

國立高雄師範大學**109**年度高等教育深耕計畫
問題導向學習（**PBL**）創新教學成果-

利用問題導向**[PBL]**的思維結構，以牛津式導師教學方法**[TUTORIAL]**引導學生整合與批判思考能力-
以大學部『腫瘤生物學』課程為平台

內容大綱

- 簡介
- 教學執行方式
- 執行成果
- 結語與討論

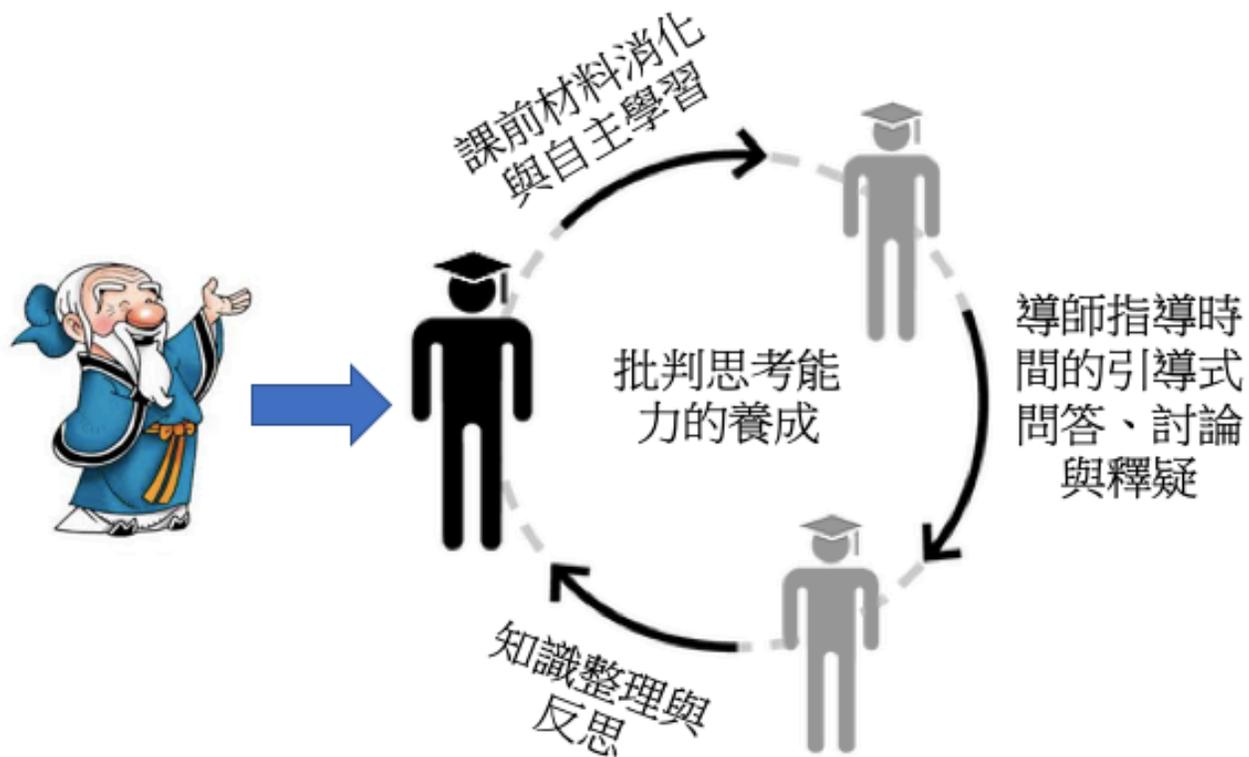
簡介

- 問題導向學習(PBL)的特色
- 牛津大學導師制教學(Oxford Tutorial)的特色
- PBL與Oxford tutorial的比較
- 圖表資訊(Infographic)與結果呈現的訓練

OXFORD TUTORIAL

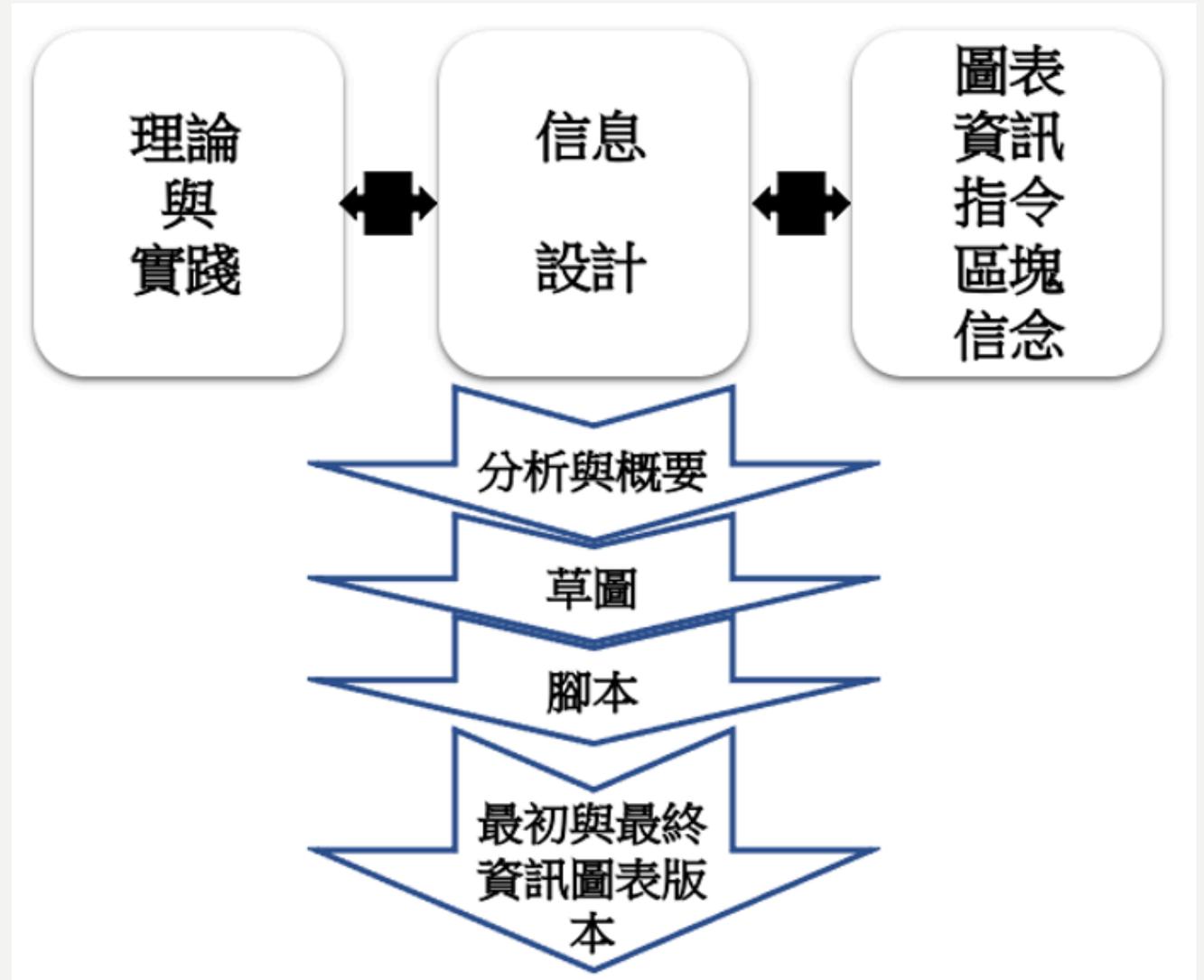
- 課前自主學習
- 討論
- 整理

圖一、牛津式的導師指導(tutorials)教學特色



資訊圖表設計

- 三大區塊
- 四大步驟



資訊圖表範例

- 乳癌的資訊圖表
 - 數字概念
 - 圖形概念
 - 訓提統整
 - 引用出處

Reduce your Risk of Breast Cancer

UPDATED: JANUARY 2015



APPROXIMATELY
231,340

NEW CASES OF BREAST CANCER ARE
DIAGNOSED EVERY YEAR IN THE
UNITED STATES.¹



1 IN 8

U.S. WOMEN WILL GET
BREAST CANCER AT SOME
POINT IN THEIR LIVES.¹

INCREASES RISK

DECREASES RISK



EXCESS BODY FAT

ALCOHOL



REGULAR PHYSICAL
ACTIVITY



BREASTFEEDING

AICR estimates that

33%
of U.S. breast cancer cases or about,

1 in 3



could be prevented by being at a healthy weight, being physically active,
avoiding alcohol and breastfeeding.²

That's over **76,500** cases each year that never have to happen.

**The Promise
of Survival**



There are now over **3 million**
breast cancer survivors in the U.S.,
who are living longer, healthier lives than
ever before.³

¹ American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2015. www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2015/index.

² The World Cancer Research Fund International's Continuous Update Project (CUP) Report: Breast Cancer, 2010.

³ Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures 2014-2015.

The evidence is the latest from the Continuous Update Project (CUP), which systematically updates and reviews the research conducted worldwide into cancer risk related to diet, physical activity and body weight. All the evidence gathered is then assessed by a panel of independent scientists who make recommendations for cancer prevention.

教學執行方式

- 課程人數：12人
- 課程時間：學期中每週四上午9.00-12.00
- 課程內容：腫瘤生物學
- 發掘問題：此部分以美國麻省理工學院癌症科學大師Robert Weinberg教授所強調的癌症六大成因（ 1. Sustaining proliferative signaling; 2. Evading growth suppressors; 3. Resisting cell death; 4. Inducing angiogenesis; 5. Activating invasion and metastasis & 6. Enabling replicative immortality ）為基礎，利用牛津導師式教學的獨特提問方式，讓學生在具備基礎的課程知識後，開始學習去探究並整合這六大成因與癌症的關係。

- **牛津式導師指導**：將修課學生分為六組，針對上述的主題對每一分組進行三次牛津式導師時間教學。
- **自我學習**：除了課網上所列的指定教材之外，在每一小組導師指導時間的第一次，將指定兩到三篇跟該小組主題有關的文獻，請小組成員在第二次導師時間前閱讀完畢。在第二次導生時間時，授課導師會詢問學生閱讀吸收的成果，並適時地講解學生觀念上不明白之處，也同時協助學生統合整理問題。
- **問題解決**：該癌症成因的六大面向，是目前整個癌症研究的六合，本PBL課程會在期中考之後開始進行。學生需要針對六個癌症成因的特性探討，描述哪些癌症是由哪些成因造成，並討論該不同成因造成的癌症，跟用何種特殊的方法治療。因此每一小組在探究個別主題的過程中，在專業領域的深入、小組分工、資料搜集、可能的治療解決方式上，會有相當的了解，同時也能在這過程中銳化自己的批判能力，也增進自身的問題解決能力。

- **分組討論**：修課學生將依照意願分成六組，以抽籤方式決定要探討的六個癌症成因主題之一。而三次的導生時間，會由教師主導該小組的課堂討論，也會傾聽該小組私下討論整理PBL內容的問題，最重要的是透過這樣密切的接觸，小組成員之間、教師與各小組成員之間的溝通會非常順利，教師能完整掌握個別小組的運作進度，引領個小組統合問題解答，修正結果呈現方式。
- **結果呈現**：每一小組將討論內容，整理出結構與大綱，利用資訊圖表(inphographic)的海報方式呈現內容，並講解。資訊圖表是近年來廣受歡迎的資訊表現方式。該方式強調透過圖像設計，把專業知識解構、統合，再用一目瞭然的方式呈現。涉獵一門學問如果能由毫無頭緒開始，慢慢深入其知識領域，在博觀後約取，繼以厚積續薄發，資訊圖表的呈現，可一窺程度之高低。

執行成果

- 共計12個學生修課，有11位完成課程。
- 期末作業尚未截止，故只先評核其中報告的資訊圖表成果。
- 選擇具代表性的四個成果作為範例。



Introduction of TP53 gene

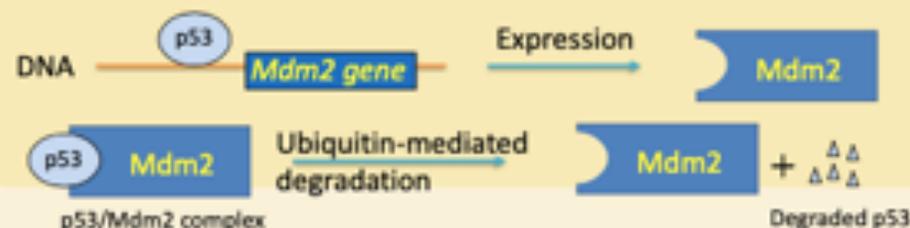
● Introduction:

TP53基因是具有抑制腫瘤作用的蛋白的基因。人類p53基因位於17號染色體p13位置上。其蛋白產物具有轉錄因子的功能。p53蛋白所控制的基因參與細胞分裂與生存能力。與其它腫瘤抑制基因一樣。p53蛋白作用於阻止細胞生長的失控。幫助決定是否修復損傷細胞。或者誘導損傷細胞死亡(即細胞凋亡)。因此又被稱為「基因組守護者」。

● History:

在1979年。Arnold Levine, David Lane 和 William Old發現了一種新的蛋白。這種蛋白能與猿猴病毒40(SV40)中的一種轉化蛋白-大型T抗原結合。雖然最初被認為是癌基因。但它在1989年發現了其作為抑癌基因的特徵。

● Regulation of p53:

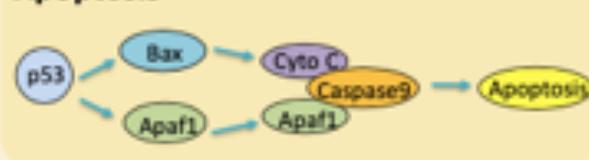


● Mechanism:

Growth Arrest



Apoptosis



● Role in disease:

Li-Fraumeni syndrome (LFS) 是遺傳家族性疾病。易患多種癌症。這是由於被稱為TP53的抑癌基因發生變化(突變)所致。該基因產生的所得p53蛋白被破壞(或以其他方式導致功能異常)。並且無法幫助預防惡性腫瘤的發展。

兒童和年輕人易患多種多種癌症。最明顯的是軟組織肉瘤和骨肉瘤。乳腺癌。腦瘤。腎上腺皮質癌和急性白血病。在LFS患者中發現的其他癌症包括胃腸道癌。肺癌。腎癌。甲狀腺癌和皮膚癌。以及性腺器官(卵巢癌。睪丸癌和前列腺癌)。

LFS患者到40歲時約有50%患上癌症。到60歲時患上癌症的機率高達90%。而女性由於其罹患乳腺癌的風險顯著增加。一生中患癌症的機率接近100%。許多患有LFS的人一生中都會發生兩種或更多種原發性癌症。

● References:

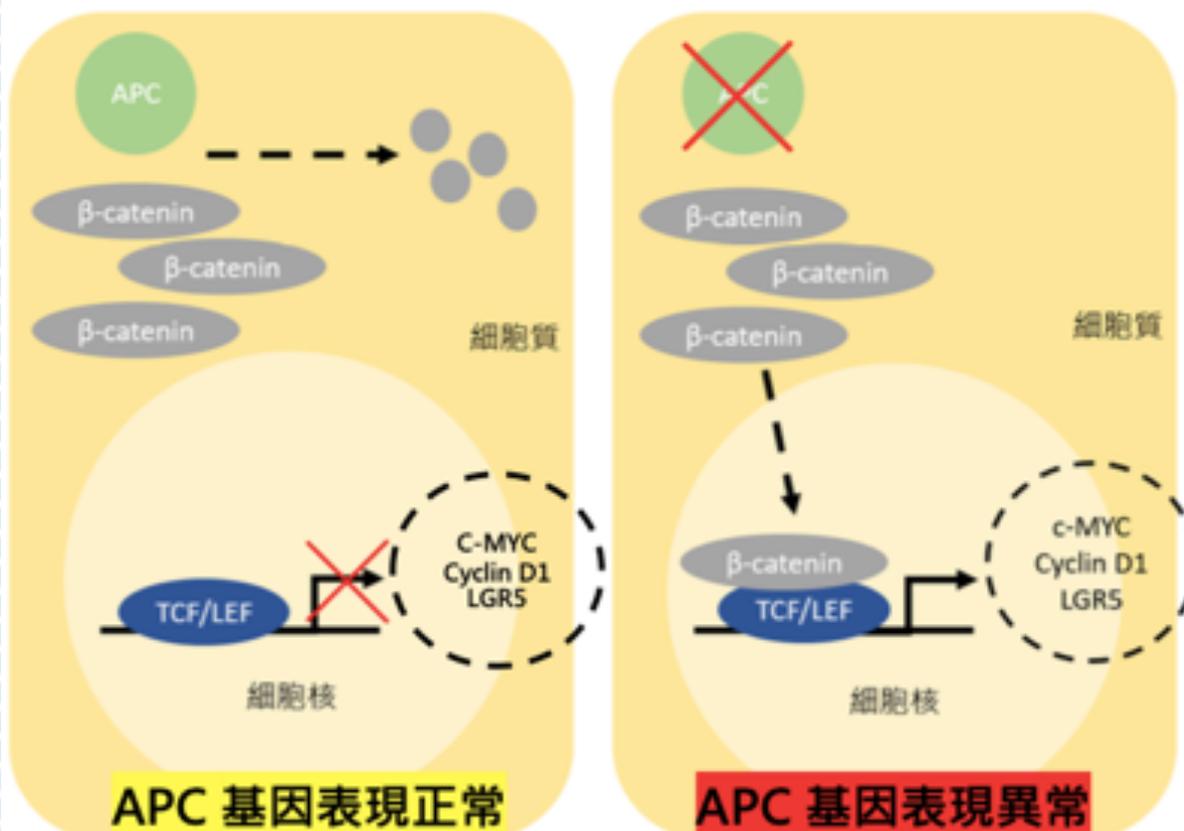
1. <http://www.bioinformatics.org/p53/introduction.html>
2. LFSA: <https://www.lfsassociation.org/what-is-lfs/>
3. CancerQuest: <https://www.cancerquest.org/zh-hant/aizhengshengwuxue/aizhengjiyin>

APC 抑癌基因

APC基因可表現出一種312kDa的蛋白酶 - Adenomatous polyposis coli (APC)
APC具有多種功能，其中以切除細胞內beta-catenin的功能最為人所知



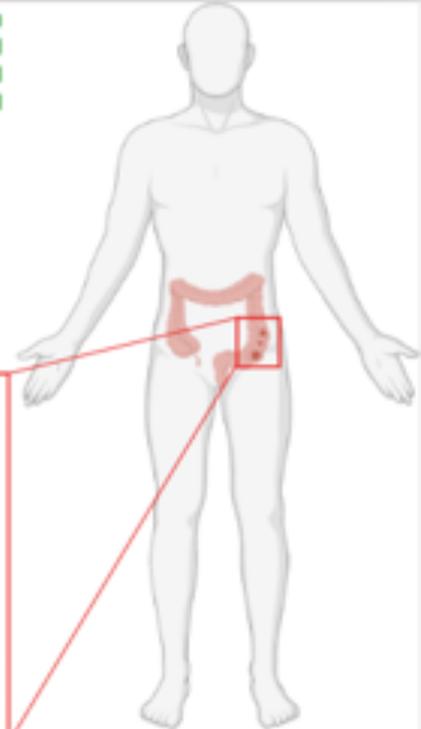
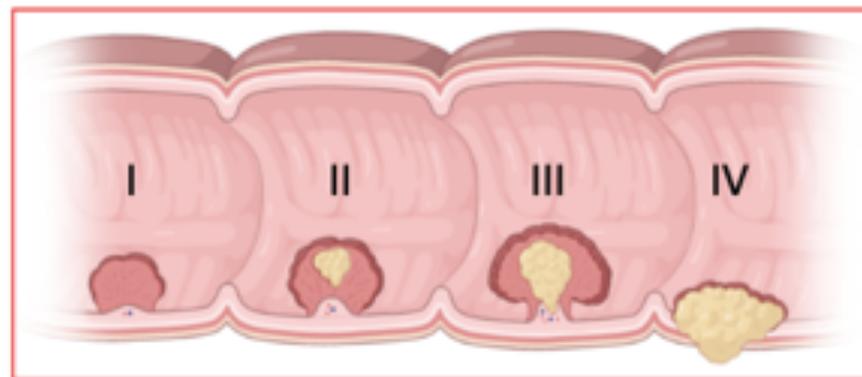
APC負調控Wnt signaling pathway



- Wnt signaling pathway與細胞生長發育有關，尚未成熟的大腸上皮細胞需進行增生與分化，因此需要Wnt signaling pathway啟動下游的相關基因
- Wnt signaling pathway需要beta-catenin及其它轉錄因子聚集，才能夠啟動下游基因
- 當成熟的大腸上皮細胞不再增生，Wnt signaling pathway需要被抑制，此時輪到APC出場
- APC將beta-catenin切除，使beta-catenin無法啟動Wnt signaling pathway

APC基因突變與大腸癌有關

- 若APC基因突變導致APC蛋白結構不完整，使成熟大腸上皮細胞內的beta-catenin無法被切除，導致Wnt signaling pathway持續啟動
- 過度增生的上皮細胞形成息肉，久而久之形成癌症



APC主要功能



APC功能異常

- 細胞不斷分裂
- 細胞間的接觸無法抑制細胞生長

產生腫瘤

Ref:

Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer Metastasis Rev.* 2018 Mar;37(1):159-172. doi: 10.1007/s10555-017-9725-6. PMID: 29318445; PMCID: PMC5803335.

FHIT Fragile histidine triad protein

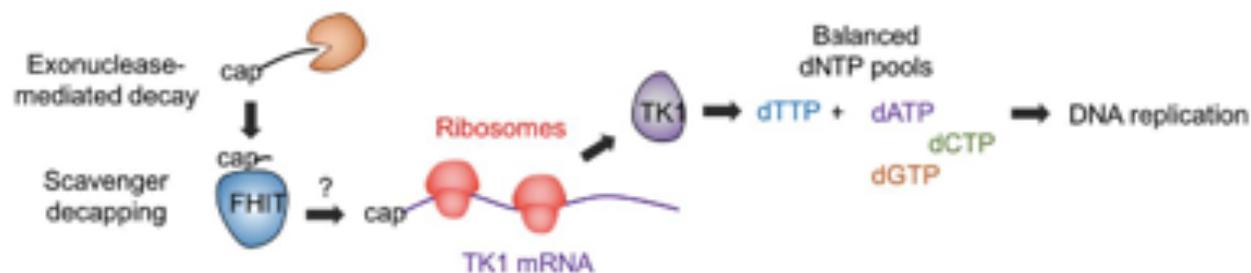
Human *FHIT* protein

- a) 人類的 *FHIT* 基因位於3p14.2、由147個胺基酸組成、大小為16858 Da
- b) 位於細胞染色體中的CFSs (Common fragile sites), 為基因中易斷裂的位置, 在多種癌症中FHIT 經常突變, 突變的同時也會增加其他CFSs的突變的機率, 造成基因不穩定, 而導致細胞癌化。

Regulation of *FHIT*, Mechanism

a) DNA replication

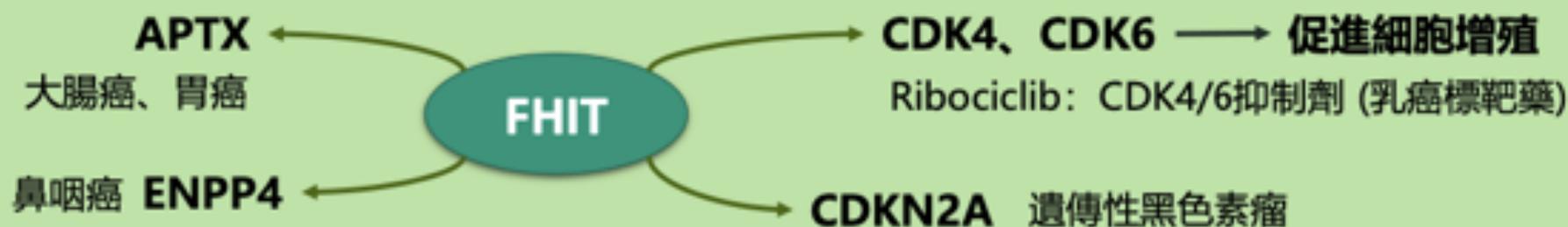
*FHIT*蛋白會誘導TK1蛋白, TK1蛋白會穩定dNTP的產量, 可以促使DNA修復



b) apoptosis

與氧化鐵還原酶結合 → 氧化鐵無還原 → 活性氧增加 → caspase-3活化 → 細胞凋亡

FHIT protein interaction

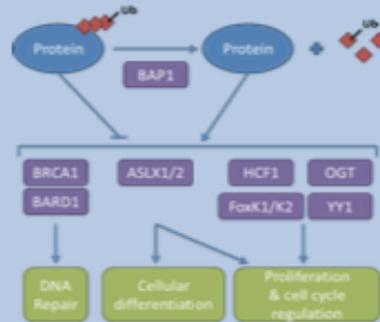


BAP1

Introduction

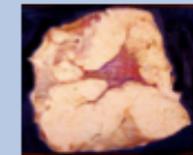
BAP1是一種去泛素化酶，其基因位於人類的3號染色體短臂上(3p21.31-p21.2)，此蛋白與調控細胞週期、細胞分化、細胞死亡和DNA損傷修復相關，是腫瘤抑制基因之一，該基因突變時會造成葡萄膜黑色素瘤、惡性間皮瘤和皮膚黑色素瘤等等癌症。

Mechanism



Cancer

1. 葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma)：成人最常見的原發性眼部惡性腫瘤，容易經由血液轉移到其他臟器，以肝臟轉移最常見。臨床症狀有模糊的視野、疼痛、眼壓過高、眼球移位和視力喪失等等。
2. 惡性間皮瘤(malignant mesothelioma)：由覆蓋許多內部器官的間皮發展而來，好發於胸膜少數於腹膜和心包膜，80%是因接觸石棉導致。臨床症狀有呼吸急促、胸部疼痛、體重減輕、腹腔腫脹和腸阻塞等等。
3. 皮膚黑色素瘤(cutaneous melanoma)：佔台灣皮膚癌7%，極易轉移很難治療，死亡率很高，東方人的黑色素瘤最常出現於手腳，包括指甲下方、指頭及掌面，外觀是扁平表淺的暗色斑塊或是突起的結節腫瘤。



Therapy

組蛋白脫乙酰基酶 (HDAC) 抑制劑和EZH2抑制劑，分別靶向BAP1在染色質修飾和轉錄調控中的作用，另外由於BAP1在DNA損傷修復中的作用，PARP抑制劑和鉑類化療治療也有可能靶向BAP1突變的腫瘤。

References

1. Yu, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *PNAS*. 2014, 111, 285.
2. Carbone, et al. BAP1 and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013, 13, 153.
3. He, et al. Intrinsic apoptosis shapes the tumor spectrum linked to inactivation of the deubiquitinase BAP1. *Science*. 2019. 364, 283.

結果與討論

- 讓學生能針對特定主題，做出圖像式思考與呈現的技巧。
- 幫助學生先針對特定知識議題自主學習，並內化吸收相關知識。
- 在『資訊圖表』成形的過程，輔佐以『牛津式導師時間』的指導，逐漸形塑學生該具備的能力。
- 對特定專業主題，有圖像化思考的能力。
- 培養學生對特定主題的另一種表達與說明能力。
- 養成學生主動終身學習、不輕易相信資訊、不妄下判斷的素養。