

# Metodologias ativas sobre os aspectos moleculares do câncer



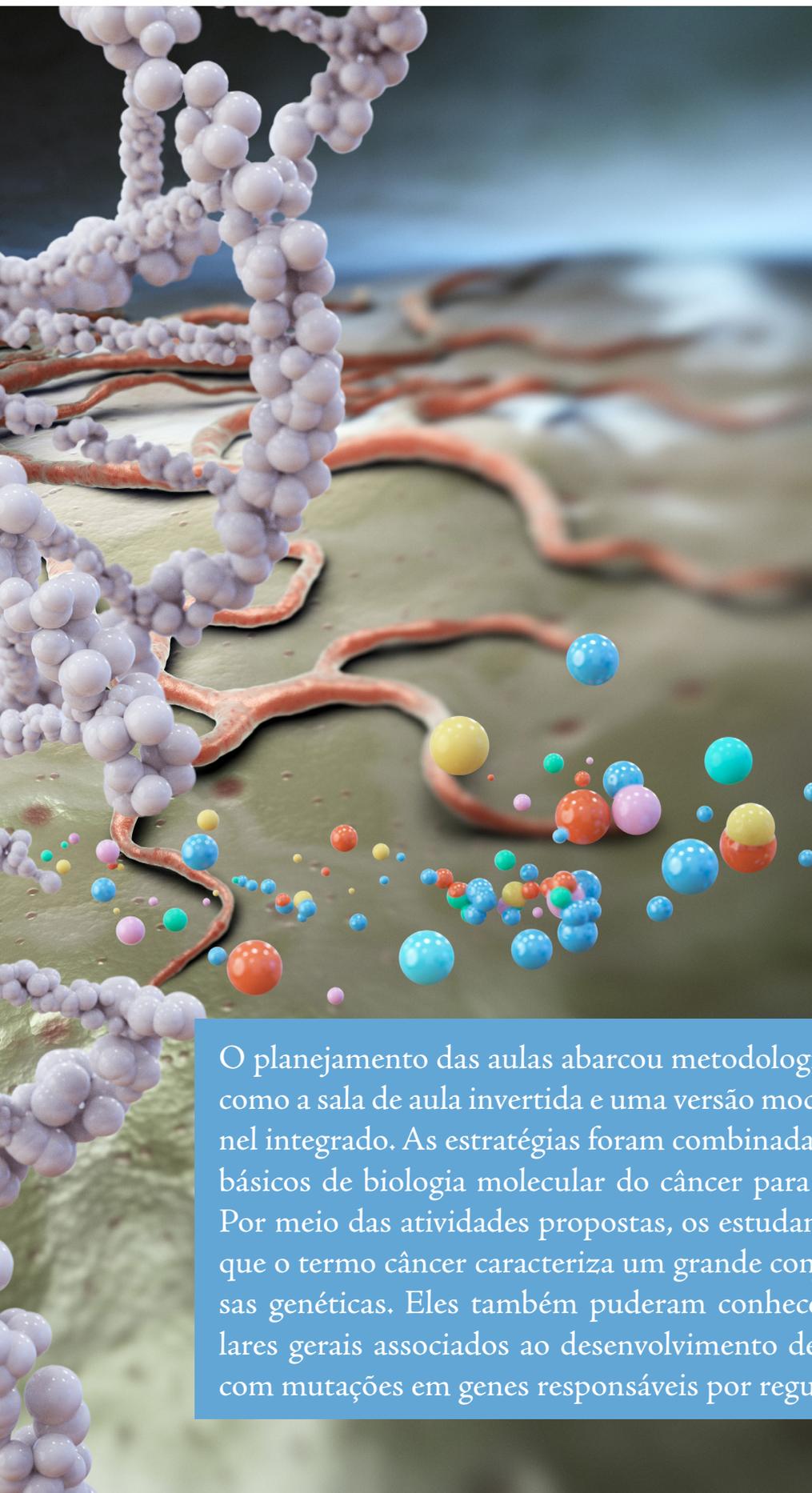
Fernanda Thomaz<sup>1</sup>, Luana Hallai<sup>1</sup>, Amanda Magalhães<sup>2</sup>,  
Rodrigo Venturoso Mendes da Silveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduandas do Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

<sup>2</sup> Escola Móbil

Autor para correspondência - rodrigo.mendes@escolamobile.com.br

**Palavras-chave:** câncer, metodologias ativas, biologia molecular, aula invertida, painel integrado, ensino médio



O planejamento das aulas abarcou metodologias ativas de aprendizagem, como a sala de aula invertida e uma versão modificada da dinâmica de painel integrado. As estratégias foram combinadas para o ensino de aspectos básicos de biologia molecular do câncer para turmas do Ensino Médio. Por meio das atividades propostas, os estudantes puderam compreender que o termo câncer caracteriza um grande conjunto de doenças com causas genéticas. Eles também puderam conhecer os mecanismos moleculares gerais associados ao desenvolvimento de tumores, relacionando-os com mutações em genes responsáveis por regular a multiplicação celular.

## Contexto e Objetivos

Esse relato tem como objetivo descrever uma sequência didática baseada nos princípios de metodologias ativas como a sala de aula invertida e a aprendizagem por pares. Ambas as estratégias são consideradas metodologias ativas de aprendizagem, pois o planejamento da aula coloca a experiência do aluno como central e o professor, como um facilitador. Outra metodologia ativa da sequência consiste em uma adaptação da dinâmica de painel integrado, pensada para alunos do Ensino Médio. As aulas foram implementadas em 4 turmas de 40 alunos do 1º ano de uma escola particular localizada na cidade de São Paulo (SP).

A metodologia da sala de aula invertida, em inglês conhecida como *Flipped Classroom* ou *Flipped Learning* ([flippedlearning.org](http://flippedlearning.org)), ganhou maior repercussão a partir de 2007 nos Estados Unidos. Os professores Jonathan Bergman, Karl Fisch e Aaron Sams, pioneiros nessa abordagem, estrategicamente inverteram a lógica tradicional da sala de aula, na qual o professor prepara uma exposição em formato de palestra e os alunos escutam, tentando apreender passivamente o máximo possível da fala do professor. Na sala de aula invertida, não há a exposição do professor. Os alunos, ocupam o papel central na aprendizagem e devem interagir com materiais introdutórios, estudando os conteúdos previamente em casa, de forma que a aula presencial possa ser aproveitada para aprofundar conhecimentos por meio de tarefas, exercícios, debates, projetos etc.

Uma das propostas da sala de aula invertida é a utilização das TIC's (Tecnologias da Informação e Comunicação) como facilitadoras do processo de ensino e aprendizagem. Para as aulas descritas, neste trabalho, propusemos como lição de casa prévia que os alunos assistissem de dois vídeos curtos disponíveis na plataforma *YouTube*. Os vídeos serviram como introdução à temática da biologia molecular do câncer, assim como forneceram conceitos essenciais que depois foram aplicados em sala. Depois de assistirem aos vídeos,

os alunos deveriam responder a perguntas em um formulário *online* como preparação para a aula presencial.

Uma outra estratégia utilizada foi o painel integrado, considerada uma variante das técnicas *Phillips 66* ou da *Jigsaw* ([jigsaw.org](http://jigsaw.org)). A metodologia consiste em dividir a sala de aula em pequenos grupos para discussão: a) - Cada grupo tem a incumbência de ler um texto distinto dos demais grupos, com total e profundo conhecimento dele, como um especialista. Cada especialista deve anotar as principais ideias e conclusões acerca do texto lido após as discussões com seu próprio grupo. b) - Os grupos então são reorganizados, e cada novo grupo deve conter um especialista de cada um dos textos lidos. c) - Por fim, os membros desses novos grupos devem compartilhar as discussões a respeito de suas leituras. d) - Com o término da dinâmica, todos na sala de aula conhecem as principais ideias e conclusões de cada um dos textos devido às explicações dos colegas. Uma tarefa final ou produto do grupo pode ser proposto.

A metodologia do painel integrado proporciona uma interdependência positiva entre os alunos, que é obtida por meio das leituras e das discussões de cada grupo que, como peças de um quebra-cabeça, se juntam para formar algo mais complexo. O painel integrado das aulas deste trabalho foi adaptado para ser realizado sem a formação de grupos de especialistas e rearranjo dos grupos após a leitura dos textos. Baseando-se nessas metodologias e trabalhando objetivos de aprendizagem conceituais, espera-se que os estudantes sejam capazes de:

1. caracterizar o câncer como um conjunto de diferentes doenças com causas genéticas, mas que não são necessariamente hereditárias;
2. relacionar o desenvolvimento de tumores com mutações em genes responsáveis por regular a multiplicação celular;
3. compreender a relação entre o mecanismo de ação de oncogenes e genes supressores de tumor e o desenvolvimento de um tumor.

Esses três objetivos de aprendizagem foram propostos para o fim do módulo de Genética, quando os alunos já passaram por sequências didáticas relativas à genética clássica e à biologia molecular, tendo assim familiaridade com termos e conceitos essenciais para a compreensão de tópicos em biologia molecular do câncer. Além disso, esperávamos que os alunos, por meio dessas atividades, pudessem exercitar a comunicação oral, o trabalho em equipe, a leitura de diferentes textos e a síntese de informações obtidas a partir das leituras.

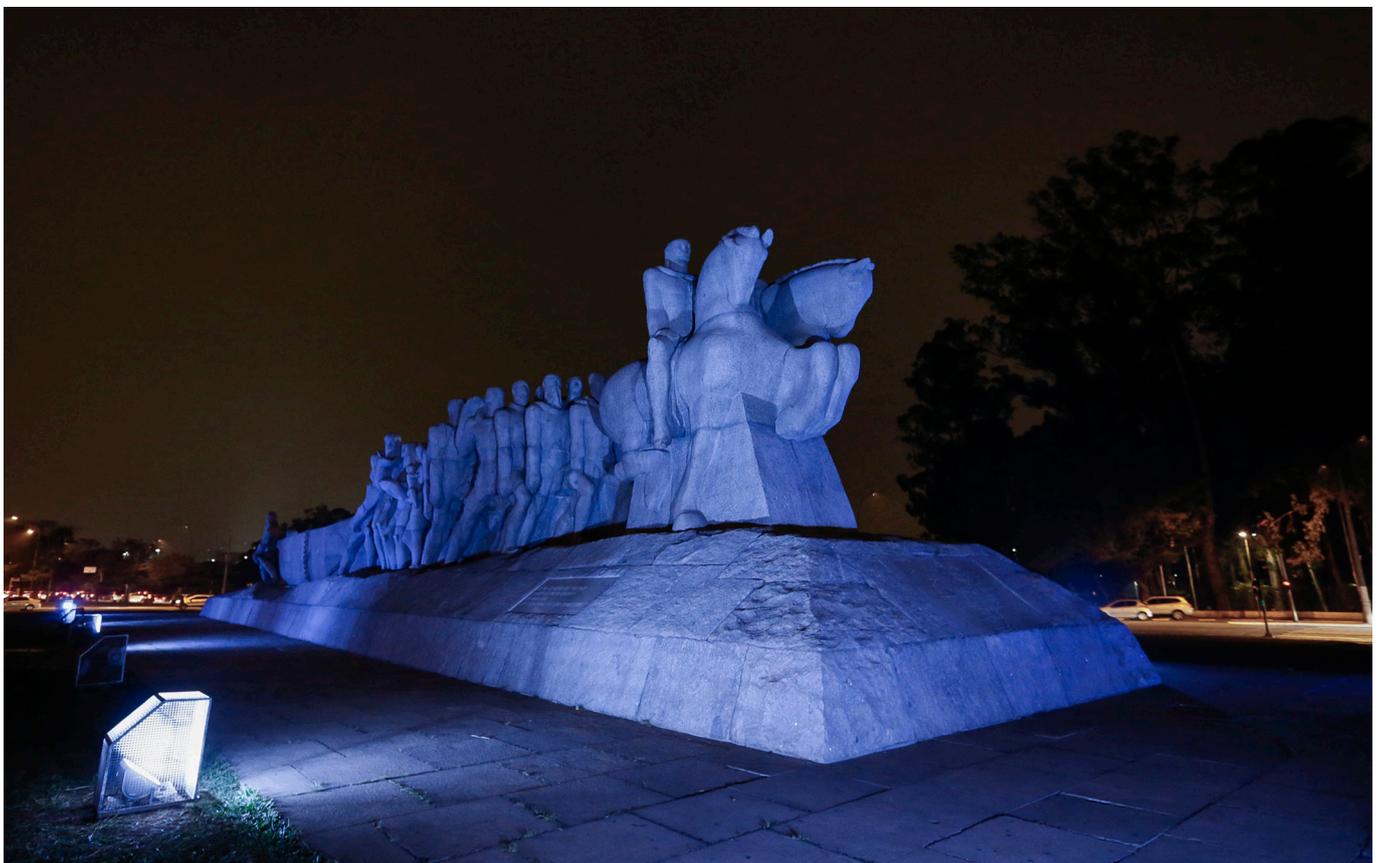
## 1ª Etapa Motivação para a lição de casa

Ao final de uma primeira aula que não abordava o tema, foram projetadas imagens de monumentos da cidade de São Paulo com a iluminação rosa e com a iluminação azul feitas especialmente para as campanhas referentes ao “Outubro Rosa” e ao “Novembro Azul”. A partir dessas imagens, foram feitas algumas perguntas para a classe, estabelecen-

do uma conversa de acordo com as respostas dos alunos. As perguntas orientadoras foram: Por que deixaram o monumento assim? O que representa a iluminação rosa e a azul nesses monumentos? Qual o significado dessas campanhas?

A intenção era levar os alunos a refletirem sobre a importância e o significado das campanhas de prevenção do câncer de mama e do câncer de próstata, respectivamente. As campanhas são pautadas no diagnóstico precoce dessas doenças, realizado por meio de exames como, por exemplo, a mamografia e o teste de PSA (sigla para *Prostate-Specific Antigen*). Por fim, os alunos foram informados sobre as próximas aulas, quando seriam trabalhados conteúdos sobre câncer e, por isso, eles deveriam realizar a lição de casa como forma de preparação para as atividades que seriam desenvolvidas, proporcionando uma base conceitual comum sobre o tema.

As campanhas analisadas a partir das imagens dos monumentos foram selecionadas para engajar os alunos na lição de casa para a aula seguinte. Dessa forma, buscamos contextualizar a temática que seria introduzida.





## 2ª Etapa Estudar previamente

A partir das ideias da metodologia de sala de aula invertida, a lição de casa proposta aos alunos caracterizou-se como um estudo prévio, já que deveria ser realizada antes da primeira aula sobre câncer. Dessa forma, os estudantes que fizeram a lição de casa puderam extrair informações dos materiais disponibilizados de forma mais autônoma, entrando em contato com novos conceitos e questões para reflexão.

Foi solicitado que os alunos assistissem a dois vídeos, “Be-a-bá do câncer” (<https://www.youtube.com/watch?v=8Ej4DnDG44w>) e “Câncer pode ser herdado?” (<https://www.youtube.com/watch?v=uz1PTI3R3fU>), ambos produzidos pelo Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo. Os vídeos apresentam curta duração - 4’20” e 1’40”, respectivamente. Além disso, podem ser assistidos

diversas vezes, pausados e retomados em outros momentos de estudo. Os conceitos básicos sobre o tema são apresentados nos vídeos e foram utilizados nas atividades seguintes.

Enquanto os estudantes assistiam aos vídeos, eles deveriam anotar em seu caderno as respostas para algumas questões:

1. O que é câncer?
2. Qual é a característica que todas essas doenças apresentam em comum?
3. Qual é a diferença entre tumor benigno, tumor maligno, metástase e câncer?
4. Quais genes estão ativados no desenvolvimento do câncer?
5. Quais genes estão desativados no desenvolvimento do câncer?
6. O câncer é uma doença hereditária?

As perguntas funcionaram como questões orientadoras, ou seja, tinham a intenção de direcionar o olhar do aluno para os conteúdos mais relevantes que seriam utilizados na sequência didática.

Após assistir ao vídeo, ainda como lição de casa, os alunos deveriam preencher um questionário *online* do tipo “Formulário Google”. O objetivo dessas questões era avaliar os conhecimentos construídos pelos alunos após os vídeos, funcionando como um sensor de possíveis pontos fracos e fortes na compreensão do conteúdo proposto para ser trabalhado em sala de aula:

1. Êmile e sua família assistem juntos ao filme “*A Culpa é das Estrelas*”, uma história baseada no livro de mesmo nome do autor John Green. Após o filme, os membros da família começam a conversar sobre a doença da protagonista, Hazel Grace. Com qual membro da família de Êmile você concorda?

**Mãe:** – Se a Hazel tivesse filhos, eles também sofreriam com o mesmo tipo de câncer, já que é uma doença herdável que provoca alterações no DNA.

**Pai:** – Inclusive, os filhos de Hazel teriam o mesmo câncer que ela, já que as mutações que causam cânceres só ocorrem em células reprodutivas.

**Êmile:** – Eu discordo de vocês, pois os filhos de Hazel não necessariamente teriam câncer. Essa doença não é uma doença herdável e as mutações que causam cânceres ocorrem somente em células do corpo chamadas de somáticas.

**Irmã de Êmile:** – O câncer é uma doença genética que se origina de células com mutações no DNA e pode ser herdável ou não, então os filhos de Hazel poderiam não ser afetados.

2. Assinale verdadeiro ou falso para cada uma das afirmações abaixo:

Na maioria das vezes, as células podem detectar mutações ou danos no DNA e corrigi-los ou se autodestruir.

Quando as células de um tumor se espalham para outros tecidos e órgãos, dizemos que ele produziu metástase.

As células tumorais respondem aos sinais de controle do ciclo de vida celular como qualquer outra célula do corpo.

Tumores benignos são capazes de invadir tecidos vizinhos, criando tumores secundários.

O problema causado pelo câncer é que ele pode levar à perda de função de órgãos e tecidos importantes para o funcionamento normal do organismo.

Alelos mutados podem ser herdados e aumentar a predisposição ao desenvolvimento de certos tipos de cânceres.

A maioria dos casos de câncer é hereditário.

Todo câncer é uma doença provocada por alterações nos genes.

Além disso, inserimos um espaço para que os alunos enviassem suas dúvidas em um campo específico para esse fim no formulário.

## 3ª Etapa Corrigir a lição de casa

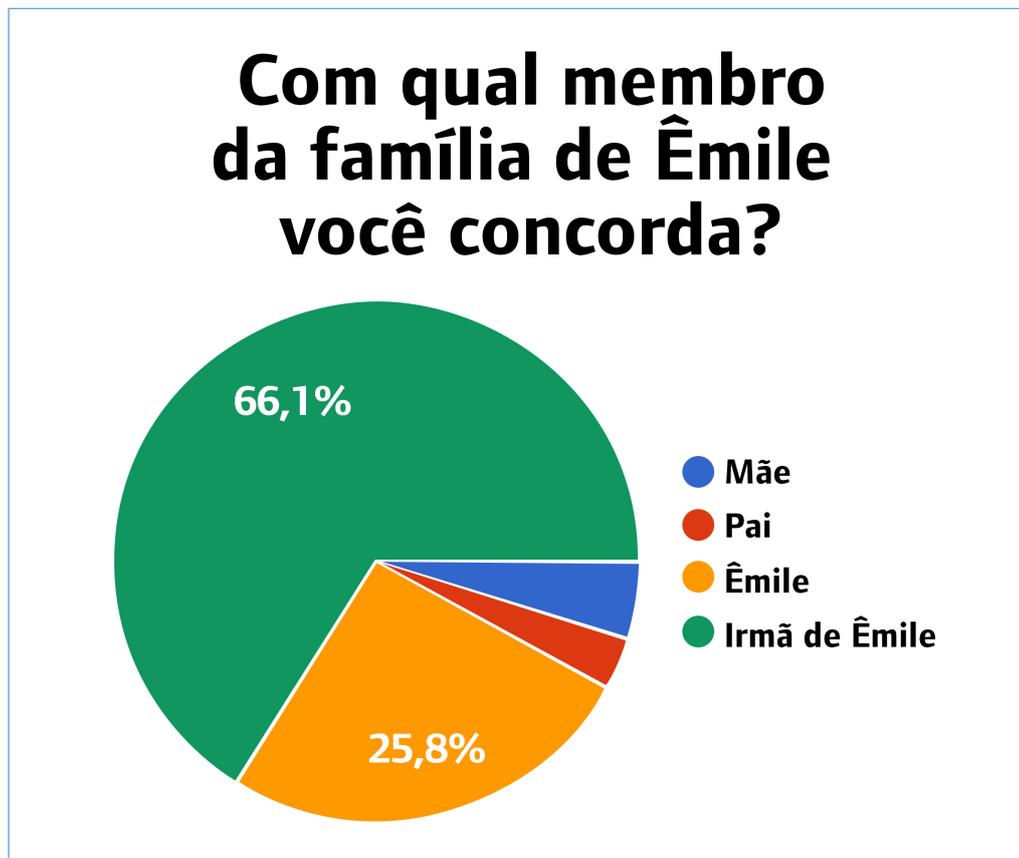
Na aula seguinte, foram exibidos por meio do *data show* os resultados das questões, ressaltando os principais erros e acertos. Para as questões em que houve uma maior divergência sobre qual seria a resposta correta, foi solicitado que alguns estudantes se dispusessem a argumentar a favor de uma ou outra resposta. A intenção era fazer com que a sala toda chegasse a uma conclusão comum, cabendo à professora somente o papel de mediar a discussão.

No caso da questão 1, a maioria dos estudantes respondeu corretamente: a certa é a da “irmã de Êmile”. Foi solicitado então que as demais falas dos personagens da família de Êmile fossem corrigidas oralmente pelos alunos numa discussão construída com a sala toda.

Já em relação à questão 2, a grande maioria dos estudantes respondeu corretamente, portanto não foi feito um momento de argumentação coletiva, pois se entendeu que as respostas corretas eram consenso na sala de aula e somente um gabarito já foi suficiente.

Porém, se os resultados fossem diferentes, teria sido interessante pedir aos alunos que

argumentassem sobre suas respostas, construindo uma resolução final coletiva.



**Figura 1.** Distribuição das respostas para a questão 1 da lição de casa.

## 4ª Etapa Ler e compartilhar em grupo

Enfim, a proposta da atividade de painel integrado adaptado foi apresentada aos alunos com o auxílio da projeção de uma apresentação de *slides*. A adaptação da dinâmica proposta consistiu em não formar os grupos de especialistas com posterior reconfiguração dos grupos, uma forma de diminuir o tempo de duração da atividade. Os alunos se agruparam em trios, foi entregue a cada estudante um conjunto com os seis textos que fazem parte do painel integrado. Cada aluno de um trio deveria escolher dois textos distintos para ler e se preparar para explicar os principais pontos para os demais do trio.

Os textos utilizados na dinâmica são de autoria da equipe, que escolheu o modelo de narração de relatos de personagens fictícios (com exceção da atriz Angelina Jolie) como forma de aproximar o tema da realidade e, assim, obter maior interesse e engajamento dos alunos na sua leitura e discussão. Os textos trouxeram não só aspectos técnicos da biologia molecular do câncer, como também aspectos sociais (como a questão do letramento no caso de Seu Zé, o pintor), e dilemas pessoais (como a decisão de Angelina Jolie por fazer a mastectomia preventiva). A construção dos relatos tentou abordar um pouco da diversidade relacionada ao gênero, idade e classe social das personagens, às mutações nos genes associados ao desenvolvimento de câncer, ao local do desenvolvimento do tumor, ao exame diagnóstico e formas de tratamento, como forma de evidenciar que o câncer não é uma doença, mas sim um conjunto de doenças com causas genéticas.

## Caso 1 - Maria de Lourdes, a advogada

Maria de Lourdes, uma advogada, sempre foi muito preocupada e cuidadosa com sua saúde, realizava os exames de rotina e ia ao médico com regularidade. Até que, aos 52 anos, foi surpreendida ao ver o resultado de um de seus exames, o Papanicolau, que consiste em colher células do colo do útero para serem analisadas em laboratório em busca de lesões ou infecções. O resultado indicava que as células do colo do útero de Maria possuíam alterações e, após alguns exames mais detalhados, o médico concluiu que se tratava de um tumor no colo do útero causado por uma infecção de HPV (Vírus do Papiloma Humano). O câncer estava em estágio inicial e graças ao hábito de Maria de ir ao ginecologista anualmente, o diagnóstico foi precoce e as chances de cura eram altas.

O médico explicou para Maria que provavelmente ela contraiu o vírus quando teve contato sexual com alguém infectado anos antes. Existem mais de 100 tipos de HPV que infectam seres humanos, sendo muito comuns e geralmente responsáveis por verrugas inofensivas em várias partes do corpo, porém o vírus presente nas células de Maria era especificamente o do tipo 16 que, junto com o tipo 18, são os responsáveis por cerca de 95% dos casos de câncer no colo do útero.

Teste genéticos também indicaram que o gene *TP53*, localizado no cromossomo 17, estava mutado para ambos os alelos. O gene *TP53* codifica a proteína p53, composta por 393 aminoácidos, que é responsável por controlar o ciclo celular e levar a célula à morte quando surgem erros no DNA. Nenhuma quantidade de p53 funcional foi detectada nas células tumorais de Maria e, dessa forma, não foi possível induzir a célula alterada à morte, possibilitando que células com erros se multiplicassem descontroladamente.

Após um procedimento cirúrgico para retirada do tumor, a mulher passou por radioterapia e atualmente é considerada curada do câncer, porém continua portadora de HPV e precisa passar a cada 6 meses por exames para garantir que a doença não volte a se manifestar. Maria é somente uma entre cerca de 530 mil mulheres que são diagnosticadas com câncer de colo do útero no mundo a cada ano. Esse tipo de câncer é responsável por cerca de 265 mil mortes anualmente, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres no mundo. A taxa de mortalidade é tão alta porque a doença é muito silenciosa, normalmente apresentando sintomas somente em estágios mais avançados da doença.

A melhor forma de se prevenir contra o câncer de colo de útero é utilizar camisinha em qualquer tipo de contato sexual, mesmo que sejam usados outros métodos contraceptivos, como tratamento hormonal, que no caso não previne a infecção por HPV. Ainda assim, são necessárias visitas regulares ao ginecologista, que poderá identificar a infecção por meio de exames, como o Papanicolau. Para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 11 a 14 anos, o Sistema Único de Saúde (o SUS) oferece gratuitamente vacinação contra o HPV, que ocorre em duas doses com um intervalo de 6 meses entre elas. A vacina deve ser tomada antes do início da vida sexual e, portanto, antes da exposição ao vírus.

## Caso 2 - Angelina Jolie, a atriz

Em 2013, a atriz Angelina Jolie, na época com 37 anos, declarou publicamente ter um defeito no gene chamado *BRCA1*. Sua mãe, falecida aos 56 anos por conta de um tumor no ovário, também possuía o gene defeituoso, assim como a avó e tia de Angelina, que também faleceram precocemente com esse câncer. Os médicos disseram que a atriz tinha cerca de 87% de chance de desenvolver um câncer de mama e 50% de chance de desenvolver um câncer no ovário.

O *BRCA1* e *BRCA2* são genes que participam de importantes processos de reparo do DNA e regulação do ciclo de vida celular, de modo que evitam que células com muitas lesões no DNA se multipliquem e gerem um tumor. Assim, quando estes genes perdem sua função, eles não param o ciclo celular e não estimulam o sistema de reparo e a morte celular, provocando o desenvolvimento do tumor.

O *BRCA1* localiza-se no cromossomo 17 e codifica uma proteína com 1.863 aminoácidos, enquanto o *BRCA2* está situado no cromossomo 13 e codifica uma proteína com 3.428 aminoácidos. O tumor pode se desenvolver quando um dos dois genes perde a função em seus dois alelos. A mutação de um dos alelos pode ser herdada de um dos pais e o segundo evento de mutação, em geral, ocorre em alguma célula somática do indivíduo, ou, em outros casos, quando ocorrem dois eventos de mutações nas células somáticas. Para detectar mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, é feito um teste de identificação de mutações no DNA utilizando-se da saliva ou do sangue do paciente. O teste é caro no Brasil, custando até R\$ 7 mil, e ainda não é feito pelo SUS (o Sistema Único de Saúde), apesar da proposta do Projeto de Lei nº 6.262/2013 para a sua inclusão entre os exames gratuitamente oferecidos à população.

Existem vários fatores de risco que influenciam o desenvolvimento do câncer de mama. Entre eles, temos fatores ambientais, hormônios, sedentarismo, obesidade e a idade de menopausa. Outro fator de risco é o histórico familiar, sendo que cerca de 10 a 15% das mulheres que desenvolvem câncer de mama têm este tumor como consequência da herança, do pai ou da mãe, de um alelo *BRCA1* mutado: *"Quando soube que essa era minha realidade, decidi ser proativa e minimizar o risco o quanto podia. Tomei a decisão de realizar uma dupla mastectomia preventiva"*, diz a atriz. *"Pessoalmente não me sinto menos mulher. Me sinto mais forte e tomei uma decisão importante que não diminui em nada minha feminilidade"*, completa.

Ela optou pela mastectomia profilática bilateral, em que é retirada toda a glândula mamária, mas poupada a pele e mamilo, e colocada prótese. Esta intervenção cirúrgica diminui em até 90% o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Outras opções seriam a terapia hormonal e a realização de mamografia anual para as mulheres a partir dos 40 anos de idade e, a cada 6 meses, para mulheres com histórico familiar de câncer de mama, visando o diagnóstico precoce e a redução da mortalidade. Vale ressaltar que o câncer de mama não atinge exclusivamente mulheres, apesar de ser muito raro em homens, que representam apenas 1% do total de casos de câncer de mama.

## Caso 3 – Seu Zé, o pintor

Considerado por todos na pequena cidade de Duas Barras, no interior do Rio de Janeiro, um excelente pintor, José Pereira ou “seu Zé Pintor” lida no dia a dia com tintas, solventes, vernizes e removedores. Analfabeto, Seu Zé nunca leu os rótulos dos produtos que utilizava e acreditava que não era necessário lê-los, pois aprendeu na prática como fazer um bom serviço.

Em março de 2012, seu Zé Pintor, então com 62 anos, foi ao pronto socorro após passar mais de dois meses com tosse, dor no peito e falta de ar. Com um exame de raio-X, o médico fez o diagnóstico da doença: câncer de pulmão, já em estágio avançado. Seu Zé e sua família, além de preocupados, ficaram surpresos, já que ninguém na família era fumante ou tinha histórico de câncer de pulmão.

Exames genéticos revelaram que as células tumorais de José apresentavam uma mutação em um dos alelos do gene *EGFR*, localizado no cromossomo 17, codificador de uma proteína de 1.210 aminoácidos e de papel fundamental para estimular a multiplicação celular. Essa mutação está relacionada a 85% dos casos de câncer de pulmão e leva a uma aceleração muito expressiva da multiplicação celular, da capacidade de invasão, da angiogênese e da resistência à quimioterapia e à radioterapia.

A alteração nesse gene ocorreu inicialmente em uma única célula do pulmão, que, ao se multiplicar, passou esse alelo com a mutação para as células-filhas, que também se reproduziram, levando à formação do tumor. Como a multiplicação celular passou a apresentar uma alta velocidade, novos erros na duplicação do DNA se acumularam. Os médicos supõem que a mutação sofrida no gene *EGFR* tenha sido causada pela inalação prolongada de componentes voláteis tóxicos presentes nos produtos que o pintor utilizou sem a devida proteção nos mais de 40 anos de profissão.

Seu Zé passou por uma cirurgia para remover o tumor, além de um tratamento molecular alvo-específico em vez de quimioterapia e foi considerado curado. Seus ajudantes, Antônio e Inácio, então com 19 e 22 anos, respectivamente, passaram a ser mais atentos aos rótulos dos produtos que manuseiam e a utilizar equipamentos de proteção, como luvas e máscaras, evitando o contato com a pele e a inalação dessas substâncias perigosas.

## Caso 4 – Melissa Silva, a modelo

Melissa Silva, nascida no interior do estado de Minas Gerais, veio para São Paulo aos 14 em busca do sonho de ser modelo. Neste ano, ela comemora 12 anos de carreira, já fez inúmeros trabalhos como modelo para revistas internacionais e ficou conhecida por sua pele bronzeada.

Para manter o bronzeado ao longo dos últimos anos, Melissa passava semanalmente por sessões de bronzeamento artificial. Os equipamentos para bronzeamento funcionam por meio de luzes que emitem raios UV-A que atingem a pele da pessoa, estimulando a produção de melanina. Os resultados sempre foram ótimos e a modelo sempre saía satisfeita das sessões. Porém, nos últimos tempos, Melissa percebeu uma pequena mancha acastanhada e irregular em seu braço esquerdo, que coçava muito e aumentava de tamanho gradativamente. Um pouco apreensiva, ela resolveu procurar um dermatologista que, após alguns exames dermatológicos, concluiu que a mancha era um melanoma, um tipo de câncer de pele que tem origem nas células produtoras de melanina.

No caso de Melissa, exames genéticos indicaram que as células do câncer possuíam uma mutação em um único alelo do gene *BRAF*, localizado no cromossomo 7, que codifica B-raf, uma proteína com 766 aminoácidos. Com a mutação, a função da proteína, que é de auxiliar a célula na divisão celular, foi potencializada, levando a uma rápida multiplicação celular. A mutação nesse alelo, ocorreu inicialmente em uma única célula da pele de Melissa, que, ao proliferar, passou essa alteração para as células-filhas, levando à formação do tumor. Como a multiplicação celular estava muito acelerada, erros na duplicação do DNA não eram corrigidos e novas mutações ocorreram na massa tumoral.

Os médicos acreditam que a mutação no gene *BRAF* foi causada pela exposição inadequada e excessiva aos raios UV, decorrente das frequentes sessões de bronzeamento que a modelo realizou. Melissa passou por uma cirurgia para remoção do tumor, além de quimioterapia e é considerada curada da doença. Agora, a modelo se dedica a conscientizar outras colegas de trabalho, que, como ela, se submeteram a repetidas sessões de bronzeamento artificial e, portanto, estão expostas a um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de pele. O melanoma é somente um dos muitos tipos de câncer de pele, porém é o mais perigoso e com grande potencial de gerar metástases.

O que Melissa não sabia, é que, desde 2009, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) proibiu o uso de câmaras de bronzeamento para fins estéticos no Brasil, sendo permitido somente para fins médicos e odontológicos. A medida é amparada por pesquisas realizadas pela IARC (Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer), que constatou que o uso de câmaras de bronzeamento com alta frequência, por pessoas de até 35 anos, pode aumentar em até 75% a chance de desenvolvimento de melanoma.

Como os outros tipos de câncer de pele, o melanoma pode ser prevenido evitando-se a exposição aos raios UV, seja nas câmaras de bronzeamento ou os provenientes da luz solar. Por isso é importante evitar exposição ao sol no horário das 10h às 16h, quando os raios são mais intensos. É importantíssimo aplicar na pele, antes de se expor ao sol, protetor solar com fator de proteção 15, no mínimo. Pessoas de pele e cabelos mais claros devem ter cuidado dobrado, pois fazem parte de um grupo com maior risco de sofrer queimaduras e alterações na pele.

## Caso 5 – Miguel Ribeiro, a criança

Larissa e Augusto são típicos pais-coruja, acabaram de ter seu primeiro filho, Miguel, e adoram tirar fotos para o Instagram do bebê. Após postarem uma foto com um forte flash do aniversário de 1 ano do bebê, receberam um comentário assustador de uma seguidora: *“Olá, notem que uma das pupilas do Miguel, sob o flash, apresenta uma mancha branca, como a de gatos, e não vermelha como seria o esperado devido à presença de vasos sanguíneos. Sugiro que levem o Miguel a um oftalmologista”*. Preocupada, Larissa pesquisa na internet e descobre que a seguidora estava certa sobre a mancha da pupila e o fenômeno é chamado de leucocoria.

Miguel então passa por inúmeros exames, como um exame de fundo de olho, que revela o diagnóstico: o bebê tinha retinoblastoma no olho esquerdo, um tumor capaz de fazer metástase que se desenvolve na retina. O médico informou que o diagnóstico precoce do retinoblastoma é pré-requisito básico para o sucesso do tratamento e que Miguel poderia ter uma visão saudável no futuro.

Exames genéticos indicam que o retinoblastoma da criança é portador de mutações em ambos os alelos do gene *RB1*, localizado no cromossomo 13 e que normalmente codifica uma proteína com 1.594 aminoácidos, responsável por regular a morte de células com alterações em qualquer quantidade. O médico da família explicou que, no caso de Miguel, provavelmente ele herdou um alelo mutado de um de seus pais e o outro alelo sofreu uma mutação espontânea, sem motivo ou causa aparente. Assim, sem ser capaz de produzir qualquer quantidade dessa proteína reguladora, as células mutadas se reproduzem descontroladamente, gerando células filhas que também carregam as mutações o que culmina no desenvolvimento do retinoblastoma.

Miguel, então com apenas dezoito meses de vida, passou por quimioterapia e cirurgia oftalmológica a laser com sucesso e foi considerado curado do câncer. Ele, felizmente, teve o globo ocular e visão preservados, o que nem sempre é realidade para outras crianças com esse tipo de câncer.

Apesar de o retinoblastoma ser um tumor pediátrico, ocorre raramente em jovens adultos, mas em parte dos casos não há ligação com mutações herdadas e sim com mutações espontâneas em células somáticas que ocorrem ao acaso em ambos os alelos do gene.

## Caso 6 – João de Oliveira, o comerciante

Fumante há mais de 25 anos, João de Oliveira, um pequeno comerciante de Goiânia, colocou um cigarro na boca pela primeira vez aos 15 em uma rodinha de amigos da rua. Seu pai foi fumante a vida inteira e nunca teve problemas com o cigarro. Sendo alertado pelas propagandas e avisos dos maços que comprava, João tentou largar o vício algumas vezes, por exemplo, quando os filhos nasceram, mas sempre voltava a fumar depois de um curto período de abstinência.

Após uma visita ao dentista, em dezembro do ano passado, João foi obrigado a parar de fumar definitivamente. Já fazia anos que o comerciante não buscava um profissional para cuidar de sua saúde bucal, mas nos últimos meses estava incomodado com um sangramento insistente em sua boca. O dentista, ao examinar atentamente a boca de João, notou pequenas feridas que se espalhavam pela mucosa e rapidamente suspeitou que as lesões pudessem estar relacionadas com algum tipo de câncer bucal.

A fumaça do cigarro possui mais de 4 mil substâncias consideradas tóxicas, como o arsênio, o benzopireno e o plutônio, essas substâncias associadas às altas temperaturas da fumaça provocam inflamações crônicas na mucosa da boca e garganta, fragilizando as células e aumentando as chances de aparecimento de diversas doenças, incluindo o câncer.

Após consultar um especialista, o diagnóstico foi confirmado, João estava com câncer na cavidade bucal em estágio inicial. Uma análise das células tumorais revelou que havia uma mutação no gene *TP53*, localizado no cromossomo 17 e que possui um papel importante na regulação do ciclo celular, de modo a provocar morte celular em células com muitas alterações no DNA. Foram necessários dois eventos de mutação para que o gene levasse à produção apenas da proteína p53 defeituosa. Dessa forma, não existe qualquer quantidade de proteína funcional realizando a função normal nas células que, dessa forma, passam a proliferar com inúmeras novas mutações até o desenvolvimento de tumores.

O comerciante passou por uma cirurgia para remoção das lesões tumorais e também por sessões de radioterapia. Ele está se recuperando e tem acompanhamento médico periódico para evitar que o câncer volte. Apesar disso, João ficou muito preocupado, não só com a possibilidade do retorno do tumor, mas também com a possibilidade de o cigarro afetar outras pessoas da família, como seus filhos, por serem fumantes passivos desde que nasceram.

Os dois filhos de João, adolescentes de 14 e 16 anos, acompanharam de perto a doença do pai e, preocupados, começam a pesquisar sobre o tabaco. Eles se surpreendem ao descobrir que o narguilé e o cigarro eletrônico, muito utilizados em festas com os amigos da escola, também são perigosos. Apesar de possuírem sabor e aroma agradáveis, eles possuem algumas das substâncias tóxicas do cigarro que, a longo prazo, aumentam as chances de desenvolver câncer no sistema respiratório e bucal.

## 5ª Etapa

# Completar uma tabela síntese e responder questões

Foi entregue aos alunos uma folha com um pequeno texto, algumas questões e uma tabela síntese sobre os casos dos textos. Os alunos deveriam ler o texto, preencher a tabela e responder às questões nos trios, sendo essencial que ocorresse um trabalho colaborativo com interdependência, pois não havia tempo para que os alunos lessem mais uma vez os textos individualmente.

Após a leitura dos textos e da discussão em seu grupo, responda as questões e preencha a tabela a seguir. Ela o ajudará a organizar as informações para os seus estudos.

1. Alterações em um gene relacionado ao câncer sempre levam ao desenvolvimento de um mesmo tipo de tumor? Justifique.
2. O texto a seguir apresenta uma classificação para os genes envolvidos com o desenvolvimento de tumores:

Quando estudamos os aspectos genéticos e moleculares do câncer, podemos considerar dois grandes grupos de genes envolvidos com essa doença. Esses genes atuam, normalmente, no controle da multiplicação da célula. Quando esse controle está alterado, temos uma multiplicação celular descontrolada que pode vir a se tornar um câncer. Considerando os genes estudados, podemos classificá-los em genes supressores de tumor ou em oncogenes.

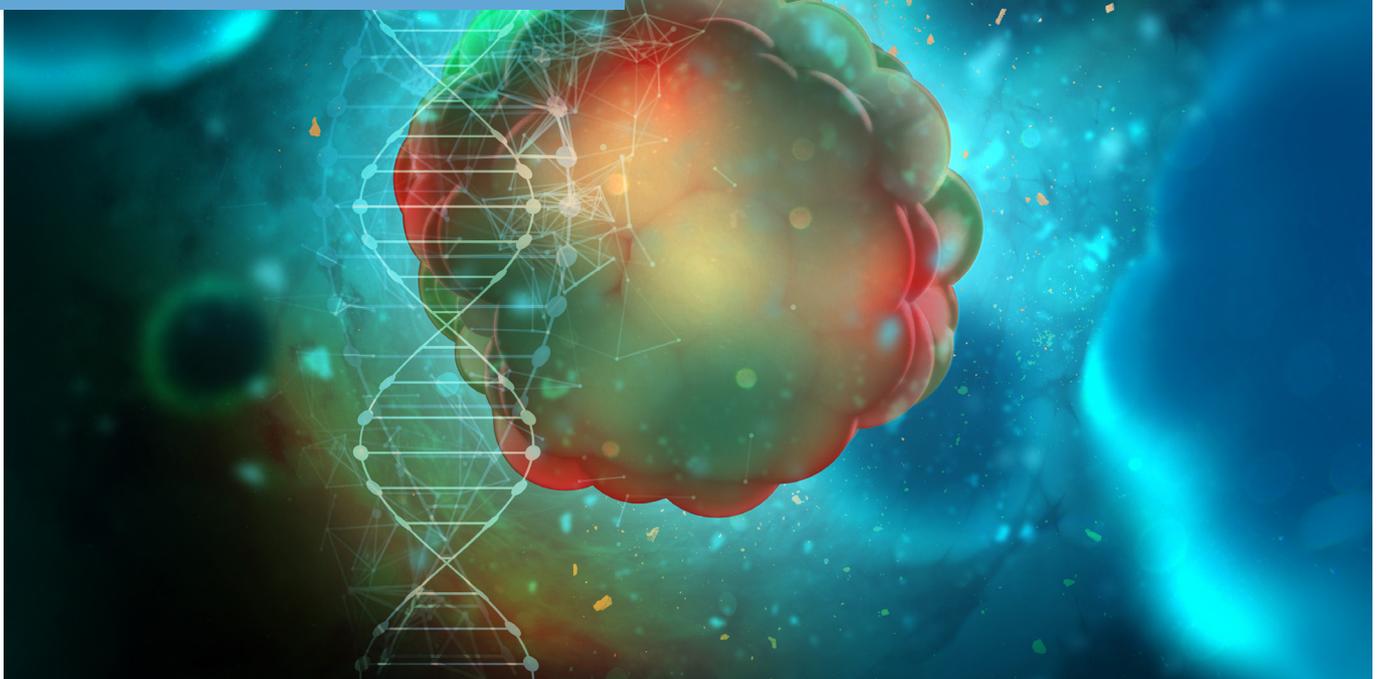
Considere que **gene supressor** é aquele que codifica proteínas responsáveis por controlar o ciclo celular, reparar quando possível o material genético eventualmente lesado ou levar a célula à morte quando se acumulam muitas alterações no DNA. Dessa forma, esse tipo de gene evita que células com erros proliferem, funcionando como um “freio da multiplicação celular”. Já um **oncogene**, funciona como um “acelerador da multiplicação celular”, estimulando de forma muito intensa a proliferação das células. Esse tipo de gene é uma versão mutada de um proto-oncogene, que é responsável por auxiliar a divisão celular

**Responda:** Quantos alelos de um proto-oncogene devem ter alterações para ele se tornar um oncogene? E nos genes supressores? De que forma podemos relacionar isso com as relações de dominância e recessividade dos alelos desses genes?

Tabela 1.

Tabela individual para a síntese sobre os casos.

Critérios	Casos					
	1	2	3	4	5	6
Parte do corpo afetada						
Nome do Gene						
Tipo de gene: supressor ou oncogene?						
Função normal da proteína						
Localização cromossômica						
Causas das mutações						
Exame diagnóstico						
Tratamentos						



## 6ª Etapa Comparar Respostas

Após os trios terminarem de preencher a tabela síntese e responder as questões, cada aluno deveria se separar de seu grupo e circular pela sala, procurando discutir as respostas com colegas de outros trios. A intenção dessa etapa era propiciar um momento no qual os alunos pudessem compartilhar suas respostas e, por meio da troca entre pares, descobrissem erros ou divergências e assim aprendessem uns com os outros por meio da reflexão e discussão.

## 7ª Etapa Fechamento

Após o compartilhamento de respostas entre os alunos, foi solicitado que alguns deles falassem suas respostas em voz alta, com o objetivo de construir uma resposta coletiva, sendo o papel da professora somente o de mediar essa construção por meio da fala dos estudantes. Um gabarito da tabela foi projetado e disponibilizado na plataforma *online* da escola para alunos, enquanto a professora respondia dúvidas e guiava o andamento da correção. Em relação às questões, a participação e a argumentação dos alunos foram essenciais, pois através das falas foi possível que os próprios alunos corrigissem uns aos

outros e interagissem com o raciocínio do colega.

Como fechamento, foi projetada uma pergunta provocativa: "Você tem genes do câncer?". A intenção era que os alunos chegassem à conclusão de que não há genes do câncer, e sim genes importantíssimos para o controle do ciclo celular que estão presentes em todos nós, mas que, quando mutados, podem levar ao desenvolvimento de tumores.

## 8ª Etapa Avaliação

No fim da sequência didática foi realizada uma avaliação somativa, cujo objetivo era abordar os principais conceitos trabalhados dentro da temática câncer. O formato da questão foi dissertativo, baseado centralmente em um recurso textual concebido a partir de uma notícia veiculada na internet.

Para responder corretamente à questão, o aluno deveria diferenciar os conceitos de tumor maligno e benigno, assim como entender a relação destes com o processo de metástase. O aluno também deveria diferenciar o conceito de doença genética e de doença hereditária, refletindo sobre qual desses termos é o mais apropriado para definir cânceres e o porquê. A questão também avaliou conceitos trabalhados na unidade anterior relacionados à genética ao abordar o conceito de código genético.

A notícia abaixo foi amplamente divulgada em outubro desse ano e relata o caso de um paciente com câncer terminal, cuja doença regrediu após um tratamento inovador. Ao longo do texto, identifique **três** erros conceituais relacionados à biologia molecular e à temática do câncer. Para cada erro identificado:

- A. Apresente o número do parágrafo que o contém
- B. Indique qual é o conceito equivocado
- C. Explique por qual motivo ele está errado
- D. Proponha uma correção.

**“Paciente com remissão de câncer terminal já está em casa, em BH, após tratamento inédito no Brasil”**

1. No dia de seu aniversário de 60 anos, Vamberto Luiz Castro descobriu que estava com um câncer agressivo: um linfoma, um tumor benigno que se desenvolveu no sistema linfático do paciente. Esse linfoma pode acometer os gânglios, o timo, o baço e a medula óssea. Essas estruturas têm papel importantíssimo no sistema imunológico, que é responsável pela defesa do nosso organismo no combate a infecções.
2. A multiplicação anormal das células do organismo faz com que elas deixem de cumprir as funções regulares e passem a consumir excessivamente recursos como espaço ou nutrientes que seriam destinados às células saudáveis do indivíduo. Dessa forma, ele fica com sua saúde debilitada, pois essa massa de células chamada de tumor passa a competir com as células saudáveis.
3. Tumores se desenvolvem devido a mutações em genes relacionados ao ciclo de reprodução celular, conhecido como mitose, que então passam a ser expressos de forma anormal. Por isso, pode-se caracterizar o câncer como uma doença hereditária. Existem mais de 60 genes humanos identificados que regulam a mitose das células humanas.
4. Um exame genético mostrou que o linfoma de seu Vamberto apresentava uma versão alterada em, pelo menos, um desses genes: o gene *c-myc*. A proteína codificada por essa versão mutada do gene promove uma multiplicação celular acelerada e fora de controle. Nessa versão, o gene *c-myc* é classificado como um oncogene, um grupo de genes que promovem a divisão celular. Não é possível saber o que provocou a alteração. Ela pode ter sido causada por algum agente mutagênico como substâncias químicas ou radiação ou ainda ter ocorrido por um simples erro da duplicação do DNA.
5. O linfoma de seu Vamberto, paciente em fase terminal, já havia produzido metástases em muitas e diversas partes do corpo, tornando a cura desse câncer praticamente impossível. Porém, o homem teve alta do hospital após apresentar significativas melhoras, graças a um tratamento inédito na América Latina. O tratamento foi realizado através do SUS (Sistema Único de Saúde), baseado em uma técnica de terapia genética conhecida como células CAR-T.
6. Esse tratamento é fruto de pesquisas conduzidas há anos por profissionais do Centro de Terapia Celular (CTC-Fapesp-USP) do Hemocentro, ligado ao Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, apoiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq). Esses pesquisadores desenvolveram um procedimento mais barato que o existente em outros países, cujo preço pode chegar a até US\$ 500 mil.
7. O tratamento com células CAR-T consiste na manipulação de células do sistema imunológico para que elas se tornem mais capazes de combater as células causadoras do câncer. Dessa forma, as células do próprio paciente podem virar uma arma contra tumores. A primeira etapa do tratamento é coletar amostras de sangue do paciente para capturar um tipo de célula de defesa conhecida como linfócito T. Estas células são capazes de reconhecer agentes infecciosos ou tumores e eliminá-los.
8. Para auxiliar essas células a reconhecerem e destruírem as metástases de forma mais eficiente, um novo gene é introduzido no linfócito T, alterando o código genético dessas células. Após esse processo ser concluído, os linfócitos são multiplicados em laboratório e inseridos novamente no paciente. A partir disso, espera-se que as células de defesa geneticamente modificadas eliminem as células tumorais presentes no organismo do paciente, causando a regressão do câncer ou até mesmo a cura total.
9. O tratamento, apesar de promissor, ainda produz muitos efeitos colaterais, podendo levar o indivíduo à morte, sendo necessários uma série de requisitos para que um paciente com câncer possa aderir à terapia CAR-T. Os pesquisadores que desenvolveram a técnica no Brasil ainda realizarão mais estudos antes que ela possa ser liberada para o uso em maior escala no país.
10. Enquanto não ocorre a popularização desse tratamento inovador no país, a maior parte dos pacientes utiliza técnicas mais eficientes para controlar o crescimento das células tumorais remanescentes após a remoção cirúrgica da massa tumoral. Apesar dos efeitos colaterais, a medicina sugere o consumo de medicamentos quimioterápicos ou o uso de radioterapia para destruir as células que ainda estão se multiplicando exageradamente e que não foram removidas pela cirurgia. A escolha do melhor tratamento é feita pela equipe médica que acompanha o paciente.

## Gabaritos

Para todas as atividades detalhadas na sequência didática, são propostos gabarito e/ou grade de correção.

### Lição de Casa

1. Êmile e sua família assistem juntos ao filme “*A Culpa é das Estrelas*”, uma história baseada no livro de mesmo nome do autor John Green. Após o filme, os membros da família começam a conversar sobre a doença da protagonista, Hazel Grace. Com qual membro da família de Êmile você concorda?

**Mãe:** – Se a Hazel tivesse filhos, eles também sofreriam com o mesmo tipo de câncer, já que é uma doença herdável que provoca alterações no DNA.

**Pai:** – Inclusive, os filhos de Hazel teriam o mesmo câncer que ela, já que as mutações que causam cânceres só ocorrem em células reprodutivas.

**Êmile:** – Eu discordo de vocês, pois os filhos de Hazel não necessariamente teriam câncer. Essa doença não é uma doença herdável e as mutações que causam cânceres ocorrem somente em células do corpo chamadas de somáticas.

**Irmã de Êmile:** – O câncer é uma doença genética que se origina de células com mutações no DNA e pode ser herdável ou não, então os filhos de Hazel poderiam não ser afetados.

2. Assinale verdadeiro ou falso para cada uma das afirmações abaixo:

Na maioria das vezes, as células podem detectar mutações ou danos no DNA e corrigi-los ou se autodestruir.

Quando as células de um tumor se espalham para outros tecidos e órgãos, dizemos que ele produziu metástase.

As células tumorais respondem aos sinais de controle do ciclo de vida celular como qualquer outra célula do corpo.

Tumores benignos são capazes de invadir tecidos vizinhos, criando tumores secundários.

O problema causado pelo câncer é que ele pode levar à perda de função de órgãos e tecidos importantes para o funcionamento normal do organismo.

Alelos mutados podem ser herdados e aumentar a predisposição ao desenvolvimento de certos tipos de cânceres.

A maioria dos casos de câncer é hereditário.

Todo câncer é uma doença provocada por alterações nos genes.

### Questões

1. Alterações em um gene relacionado ao câncer sempre levam ao desenvolvimento de um mesmo tipo de tumor? Justifique.

**R:** Não, alterações em um gene específico relacionado ao câncer podem levar ao desenvolvimento de diferentes tipos de tumor, que podem ser benignos ou malignos, e podem variar quanto ao local do corpo afetado, tipo de exame diagnóstico, prevenção e tratamentos utilizados no seu combate.

2. Quantos alelos de um proto-oncogene devem ter alterações para ele se tornar um oncogene? E nos genes supressores? De que forma podemos relacionar isso com as relações de dominância e recessividade dos alelos desses genes?

**R:** Ter apenas um alelo mutado de um proto-oncogene basta para que ele se torne um oncogene, nesse caso ocorre superexpressão de proteínas que participam da estimulação da multiplicação celular. Já no caso dos genes supressores é necessário haver 2 alelos mutados, de forma que nenhuma quantidade da proteína supressora é produzida e a multiplicação celular ocorre sem sinais de freio. Podemos, assim, dizer que o alelo mutado de um proto-oncogene é dominante em relação ao selvagem e o alelo mutado nos genes supressores é recessivo em relação ao selvagem.

**Tabela 2:** gabarito da tabela individual para a síntese sobre os casos.

Critérios	Casos					
	1	2	3	4	5	6
<b>Parte do corpo afetada</b>	Colo do útero	Mama e ovário	Pulmão	Pele	Olho/retina	Boca
<b>Nome do Gene</b>	<i>TP53</i>	<i>BRCA 1</i> e <i>BRCA2</i>	<i>EGFR</i>	<i>BRAF</i>	<i>RB1</i>	<i>TP53</i>
<b>Tipo de gene: supressor ou oncogene?</b>	Supressor	Supressor	Oncogene	Oncogene	Supressor	Supressor
<b>Função normal da proteína</b>	Controla o ciclo celular/leva a célula à morte quando há erros no DNA	Reparo do DNA/regulação do ciclo de vida celular	Estimula a divisão celular	Auxilia a célula na divisão celular	Regula a morte de células com alterações	Regula o ciclo celular/leva a célula à morte quando surgem alterações no DNA
<b>Localização cromossômica</b>	Cromossomo 17	Cromossomos 17 e 13	Cromossomo 17	Cromossomo 7	Cromossomo 13	Cromossomo 17
<b>Causas das mutações</b>	Agente mutagênico (infecção por HPV)	Mutação hereditária e/ou espontânea	Agente mutagênico (exposição a produtos tóxicos)	Agente mutagênico (raios UV)	Mutação hereditária e/ou espontânea	Agente mutagênico (substâncias do cigarro)
<b>Exame diagnóstico</b>	Papanicolau	Mamografia/ teste de DNA	Raio X	Exame dermatológico	Exame de fundo de olho/ foto com flash	Exame odontológico
<b>Tratamentos</b>	Cirurgia/ radioterapia	Mastectomia/ terapia hormonal	Cirurgia de remoção de tumor/ tratamento alvo específico	Cirurgia de remoção de tumor/ quimioterapia	Cirurgia oftalmológica a laser/ quimioterapia	Cirurgia de remoção das lesões/ radioterapia

## Avaliação somativa

### Erro 1:

- A. Parágrafo 1.
- B. Tumor benigno.
- C. Se é dito que Vamberto possui câncer, concluímos que ele possui um tumor maligno, ou seja, que é capaz de realizar metástases. Tumores malignos são sinônimos de câncer, tumores benignos não.
- D. Tumor maligno.

### Erro 2:

- A. Parágrafo 3.
- B. Hereditária.
- C. O câncer é uma doença genética, ou seja, relacionada a alterações nos genes, porém não podemos dizer que a doença em si é hereditária. As alterações genéticas que levam ao desenvolvimento de um câncer podem estar presentes apenas em células somáticas ou também nos gametas. Apenas quando essas alterações genéticas estão presentes nos gametas é que podem ser transmitidas de uma geração para a outra.
- D. Genética.

### Erro 3:

- A. Parágrafo 8.
- B. Código genético.
- C. O novo gene introduzido no linfócito T altera o material genético da célula. O termo "código genético" se refere a correspondência entre uma trinca de nucleotídeos de um RNAm e um aminoácido da

proteína, portanto, não pode ser utilizado como sinônimo de genoma ou DNA.

D. Genoma/Material genético/DNA.

### Grade de correção da avaliação somativa

Valor total da questão: 3,0

- (1,0) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Mais que identificar o termo, explica corretamente o problema apresentado e sugere uma correção adequada.
- (0,5) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Mais que identificar o termo, explica corretamente o problema apresentado, mas sugere uma correção imprecisa ou inadequada.
- (0,25) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Apesar disso, não explica corretamente o problema apresentado. Contudo, a sugestão de correção é adequada.
- (0,0) Identifica o parágrafo corretamente, assim como o termo equivocado. Apesar disso, não explica corretamente o problema apresentado. A sugestão de correção não é apresentada ou é inadequada.
- (0,0) Identifica o parágrafo corretamente, mas o termo identificado não é adequado.
- (0,0) Não identifica o parágrafo corretamente.
- (-0,1) A resposta está incompleta, pois não identifica o parágrafo.