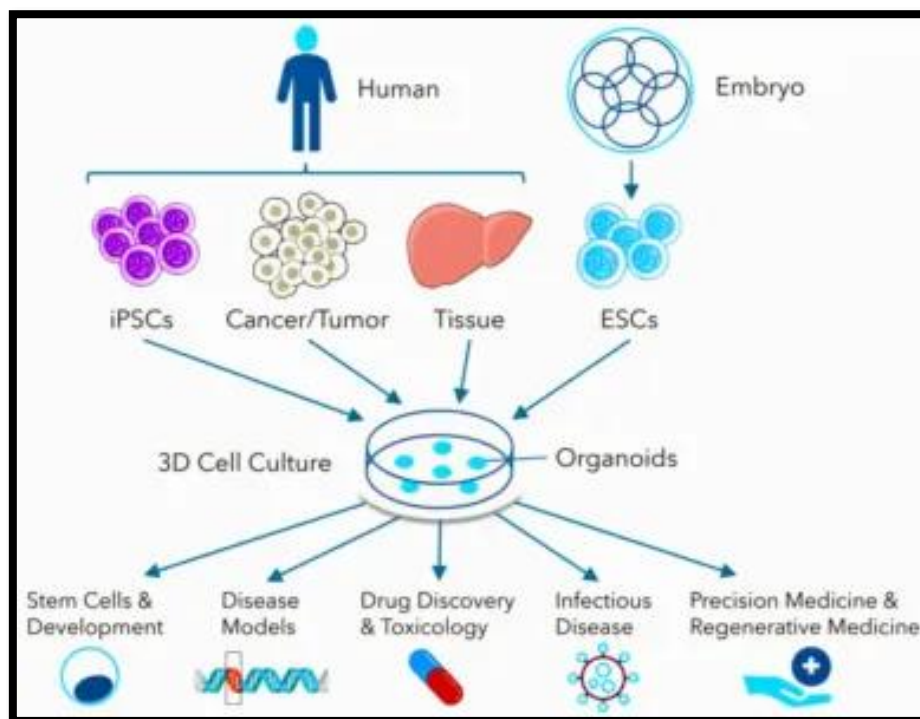


# Influencia del oxígeno fisiológico en la investigación de organoides

Adoptar la **fisioxia** en el cultivo de **organoides**: mejorar la viabilidad, el desarrollo, la reproducibilidad y el impacto traslacional

## Introducción

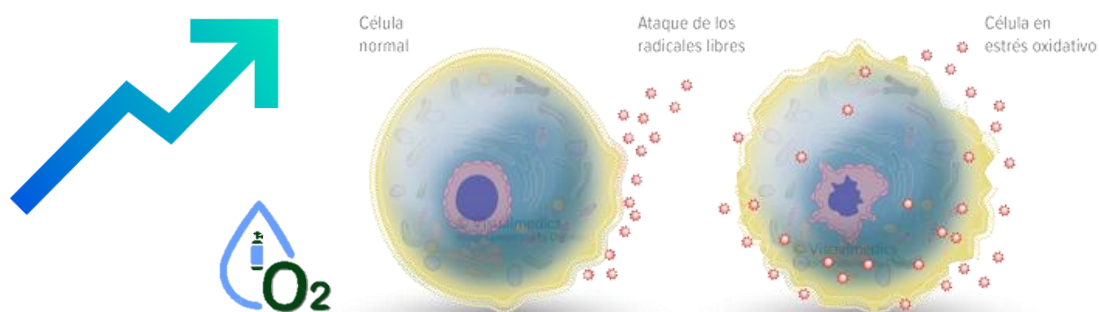
El **oxígeno** es una **variable crítica** pero frecuentemente subestimada en el **cultivo de organoides**, ensamblodes y esferoides. En incubadoras estándar con CO<sub>2</sub>, los cultivos se exponen a niveles de oxígeno cercanos a los atmosféricos (pO<sub>2</sub> ≈ 130–160 mmHg; 17–21%), mientras que en tejidos humanos *in vivo* el oxígeno fisiológico es significativamente menor (≈ 8–85 mmHg; 1–11%)<sup>1</sup>. Esta discrepancia puede inducir estrés oxidativo y respuestas celulares no fisiológicas, comprometiendo la relevancia biológica de los modelos *in vitro*<sup>1,2</sup>.



El **control del oxígeno** durante el cultivo de **organoides** es un **factor clave** para mejorar su **fidelidad fisiológica y relevancia traslacional**<sup>2</sup>. Estudios demuestran que reproducir niveles de oxígeno similares a los *in vivo* (“**fisioxia**”) mejora la viabilidad celular, la diferenciación, la reproducibilidad y la precisión funcional de los **organoides** situándose los rangos fisiológicos más utilizados típicamente entre 30 y 60 mmHg (≈ 4–8% O<sub>2</sub>).

### Oxígeno ambiental y viabilidad de organoides: estrés metabólico y núcleos necróticos

El **oxígeno atmosférico estándar** ( $\approx 160$  mmHg; 21%  $O_2$ ) suele ser hiperóxico para muchos tejidos, lo que **incrementa el estrés oxidativo** y puede **alterar el crecimiento y la diferenciación**<sup>1,3</sup>. Además, a medida que los **organoides** aumentan de tamaño, la difusión limitada de oxígeno genera gradientes pronunciados: las regiones centrales pueden volverse hipóxicas o anóxicas, dando lugar a núcleos necróticos y heterogeneidad celular<sup>3</sup>.



**Reducir el oxígeno ambiental a niveles fisiológicos mitiga estos efectos**, acercando tanto la periferia como el núcleo del **organoide** a condiciones metabólicas más representativas del entorno *in vivo*. La implementación de herramientas específicas para el **control y la monitorización del oxígeno** permite **aplicar de forma práctica la fisioxia** en el laboratorio, **mejorando la calidad, consistencia y relevancia biológica** de los modelos de **organoides**.

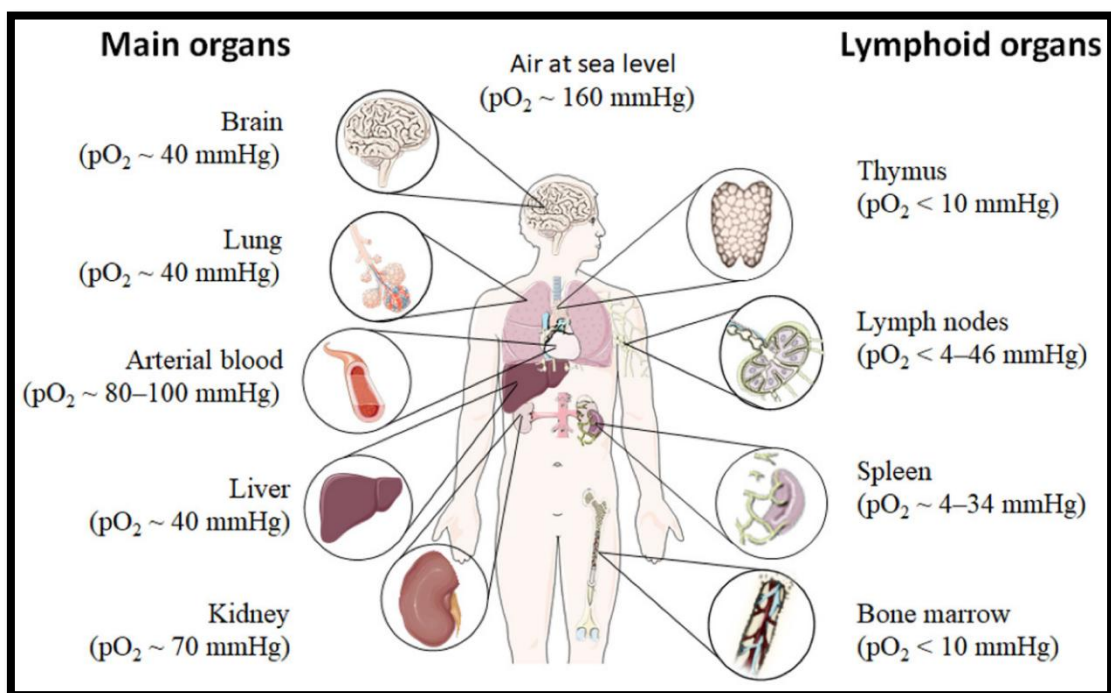
El control del oxígeno externo no elimina por completo la **hipoxia** central en **organoides de gran tamaño**, ya que la difusión sigue siendo un factor limitante en ausencia de vascularización o perfusión. Sin embargo, el cultivo en condiciones de **fisioxia** reduce de forma significativa el estrés oxidativo crónico en las capas externas y retrasa o atenúa la formación de núcleos necróticos, mejorando la viabilidad global del organoide<sup>2,3,5</sup>.

### El papel del oxígeno en el desarrollo y función de los organoides

Más allá de su papel metabólico, el **oxígeno actúa** como una **señal reguladora clave** del **desarrollo celular**. En tejidos *in vivo*, los nichos de células madre suelen encontrarse en ambientes hipóxicos ( $\approx 1\text{--}5\% \text{ O}_2$ )<sup>1</sup>, donde se activan vías dependientes de HIF que controlan la autorrenovación, la proliferación y la diferenciación. **Reproducir estos rangos en cultivos de organoides permite que estos programas biológicos operen de forma más fisiológica.**

El cultivo fisioxico favorece la preservación de células madre y progenitoras, favoreciendo el crecimiento sostenido y una diferenciación más controlada<sup>1,2</sup>. En distintos modelos de **organoides**, niveles reducidos de oxígeno se han asociado con arquitecturas tisulares más realistas y patrones de expresión génica más cercanos a los del tejido humano<sup>3,5</sup>. **La combinación de fisioxia con tecnologías de perfusión o microambientes 3D** mejora la entrega de oxígeno, reduce la apoptosis central y promueve una maduración funcional superior<sup>4,5</sup>.

**En conjunto, el control preciso y reproducible del oxígeno permite transformar una limitación física en una ventaja experimental, elevando la calidad, estabilidad y relevancia biológica de los modelos de organoides.**



El control fisiológico del oxígeno tiene un impacto directo en la maduración y organización de los **organoides**. Dado que muchos **organoides** representan estados fetales o de desarrollo temprano, donde el bajo oxígeno es la norma, adaptar las condiciones de cultivo a estos niveles fisiológicos permite que los programas de desarrollo celular se activen de forma más natural, evitando respuestas de adaptación a la hipoxia y mejorando la fidelidad biológica del modelo.

### Reproducibilidad y consistencia experimental

Aunque la mayoría de las incubadoras y cámaras de **hipoxia** regulan el oxígeno en porcentaje, este enfoque no garantiza condiciones equivalentes entre experimentos, ya que un mismo “5% O<sub>2</sub>” puede corresponder a diferentes presiones parciales según la altitud, la presión barométrica o las condiciones ambientales del laboratorio<sup>6</sup>.



**El control preciso del oxígeno**  
es clave para la reproducibilidad en el cultivo de organoides.

- ✓ Reproducibilidad real
- ✓ Eliminación de variables ocultas
- ✓ Mayor estabilidad
- ✓ Menor estrés por reoxigenación
- ✓ Datos más consistentes
- ✓ Flujos de trabajo robustos y predecibles

### Relevancia traslacional en la modelización de enfermedades y el descubrimiento de fármacos

El **oxígeno** es un **componente clave** del microambiente de muchas **enfermedades** y no puede ignorarse en modelos de **organoides**. **Cultivar organoides en oxígeno ambiente omite una variable crítica del entorno patológico<sup>1</sup>.**

En oncología, la **hipoxia tumoral** está estrechamente asociada con **invasividad**, **reprogramación metabólica** y **resistencia terapéutica**<sup>1</sup>. Modelos celulares manejados en **condiciones fisiológicas** de oxígeno muestran **diferencias significativas en señalización** y **sensibilidad** a fármacos frente a cultivos hiperóxicos, lo que sugiere que los **organoides** tumorales pueden revelar fenotipos clínicamente relevantes solo cuando el oxígeno se ajusta a niveles *in vivo*<sup>5</sup>. Además, el oxígeno también modula la respuesta inflamatoria.

Incorporar niveles de oxígeno fisiológico en los flujos de trabajo con **organoides**, mejora la reproducibilidad de estudios mecanicistas y ensayos de fármacos reduciendo falsos positivos y mejorando la relevancia traslacional.

#### Desafíos y consideraciones en el cultivo fisiológico

- **Control preciso y reproducible del oxígeno.**
- **Optimización según el tipo de organoide.** Ajustar la **fisioxia** al tejido específico maximiza viabilidad y fidelidad biológica<sup>3,5</sup>.
- **Minimización del estrés por reoxigenación.** Manipular los **organoides** dentro de atmósferas controladas preserva la integridad celular.
- **Mayor relevancia fisiológica y reproducibilidad.** Implementar **fisioxia** reduce la heterogeneidad celular, mejora la diferenciación y permite resultados experimentales más consistentes y predictivos.
- **Transformar la complejidad en ventaja experimental.** Un control de oxígeno bien diseñado convierte una variable crítica en un factor que potencia la calidad de los **organoides** y la reproducibilidad de los datos.

#### HypoxyLab: imitando realmente el oxígeno *in vivo*

La estación de trabajo **HypoxyLab™** fue diseñada precisamente para abordar estos problemas de control y reproducibilidad.

**HypoxyLab** es una estación de trabajo compacta de sobremesa que recrea una **atmósfera totalmente controlada para el cultivo celular**, incluyendo un **control preciso del oxígeno, CO<sub>2</sub>, temperatura y humedad**. HypoxyLab mide y controla el oxígeno en unidades de presión parcial (mmHg o kPa) garantizando consistencia entre laboratorios y estaciones de trabajo gracias a la compensación automática de cambios en la presión barométrica<sup>6,7</sup>.





**La versatilidad de este equipo** permite recrear ambientes fetales para desarrollo de tejidos, rangos tumorales para modelos de cáncer o **fisioxia** saludable para crecimiento basal, asegurando que los **organoides** crezcan, se diferencien y respondan a intervenciones bajo condiciones precisas y documentadas asegurando **resultados experimentales consistentes**.

Además, HypoxyLab está controlado contra contaminación y diseñado ergonómicamente, con una escotilla de transferencia de entrada rápida y espacio de trabajo interior transparente. Los investigadores pueden realizar cambios en los medios, pasajes o imágenes sin exponer repetidamente los cultivos al aire ambiente.



### **OxyLite: medición de medios y oxígeno organoide en tiempo real**

HypoxyLab™ y OxyLite™ trabajan de forma complementaria para transformar el oxígeno en una variable experimental totalmente controlada y cuantificada. Mientras HypoxyLab establece y mantiene con precisión la presión parcial de oxígeno, OxyLite verifica en tiempo real el oxígeno que realmente experimentan los organoides.



En conjunto, **HypoxyLab™ + OxyLite™** convierten el control del oxígeno en una ventaja experimental, permitiendo a los científicos trabajar con organoides bajo **condiciones definidas, medibles y comparables**, desde el diseño del experimento hasta la interpretación de los resultados.

- **Control preciso + medición directa.** HypoxyLab regula el oxígeno compensando automáticamente los cambios de presión barométrica garantizando condiciones reproducibles entre laboratorios. OxyLite, mide directamente el oxígeno disuelto en medios de cultivo o matrices 3D, confirmando la equilibración y revelando gradientes.
- **Visibilidad sobre el metabolismo del organoide.** Integrar OxyLite permite monitorizar la cinética de consumo de oxígeno, identificar limitaciones por difusión y optimizar tamaños, densidades o regímenes de perfusión de los **organoides**.
- **Mayor reproducibilidad y relevancia fisiológica.** Estas plataformas reducen la variabilidad oculta, evitan suposiciones y proporcionan condiciones documentadas y fisiológicamente relevantes para desarrollo, modelado de enfermedad y descubrimiento de fármacos.

## Conclusiones

Para aprovechar plenamente el potencial de los **organoides** es esencial recrear no sólo las células y matrices adecuadas, sino también un **entorno fisiológicamente relevante**. **El oxígeno es un factor central**. Ajustar el cultivo de **organoides** a niveles fisiológicos de oxígeno mejora con frecuencia la viabilidad, la diferenciación y la fidelidad funcional. La combinación de HypoxyLab y OxyLite **permite pasar de asumir el oxígeno a definirlo**, controlarlo y verificarlo, **mejorando la reproducibilidad y relevancia biológica de los modelos organoides**.

## Fuentes

1. Embrient Inc. (2023). Nota técnica que resume los rangos típicos de oxígeno tisular in vivo y los beneficios del cultivo fisioxico para organoides y células madre. [Optimización del cultivo celular de organoides fisioxicos para la investigación y el descubrimiento de fármacos](#)
2. Croft, J. (2023). 5 razones para controlar el oxígeno en modelos organoides. [Recursos de Oxford Optronix](#)
3. Schumacher, A. et al. (2022). Mejora de la formación y patrón de microvasculaturas en organoides renales derivados de iPSC cultivados en hipoxia fisiológica. [Fronteras en Bioingeniería y Biotecnología, 10:860138](#)
4. Grebenyuk, S. et al. (2023). Tejidos perfundidos a gran escala mediante microfluídica suave sintética 3D. [Communication de la naturaleza, 14:193](#)
5. Walaas, G. A. et al. (2023). La hipoxia fisiológica mejora el crecimiento y la diferenciación funcional de los organoides epiteliales intestinales humanos. [Fronteras en Inmunología, 14:1095812](#).
6. Croft, J. (2022). Abordando el problema de la reproducibilidad dentro de cámaras de hipoxia. [Recursos de Oxford Optronix](#)
7. Información del producto Oxford Optronix HypoxyLab™.
8. Información del producto Oxford Optronix OxyLite™.