Biochips, herramienta del futuro en el mundo de la salud

SANDRA TORRADES
Bióloga.

Los biochips son pequeños dispositivos, similares a los microchips de las computadoras, que presentan una amplia variedad de aplicaciones en el campo de la biología y la medicina. Al igual que sucede con las microcomputadoras, que son capaces de realizar millones de operaciones matemáticas en segundos, algunos biochips son capaces de realizar o analizar millones de reacciones biológicas, también en cuestión de segundos.

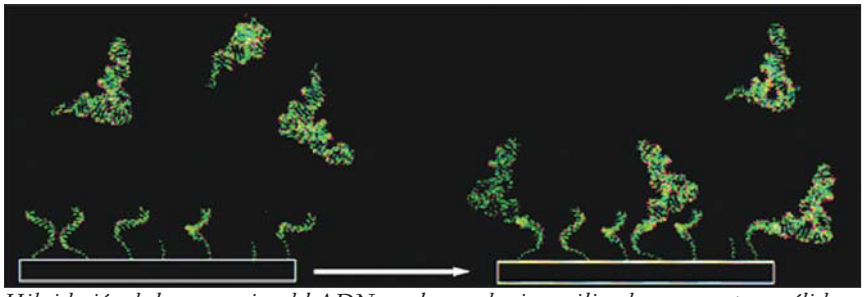
Los biochips surgen de la convergencia entre disciplinas científicas aparentemente muy distintas: de la unión de las técnicas de la biotecnología y de las técnicas de la informática nació la bioinformática y, con ella, los biochips.

Actualmente, el término de biochip está tratando de encontrar su correcta significación en el ámbito científico y tecnológico, ya que, en ocasiones, con él se designan distintos dispositivos con aplicaciones diversas tanto en el campo de la biología como en el de la informática.

Se designan como biochips los biodispositivos electrónicos con aplicaciones directas sobre los seres vivos, como los implantes de chips para controlar los temblores de los enfermos del Parkinson.

En el campo de la biocomputación también se utiliza el término biochip, puesto que se emplean sustancias biológicas con la finalidad de desarrollar un nuevo hardware para procesos computacionales, útiles para los estudios de conformaciones proteicas y de la computación del ADN.

Finalmente, en el campo de la biología molecular se designan como biochips unos pequeños dis-



Hibridación de las secuencias del ADN con las sondas inmovilizadas en un soporte sólido (Southern E, et al. Molecular interactions on microarrays. Nature Genetics 1999;21:5-9).

positivos que contienen material biológico y que son empleados para el estudio de materiales biológicos a nivel molecular. El interés de los biochips en el campo de la biología molecular empezó en varios laboratorios de investigación, a principios de los años noventa, como una extensión de los métodos tradicionales de hibridación de material biológico, mejorados mediante técnicas informáticas, como la robotización y la miniaturización.

Así pues, en términos generales, los biochips son dispositivos en los que se deposita e inmoviliza el material biológico, ADN o proteínas, en forma de matriz sobre una superficie sólida, y en el que se realiza un ensayo de afinidad entre el material inmovilizado, conocido como sonda y el material biológico que se desea analizar.

De manera sencilla, el Dr. Martín Sánchez, del Área de Bioinformática y Salud Pública del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, define los biochips como «unos dispositivos con múltiples casillas que actúan a modo de tubos de ensayo individuales y en los que se produce una reacción quimicobiológica que es el objeto de estudio».

Debido a la extrema miniaturización del sistema, el número de estas «casillas» del biochip es muy elevado, llegando incluso a los centenares de miles. Mediante esta técnica se puede obtener una gran cantidad de datos e información en un tiempo muy breve puesto que permite analizar múltiples muestras biológicas simultáneamente.

Antecedentes

En los años sesenta, el desarrollo de los primeros ensayos inmunológicos de afinidad con antígenos o anticuerpos inmovilizados sobre soportes sólidos constituyeron la base teórica a partir de la cual se desarrollaron los primeros biochips.

En la década siguiente, Edwin Southern empezó a utilizar filtros de nitrocelulosa para que actuasen como soporte sólido para la adhesión de moléculas de ADN. El ADN inmovilizado no interacciona con las otras moléculas de ADN inmovilizadas, pero mantiene su capacidad de hibridar con moléculas complementarias en solución. Mediante una autorradiografía se podrán detectar las moléculas inmovilizadas marcadas radiactivamente. Actualmente, esta técnica, que recibe el nombre de Southern Blot, se ha extendido al análisis de proteínas y de ARN.

A partir de esta técnica se construyeron matrices de material biológico inmovilizado empleando superficies porosas como membranas de nitrocelulosa o nylon.

Posteriormente se empezó a utilizar soportes sólidos como el vidrio y el silicio. Paralelamente con el desarrollo de las técnicas informáticas de miniaturización se consiguió disminuir el tamaño de los puntos de material depositado sobre estas superficies, consiguiendo aumentar de forma espectacular la densidad de integración de estas matrices dando origen al desarrollo de los biochips, conocidos también como *microarrays* (micromatrices).

A finales de los años ochenta, los investigadores de una compañía llamada Affymax que trabajaban en las síntesis sobre superficies sólidas de péptidos crearon la plataforma GeneChip (desarrollada posteriormente por la compañía Affymetrix). La importancia de estas compañías radica en la extraordinaria capacidad de miniaturización de estas matrices. Usando esta tecnología han aparecido nuevas compañías que han permitido el desarrollo actual de los biochips.

Hoy día, los biochips se utilizan mayoritariamente en los centros de investigación genética para el estudio de distintas enfermedades como el cáncer o enfermedades cardiovasculares, en la industria farmacéutica, para el estudio de nuevas dianas terapéuticas y, en menor medida, en el entorno clinicodiagnóstico para el estudio de enfermedades con base genética o microbiológica.

Ensayos con biochips

La metodología fundamental en un ensayo con biochips pasa por distintas etapas. El primer paso es diseñar el biochip, para ello previamente se debe seleccionar el material biológico que se pretende analizar y, en función de éste, se seleccionará el tipo y la cantidad de la sonda requerida. Una vez diseñado el biochip, puede ser fabricado por el propio investigador en su laboratorio; es lo que se denomina *home-made-chip.* No obstante, actualmente existen empresas especializadas en la fabricación seriada de biochips para análisis de distintas muestras biológicas.

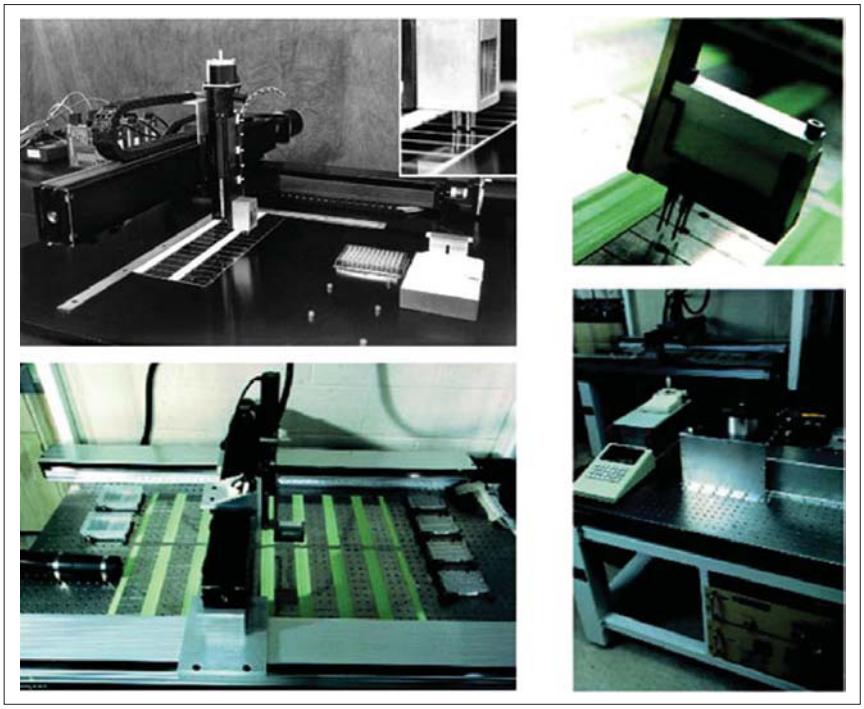
Seguidamente se procede a la fase de hibridación. En esta etapa se realiza la reacción de afinidad en la que se hibrida la sonda con la muestra a analizar. Finalmente, se procederá a la detección e identificación de la muestra, previamente marcada, que estará unida con la sonda inmovilizada en el biochip.

La potencialidad de este sistema puede generar, en tiempos muy breves, una gran cantidad de información, como mutaciones, datos de expresión génica y cribado de fármacos; todo ello debe ser almacenado y analizado mediante técnicas de computarización. (Si queremos analizar la presencia de una mutación conocida en un determinado gen, las sondas utilizadas deberán corresponder a la secuencia complementaria de la mutación.)

Una vez generado el biochip (con una sonda incorporada), se

pone en contacto con secuencias del gen que se desea analizar y que previamente han sido marcadas fluorescentemente. Debido a la capacidad que presenta el ADN para hibridar las cadenas de la muestra que presenten complementariedad entre las sondas inmovilizadas en el biochip se unirán a ellas. Las demás quedarán libres en solución y posteriormente serán eliminadas mediante una serie de «lavados».

Dado que se conocen las secuencias y posiciones de las sondas empleadas, tras el revelado del biochip mediante un escáner óptico, se localizarán las cadenas fluorescentes correspondientes a la secuencia del gen de estudio. Mediante un ordenador se analizará la información procedente del escáner y se obtendrá el resultado como una matriz de puntos de diferentes colores e intensidades, representando dónde y qué cantidad de la secuencia de ADN analizada se ha unido con las sondas conocidas del biochip.



Distintos robots para la fabricación de biochips en serie (Cheung VG, et al. Making and reading microarrays. Nature Genetics 1999;21:15-9).

Ventajas de los biochips

Los investigadores ven en estos dispositivos numerosas ventajas, ya que tienen un alto rendimiento y capacidad, baja relación de coste y eficacia, y alta especificidad y sensibilidad. Además, permiten realizar simultáneamente numerosos ensayos utilizando muestras distintas o múltiples ensayos con una única muestra.

Por un lado, no se precisa el manejo de radiactividad, técnica muy utilizada en el mundo de la investigación, que presenta contraprestaciones en la salud del investigador.

Por otro lado, no se precisa un plan de gestión de residuos, tal como ocurre actualmente en muchos laboratorios de investigación, principalmente debido a la utilización de material radiactivo.

Sin embargo, la falta de estandarización de los procesos y la inversión inicial en las infraestructuras necesarias para llevar a cabo ensayos con biochips generan un coste muy elevado que todavía es de difícil amortización.

Aplicaciones sanitarias

Son numerosas las aplicaciones de los biochips tanto en el ámbito de la investigación básica como en el de la investigación clínica, y en un futuro no muy lejano se espera una gran revolución en la práctica médica.

Se pueden utilizar en la tipificación del genoma, en la detección de mutaciones, en la realización de estudios toxicológicos, en el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, en la detección de patógenos y en el diagnóstico y reclasificación de enfermedades con base genética.

En el ámbito clínico, los biochips permitirán la obtención de información genómica individual y ofrecerán la oportunidad de conseguir un medio de diagnóstico, simple, rápido y económico.

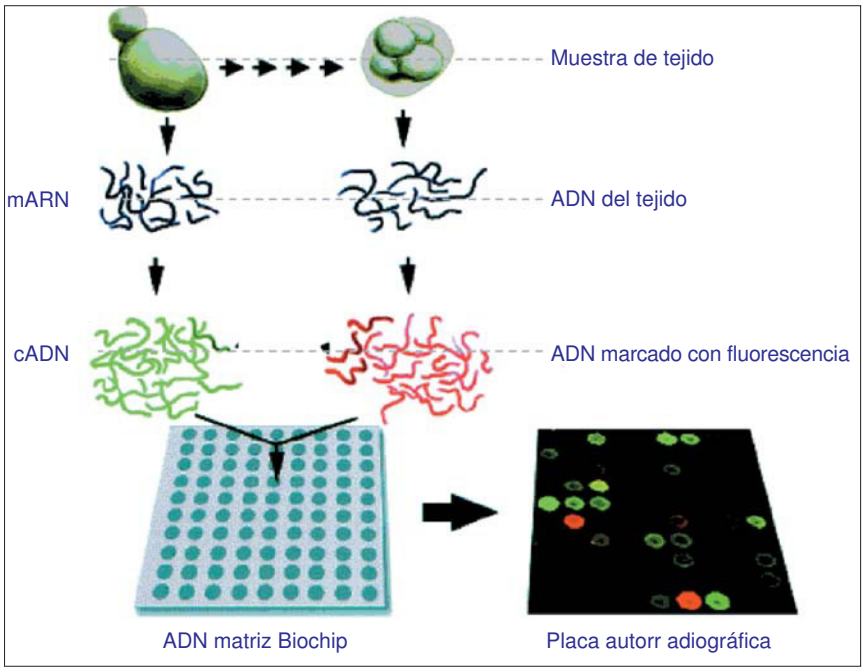
Los biochips ofrecerán a los profesionales de la salud la posibilidad de ejercer una medicina más personalizada y que tome en consideración las particularidades genéticas de los pacientes, ayudando a seleccionar el tratamiento más idóneo y, consecuentemente, más eficaz. Por otro lado, se podrá aplicar una medicina preventiva en la que se pueda tratar algunas enfermedades incluso antes de que aparezcan los primeros síntomas.

Asimismo, igual que los numerosos avances científicos que han surgido durante estos últimos años, la utilización y aplicación de biochips requerirán la especialización de los profesionales y se plantearán numerosas cuestiones en el ámbito legal, ético y social.

Descripción de algunas aplicaciones

– *Monitorización de la expresión de distintos genes*. Se trata de la cuantificación simultánea de la expresión de un número elevado de distintos genes. También permite comprobar su patrón de expresión comparando su actividad en un tejido sano y uno enfermo.

– *Detección de mutaciones*. Permite comparar las diferencias de la secuencia de los genes normales y los genes que presentan alguna mutación que originan una determinada enfermedad. Un ejemplo práctico es el estudio del cáncer: la formación de un tumor cancerígeno se debe a la acumulación de mutaciones en una sola célula que provocan que ésta prolifere de forma descontrolada. Conocer la combinación de estas mutaciones y cómo afectan en un determinado tumor permitirá predecir si el paciente va a responder a un fármaco o a otro, por lo que podrá ser



Modelo de un ensayo con un biochip (Brown PO, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. Nature Genetics 1999;21:33-7).

una herramienta importante para decidir el tratamiento óptimo para combatir el tumor.

– *Diagnóstico clínico*. Los biochips también se pueden utilizar para la detección de determinados microorganismos patógenos. Permiten la identificación rápida de éstos utilizando marcadores genéticos (secuencias conocidas de ADN del microorganismo) con la finalidad de estudiar los mecanismos de resistencia a los antibióticos, identificación de cepas, identificación de nuevas dianas génicas con valor terapéutico y desarrollo de medidas preventivas frente a determinadas enfermedades infecciosas.

– *Cribado y toxicología de fármacos*. El empleo de los biochips en este campo permite analizar de forma rápida los cambios de expresión génica que se dan durante la administración de un fármaco, así como la localización de nuevas posibles dianas terapéuticas y los efectos toxicológicos asociados a éste.

– *Seguimiento terapéutico*. Los biochips también permiten analizar los rasgos genéticos que pueden tener incidencia en la respuesta a una determinada terapia. Puesto que cada individuo puede responder de forma distinta ante la terapia con un mismo fármaco, ocasionando distintas reacciones adversas, el análisis genómico de cada individuo permitirá analizar cuáles son los fármacos más óptimos para una terapia exitosa. Se trata de fármacos a «medida» del paciente, que es lo que se conoce como farmacogenómica.

– *Medicina preventiva*. Con los biochips se puede realizar estudios de epidemiología genética, puesto que el conocimiento de los rasgos genéticos de las poblaciones permitiría conocer la predisposición a sufrir determinadas enfermedades, incluso antes de que aparezcan síntomas, permitiendo así una medicina preventiva más eficaz.

Perspectivas de futuro

Parece que los biochips serán una herramienta futura fundamental en el mundo de la biología humana y en general en el mundo de la medicina.

El Plan Nacional de Investigación, Desarrollo e Innovación aprobado por el Consejo de Ministros para el período 2000-2003 ha destinado a toda la genómica un presupuesto de unos 700 millones de pesetas, pero el equipo necesario para que un solo laboratorio fabrique biochips cuesta unos 150 millones de pesetas.

Los cuatro laboratorios españoles más avanzados en el mundo de los biochips: el Departamento de Inmunología del Centro Nacional de Biotecnología, el Centro Nacional de investigaciones Oncológicas, el Institut de Recerca Oncológica y el Hospital Clínic de Barcelona, han formado un consorcio para compartir los gastos de los equipos y materiales necesarios para la fabricación de éstos.

Esto les permitirá prescindir de los biochips prefabricados y diseñarlos a su medida en función de sus líneas de investigación concentradas principalmente en el cáncer y el sistema inmunitario.

Hasta ahora, una de las principales industrias en la fabricación de biochips, Affymetrix, ha sido la principal suministradora de éstos en los centros de investigación básica y en las grandes empresas farmacéuticas que los utilizan para el diseño de nuevos fármacos. Pero la amplia perspectiva que se ha abierto, como el diagnóstico genético, ha hecho que numerosas industrias se hayan interesado en la fabricación de biochips, y no solamente industrias farmacéuticas, sino que grandes empresas del mundo de la electrónica están también desarrollando sus propios biochips. □

Bibliografía general

Brown PO, Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. Disponible en: http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/ng/journal/v21/n1s/full/ng0199supp_33.html [consultado el 26-06-02].

Martín Sánchez F. Los biochips: una herramienta clave en genómica y salud. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: http://infobiochip.isciii.es/ [consultado 26-06-02].

Sampedro J. La industria del ADN tiene preparados los biochips que revolucionarán la medicina. Disponible en: http://www.elpais.es/multimedia/sociedad/biochip.html [consultado 26-06-02].

Nota

Las figuras de este trabajo han sido tomadas de la version *on line* de la revista *Nature*. Disponible en: http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/ng/journal/v21/n1s/index.html [consultado 3-07-02].