

MANIPULABILIDAD: UNA COMPRENSIÓN FILOSÓFICA DE LA HISTORIA DE LOS RECEPTORES BIOQUÍMICOS

Manipulability: A Philosophical Comprehension of the History of Biochemical Receptors

Fiorela Alassia

ORCID ID: 0000-0001-6244-9629

Universidad Nacional de la Patagonia San Juan

Bosco (Comodoro Rivadavia, Argentina)

fiorela.alassia@gmail.com

Mariana Córdoba Revah

ORCID ID: 0000-0002-8051-9210

Conicet-Universidad de Buenos Aires (Buenos Aires, Argentina)

mariana.cordoba.revah@gmail.com

RESUMEN

La postulación de la existencia de receptores bioquímicos permite brindar una explicación satisfactoria para muchos procesos biológicos a nivel celular, como, por ejemplo, el mecanismo de acción de la mayoría de las drogas de acción específica. No obstante, el concepto de receptor fue considerado durante mucho tiempo como carente de referente objetivo, e incluso avanzada la segunda mitad del siglo XX aún existía escepticismo acerca de su existencia. A partir del debate filosófico entre realistas y antirrealistas científicos, indagaremos si la cuestión del realismo permite arrojar luz sobre la historia del concepto de receptor bioquímico. Evaluaremos qué posiciones particulares en el marco del debate permiten comprender tanto la evolución del concepto de receptor como la práctica científica sobre los receptores. Argumentaremos que el caso de los receptores puede ser elucidado aceptando un realismo científico de entidades que considera la manipulabilidad como criterio de existencia –siguiendo a Ian Hacking–. Guiará nuestro trabajo una pregunta estrictamente filosófica: ¿existen los receptores bioquímicos?

PALABRAS CLAVE

filosofía de la bioquímica, receptores bioquímicos, realismo científico, manipulabilidad, Ian Hacking.

ABSTRACT

The postulation of the existence of biochemical receptors provides a satisfactory explanation for many biological processes at the cellular level, such as the mechanisms of action of most drugs with specific action. However, the concept of receptor was long considered as lacking an objective referent, and even into the second half of the 20th century, there was still skepticism about its existence. By means of the philosophical debate between scientific realists and anti-realists, we will investigate whether

the question of realism can shed light on the history of the concept of biochemical receptor. We will evaluate which particular positions within the debate allow us to understand both the evolution of the concept of receptor and the scientific practice on receptors. We will argue that the case of receptors can be elucidated by accepting a scientific realism of entities, which considers manipulability as a criterion of existence –following Ian Hacking–. Our work will be guided by a strictly philosophical query: Do biochemical receptors exist?

KEYWORDS

Philosophy of biochemistry, biochemical receptors, scientific realism, manipulability, Ian Hacking.

Introducción

El concepto de receptor es uno de los pilares de la bioquímica y farmacología de nuestro tiempo. Según el conocimiento actual, los seres vivos coordinan sus actividades en todo nivel de su organización por medio de sofisticados sistemas de señales químicas, denominados “sistemas de señalización biológica” o “bioseñalización”. Los receptores celulares son macromoléculas de naturaleza proteica que se encuentran en las células (en la membrana celular o en el interior citoplasmático), y su función consiste en mediar o transmitir la señal de mensajeros químicos provenientes del exterior celular (por ejemplo, una hormona o un fármaco), lo cual desencadena una respuesta biológica (Curtis y otros, 2013; Voet y Voet, 2005; Delgado Cirilo y otros, 2003; Silverman, 2004; Avendaño, 2001).

Las señales (también llamadas “ligandos”) son moléculas, generalmente de baja masa molecular, que interactúan con los receptores de forma específica, dando lugar a la formación de un complejo ligando-receptor (L-R), que transmite el mensaje hacia el interior celular. La unión L-R es mediada por enlaces químicos de diferente fuerza y estabilidad, y está condicionada por la estructura química tanto del ligando como del receptor. En

consecuencia, la interacción entre ambos es altamente específica; también es, en la mayoría de los casos, reversible.

Existen diversos tipos de receptores acoplados a diferentes mecanismos, lo cual permite comprender cómo actúan una enorme cantidad de señales: neurotransmisores, nucleótidos, iones calcio, adrenalina, noradrenalina, eicosanoides (moléculas involucradas en los procesos de inflamación), hormonas peptídicas como la insulina, hormonas tiroideas, y también los receptores sensoriales como los olfativos, gustativos y los fotosensibles (ubicados en la retina ocular). Además, muchas enfermedades están relacionadas con algún receptor o sistema de transducción de señal; por ejemplo, la acción de diversas toxinas, la formación de tumores y cáncer, el desarrollo de diabetes, y diversos trastornos neurológicos.

El concepto de receptor es clave para dar cuenta de una enorme cantidad de fenómenos bioquímicos y procesos patológicos en los organismos y, en consecuencia, para desarrollar fármacos para su tratamiento. Más del 60 % de los fármacos aprobados en la actualidad ejercen sus efectos terapéuticos al interactuar con un receptor o alguna estructura relacionada (Voet y Voet, 2005; Santos y otros, 2017). La búsqueda sistemática basada en la estructura de receptores es una de las principales estrategias actuales de desarrollo de fármacos y ha tenido un enorme impacto en la salud pública a nivel global.

Ahora bien, podríamos afirmar que en el seno de la comunidad científica especializada se asume un realismo pre-filosófico o ingenuo respecto de los receptores celulares. Es decir, sin que medie reflexión filosófica, los científicos, en general, no dudan acerca de la existencia de los receptores. Sin embargo, este estado actual de “acuerdo realista” fue precedido por una historia de descreimiento, dado que a lo largo de la mayor parte de su historia, durante prácticamente un siglo, estas entidades eran consideradas hipotéticas.

Durante la segunda mitad del siglo XX, comenzando por el desarrollo de fármacos a partir de la década de 1960 y de las técnicas

de biología molecular en la década de 1970, se obtuvo evidencia experimental de que estas entidades son biomoléculas ubicadas de forma concreta en las células y que cumplen una función específica en la bioseñalización (Prüll, Maehle y Halliwell, 2009).

En este trabajo indagaremos si el debate sobre el realismo científico en filosofía de la ciencia ofrece herramientas para comprender tanto la historia del concepto de “receptor celular” como la práctica científica actual y el modo en que los receptores son comprendidos y manipulados en dicha práctica. En particular argumentaremos que el caso histórico de los receptores puede ser elucidado si aceptamos un realismo científico de entidades que considera la manipulabilidad como criterio de existencia, siguiendo a Ian Hacking (1996).¹

El debate filosófico sobre el realismo científico. Realismo de entidades vs. realismo de teorías

En la filosofía de la ciencia del siglo XX tuvo lugar el interesante debate entre realistas y antirrealistas científicos (*cf.* Kukla, 1998; Niiniluoto, 1999; Psillos, 1999; Hacking, 1996; Van Fraassen, 1996). En el marco de esta discusión hallamos diversos tipos de realismo y de antirrealismo. Y si bien no existe una posición homogénea de un lado ni de otro, es posible establecer algunos componentes comunes entre las diversas posturas realistas o antirrealistas que permiten identificarlas como tales.

En general, los defensores del realismo consideran que el conocimiento científico da cuenta de un mundo independiente de la mente del sujeto cognoscente. De acuerdo con esta posición, el objetivo de la ciencia consiste en describir y explicar una realidad objetiva, extramental y extralingüística.

¹ En este trabajo no pretendemos realizar un aporte filosófico al debate entre realismo y antirrealismo científico. De ningún modo pretendemos brindar una posición novedosa u original a dicho debate. Tampoco pretendemos reconstruir y analizar argumentos en favor o en contra del realismo o el antirrealismo.

El debate sobre el realismo suele presuponer la distinción entre un lenguaje teórico y un lenguaje observacional —correlativa a la distinción entre entidades teóricas y entidades empíricas— a pesar de las críticas que históricamente se han dirigido contra ella. Mientras no suele ponerse en cuestión que las entidades observables de las que nos hablan las teorías científicas existen, el problema principal radica en la relación entre los términos teóricos de las teorías y sus supuestos referentes, es decir, su contraparte extramental (entidades, procesos, individuos, propiedades, eventos). Los realistas científicos suelen afirmar que el mundo que describe la ciencia está poblado por entidades no observables, por entidades teóricas. El debate sobre el realismo, entonces, gira en torno a la pregunta por si es posible saber si las entidades inobservables postuladas por las teorías científicas existen (Kukla, 1998). En este sentido, afirma Hacking (1996):

El realista científico dice que los mesones y los muones son tan ‘nuestros’ como los monos y las albóndigas. Todas esas cosas existen. Lo sabemos. Sabemos algunas verdades acerca de cada tipo de cosa y podemos averiguar más. El antirrealista no está de acuerdo, (...) el comportamiento fenomenológico de las albóndigas y de los monos puede ser conocido, pero los muones son, a lo mucho, un constructo intelectual diseñado para la predicción y el control. Los antirrealistas acerca de los muones son realistas acerca de las albóndigas. (p. 118)

Un argumento clásico en favor del realismo es el llamado “argumento del no-milagro” —formulado por Hilary Putnam (1975)—, según el cual el realismo es la única postura filosófica que no convierte el rotundo éxito de la ciencia en un milagro. Contra este argumento se dirige el denominado “argumento de la metainducción pesimista (o desastrosa)” (Laudan, 1981; Putnam, 1978). Este argumento, típicamente antirrealista, sostiene que no hay motivos para considerar que nuestras mejores teorías actuales son verdaderas, pues todas las teorías del pasado, si bien exitosas

en su momento, acabaron fracasando. Por ello, es posible que lo que hoy consideramos verdadero, en el futuro sea considerado simplemente falso.

Si bien existen muchos modos de caracterizar el debate entre realistas y antirrealistas, y variadas maneras de agrupar las posiciones —por ejemplo, suele distinguirse entre realismo ontológico, semántico y epistémico, entre otros tipos (Kukla 1998)—, en este trabajo nos interesa distinguir entre el compromiso con la verdad de las teorías científicas, por un lado, y el compromiso con la existencia de las entidades teóricas, por otro. Como indica Christián Carman (2016), el debate sobre el realismo: “se pregunta si las entidades postuladas por las teorías científicas existen de la misma manera en que existen aquellas entidades que ellas pretenden explicar y/o si las proposiciones que afirmamos sobre ellas son (aproximadamente) verdaderas” (*online*).

En esta línea había afirmado Hacking (1996) que los tipos más importantes de realismo son el realismo respecto de la verdad de las teorías y el realismo de entidades. Mientras que el realismo de entidades se pregunta si las entidades postuladas por las teorías científicas existen en el mismo sentido en que existen los ítems observables, el realismo acerca de la verdad busca establecer si las proposiciones teóricas que elaboramos sobre dichas entidades son verdaderas —o aproximadamente verdaderas, o verosímiles (*cf.* Niiniluoto, 1999). De acuerdo con Hacking, todo el debate sobre el realismo científico ha privilegiado este último tipo de realismo. En general, se ha considerado que la pregunta por la existencia de entidades es una pregunta que se deriva de la cuestión de la verdad. Sostiene que la mayoría de los filósofos se han ocupado mucho más de la verdad de las teorías que de la existencia de las entidades, porque suelen considerar que si se acepta que una teoría es verdadera, entonces automáticamente se cree que las entidades que la teoría postula existen. Pero Hacking argumenta que esto no es así. Si definimos el realismo acerca de las teorías como la tesis de que la ciencia busca teorías verdaderas, entonces el realismo

se convierte en una tesis acerca del futuro indefinido de la ciencia y en una doctrina sobre el fin de la ciencia.

Ahora bien, si en lugar de atender a teorías futuras ideales consideramos las teorías científicas efectivas de la ciencia actual, advertimos que existen pruebas directas de un realismo de entidades que nada tienen que ver con la cuestión de la verdad:

Si el realismo acerca de las entidades es cuestión de conseguir cierto tipo de electrones la semana que viene, o de buscar otro tipo de electrones en dos semanas, es una doctrina mucho más neutral acerca de valores. La manera en que los experimentadores son realistas científicos acerca de las entidades es totalmente diferente de las maneras en que pueden ser realistas acerca de las teorías. (Hacking, 1996, p. 292)

Este tipo de realismo, defendido por el propio Hacking, se compromete con la existencia de las entidades teóricas, sin comprometerse necesariamente con la verdad de las teorías. La tesis de que las entidades teóricas postuladas por las teorías científicas existen es una tesis independiente de la respuesta que se dé a la pregunta por la posibilidad de encontrar una descripción verdadera de las mismas. Hacking sostiene que es posible aceptar que existen determinadas entidades sin comprometerse con la creencia en la verdad de las teorías científicas que hablan de aquellas. De este modo, el autor propone que se deje de lado la pregunta por la verdad, dado que buscar una descripción completa verdadera acerca de las entidades teóricas no es tarea ni meta de la ciencia.

El realismo acerca de entidades ofrece una respuesta a la cuestión de la existencia de las entidades teóricas sobre la base de su manipulabilidad. Ya no se trata de considerar estas entidades como putativamente postuladas por las teorías para dar cuenta de la realidad observable, sino que se trata de su rol como herramientas para intervenir en la realidad. Este realismo, según Hacking, permite dar cuenta de la práctica científica efectiva y no de una ciencia hipotética futura que eventualmente alcance

una descripción completa del mundo. Y es consistente con la descripción de que las teorías científicas actuales están en revisión constante, y de que se utilizan a la vez modelos diferentes e incompatibles, precisamente porque las teorías no se consideran literalmente verdaderas.

Mientras el realismo acerca de teorías se inserta en un debate que entiende la ciencia en términos representacionistas, esta actividad humana se comprende más adecuadamente en términos intervencionistas, dando lugar al realismo de entidades. Por esta razón, el realismo de Hacking ofreció una interesante interpretación de la ciencia experimental y constituyó un aporte a la reflexión filosófica sobre la ciencia real, al considerar no solo los aspectos teóricos de la actividad científica, sino los aspectos involucrados en la propia práctica del científico.

Manipular como condición suficiente de la existencia

De acuerdo con Hacking, la prueba de la existencia de ciertas entidades teóricas es nuestra habilidad de manipularlas para investigar otros dominios de la naturaleza, lo cual las transforma en experimentales. Cuando Hacking atiende a la práctica científica real, encuentra una fuerte evidencia en favor del realismo de entidades: para los experimentadores, las entidades con las que experimentan existen: “los experimentadores son frecuentemente realistas de las entidades que investigan” (p. 292). Sin embargo, aclara que experimentar con un ente no nos obliga a creer en su existencia. En cambio, manipularlo para estudiar fenómenos en otros dominios de la naturaleza, sí.

Uno de los ejemplos más contundentes que utiliza Hacking es el de los electrones. En 1908, Robert Millikan (1868-1953) diseñó un ingenioso experimento para determinar la carga del electrón, que en esa época era considerado como la unidad de carga eléctrica. El experimento consistió en cargar negativamente una minúscula gota de aceite suspendida entre dos placas cargadas

eléctricamente, y a partir de una serie de mediciones y observaciones, calcular finalmente la carga de un electrón (Millikan, 1913). Varias décadas después, la física de partículas sugirió la existencia de otras partículas con menor carga, los quarks. Basándose en el mismo fundamento experimental de Millikan, los investigadores esta vez utilizaron gotas más pesadas y de otro material (niobio), a las cuales también cargaron eléctricamente. Ante la pregunta curiosa de Hacking a un investigador del área respecto de cómo modificaban la carga de las gotas de niobio, este le respondió que lo hacían rociándolas con positrones (para aumentar la carga) o con electrones (para disminuir la carga).

A partir de este ejemplo, Hacking intenta ilustrar que los electrones no son simplemente formas de organizar nuestro pensamiento o de dar cuenta de los fenómenos observables, sino que, por el contrario, al manipularlos se convierten en herramientas para *crear fenómenos* en algún otro dominio de la naturaleza. Estos investigadores no explican fenómenos *apelando* a los electrones: ellos saben cómo usarlos para otra cosa, y esto, para Hacking, es la prueba de su existencia. Ahora bien, ¿cómo hacen esto? Siguiendo con el mismo ejemplo, los científicos diseñan un aparato apoyándose en un pequeño número de verdades sobre los electrones para producir otro fenómeno que desean investigar, dado que tienen una cierta idea de cómo producir electrones. Construyen prototipos que pueden no funcionar, luego localizan los problemas. Entonces, siguen intentando eliminar el ruido. Construyen —la mayoría de las veces con éxito— nuevos tipos de aparatos que utilizan diversas propiedades bien comprendidas de los electrones, lo que les permite realizar inferencias respecto de lo que ocurre en otras partes más desconocidas de la naturaleza. Este proceso continúa hasta que, finalmente, se logra aumentar nuestro conocimiento en otro dominio de la naturaleza gracias a la manipulación de los electrones. Recién entonces tiene sentido considerarlos como reales: de acuerdo con la famosa expresión

de Hacking, si algo se puede rociar con electrones, es razonable afirmar que estos existen.

Si bien cabe suponer que la realidad supera ampliamente la capacidad humana de manipular, es decir, que existen muchas entidades y procesos inaccesibles para el conocimiento humano, el rol que da Hacking a la manipulabilidad, en tanto prueba de existencia, permite comprender por qué el autor propone superar el enfoque representacionista del conocimiento, y comprender que el conocimiento es, en rigor, intervención en el mundo. Es en la ingeniería y no en la especulación teórica en la que pueden hallarse pruebas del realismo científico acerca de las entidades.

Breve historia del concepto de receptor

Hacia finales del siglo XIX y comienzos del XX confluyeron una serie de desarrollos e investigaciones en los campos de la química orgánica, la inmunología, la farmacología y la bioquímica que propiciaron el estudio en profundidad de la acción de las drogas en el organismo. Durante 1905, John Newport Langley (1852-1925) formuló las primeras ideas concretas acerca de la posible existencia de una “sustancia receptiva”, de carácter químico, que tuviera el rol de mediadora entre la droga y la célula efectora del músculo o glándula (Langley, 1905). Por otro lado, Paul Ehrlich (1854-1915), contemporáneo de Langley, también llegó a manejar el término receptor. Ehrlich hipotetizó acerca de la existencia de una sustancia celular accesoria, que no participaría de la función principal de las células efectoras, sino que parecía cumplir algún rol ligado a procesos celulares comunes. A esta sustancia la denominó “cadenas laterales” (*seitenkettentheory*) (Ehrlich, 1990), las cuales cumplirían la función de receptores de las toxinas bacterianas en el organismo.

La primera teoría sobre receptores expresada en términos matemáticos, denominada “teoría de la ocupación” (*occupancy theory*), fue desarrollada primero por Alfred Joseph Clark (1885-

1941) y luego ampliada y modificada por diferentes investigadores a lo largo del siglo XX. En su primera formulación postulaba que la respuesta celular era directamente proporcional al número de receptores ocupados, y esta relación entre el efecto biológico y la concentración de la droga podía ser representada por una curva hipérbola simple (Clark, 1933).

Durante la década de 1920, John Gaddum (1900-1965) introdujo el concepto de “bloqueo de receptor” (*receptor blocking*) mediante antagonistas, que luego sería fundamental para el desarrollo del primer fármaco durante la segunda mitad del siglo XX (Gaddum, 1943). De este modo, el fenómeno de antagonismo fue comprendido como la competencia de dos sustancias por el mismo receptor. El interrogante que aquí surgió fue: ¿por qué los agonistas producen una respuesta mientras que los antagonistas no? Quienes abordaron este problema fueron Everhardus Ariëns (1918-2002) y Robert Stephenson (1925-2004), proponiendo conceptos diferenciados para distinguir el fenómeno de unión al receptor —denominado “afinidad” (*affinity*)— del de la activación del receptor —denominado “actividad intrínseca” (*intrinsic activity*)—. Este último quedó definido como la capacidad de un ligando de generar una respuesta biológica una vez unido al receptor (Ariëns, 1954; Stephenson, 1956).

Pese a los diferentes aportes a la teoría de la ocupación durante estas décadas, en sus inicios, muchos investigadores eran escépticos respecto del concepto mismo de receptor (Maehle, 2004; Prüll et al., 2009). Las críticas apuntaban principalmente a la falta de evidencia para establecer de forma concluyente la naturaleza química de las interacciones entre dichas entidades putativas y las drogas. Esto abrió paso a una controversia durante las primeras décadas del siglo XX acerca de si el mecanismo de interacción entre las células y las sustancias era de naturaleza química por formación de interacciones reversibles (tal como lo proponía el concepto de receptor) o de naturaleza estrictamente física. De acuerdo con Parascandola (1974), esta controversia perdió rele-

vancia con el tiempo dado que, acorde con nuestro conocimiento actual, tanto las propiedades químicas como fisicoquímicas juegan un rol crucial en la explicación de la acción de las drogas.

En la década de 1940, Raymond Ahlquist (1914-1983) realizó una contribución importante a la teoría de receptores, específicamente en relación con los receptores adrenérgicos y la explicación de los efectos dispares observados en unos compuestos específicos, las aminas simpaticomiméticas.² Propuso que dichos efectos se debían a las diferencias intrínsecas entre los tejidos (Ahlquist, 1948), en los cuales habría receptores adrenérgicos de dos tipos diferentes: los “alfa” estarían involucrados en los efectos mayoritariamente excitatorios y un efecto inhibitorio importante en el intestino, mientras que los “beta”, en los efectos mayoritariamente inhibitorios, a excepción de la excitación del miocardio. Esta distinción, si bien promovió la búsqueda de sustancias betabloqueantes específicas de cada tejido, no tuvo aplicaciones clínicas hasta casi una década más tarde.

Hacia fines de los años 50, un grupo de investigación de la farmacéutica norteamericana Lilly Research Laboratories, que se encontraba en la búsqueda de una sustancia con efecto broncodilatador para tratar el asma, produjo el compuesto dicloro-isoprenalina (DCI), un antagonista de la adrenalina que bloqueaba sus efectos inhibitorios (Powell y Slater, 1958). Esta novedad fue conocida por el grupo de investigación de James Black (1924-2010), quien trabajaba en la compañía Imperial Chemical Industries (I.C.I., en adelante) como responsable de una línea de investigación para hallar fármacos contra la angina de pecho, enfermedad coronaria potencialmente mortal.

² Los receptores *adrenérgicos* son una clase de receptores cuyos ligandos son las hormonas adrenalina y noradrenalina. La unión de estas hormonas a sus receptores genera una estimulación del sistema nervioso simpático. Las *aminas simpaticomiméticas* son sustancias agonistas de los receptores adrenérgicos, dado que generan efectos similares a los de la adrenalina y la noradrenalina.

En esa época se conocía que la enfermedad era causada por un suministro insuficiente de sangre oxigenada en el músculo cardíaco. El principal abordaje terapéutico consistía en aumentar el suministro de sangre oxigenada al corazón. De forma alternativa, Black pensó en disminuir el consumo de oxígeno en lugar de aumentar su suministro, enfocándose en uno de los procesos fisiológicos de mayor consumo de oxígeno en el miocardio: el ritmo cardíaco. Dado que este proceso está regulado por la adrenalina y la noradrenalina, Black razonó que para disminuir el ritmo cardíaco era necesario disminuir o anular los efectos excitatorios de dichas hormonas en el miocardio. Al descubrir el trabajo de Ahlquist, Black resignificó su búsqueda como la de una sustancia betabloqueante que redujera el ritmo cardíaco y, en consecuencia, disminuyera la probabilidad de sufrir angina de pecho (Prüll et al., 2009). La distinción de Ahlquist le permitió ir en búsqueda de una droga más específica para su propósito, que era “bloquear” los efectos excitatorios de las hormonas adrenérgicas en el miocardio, en cuyo proceso estaban involucrados los receptores betaadrenérgicos, según la clasificación de Ahlquist. De este modo, sería posible disminuir la demanda de oxígeno en ese tejido mediante el empleo de un antagonista o “bloqueante” de los receptores beta adrenérgicos. Basándose en la estructura molecular del compuesto DCI, el equipo de Black sintetizó varios derivados, hallando entre ellos el primer compuesto que mostró eficacia clínica contra la angina de pecho y seguridad en los pacientes: el propranolol (Black y Stephenson, 1962).

Durante los años siguientes, diversos grupos de investigación se enfocaron en el desarrollo de fármacos betabloqueantes cada vez más específicos en su acción y con menos efectos adversos observados. Además, se descubrieron usos terapéuticos adicionales del propranolol para otras enfermedades cardíacas, como la hipertensión y las arritmias. El equipo de Black luego se dedicó a la búsqueda de fármacos para tratar las úlceras gástricas y duodenales. El objetivo terapéutico fue el bloqueo del receptor

beta de histamina mediante un antagonista, la cimetidina. Por el hallazgo del propranolol y la cimetidina, Black obtuvo el Premio Nobel de Medicina en 1988.

Ya comenzada la segunda mitad del siglo XX, la síntesis química de ligandos agonistas marcados radiactivamente jugó un papel decisivo en la detección de los receptores en la membrana plasmática. Robert Lefkowitz y su equipo de investigación observaron que las curvas de unión competitiva para antagonistas y agonistas de un mismo receptor presentaban diferentes formas. Luego, concluyeron que el receptor en estudio presentaba dos estados diferentes: uno de alta y otro de baja afinidad. Hacia 1980, desarrollaron el modelo de complejo ternario para explicar este comportamiento (De Lean, Stadel y Lefkowitz, 1980). Este modelo postulaba que el receptor, al interactuar con un tercer componente, generaba una estructura de alta afinidad por el ligando. Luego se descubriría que este tercer componente era una proteína intracelular ya identificada: la proteína G (Rodbell y otros, 1971).

También durante los años 80, el grupo de Lefkowitz inició la búsqueda del gen que codificaba el receptor beta-2-adrenérgico. Uno de sus integrantes, Brian Kobilka, logró secuenciar los genes que codificaban dicho receptor. Para asombro de los investigadores, la secuenciación mostró una sorprendente semejanza con la rodopsina, una proteína de membrana ubicada en la retina ocular. Este hallazgo sugirió que el receptor adrenérgico formaba parte de una familia de proteínas receptoras que compartían ciertas características estructurales y funcionales (Kobilka, 2013).

El siguiente paso fue la elucidación estructural mediante cristalografía de rayos X, técnica ampliamente utilizada en el estudio de proteínas desde 1950. Kobilka logró en 2011 obtener un modelo tridimensional en alta resolución de la estructura del receptor beta-2-adrenérgico en el preciso momento de activación mediante la unión a un agonista (Rasmussen y otros, 2011). Las técnicas

experimentales desarrolladas hicieron posible la producción de cristales de otros receptores farmacológicamente importantes.

¿Existen los receptores bioquímicos?

Es esperable que la introducción de un nuevo concepto teórico en la historia de alguna disciplina científica esté acompañada por cierto nivel de incertidumbre o escepticismo. A su vez, un debate sobre la existencia o inexistencia de las entidades teóricas debe considerar el devenir tecnológico que acompaña a cada disciplina en cada una de sus etapas históricas. Con el desarrollo de la química, la bioquímica y la fisiología desde principios del siglo XX, los receptores celulares pasaron de ser entidades hipotéticas a ser un concepto clave tanto teóricamente (en la comprensión de fenómenos bioquímicos) como experimentalmente (en la producción de fármacos).

La propuesta de Hacking, de acuerdo con la cual la manipulabilidad constituye un criterio de existencia, puede arrojar luz sobre la cuestión de la existencia de los receptores celulares. La centralidad del concepto de receptor en la práctica científica no se debió al desarrollo teórico ni a la utilidad del concepto para explicar ciertos fenómenos fisiológicos. Lo que le otorgó centralidad fue su manipulación, su empleo como fenómeno causal para ser aplicado en otro dominio: el ámbito clínico médico. Esto pone de relieve la dimensión experimental de la ciencia que —podríamos afirmar con Hacking— “revela” la existencia de las entidades teóricas.

Según Hacking, manipular las entidades para comprender otros ámbitos u objetos de la naturaleza es una prueba de su existencia. Tener “éxito” manipulando una entidad es una razón en favor de la afirmación de que dicha entidad existe. Ya no se trata de postular entidades inobservables para explicar fenómenos observables —como tradicionalmente se interpreta la distinción teórico-observacional (*cf.* Carman, 2016)—, sino que, más bien, el caso de los receptores ilustra cómo las entidades teóricas cons-

tituyen instrumentos o herramientas que crean, que producen fenómenos, es decir, son entidades experimentales que intervienen en el mundo.

Podemos dar cuenta del caso de los receptores en su desarrollo histórico, si dejamos de pensar en los cambios que han tenido las teorías o creencias sobre los receptores, tal como lo haría la clásica mirada representacionista. Aplicando el realismo de entidades de Hacking a este caso, podemos afirmar que los receptores existen porque son manipulables: se han constituido en herramientas que nos permiten intervenir en la realidad. Ahora bien, ¿en qué sentido el criterio de manipulabilidad permite comprender filosóficamente el caso de los receptores celulares?

La idea de receptor surgió para explicar el mecanismo de acción y los efectos específicos de las sustancias en el organismo. Esto permitió que los científicos construyeran modelos matemáticos para relacionar la estructura molecular de las sustancias con sus efectos biológicos. Sin embargo, según la mayoría de ellos, el de *receptor* era un mero concepto provisorio. Los problemas relativos a desarrollar una adecuada matematización, junto con las limitaciones tecnológicas de la época para identificar y caracterizar estas macromoléculas, motivaron que durante muchas décadas predominara el escepticismo, tanto sobre el receptor como entidad teórica como sobre la teoría misma de receptores.

Ahora bien, dado que Hacking pretende que su realismo de entidades atienda a la práctica efectiva de la ciencia y no a una ciencia ideal futura, nos interesa especialmente comprender el caso de los receptores en su historia. Y si bien la creencia de los científicos, en cada momento histórico, influye sin dudas en su propia práctica, no pretendemos tanto indagar acerca de sus creencias como evaluar si un realismo de entidades se muestra adecuado para comprender la historia de los receptores y el modo en que se desarrolla la investigación acerca de ellos. Ante la pregunta sobre cuándo una comunidad científica termina de convencerse de la realidad de una entidad (los átomos o los electrones, por ejemplo),

Hacking sostiene que solo podemos responder atendiendo a un descubrimiento científico, y no por medio de un debate filosófico. En este sentido, no pretendemos entrar en la discusión filosófica acerca de si hay mejores argumentos para defender un realismo de entidades o no; no nos interesa analizar los argumentos en favor y en contra de este tipo de realismo en este trabajo. Seguimos a Hacking en su idea de que el problema del realismo —respecto de entidades teóricas particulares— se resolverá en cada caso en ocasión de la investigación y el desarrollo de una ciencia particular.

Respecto del caso de los receptores, más de una década después de haber sido publicada, la distinción entre receptores alfa y beta de Ahlquist llegó a los oídos de Black, quien se interesó, más bien, por su potencial en una aplicación terapéutica: hallar una nueva terapia para una dolencia cardíaca. Al basarse en la propuesta de Ahlquist respecto de los receptores adrenérgicos, pensó más allá de su poder explicativo. Su aporte diferencial fue, considerando aceptada la existencia de los receptores y su clasificación, haberlos “utilizado” o “manipulado” para tratar una patología. Pensó en ellos en tanto que intervienen en un estado patológico, y luego, a partir de otros compuestos de efectos conocidos, intentó hallar una sustancia química para poder “bloquear” esos receptores.

El concepto de bloqueo de receptor por antagonista formaba parte de la teoría de receptores en el estado de avance de su época. Lo que Black hizo fue aplicarlo para interpretar qué receptores estarían involucrados en cierta patología, y a partir de ello indagar en qué medida estos se podrían intervenir para hallar un tratamiento específico: “Comencé en el I.C.I. con una meta clara: hallar un antagonista del receptor beta. Yo esperaba que eso redujera la tasa de pulsaciones durante el ejercicio y deseaba que disminuyera la susceptibilidad de los pacientes a la angina de pecho” (Black, 1989, p. 419; traducción propia). Black logró, entonces, usar los receptores para tratar una patología puntual; los manipuló, no para elucidar, explicar o teorizar acerca de la enfermedad, sino para tratarla.

Hacking (1996) señala que “nuestras nociones de realidad se forman a través de nuestras habilidades para cambiar el mundo” (p. 173). Black, entonces, “bloqueó” los receptores beta-adrenérgicos en sus pacientes, y logró lo que esperaba: la mitigación de los síntomas: “los beneficios potenciales del bloqueo de receptor beta adrenérgico para los pacientes con corazones comprometidos fueron incluso observados ya en el primer paciente con angina del esfuerzo” (Black, 1989, p. 424; traducción propia).

Durante varias décadas, la teoría de receptores predecía que estas entidades podrían ser bloqueadas por sustancias antagonistas. El conocimiento estaba disponible; sin embargo, el escepticismo acerca de la existencia de estas entidades se debilitó con la manipulación para su aplicación en otro campo (la fisiopatología cardiovascular). El consecuente éxito terapéutico puede ser pensado, de acuerdo con el realismo de entidades de Hacking, como una prueba de que las entidades existen, con independencia de los cambios que pudiera haber sufrido la teoría y con independencia de lo que cada científico particular, de hecho, pensara sobre los receptores.

Nos preguntamos si la manipulación de los receptores en el estudio y el tratamiento de determinadas patologías puede invocarse como razón en favor de la existencia de los receptores, en el sentido de Hacking. Desde el punto de vista del realismo de entidades, ¿qué podemos afirmar respecto del estatuto ontológico de los receptores, de su existencia en el mundo real? Experimentar es “crear, refinar y estabilizar fenómenos” (Hacking, 1996, p. 259). Es una tarea en la que se ven involucrados la construcción de dispositivos, el diseño de experimentos creativos, el ingenio, el desarrollo tecnológico, entre otros factores. Ahora bien, ¿qué sería “construir un dispositivo” para el caso de los receptores? ¿En qué sentido se “usan” los receptores? ¿Qué fenómenos en otro dominio de la naturaleza se “crean” a partir de su manipulación?

Cabe señalar que el caso de los receptores es distinto del caso de los electrones. En primer lugar, porque los receptores no son

manipulados de la misma manera en que lo son los electrones. Estos últimos se pueden obtener experimentalmente a partir de reacciones inorgánicas, es decir, fenómenos no biológicos. Su obtención en el laboratorio y su consecuente “manipulación” es diferente respecto de la manipulación de los receptores, en tanto que estos son macromoléculas que se ubican exclusivamente en un ambiente celular, inherentemente más complejo que los fenómenos inorgánicos. Los investigadores han desarrollado estrategias ingeniosas para poder obtener estas proteínas de forma aislada y en una concentración suficiente para realizar sus análisis, proceso que presenta ciertos límites porque, en última instancia, se está separando la biomolécula de su contexto natural de existencia: el entorno celular. El verdadero desafío, a nivel experimental, fue poder mantener o “captar” la estructura que la molécula presenta *in vivo*, que es la forma en la cual interacciona con el ligando.

De todos modos, es necesario insistir en que, para Hacking, lo valioso no es lo que afirmamos respecto de las entidades experimentales, qué creencias asociamos con ellas, sino lo que *hacemos* con ellas: ello constituye la prueba de su existencia. No se trata de explicar con electrones, sino de saber cómo usarlos. Por ello debemos atender a la ingeniería en lugar de al conocimiento teórico. Y en este caso, si bien la “ingeniería de lo biológico” es diferente de la “ingeniería de lo inorgánico” (para continuar con la comparación entre receptores y electrones), al fin y al cabo, ambas son formas de ingeniería —comprendiendo la ingeniería como el conjunto de conocimientos y capacidades humanas para diseñar y desarrollar técnicas con determinados fines.³

³ No es el objetivo de este trabajo discutir acerca de la definición del término “ingeniería”. Aun así, resulta necesaria la aclaración de que en el contexto de la filosofía de la ingeniería existen desacuerdos sobre dicha definición. No obstante, el diseño y la transformación del mundo mediante el uso de conocimientos técnicos para alcanzar determinados fines prácticos parecieran ser aspectos fundamentales de la ingeniería. Para mayor discusión sobre el tema, ver Poel y Goldber (2009).

La similitud que puede establecerse entre el caso de los electrones y el caso de los receptores es que si bien los receptores no forman parte de ningún dispositivo o instrumento (como los electrones en el microscopio electrónico), sí forman parte del *setting* o “diseño experimental” en la búsqueda de nuevos fármacos.

Tomando la noción de manipulabilidad, podemos afirmar que los receptores existen, pues se los puede extraer de la membrana plasmática, se los puede purificar, se puede secuenciar y elucidar su estructura tridimensional. Luego, mediante diferentes tipos de experimentos, es posible conocer su participación en un determinado mecanismo fisiológico —que puede estar relacionado con ciertas patologías—. A partir de lo anterior se pueden diseñar y obtener en el laboratorio de síntesis una serie de compuestos químicos que sean específicamente afines al receptor en estudio, acorde con el tipo de interacción deseada, por ejemplo, el bloqueo (antagonismo) o la estimulación (agonismo). Con ello se busca obtener efectos biológicos específicos, predecibles y generalmente cuantificables.

Esta es una de las principales estrategias involucradas actualmente en el desarrollo de nuevos fármacos basado en el diseño racional. En efecto, no se está describiendo el mundo, sino que se lo está modificando por medio de la manipulación de los receptores. Los receptores son manipulables en el sentido anteriormente indicado, permiten crear y estudiar fenómenos biológicos *en otros dominios de la naturaleza*, entre los cuales se incluyen diferentes patologías. La manipulación de receptores forma parte del *que-hacer* científico no solamente para la búsqueda de nuevas dianas farmacológicas, sino en la investigación misma de los mecanismos subyacentes a determinadas patologías o estados fisiológicos. El criterio de manipulabilidad puede ser considerado la clave de su estatus ontológico como entidades reales.

Ahora bien, ¿por qué tomar su manipulación como una prueba de su existencia? En un artículo reciente encontramos una crítica a la manipulabilidad como prueba de existencia para el caso de

los receptores. Ann-Sophie Barwich y Karim Bschir (2017) sostienen que la manipulabilidad, así como la creciente capacidad de intervenir en ellos y en las estructuras relacionadas, ha sido muy importante en la historia de estas entidades. Sin embargo, señalan que al analizar detalladamente los últimos cuarenta años, el criterio de Hacking es débil en el debate científico sobre la existencia de los receptores. Según nuestra interpretación, Hacking sostiene que la manipulabilidad es criterio suficiente, aunque no necesario, para afirmar que una entidad existe. El caso de los receptores, a nuestro entender, revela que su manipulabilidad, en el sentido de Hacking, es suficiente para afirmar que los receptores existen. Barwich y Bschir, en cambio, sostienen que la manipulabilidad no es criterio suficiente ni necesario para la existencia de estas entidades en particular.

De acuerdo con los autores, aceptar que existen los receptores no depende solamente de la manipulación experimental exitosa, sino que también es necesario aceptar un entramado conceptual respecto de cómo son estas entidades, cómo es su funcionamiento y cuál es su rol biológico, en conexión con otros fenómenos celulares: “Para ponerlo en términos simples: los científicos necesitaron una sospecha conceptual respecto de lo que estaban buscando, antes de que pudieran empezar su búsqueda en el laboratorio” (p. 30; traducción propia). A esta “sospecha” conceptual previa a la intervención experimental la denominan “pre-formateo ontológico” (*ontological pre-formatting*). Una vez alcanzada la manipulabilidad de estas entidades en estudio, recién adquieren una “carga ontológica” (*ontological charge*) cuando comienzan a funcionar como un concepto “articulador” que permite conectar fenómenos aparentemente desconectados. Por ello, según los autores:

La aceptación de los receptores como objetos reales dependió, en última instancia, del involucramiento del concepto de receptor en un mecanismo molecular más amplio, en esencia, la ruta del segundo mensajero, y del grado en el cual el concepto

de receptor abrió el camino a nuevas investigaciones. (Barwich y Bschir, p. 34; traducción propia)

A nuestro entender, la crítica de Barwich y Bschir sigue siendo deudora de una mirada representacionista en el debate sobre el realismo, dado que otorga un rol fundamental al modo en que la teoría describe la naturaleza de las entidades, en este caso, de los receptores celulares. En su artículo se aborda la cuestión de cómo ocurrió la aceptación de la existencia de los receptores, a partir de lo que dicho *concepto* permitió *afirmar* respecto de los fenómenos de bioseñalización celular. Pero es precisamente de esto de lo que pretende alejarse Hacking, quien nos alerta de que tomar este camino para intervenir en el debate sobre el realismo es estéril. La propuesta de Hacking logra independizar la cuestión de la *existencia* de la cuestión *epistémica* de cómo caracteriza y cuánto efectivamente sabe la comunidad científica sobre una determinada entidad, lo que se vehicularía en una determinada teoría dada, a la cual, se supone, puede adscribirse verdad, aproximación a la verdad o verosimilitud:

Cada prueba de una representación no es más que otra representación (...) tratar de argüir en favor del realismo científico en el nivel de teoría, prueba, explicación, éxito predictivo, convergencia de teorías, y así sucesivamente, es encerrarse en el mundo de las representaciones (...) es una variante de la “teoría del conocimiento del espectador”. (Hacking, 1996, p. 303)

Por supuesto, la propuesta de Hacking no resuelve de una vez y para siempre el debate sobre el realismo en el sentido de que inhabilite preguntarnos por las condiciones *epistémicas* en que se desenvuelve la historia del concepto de receptor o por el estado de conocimiento (en términos representacionistas) que las teorías sobre los receptores han expresado a lo largo de la historia de la bioquímica. Es decir, queremos decir que es filosóficamente legítimo abordar el problema en términos representacionistas. Lo que no es legítimo es hacer una crítica *externa* al criterio de manipulabilidad de Hacking para rechazar tal criterio. Y la apelación

a cuestiones epistémicas convierte la crítica de Barwich y Bschir en una crítica externa. Esta apelación no ofrece buenas razones para negar que la manipulabilidad sea suficiente para afirmar la existencia de los receptores celulares, porque dicha apelación supone rechazar desde un principio la propuesta de Hacking o comprenderla mal.

Barwich y Bschir proponen una periodización de la historia del concepto de receptor biológico, haciendo foco en el valor *epistémico* del criterio de manipulabilidad. De acuerdo con los autores, la manipulabilidad como criterio se constituye históricamente, y no siempre resulta útil, es decir, no tiene aplicabilidad en cualquier momento o etapa del estudio del objeto/entidad en cuestión. De acuerdo con su propuesta, tienen que darse ciertas condiciones históricas (*ontological pre-formatting*) para que la manipulabilidad se vuelva significativa.

Sin embargo Barwich y Bschir no explicitan en su artículo si consideran que los receptores son ellos mismos constructos históricos. La postura de Hacking, en lo que respecta a las ciencias naturales, es que las entidades por ellas investigadas no son constructos históricos,⁴ mientras que sí pueden serlo las entidades de las ciencias sociales. Esto es, una vez que se establece la ontología en las ciencias naturales, dicha ontología es “ahistórica”. Ahora bien, nuestro conocimiento respecto del mundo, así como la forma de estudiar los diversos fenómenos y entidades (ya sean naturales o sociales) y las diferentes tecnologías implicadas en la investigación científica, efectivamente varían a lo largo de la historia.

Barwich y Bschir realizan una periodización epistémica, analizando cómo los científicos fueron aproximándose al objeto de estudio, los receptores, cómo cambiaron las condiciones que otorgaron credibilidad respecto de su existencia y, especialmente,

⁴En *Historical Ontology*, Hacking afirma que el bacilo de la tuberculosis ya existía en la época de los faraones egipcios, y no como sostiene Latour, que el faraón egipcio no pudo haberse muerto de tuberculosis porque el bacilo de Koch se descubrió recién en el siglo XVIII.

qué red de conceptos y afirmaciones teóricas sentaron las bases de la creencia en la existencia de los receptores. Siguiendo a Hacking, podemos afirmar que todo ese derrotero histórico nada tiene que ver con la existencia de los receptores, ni es filosóficamente relevante para dirimir la cuestión del realismo respecto de los receptores. Con Hacking, podemos sostener que, una vez establecidos, los receptores pasaron a formar parte de la ontología de la bioquímica, y así también lo hacen “retroactivamente”, es decir, siempre estuvieron en el mundo. Si se toma el aspecto epistémico del criterio de manipulabilidad, lo que plantean Barwich y Bschor es posible: puede ser que aun teniendo la supuesta habilidad de manipular los receptores en un momento dado de su historia, desde el punto de vista epistemológico, y fundamentalmente a raíz de una limitación tecnológico-experimental, no estaban dadas las condiciones argumentativas para establecer la existencia de los receptores (como ítems diferenciados de otros por una estructura y función definidas y unas propiedades determinadas). Pero esta discusión cobra sentido en el plano epistemológico y, como hemos señalado, sigue siendo deudora de una mirada representacionista respecto de la cuestión del realismo. Los autores enfatizan que son los receptores, qué tipos de relaciones mantienen con otras estructuras celulares y cuál es su rol en la fisiología de los organismos, sobre la base del conocimiento disponible en la comunidad científica y la historización de dicho conocimiento según cada momento.

La postura de Hacking, precisamente, permite superar el debate acerca de lo que aconteció en el nivel teórico en el campo de la bioquímica mientras se investigaba en torno a los receptores para dirimir la cuestión de si existen o no. Siguiendo a Hacking, debemos atender al momento a partir del cual fue posible manipularlos para intervenir en otros dominios de la naturaleza, dadas las condiciones tecnológicas para hacerlo. Y eso es una prueba de su existencia con independencia de cómo hayan cambiado

las creencias que la comunidad científica ha ido asociando con el concepto de receptor.⁵

Respecto del caso histórico de los receptores celulares, ¿cuál fue el punto de quiebre en esta historia? ¿Qué hizo James Black que sus predecesores no hicieron? Black cambió el propósito en la investigación sobre receptores. Su nuevo propósito, a diferencia de la historia previa, fue clínico-terapéutico. Los científicos anteriores a Black (Langley, Ehrlich, Clark, Gaddum, Ahlquist, etc.) buscaban explicar o comprender diversos fenómenos fisiológicos (la transmisión neuromuscular, el efecto específico de ciertas sustancias en el organismo, la respuesta a gérmenes, etc.). Ellos pretendían, parafraseando a Hacking, “decir algo” sobre el mundo, su meta era comprender. Pero Black fue más allá de la comprensión y se propuso intervenir en la realidad. Por supuesto, el conocimiento en torno de los receptores había alcanzado un grado de desarrollo suficiente para que Black se propusiera un nuevo objetivo. Black no pretendió ofrecer más conocimiento teórico sobre los receptores (aunque, sin proponérselo, quizás lo hizo), sino que “manipuló” los receptores con un nuevo propósito, que consistía en aliviar farmacológicamente una enfermedad. En términos de Hacking, pretendió “cambiar el mundo”, “intervenir” en él, tratar o mitigar una determinada enfermedad.

Los autores afirman que la manipulabilidad no es suficiente para establecer la existencia de los receptores, pero el sentido en que comprenden la noción de manipulabilidad en Hacking no es

⁵ Por supuesto, el criterio de Hacking puede recibir otras críticas, y ha sido muy criticado por diversas razones. Por ejemplo, puede cuestionarse que no está justificado el paso desde la manipulación de propiedades a inferir que existen objetos, pues lo que está a nuestro alcance manipulativo son, más bien, las propiedades –respecto de las cuales inferimos que pertenecen a un determinado objeto–. Otra discusión posible es si la manipulabilidad captura el desarrollo efectivo de las ciencias o si es un criterio normativo. Abordar estas cuestiones nos alejaría del propósito de nuestro trabajo, puesto que pretendemos elucidar el caso histórico de los receptores a la luz de un realismo de entidades, y no pretendemos argumentar en favor de la posición de Hacking en general, o responder a las críticas que ha recibido.

el mismo sentido en el cual nosotras la interpretamos.⁶ Cuando nos referimos a la manipulabilidad, sostenemos que debe comprenderse como manipulabilidad para investigar otros dominios de la naturaleza, es decir, no se trata de que la entidad en cuestión esté siendo manipulada para indagar el mismo fenómeno del cual forma parte, sino para indagar respecto de otros ámbitos. Cuando los autores indican que la manipulabilidad no es suficiente, toman como “evidencia” los diversos hitos experimentales que permitieron, por ejemplo, aislar y purificar los receptores en el laboratorio, confirmar su rol como receptores mediante determinados diseños experimentales (que involucran, por ejemplo, la obtención de sistemas membranosos artificiales para intervenir en el fenómeno de la señalización celular), entre otros. Entonces, los hitos experimentales a los que apelan no son manipulaciones tal como nosotras interpretamos la noción de manipulación en Hacking, porque forman parte del estudio mismo del fenómeno de la recepción celular y de los mecanismos que a él subyacen. Según nuestra visión, la manipulabilidad debe entenderse en un sentido heurístico para investigar otro dominio, y de allí que nos enfoquemos en el desarrollo de fármacos como caso en el cual hay manipulación de receptores para indagar (e intervenir) en determinadas enfermedades (como fue el caso del propranolol y la hipertensión).

⁶ Respecto del significado en que utilizamos el término “manipulabilidad”, la comparación con ciertas discusiones en el campo de la filosofía de la química puede resultar relevante. No nos dedicaremos a ellas, para no extender el trabajo más allá de sus propósitos. Pero puede consultarse que en los artículos de Harré (1996) y Zeidler y Sobczyńska (1995) se analiza si es correcto extrapolar la noción de manipulabilidad como criterio, tal como Hacking la utiliza en el campo de la física de partículas, al campo de las prácticas experimentales en química. En estos textos se discute qué rol juega la representación en química (las teorías o modelos químicos) en la propia práctica experimental de la disciplina. Respecto de esto, el propio Hacking discutió que la noción de manipulabilidad no estaba siendo comprendida correctamente (*cfr.* Hacking, 1995). Estos autores también analizan la distinción entre *manipulability with* y *manipulability on*, a fin de argumentar que en química es muy complejo distinguir ambos procesos no se pueden distinguir en la práctica.

Reflexiones finales

Hubo un tiempo en que era sensato ser antirrealista respecto de los receptores o, al menos, dudar de su existencia, en tanto que las primeras ideas compitieron con rivales teóricos acerca del mecanismo de acción específico de las drogas en el organismo. Los problemas para desarrollar una convincente matematización, junto con las limitaciones tecnológicas de la época para caracterizar a los receptores y su falta de articulación con la práctica clínica, motivaron que durante muchas décadas, los científicos descreyeran de la existencia de dichas entidades.

Sin embargo, independientemente de lo que los científicos creyeron y creen sobre los receptores a lo largo de la historia, nos interesó analizar la práctica experimental que actualmente se desarrolla en torno a los receptores. Consideramos que la propuesta filosófica de Hacking permite arrojar luz sobre esta cuestión. Para Hacking, una entidad es real cuando podemos manipularla para producir nuevos fenómenos e investigar otros aspectos de la naturaleza (es decir, cuando se vuelve una herramienta para *hacer* en otro dominio). En este sentido, la tesis central de este artículo es sostener que la propuesta de Hacking de un realismo de entidades sobre la base de la noción de manipulabilidad, nos permite comprender el caso histórico de los receptores en un sentido eminentemente filosófico, y permite responder, por ello, la pregunta por su existencia. El caso histórico apoya la tesis de Hacking, puesto que, si bien desde sus comienzos se apelaba al concepto de receptor en la explicación de la acción biológica específica de diversas sustancias, el escepticismo respecto de la existencia de receptores solo se desvaneció cuando fueron utilizados para la intervención en el dominio farmacológico para el tratamiento de enfermedades.

Hacking hace una crítica del conocimiento del espectador, afirmando que la filosofía se ha obsesionado con el conocimiento como representación, pensamiento y teoría. En el marco del debate

sobre el realismo, Hacking quiere privilegiar la intervención por sobre la representación como criterio de existencia.

Las ideas de Hacking ofrecieron un nuevo enfoque dentro del realismo científico. El *hacer* ciencia, creando, *produciendo* hechos y entidades, *manipulando* e *interviniendo* en la realidad permite cuestionar la relevancia que se había atribuido hasta el momento a la cuestión de la representación. Preguntas tales como *qué es lo que hay ahí, qué realidades descubrimos, cuál es su naturaleza*, etc. (cuestiones tan valiosas para el debate representacionista sobre el realismo) parecen relegadas a un segundo plano de importancia a la luz del hacer propio de la ciencia actual.

La propuesta filosófica de Hacking, al atender a la praxis de la ciencia y poner el foco en la producción de hechos y entidades y en la intervención de la realidad, en un momento histórico como el actual, de abrumadora preeminencia de la tecnología y la biotecnología, puede enseñarnos que la ciencia quizás se ocupe muchísimo menos de descubrir la realidad, o incluso de intentar descifrarla, que de crearla y manipularla.

Referencias

- Ahlquist, R. P. (1948). A Study of the Adrenotropic Receptors. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 153(3), 586-600. doi:10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586
- Ariëns, E. J. (1954). Affinity and Intrinsic Activity in the Theory of Competitive Inhibition. I. Problems and Theory. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 1, 99(1), 32-49. PMID: 13229418
Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13229418/>
- Avendaño, C. (2001). *Introducción a la química farmacéutica* (2ª ed.). McGraw-Hill.
- Barwich, A. S. y Bschor, K. (2017). The Manipulability of What? The History of G-protein Coupled Receptors. *Biology & Philosophy*, 32(6), 1317-1339. doi: 10.1007/s10539-017-9608-9
- Black, J. y Stephenson, J. (1962). Pharmacology of a New Adrenergic Beta-receptor-blocking Compound (Nethalide). *The Lancet*, 2, 311-314. doi: 10.1016/S0140-6736(62)90103-4

- Black, J. (1989). Drugs from Emasculated Hormones: The Principle of Syntopic Antagonism. *Science*, 245(4917), 486-493. doi: 10.1126/science.2569237
- Carman, C. (2016). Realismo científico. En C. E. Vanney, I. Silva y J. F. Franck (Eds.), *Diccionario Interdisciplinar Austral*. http://dia.austral.edu.ar/Realismo_científico
- Clark, A. J. (1933). *Mode of Action of Drugs on Cells*. London: Edward Arnold.
- Curtis, H., Barnes, S., Schnek, A. y Massarini, A. (2013). *Curtis Biología* (7ª. ed.). Panamericana.
- De Lean, A., Stadel J.M. y Lefkowitz, R. L. (1980) A Ternary Complex Model Explains the Agonist-specific Binding Properties and the Adenylate Cyclase-coupled Beta-adrenergic Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 255, 7108-7117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6248546/>
- Delgado Cirilo, A., Llombart, C. M. y Tamargo, J. J. (2003). *Introducción a la química terapéutica*. Díaz de Santos.
- Ehrlich, P. (1990). Partial Cell Functions. *Scandinavian Journal of Immunology*, 31(1), 4-13. doi: 10.1111/j.1365-3083.1990.tb02737.x
- Gaddum, J. H. (1943). Introductory Address. Part I. Biological Aspects: The Antagonism of Drugs. *Transactions of the Faraday Society*, 39, 323-332. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/1943/TF/tf9433900323>
- Hacking, I. (1996). *Representar e intervenir*. S. F. Martínez (trad.). México: Paidós.
- Hacking, I. (1995). Scientific Realism about Some Chemical Entities. *Foundations of Science*, 1(4), 537-542. doi: 10.1007/bf00125785
- Harré, R. (1996). From Observability to Manipulability: Extending the Inductive Arguments for Realism. *Synthese*, 108(2), 137-155. doi: 10.1007/BF00413494
- Kobilka, B. (2013). The Structural Basis of G-protein-coupled Receptor Signaling (Nobel Lecture). *Angewandte Chemie International Edition*, 52(25), 6380-6388. doi: 10.1002/anie.201302116
- Kukla, A. (1998). *Studies in Scientific Realism*. New York: Oxford University Press.
- Langley, J. N. (1905). On the Reaction of Cells and of Nerve-endings, Chiefly as Regards the Reaction of Striated Muscle to Nicotine and to

- Curare. *Journal of Physiology*, 33, 374-413. doi: 10.1113/jphysiol.1905.sp001128
- Laudan, L. (1981). A Confutation of Convergent Realism. *Philosophy of Science*, 48, 19-49. doi: 10.1086/288975
- Maehle, A. H. (2004). Receptive Substances: John Newport Langley (1852-1925) and His Path to a Receptor Theory of Drug Action. *Medical History*, 48, 153-174. doi: 10.1017/S0025727300000090
- Millikan, R. A. (1913). On the Elementary Electrical Charge and the Avogadro Constant. *Physical Review*, 2(2), 109-143. doi: 10.1103/PhysRev.2.109
- Niiniluoto, I. (1999). *Critical Scientific Realism*. Oxford: Oxford University Press.
- Parascandola, J. (1974). The Controversy over Structure-activity Relationships in the Early Twentieth Century. *Pharmacy in History*, 16(2), 54-63. doi: 10.2307/41110008
- Poel I., Goldberg D. (eds.) (2009). *Philosophy and Engineering: Philosophy of Engineering and Technology*, vol. 2. Dordrecht: Springer.
- Powell, C. E. y Slater, I. H. (1958). Blocking of Inhibitory Adrenergic Receptors by a Dichloro Analog of Isoproterenol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 122, 480-488. <https://jpet.aspetjournals.org/content/122/4/480.long>
- Prüll, C., Maehle, A. H. y Halliwell, R. F. (2009). *A Short History of the Drug Receptor Concept*. United Kingdom: Palgrave Macmillan.
- Psillos, S. (1999), *Scientific Realism: How Science Tracks Truth*. New York-Routledge.
- Putnam, H. (1975). Mathematics, Matter and Method. *Philosophical Papers*. vol. 1. Cambridge University Press.
- Putnam, H. (1978). *Meaning and the Moral Sciences*. Routledge & Kegan Paul.
- Rasmussen, S. G., Choi, H. J., Fung, J. J., Pardon, E., Casarosa, P., Chae, P. S., DeVree, B. T., Rosenbaum, D. M., Thian, F. S., Kobilka, T. S., Schnapp, A., Konetzki, I., Sunahara, R. K., Gellman, S. H., Pautsch, A., Steyaert, J., Weis, W. I. y Kobilka, B. (2011). Structure of a Nanobody-stabilized Active State of the β 2 Adrenoceptor. *Nature*, 469(7329), 175-180. doi: 10.1038/nature09648
- Rodbell, M., Birnbaumer, L., Posh, S. L. y Krans, H. M. (1971). The Glucagon-sensitive Adenylyl-cyclase System in Plasma Membranes

- of Rat Liver. V. An Obligatory Role of Guanyl-nucleotides in Glucagon Action. *Journal of Biological Chemistry*, 246, 1877-1882. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4328442/>
- Santos, R., Ursu, O., Gaulton, A., Bento, A. P., Donadi, R. S., Bologa, C. G., Karlsson, A., Al-Lazikani, B., Hersey, A., Oprea, T. I. y Overington, J. P. (2017). A Comprehensive Map of Molecular Drug Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(1), 19-34. doi: 10.1038/nrd.2016.230
- Silverman, R. B. (2004). *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* (2^a ed.). Elsevier Academic Press.
- Stephenson, R. P. (1956). A Modification of Receptor Theory. *British Journal of Pharmacology*, 11, 379-393. doi: 10.1111/j.1476-5381.1956.tb00006.x
- Van Fraassen, B. (1996). *La imagen científica*. S. F. Martínez (trad.). Paidós.
- Voet, D. y Voet, J. (2005). *Bioquímica*. S. Rondinone, D. Klajn y M. V. Preciado (trads.). Médica Panamericana.
- Zeidler, P. y Sobczykńska, D. (1995). The Idea of Realism in the New Experimentalism and the Problem of the Existence of Theoretical Entities in Chemistry. *Foundations of Science*, 1(4), 517-535. doi: 10.1007/BF00125784