

# **La *P* del *ABP***

**Problemas para la enseñanza  
de la Genética Humana a través  
del Aprendizaje Basado  
en Problemas**

**María Inés Roldán Borassi**

Departamento de Biología  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Girona



# La P del ABP

---

## PROBLEMAS PARA LA ENSEÑANZA DE LA GENÉTICA HUMANA A TRAVÉS DEL APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS

**María Inés Roldán Borassi**

Departamento de Biología  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Girona





### **Aviso legal**

Esta obra está sujeta a una licencia Reconocimiento 3.0 de Creative Commons. Se permite la reproducción, la distribución, la comunicación pública y la transformación para generar una obra derivada, sin ninguna restricción siempre y cuando se cite el titular de los derechos (Universitat de Girona).

La licencia completa se puede consultar en

<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/es/legalcode.ca>

© De esta edición: Universitat de Girona

Primera edición: octubre 2016

Publicación patrocinada por la Sociedad Española de Genética (SEG)

ISBN 978 84 8458 474 2

[www.udg.edu/publicacions](http://www.udg.edu/publicacions)  
a/c: publicacions@udg.edu

## ÍNDICE

---

<b>PRÓLOGO</b>	<b>5</b>
<i>María Cecilia Rabino</i>	
<b>PRESENTACIÓN</b>	<b>7</b>
<b>PROBLEMAS PARA LA ENSEÑANZA DE LA GENÉTICA HUMANA A TRAVÉS DEL APRENDIZAJE BASADO EN PROBLEMAS</b>	
El genoma de Fred nos da pistas	<b>11</b>
Cleopatra, la última reina de Egipto	<b>13</b>
El hechizo de los Austrias	<b>14</b>
El convento de clausura	<b>16</b>
Las tardes de Delia	<b>17</b>
Las dudas de Diego	<b>19</b>
Los cuentos de elfos	<b>20</b>
El espíritu de <i>Saint Louis</i>	<b>21</b>
Cuando los huesos hablan	<b>23</b>
La Gran Guerra	<b>24</b>
En honor de Bombay	<b>26</b>
El nacimiento de Valentina	<b>28</b>
La persecución del mellizo perdido	<b>29</b>
Una banda particular	<b>30</b>
Mellizas en la consulta	<b>32</b>
Nacida para salvar	<b>33</b>
Cuestión de genes	<b>34</b>
Los relojes como pizzas	<b>35</b>
El compromiso de Harrison Ford	<b>37</b>
El 50 % de sus genes	<b>38</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>39</b>



## PRÓLOGO

---

El producto de este libro es el resultado de una amplia y reconocida experiencia de la autora en la utilización del Aprendizaje Basado en Problemas (ABP) como estrategia de enseñanza. El ABP, significa la aplicación de diferentes procesos de pensamiento en los estudiantes y constituye un fuerte desafío para los docentes al utilizar modos de enseñanza muy alejados de los tradicionales: ya no deben dar respuestas a las preguntas planteadas sino cambiar su rol al de orientador en la búsqueda de las mismas. Se genera así un espacio colaborativo de construcción de respuestas a los problemas planteados por el docente que introduce a los estudiantes en la lógica de la producción de conocimiento del siglo XXI.

Una adecuada selección de los problemas es un punto clave para la aplicación del ABP en las aulas. En este libro, se presentan problemas para el aprendizaje de la Genética Humana que han sido profundamente trabajados por la autora en diferentes oportunidades con diferentes grupos de estudiantes, tanto de grado como de posgrado.

En dos oportunidades tuve la ocasión de acompañar a la Dra. Roldán como observadora no participante en sendos cursos de posgrado impartidos en la ciudad de Mar del Plata, Argentina. El primero tuvo lugar en Agosto de 2012 y participaron docentes Biólogos y Químicos de la Licenciatura y Profesorado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMDP), y el segundo se realizó en Agosto de 2013 para docentes médicos, de la carrera de Medicina de la Universidad FASTA. Durante el desarrollo de ambos cursos pude observar la movilización y excelente aceptación de la propuesta presentada por la

Dra. Roldán entre los docentes asistentes. De hecho, a partir de estas experiencias, varias cátedras de la UNMdP tales como Organismo Humano y Salud I y II y Genética General de la Licenciatura y Profesorado en Ciencias Biológicas, han iniciado gradualmente la implementación parcial del uso del ABP, observándose resultados muy satisfactorios en el aprendizaje de los estudiantes.

Invito a los lectores a sumergirse sin temor en la utilización de esta valiosa innovación teórica y práctica que va más allá de los métodos tradicionales de enseñanza. El ABP transforma al estudiante en el agente activo al obtener por él mismo el conocimiento y el docente pasa a tener un papel auxiliar.

**María Cecilia Rabino**

Profesora Adjunta Regular de Prácticas Docentes.  
Profesorado en Ciencias Biológicas. Facultad de  
Ciencias Exactas y Naturales. UNMdP, Argentina.



## PRESENTACIÓN

---

En los meses de agosto de 2012 y de 2013, impartí cursos de Introducción al Aprendizaje Basado en Problemas dirigidos a docentes universitarios. El primer encuentro tuvo lugar en la Universidad Nacional de Mar del Plata, Argentina y participaron docentes del ámbito científico, principalmente docentes de la Licenciatura en Biología. El segundo curso fue dictado en la Universidad FASTA de Mar del Plata para docentes de la Licenciatura en Medicina. En ambas ocasiones, llegado el final del curso los docentes se mostraban inquietos por el siguiente paso, inexorable, que debían dar: escribir los problemas sobre los cuales sus estudiantes trabajarían los contenidos de sus respectivas asignaturas. La pregunta manifiesta se repitió en varias ocasiones ¿dónde puedo encontrar problemas ya escritos? La decepción resultaba grande cuando la respuesta era: “deberás escribirlos tú, en función del contenido de la asignatura que impartes, tú eres quien mejor la conoce”. Igual decepción, o gran susto mejor dicho, sentí yo misma cuando tuve que escribir el primer problema para los estudiantes de Medicina de la Universidad de Girona, España, el año de implantación del sistema basado en ABP. De ahí que, luego de mucho reflexionar, pensé escribir a modo de ejemplo algunos modelos de problemas para aquellos docentes que se inician en este sistema de enseñanza-aprendizaje, con la esperanza de poder ayudar al principio de la práctica docente, o para servir de inspiración para la elaboración de sus propios problemas.

En cuanto a los contenidos tratados en los problemas, me he centrado en temas de Genética Humana que resultan ser de interés para las carreras de Biología, Biología humana, Biomedicina o Medicina. Los años de experiencia también me indican que los problemas no tienen

por qué ser necesariamente un caso clínico o científicamente descrito. Sin embargo, defiendo la idea de que los problemas deben ser científicos, en el sentido de reales cuando, por ejemplo, se mencionan enfermedades. Por el contrario, no creo que la situación opuesta de problemas totalmente inventados, aunque válida como cualidad pedagógica sea conveniente para los estudiantes de Medicina. En este caso particular, uno de los objetivos es, precisamente, transmitir contenidos sobre enfermedades o casos clínicos que existen en la realidad. Este interés natural de los futuros médicos es *per se* un objetivo de aprendizaje del problema que trabajan en el ABP.

Los problemas que aquí presento están escritos de forma variada, algunas veces coloquiales, de forma divertida como se dan ciertas situaciones de la vida cotidiana y otras veces más centrados en un caso científico real, pero en todos he sido fiel al fundamento de los contenidos. Otros son ejemplos reales de mi familia, en particular para los genes familiares, porque qué mejor que nuestros ancestros para iluminarnos en el difícil proceso de la escritura.

El cine o la televisión y las historias que nos cuentan a través de la pantalla puede ser una fuente de inspiración para la redacción de problemas, ya que en ellas podemos descubrir conexiones con la ciencia. Estos vínculos son a veces sutiles, a veces directos, dependiendo del tipo de historia contada. En algunos de los problemas que encontraréis he querido destacar estas conexiones, de alguna manera en homenaje a aquellos cineastas que se atreven con temas tan difíciles como las enfermedades humanas que, en la mayoría de las ocasiones, no tienen tratamiento curativo alguno. Estas historias, muchas veces basadas en personajes reales, las traducen a películas que a veces no son redituables para la taquilla pero sí para quienes las miramos con ojos de docente.

Al final de la descripción de cada problema encontrareis además un breve apartado de comentarios sobre los posibles contenidos a desarrollar y la bibliografía utilizada o referencias de utilidad para el docente.

Confío que disfruten de esta mirada científica de la vida cotidiana que he intentado plasmar en los veinte problemas que siguen a continuación, y deseo que les sean de utilidad en el desarrollo de vuestras asignaturas.

María Inés Roldán Borassi



## EL GENOMA DE FRED NOS DA PISTAS

---

A Fred le gustaba comer abundante, sin embargo su digestión frecuentemente presentaba dificultades. De joven como muchos habitantes de los EEUU había sufrido de mononucleosis, producida por el virus Epstein-Barr. A sus 80 años le detectaron un tumor de estómago que fue rápidamente extirpado junto con una gran proporción de su estómago. Los médicos del *Hutchinson Cancer Research Center* de la *University of Washington* (USA) preguntaron a Fred si quería participar en un pionero proyecto de investigación que estudia un tipo de tumor, los adenocarcinomas gástricos.

A todos los pacientes participantes se les realizaron complejas pruebas genéticas moleculares incluyendo cariotipo, secuenciación de ADN, secuenciación de ARN y *protein arrays*. Los resultados del proyecto fueron publicados en la revista *Nature* del 23 de Julio de 2014. En dicho estudio sobre un total de 295 tumores, detectaron 3 grandes grupos: el 9% de los tumores fueron positivos para el virus Epstein-Barr. Se observó hipermetilación de los promotores de los genes que impediría la expresión de los mismos. El 21% de los tumores presentaron inestabilidad en las zonas del genoma denominadas microsátélites. El tercer grupo que comprende el 70% de los tumores presentaron alteraciones en el número de copias somáticas de ADN (SCNAs), las cuales son el resultado de duplicaciones o deleciones de secciones del genoma.

Este descubrimiento puede cambiar la manera de tratar los adenocarcinomas gástricos.

**Comentarios:** A través de este problema los estudiantes pueden desarrollar los conceptos de organización del genoma humano y las técnicas de estudio del mismo.

Rinde homenaje a mi mentor y amigo el Dr. Fred Utter quien ha guiado durante muchos años mi carrera como investigadora. Fred fue pionero en la aplicación de técnicas genéticas a la identificación y conservación de poblaciones de peces marinos y es el padre de la disciplina *Fisheries Genetics*.

La base científica del problema se encuentra en el artículo *The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive Molecular Characterization of Gastric Adenocarcinoma. Nature. Online July 23, 2014. doi:10.1038/nature13480*

## CLEOPATRA, LA ÚLTIMA REINA DE EGIPTO

---

Cleopatra es la reina más famosa de Egipto y se debe sobre todo a la interpretación que la actriz británica Liz Taylor hizo en el film del mismo nombre. ¿Da Liz Taylor el fenotipo de la reina egipcia?

En realidad Cleopatra era de origen macedonio, descendiente de un general de Alejandro Magno, Ptolomeo. Los Ptolemitas (305-30 antes de Cristo), fueron la dinastía que gobernó Egipto desde Ptolomeo hasta la última reina, cuyo árbol genealógico está bien documentado en las escrituras de la época. Esta dinastía se caracterizó por los casamientos de individuos emparentados, muchos de ellos no permitidos en la sociedad actual.

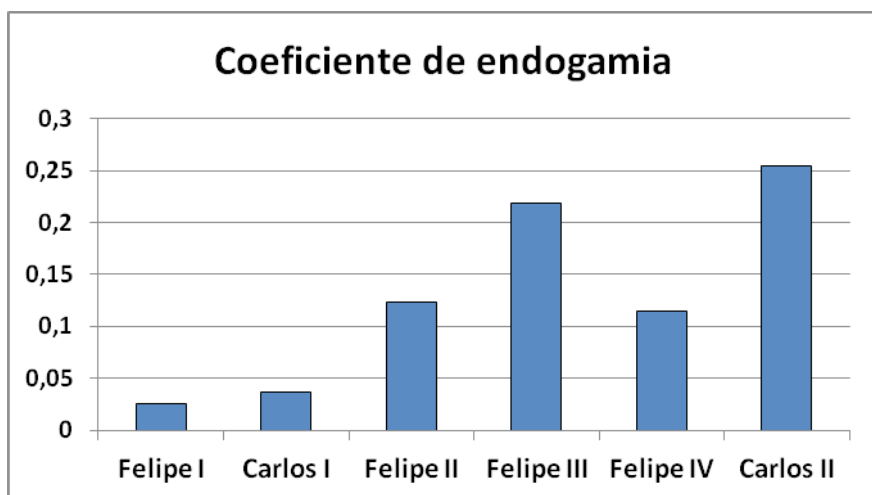
La descendencia de personas emparentadas presentará más loci en homocigosis que la descendencia entre personas no emparentadas.

**Comentarios:** este problema está basado en la genealogía de la dinastía Ptolemita. A través de él los estudiantes pueden desarrollar los conceptos de árbol genealógico y códigos de construcción, relaciones de parentesco, consecuencia de la consanguinidad y endogamia. Asimismo, los aspectos de ética y legalidad en los matrimonios entre personas emparentadas en diferentes culturas humanas, diferencias entre árbol genealógico y pedigrí e importancia del pedigrí en los estudios genéticos humanos.

## EL HECHIZO DE LOS AUSTRIAS

---

Recorriendo el Museo del Prado ([www.museodelprado.es/coleccion/galeria-on-line/](http://www.museodelprado.es/coleccion/galeria-on-line/)) podemos observar el fenotipo facial característico de los reyes de la casa de Austria ya sea en cuadros, en monedas o en bustos. El primer rey español de la casa de Austria fue Felipe I, el Hermoso y su último representante Carlos II, el Hechizado. Esta dinastía, que gobernó España durante aproximadamente 200 años, se caracterizó por los matrimonios entre parientes y una elevada mortalidad de niños a lo largo de cinco generaciones. El último rey lo fue porque no dejó descendencia de ninguno de sus dos matrimonios, probablemente como consecuencia de alguna de las dolencias que padeció y que le valieron el mote con el cual ha pasado a la historia. Los registros de los síntomas que presentó indican que padeció de acidosis tubular renal distal (OMIM 602722) y de la deficiencia combinada de las hormonas hipofisarias (OMIM CPHD).





**Comentarios:** este problema está basado en la genealogía de los reyes españoles de la casa de Austria. Los contenidos que se pueden desarrollar en este problema son una continuidad del problema titulado “Cleopatra, la última reina de Egipto”. A través de él los estudiantes pueden profundizar en los contenidos relacionados con consanguinidad y endogamia en humanos, el cálculo del índice de endogamia, comparación de los valores obtenidos según las relaciones de parentesco de los padres, y efectos de la endogamia cuando se sabe que en la familia hay una enfermedad genética de herencia conocida.

Los datos presentados en este problema están tomados de Álvarez G, Ceballos FC, Quinteiro C. 2009. *The role of inbreeding in the extinction of a European royal dynasty. PLoS ONE*, 4(4): e5174. doi:10.1371/journal.pone.0005174

## EL CONVENTO DE CLAUSURA

---

Mafalda y su mamá caminan hacia la plaza que está muy cerca de su casa.

-Mamá, ¿por qué en esta iglesia nunca sale ni entra nadie?

-Cariño, no es una iglesia, es un convento, un convento de clausura.

-Mamá, ¿qué es un convento de clausura?

-Las hermanas viven dentro de los muros del convento, allí trabajan, comen y duermen sin salir nunca, están aisladas.

-Mamá, ¿y si se rompe algún aparato, quién lo arregla? ¿Alguien puede entrar en el convento y luego no sale?

-Claro que sí, arregla lo que se rompió y se va.

-Ah, ¿y son todas hermanas?

-Sí, las hermanas son de la Congregación de las Carmelitas.

-Ah, ¿y todas están casadas con Dios?

-Llegamos, cariño, ¿qué prefieres, el tobogán o el columpio?

**Comentarios:** este problema rinde homenaje a la Mafalda de Quino, esa niña inteligente, curiosa, con sentido social y capaz de sacar de quicio a sus padres con sus preguntas. En el problema se trabajarán los conceptos de endogamia y consanguinidad relacionados con poblaciones humanas semiaisladas, consecuencias de la endogamia en dichas poblaciones, índice de endogamia.

## LAS TARDES DE DELIA

---

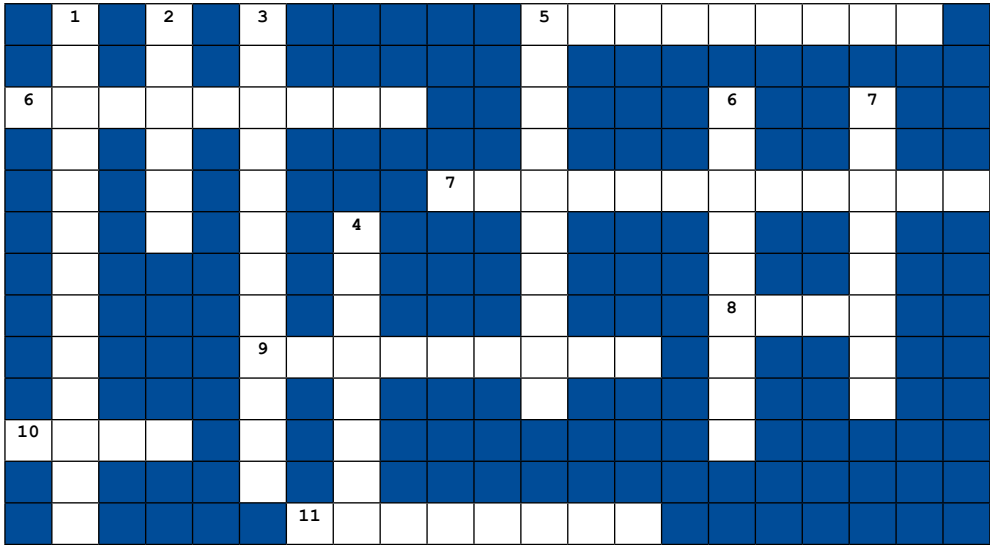
Delia es aficionada a los crucigramas y desde que se jubiló, cada tarde, mientras toma un café, resuelve varios de los muchos que hay en sus libritos de palabras cruzadas. Una tarde, su larga experiencia no le servía de mucho, ni siquiera utilizando el diccionario; era un crucigrama difícil, muy técnico. Delia no deja ningún crucigrama sin terminar, por lo que decidió pedir ayuda a su hija menor, la bióloga de la familia. Las claves son las siguientes:

Verticales:

- 1- Intercambio de material entre cromosomas no homólogos
- 2- Cromosoma que ha perdido los dos telómeros
- 3- La ciencia que estudia los cromosomas
- 4- Número correcto de cromosomas en las células diploides o haploides humanas
- 5- Estructura del cromosoma que une las cromátidas hermanas
- 6- En células humanas:  $2n-1$
- 7- En células humanas:  $2n+1$

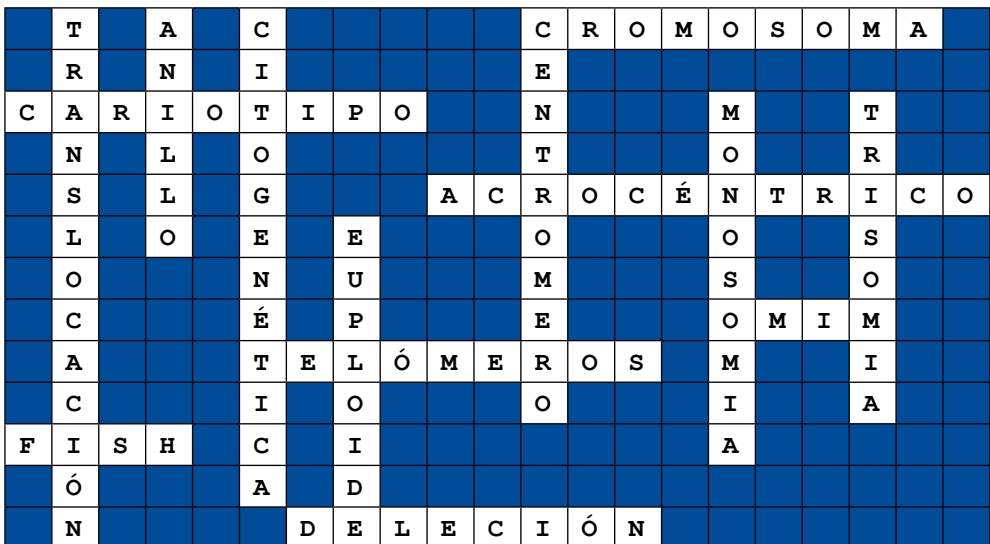
Horizontales:

- 5- Estructura celular, cuerpo que se tiñe
- 6- Conjunto organizado de cromosomas de un individuo
- 7- Cromosomas con un brazo muy corto y otro largo
- 8- *On line Mendelian inheritance in man*
- 9- Secuencia repetida que impide que los cromosomas se peguen unos a otros
- 10- *Fluorescence in situ hybridization*
- 11- La falta de material genético



**Comentarios:** este problema se centra en algunos de los conceptos básicos relativos a los cromosomas humanos y el estudio de los mismos.

Solución del crucigrama:



## LAS DUDAS DE DIEGO

---

Polidactilia fue el primer síntoma que los presentes en el parto detectaron en Nano. Después de una exhaustiva revisión detectaron problemas cardíacos y renales, entre otros. Pasaron rápido los meses pero Nano no gateó ni caminó cuando la mayoría de niños lo hacen; tampoco controló esfínteres el verano que lo intentaron. Nano tenía dos hermanos mayores que no habían tenido sus problemas. Diego y su esposa deseaban una familia numerosa, pero todo esto los desbordaba; eran jóvenes y la vida les ponía a prueba demasiado pronto. Nano requería mucha atención.

La participación activa de otros miembros de la familia hizo que caminara, que asistiera a la escuela y todo entró en su curso. Un día descubrieron que estaban esperando el cuarto niño. Esta vez quisieron realizar un diagnóstico prenatal, ya sabían que el cariotipo de Nano era singular; el centro de genética se los había entregado y lo guardaban en casa con todo el historial clínico. Diego volvió a leerlo detenidamente, quería saber si esto podía volver a suceder. Era momento de volver a contactar al consejero genético para que aclarara sus dudas.

**Comentarios:** este problema describe un caso real. En él los estudiantes pueden desarrollar y trabajar temas diversos, siguiendo distintas líneas argumentales como causas de la Polidactilia, cromosomas humanos, cariotipo, Síndrome de Down y sus causas, edad de la madre en la aparición del Síndrome de Down. Además, diagnóstico prenatal, técnicas disponibles para la realización del diagnóstico prenatal, limitaciones de las mismas, ética y legalidad.

## LOS CUENTOS DE ELFOS

---

-Mamá, si a una persona le falta un trozo de un cromosoma, ¿qué le pasa, se muere?

-Buena pregunta Manolito. Dependerá de cuánto trozo falte y qué trozo en particular.

-Entonces, cuando en la calle hay tanta gente, ¿hay alguna que le falta un trocito?

-Sí, pero tiene que haber mucha gente en la calle, casi toda la de nuestra ciudad (1/10.000).

-¿Y cómo sabes que les falta un trocito?

-Hay unas pruebas que hacemos en el laboratorio que nos ayudan a ver qué trocito falta. Estas pruebas son el análisis de cariotipo y la FISH.

-Si la veo por la calle, ¿puedo saber quién es?

-Si eres muy observador verás que tienen la nariz puntiaguda y el tabique nasal muy deprimido. Además, las orejas son afinadas y tienen mucho talento para la música.

Manolo reflexiona un momento y sale corriendo hacia su cuarto en busca de un libro. El libro cuenta la historia de unos habitantes del bosque. ¡Mamá, mamá! ¿Entonces son así?

**Comentarios:** en este problema se trabajarán las técnicas de análisis de cromosomas, cariotipo y FISH (*Fluorescent in situ hybridization*). Además, las deleciones más frecuentes en humanos, frecuencias de aparición, tipos de deleciones y sus causas, consecuencias fenotípicas de las deleciones, Síndrome de Williams-Beuren (OMIM #194050).

## EL ESPÍRITU DE *SAINT LOUIS*

---

Charles Augustus Lindbergh pasó a la historia de la aviación en 1927 cuando con el monoplano *Sprits of Saint Louis* cruzó por primera vez, sin paradas y en solitario, el Océano Atlántico desde Nueva York hasta París. Esta hazaña le avaló para alcanzar diferentes puestos de trabajo dentro de la aeronáutica que le llevaron a vivir en diferentes ciudades de USA y Europa. Lindbergh era alto, apuesto y un héroe americano, se casó con la americana Anne Morrow, una escritora de éxito, y tuvieron 6 hijos.

En octubre de 2003, investigadores de la Universidad de Múnich en Alemania realizaron las pruebas de paternidad basadas en ADN a tres hermanos alemanes adultos nacidos entre 1958 y 1967 que reclamaban ser hijos de Lindbergh, y habían sido mantenidos en estricto silencio durante décadas. Los resultados indicaron con un 99,9% de certeza que los tres hermanos eran hijos de Lindbergh por comparación con una muestra de ADN del hijo mayor que tuvo con su esposa.

Las pruebas de paternidad han evolucionado a lo largo de la historia, en paralelo con el desarrollo de nuevas técnicas genéticas. Así, la determinación de un vínculo biológico se puede realizar a través del sistema ABO, los antígenos de HLA, el estudio del linaje materno, el estudio del linaje paterno, los RFLPs y los microsatélites. No todas las técnicas tienen el mismo poder de exclusión, factor que junto con la probabilidad de vínculo, son los parámetros a tener en cuenta.

Como en este caso, la realidad supera muchas veces la ficción, pues de hecho Lindbergh constituyó y financió durante décadas cuatro familias: la familia oficial americana y tres familias europeas con cinco hijos nacidos de dos hermanas alemanas, y dos más con su antigua secretaria. Existe evidencia de que Lindbergh era partidario de la eugenesia.

**Comentarios:** este problema está basado en una historia real, la doble vida de uno de los héroes de la aviación mundial. Los estudiantes pueden trabajar los contenidos relacionados con historia de las técnicas genéticas, pruebas de paternidad, pruebas de ADN, eugenesia, eugenesia positiva, eugenesia negativa.

Otros casos reales relacionados con los temas de este problema se pueden encontrar en: Bernath, Viviana. 2007. La identidad. Historias reales del ADN. Grupo Editorial Planeta. 236 pp.



El rastro de Francisca se pierde en simultáneo con el asesinato de una pareja con cinco hijos, cuatro niñas y un niño; sus cuerpos fueron enterrados en paradero desconocido. Poco tiempo más tarde, una mujer con el nombre de Anna dice ser una de las niñas. Décadas después Anna muere sin que su identidad fuera confirmada y su cuerpo es incinerado.

En 1991, más de 70 años después del asesinato de la familia numerosa, los huesos familiares son recuperados junto con otros y los forenses comienzan a identificarlos morfológicamente. La *Polymerase chain reaction* (PCR) será la técnica genética que resolverá la identidad de todos los personajes de la historia, juntamente con unos cabellos de Anna que su marido guardaba en un libro, y el ADN mitocondrial de algunos de los descendientes vivos de la familia asesinada.

**Comentarios:** este problema está basado en una historia real, o mejor dicho varias historias reales entrelazadas. Una es la historia de los últimos zares rusos y sus hijos asesinados en 1918. Anna Anderson, que reclamaba ser la princesa Anastasia, resultó ser la Francisca del comienzo de nuestra historia. Los conceptos que se pueden trabajar están relacionados con el análisis forense moderno, que incluyen la morfología de los huesos humanos para la identificación de personas, la reacción en cadena de polimerasa, la estructura del ADN mitocondrial humano y sus características, y tipos de herencia. Además, se pueden también tratar ciencia y justicia, ciencia y legalidad en el ámbito forense.

El premio Nobel en Medicina de 1930 recayó en Karl Landsteiner por su descubrimiento de los grupos sanguíneos humanos. Estudió medicina en Viena donde comenzó su carrera profesional, después de la Gran Guerra continuó su trabajo en Holanda y finalizó su carrera científica en New York.

Leonard Landois había determinado ya en 1875 que si un ser humano era transfundido con sangre de animales se producía una reacción que rompía las venas y que liberaba la hemoglobina. En 1901-1903, Landsteiner puntualizó que una reacción similar se producía cuando un ser humano era transfundido con sangre de otro ser humano. En 1909 determinó los fenotipos sanguíneos humanos (ahora locus AB0) y enfatizó que la reacción sólo se producía si la persona era transfundida con sangre de otro grupo que no fuera igual que el suyo. También propuso que los grupos sanguíneos podían ser usados en la determinación de paternidad porque se regían por las leyes de la herencia.

A principios del siglo XX las transfusiones sanguíneas eran muy escasas, fue durante la Gran Guerra (1914-1918) que su práctica se extendió gracias al desarrollo de sistemas de almacenamiento, juntamente con la utilización de anticoagulante y la tipificación de los fenotipos AB0. Sin embargo, muchos soldados murieron por una reacción en contra de la sangre transfundida. Afortunadamente, durante la Segunda Guerra Mundial las transfusiones sanguíneas estaban ya generalizadas y salvaron miles de vidas porque Levine y Stetson en 1939 y Landsteiner y Weiner en 1940 descubrieron el grupo Rh (ahora locus RhD), que relaciona la sangre humana con la del mono *Rhesus*.

**Comentarios:** a través de este problema se tratarán los contenidos relativos a grupos sanguíneos humanos, antígenos, anticuerpos, transfusiones sanguíneas, grupo sanguíneo AB0, isoaglutinógeno, alelismo múltiple, grupo Rh. Además se puede trabajar la historia de la ciencia, el efecto de la ciencia en la sociedad, creación de los bancos de sangre.

Un hombre viaja en un tren atiborrado de gente, hay gente hasta en los estribos de los vagones y en los techos. Llegado a un punto, el tren descarrila y acontece un terrible accidente con centenares de heridos. El hombre pierde el conocimiento y cuando despierta en el hospital le cuentan una historia increíble de la cual él, por su tipo de sangre, era el protagonista. Como consecuencia de las heridas producidas en el accidente había perdido mucha sangre y necesitaba una transfusión sanguínea. En el laboratorio realizaron el *Antibody screening* dos veces pensando que el resultado de la primera vez había obedecido a un error técnico. No había duda, ninguna bolsa del banco de sangre del hospital era compatible con su tipo sanguíneo. Era la primera vez que ocurría. Los médicos actuaron rápido y le transfundieron suero. El hombre se recuperó sin mayores problemas.

La respuesta la obtuvieron los genetistas luego de analizar detenidamente individuos de varias familias, sus pedigríes y fenotipos para el grupo AB0 y el locus secretor. El premio Nobel Thomas Morgan y colaboradores había propuesto, a principios de 1900, lo que Philip Levine y colaboradores detallaron en 1955 en un artículo pionero: la interacción entre diferentes genes producía lo que hoy llamamos el fenotipo Bombay. Las leyes de Mendel no se cumplen cuando un gen enmascara la expresión de otro gen.

**Comentarios:** a través de este problema se tratarán los contenidos relativos a grupos sanguíneos humanos, grupo sanguíneo AB0, antígenos, anticuerpos, transfusiones sanguíneas, donante universal, locus H, locus secretor, epístasis.

Levine P, Robinson E, Celano M, Briggs O, Falkinburg L. 1955. *Gene interaction resulting in suppression of blood group substance B. Blood*, 10: 1100-1108.

## EL NACIMIENTO DE VALENTINA

---

Mariel, una mujer de 36 años dio a luz en su casa a una niña que nació con un color amarillo que llamó la atención del papá, que ayudó en el parto. Rápidamente la llevó al Hospital Universitario, donde de inmediato le realizaron una transfusión sanguínea. Los médicos diagnosticaron que Valentina había nacido con ictericia, anemia hemolítica y un valor bajo de hematocrito. Además, les informaron que realizarían otros estudios para averiguar si el bazo, el hígado y el corazón estaban afectados. Mariel y su pareja son naturistas estrictos, así que no realizaron ninguna prueba de control durante el embarazo. La niña mayor de la pareja había nacido sin síntomas y crecía sanamente. Para determinar la causa de los síntomas de Valentina, el médico solicita a los padres realizarles el *Antibody screening*. Es hora de preguntar más...

**Comentarios:** este problema es la continuación del titulado “En honor de Bombay”. Así, a través de este problema se tratarán los contenidos relativos a grupos sanguíneos humanos, grupo sanguíneo Rh, locus RHD (OMIM \*111680), anemia hemolítica del recién nacido (*Hemolytic Disease of the Newborn*), antígenos, anticuerpos. OMIM: *Online Mendelian inheritance in Man* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)).

## LA PERSECUCIÓN DEL MELLIZO PERDIDO

---

En el 2005 el campeón olímpico de ciclismo Tyler Hamilton fue acusado por la USADA de dopaje mediante transfusiones de sangre de otras personas para, de esta manera, favorecer el transporte de oxígeno en su sangre. Los abogados defensores argumentaron que la pequeña cantidad de sangre diferente mezclada con la de Hamilton debía provenir de un mellizo perdido. La prueba analítica utilizada en el caso Hamilton estaba basada en la idea de que un atleta debe estar seguro de recibir sangre de su mismo grupo sanguíneo, ya sea A, B o 0. Sin embargo, las células sanguíneas poseen otros antígenos de membrana que no son muy importantes para una reacción pero que pueden usarse para distinguir una persona de otra. Así, la prueba realizada a Hamilton consistió en detectar por citometría de flujo los antígenos menores del sistema inmunitario humano para diferenciar la sangre del ciclista de la sangre ajena.

**Comentarios:** este problema está basado en un caso real de dopaje por transfusión sanguínea. Se tratarán los contenidos relativos a los glóbulos rojos, grupo sanguíneo AB0, antígenos de membrana de los leucocitos humanos, sistema inmunitario humano.

La región 13.32 del brazo q del cromosoma 19 es un fragmento de ADN que merece nuestra atención. Allí se encuentran, entre otros genes, el locus Secretor (FUT2), el grupo sanguíneo Lutheran y el gen que codifica la Distrofia miotónica, una de las enfermedades genéticas humanas más deletérea. En 1913, Alfred Sturtevant trabajando en la sala de las moscas de la *Columbia University (New York, USA)*, con la mosca de la fruta observó que la descendencia de los cruzamientos entre machos salvajes y hembras mutantes para tres caracteres (color de ojos, color de cuerpo y tipo de alas) no cumplían las proporciones esperadas según la segunda ley de Mendel. Resolvió la situación proponiendo el mapa de ligamiento de los tres genes, que resultó de gran importancia para entender la teoría de la recombinación propuesta por Thomas Morgan.

Sin embargo, a pesar de la importancia del descubrimiento de Sturtevant y de su utilidad, la descripción del primer ligamiento en humanos no llega hasta 1961, cuando Tibor J. Greenwalt, trabajando con un número considerable de familias, confirma que el locus Secretor está ligado al locus Lutheran. Esta propuesta resultó de gran relevancia para la medicina, ya que el análisis de marcadores polimórficos ligados al locus de una enfermedad puede ser usado en una familia para determinar si un miembro no afectado heredó el gen mutado que está presente en un miembro afectado.



**Comentarios:** a través de este problema se tratarán los contenidos relativos a genes ligados, grupos de ligamiento en humanos, mapa genético, mapa genético en *Drosophila melanogaster*, mapa genético en humanos, unidad de mapa genético. FUT2 (OMIM #182100), Grupo sanguíneo Lutheran (OMIM #111200) y Distrofia miotónica (OMIM #160900).

Greenwalt TJ. 1961. *Confirmation of linkage between the Lutheran and secretor genes. American Journal of Human Genetics*, 13: 69–88.

## MELLIZAS EN LA CONSULTA

---

Carla acude a la consulta del médico clínico para comentarle que desde hace unos meses tiene fuertes dolores en las manos cuando las mueve para realizar los movimientos cotidianos. El médico observa que las manos de Carla han comenzado a deformarse, por lo cual inicia un detallado cuestionario sobre la historia médica de su familia. Al llegar a casa, Carla telefona a su hermana Juana, que vive en otro continente y a la cual hace un año que no ve personalmente, para saber si ella también siente los mismos dolores. La respuesta es No, Juana no presenta ningún síntoma de Artritis reumatoide. Carla y Juana son mellizas (gemelas no idénticas) y por esta característica son excelentes candidatas para un estudio científico de expresión génica en células del líquido sinovial utilizando *microarrays*. El médico, en la siguiente sesión, explica a Carla la importancia de los estudios científicos con mellizos.

**Comentarios:** en este problema se trabajarán los contenidos relativos a expresión génica, *microarrays*, sistema inmunitario humano, enfermedades autoinmunes, estudios genéticos con mellizos.

Alicia es la tercera hija de un matrimonio con ascendencia mexicana cuyo primer hijo está enfermo, Daniel, el varón. Todo comenzó durante la niñez de Daniel. Ahora con 18 años, los síntomas que presenta son, fatiga, insuficiencia respiratoria, hemorragias y dolor. Actualmente Daniel necesita un trasplante de riñón. Alicia ha desaparecido y el equipo del CSI comienza interrogando a su hermana mayor, María, que comenta que Alicia no era feliz en la casa familiar. Por su parte, el hermano varón la describe como muy generosa. Alicia ha sido una niña muy deseada por sus padres, tan deseada que ha sido concebida con un claro objetivo: la leucemia de Daniel. Desde los 4 años le donaba sangre y a los 7 ya le había donado médula ósea.

**Comentarios:** este problema describe resumidamente un capítulo de la serie de televisión *Crime Scene Investigation*. En él, los estudiantes pueden trabajar temas diversos, siguiendo distintas líneas argumentales como la fecundación *in vitro*, la selección de embriones y las técnicas de diagnóstico prenatal. Los aspectos relacionados con ética y legalidad de los contenidos anteriores y la comparación de la legalidad en diferentes países. Además, trasplantes, en particular trasplante de médula y compatibilidad del sistema *Human Leukocyte Antigen* (HLA). La enfermedad en sí misma puede servir para trabajar la relación entre los tipos de leucemia, el patrón de herencia y la frecuencia en las poblaciones.

## CUESTIÓN DE GENES

---

Michele es una alta y atractiva modelo de 20 años que triunfa en la pasarela internacional y comienza una incipiente carrera en el cine. Años atrás fue sometida a una operación quirúrgica como consecuencia de una hernia inguinal. Simultáneamente con la operación se le realizaron análisis bioquímicos y citológicos para completar el diagnóstico. Los resultados de los análisis bioquímicos revelaron elevados niveles en plasma de testosterona y hormona luteneizante. El cariotipo resultó ser normal para varones, o sea un varón cromosómico. El especialista informó a Michele y a sus padres que el caso de Michele es poco frecuente, uno entre 20.000-64.000 varones y está controlado por un gen ligado al cromosoma X. Desconcertados en la consulta, los padres de Michele necesitaron más explicaciones ya que no alcanzaban a comprender las consecuencias que todo esto tendría en su hija. Una de ellas era que no podría tener descendencia.

**Comentarios:** los temas que se pueden desarrollar son cariotipo humano, cromosomas sexuales, sexo cromosómico, determinación del sexo en humanos, sexo psicológico, consejo genético. Asimismo, los patrones de herencia, las hormonas sexuales humanas y los receptores hormonales.

## LOS RELOJES COMO PIZZAS

---

Con motivo de los 25 años de la muerte del genial pintor catalán Salvador Dalí se realizaron varias exposiciones temáticas. En la puerta de un museo madrileño, un conocido periodista que realizaba un documental sobre Dalí preguntó a unos niños que jugaban en la puerta de salida si habían entrado al Museo y si conocían a Dalí.

Manolito, atraído por la cámara de televisión, le dijo rápidamente con mucha seguridad: “sí, sí, claro que lo conozco, es el pintor de los relojes como pizzas!” Manolito había observado con curiosidad el cuadro “La persistencia de la memoria” y había reflexionado con su madre lo que la imagen le sugería:

-Mamá, ¿Dalí nos muestra que el tiempo es relativo?

-Sí, podríamos decir eso.

-Me ha hecho pensar en el niño anciano, ¿lo recuerdas? El que hace de extraterrestre en la peli que vimos juntos el otro día.

-Ah sí, el extraterrestre que llega a Texas. (Película *Aurora encounter*, 1986. Actor Mickey Hays).

-Si, el que tú me explicaste que tiene la enfermedad del nombre raro. Y que por ese gen que tiene diferente, es un niño en el cuerpo de un anciano. No recuerdo... ¿cómo se llama el gen?

-El gen de la lámina, que al estar mutado hace que el núcleo de las células sea inestable.

-Eso, me mostraste una foto de un núcleo pintado de fosforito verde tomada en un microscopio. Sabes mamá, me gustan las historias de genes que me cuentas. ¿Cuándo me vas a contar otra?

-Otro día te contaré otra historia, ahora se acabó el tiempo. Cerrarán las puertas del museo.

**Comentarios:** en este problema se trabajarán los conceptos de mutación, mutación de novo, núcleo celular y su estructura, envejecimiento celular, la Progeria (OMIM #176670). El actor Mickey Hays padecía Progeria.

## EL COMPROMISO DE HARRISON FORD

---

Megan tiene 6 meses y es hoy una niña sana. Sin embargo los médicos han solicitado a sus padres la autorización para realizar varios análisis bioquímicos para saber si con el tiempo empeorará su salud. Su hermana mayor acaba de morir como consecuencia de la Enfermedad de Pompe. En cambio John, su otro hermano, es fuerte y saludable al igual que sus dos padres. En 1932 el patólogo Joannes Pompe describió una alteración en el músculo cardíaco de algunos pacientes como consecuencia del almacenamiento de glicógeno en las células. Pocos años antes, en 1923, el médico inglés A. Garrod había publicado un libro titulado “Errores congénitos en el metabolismo”, en donde describía la herencia de la mayoría de las deficiencias enzimáticas. No fue hasta la década de 1950 cuando Christian de Vree, un citólogo belga, describió los lisosomas. Gracias a estos descubrimientos y a muchos otros más, desde 2006 los niños nacidos con la enfermedad de Pompe pueden ser fenotípicamente curados con terapia enzimática.

**Comentarios:** este problema está inspirado en la película *Extraordinary measures* (2010), protagonizada por Harrison Ford y basada en hechos reales. Los contenidos a tratar a través de este problema incluyen la enfermedad de Pompe (OMIM #232300) (<http://www.ninds.nih.gov/disorders/pompe/pompe.htm>), la terapia enzimática y la modificación del fenotipo. La relación entre un gen y una enzima, mutación, consecuencia de la mutación en un gen que codifica para una enzima y funcionamiento de la Alfa-glucosidasa ácida. Además, los contenidos relacionados con lisosomas, formación de lisosomas y plegamiento proteico.

## EL 50% DE SUS GENES

---

Miguel era un hombre fuerte, de buena salud y a sus 50 y pocos años no había presentado enfermedades destacables a lo largo de su vida. Un día observó que se rascaba inconscientemente en las zonas articulares, sobretodo codos y rodillas. Observando detenidamente vio que su piel presentaba unas placas redondeadas de aspecto rojizo. Las placas aumentaron de tamaño y también se extendieron a otras zonas del cuerpo. No había cura, los tratamientos eran solo paliativos. El dermatólogo le recomendó que se hidratara muy bien las zonas afectadas, que tomara el sol y le recetó un fuerte citostático. Las placas desaparecían y aparecían a lo largo de los años, de las décadas y los tratamientos seguían siendo paliativos. Marina, la hija menor de Miguel, pensaba que algún día padecería la misma enfermedad y creía que su padre la había desarrollado como consecuencia de un fuerte estrés. Un día, de visita en casa de unos tíos, Marina descubrió con sorpresa que Ana, una hermana de Miguel, también tenía la misma enfermedad. Sin embargo, hasta ahora ninguno de los descendientes de Miguel y Ana, que suman 18 en tres generaciones, ha presentado síntomas.

**Comentarios:** este problema describe un caso real. En él los estudiantes pueden desarrollar y trabajar caracteres multifactoriales, heredabilidad, autoinmunidad, factores ambientales, la Psoriasis como ejemplo.



## AGRADECIMIENTOS

---

Quiero agradecer a dos estimadas colegas su colaboración desinteresada en la mejora de este libro. A la Dra. Eva Busalleu la lectura crítica del manuscrito y a la Dra. Marina Sabatini la corrección estilística.

Es fácil olvidarse de las personas que nos han ayudado a construir todo lo que sabemos o lo que hemos aprendido durante los años de formación de un docente universitario. Me refiero a la formación en sentido amplio, ya que nunca termina para el docente, es en realidad continua hasta el final de su carrera profesional. Durante los más de veinte años de ejercicio de la profesión he conocido e interactuado con muchos colegas, pero en el caso del Aprendizaje Basado en Problemas el maestro ha sido, sin duda, Luis Branda. Asistí a varios cursos sobre esta metodología, dos con él como docente, y fueron suficientes para sembrar la que ahora considero una etapa fructífera de mi carrera docente. Sin embargo, son los estudiantes el eje de la motivación del aprendizaje, el incentivo cotidiano de un docente. Con sus preguntas muchas veces sencillas o predecibles, o silenciosas expresadas en sus rostros transparentes, con sus dudas concretas en las horas de tutorías. Es a ellos a quienes agradezco el haberme permitido entrar en sus vidas a través de las horas compartidas de actividades académicas, gracias a las cuales he mantenido vivo mi interés por la mejora de la calidad de la tarea docente. Particularmente a las 14 promociones de la asignatura Genética Humana de la Universidad de Girona, ¡Muchas gracias!



## **María Inés Roldán Borassi**

Licenciada en Ciencias Biológicas por la UNMdP, Argentina. Doctora en Genética por la Universidad de Girona (UdG), España. Desde el 2001 es Profesora Titular de Genética en la UdG. Los grados en Biología y en Medicina han sido su campo docente en los últimos 24 años, desarrollando e impartiendo los contenidos de los trabajos prácticos y las teorías de diversas asignaturas del campo de la Genética. Tutora de estudiantes de los grados de Biología y Biotecnología desde los inicios del Plan de Acción Tutorial de la Facultad de Ciencias de la UdG.