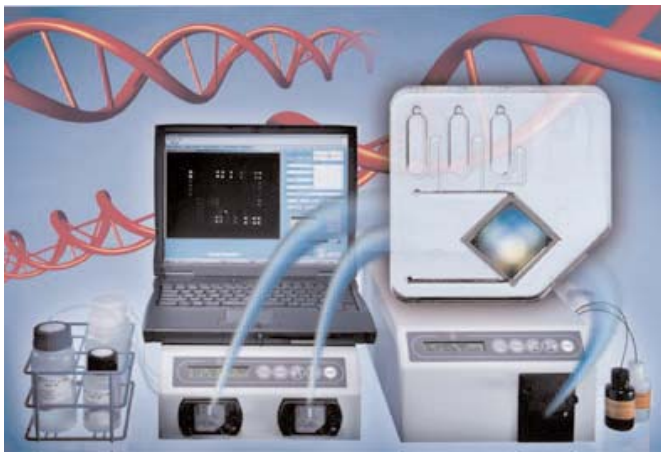
Arrivano i biochip

di Mario Gargantini

Dall'incontro tra semiconduttori e tecnologie biomediche stanno arrivando sul mercato i biochip. Le nuove soluzioni per l'analisi dell'espressione genica, come quella presentata alla BioAnalytica da Infineon, fanno un uso speciale dell'ibridazione genetica e delle tecniche di valutazione ottica per consentire analisi biochimiche con tempi e costi fortemente ridotti. Le principali applicazioni in campo diagnostico e farmaceutico.



Il biochip Flow-Thru è il cuore della soluzione completa 4D Array System

Il contesto della prima edizione della *BioAnalytica* di Monaco di Baviera (1 - 4 aprile 2003) era certamente il più adatto per lanciare un nuovo sistema basato sui biochip; così devono aver pensato Infineon Technology e il suo partner statunitense MetriGenix, decidendo di presentare in quell'occasione la piattaforma più innovativa attualmente disponibile nel campo delle tecnologie dei biochip. Un contesto internazionale adatto soprattutto se si considerano gli ambiziosi obiettivi strategici della casa tedesca produttrice di semiconduttori che punta a diventare in cinque anni il numero uno tra i fornitori di soluzioni a semiconduttori. E per chi si pone simili traguardi, il campo delle biotecnologie è un campo aperto e promettente, anche per la straordinaria convergenza che si sta verificando da qualche tempo proprio tra biotecnologie e semiconduttori. Così non è più strano, in una manifestazione dedicata al mondo biologico, chimico e farmaceutico, trovare presenze tipiche dei saloni e dei convegni riservati alla microeletrtronica.

Nuove tecnologie e nuovi mercati

Se l'Information Technology ha radicalmente trasformato il XX secolo, non è azzardato prevedere che le biotecnologie trasformeranno la società del XXI secolo da poco iniziato. In particolare, nel caso della ricerca farmaceutica, della diagnostica e della salute in genere, nuovi metodi di analisi potranno aumentare considerevolmente l'efficienza e la produttività, provocando nei laboratori una rivoluzione di portata analoga a quella attuata negli uffici e nelle fabbriche dai personal computer. Il tutto all'insegna della miniaturizzazione, come è accaduto per l'elettronica: nel laboratorio tutto diventa più piccolo, più veloce e affidabile. Va da sé che aziende come Infineon, specializzate nella produzione di componenti microelettronica di alta qualità su vasta scala, siano pronte per guidare la corsa verso l'ultrapiccolo anche in questi settori.
Ma cosa si intende per biochip? Si tratta di piccolissimi campioni di substrati fatti di vetro, plastica o silicio che consentono l'esecuzione simultanea e la valutazione di centinaia e anche migliaia di reazioni biologiche. I biochip possono essere ottici o elettronici; i due tipi differiscono per il loro principio operativo e per il metodo di valutazione. In quelli ottici, sezioni di Dna derivanti da geni conosciuti vengono applicate in posti ben definiti e attaccati chimicamente ai substrati: i campioni da esaminare vengono applicati dopo essere stati marcati con una sostanza specifica. Attraverso un processo di ibridazione, le molecole si adattano come la chiave in una serratura e si legano ai segmenti di Dna. Le molecole non legate vengono poi lavate via. I legami sono rivelati tramite un marcatore, come un colorante luminescente attivato da un enzima che provoca l'emissione della luce. La luce viene registrata mediante una fotocamera Ccd (Charged Coupled Device) e valutata da uno strumento di misura completamente automatico. Tale metodo di rilevazione è detto chemioluminescenza.
Sul mercato i biochip stanno trovando rapidamente ampie applicazioni. Sulla base delle indagini di mercato svolte dall'American Freedonia Group, Infineon stima un mercato mondiale in crescita dai 580 milioni di dollari del 2002 fino ai 4 miliardi di dollari del 2009: includendo biochip, unità di ibridazione, apparati di valutazione e servizi come quelli bioinformatici. Nel 2009 il solo segmento relativo allo sviluppo di farmaci è previsto occupare oltre i due terzi dell'intero mercato.
Per quanto riguarda Infineon, i suoi ricercatori stanno attualmente lavorando su tre diversi sistemi, che rispondono alle diverse richieste del mercato: il biochip ottico presentato a Monaco, il biochip a Dna con valutazione elettronica e il NeuroChip anch'esso basato su principi operativi elettronici.

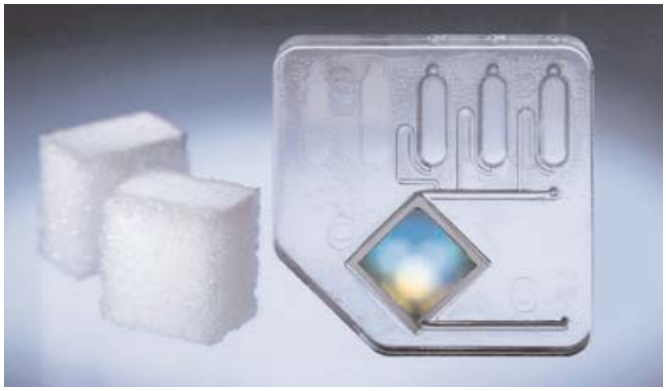
Il biochip ottico Flow-Thru

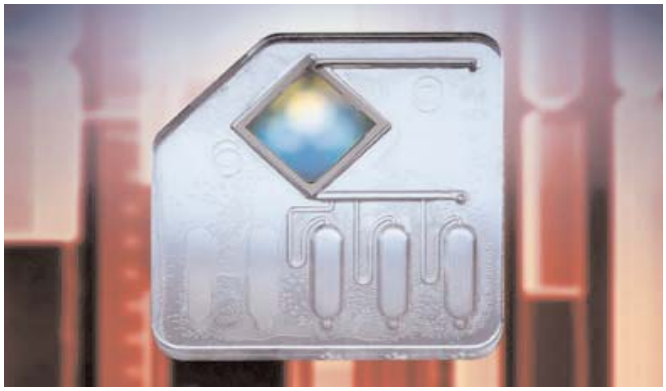
Infineon è attualmente la solo azienda al mondo in grado di produrre biochip a base di silicio realizzati attraverso uno speciale procedimento di etching. Immesso sul mercato all'inizio di quest'anno, il Flow-Thru consente di effettuare analisi avanzate e metodiche di screening che possono ridurre i tempi del ciclo di sviluppo dei farmaci di due o tre anni.
Il chip Flow-Thru è fatto di silicio sul quale una speciale tecnica costruttiva sviluppata da Infineon incide circa un milione di pori del diametro di un decimo di capello su una superficie di un solo centimetro quadrato; il chip così assomiglia a una spugna. Nei pori sono poi collocate le sezioni dei geni che si attaccano alle parerti dei pori stessi: si tratta di geni conosciuti, come ad esempio quelli che mutano la loro attività genetica nel caso dei tumori al seno. I campioni da esaminare vengono trattati con un agente potenzialmente attivo e quindi ripetutamente pompati avanti e indietro attraverso i pori con un processo noto appunto come Flow-Thru. Solo i geni del campione che combaciano si legano alle sezioni attaccate alle pareti

del poro e vengono rivelati dal processo di luminescenza già indicato; l'informazione viene poi inviata al computer. L'analisi dell'efficacia di una sostanza è facile e veloce: si confrontano i modelli di luminosità di un campione sano con quelli del modello trattato; se combaciano, l'agente attivo è considerato efficace. Se l'identificazione precoce di una malattia e l'immediata e selettiva applicazione di un medicinale evidenziano il successo di una terapia, l'uso del biochip si presenta con le carte in regola per assistere i medici nella diagnosi preventiva, come ad esempio la determinazione di una predisposizione genetica verso certe malattie. Un'analisi può dare risultati attendibili anche nello stesso giorno.
Il chip Flow-Thru è il cuore di una soluzione completa denominata 4D Array System. Il biochip esiste in differenti versioni: per l'esame di infiammazioni, del tumore al seno e ai polmoni, come pure dei fenomeni degenerativi del sistema nervoso o del morbo di Alzheimer o del Parkinson o della sclerosi multipla. Tra breve dovrebbero essere disponibili anche sistemi per l'esame di malattie del fegato, della morte cellulare programmata (apoptosi) e delle malattie cardiovascolari. Oltre a questi chip standardizzati, se ne possono anche realizzare altri in base a specifiche richieste e configurarli per i geni specifici da esaminare. Un altro futuro campo applicativo dei biochip ottici sono i test nei quali il tempo è un fattore critico; come l'analisi di resistenza ai germi presenti negli ospedali, che rappresentano un fattore di rischio addizionale per i pazienti: secondo le stime dell'università Heinrich Heine di Düsseldorf, in Germania muoiono circa 10 mila persone l'anno per infezioni da germi multi-resistenti. È evidente che la possibilità di eseguire test in modo veloce può accelerare il ciclo di diagnosi e di terapia e quindi ridurre i rischi. Altra applicazione promettente è la rapida determinazione della paternità: i biochip danno la possibilità di analizzare un gran numero di dati di tipo genetico in tempi molto brevi e arrivare alla prova della paternità con la massima affidabilità in poche ore. Un discorso analogo vale per le applicazioni di medicina legale, dove l'esame dei dati genetici si sta rivelando sempre più prezioso.
Nella realizzazione del sistema Flow-Thru il ruolo di MetriGenix è di applicare le sezioni di Dna al chip, di incapsulare quest'ultimo in una speciale confezione e di produrre gli apparati per l'ibridazione e la misura. Per la commercializzazione del sistema le due società hanno unito le forze coprendo il mercato americano con MetriGenix e potenziando la già forte presenza di Infineon in Germania, Austria, Svizzera e Scandinavia. Al momento della presentazione alla BioAnalytica di Monaco, erano già stati venduti una trentina di sistemi Flow-Thru.

Il biochip elettronico

Per il biochip elettronico siamo nella fase dei test clinici e si prevede il suo lancio nel giro di due o tre anni. I suoi principali campi applicativi saranno la diagnostica clinica e la preparazione di medicinali specifici per ogni paziente. Ad esempio, se l'analisi di un campione indica che il paziente ha una specifica malattia, è possibile applicare speciale tecniche per dimostrare che quel paziente reagisce a certi farmaci; ciò consente al medico di determinare con precisione la cura adatta. Ebbene, con i biochip elettronici, potenti e facili da utilizzare, diventerà possibile condurre questo tipo di esami in ogni ambulatorio medico a partire da una semplice goccia di sangue.
Il metodo di rilevazione utilizzato in questo tipo di biochip è diverso da quello del biochip ottico. Le sostanze da esaminare vengono qui marcate con un enzima; per consentire la rilevazione, viene quindi aggiunta una sostanza speciale che separa l'enzima in due componenti attive; ne deriva un flusso di corrente che viene misurato da appositi sensori dotati di elettrodi d'oro. Il tempo caratteristico della corrente indica la concentrazione delle diverse sostanze. Per lo sviluppo dei biochip elettronici, nell'ambito del programma Bmbf sponsorizzato dal Ministero tedesco dell'educazione e della scienza, Infineon collabora con alcuni partner, come la Eppendorf, l'istituto Isit del Fraunhofer, la November e la Siemens.





Il Flow-Thru Chip è un minilaboratorio di un centimetro quadrato

Il NeuroChip

Nelle ricerche sul cervello viene già impiegato con efficacia uno degli ultimi breakthrough tecnologici Infineon: il NeuroChip, sviluppato a seguito di ricerche congiunte con il Max Planck Institute di Biochimica di Martinsried (Monaco). Esso permette, ad esempio, ai neurobiologi di analizzare come singole cellule o gruppi di cellule rispondono a stimoli elettrici o a specifiche sostanze. Per investigare le interazioni tra differenti aree del cervello, vengono applicate singole cellule nervose che crescono in reti neurali sulla superficie del chip; il tessuto cellulare non viene danneggiato durante l'esame e può essere tenuto in vita per parecchie settimane. Ciò fornisce ai neurobiologi una visione di come opera il cervello e di come le cose sono percepite e memorizzate. Nel NeuroChip sono contenuti 16.384 sensori ad alta sensitività in un millimetro quadrato di superficie; ognuno di questi sensori raccoglie dalle cellule nervose almeno duemila segnali elettrici al secondo, li amplifica e li invia al computer per la valutazione. Lo spazio tra i sensori è inferiore a otto millesimi di millimetro, cioè meno del diametro di un neurone (circa 10 – 15 millesimi di millimetro).