

Cariogame: inovação tecnológica para o estudo de alterações cromossômicas numéricas e estruturais

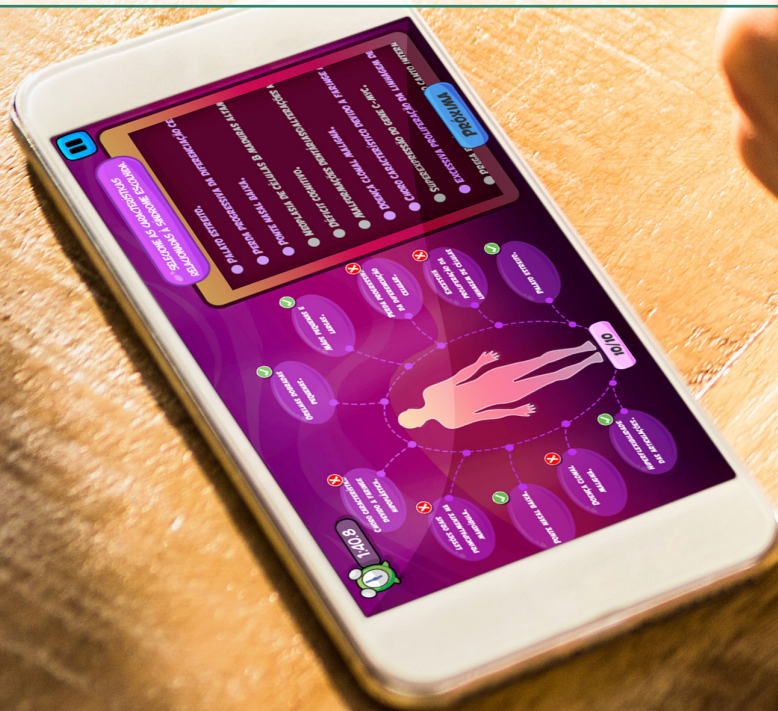
Maria da Conceição Freitas dos Santos¹, Lucivana Prata de Souza Mourão¹,
Felipe Getúlio Laranjeira do Nascimento², Juliany Rodrigues Raiol²,
John Maycon Correa e Silva²

¹ Universidade do Estado do Amazonas, Escola Superior de Ciências da Saúde, Manaus, AM

² Universidade do Estado do Amazonas, Escola Superior de Tecnologia, Manaus, AM

Autor para correspondência - mdcsantos@uea.edu.br

Palavras-chave: material didático, ensino de genética humana, jogo virtual





Para dinamizar e incentivar a aprendizagem em Genética Humana, foi idealizado e desenvolvido o Cariogame, um aplicativo usado para estudo de cariótipo humano com alterações cromossômicas numéricas e estruturais que resultam em síndromes genéticas. O jogo foi validado a partir de testes realizados com 100 alunos que mostraram a preferência pelo Cariogame como um recurso didático que desperta o interesse pelo assunto estudado. A utilização do Cariogame em sala de aula configura-se como um exercício didático para a futura prática profissional dos estudantes.

POR QUE UM JOGO VIRTUAL FOI IDEALIZADO PARA ESTUDAR O CARIÓTIPO HUMANO E SUAS ALTERAÇÕES EM NÚMERO E EM ESTRUTURA?

Entre os conteúdos abordados na disciplina Genética Humana, ministrada nos cursos de Medicina, Odontologia e Enfermagem da Universidade do Estado do Amazonas, está o estudo dos cromossomos e suas alterações. Anteriormente, a aula prática de montagem e análise de cariótipo consistia em realizá-la de forma manual, quando se disponibilizava para os alunos uma fotocópia em preto e branco de uma metáfase cromossômica com alteração no número, a fim de que os cromossomos fossem recortados e fosse feito o pareamento dos homólogos e ordenação do cariótipo (ver anexo 1). Nessa análise, a alteração numérica era identificada e indicava-se a nomenclatura para tal cariótipo, apontando o diagnóstico de uma síndrome genética específica causada por aquela alteração. No entanto, frequentemente, durante o manuseio, os estudantes perdiam os cromossomos cortados em papel e isso interferia no diagnóstico correto. Muitos deles também levavam tempo superior ao da aula para finalizar o trabalho, não podendo discutir pessoalmente com a professora os seus resultados. Além disso, tal método tradicional dificulta a prática do estudo de alterações estruturais, de difícil avaliação apenas através de fotocópias.

Diante destas evidências e limitações, associadas com a intenção pujante de inserir o uso de tecnologia no ensino da disciplina, idealizamos o jogo virtual **Cariogame** (Cario = relacionado a cariótipo e Game = jogo) que reúne diversos recursos tais como: visualização colorida, o que permitiria trabalharmos também as alterações cromossômicas estruturais, mobilidade digital e dispositivo para associar o diagnóstico encontrado com as características clínicas das diferentes síndromes. Além disso, a moldagem do produto em forma de jogo permitiria que cada deslocamento de um cromossomo, durante a montagem do cariótipo ou escolha de respostas

correta ou errada, implicaria em um acréscimo ou decréscimo de pontuação e tempo de execução, ou seja, uma funcionalidade bem pertinente para um público-alvo jovem, que geralmente é atraído por competição.

Adicionalmente, o Cariogame foi submetido a testes de validação para posteriormente ser implementado em sala de aula. É importante ressaltar que, neste processo, este projeto possibilitou a interação de unidades acadêmicas diferentes (área da saúde e tecnologia) da mesma Universidade, onde acadêmicos do curso de Engenharia da Computação e Sistema de Informação atuaram com desenvolvedores de um produto a ser utilizado por colegas dos cursos de Medicina, Odontologia e Enfermagem.

AS BASES TECNOLÓGICAS PARA CONSTRUÇÃO DO CARIOGAME

O Cariogame foi idealizado para ser utilizado para um público-alvo formado por acadêmicos dos cursos de Enfermagem, Odontologia e Medicina, com uma média de 200 alunos por semestre, podendo ser aplicado também a alunos do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Para o desenvolvimento do jogo, foi primeiramente construído o GDD (*Game Developer Document*), que é um documento instrutivo, como uma receita, que indica tudo o que existe dentro do jogo e a forma como foi estruturado. O jogo, desenvolvido foi por meio da metodologia Ágil, planejada para desenvolvimento de *software*, mas com algumas modificações para desenvolvimento de jogos. Também foi utilizado a *Game Engine Unity*, que consiste em um ambiente de desenvolvimento de jogos 3D e 2D para diversas plataformas e pode ser encontrado gratuitamente no site: <http://unity3d.com/pt/>.

Para compor o desenho gráfico da tela de montagem do cariótipo no Cariogame, foram utilizadas como base as figuras dos cromossomos virtuais disponíveis em BORGES-OSÓRIO e ROBINSON (2013), como modelos para que fossem criados os cromossomos presentes no aplicativo. Por uma questão de praticidade, o Cariogame foi montado

O **arquivo** a ser baixado está compactado. Utilize o aplicativo de sua preferência e/ou confiança para efetuar a descompactação e abra o arquivo "Leia-me.txt" para prosseguir. O jogo roda exclusivamente em *smartphones* ou *tablets* com sistema operacional Android e em PCs com sistema operacional Windows 64 bits.

com ideograma, ou seja, uma montagem virtual de cariótipo e não com base em imagens cromossômicas reais que compreende um cariótipo por definição. Para as alterações cromossômicas numéricas, os cromossomos apresentam bandas transversais ao longo do seu comprimento, devido à técnica de bandamento G, que permite ao aluno a identificação de cada par cromossômico. Foi dada uma cor específica para cada par cromossômico para as alterações cromossômicas estruturais. O Cariogame foi desenvolvido para sistema Android para *smartphone* ou *tablet*. Devido à melhor visualização e ao conforto do joga-

dor/aluno, é recomendado o uso em tablet. O **arquivo** encontra-se disponível em formato APK de 48,948 MBytes, no link: <https://drive.google.com/file/d/1wW6Px6SFlqoPLnXdoKVE5vGw2V4joSP0/view?usp=sharing>.

CONSTITUIÇÃO DO CARIOGAME. E, COMO JOGAR?

O Cariogame compreende 12 metáfases cromossômicas, sendo sete com alterações numéricas e cinco com alterações estruturais (Tabela 1).

Tabela 1.

Alterações cromossômicas presentes no Cariogame.

Alterações cromossômicas numéricas	Alterações cromossômicas estruturais
Trissomia de 21 (síndrome de Down)	Deleção 5p (Síndrome de Cri du Chat)
Trissomia do 18 (síndrome de Edwards)	Deleção 4p (Síndrome de Wolf-Hirschhorn)
Trissomia do 13 (síndrome de Patau)	Translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (Cromossomo Philadelphia)
Monossomia do X (Síndrome de Turner)	Translocação recíproca entre os cromossomos 8 e 14 (Linfoma de Burkitt)
XXY (Síndrome de Klinefelter)	Trissomia de 21 com translocação entre os cromossomos 14 e 21 (síndrome de Down)
Trissomia do X (síndrome do triplo X)	

As diferentes alterações cromossômicas têm entrada aleatória para a prática de cada estudante em prática, a partir do módulo escolhido que infere o tipo de alteração a estudar. Apresenta um fluxo de tela no qual cada uma apresenta uma etapa da atividade a ser realizada.

Etapas a seguir:

1. Ao abrir o aplicativo (jogo), tem-se acesso à tela de apresentação (Figura 1), onde há botões para saber sobre instruções do jogo, curiosidades da genética e optar por



Figura 1.

Tela de apresentação do Cariogame.

realizar a atividade com um áudio padrão do jogo, além de dar acesso à próxima tela,

para escolha do tipo de alteração cromossômica a ser estudada (Figura 2);



Figura 2. Tela de identificação do jogador e escolha do tipo de alteração cromossômica a ser estudada.

2. Em seguida, o aluno é levado à tela *Gameplay* que, de acordo com a escolha dele, pode ser com alteração numérica (Figura 3) ou alteração estrutural (Figura 4), para a ocorrência da montagem do cariótipo. Para tanto, os cromossomos embaralhados (como uma metáfase cromossômica) e em movimento devem ser arrastados um a um

para os locais destinados a eles no esquema padrão citogenético de organização do cariótipo (ao lado esquerdo). Esta configuração aplica-se aos dois tipos de alterações cromossômicas em atividade. Uma vez arrastado o cromossomo para o esquema, este pode retornar para a metáfase cromossômica, quantas vezes o aluno quiser;

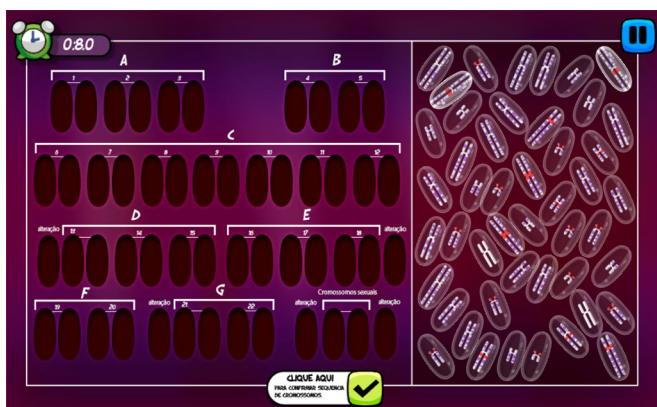


Figura 3. Tela *gameplay* com alteração cromossômica numérica para montagem do Cariótipo.



Figura 4. Tela *gameplay* com alteração cromossômica estrutural para montagem do Cariótipo.

3. Depois de realizada a montagem do cariótipo (Figura 5), o aluno verifica qual a alteração cromossômica e respectiva síndrome ou alteração genética foi observada e aperta o botão para prosseguir. Caso tenha montado corretamente o cariótipo, terá acesso à fase seguinte, caso contrário

terá que descobrir o erro de posição ou pareamento de cromossomo e corrigi-lo. Nesta tela há um botão de “ajuda”, que mostra quantos cromossomos estão postados erroneamente. O acesso à próxima tela só é possível após concluir esta montagem corretamente;

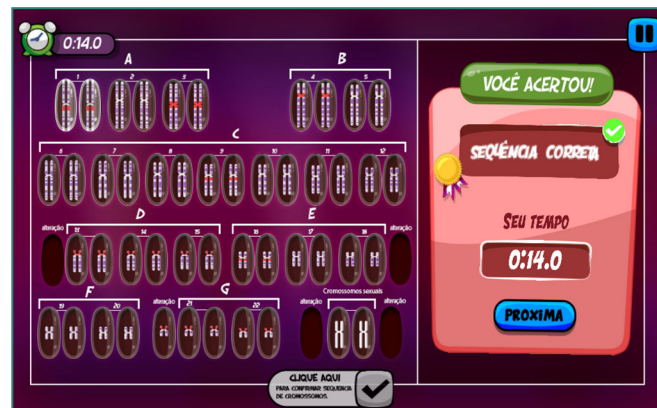


Figura 5.

Tela *gameplay* com alteração cromossômica numérica após montagem correta do Cariótipo em estudo.

4. Em seguida, o aluno passa para as telas *Quiz*. A primeira (Figura 6) corresponde à escolha da nomenclatura citogenética referente ao cariótipo montado. O fluxo de telas, nesta fase, é automático se a tarefa for cumprida corretamente, caso con-

trário, o estudante deverá escolher outra opção que seja a correta. A segunda tela *Quiz* (Figura 7) refere-se ao diagnóstico e corresponde à escolha da síndrome ou condição genética correspondente ao cariótipo montado;

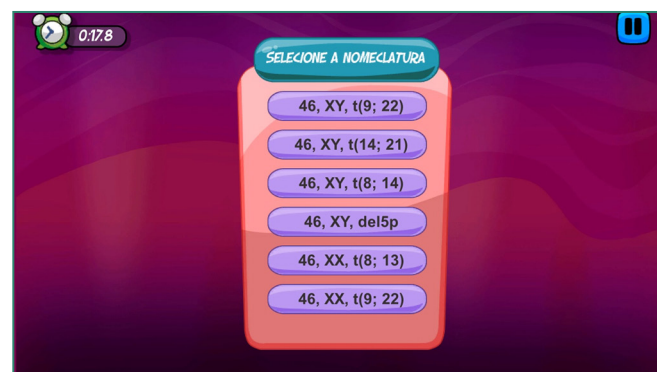


Figura 6.

Tela *quiz* para a escolha da nomenclatura citogenética do Cariótipo em estudo.



Figura 7.

Tela *quiz* para a escolha da síndrome ou condição genética do Cariótipo em estudo.

5. Finalmente, o aluno acessa a tela de fenótipos (Figura 8), quando então poderá escolher as principais características clínicas relacionadas ao diagnóstico encontrado. O jogo dispõe de uma lista dessas características e sinaliza ao aluno quantas delas deve marcar. À medida que se vai es-

colhendo os fenótipos, estes vão aparecendo ao redor da figura humana. Depois de concluída a tarefa, o aluno aciona o botão de término e automaticamente são mostrados quais das escolhas foram corretas (estarão em verde) e quais as erradas (estarão em vermelho).

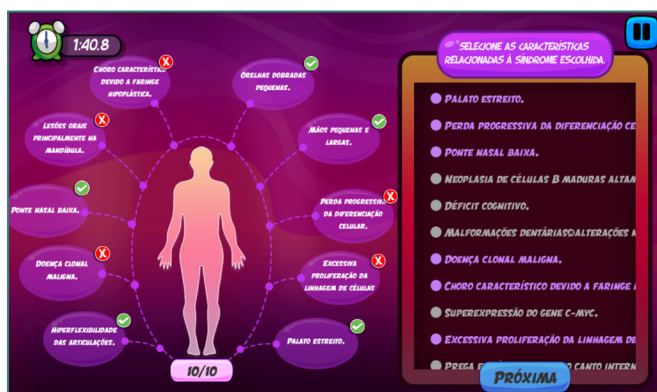


Figura 8.

Tela para a escolha dos fenótipos relacionados com a síndrome ou condição genética em estudo.

O sistema foi programado para pontuação e contabilização de tempo para finalizar a atividade, o que significa que, na fase de montagem do cariótipo, se o aluno ultrapassar 25 minutos, começa a perder pontos, assim como solicitar pedido de ajuda a partir da terceira vez. Nas demais fases cada escolha

errada também implicará perda de pontuação. Desse modo, o Cariogame é finalizada, mostrando ao aluno a tela de pontuação (Figura 9), na qual ele mesmo pode visualizar seu desempenho com relação ao tempo e aos pontos computados. Esta pontuação é utilizada como avaliação parcial na disciplina.



Figura 9.

Tela final mostrando o desempenho do acadêmico.

As doenças cromossômicas são aquelas que envolvem alterações nos cromossomos, tanto em seu número quanto na estrutura. O diagnóstico dessas doenças ocorre de forma clínica, com confirmação associada a exames genéticos que, nos casos apresentados, é a análise do Cariótipo. Desse modo, a utilização do Cariogame

em sala de aula configura-se um exercício divertido e incentivador ao ensino das principais alterações cromossômicas para a futura prática profissional dos acadêmicos que atuarão na área da saúde, uma vez que foi construído dentro de uma proposta tecnológica que se mostrou eficaz e de fácil aplicabilidade.

A VALIDAÇÃO DO CARIOGAME

Para colocar o sistema em produção foram realizados testes de usuários (SOMMERVILLE, 2014), para os quais são fornecidas entradas e conselhos para melhor utilização do sistema. Assim, o teste Alfa, foi feito, para o qual foram escolhidos cinco alunos aprovados na disciplina Genética Humana, para testar a funcionalidade do jogo. Já o teste Beta teve o objetivo de comparar as duas formas de montagem e análise do cariótipo (forma manual e o Cariogame). Para tanto, foi aplicado um questionário ao fim do teste, realizado com 100 alunos escolhidos aleatoriamente. As respostas dos questionários foram tabuladas e os dados foram trabalhados em estatística simples. Para realização dos testes, o projeto foi submetido à análise de

Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade do Estado do Amazonas, aprovado sob o parecer CAAE 61535916.2.0000.5016.

De modo geral, quanto à ordem do que são mais atrativos na estrutura e funcionalidade do Cariogame, 60% dos alunos apontaram a animação do jogo na tela de montagem do Cariótipo, seguida de 15% de poder associar o diagnóstico com as características fenotípicas, 10% tanto para os dispositivos de mudar de fase apenas quando se executa corretamente a tarefa, quanto para receber uma pontuação final para o desempenho e 5% de ter uma lista para escolha da nomenclatura citogenética e o diagnóstico. Com relação à comparação entre os dois recursos pedagógicos (forma manual e o Cariogame), a preferência pelo Cariogame se consolida na avaliação dos alunos conforme pode ser visto na Tabela 2.

Tabela 2.

Resultado da comparação entre os dois recursos pedagógicos pelos acadêmicos.

Questionamentos aos acadêmicos	Respostas		
	Forma Manual	Cariogame	As duas formas
Qual forma é mais interessante e dinâmica de realizar a montagem do cariótipo humano?	–	90%	10%
Você considera que acrescentou conhecimento sobre o assunto em questão, realizando a atividade com qual recurso pedagógico?	–	65%	35%
Qual forma de montagem e análise de cariótipo é mais divertida?	–	94%	6%
Qual forma de montagem e análise de cariótipo considera adequada ao nível acadêmico em que você se encontra?	–	73%	27%
Qual forma de montagem e análise de cariótipo despertou mais a sua atenção?	1,6%	91%	7,4%

A partir do momento que se utiliza esse tipo de ferramenta, forma-se uma base de professores que começa a pensar como melhorar a construção do conhecimento por meio de

um processo educacional inovador usando recursos tecnológicos (Figura 10), auxiliando a prática docente tão desafiadora que é o ensino da Genética.



Figura 10.

Acadêmicos em prática utilizando o Cariogame.

ANEXO 1

Cariótipo e as alterações cromossômicas numéricas e estruturais

A maioria de nossas células tem 46 cromossomos. Os cromossomos humanos são classificados de acordo com o tamanho e a morfologia, considerando em especial a posição do centrômero de cada par cromossômico (metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos). Assim, os 46 cromossomos são organizados em sete grupos que compreendem uma nomenclatura de A a G, incluindo o par de cromossomos sexuais XY, que é heteromórfico na nossa espécie (o cromossomo X pertence ao grupo C e o Y, ao grupo G). Cariótipo ou Cariograma é o conjunto de cromossomos de um indivíduo, característico da espécie, apresentado com imagens de cromossomos ordenados segundo essa classificação padrão, isto é, de acordo com o tamanho e a posição do centrômero de cada par cromossômico. O conjunto é denominado de Ideograma quando se realiza a representação diagramática da morfologia cromossômica.

A cariotipagem pela análise citogenética padrão envolve em geral uma cultura temporária de células, seguida do preparo de uma lâmina contendo tais células enriquecidas em uma fase específica da divisão celular, a metáfase. Durante o procedimento da técnica citogenética, a divisão celular é interrompida na fase de metáfase, na qual os cromossomos estão no máximo da compactação e podem ser identificados individualmente ao microscópio de luz. Após a preparação dessas lâminas com as metáfases, uma análise citogenética mais simples pode ser feita utilizando coloração convencional (que “pinta” por igual todo o cromossomo), para contagem e avaliação morfológica básica, com classificação dos cromossomos nos grupos acima mencionados de A-G. As técnicas citogenéticas, baseadas em colorações que produzem bandas ao longo de todo o cromossomo, permitem a identificação precisa de cada cromossomo, bem como a análise da estrutura de cada cromossomo pela presença e posicionamento de cada banda, sempre em comparação com o padrão normal. Uma das técnicas mais utilizadas é o bandeamento G, método de análise citogenética, rotineiramente usado nos laboratórios. Tal técnica produz bandas escuras e claras alteradas que permi-

tem a identificação de cada par cromossômico e avaliação de sua estrutura.

A estabilidade do número e da estrutura dos cromossomos são fundamentais para a expressão apropriada do genoma. Sendo assim, em geral, a ocorrência de alterações cromossômicas está associada a manifestações clínicas. As alterações cromossômicas numéricas correspondem ao acréscimo ou à perda de um ou mais cromossomos (aneuploidias). Dentre estas, as alterações numéricas de maior incidência e compatíveis com gestações a termo afetam os cromossomos autossômicos 13, 18, 21 e os cromossomos sexuais (X e Y) e, na maior parte destes casos, são trissomias (presença de um cópia adicional do cromossomo). As alterações na estrutura dos cromossomos podem ser balanceadas, ou seja, sem perda nem ganho de material genético, ou não balanceadas; estas últimas comumente acarretam consequências clínicas. Os principais tipos de alterações estruturais não balanceadas são:

- a) **Deleção**, perda de um segmento genômico;
- b) **Duplicação**, segmento genômico presente em três cópias;
- c) **Isocromossomos**, deleção de um dos braços cromossômicos e duplicação do outro.

As alterações estruturais balanceadas são:

- a) **Inversão**, duas quebras no mesmo cromossomo com posterior ligação dos segmentos genômicos de forma invertida;
- b) **Translocação**, troca de segmentos genômicos entre dois cromossomos.

A ocorrência de uma determinada alteração cromossômica pode resultar na manifestação de um conjunto de alterações fenotípicas congênitas, como malformações, atraso de desenvolvimento e deficiência intelectual. Algumas alterações cromossômicas levam a malformações tão graves que são incompatíveis com a vida, ocasionando abortamentos espontâneos ou óbito nos primeiros meses de vida. A investigação cromossômica está indicada como exame genético diagnóstico em casos de malformações congênitas, problemas precoces de crescimento e desenvolvimento, abortamentos múltiplos, natimortos e morte neonatal, infertilidade, história familiar de alterações cromossômicas, gestação em mulheres com idade avançada e em tumores (NUSSBAUM et al., 2016).

AGRADECIMENTOS

À Universidade do Estado do Amazonas - UEA; Ao Laboratório Samsung Ocean e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas – FAPEAM.

REFERÊNCIAS

BORGES-OSÓRIO, M. R. e ROBINSON. *Genética Humana*. 3º ed. Porto Alegre: Artmed, 2013, 776p.

MALUF, S.W., RIEGEL, M., SCHINZEL, A. *Citogenética Humana*. Porto Alegre, Artmed. 2011, 336p.

NUSSBAUM, R. M.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. *Thompson & Thompson Genética Médica*. 8º ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016, 546p.

SOMMERVILLE, I. *Engenharia de Software*. 9º ed. Pearson, 2014, 544p.

