genética Molecular Humana*. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. p 539-570.

Quadro 2

1. Há diferença no número de rodadas necessárias para estabelecimento do câncer entre as duas situações acima representadas? Justifique.
2. O que se observa com as situações abaixo:
 - a) Aumento dos fatores ambientais (maior número de bolinhas de papel disponíveis)?
 - b) Redução da atividade do sistema de reparo (menor número de indivíduos ou de mãos)?
3. De que forma o fator idade interfere no desenvolvimento do câncer?
4. Que relações podemos estabelecer entre os fatores ambientais e o desenvolvimento do câncer?
5. Com relação ao observado é possível trabalhar numa perspectiva de prevenção ao desenvolvimento.