

Simulaciones experimentales

La función epistémica de los órganos en chip

Experimental simulations . The epistemic function of organs on a chip

 **Martina Schilling**

Escuela de Filosofía

Facultad de Filosofía y Humanidades

Universidad Nacional de Córdoba

martinaschilling30@gmail.com

Recibido: 12/04/24. Aceptado: 09/09/24

Resumen

Con el objetivo de contribuir a la descripción del estado actual de la trayectoria de los órganos en chip, en esta investigación desarrollo una de sus funciones epistémicas en las prácticas experimentales de testeo de fármacos: ejecutar simulaciones experimentales de entornos biológicos.

Sostengo que se trata de una función proveniente del linaje de los cultivos celulares y que se ha vuelto uno de los principales motivos por los cuales se reproducen los cultivos celulares en nuestra cultura material.

Esta propuesta se distancia de posturas intencionalistas y enfocadas en la similitud en filosofía de las ciencias y las tecnologías.

Palabras claves: Prácticas científicas, ciencias de la vida, dispositivos biomiméticos, linaje, filosofía de la ciencia y la tecnología.

Abstract

With the aim of contributing to the description of the current state of the art of organ-on-chip trajectory, in this investigation I develop one of its epistemic functions in experimental drug testing practices: running experimental simulations of biological environments.

I argue that this is a function stemming from the cell culture lineage and that it has become one of the main reasons why cell cultures are reproduced in our material culture.

This proposal distances itself from intentionalist and similarity-focused positions in the philosophy of science and technology.

Keywords: Scientific practices, life sciences, biomimetic devices, lineage, philosophy of science and technology

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO | HOW TO CITE THIS PAPER

Schilling, M. (2024). Simulaciones experimentales. La función epistémica de los órganos en chip. *Síntesis* (16), 89-109.

Simulaciones experimentales

La función epistémica de los órganos en chip

Introducción

En “The self-vindication of laboratory sciences” (1992), Ian Hacking aborda la perdurabilidad de los conocimientos, aparatos y prácticas en las ciencias de laboratorio. Estas disciplinas “estudian los fenómenos que rara vez o casi nunca suceden en estado puro antes de que la gente los produjera bajo su supervisión”. También “utilizan los aparatos en aislamiento para interferir en el curso de aquellos aspectos de la naturaleza que están bajo estudio, el objetivo es incrementar el conocimiento, comprensión y control del tipo general o generalizable” (1992, p. 218).

Hacking explica que la estabilidad en estas ciencias proviene de una estructura autojustificante entre sus elementos. Estos se dividen en tres categorías: “ideas”, preguntas de investigación y teorías, incluyendo aquellas sobre el funcionamiento de los aparatos usados en el laboratorio y sobre la manipulación de resultados; la categoría, “cosas”, que incluye instrumentos, aparatos y objetos de laboratorio y la categoría “marcas o manipulación de marcas”, que son datos, resultados y cálculos de experimentos. Estos elementos se autojustifican porque la confirmación de las teorías también confirma los aparatos desarrollados con ellas y los métodos de análisis de datos. Del mismo modo, el criterio para el funcionamiento de los aparatos y corrección de los análisis es que encajen con las teorías.

En esta investigación, exploro un elemento de las ciencias de laboratorio identificado por Hacking: las cosas. Abordo las dimensiones materiales de las prácticas tecnocientíficas de laboratorio y una pregunta de Hacking sobre los instrumentos científicos. Analizo cómo una tecnología recién salida del escenario de la innovación se integra al instrumental de laboratorio. O en otras palabras, cómo las tecnologías ganan la confianza de los científicos para su uso en prácticas experimentales, teóricas, de modelado, diseño y construcción de otras tecnologías. La pregunta de Hacking puede abordarse considerando un proceso. Defenderé que la instrumentalidad científica de una tecnología está relacionada con ocupar una posición específica de su trayectoria histórica, la de ser utilizada para propósitos epistémicos por comunidades científicas.

La cinemática estudia el movimiento de objetos sólidos sin considerar sus causas. Se ocupa de la trayectoria en relación al tiempo. La trayectoria es el lugar geométrico de las posiciones sucesivas de un objeto en movimiento y depende del sistema de referencia utilizado para describir dicho movimiento. Este sistema es el conjunto de convenciones que los observadores emplean para medir magnitudes físicas. Bruno Latour (2008, 2016) empleó el concepto de trayectoria para describir la construcción de hechos científicos, quizá inspirado en esta definición cinemática. Sostener que los hechos científicos se construyen cuestiona la idea de que la ciencia solo descubre hechos. Según Latour, la actividad científica es constructiva: hace que cosas —teorías, conceptos, tecnologías y fenómenos— existan y se conozcan. Esta construcción no está solo en manos de científicos, ingenieros y diseñadores, sino que muchos elementos no-humanos participan en la actividad y su agencia es relevante para rastrear el proceso colectivo de fabricación de hechos:

Los hechos son algo fabricado. Hacemos los hechos, es decir, realizamos una actividad consistente en «hacer hechos» («fait-faire»). Por supuesto, el científico no compone los hechos; ¿quién ha compuesto algo alguna vez? Esta es otra fábula, simétrica a la del *homo faber* y que en esta ocasión está vinculada con las fantasías de la mente. No niego que las personas tengan mentes; pero la mente no es un déspota creador de mundos que se dedica a componer hechos para satisfacer su fantasía (...) En la práctica, todo científico sabe que las cosas también tienen una historia: Newton «acontece» la gravedad, Pasteur «acontece» los microbios. «Entremezclar», «bifurcar», «acontecer», «fundirse», «negociar», «aliarse», «ser las circunstancias de»: estos son algunos de los verbos y locuciones que marcan el giro en la atención que prestamos a las cosas y que nos hacen pasar del lenguaje moderno al no moderno. (Latour, 2016, pp. 338-339)

Los estudios de las ciencias y las tecnologías rastrean el desarrollo de hechos. Al conectar elementos, las trayectorias se ven como redes: “una red no está hecha de hilos de nailon, palabras o cualquier sustancia durable, sino que es el rastro que deja algún agente en movimiento” (2008, p. 192). Un agente es cualquier cosa que actúe, ejerza agencia, altere, modifique o transforme el curso de otras cosas.

Latour es claro con los compromisos que se deben tener al describir los movimientos de los hechos científicos usando los conceptos de “trayectoria” y “red”: “Red es un concepto, no una cosa que exista ahí afuera. Es una herramienta para ayudar a describir algo, no algo que se esté describiendo” (2008, pp. 190-191). La herramienta conceptual está por detrás de la complejidad del fenómeno que se quiere capturar con ella. Según

Latour, la ventaja de esto es “que el investigador no confunda su infra-lenguaje con los ricos objetos que describe: el mapa no es el territorio” (2008, pp. 192-193).

Todas las tecnologías pueden llegar a ser instrumentos científicos, pero de hecho no todas lo son o lo fueron. Por esto, es posible alejarse de una noción sustancialista y suscribir a la idea de que los instrumentos científicos son una posición particular en la trayectoria de ciertas tecnologías de nuestra cultura material. Por lo tanto, la tecnología en cuestión debe presentar funcionalidades epistémicas y resultar confiable para las comunidades científicas que la utilizan para ocupar esa posición, en términos de requisitos y no de fines. Esto plantea las siguientes preguntas: ¿Cómo se diseñan y construyen tecnologías para conocer? ¿Qué ocurre para que las tecnologías aporten conocimientos sobre el mundo? ¿Qué tiene que ocurrir para que el aporte de las tecnologías sea confiable para las comunidades científicas?

Busco entender cómo las prácticas científicas que usan tecnologías generan conocimiento. Sin embargo, no existen respuestas universales a estas preguntas, sino específicas a cada tecnología y disciplina. Así, me enfoco en un tipo especial de tecnología científica: los dispositivos biomiméticos. La palabra “biomímesis” proviene del griego, donde “bio” significa vida y “mímesis” imitación. Según el *Glosario de filosofía de la tecnología* (Parente et al., 2022), es un concepto moderno que categoriza la actividad de imitar o reproducir procesos cíclicos naturales. La biomimética estudia organismos vivos y procesos biológicos para desarrollar sistemas tecnológicos enlazados e híbridos (naturales y artificiales) que funcionen de forma conjunta y coordinada para imitar a los primeros.

Ahora, ¿por qué los humanos han querido imitar la naturaleza mediante la tecnología? Gerola et al., (2023) explica que la “mímesis” es una operación epistémica de imitación que usa el diseño biomimético para estudiar y reproducir los principios de la naturaleza, con el objetivo de resolver retos técnicos y ecológicos. Algo así como transferir soluciones de diseño de la naturaleza a la tecnología para resolver diversos tipos de problemas. Desde hace siglos, nuestra cultura material está llena de tecnologías biomiméticas, implicando diferentes relaciones entre tecnologías y la naturaleza. Los autores argumentan que la naturaleza puede inspirar el diseño técnico y ser una fuente de ideas. También se puede imitar la naturaleza, inspirando y determinando el diseño, y se la puede integrar:

La integración técnica es el diseño biomimético que emplea directamente organismos biológicos. Prácticas como el biodiseño (Myers y Antonelli, 2014) y la robótica

biohíbrida (Mestre et al., 2021) emplean, modifican e integran material biológico en la tecnología para aprovechar las propiedades únicas de los organismos vivos, imitando a sus homólogos naturales. (Gerola et al., 2023, p. 13)

El diseño biomimético dispone de varias formas de imitar la naturaleza por motivos artísticos, estéticos, decorativos, ecológicos, sustentables, médicos y científicos. Aquí me enfoco en dispositivos biomiméticos que integran elementos biológicos y tecnológicos para propósitos científicos, específicamente del proceso de confiabilidad de órganos en chip, cultivos celulares usados en experimentos de las ciencias de la vida, permitiendo conocer e intervenir fenómenos biológicos que los reproducen en el laboratorio.

El diseño biomimético dispone de varias formas de imitar la naturaleza por motivos artísticos, estéticos, decorativos, ecológicos, sustentables, médicos y científicos. Aquí me enfoco en dispositivos biomiméticos que integran elementos biológicos y tecnológicos para propósitos científicos, específicamente del proceso de confiabilidad de órganos en chip, cultivos celulares usados en experimentos de las ciencias de la vida, permitiendo conocer e intervenir fenómenos biológicos que los reproducen en el laboratorio.

En su libro *Culturing Life: How Cells Became Technologies* (2007), Hanna Landecker relata que el término “cultivo de tejidos” fue definido por primera vez en un artículo de Alexis Carrel y Montrose Burrows en 1911. Estos experimentadores, describieron un medio plasmático inoculado con fragmentos de tejidos vivos. Ese medio plasmático, conservado en una placa de Petri¹ a cierta temperatura, ambos descontaminados asépticamente, y todas las tecnologías involucradas para evitar la contaminación, constituyen la parte artificial de los cultivos. Es un sistema artificial organizado para mantener por largos períodos a las células vivas aisladas de sus organismos. En el mismo artículo, Carrel y Burrows incluyen uno de los propósitos epistémicos de mantener a las células separadas de los organismos utilizando cultivos celulares, que se asemeja a lo que mencionaba más arriba acerca de la integración biomimética: “La finalidad de un cultivo en placa no es la observación de la morfología de las células,

1. En la actualidad, la mayoría de los laboratorios posee placas de Petri de plástico, pero sus primeros ejemplares eran de vidrio, por eso se dice cultivo “in vitro”, es decir, “en vidrio”. Se le atribuye haber inventado estos recipientes, mientras trabajaba con Robert Koch, al microbiólogo alemán Julius Richard Petri a finales del siglo diecinueve.

sino el estudio de los cambios dinámicos experimentados por las células durante su vida fuera del organismo, y la naturaleza de sus secreciones“ (Carrel & Burrows, 1911, p. 395).

Los órganos en chip (OOC) son un tipo especial de cultivo celular más cercano a nuestro presente. Aún en desarrollo, estos dispositivos prometen resolver problemas en bioquímica y farmacología con cultivos celulares sencillos y modelos animales *in vivo* para el desarrollo de fármacos.

Estos dispositivos biomiméticos, desarrollados a principios de 2000 en bioingeniería de tejidos, fabricación de semiconductores y obtención de células humanas, presentan mejoras respecto a sus predecesores. Son cultivos celulares tridimensionales en lugar de bidimensionales y profundizan la interacción entre la célula y su entorno. Para los desarrolladores de órganos en chip, es crucial el ambiente de cultivo de las líneas celulares humanas, no solo para mantenerlas vivas y controlar variables no deseadas, sino también para que los comportamientos celulares a estímulos en el cultivo sean los mismos que en su organismo.

En el diseño de estos dispositivos es crucial que las líneas celulares crezcan y se multipliquen en entornos dotados de características relevantes de los organismos humanos para desarrollar la actividad deseada. Los diseñadores de OOC buscan reproducir el comportamiento celular para mejorar el desarrollo de fármacos, reduciendo costos y tiempos en testeos de drogas y fomentando la medicina de precisión mediante el crecimiento de células de pacientes específicos².

La estrategia de integración biomimética para los órganos en chip combina las ventajas de los modelos celulares y animales, permitiendo el cultivo *in vitro* de células humanas en un ambiente tridimensional específico para cada tejido, con el objetivo de recapitular las señales celulares y extracelulares multifacéticas –moleculares, estructurales y físicas– que ocurren *in vivo*.

Se han diseñado dos tipos de órganos en chip: individuales (pulmón, intestino, hígado, entre otros) y múltiples, que integran varios órganos mediante microfluidos para imitar la perfusión vascular *in vivo*³. El tipo de OOC a utilizar dependerá de los

2. La medicina de precisión tiene el propósito de adaptar el tratamiento y la prevención de enfermedades considerando las diferencias de factores genéticos, ambientales, hasta de estilo de vida, específicos de grupos de personas. Utiliza la información genética y molecular de un grupo de pacientes y la emplea para desarrollar medicamentos o tratamientos más específicos y optimizados; teniendo como meta final garantizar que cada medicamento o tratamiento sea el más adecuado para un determinado individuo.

3. La perfusión es el paso de un fluido, a través del sistema circulatorio o el sistema linfático, a un órgano o un tejido, normalmente refiriéndose al traspaso capilar de sangre a los tejidos.

objetivos de investigación. Por ejemplo, un OOC múltiple que integre los órganos responsables de este proceso será más relevante que uno individual para observar el paso de un fármaco en el organismo humano. Mientras que, si se está en los comienzos del desarrollo de un fármaco dirigido a una enfermedad cardiaca, conviene utilizar primero el corazón en chip.

El pulmón en chip fue uno de los primeros órganos construidos por el programa de investigación de Dongeun Huh en la Universidad de Pennsylvania cerca de 2010 y fue un modelo pionero para los OOC posteriores (Ronaldson-Bouchard & Vunjak-Novakovic, 2018).

El pulmón en chip reproduce la interfaz alvéolo-capilar, identificada por sus creadores (Huh et al., 2010) como la función principal del pulmón humano. Este órgano contiene alvéolos, sacos de aire microscópicos que se expanden y contraen al respirar, cubiertos por capilares sanguíneos que facilitan el intercambio gaseoso con la sangre, y la barrera entre ambos está compuesta de tejido pulmonar y capilar, separados por una membrana fina. Para reproducir estos elementos, el dispositivo tiene dos cámaras de cultivo de células, una superior para células pulmonares y otra inferior para células capilares, separadas por una membrana flexible.

En el pulmón humano, las células enfrentan fuerzas mecánicas. Durante la inspiración, los alvéolos se expanden, y en la espiración se contraen. Para reproducir esto, se usaron dos cámaras de vacío flexibles a los costados. Al aplicarles vacío, las cámaras se comprimen, estirando las capas de tejido adheridas a la membrana. Cuando el vacío se disipa, la elasticidad de la membrana y las capas de tejido regresan a su estado relajado, produciendo contracción. Este sistema imita la interfaz alveolo capilar y los movimientos respiratorios, reproduciendo el intercambio gaseoso con la sangre en el pulmón humano.

En lo que resta de este escrito, con el objetivo de iluminar algunos aspectos del estado actual de la trayectoria del pulmón y los órganos en chip, sostengo que estos dispositivos tienen la función epistémica de ejecutar simulaciones experimentales de entornos biológicos, permitiendo el acceso a fenómenos y procesos biológicos que están restringidos experimentalmente en su entorno original por motivos éticos o metodológicos. La simulación del microambiente del alvéolo pulmonar en el pulmón en chip permite conocer e intervenir la función biológica del pulmón humano en la metabolización de compuestos químicos transportados por la sangre. Este enfoque

se opone a la interpretación del pulmón en chip como una representación similar del pulmón humano.

Luego, defiende que la simulación experimental es una función impresa en el linaje de los cultivos celulares, desafiando la idea de que las funciones dependen solo de los propósitos de los diseñadores, como señala el intencionalismo en filosofía de la tecnología. La función simulativa de los órganos en chip depende de cultivos antecesores y contribuye a la reproducción de los cultivos celulares en nuestra cultura material. Al ser una función compartida a lo largo del tiempo por muchos cultivos, la ejecución de simulaciones adecuadas de los entornos biológicos se ha convertido en un ideal de diseño y construcción de nuevos cultivos. Con esto quiero decir que hay otros factores que intervienen en el establecimiento de las funciones y en el contexto de diseño y construcción de estos dispositivos. Este contexto está atravesado por diversos problemas materiales que emergen en la búsqueda por lograr simulaciones adecuadas. Planteo, por último, que las estrategias para solucionar esos problemas son una fuente de confiabilidad en la utilización de estos dispositivos.

Representación en filosofía de modelos

Dentro de la filosofía de la ciencia, se utiliza el concepto de representación para describir las relaciones entre los modelos científicos y sus *target systems* (“sistemas de referencia”), es decir, los aspectos del mundo que representan y sobre los cuales permiten formular hipótesis. Estas representaciones son epistémicas, ya que proporcionan conocimiento sobre el mundo.

Las discusiones sobre representaciones científicas suelen centrarse en cómo establecer si un modelo representa adecuada y confiablemente a su target. Algunos autores argumentan que la adecuación depende de si la representación es similar en grado y aspecto suficientes a su target. Esta perspectiva, basada en similitudes entre modelos y targets, es ampliamente aceptada y aplicable a cualquier modelo científico. En filosofía de la ingeniería, Michel Poznic (2016) aplicó estas ideas al pulmón y los órganos en chip.

Diseño y representación en el pulmón en chip

Para explicar modelos en ingeniería, Poznic sostiene que la representación y el diseño son relaciones de modelado entre vehículos y targets. Estas relaciones están basadas en una relación de similitud estructural pero con diferentes direcciones

de ajuste y objetivos. Con el caso del pulmón en chip, intenta ilustrar el rol de este dispositivo en estas relaciones.

Poznic indica que en la relación de representación, el vehículo se ajusta al target para representarlo lo más adecuadamente posible, con el fin de aprender sobre él. Por otro lado, en la relación de diseño, el target se ajusta al vehículo, que prescribe hechos deseados o previstos para crear o modificar un artefacto, siendo este el target. Así, la representación tiene una dirección de ajuste de la mente al mundo para conocerlo, mientras que el diseño tiene una dirección de ajuste del mundo a la mente para modificarlo.

El autor sugiere que los modelos científicos sirven como vehículos que se ajustan a los targets del mundo para representarlos. En el diseño, los modelos toman el lugar de los targets y se ajustan a descripciones que especifican cómo deben ser construidos y funcionar, denominadas “descripciones del modelo”. Por lo tanto, los modelos representan targets para aprender sobre ellos y se ajustan a descripciones para ser construidos.

Según Poznic, las relaciones de representación y diseño se basan en una relación de similitud que él define así:

De acuerdo con una visión de la representación basada en la similitud, el modelo representa adecuadamente un target solo si el primero se parece al segundo en aspectos relevantes y en un grado suficiente. En los debates sobre la representación científica, esta similitud se entiende en su mayor parte como una semejanza estructural entre el modelo y el target system. (Poznic, 2016, p. 12)

El autor menciona que la similitud admite grados, y en diseño, el artefacto debe ser similar a las descripciones del modelo para ser construido. ¿Cómo participa entonces el pulmón en chip en las relaciones de diseño y representación? Representa la estructura y el ambiente biológico del pulmón humano para aprender y hacer afirmaciones acerca de este órgano. Por otra parte, en la relación de diseño, el pulmón en chip se ajusta a descripciones y protocolos que especifican las condiciones de construcción. Así, el plan de diseño determina cómo debe ser construido y funcionar. Basándose en esto, Poznic señala que la relación de representación y diseño son relevantes para este modelo y otros modelos en ingeniería.

Encuentro dos problemas con la propuesta de Poznic, uno con su noción de representación y otro con su noción de diseño. Comenzaré con el problema de la representación y luego abordaré el de diseño.

Simulaciones experimentales

Considero que basar la adecuación de la representación en las similitudes entre los modelos y sus targets, soslaya aquellos modelos con propiedades no similares a las de sus targets. Estos modelos exhiben alteraciones, tergiversaciones, abstracciones e idealizaciones de propiedades de sus targets y mediante representaciones no similares, o combinadas con las similares, estos modelos también posibilitan la formulación de hipótesis sobre sus targets. La propuesta de Poznic no reconoce las diferencias entre los órganos en chip y sus targets como epistémicamente relevantes para explicar cómo representan, nos aportan conocimiento y por qué podemos confiar en su uso. Ofrezco, a continuación, una explicación alternativa del pulmón y los órganos en chip, enfatizando la importancia de las similitudes y diferencias entre los OOC y sus targets para proporcionar conocimiento acerca de ellos.

Condiciones in vivo e in vitro

Roger Strand (1999; 1996) propone una caracterización para los estudios en bioquímica que utilizan condiciones *in vitro* e *in vivo*. Según Strand, la bioquímica estudia las sustancias y procesos químicos en organismos vivos. Sin embargo, los análisis químicos suelen requerir un proceso de aislamiento, mediante el cual se perturba el organismo de interés y se aísla de él un componente específico, como una célula o un tejido. Rara vez se realizan análisis químicos directamente en el organismo vivo bajo estudio, porque allí resultan inaccesibles experimentalmente por motivos metodológicos o éticos. Strand indica que la generación de condiciones artificiales para estudiar fenómenos inaccesibles en un organismo vivo define un estudio de efectos *in vitro*:

La etiqueta *in vitro* significa condiciones experimentales ‘artificiales’, especialmente las del tubo de ensayo [*in vitro* significa literalmente ‘en vidrio’], en contraposición a una condición *in vivo* [‘en vivo’, es decir, en el cuerpo vivo de un animal o una planta]. (Strand et al., 1996, p. 2)

El autor agrega que el sistema *in vitro* debe diferir del sistema *in vivo* para superar sus problemas metodológicos:

A menudo, el diseño del sistema *in vitro* implica la interrupción física del sistema *in vivo* y un procedimiento posterior para aislar una o más de sus partes, con el objetivo de acceder experimentalmente a características o parámetros inobservables, o para

reducir la cantidad de interacciones complejas con fenómenos biológicos interferentes. Por otra parte, las condiciones experimentales *in vitro* tienen que ser lo más pertinentes posible desde el punto de vista biológico para permitir la interpretación *in vivo* deseada. En consecuencia, los investigadores intentarán normalmente imitar las condiciones *in vivo* mediante la selección de los parámetros del experimento *in vitro*. (Strand et al., 1996, p. 2)

El sistema experimental *in vitro* es una interrupción e imitación del sistema *in vivo*, permitiendo el acceso experimental al fenómeno *in vivo*. Esto plantea dos problemas epistémicos para los bioquímicos, según Strand. El primero es cuán disruptivo o cuán parecido se diseña el sistema *in vitro* en relación con el sistema *in vivo*. Si es demasiado parecido a las condiciones del sistema *in vivo*, habrá demasiadas interacciones complejas con fenómenos biológicos interferentes, dificultando llegar a una conclusión única sobre la actividad del fenómeno biológico. Mientras que si el sistema pasa por alto interacciones relevantes, podría mostrar una actividad diferente a la que realiza en el sistema *in vivo* o que no haya fenómeno biológico de interés. El segundo es la justificación de afirmaciones sobre el fenómeno *in vivo* basadas en la interpretación de la evidencia experimental de un fenómeno análogo en un sistema *in vitro*.

Simulaciones y experimentos

García (2006, 2015a, 2015b) sostiene que la simulación no es exclusiva de las computadoras; la bioquímica ha empleado simulaciones incluso antes de su uso en laboratorios. Los bioquímicos diseñan sistemas disruptivos e imitativos que reproducen sistemas *in vivo* donde ocurren fenómenos biológicos para obtener conocimiento y/o intervenir en ellos. Los sistemas diseñados son *in vitro* o *in vivo*. A diferencia de Strand, García considera que ambos pueden simular, no solo los primeros: “lo que suele ocurrir es que ambas condiciones, *in vitro* e *in vivo*, pueden considerarse “artificiales”, en relación con lo que queremos estudiar” (García, 2015b, p. 6).

La relación entre el sistema que simula y el sistema simulado puede entenderse como una sustitución. La confiabilidad del sustituto depende de las técnicas de imitación y interrupción usadas en su diseño, según García. Por razones metodológicas o éticas, cuando el fenómeno bajo estudio es inaccesible experimentalmente *in vivo*, se diseñan sistemas sustitutos para reemplazarlo en experimentos.

Los estudios *in vivo* e *in vitro* son experimentos en sistemas físicos e involucran aspectos interventivos como testear la toxicidad o eficacia de compuestos químicos antes de su introducción en humanos. También pueden ser considerados simulaciones, ya que sustituyen a otros sistemas para estudiar fenómenos que ocurren en él mediante la imitación de su dinámica. Así, dichos estudios diseñan y utilizan simulaciones experimentales.

Aplicación al pulmón en chip

Varios conceptos surgieron al reconstruir las propuestas de Strand y García sobre las condiciones *in vivo* e *in vitro* en bioquímica: fenómeno biológico, sistema que simula, target o sistema simulado, técnicas disruptivas e imitativas, y sustitución de sistemas. Ahora, explicaré su aplicación al pulmón en chip.

El fenómeno que se pretende estudiar y observar son las respuestas metabólicas de las células pulmonares a diversos compuestos químicos que la sangre transporta en su paso por el pulmón. Este fenómeno ocurre en los alvéolos. En este intercambio gaseoso con la sangre –una función biológica del pulmón–, el órgano contribuye a la metabolización de compuestos químicos que transporta. Específicamente, en la membrana alvéolo-capilar, que separa los alvéolos con oxígeno de los capilares con sangre. La membrana diluye el oxígeno de los alvéolos y la sangre lo absorbe. Simultáneamente, los capilares “entregan” dióxido de carbono a los alvéolos, que la sangre recoge del organismo.

Los alvéolos están expuestos a fuerzas mecánicas. Los pulmones funcionan como una bomba gracias al diafragma, que se contrae al inhalar y se relaja al exhalar. Esto permite que los pulmones se abran y se cierren, permitiendo que el aire oxigenado fluya hacia ellos. Al final de la espiración, el diafragma relajado empuja hacia arriba la parte inferior de los pulmones, comprimiéndolos y reduciendo su volumen. Durante la espiración, el diafragma relajado comprime los pulmones, expulsando el aire sin oxígeno. Así, los alvéolos se expanden y se contraen durante la respiración.

Antes mencioné las características de los sistemas *in vitro* identificadas por Strand. En primer lugar, se diseñan y construyen para estudiar e intervenir fenómenos biológicos que no pueden ser estudiados directamente en su entorno original. Esto se debe a limitaciones metodológicas o éticas. Por lo tanto, se produce un sistema experimental *in vitro* utilizando una o más partes del sistema *in vivo*. En segundo lugar, el diseño del sistema *in vitro* debe imitar lo más pertinente posible, desde

una perspectiva biológica, las condiciones del sistema *in vivo* para permitir la interpretación deseada del fenómeno *in vivo*. Además, debe implicar una disrupción física del sistema *in vivo* —un aislamiento de alguna de sus partes—, con el objetivo de acceder experimentalmente al fenómeno bajo estudio y reducir las interacciones con otros fenómenos biológicos que puedan interferir. El pulmón en chip está diseñado de la siguiente manera para reproducir las condiciones *in vivo* y permitir el acceso experimental al fenómeno:

Membrana alveolo-capilar

El dispositivo contiene dos microcanales separados por una membrana de polidimetilsiloxano (PDMS) de 10mm, porosa y flexible, recubierta con ECM, fibronectina o colágeno. Se cultivaron células epiteliales alveolares humanas y células endoteliales microvasculares pulmonares en lados opuestos. Al alcanzar la confluencia necesaria, se introdujo aire en el compartimiento epitelial y líquido en el endotelio, creando una interfaz aire-líquido que reproduce el revestimiento del espacio aéreo alveolar.

Movimientos respiratorios

Se incorporaron dos microcámaras laterales al dispositivo para reproducir la distorsión mecánica de la membrana alvéolo-capilar por los movimientos respiratorios. Al aplicar vacío, la membrana que separa los microcanales y las capas de tejido adheridas se deforma elásticamente. Al liberar el vacío, la membrana y las capas de tejido vuelven elásticamente a su tamaño original.

La reproducción de la membrana alvéolo-capilar y los movimientos respiratorios simulan las condiciones del microambiente de los alvéolos pulmonares *in vivo*. Los microcanales se fabricaron con litografía blanda y las cámaras con grabado químico de PDMS.

Disrupción e imitación

En esta reconstrucción basada en los artículos de Dan Huh et al. (2010), se presentan los aspectos señalados por Strand sobre los sistemas *in vitro*. En primer lugar, el pulmón en chip se creó utilizando células epiteliales alveolares humanas y células endoteliales microvasculares pulmonares, extraídas del sistema *in vivo*. El cultivo en el chip es disruptivo en comparación con el sistema *in vivo* porque implicó un aislamiento de partes de este sistema, es decir, de células de los alvéolos y los capilares

humanos. En segundo lugar, el chip imita las condiciones del sistema *in vivo* al tener microcanales de cultivo unidos a la membrana, con flujo de aire y líquido. Además, imita los movimientos respiratorios del pulmón a los que están expuestos los alvéolos mediante microcámaras de vacío.

También están presentes en el pulmón en chip los dos problemas epistémicos sobre las características de los sistemas *in vitro*. El primero es cuán disruptivo o cuán parecido es el diseño del pulmón en chip en relación con el microambiente de los alvéolos humanos. La disrupción permite la accesibilidad al fenómeno biológico y observar cómo responden las células pulmonares a componentes químicos, mientras que la imitación posibilita respuestas similares a las del ambiente original.

El segundo se refiere a justificar inferencias sobre un fenómeno *in vivo* basadas en la interpretación de evidencia experimental de un fenómeno análogo *in vitro*. Este desafío epistémico impulsó el diseño de los OOC, que buscan igualar las respuestas celulares en los chips con las que tienen en el organismo humano. Debido a problemas en los estudios de medicamentos con modelos animales y celulares para cribado y prueba de componentes químicos, surgió la necesidad de desarrollar sistemas *in vitro* que se aproximen a las condiciones *in vivo* para que las células reaccionen a los componentes químicos de la misma manera. La confiabilidad de estos dispositivos podría consolidarse en parte comparando las respuestas de las células en los microambientes que imitan los chips y las respuestas *in vivo*.

Generar las condiciones adecuadas para que las células en los chips respondan como lo harían *in vivo* dificulta categorizar los OOC solo como sistemas *in vitro*. En un diseño experimental se pueden integrar ambas condiciones para simular adecuadamente el sistema *in vivo*. Según García, ambas son artificiales respecto al target. El modo en que el pulmón en chip integra las condiciones *in vivo* e *in vitro* muestra que su función en el desarrollo de fármacos es ejecutar una simulación experimental.

Además de enfocarse en las condiciones *in vivo* e *in vitro* en las prácticas de bioquímica, este enfoque no se basa solo en las similitudes entre lo que simula y lo que es simulado para explicar cómo un sistema que no es el ambiente original del fenómeno bajo estudio puede proporcionar conocimiento sobre él. Es decir, son tanto las similitudes como las diferencias entre la simulación y el target lo que permite hacer afirmaciones e intervenir en él.

Diseño

El problema con la noción de diseño de Poznic, aquella que utiliza para explicar la función del pulmón en chip, es que simplifica el proceso de diseño y construcción de tecnologías e implica suposiciones difíciles de sostener para describir prácticas experimentales contemporáneas. Supone una postura intencionalista y que es posible separar el diseño de la construcción.

Poznic considera el diseño como una relación en la que los planes de diseño son los vehículos y los artefactos a construir son los targets:

Entiendo el plan de diseño como un vehículo que se sitúa en una relación de modelado con un target. Por ejemplo, existe una relación entre el plan de un artefacto y la realización de dicho artefacto, o la relación entre un diseño conceptual y un dispositivo técnico que se construirá en el futuro. (Poznic, 2016, p. 8)

El plan de diseño prescribe y protocoliza la construcción del artefacto para funcionar de la manera prevista:

La actividad de diseñar –en gran medida como la de representar– implica un determinado vehículo. Sin embargo, ese vehículo no representa determinados hechos reales del mundo. Más bien, el vehículo prescribe hechos deseados o previstos. (Poznic, 2016, p. 8)

Aplica esta noción al chip de la siguiente manera:

En Huh et al. (2013), se describe en detalle un procedimiento para construir un órgano en un chip. De hecho, el procedimiento se divide en varios protocolos que pueden utilizarse para construir al menos dos tipos diferentes de chips, un chip pulmonar y un chip intestinal. Una vez construidos, los chips son dispositivos concretos que guardan una relación de diseño con el plan de un dispositivo que viene definido por los protocolos particulares que se utilizan para la construcción de los chips. (Poznic, 2016, p. 10)

El diseño es anterior a la construcción del artefacto, ya que consiste en un plan compuesto por protocolos e instrucciones, que determinan cómo se debe construir ese artefacto. Además, para Poznic el plan de diseño parecería ser algo conceptual, enunciable y listable, ya que son reglas que rigen la construcción posterior. La perspectiva de Poznic, también compartida por varios filósofos de la tecnología, forma parte de lo que Tim Ingold (2000) denomina “la visión estándar” o lo que Beth Preston (2013) califica como el “modelo

de control centralizado”. A pesar de no expresarlo directamente, suponen las siguientes premisas:

El diseño es una actividad inteligente, habilidosa y creativa realizada por un individuo (el diseñador) o grupo que resulta en la representación conceptual de un artefacto a construir y en el establecimiento de sus propósitos. En otras palabras, culmina en la forma del artefacto, un prototipo de lo que se espera que sea y haga. La construcción es una actividad separada del diseño y no es inteligente, creativa ni habilidosa. Se trata de imprimir, siguiendo reglas, una forma a la materia. Es reglada porque la forma debe ser esa y no otra para cumplir con los propósitos previstos por el diseñador. Al seguir un conjunto de pasos finitos establecidos por el diseño, la construcción puede realizarse mecánicamente. En este sentido, no es relevante quién construye, ya sea el diseñador, otra persona o una máquina. El resultado es el artefacto propiamente dicho y proviene de la organización preconfigurada de materiales por el diseñador. La función del artefacto también fue establecida intencionalmente por el diseñador y guía su construcción.

El principal problema de este enfoque es asumir que la materia del artefacto es totalmente pasiva frente a lo que se prevé hacer con ella, a las intenciones del diseñador. Por lo tanto, nada de lo que ocurra en la construcción del artefacto puede modificar el diseño porque no hay resistencia (o permiso) por parte de la materia a la imposición de la forma. En este sentido, la construcción es valorada como subordinada a otro ámbito, no relevante para el diseño tecnológico y el establecimiento de funciones. Según Ingold:

Así, se supone que la arquitectura básica del organismo ya está establecida, como un “plano” genético, desde el mismo momento de la concepción; del mismo modo, se supone que el artefacto preexiste, plenamente representado como un “objeto virtual” en la mente, incluso antes de que se haya movido un dedo en su construcción. En ambos casos, la actualización de la forma se reduce a una simple transcripción mecánica: todo el trabajo creativo ya está hecho de antemano, ya sea por la selección natural o por la razón humana. (Ingold, 2000, p. 343)

Si nos remitimos a la historia de los cultivos celulares podemos observar que la relación entre diseño y construcción que propone Poznic no ocurre de esa manera porque los diseñadores de cultivos celulares no trabajan con materiales pasivos, sino con células vivas. En ese sentido, una buena parte de lo que los cultivos celulares son está dado por lo que se puede y no se puede hacer con los diferentes tipos de líneas

celulares que hay. Las restricciones y posibilidades materiales de las células, así como las intenciones materiales, determinan las formas y las funciones de los cultivos celulares.

Más arriba sostuve que una de las funciones del pulmón y los órganos en chip consiste en ejecutar simulaciones experimentales de entornos biológicos. A continuación, desarrollaré cómo esta función es una performance impresa en el linaje de los cultivos celulares, aspecto que muestra que los predecesores del pulmón en chip y las células son igual de relevantes que las intenciones de los diseñadores ante la pregunta por el establecimiento de esta función simulativa.

Linaje

Describiré algunos precursores del pulmón en chip basándome en el artículo de Magdalena Jedrzejczak-Silicka (2017) sobre la historia de los cultivos celulares, enfocándome en cultivos de finales del siglo XIX y principios del XX que muestran prácticas simulativas parecidas a la del pulmón en chip.

En aquella época, se desarrollaron técnicas para mantener células vivas fuera de los organismos de origen. Uno de los pioneros fue el embriólogo estadounidense Ross Granville Harrison (1870-1959). Sus experimentos con cultivos celulares tuvieron lugar entre 1907 y 1910 en la Universidad de Yale. Aisló partes de tejidos embrionarios de una rana viva y, para hacerlos crecer fuera de su cuerpo, adaptó una técnica de Robert Koch, usada para el crecimiento del bacilo del ántrax. La técnica consiste en colocar el tejido en una solución de linfa (medio de cultivo), invertirlo sobre un portaobjetos y mantenerlo en una gota pendiente.

Aunque los experimentos de Harrison revelaron comportamientos celulares inéditos, estaban limitados por contaminación bacteriana. Por ello, incorporó técnicas asépticas: flameó la cristalería, hirvió material quirúrgico como agujas, tijeras y pinzas, y esterilizó paños y papeles de filtro en autoclave. Estas técnicas asépticas y la técnica por gota pendiente mantuvieron las muestras estériles *in vitro* durante más de cinco semanas, facilitando la observación continua de las fases del desarrollo celular.

En 1910, el cirujano Montrose Burrows aplicó el método de gota colgante en sus cultivos celulares. A diferencia de Harrison, trabajaba con tejidos sanguíneos calientes. En lugar de solución de linfa, introdujo los tejidos en un coágulo de plasma de pollo. El plasma era más fácil de obtener y su calidad era más homogénea, haciéndolo más confiable que el de Harrison. Luego, Burrows y el biólogo Alexis Carrel cultivaron

tejidos embrionarios y adultos de diversas especies, manteniéndolos *in vitro* por más de siete semanas “gracias a los ‘medios plasmáticos’: plasma fresco de la misma fuente de los tejidos” (Jedrzejczak-Silicka, 2017, p. 12).

Evaluaron otros medios de cultivo de plasma, diluyéndolos con diferentes soluciones de sal y suero. A partir de estos medios complejos, subcultivaron y mantuvieron tejidos por varios meses. Trabajaron con tejidos normales y cancerosos de mamíferos adultos. Estos cambios en los experimentos de Harrison contribuyeron a la emergencia de la idea de “cultivo continuo”, que permite obtener nuevos cultivos de cultivos antiguos sin establecer cultivos primarios de nuevos explantes de tejido.

En 1912, Carrel y colaboradores desarrollaron la primera línea celular de fragmentos del corazón de un embrión de pollo, que mantuvieron con lavados de solución de Ringer y cambios de medio, facilitando el subcultivo. Este avance llevó a la comprensión de que las células pueden crecer y vivir fuera de los organismos por períodos extendidos. Además, en su laboratorio se desarrollaron los “matraces D” para cultivo celular, con 3,5 mm de diámetro y de vidrio Pyrex, que permitieron cultivar células en mayores volúmenes.

La reconstrucción de los cultivos celulares previos al pulmón en chip muestra que tanto Burrows como Carrel notaron que para mantener vivos los tejidos por más tiempo y realizar más experimentos, debían cultivarlos en medios que tuvieran, al menos, algo que ver con el entorno original en el cual tales tejidos viven. De ahí la utilización de los medios plasmáticos y el matraz D. Se trata de un intento por imitar condiciones del entorno original tras aislar los tejidos. Esta práctica simulativa respalda la sugerencia de García de que,

Desde hace mucho tiempo, bioquímicos y fisiólogos utilizan técnicas que incluyen un aspecto simulativo en contextos experimentales. Este punto puede demostrarse citando los términos y frases utilizados en bioquímica. Expresiones como ‘simulación *in vitro*’ o ‘simulación *in vivo*’ se utilizan habitualmente en contextos experimentales. (García, 2015b, p. 6)

En el linaje de los cultivos celulares, hay un tipo de performance útil para los investigadores: performances simulativas de sistemas *in vivo*. Esto hace que los fenómenos estudiados se vuelvan accesibles, permanezcan vivos y se comporten como en su ambiente original.

Conclusiones

Este trabajo de investigación se inscribe en la intersección entre la filosofía de las ciencias y la filosofía de la tecnología porque aborda una temática que ambas disciplinas tienen en común: los instrumentos científicos que, a su vez, forman parte de las dimensiones materiales de las prácticas tecnocientíficas. Por ello, este escrito estuvo orientado a la indagación de ciertos aspectos del proceso que un dispositivo técnico en particular, el pulmón en chip, se encuentra atravesando para consolidarse como un instrumento científico confiable.

Los aspectos que abordé de esta trayectoria tienen que ver con su función, y el establecimiento de la misma, en las prácticas de desarrollo de fármacos para las cuales fue diseñado. El abordaje de ambas cuestiones requirió de otras tareas más pequeñas. En primer lugar, una caracterización de este dispositivo que atendiera a su contexto de surgimiento, es decir, a las necesidades y problemas que lo gravitan, y a su ontología, la cual fue entendida en términos de biomimesis.

En segundo lugar, requirió de una descripción de qué es lo que el dispositivo hace en dichas prácticas y, para ello, resultó necesario explorar la relación entre condiciones *in vivo* y condiciones *in vitro* que los órganos en chip manifiestan. Haber atendido a este vínculo, me permitió sostener que una de sus funciones consiste en la ejecución de una simulación experimental del microambiente de los alvéolos pulmonares. A su vez, señalar esto último implica defender que sus contribuciones epistémicas e interventivas no solo tienen que ver con las similitudes que el pulmón en chip mantiene con el sistema *in vivo* al cual simula, sino también con sus diferencias, con aquellos aspectos que lo vuelven disruptivo en relación a su target. También, desarrollé que se trata de una función proveniente del linaje de los cultivos celulares y que se ha vuelto uno de los principales motivos por los cuales se reproducen los cultivos celulares en nuestra cultura material, postura que se distancia del intencionalismo en filosofía de la tecnología. La última tarea consistió en trazar una pequeña parte del linaje técnico del pulmón en chip para señalar cómo adquirió su función. Aquí, intenté mostrar que en el linaje de los cultivos celulares hay performances simulativas que se mantienen desde hace mucho y que otros cultivos que antecedieron a este dispositivo contribuyen al fijamiento de su función epistémica.

Una de las razones de haber seleccionado este artefacto como caso de estudio –que la sugerí a lo largo de este escrito, pero no la nombré de esta manera hasta aquí– es que tensiona una de las dicotomías principales con las cuales la filosofía ha ordenado

la realidad: la dicotomía entre lo artificial y lo natural. Debido a la extensión de la investigación, preferí no ingresar dentro de esa discusión de lleno y posicionarla como el eje central. Antes bien, mi interés se dirigió a mostrar cómo esa dicotomía se manifiesta en el caso particular de los órganos en chip. A grandes rasgos, tensionando la distinción entre funciones biológicas y funciones técnicas y entre condiciones *in vivo* y condiciones *in vitro*.

Considero que por provocar esta tensión, los órganos en chip, así como los demás dispositivos biomiméticos, importan a la filosofía. También, importan por una cuestión más general, porque son o pretenden ser instrumentos científicos. En este sentido, poder elaborar explicaciones acerca de cómo con ellos –y con otros elementos materiales– conocemos e intervenimos en el mundo, contribuye a la comprensión de la actividad tecnocientífica en la actualidad.

Bibliografía

- Carrel, A., & Burrows, M. T. (1911). Cultivation of tissues in vitro and its technique. *Journal of Experimental Medicine*, 13(3), 387-396.
- Garcia, P. (2006). *Beyond the dichotomy in vivo-in vitro: In silico*.
- Garcia, P. (2015a). Caracterización de una noción de simulación a partir de prácticas experimentales. *Principia: an international journal of epistemology*, 19(2), 217-234.
- Garcia, P. (2015b). Computer simulations and experiments: In vivo–in vitro conditions in biochemistry. *Foundations of Chemistry*, 17(1), 49-65.
- Gerola, A., Robaey, Z., & Blok, V. (2023). What Does it Mean to Mimic Nature? A Typology for Biomimetic Design. *Philosophy & Technology*, 36(4), 65.
- Hacking, I. (1992). The self vindication of laboratory sciences. En A. Pickering (Ed.), *Science as Practice and Culture* (pp. 29-64). University of Chicago Press.
- Huh, D., Matthews, B. D., Mammoto, A., Montoya-Zavala, M., Hsin, H. Y., & Ingber, D. E. (2010). Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 328(5986), 1662-1668.
- Ingold, T. (2000). *The perception of the environment: Essays on livelihood, dwelling and skill*. Psychology Press.
- Jedrzejczak-Silicka, M. (2017). History of cell culture. En *New Insights into Cell Culture Technology*.

- Landecker, H. (2007). *Culturing life: How cells became technologies*. Harvard University press.
- Latour, B. (2008). *Reensamblar lo social: Una introducción a la teoría del actor-red*. Manantial.
- Latour, B. (2016). *La esperanza de Pandora: Ensayos sobre la realidad de los estudios de la ciencia*. Gedisa.
- Parente, D., Berti, A., & Celis Bueno, C. (Eds.). (2022). *Glosario de filosofía de la técnica*. La Cebra.
- Poznic, M. (2016). Modeling organs with organs on chips: Scientific representation and engineering design as modeling relations. *Philosophy & Technology*, 29(4), 357-371.
- Preston, B. (2013). *A philosophy of material culture: Action, function, and mind* (1st ed). Routledge.
- Ronaldson-Bouchard, K., & Vunjak-Novakovic, G. (2018). Organs-on-a-Chip: A Fast Track for Engineered Human Tissues in Drug Development. *Cell Stem Cell*, 22(3), 310-324.
- Strand, R. (1999). Towards a useful philosophy of biochemistry: Sketches and examples. *Foundations of Chemistry*, 1(3), 269-292.
- Strand, R., Fjelland, R., & Flatmark, T. (1996). In vivo interpretation of in vitro effect studies with a detailed analysis of the method of in vitro transcription in isolated cell nuclei. *Acta Biotheoretica*, 44(1), 1-21.