



ARTÍCULO ORIGINAL

Método de simulación en la clase práctica “Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas”

Simulation method in the practical class “Rearrangement of immunoglobulin DNA fragments”

María Cristina Pico Beltrán  y María del Carmen Luzardo Lorenzo *

Departamento de Bioquímica,
Facultad de Biología, Universidad
de La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia:
mcluzardo@fbio.uh.cu

RESUMEN

La simulación es un método de aprendizaje con grandes posibilidades de aplicación en la educación superior, particularmente, en la enseñanza de fenómenos complejos. En el presente artículo se describe una clase práctica que se imparte en la asignatura Inmunología. Esta asignatura la reciben estudiantes de las carreras Bioquímica y Biología Molecular, Microbiología y Biología, en la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana. En la clase práctica se simula la recombinación de segmentos génicos, un evento complejo que contribuye a la enorme diversidad de especificidades de los anticuerpos, con una economía del ADN. A modo de resultados, se presentan los criterios de los estudiantes y las ventajas de su aplicación. Se demuestra la factibilidad del estudio de un fenómeno complejo, como es la recombinación génica, sin necesidad de un laboratorio especializado ni del uso de materiales y tecnologías costosas.

Palabras clave: método de simulación, recombinación segmentos ADN de inmunoglobulinas, aprendizaje interactivo

ABSTRACT

Simulation is a learning method with great potential for application in higher education, particularly in teaching complex phenomena. This article describes a practical lesson that is taught to undergraduates (Biochemistry and Molecular Biology, Biology and Microbiology careers) learning Immunology in the Faculty of Biology at the University of Havana. This lesson involves simulation of the antigen receptor gene rearrangement process taking place during B cell development and which is the basis for generation of a huge variety of antibody specificities. Students' criteria and advantages of this applied seminar are presented. Despite lacking specialized laboratory, expensive materials and technologies, this class demonstrated its feasibility for the study of an intricate biological phenomenon.

Recibido: 2020-04-25

Aceptado: 2020-09-26

Keywords: simulation method, recombination of immunoglobulin DNA segments, interactive learning

INTRODUCCIÓN

Inmunología es una asignatura de la disciplina Biología Molecular y Celular, que se imparte en las carreras Bioquímica y Biología Molecular (BBM), Microbiología y Biología, en la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana (UH). Esta asignatura también la reciben los estudiantes que cursan la Licenciatura en Biología en la Universidad Central "Martha Abreu" de Las Villas (UCLV) y en la Universidad de Oriente.

La Inmunología, como disciplina científica estudia, a nivel molecular y celular, la inmunidad: un fenómeno que se caracteriza, en su rama adaptativa, por una elevada especificidad y diversidad (Abbas *et al.*, 2015).

Durante años intrigó notablemente a inmunólogos y genetistas lo extenso del repertorio de especificidades de los anticuerpos. Los trabajos de Susumu Tonegawa en 1976, permitieron la comprensión de este fenómeno. Estos investigadores encontraron la primera prueba directa indicativa de que genes separados codificaban las regiones variables (V) y constantes (C) de

las inmunoglobulinas, y que los genes se reordenaban en el curso de la diferenciación de la célula B (Hozumi y Tonegawa, 1976).

La base molecular de la diversidad de anticuerpos y de receptores de antígenos de las células T (TCR del inglés *T cell receptor*), es un tema obligado en los cursos de Inmunología. Sin embargo, es complejo su tratamiento, tanto para docentes como para estudiantes. Por ello, se diseñó esta clase práctica que simula la recombinación de segmentos génicos que da lugar, junto a otros eventos moleculares, a la diversidad de especificidades de anticuerpos y TCR. El objetivo de este trabajo es describir el método de simulación de esta clase práctica

MATERIALES Y MÉTODOS

Las mesetas del laboratorio docente de Inmunología se prepararon para el trabajo, según se muestra en la figura 1.

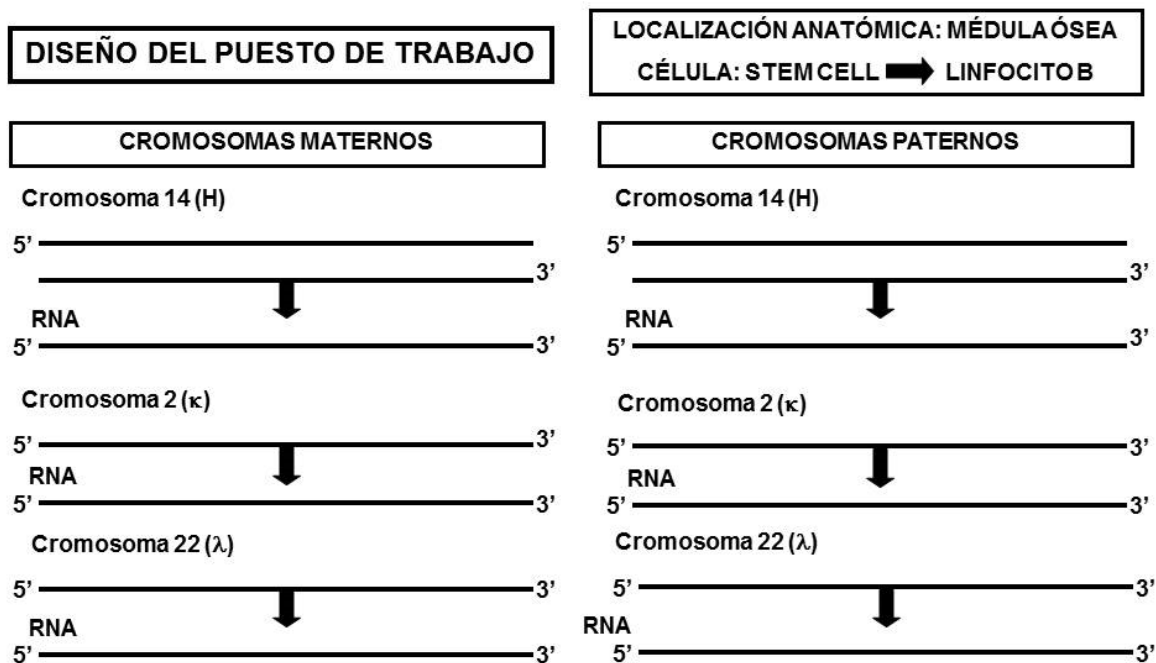


Figura 1. Croquis del puesto de trabajo de la clase práctica "Recombinación de segmentos génicos" de la asignatura Inmunología.

Figure 1. Outline of the workplace of the practical class "Rearrangement of gene segments" of the Immunology subject.

Se prepararon juegos de cartulina, con piezas impresas a color que contienen:

Cadena H: 20 fragmentos génicos VH (VH1-VH20), cinco fragmentos génicos D (D1-D5), cinco fragmentos génicos J (J1-J5), nueve genes constantes (C μ , C δ , C γ 3, C γ 1, C α 1, C γ 2, C γ 4, C ϵ , C α 2)

Cadena κ (kappa): 10 fragmentos génicos V κ (V κ 1 - V κ 10), cinco fragmentos génicos J κ (J κ 1-J κ 5), un gen constante (C κ)

Cadena λ (lambda): 10 fragmentos génicos V λ (V λ 1-V λ 10), cinco fragmentos génicos J κ -C λ (J κ 1C λ 1-J κ 5C λ 5)

Tarjetas con los títulos: Genes H en línea germinal, genes k en línea germinal, genes λ en línea germinal, genes H con reordenamiento productivo/improductivo, genes k con reordenamiento productivo/improductivo, genes λ con reordenamiento productivo/improductivo, exclusión alélica, exclusión alélica e isotípica, cola de poli A, secuencias N, -/- (cortes en ADN).

Los estudiantes se organizaron por equipos formados por dos o tres estudiantes. Los equipos se organizaron, a su vez, por pares: uno trabajó con los cromosomas maternos y el otro, con los paternos. A cada equipo se le entregó un juego de materiales y una guía, y a cada estudiante, una hoja de trabajo (ver Anexo). La guía contiene las orientaciones para la resolución de los mismos ejercicios contenidos en la hoja de trabajo.

El primer ejercicio consistió en: representar en la configuración de línea germinal los genes H, κ , y λ . El segundo ejercicio, representar el DNA recombinado, tanto de cadenas H como de cadenas L.

En la Tabla 1 se muestran las cuatro situaciones de recombinación que los estudiantes tuvieron que representar en sus componedores.

En ambos ejercicios los estudiantes tuvieron que utilizar las tarjetas tituladas para indicar los estados en que se encuentran los genes de ambos cromosomas: en línea germinal, recombinados productivamente, recombinados improductivamente, excluidos alélica o isotípicamente.

El tercer ejercicio consistió en: representar el RNA mensajero y el cuarto, calcular el número de especificidades diferentes de anticuerpos que se puede alcanzar mediante el mecanismo de recombinación, teniendo en cuenta el número de fragmentos de DNA utilizados. Este resultado numérico se multiplicó además por un factor (400) que incluye los fenómenos de imprecisión de las uniones e incorporación de secuencias N (Abbas *et al.*, 2015).

Todos los estudiantes representaron en su hoja de trabajo cada una de las configuraciones y el cálculo realizado. Además, en esa misma hoja de trabajo los estudiantes tuvieron la posibilidad de manifestar el grado de conocimiento que consideraron haber alcanzado y de realizar comentarios acerca de la actividad.

Tabla 1. Situaciones de recombinación para representar.
Table 1. Recombination situations to represent.

	Cadena H				Cadena L		
	Crom.	Recombinación No.	Isotipo	Crom.	Recombinación No.		
1	M	1ra	VH3-D2-JH5	IgM	M	1ra	V κ 4-J κ 3
2	P	2da	VH1-D3-JH1	IgE	M	2da	V κ 1-J κ 5
3	M	1ra	VH20-N-D5-N-JH1	IgG1	P	1ra	V λ 10-J λ 1
4	P	2da	VH10-N-D1-N-JH3	IgA2	P	3ra	V λ 5-J λ 5

Crom: cromosoma M: materno P: paterno

RESULTADOS

Esta clase práctica se incorporó a la asignatura Inmunología desde hace más de 10 años, en las tres carreras que se imparten en la Facultad de Biología de la UH. En la figura 2 y la tabla 2 se muestran los criterios y comentarios de dos grupos (total 50 estudiantes), del 4to año de la carrera Biología.

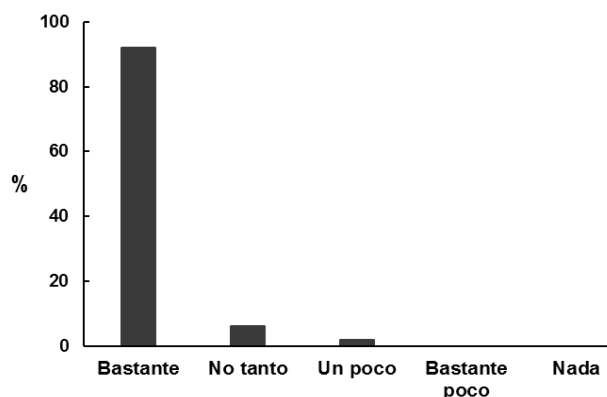


Figura 2. Criterios de los estudiantes sobre cuánto aprendieron en la clase práctica "Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas".

Figure 2. Criteria of students about how much they learned in the practical class "Rearrangement of immunoglobulin gene segments"

Estos juicios no difirieron de los que históricamente han manifestado los estudiantes. La mayoría de los educandos consideraron que habían aprendido "bastante" y ninguno marcó las opciones "bastante poco" o "nada" formuladas en la hoja de trabajo. Las opiniones sobre la utilidad, el dinamismo y el divertimento de la clase práctica fueron recurrentes. Muchos estudiantes se refirieron, además, a la atención que recibieron de los profesores. Los profesores que han impartido reiteradamente esta clase práctica saben que es una actividad que sorprende a los estudiantes y que, a pesar de que les exige una elevada disciplina, y a los docentes una atención constante, constituye un aprendizaje divertido.

DISCUSIÓN

El método de simulación, también denominado: juego de simulación, juego profesional, juego de enseñanza o de aprendizaje, brinda grandes posibilidades de aplicación en la educación superior. La simulación se basa en la modelación y reproduce tareas de forma simplificada, en las condiciones reales de que dispone el docente (Colectivo de autores ENPES, 1988; Salas-Perea y Ardanza-Zulueta, 1995).

Tabla 2. Comentarios emitidos por los estudiantes sobre la clase práctica "Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas"

Table 2. Student comments about the practical class "Rearrangement of immunoglobulin gene segments"

- Muy dinámica y yo digo que lo que se practica se aprende
- Muy dinámica y hubo integración de conocimientos
- Muy buena, divertida e instructiva
- Muy dinámica e ilustrativa. Debe mantenerse
- ¡Estuvo genial todo!
- Dinamismo, creatividad, muy buena
- Me resultó de gran ayuda porque entendí todos los ejercicios gracias al juego
- Bastante productiva, me permitió visualizar un contenido complejo
- Asimilé conocimientos que sólo había visto de forma teórica y apliqué conceptos que no tenía claros
- Muy instructiva y los profesores explican excelentemente
- Buena atención de los profesores. Muy útil para entender el proceso de recombinación
- Me gustó mucho cómo los profesores se involucraron en el desarrollo de la actividad
- Estuve un poco perdida al principio pero al final lo entendí todo
- Es interesante y no le provoca ningún estrés a los estudiantes
- Me gustaría que todas las clases prácticas fueran así
- Muy buena, debería haber más actividades de este tipo y que son interactivas y todos participamos y aprendemos
- Me gustaría que se diera una guía por estudiante

A pesar de la diversidad de formas que puede asumir la simulación, es común en todas ellas la presencia del modelo; los equipos de jugadores, en este caso los estudiantes; los expertos y organizadores que son generalmente los profesores, y la base material. El diseño del modelo es, sin duda el momento más difícil de la simulación y requiere de la experiencia y creatividad de los docentes. Y es que, aunque el modelo es una simplificación de la realidad, debe reflejar sus características esenciales, dado que cualquier información tergiversada puede desviar la atención del objeto de estudio (Colectivo de autores ENPES, 1988).

El método de simulación tiene ventajas (López-Chávez y Chávez-Hernández, 2013). Estas ventajas se ponen de manifiesto en la clase práctica "Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas":

- Se modela, con recursos relativamente modestos, un fenómeno complejo, en este caso, la generación del repertorio de anticuerpos que se caracteriza por una enorme diversidad, con una economía de DNA.

- Motiva a los estudiantes ya que, indirectamente, se establece la competencia entre equipos y el aprendizaje mediante el juego.
- Logra aprendizajes de carácter integrador, ya que en esta clase práctica se integran conocimientos de Genética, Biología Molecular e Inmunología.
- Demanda la creatividad y reflexión de los participantes en el juego, lo que constituye una vía para el aprendizaje al permitir la materialización de diversos conceptos y el enfrentamiento a un fenómeno complejo como lo es la generación del enorme repertorio de anticuerpos.
- Es una importante vía para el intercambio de opiniones entre los participantes y la autoevaluación, así como la retroalimentación inmediata de la calidad de su actuación. La autoevaluación se recoge al final de la hoja de trabajo. En cuanto a la retroalimentación, se realiza entre los mismos participantes y durante cada ejercicio frente al docente.

A pesar de sus ventajas, el método no está exento de dificultades (López-Chávez y Chávez-Hernández, 2013). Entre estas cuentan en primer lugar, que requiere de personas con experiencia profesional y docente, no sólo para su diseño y elaboración, sino para su aplicación. En segundo lugar, dado la necesaria simplificación del modelo, la situación a enfrentar puede tornarse artificial para los estudiantes, lo que podría limitar su interés y participación. Esta dificultad se resuelve con un buen modelo y exige además que los docentes que impartan, en este caso la clase práctica, tengan un conocimiento cabal de la genética de las inmunoglobulinas y una buena disposición hacia la actividad y su propósito.

Es necesario también, que el número de estudiantes por equipo no sea mayor de tres y es aconsejable que haya un docente brindándole atención y ayuda a dos equipos de los que trabajan coordinadamente en la ejecución de los ejercicios. Sin embargo, aunque en ocasiones un mismo docente tiene que atender cuatro o seis equipos, los estudiantes manifiestan satisfacción por la atención que recibieron de sus profesores. Esto se logra con un enorme esfuerzo de dinamismo y concentración por parte de los docentes.

La simulación es un método relevante en la formación de profesionales. Tiene efectos positivos frente a los métodos de enseñanza convencionales y un buen nivel de aceptación por los estudiantes. Es útil como estrategia pedagógica para el aprendizaje significativo (Alfonso-Mora *et al.*, 2018).

Las ventajas del método de simulación empleado en la clase práctica "Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas" superan las dificultades, y así lo avalan los comentarios de los estudiantes durante los más de 10 años de su impartición. Por tratarse de una clase concebida para que ellos puedan comprender el fenómeno que origina el amplio repertorio de especificidades de anticuerpos, y de TCR, con una economía del DNA, las opiniones de los educandos apuntan a que sus resultados son positivos y que no es vano el esfuerzo que exige a los docentes su realización.

Esta actividad demanda pocos recursos materiales, pues se trabaja en el propio laboratorio docente con piezas de cartulina que representan los fragmentos de DNA. Resulta de inestimable valor ya que demuestra la factibilidad del estudio de un fenómeno complejo, como es la recombinación génica, sin necesidad de un laboratorio especializado ni del uso de materiales y tecnologías costosas.

AGRADECIMIENTOS

A los estudiantes por la disciplina, la animosidad, el interés que demuestran al realizar esta clase práctica y por el cuidado con que llenan la hoja de trabajo. A todos los docentes, incluidos los alumnos ayudantes, que durante todos estos años han participado en la impartición de la misma.

LITERATURA CITADA

- Abbas, A. K., A. H. Lichtman y S. Pillai (2015). *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Elsevier, Inc. Philadelphia. 565 pp.
- Alfonso-Mora, M. L., A. L. Castellanos-Garrido, A. P. Villarraga, M. L. Acosta-Otálora, *et al.* (2018). Aprendizaje basado en simulación: estrategia pedagógica en fisioterapia. *Revisión integrativa. Educ. Med.* Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2018.11.001>. Último acceso: 9 de junio de 2020
- Colectivo de autores (1988). *La teoría de los juegos. Los juegos profesionales en la Educación Superior Cubana*. Ministerio de Educación Superior. Dirección Docente Metodológica. ENPES.
- Hozumi, N. y S. Tonegawa (1976). Genetics evidence for somatic and rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 73(10): 3628-3632.
- López-Chávez, G. y S. Chávez-Hernández (2013). Simulación educativa: Herramienta didáctica para educación Ciencia, Tecnología y Sociedad en la disciplina Filosofía y Sociedad. *Rev. Hum. Med.* 13(2): 480-497
- Salas-Perea, R. S. y P. Ardanza-Zulueta (1995). La simulación como método de enseñanza y aprendizaje. *Educ. Med. Sup.* 9 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21411995000100002&script=sci_arttext&lng=en Último acceso: 9 de junio de 2020.



Anexo: Hoja de trabajo de la Clase Práctica "Recombinación de segmentos génicos de inmunoglobulinas"

Appendix: Worksheet of the practical class "Rearrangement of immunoglobulin gene segments"

Nombre: _____ Grupo: _____ Fecha: _____ Evaluación: _____

Primer ejercicio:

Represente esquemáticamente el ADN en la configuración de línea germinal correspondiente a:

- a) los genes de cadena H de Ig
- b) los genes de cadena ligera κ
- c) los genes de cadena ligera λ

Segundo ejercicio:

Indique la conformación del DNA de los dos cromosomas en la situación _____. Sólo represente en forma detallada los genes recombinados ej: VH1 + VH2D5JH3 + JH4 + JH5 + C μ + etc. Cuando estén en línea germinal escriba "LG". Indique los casos en que haya "exclusión alélica" y "exclusión alélica e isotípica", escribir EA y EAE.

DNA de cadena H cromosoma materno:

DNA de cadena H cromosoma paterno:

DNA de cadena L κ cromosoma materno:

DNA de cadena L κ cromosoma paterno:

DNA de cadena L λ cromosoma materno:

DNA de cadena L λ cromosoma paterno:

Tercer ejercicio:

Represente esquemáticamente el RNA maduro (RNA mensajero) correspondiente a las cadenas H y L con recombinación productiva del ejercicio anterior, teniendo en cuenta el isotipo que se le adjudicó a la cadena H en el ejercicio (columna 4).

RNAm de cadena H:

RNAm de cadena L:

Cuarto ejercicio:

¿Cuántos anticuerpos de especificidades diferentes pueden ser obtenidos por los mecanismos de recombinación de segmentos génicos, imprecisión de las uniones y asociación de cadenas H y L, atendiendo al número de segmentos génicos empleados en la clase práctica? Utilice un factor (400) para considerar la imprecisión de las uniones y la incorporación de secuencias N. Haga los cálculos en la parte posterior de la hoja.

Mis opiniones y recomendaciones sobre la actividad:

He aprendido sobre los mecanismos que generan la diversidad de los anticuerpos:

___ Bastante ___ No tanto como hubiera deseado ___ Un poco ___ Bastante poco ___ Nada

Autoevaluación que me propongo:

___ Excelente ___ Muy bien ___ Bien ___ Regular ___ Mal