



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS

*ALÉTHEIA* Y CIENCIA. ACERCAMIENTO DE LA  
VERDAD HEIDEGGERIANA A LA CONSTRUCCIÓN  
DE HECHOS BIOLÓGICOS: EL CASO DE CRISPR/CAS  
Y LA SUBJETIVIDAD HUMANA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

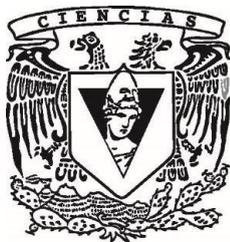
BIÓLOGO

P R E S E N T A:

RODRIGO SÁNCHEZ VILLA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ AGUSTÍN MERCADO REYES



FACULTAD DE CIENCIAS  
UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Frontispicio de la *Encyclopédie* del Siglo XVIII, grabado en 1772 por Bonaventure-Louis Prévost, inspirado en un boceto original de Charles-Nicolas realizado en 1764. Una breve descripción de ella comienza por señalar a la diosa *Alétheia* quien se encuentra velada por un manto muy fino, la *razón* a su izquierda pretende desprenderle tal manto y observar cómo *es* en realidad, a su derecha la *imaginación* carga con un racimo de flores para coronarla sin des-ocultarla del manto. Debajo de ellas se encuentran las diversas ciencias y artes prominentes de la ilustración; se incluyen algunas ciencias de la naturaleza (microscopía, botánica y química) en la parte inferior izquierda: todas dan la espalda a *Alétheia* por mirar sus propias creaciones.



## Agradecimientos

Agradecer ha sido un instrumento invaluable para mostrar nuestra gratitud ante algo. Ese algo que se expresa de distintas formas, a modo constante o singular, eterno y efímero en cada momento, olvidado por el tiempo o recordado por el espacio: ese algo es una bella memoria perdurable que, cuando nos referimos a alguien, no encuentro mejor manera de describirlo más que como una historia. Estas páginas han de nombrar aquellas historias que hicieron, hacen, y estoy seguro que harán de mí un momento perdurable.

A *María Araceli Villa Pérez*, quien tomó por mí una pluma y se atrevió a escribir sobre un papel blanco; con amor y sueños, madre, todo esto es tuyo.

A *Erasmus Alejandro Sánchez Moreno*, quien decidió escribir junto a mi madre algo inimaginable; con amor y sueños, padre, todo esto es tuyo.

A *Diego Sánchez Villa*, quien ha sido mi compañero y me ha enseñado a escuchar. Las palabras no te hacen justicia más que cuando llegan al oído; con amor y escucha, hermano, todo esto es tuyo.

A *Manuel Alejandro Sánchez Villa*, el compañero que no sólo me permitió conocer, sino también sentir todo lo que un Sordo es; con amor y dedicación, hermano, gracias a ti esto fue posible.

A *Juana Sánchez Moreno*, con todo su cariño me formó, sin su apoyo otra historia se hubiera escrito.

A *Tayde Pérez Pérez*, a quien le debo una sabiduría que sólo el tiempo me ayudará a comprender; gracias por compartirla conmigo.

A *Haidee Echeverría*, quien ha estado en distintos trazos de mi trayectoria como biólogo; con cariño y aprecio, lo posible de esta obra queda en cada charla que tuvimos y tendremos.

A *Camila Monrroy*, nuestras pláticas han tenido siempre el imaginario de un mundo posible dentro de la ciencia; con aprecio y cariño, aquí están escritas las memorias de esas pláticas.

A *Carlos Cortés*, un amigo invaluable. Lo compartido contigo quedará siempre en mi memoria, qué dicha fue que el tiempo nos hiciera buenos amigos.

A *Jess*, quien alguna vez al preguntar sobre este trabajo, cambió lo posible.

A *Vero*, a quien el tiempo dictó una fortuna; con cariño y admiración, gracias por mantenerme en su momento por este camino.

A *Luis Angel, Carlos y Jonathan*, aquellas personas que han estado conmigo para compartir siempre posibles memorias de nuestro estar en el mundo.

A *Max, Gilberto, Atzin y Luis*, con quienes por varios años compartí experiencias y estoy seguro que compartiré más.

A *Juanita la ratita*, tan pequeña y dulce. Tu vida cambió la mía, jamás te olvidaré.

A *Bruno y Campana*, sin su existencia no habría interpretado a Heidegger de esta manera.

A *Agustín Mercado Reyes*, quien depositó en mí su confianza y dejó que este trabajo naciera. Sin tu conocimiento y flexibilidad jamás hubiese llegado a este trabajo que has moldeado con delicadeza.

Al jurado de este trabajo: *Dra. Edna María Suárez Díaz, Dr. Juan Felipe Guevara Aristizábal, Dr. Christian Giorgio Jullian Montañez y Dr. Carlos David Suárez Pascal*; quienes han brindado las ideas necesarias para que este trabajo fuese lo que es hoy. Sin la pasión de su trabajo y el apoyo brindado a esta tesis, ésta hubiera sido otra. Expresamente les agradezco su tiempo y siempre les admiraré.

Al laboratorio que me formó los últimos semestres de la carrera, el *Laboratorio de Estudios de la Ciencia y la Tecnología*. Agradezco a la *Dra. Edna Suarez, Dra. Vivette García, Dra. Gisela Mateos* y a la *Dra. Siobhan Guerrero*; al igual que a cada compañera y compañero, pues me enseñaron que para discutir sobre ciencia no sólo se necesita tener conocimiento científico.

Y sobre todo le agradeceré a la *Comunidad Sorda*. Con ustedes, este mundo es más colorido y abierto; cada historia y experiencia que he tenido la dicha de conocer ha desgarrado mi ser. Es momento de seguir defendiendo que el ser Sordo no es una enfermedad, mucho menos una discapacidad, más bien es modo de ser en el mundo que siente lo que el otro puede sentir mediante una hermosa lengua que lo expresa. No son una minoría porque sean pocas personas, sino porque se ha ejercido poder sobre su devenir; y en un sentido este trabajo lo expresa, pues hasta la ciencia es muy pequeña que no puede trabajar con su grandeza. Gracias por todo.

A ustedes dedico esta obra.  
Ustedes la han imaginado,  
yo sólo me encargué de escribirla.

*Por lo último que nos pueden arrebatar y siempre ya hemos extraviado: la escucha.*

# Índice

<b>Introducción a una Forma Sonata.....</b>	<b>9</b>
<b>Exposición A. Edición genómica.....</b>	<b>13</b>
1. CRISPR-asociado a proteínas Cas (CRISPR/Cas).....	21
1.1. Un sistema inmune.....	21
1.2. Un editor de genomas.....	28
<b>Exposición B. La verdad dentro de los hechos.....</b>	<b>32</b>
1. Veritas y ciencia.....	34
2. Verdad y existencia.....	40
3. Alétheia y Ciencia.....	45
3.1. Alétheia no es inherente a los entes o a los juicios que damos de los estados de las cosas .....	45
3.2. Alétheia no es ningún supuesto ideal o teórico, sino un modo de explicar la naturaleza de los llamados «hechos biológicos».....	47
3.3. Alétheia en ciencia actúa a dos niveles: Metodológico y político-social.....	57
3.3.1. Metodológico.....	58
3.3.2. Político-social.....	62
3.4. Alétheia es un imponer.....	64
3.5. Alétheia es un acontecimiento.....	67
<b>Desarrollo. Reinterpretación de los hechos científicos a partir de Alétheia.....</b>	<b>72</b>
1. Enfermedad.....	73

1.1. Más allá de un error en el código genético.....	80
2. Terapia génica.....	84
3. Descripción del estudio de caso: CRISPR/Cas y sordera .....	87
3.1. Objeto de estudio.....	89
3.2. Metodología.....	90
3.3. Tecnología.....	93
<b>Reexposición. Editando el silencio.....</b>	<b>95</b>
1. Una organización social de la sordera.....	96
2. Sorditud (Deafhood).....	98
3. Tecnologías (Implante coclear y edición genética).....	102
<b>Coda final. Cadencia ética .....</b>	<b>106</b>
1. Dependencia tecnológica en la resolución bioética.....	109
2. Respecto a la enfermedad.....	114
<b>Da capo al fine. Último comentario en torno a lo posible.....</b>	<b>116</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>118</b>

## *Introducción a una Forma Sonata*

*Toda "biología" es, como cualquier ciencia, siempre sólo el suplemento de la determinación de aquello que, en su esencia, únicamente puede ser conocido por una experiencia radicalmente pensante. Jamás podremos experimentar lo que es el arte o la poesía a través de la teoría del arte o de la historia de la literatura. Pues en la pretensión de hablar sobre obras de arte y poemas, ellas deben saber de antemano lo que es arte y lo que es poesía. Y si no lo saben, no saben lo que hacen.*

— *Martin Heidegger, Heráclito.*

Controversial sería declarar que la ciencia no sabe lo que hace o como alguna vez Heidegger lo señalaría: la ciencia no *piensa*. Esta aseveración requiere un poco de nuestro detenimiento para entender tal enrevesado sobre la ciencia y no interpretarlo como una crítica sin fundamento. Para aclararlo habría que entender el *sentido* de «ciencia» y de «pensar». Por la naturaleza académica del presente trabajo sólo se hará frente al primer concepto, entendiendo e interpretando particularmente el trabajo de la ciencia biológica. Una ciencia que actualmente no sólo determina nuestra experiencia a un fundamento que pocas veces podemos experimentar, sino que además, extiende las condiciones de posibilidad para transformar lo que entiende como vida. No bastaría con preguntar qué se entiende por vida científicamente, sino cómo entiende la ciencia lo que tiene por delante. Este es nuestro principal motivo para escribir sobre lo que hace-sabe la ciencia biológica sobre un fenómeno biológico del mundo.

Serán innumerables las preguntas expresadas en esta tesis, por un lado el tecnicismo de la ciencia biológica le exige tanto al autor como al lector-a un conocimiento de la metodología que circunda a la edición genética, por otro, el camino filosófico también exige su debido detenimiento y una capacidad para mirar al otro. Como autor de este trabajo es importante insistir que habrá algunas discordancias, pero con esto no se pretende describir como irracional, sino que está adscrito a otra lógica. Una lógica que prefiere andar por la gran variedad de componentes y expresiones que la ciencia estructura en cuanto se interesa por un fenómeno biológico del mundo, pues se verá que si sólo se indaga por el contenido «lógico» o metodológico de la ciencia biológica se presenta ante el científico/a una verdad que se ha estructurado previamente a través de una «precomprensión» del fenómeno biológico.

En esta breve introducción se pretende componer una imagen de la ciencia que permita mostrar el principal problema al que nos enfrentaremos a lo largo de este trabajo. Una imagen de la ciencia que ha de funcionar como pentagrama para esta tesis se encuentra en Collins y Pinch, quienes en una serie de trabajos describen la investigación científica como una creación puramente humana, ni amigable ni monstruosa, un *Gólem* que lleva inscrito en la frente «verdad». Es un viejo compañero del que se han oído historias terroríficas y otras de salvación, un *Gólem* que no está encarnado por un sólo grupo de investigación científica, pero tampoco ha de ser algo etéreo; *el Gólem ciencia es nuestra creación*. En este sentido, una primera advertencia es que el trabajo aquí presente no se compromete a replicar un estudio sociológico de un caso particular, tampoco ha de describir su «naturaleza» metodológica tal y cual es. En cambio, lo que se pretende exponer es que el *Gólem ciencia* ha develado el mundo de una manera particular, interpretándose a sí mismo y transformando algunos fenómenos del mundo a voluntad de algunos científicos; nuestra intención es cuestionar su trabajo, particularmente en una disciplina que se ha preconizado desde la propuesta molecular del DNA, y que además, hoy en día ha ganado la atención que se merece, se habla de la edición genómica.

¿Cómo cuestionar a este *Gólem ciencia* de edición genética sin las intenciones de asolarlo? Mostrándole que aunque hoy en día muchos de los científicos admiten que la investigación científica no busca la verdad, se le persigue. Este trabajo pretende hacerle mirar que en su frente está escrita dicha palabra, es decir, en la misma «naturaleza» de la metodología científica se haya la verdad; pero también hay que dejarle claro que busca la «verdad científica», pues lo que «descubre» es a causa de su propio fundamento y una precomprensión que tiene del fenómeno que tiene por delante.

El objetivo de este trabajo es brindar un acercamiento a la filosofía de la ciencia a través del concepto de *alétheia* de Heidegger y contrastarlo con la concepción de verdad como adecuación, una concepción sostenida regularmente por posturas del realismo científico. Una vez dicho lo anterior, ante el lector-a se expone una serie de ideas que muestran el proceder científico de la edición genómica, su relación con la construcción de hechos científicos y la verdad. La finalidad de mostrar las consecuencias de tomar el *desocultar* los fenómenos biológicos es poder obtener del estudio de caso herramientas que permitan reinterpretar la aplicación de CRISPR/Cas en personas Sordas. La metodología que se seguirá en la presente tesis es generar una exhaustiva investigación actualizada de la edición genómica para resaltar la importancia de CRISPR/Cas y su actual utilidad para editar

genomas. Una vez propuesto esto se definirán y analizarán conceptualmente los términos de *alétheia* y *veritas* en la propuesta de Martin Heidegger. Una vez compuestos conceptos importantes se desarrollará un estudio de caso a modo de reinterpretar la actividad científica y mostrar posibles caminos a investigar a partir de este trabajo.

El desarrollo de ideas no se queda limitado al inicio y término de un capítulo y a la subsecuencia de otro, la experiencia de ideas que se presenta en este trabajo se asemeja al escuchar, como si se tratase de una obra musical. Más que un modo de expresión o de lenguaje, la música deja de ser el ordenamiento de sonidos y se vuelve una experiencia irreductible al entendimiento humano. En particular esta tesis se estructura con una *forma sonata* no para demostrar al lector-a una sucesión lógica de argumentos, sino como un modo en el que las ideas se pueden componer<sup>1</sup>. En este sentido las ideas temáticas que suenan y resuenan en esta tesis son las siguientes:

- *Exposición A*, muestra el fundamento científico de un fenómeno del mundo en el cual la tecnociencia está tomando gran parte del discurso: la edición biomecánica del genoma humano. El objetivo de esta idea temática es dotar de un marco de referencia básico sobre edición genómica para exponer un fundamento científico en la génesis de hechos científicos, la utilidad. Se advertirá la importancia de CRISPR/Cas como tecnología y su relación con este fundamento. En consecuencia de esta relación se manifestarán 3 rasgos que delinearán la búsqueda de una tecnología en edición genómica: *eficacia*, *precisión* y *seguridad*. Sin embargo, se pondrá a relieve que una vez establecidos estos tres rasgos, es necesario explicar el fundamento filosófico que permitirá reinterpretar el trabajo científico.
- *Exposición B*, expone una secuencia filosófica particular, el pensamiento heideggeriano en torno a *alétheia* y la investigación científica. Se acerca someramente a los argumentos filosóficos manteniendo relación con el establecimiento de un modelo animal para el estudio de la sordera (un fenómeno del mundo que pretende manifestar las características ontológicas de *alétheia* en su génesis). Sobre todo resonarán conceptos que se encuentran en el velo de *alétheia*: precomprensión,

---

<sup>1</sup> En una época clásica, la *forma sonata* tenía la generalidad de estructurarse en una *Exposición A*, una idea temática se muestra; *Exposición B*, una segunda idea temática florecía; *Desarrollo*, ambas exposiciones son elaboradas y contrastadas para dar lugar a una *Reexposición* donde las ideas temáticas se resuelven armónicamente. Y como última sección, usualmente aparece una *Coda*, una conclusión armónica de las ideas desarrolladas con un carácter no imperativo.

adecuación, conceptos fundamentales, tematización, re-afirmación, utilidad, imposición, «verdad científica», «verdad precientífica» y acontecimiento; tales conceptos pretenden defender la principal idea de este trabajo: *la ciencia sólo es un modo de ver la realidad y no la realidad en sí misma*.

- *Desarrollo*, una vez expuestas las ideas anteriores, se elaborará el estudio de caso a partir de conceptos previamente expuestos, tanto del marco de referencia de la edición genómica como de la filosofía heideggeriana. Una vez contrastadas ambas ideas se desarrollará el estudio de caso bajo la investigación científica y su interpretación bajo los rasgos que fundamentan a la tecnología CRISPR/Cas en edición genómica.
- *Reexposición*, este capítulo tiene por objetivo cumplir la tesis que se defiende; mostrar que la precomprensión que fundamenta la investigación tecnológica sobre la sordera, tal como CRISPR/Cas, está relacionada y es concebida por la cultura Sorda como una expresión oralista (un estilo de pensamiento que sostiene a la sordera como una enfermedad que tiene que ser curada). Por tanto, se *reexpondrá* el estudio de caso para delinear una «verdad precientífica» y su modo de *ser en el mundo* para lograr sostener que los fenómenos biológicos tienen características que no son reductibles a la investigación científica.
- *Coda*, una vez mostradas las consecuencias de la reinterpretación, este apartado pretende poner en cuestión el trabajo científico y su implicación en la toma de decisiones de aplicar una tecnología, especialmente recuperando el caso de Denis Rebrikov, con ello se demostrará que existe una dependencia tecnológica para tomar decisiones éticas. Una vez dilucidado el camino heideggeriano en torno a este trabajo, por último, se abrirán caminos que delinear posibles líneas de investigación alrededor de lo propuesto.

Las temáticas podrán ir y venir, sonar y resonar cada vez que se les escuche con detenimiento. Se recomienda que, así como se escucha el glorioso final de la novena sinfonía de Dvořák gracias al motivo que sonó desde un inicio, siempre se recuerde hasta el final cada una de las ideas expresadas.

## *Exposición A. Edición genómica*

*Hoy, quien se ve amenazado por las máquinas no es el artesano; [...] y tampoco el trabajador de la fábrica, cuya “alienación” ya se ve desde hace un siglo; el amenazado es cualquiera, porque todos somos efectivos consumidores, usuarios y víctimas virtuales de las máquinas y de los productos de las máquinas. Digo de los productos, porque hoy el punto esencial no es quien produce, tampoco la manera de producir, ni siquiera cuánto se produce, sino lo que se produce; y ahí está la segunda diferencia fundamental entre el peligro de antaño y el actual.*

—*Anders Günther. Die Antiquiertheit des Menschen I.*

El inicio de una disciplina científica puede declararse históricamente, pues al mostrarse los fundamentos y las pretensiones habrá que analizar su desarrollo. Con dos palabras se construye esta línea de investigación: genómica/genética y edición. Si bien la edición genética procura corregir puntualmente la mutación inscrita en el DNA y la edición genómica tiene como objetivo modificar el genoma en su contexto (tomando en cuenta marcadores epigenéticos) y sus expresiones (así como transcritos) (Hsu *et al.*, 2014). Por tanto, se podría afirmar que ambos términos tienen por objetivo modificar el contenido material-genético de un organismo para una finalidad específica. En este trabajo no se hará diferencia entre genómica y genética ya que ambos términos denotan el nivel de acción, es decir, la expresión genética es la entidad de nuestro interés. En cambio, la segunda palabra (edición) en el campo de la investigación científica ha tenido dos significados importantes que destacar. Como señala Morange (2016):

La primera vez que se ocupó la palabra edición en biología molecular, se referían a la transferencia de información entre DNA y proteínas, y a la capacidad de las enzimas y proteínas que están involucradas para corregir errores que podrían ocurrir en este proceso.

Los procesos biológicos que estaban involucrados en el uso de la expresión «edición» eran los siguientes: la actividad de la aminoacil tRNA sintetasa, la DNA polimerasa (II) y el proceso biológico conocido como «splicing». Estas tres actividades biológicas tienen en común el «corregir» algún error dado en la célula. Pero una vez desarrollado el campo de la genómica, se hizo uso de esta palabra en la anotación de genomas. Ahora su uso está relacionado no sólo con la biología molecular sino con la bioinformática también. En este punto, no era la naturaleza molecular la que editaba, sino los investigadores; el uso de esta palabra se desplazó para explicar procesos bioinformáticos donde los investigadores, al

editar, tenían como objetivo describir las secuencias del *DNA tal como existen en la naturaleza* (ibid, 2016). Sin embargo, los prematuros trabajos en edición genómica brindaban otro significado a la palabra «edición», en 2003 se demostró la eficacia de la tecnología llamada nucleasas con dedos de Zinc (ZFN, del inglés *Zinc-Finger Nucleases*) en la activación de genes y corrección de mutaciones por copias normales. Dicho descubrimiento aportó los primeros pasos para desarrollar trabajos terapéuticos en condiciones genéticas anormales. Esto cobra relevancia aún antes de CRISPR/Cas como sistema de edición genética, pues la precisión de técnicas anteriores provocaría un interés genuino por desarrollar un campo científico que se dedicara a ocupar *herramientas* biológicas para la edición de genes: la edición genómica (esto se destaca en los trabajos de Urnov *et al* (2010) quienes dan razones «técnico-científicas» para fundar esta nueva disciplina). En este sentido, Morange (2016) destaca:

Antes, la naturaleza editaba; ahora, los biólogos editan y lo hacen para corregir y mejorar la naturaleza [...] Mientras los segundos [trabajos bioinformáticos] buscan leer el libro de la vida, los nuevos proyectos apuntan a editarlo. (p.11)

¿Son estas las intenciones las que llevaron al surgimiento de la edición genómica? Para responder esto es necesario mencionar a fondo el origen de la edición genómica como disciplina. En 2017 Dana Carroll, en un artículo publicado en el *Yale Journal of Biology and Medicine*, esboza los orígenes de la edición genómica, destaca la importancia de los estudios en genética con el descubrimiento y análisis de las mutaciones espontáneas. Además, matiza las investigaciones de Hermann Muller en 1927 y Charlotte Auerbach en 1947 quienes demuestran una tasa de mutagénesis relacionada con tratamientos químicos o de radiación, lo que indicaría un cambio en el contenido genético. No obstante, las mutaciones se producían en amplios sitios del genoma (Carroll, 2017). Es decir, anteriormente a la propuesta del modelo molecular del DNA se percibía fenotípicamente un cambio rotundo en el genoma, lo que indicaría un cambio físico-químico dentro de la célula sin saber exactamente dónde ocurriría dicha mutación. De esta manera, Gearing (2016), Wexler (2018), Carroll (2017), Fernandez *et al.* (2017) y Salsman & Dellaire (2017) coinciden en puntualizar la importancia de las investigaciones en torno a la recombinación homóloga; un proceso que demostraría ser una técnica precisa, pero poco eficiente para controlar el contenido genético de organismos. Especialmente se destacan los trabajos de Oliver Smithies debido a que produciría las primeras ediciones genéticas dirigidas en mamíferos gracias a la recombinación homóloga. Es necesario precisar el fundamento biológico de este proceso en virtud de proponer tres

características que serán la columna vertebral de la edición genómica: La *precisión* y *eficacia* de la edición y para las terapias génicas es relevante sumar la *seguridad*.

La recombinación homóloga del DNA es un proceso molecular de reparación de la célula cuando hay alguna ruptura o error en la hebra de doble hélice —provocada por diferentes mutágenos o la actividad enzimática de las nucleasas. Prestaremos particular atención a las nucleasas, pues los mutágenos pueden generar mutaciones en lugares no deseados, mientras que las nucleasas producen rupturas de doble cadena (DSB, del inglés *Double-strand breaks*) en lugares precisos del genoma. El trabajo de la edición genómica comienza con la identificación del gen objetivo en la doble cadena de DNA, esta sección —que ha sido descrita previamente, será el objetivo de corte específico y preciso (DBS); posteriormente la célula tendrá los mecanismos moleculares con lo que podrá reparar dicho corte de la hebra. En la *Fig. 1* se esquematizan los mecanismos de reparación ante una ruptura de doble cadena. Por un lado, está la recombinación no homóloga/unión de extremos no homólogos (NHEJ, del inglés *Non-homologous DNA end joining*) que puede ocurrir en cualquier fase del ciclo celular, este mecanismo consiste en la unión de los extremos generados y usualmente se induce a mutaciones adicionales al generar inserciones o deleciones en la zona de la unión (*indels*). Por otra parte, la vía de reparación por recombinación homóloga (HDR, del inglés *Homology directed repair*) que ocurre en las fases S y G2, utiliza como molde la región correspondiente del cromosoma homólogo o una molécula exógena de DNA provista para llevar a cabo la correcta unión de los extremos.

De manera espontánea en la célula el proceso de recombinación homóloga es poco frecuente, pero si se provocan sitios DSB específicos se obliga a la célula a repararlo. A este respecto, Fernández *et al.* (2017) señalan que, al entenderse el mecanismo de reparación molecular del DNA, el siguiente paso era establecer estrategias de corte específico para la edición genómica.

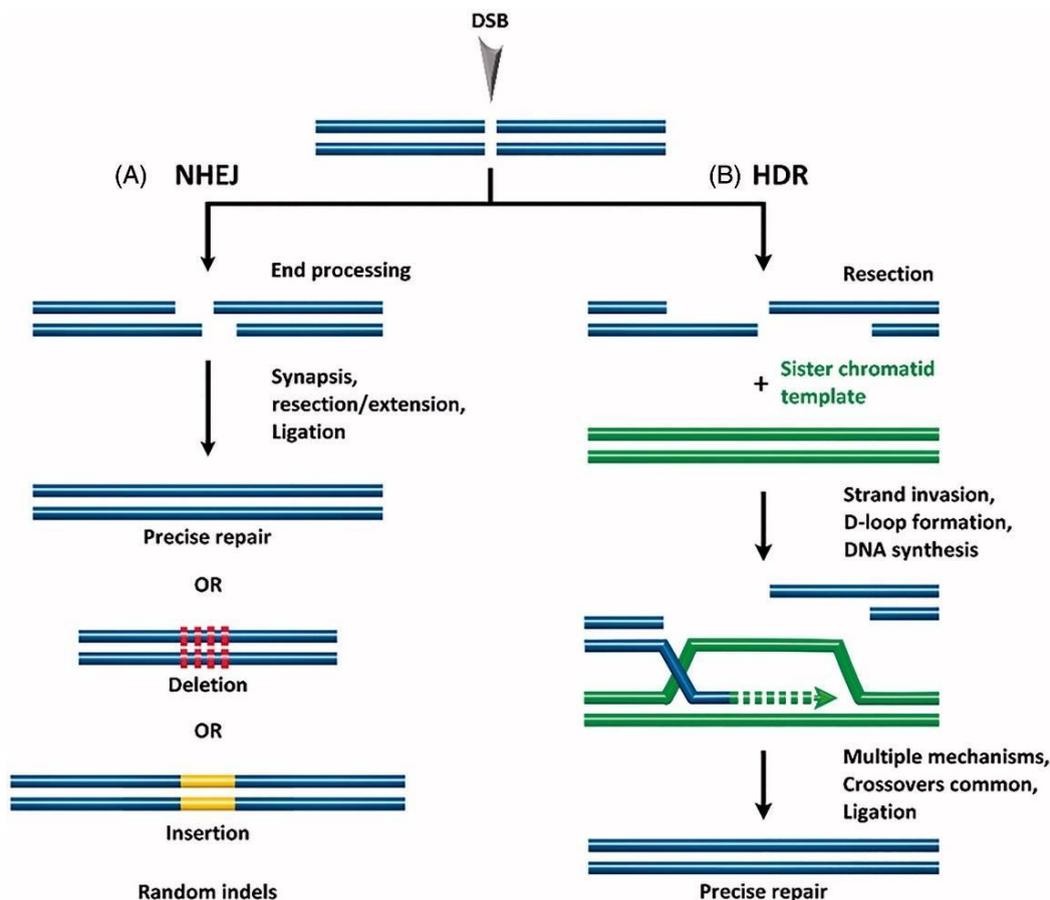


Figura 1. Mecanismo de edición genómica. La ruptura de doble cadena (DSB) inducida por una nucleasa es reparada mediante dos mecanismos: A) La unión de extremos no homólogos (NHEJ) o B) por la reparación dirigida por homología (HDR). NHEJ puede generar una exitosa reparación mediante ligamiento, pero generalmente se producen inserciones o deleciones aleatoriamente (indels) de tamaños variados en el sitio de ruptura, este proceso es deseado si se requiere silenciar un gen. Alternativamente, la HDR puede introducir modificaciones genómicas precisas en el sitio objetivo mediante el uso de un DNA homólogo molde donador. Tomado de Lino et al. (2018).

En este sentido, los primeros intereses se enfocaban en producir un DSB de manera *precisa* y la actividad enzimática de las endonucleasas permitía generar de manera más sencilla y efectiva cortes específicos en el DNA. La primera propuesta comenzó con la Meganucleasa I-SceI de las levaduras, la cual promueve la recombinación homóloga en cromosomas de mamíferos con el doble de frecuencia que la HDR espontánea (Fernández *et al.*, 2017). Sin embargo, el cambio paradigmático se desarrolló en los siguientes años mediante el descubrimiento de dos mecanismos biológicos de corte: las ZFNs y las nucleasas de actividad similar a activador de transcripción (TALENs, del inglés *Transcription Activator-Like Effector Nucleases*). La *Tabla 1* muestra *grosso modo* características de las tres tecnologías para producir DSB y sus limitaciones para la edición genómica.

*Tabla 1. Características generales de tres tecnologías de edición genómica: Meganucleasas, ZFN y TALENS.*

Tecnología basada en nucleasas/Características	Meganucleasas (I-SceI, I-CeI)	Zinc-Finger nucleasas (ZFN)	Transcription activator-like effector nucleasas (TALEN)
Año de descubrimiento/ primer uso en células humanas	1985 <sup>B</sup> /1994 <sup>C</sup>	1996 <sup>P</sup> /2003 <sup>C</sup>	2009 <sup>O</sup> /2011 <sup>C</sup>
Sistema biológico de origen	Las meganucleasas de DNA mitocondrial en levaduras están involucradas en la búsqueda de intrones, reconocen sitios correspondientes a genes libres de intrones o inteínas y producen una ruptura específica de doble cadena en el gen objetivo para insertar un intrón. Las meganucleasas más conocidas son: I-SceI y I-CeI que reconocen de 14-40 pares de bases en la cadena de DNA <sup>A, N, L</sup> .	La ZFN está constituida por un dominio de unión al DNA mediante proteínas dedo de Zinc Cys2-His2 y un dominio de corte de DNA mediante la actividad enzimática de la endonucleasa FokI. FokI es una endonucleasa de restricción descubierta en <i>Flavobacterium okeanokoites</i> . También se ha notado que las ZFN son comunes en células eucariotas y están asociadas con la regulación transcripcional y las interacciones proteína-proteína, el tamaño del sitio de reconocimiento va de 18-36 pares de base. <sup>A, D, N, O, P</sup>	Cuatro años después del desarrollo de las ZFNs, TALENs surgió con el descubrimiento de una nueva clase de proteínas de unión a DNA (TALE) que fueron descubiertas en bacterias patógena de plantas, <i>Xanthomonas</i> sp. Estas bacterias secuestran y transforman la maquinaria celular de la planta para ayudar el ciclo de vida del patógeno. Ya entre 2010-2012 se desarrollaron una diversidad de nucleasas TALE (TALENs). Al igual que las ZFNs, las TALENs están compuestas por un dominio de unión al DNA y otro de corte, lo que dificulta su proceso de introducción mediante AAV, pues el tamaño del sitio de reconocimiento va de 24-40 pares de base. <sup>A, D, N</sup>
Mecanismo de acción de edición en el DNA.	<i>Figura 2<sup>A</sup></i>	<i>Figura 3<sup>A</sup></i>	<i>Figura 4<sup>A</sup></i>
Aplicación en animales no-humanos	Generación de ratones y ratas transgénicas <sup>B</sup> Transgénesis en embriones de pez medaka y <i>Xenopus</i> <sup>D</sup> Reducción de actividad off-target en la edición genética de PCSK9 en	Produce Knockout, knockin y floxing en ratas y ratones modelo <sup>B</sup> Experimentos en edición genómica exitosos en ganado (resistencia a la mastitis) y cerdos (gen asociado a la transmisión de la peste porcina africana) <sup>D, I</sup>	Produce Knockout, knockin en ratones y ratas modelos <sup>B</sup> Producción de ganado sin cuernos (Vaca Holstein) <sup>J, I</sup> . Ganado con mayor resistencia a la tuberculosis <sup>D</sup> Exitosa corrección de la mutación en el gen C57BK/6, una mutación que afecta la función retinal en ratón <sup>D</sup>

	riñón de Macaco mulatta <sup>A</sup>	Creación de cerdos modelo que presentan síndrome de Marfan <sup>K</sup>	Creación de cerdos modelo con hipercolesterolemia familiar <sup>K</sup>
Aplicación en células humanas	Usado para inducir recombinación dirigida con alta frecuencia en el gen SCID <sup>D</sup> .	Conduce la corrección de una mutación SCID en células humanas mediante HDR con alta eficacia <sup>D</sup> . Tratamientos clínicos para la inactivación del co-receptor CCR5 del VIH <sup>D,M,H</sup> . Tratamientos clínicos para hemofilia B, MPS tipo I y II, mucopolisacaridosis, Beta-talasemia, Anemia falciforme <sup>M,H</sup> . Aplicación en glioblastoma; neoplasma a causa del papiloma humano <sup>A,M,H</sup>	Adición, corrección y silenciamiento de diversos genes en diferentes líneas celulares humanas (hESCs, K562, iPSCs, 293T, HuH-7, K562) <sup>K</sup> . Tratamientos clínicos para leucemia mieloide aguda y múltiple mieloma (ambos en fase 1) <sup>M,H</sup> . Aplicación en la corrección genética en: neoplasia intraepitelial y tumores malignos hematológicos <sup>A,M,H</sup>
Eficiencia (tasa de éxito en edición de cél. humanas) /seguridad	Moderado <sup>L</sup> / -	Baja (0-12% <sup>G</sup> ) / Poca (alta actividad de off-targets) <sup>E</sup>	Alta (1-60%, 0-76% <sup>G</sup> ) / Buena (poca actividad de off-targets) <sup>E</sup>
Deficiencias	La especificidad al ajustar secuencias específicas mediante la ingeniería de proteínas limita su amplio uso en ingeniería genética <sup>A,B</sup> . Además, es complicado de diseñar <sup>F</sup> . No hay disponibilidad de sus componentes. Costos (4,000-5,000 USD) <sup>C</sup> y tiempo altos <sup>A</sup> .	La especificidad está influenciada por ZFs adyacentes; se necesita obtener librerías de ZF para mejorar la actividad y especificidad del objetivo <sup>A,B,G,F</sup> . Alta citotoxicidad, moderados efectos off-target <sup>A,E,G,F</sup> . Costos (5-10,000 USD) <sup>C</sup> y tiempos altos <sup>F</sup> . Potencial sensibilidad a metilaciones <sup>G</sup>	Pequeñas diferencias entre cada módulo de TALE, de ahí el diseño repetitivo y la dificultad de la clonación <sup>F</sup> . Gran tamaño para transportarse mediante vectores virales <sup>F</sup> . Tiempo para obtención de resultados alto <sup>F</sup> . Potencial sensibilidad a metilaciones <sup>G</sup>
Referencias	<b>A:</b> Zheng <i>et al.</i> (2020), <b>B:</b> Lanigan <i>et al.</i> (2020), <b>C:</b> Guha <i>et al.</i> (2017), <b>D:</b> Fernández <i>et al.</i> (2017), <b>E:</b> Lee <i>et al.</i> (2016), <b>F:</b> Ahmad & Amiji (2018), <b>G:</b> Chen <i>et al.</i> (2014), <b>H:</b> Li <i>et al.</i> (2020), <b>I:</b> Petersen (2017), <b>J:</b> Van Eenennaam (2019), <b>K:</b> Niu <i>et al.</i> (2014), <b>L:</b> Katz <i>et al.</i> (2014), <b>M:</b> Hirakawa <i>et al.</i> (2020), <b>N:</b> Jacquier & Dujon (1985) <b>N':</b> Lino <i>et al.</i> (2018), <b>O:</b> Maeder & Gersbach (2016), <b>P:</b> Carroll (2011).		

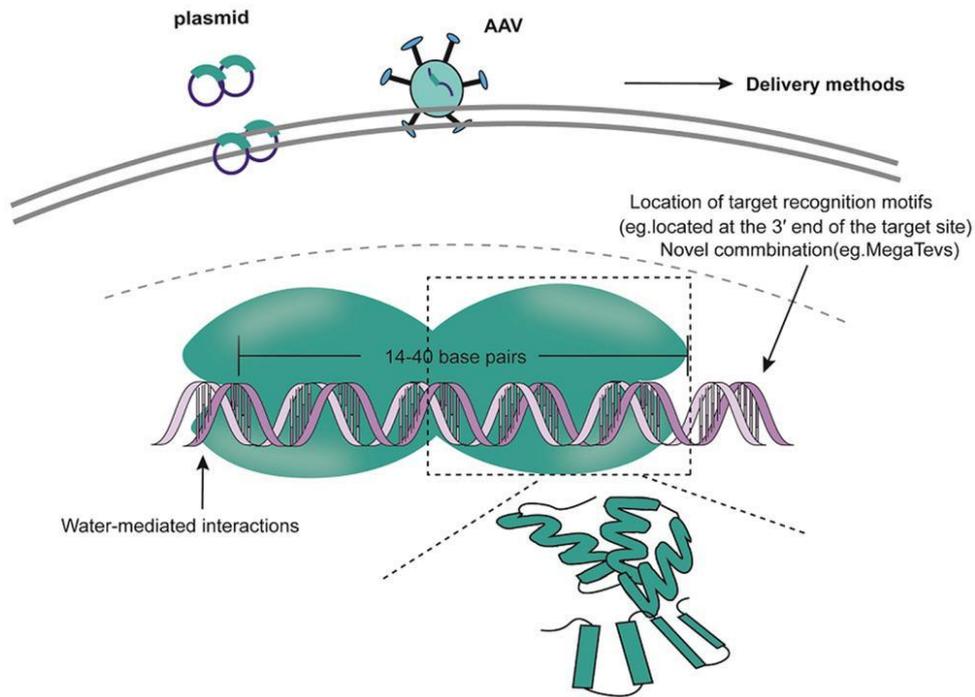


Figura 2. Esquema del sitio de reconocimiento y estructura de las meganucleasas. Se muestran los métodos de entrega de las secuencias que codificarán a la meganucleasas (plásmido o AAV). El tamaño de reconocimiento de las meganucleasas va de 14-40 pares de bases. Tomado de Zheng et al. (2020)

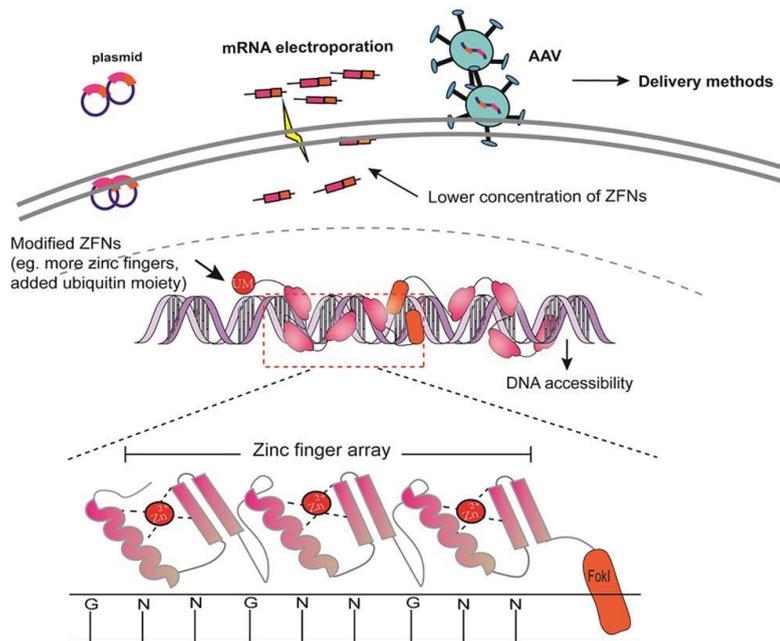


Figura 3. Esquema de sitio de reconocimiento y estructura de las ZFNs. Los métodos de entrega de las ZFNs son diversos: plásmido, electroporación de mRNA o mediante AAV. Se puede observar esquemáticamente que cada dedo de zinc reconoce 3 pares de base formando el dominio de unión a la hebra de DNA y con ello el dominio de corte conformado por la endonucleasa FokI que generará DSB sólo cuando sea formado el complejo dímero. Tomado de Zheng et al. (2020)

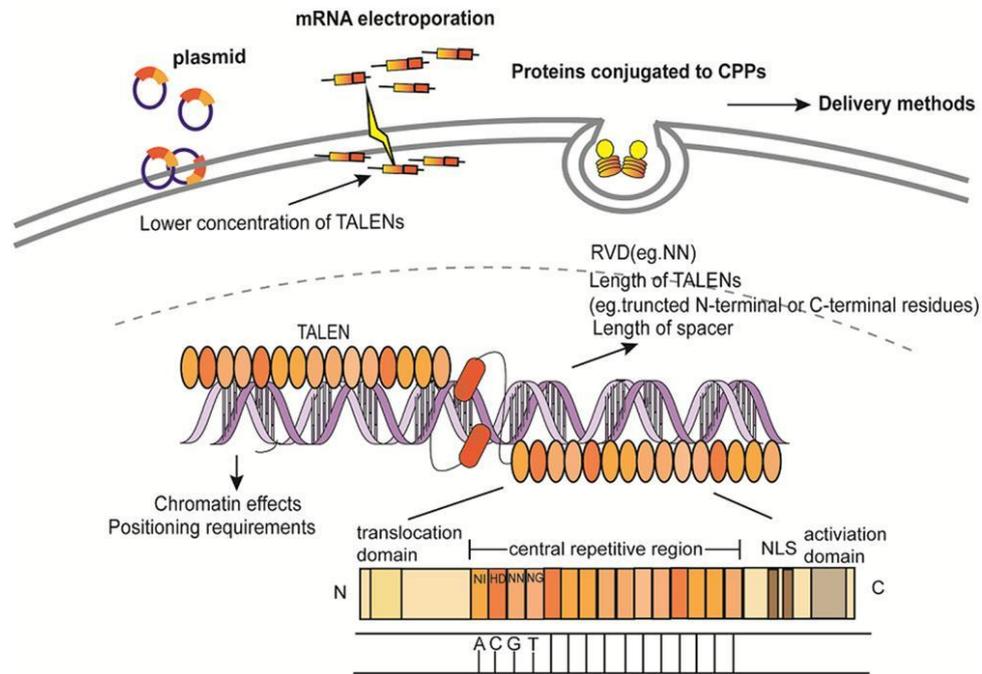


Figura 4. Esquema de sitio de reconocimiento y estructura de las TALENs. Los métodos de entrega de TALENs se limitan a plásmidos, electroporación de mRNA y algunas proteínas conjugadas a CPPs. Por otra parte, la estructura del dominio de unión a la hebra de DNA se divide en: dominio de translocación, una región central repetitiva; y el dominio de activación, este dominio está unido a una endonucleasa FokI la cual generará DSB en presencia de otra endonucleasa FokI. Tomado de Zheng et al. (2020).

En la Tabla 1 se puede observar una diversidad de aplicaciones en torno a estas tres tecnologías; un punto que resaltar es la producción de DSB ya que es precisa en todos los casos, sin embargo, se enfrentan a diversos problemas en cuanto a la *efectividad*. Respecto a las meganucleasas, estas actúan con una endonucleasa muy específica capaz de reconocer y cortar una secuencia exón-exón para permitir el ingreso del intrón en el sistema biológico, no obstante, dentro de la edición genómica se requiere de una reingeniería que puede ser compleja (Araldi et al., 2020), lo que no asegura una alta *efectividad* debido a que el tiempo para obtener resultados es muy largo, la obtención de sus componentes conlleva procedimientos complicados y altos costos, resultando en una poca *utilidad* para aplicar las meganucleasas en edición genómica. Ante el problema de la *efectiva* edición, las ZFNs y TALENs reavivan dicho interés, pues generan DSB de manera precisa y efectiva. Sin embargo, cada una tiene dificultades de reingeniería al requerir un dominio de unión a la cadena del DNA. Hablando metodológicamente (métodos de introducción, obtención de componentes, tiempo de adquisición de resultados, producción de off-targets, etc.) requieren de un amplio diseño que es restringido en sentido económico. De manera que a inicios del siglo XXI los trabajos de edición genómica enfocados a la aplicación en humanos eran limitados a pocos laboratorios. No obstante, mientras el desarrollo tecnológico dirigía total

atención a la refinación de cada una de estas tres nucleasas, otra historia se estaría fabricando por parte de microbiólogos. Se estaría formando una llamada «revolución» tecnológica en biología molecular. Una nueva propuesta que recuperaría un mecanismo de defensa («inmunológico») en bacterias que genera DSB de manera precisa, cuenta con actividad enzimática de nucleasas sin necesidad de un dominio proteico de unión a la cadena de DNA, y además, si se brinda una cadena molde con la secuencia «correcta» se asegura una reparación efectiva de la mutación. Así es, llegó el sistema CRISPR/Cas (acrónimo del inglés, *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*).

### 1. CRISPR-asociado a proteínas Cas (CRISPR/Cas)

En 2015 la revista *Science* publicó un texto editorial titulado *Breakthrough to genome editing* escrito por Marcia McNutt, el cual destaca éxitos científicos como la mejora en la imagenología sísmica, el entrelazamiento cuántico, el alcance del sistema inmunológico para nuevas rutas de tratamiento, y aunado a estas investigaciones innovadoras menciona: «CRISPR is poised to revolutionize research» (McNutt, 2015). Más que un descubrimiento científico, CRISPR era una posibilidad que abre la vieja quimera por controlar la naturaleza material humana, tan cercano estaba el sueño por editar el genoma que comenzaba a ser realidad; en este sentido no sólo revolucionaría a la microbiología, sino la biología molecular, biotecnología y medicina. Y aunque pareciera sólo afectar la investigación científica, también provocaría amplias discusiones en torno a su regulación legal, percepción social y dilemas éticos que circundan al uso de esta tecnología. Así pues, la sección siguiente tiene por objetivo mostrar el desarrollo científico de CRISPR/Cas como una solución metodológica para asegurar una *efectiva y precisa* edición de genomas y distinguir su *utilidad*. Se comenzará por señalar el primer acercamiento a CRISPR y su posterior establecimiento como herramienta de edición genómica.

#### 1.1 Un sistema inmune

Como hemos mencionado anteriormente, la edición genómica procura una alta *efectividad y precisión* al momento de editar el genoma humano, refiriendo *precisión* a la capacidad de la tecnología para localizar de manera certera el gen de interés y *efectividad* a la realización de un corte específico en dicho gen. Se ha destacado que las herramientas desarrolladas en la primera década del siglo XXI evocaron una diversidad de aplicaciones, sin embargo, presentarían dificultades tanto metodológicas como económicas que limitarían su potencial. Sin embargo, el conocimiento científico estaría preparando una respuesta que

revolucionaría el camino de la edición genómica, pero no con el fin de editar genomas. Veamos el surgimiento de la era CRISPR.

En 1987 un grupo de científicos dirigidos por Ishino Yoshizumi tendrían la intención de analizar la secuencia del gen *iap*, responsable de la producción de la isoenzima fosfatasa alcalina en *E. coli*, una fuente de fosfato inorgánico para la bacteria Gram-negativa en ambientes adversos. La confabulación en contra de la secuenciación del gen *iap* se muestra en la *Figura 5*:

```

TGA A A A T G G G A G G G A G T T C T A C C G C A G A G G C G G G G A A C T C C A A G T G A T A T C C A T C A T C G C A T C C A G T G C G C C (1,451)
(1,452) C G G T T T A T C C C C G C T G A T G C G G G G A A C A C C A G C G T C A G G C G T G A A A T C T C A C C G T C G T T G C (1,512)
(1,513) C G G T T T A T C C C T G C T G G C G C G G G G A A C T C T C G G T T C A G G C G T T G C A A A C C T G G C T A C C G G G (1,573)
(1,574) C G G T T T A T C C C C G C T A A C G C G G G G A A C T C G T A G T C C A T C A T T C C A C C T A T G T C T G A A C T C C (1,634)
(1,635) C G G T T T A T C C C C G C T G G C G C G G G G A A C T C G (1,664)

consensus: C G G T T T A T C C C C G C T GGAA C G C G G G G A A C T C

```

*Figura 5. Comparación de secuencias de repetición directa que consisten en 61 pb en la región de flanco de la terminación 3' del gen iap. El segundo codón de término de la traducción está encerrado en un cuadro. Se observa una secuencia repetida (subrayado) en 5 diferentes regiones. Tomado de Ishino et al. (1987)*

En pocas palabras, el artículo de Ishino *et al.* (1987) narra la existencia repetida de una singular secuencia localizada posteriormente al codón de término del gen *iap*, podría corresponder a la secuencia REP en *Salmonella tryphimurium* (una secuencia que podría actuar para estabilizar el RNA mensajero). Pero no fue así, no se encontró homología entre las secuencias encontradas y la secuencia REP, lo que llevó al grupo de investigadores a concluir: «So far, no sequence homologous to these has been found elsewhere in procaryotes, and the biological significance of these sequences is not known». Nos encontramos ante la primera descripción de la revolucionaria herramienta tecnológica: *una secuencia de nucleótidos repetida en la zona posterior al codón de término de un gen en E.coli*. Posteriormente, Hermans *et al.* (1991) además de encontrar estas secuencias directas repetidas (DR, del inglés *Direct repeats*) en bacterias Gram-positivas, proponen lo siguiente:

Although the function of the DRs is presently unknown, one could speculate on the possibility that the DR sequences are binding sites for a protein which is involved in the regulation of DR bordering genes. If the DR sequences are multiple binding sites for proteins, one might envision that the transposition activity of IS987 is greatly influenced by the presence of such proteins.

Esto significa que se emprende la búsqueda de un *significado* biológico. Se propone que estas secuencias con significado biológico desconocido tienen la función de *regular la*

*expresión génica en bacterias*. Años más tarde no quedaría restringida a bacterias, pues Mojica *et al.* (1995) habría mostrado que estas DR se encontraban en 2 arqueas: *Haloferax mediterranei* y *Haloferax volcanii*. Y al observar que las características de las secuencias DR prevalecían, se propondría otro término para denominar a estas secuencias en arqueas: Tándem de secuencias repetidas (TREPs, del inglés *tandem repeats*) y, aun especulando, se proponen funciones importantes para estas secuencias debido a que se conservaban al replicarse la célula. Trabajos posteriores mostrarían que cumplen importantes funciones en la célula, tales como adaptación térmica, partición de replicones, reparación de DNA y reorganización de cromosomas (Singh, 2020). Sin embargo, habría especulación en la exacta finalidad de estas secuencias, su total funcionamiento y propósito en las bacterias.

Iniciando el siglo XXI se comenzó con reconocer la presencia de estas secuencias en una amplia cantidad de organismos, conjuntándolas en una familia de secuencias denominada SRSRs (del inglés *Short Regularly Spaced Repeats*), este conjunto de secuencias era descrita como:

They are typically short partially palindromic sequences of  $24\pm 40$  bp, containing inner and terminal inverted repeats of up to 11 bp [...] Although isolated elements have been detected, the SRSR elements are generally arranged in clusters (up to 14 per genome) of repeated units spaced by unique intervening  $20\pm 58$  bp sequences [...] Besides the sequence conservation, other remarkable features of this family of tandem repeats are the palindromic nature and regular spacing of the SRSR elements. The size of the repeated unit and the presence of inner short inverted repeats are characteristics that concur with those of recognizing sites for certain DNA-binding proteins. (Mojica *et al.*, 2000)

La importancia de la cita anterior es que muestra una descripción precisa del fenómeno biológico. Específicamente hablando del nombre propuesto biológico, Jansen *et al.* (2002) expresan que para evitar una nomenclatura confusa, se ocupe el acrónimo CRISPR ya que refleja los rasgos característicos de esta familia de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas. Una vez definido el objeto de estudio se permitió ampliar la búsqueda en diversos organismos, encontrando que existe un alto grado de conservación en arqueas y bacterias. De manera que se exhortaría a mayores trabajos en torno a la filogenia y evolución para entender su significado biológico. Fue dos años más tarde que la respuesta se encontraría dentro del campo de la biología molecular, se brindaría la pieza

clave para su entendimiento biológico: *el descubrimiento de los genes de las endonucleasas Cas asociados a CRISPR* (Jansen *et al.*, 2002). Tanta relevancia tuvo este trabajo que Singh (2020) destaca que «This was the beginning of a real picture of a gene that could be involved in adaptive immunity of microorganisms.» (p. 3). Así, el entendimiento de CRISPR estaba emparentado al de un mecanismo de defensa contra bacteriófagos debido a la función de las endonucleasas asociadas a estas secuencias repetidas, observando que eran homólogas a las presentes en plásmidos y bacteriófagos.

Las prolíficas investigaciones que tenían por objetivo develar el funcionamiento completo de CRISPR-Cas como mecanismo de defensa contra fragmentos de DNA extraños se asentaron en 2007<sup>2</sup>, pues se demostraría por primera vez que este sistema que incluía las secuencias CRISPR y las enzimas Cas estaba asociado a una respuesta inmune adquirida contra fagos (Barrangou *et al.*, 2007). Para esquematizar la función de sistema inmunológico tomaremos los componentes moleculares del sistema CRISPR/Cas9, los cuales son: la secuencia CRISPR, endonucleasa y varios RNAs (gRNA, crRNA y tracrRNA). Como mecanismo inmunológico adaptativo está esquematizado en tres etapas:

- 1) *Adquisición*: Al momento en que un fago infecta a una bacteria e introduce su contenido genético, éste se dirige al núcleo para “secuestrar” la maquinaria molecular de la bacteria, transcribir y traducir la secuencia para generar nuevos fagos. Sin embargo, el mecanismo de defensa desarrollado por la bacteria consiste en dirigir el DNA viral y adherirlo a la secuencia CRISPR, específicamente lo ingresa entre secuencias repetidas. La *Fig. 6* representa la secuencia CRISPR que está constituida por secuencias palindrómicas repetidas (cruz) y secuencias espaciadoras (hexágonos). Las secuencias repetidas son características de la bacteria y las espaciadoras son secuencias de DNA invasor que adquirió la bacteria. De modo que se han descrito dos tipos de secuencias espaciadoras: *ingenua*, cuando el invasor no ha sido encontrado previamente; y *preparada*, cuando hay un registro preexistente del DNA extraño en la secuencia CRISPR (Araldi *et al.*, 2020).

---

<sup>2</sup>Este mecanismo biológico apreciado como mecanismo inmunológico adaptativo también abriría la discusión más retomada en filosofía de la biología por Koonin (2018): ¿El sistema CRISPR/Cas se explica como un fenómeno de la teoría lamarckiana o darwiniana? Para un entendimiento general del dilema ver Pradeu (2019), Pradeu & Moreau (2019) Veigl (2019). Cabe señalar que este dilema no será retomado por este trabajo. En su lugar, se pretenderá abrir una discusión filosófica que atienda su uso como tecnología en edición genómica y su controvertida aplicación en la corrección de la subjetividad humana.

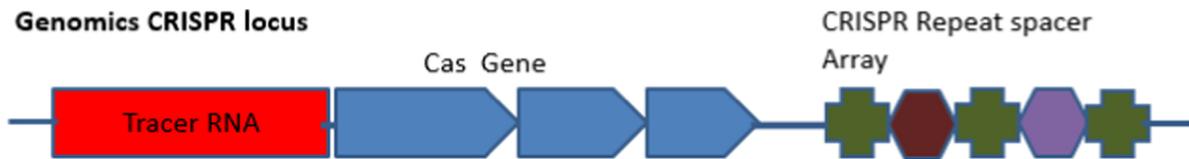


Figura 6. Estructura genómica del locus CRISPR. Se muestran las secuencias repetidoras y espaciadoras donde ingresa el DNA viral para generar un crRNA. Río arriba se encuentran los genes que codifican para la endonucleasa Cas y que posteriormente cortarán el DNA extraño de otro fago. Tomado de Hussain et al. (2019)

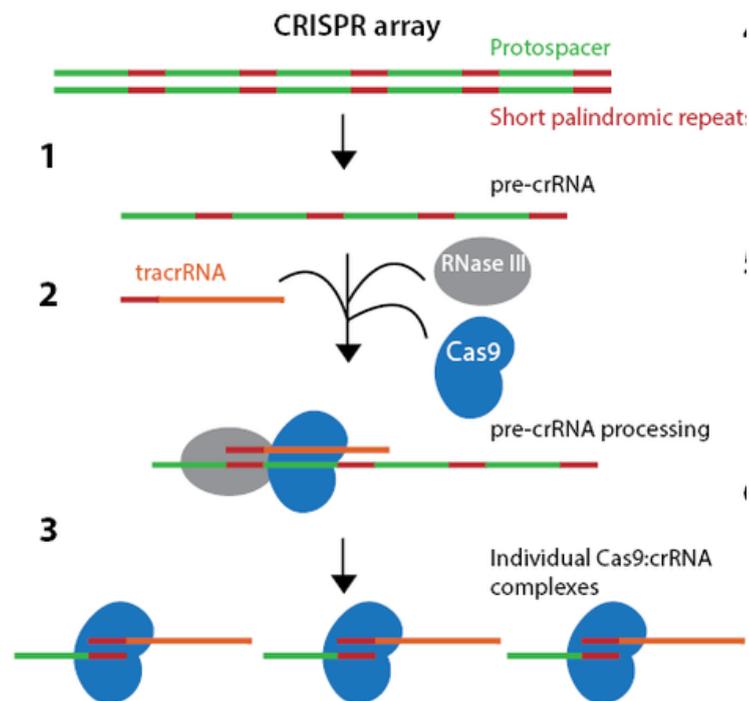


Figura 7. Maduración de los componentes CRISPR. En 1) se muestra el transcripto del locus CRISPR en pre-crRNA, posteriormente se añaden los demás productos (tracrRNA, RNasa y Cas9), 2) de manera que se forma el complejo pre-crRNA:tracrRNA:Cas9:RNasaIII, el cual reconocerán las secuencias directas repetidas (rojo). En consecuencia, 3) la RNasa III cortará el pre-crRNA para formar pequeños crRNAs individuales los cuales son parte del complejo crRNA:tracrRNA:Cas9 los cuales identificarán la secuencia de DNA viral. Tomado de Gearing (2016).

2) *Expresión:* Esta etapa se representa en la Fig. 7 que explica la expresión génica y el proceso de maduración de cada elemento del locus CRISPR. La secuencia CRISPR se transcribe en un largo pre-crRNA que está lleno de las secuencias repetidas y espaciadoras, será cortado posteriormente por una RNasa en pequeños crRNAs que contienen una sola secuencia repetida y una espaciadora. Cabe mencionar que habrá un crRNA que contenga el transcripto del DNA viral que esté infectando en ese momento a la bacteria, el cual servirá de guía en cuanto infecte otro bacteriófago con la misma secuencia. Por otra parte, tanto las proteínas Cas como el tracrRNA son producidas. El

tracrRNA es un RNA no codificante que tiene una región 3' específica que es reconocida por la nucleasa Cas9 y posteriormente se une al pre-crRNA y una vez cortado por la RNasa y la Csn2 se forma un complejo crRNA:tracrRNA:Cas9 que reconocerá específicamente la misma secuencia en caso de que otro bacteriófago introduzca su DNA a la bacteria (Araldi *et al.*, 2020).

- 3) *Interferencia*: En el caso de una reinfección de un bacteriófago la secuencia CRISPR es transcripta, y una vez unido el crRNA al tracrRNA esta molécula es denominada como RNA guía (gRNA) porque lleva consigo a la endonucleasa Cas9 y la «guiará» al DNA viral que recién ingresó para catalizarlo. Esta «guía» se debe a que en la secuencia viral existe un sitio de reconocimiento denominada PAM (de inglés *Protospacer Adjacent Motif*) que, en pocas palabras, se empalma con el gRNA y permite que la endonucleasa realice un corte en el DNA viral (Ibid, 2020). El corte específico en el DNA viral da como resultado mutaciones o codones de término lo que provoca que sea incapaz de realizar un efecto negativo a la bacteria. Por esto se dice que la bacteria ocupa maquinaria molecular en defensa de la infección de bacteriófagos. En la *Fig. 8* se esquematiza de manera general la función del sistema inmunológico adaptativo desarrollado por las bacterias.

Una vez desarrollado cada componente molecular del sistema CRISPR/Cas como mecanismo de defensa contra cualquier DNA extraño. ¿Cómo se llegó a transformar este mecanismo de inmunidad en bacterias a una técnica de edición genómica? Si nos detenemos por un momento este mecanismo inmunológico cumple con las dos características necesarias que se exigen para una edición genómica:

- *Preciso* reconocimiento de secuencias de nucleótidos a partir del gRNA.
- *Efectivo* DSB en el DNA viral mediante el uso de la endonucleasa Cas.

Cada componente presenta una utilidad específica no sólo dentro de un marco de referencia de los mecanismos de defensa bacterianos, sino que también tienen una significatividad dentro del marco de referencia de la edición genómica. De esta manera, el sistema CRISPR/Cas como objeto epistémico es potencial para develarse como un objeto técnico para la edición genética porque cumple con las características adecuadas para editar secuencias específicas. Y esto sucedió, en 2012 se publicó un artículo que revolucionaría los métodos de edición genómica, un grupo liderado por Jennifer Doudna y Emmanuelle Charpentier mostraría una metodología *útil* para «programar» el lugar de corte de la Cas9

mediante el diseño de un RNA guía. En otras palabras, el sistema inmune CRISPR de bacterias sería descrito como un sistema versátil, programable y eficiente. Con esto el artículo concluiría:

Las nucleasas de dedo de zinc y las nucleasas efectoras similares a un activador de transcripción han atraído un interés considerable como enzimas artificiales diseñadas para manipular genomas. Proponemos una metodología alternativa basada en el RNA programado Cas9 que podría ofrecer un potencial considerable para la selección de genes y aplicaciones de edición de genoma (Jinek *et al.*, 2012).

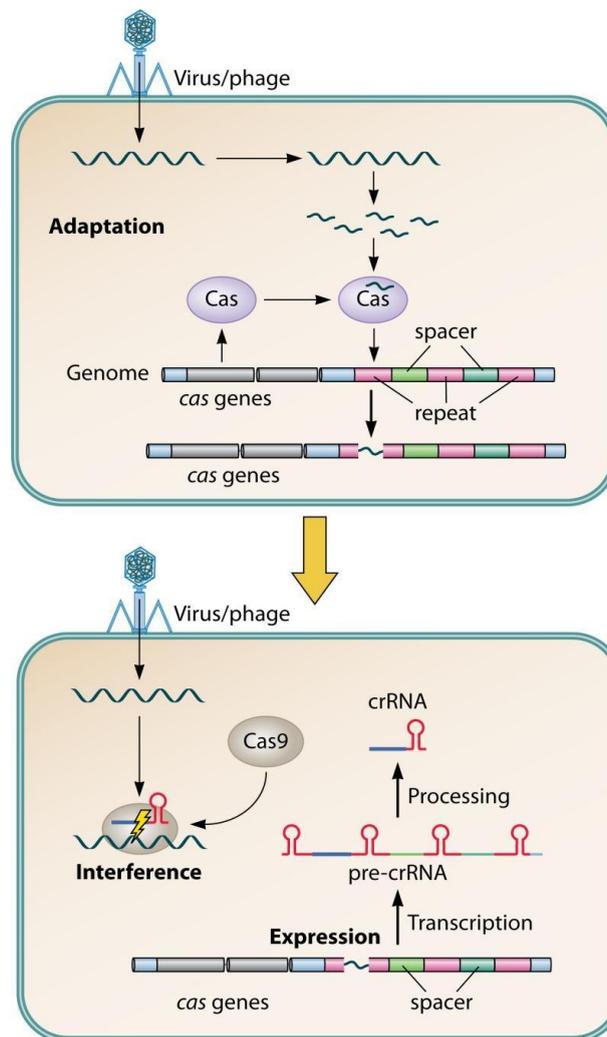


Figura 8. Mecanismo de defensa contra bacteriófagos presente en bacterias y arqueas. Se divide en 3 etapas: 1) adquisición, 2) expresión e 3) interferencia. 1) Refiere al ingreso del DNA extraño proveniente de un bacteriófago o plásmidos ajenos a la bacteria dentro del locus CRISPR, particularmente entre secuencias espaciadoras. 2) La transcripción de la secuencia completa crRNA, la transcripción y traducción de la enzima Cas, y transcripción de transcrRNA que posteriormente madurará para formar pequeños grRNA. 3) La interferencia de un nuevo plásmido o DNA viral anteriormente reconocido y su posterior degradación en secuencias de nucleótidos no funcionales. Tomado de Ishino *et al.* (2018)

## 1.2 Un editor de genomas

Una revolución había llegado en la edición molecular de genomas. Como se ha señalado, metodológicamente la maquinaria molecular del sistema inmunológico en bacterias podría ser ocupada como una tecnología para editar genomas de manera más sencilla, precisa, efectiva y con bajos precios a comparación de otras tecnologías. A continuación, se desarrollarán los mismos elementos de CRISPR/Cas, pero como un sistema de edición genómica, es decir, bajo un marco de referencia de la edición de genomas. Para esto tomaremos como referencia el trabajo de Gearing (2016), quienes parten de una precisa definición de CRISPR/Cas como sistema de edición genómica:

En las aplicaciones en ingeniería genómica, la endonucleasa Cas9 está dirigida por la homología de la secuencia de RNA guía (gRNA) a un locus determinado, donde induce una ruptura de doble cadena (DSB). Al igual que la ZFN y los TALEN, CRISPR/Cas emplea la HDR, pero el uso de RNA para especificar la edición hace que el sistema sea menos costoso y consuma menor tiempo, así como mayor precisión. Por esta razón, CRISPR/Cas9 ha demostrado ser valioso para la ingeniería genómica de alto rendimiento (Gearing, 2016).

Esto significa que tenemos los siguientes componentes moleculares del sistema CRISPR/Cas en edición genómica:

- *Endonucleasa Cas*, que cumple la función de cortar el genoma (producir DSB). Estas enzimas requieren unirse a un gRNA, sin éste, no podría hacer el corte. Actualmente, hay una gran diversidad de enzimas Cas que producen DSB, de manera que existe una clasificación de acuerdo a la estructura molecular del sistema CRISPR/Cas, esta clasificación sustenta dividirlo en 2 clases: Clase 1, esta clase presenta múltiples proteínas y una molécula compleja efectora crRNA, y dentro de esta clase se encuentran tres tipos: I, III y IV cada uno con subtipos. Por otra parte, la Clase 2 se conjunta mediante una sola proteína funcional, la cual requiere de un RNA guía y una secuencia de reconocimiento denominada PAM (secuencia de 3-6 nucleótidos). Los trabajos de Singh (2020), Koonin *et al.* (2017), Ishino *et al.* (2018) son un gran referente para explicar la diversidad funcional de cada tipo de sistema CRISPR/Cas.
- *gRNA*, está constituido por el crRNA (RNA que será sintetizado para reconocer la secuencia de DNA o RNA objetivo) y TracrRNA (RNA que será el andamio que

enlaza el crRNA a la Cas9). El gRNA cumple la función de guiar a la endonucleasa al sitio definido donde ocurra el corte. La Fig. 9 representa los componentes para llevar a cabo una edición genómica mediante CRISPR/Cas9.

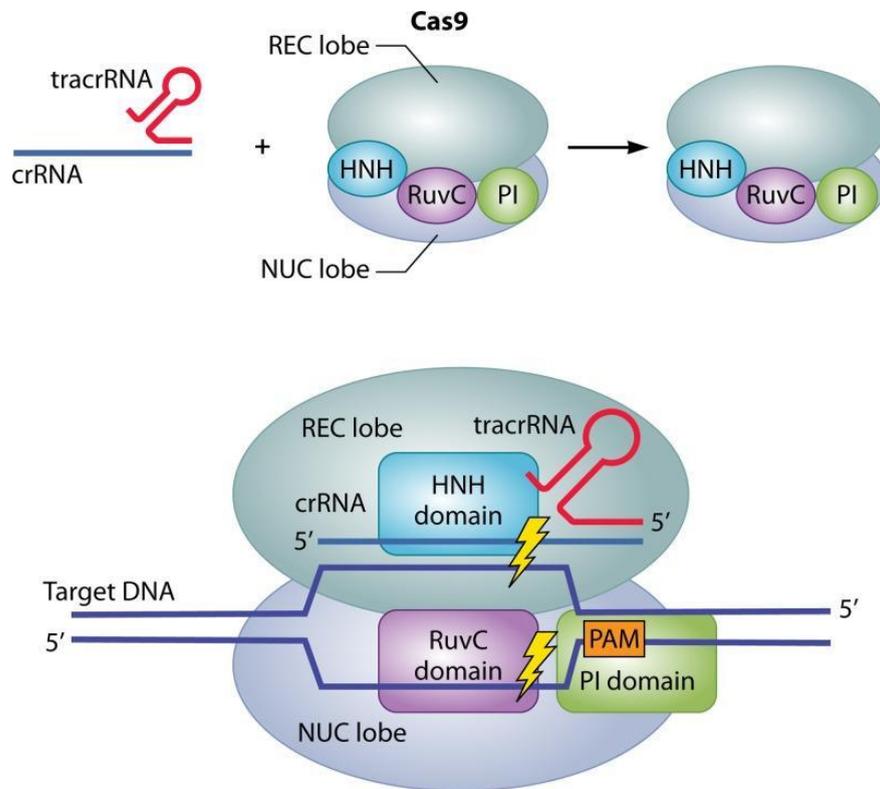


Figura 9. Esquema de la producción de DSB mediante el sistema CRISPR/Cas9. El gRNA (crRNA y tracrRNA) guiará a la endonucleasa Cas9 al sitio de interés en la cadena de doble hélice. La cas9 se estructura por dos lóbulos: NUC y REC. El lóbulo REC es responsable del reconocimiento de nucleótidos. Por otra parte, el primero contiene el dominio RuvC, el cual solamente se unirá a la hebra contraria y hará un corte; el dominio HNH que generará un segundo corte. Por último, el dominio PI reconoce la secuencia de empalme PAM para que las nucleasas no hagan un corte en otro sitio del DNA. Tomado de Ishino et al. (2018)

Ambos componentes han tenido una amplia variación en su diseño y objetivo, dependiendo de la intención de la edición se ocupará el sistema CRISPR/Cas adecuado para llevarlo a cabo. Dentro de las posibilidades que brinda el sistema CRISPR/Cas son: Knockout, Knockin, delección, activación; y al generar mutaciones en residuos específicos de los dominios HNH o RuvC de la endonucleasa Cas9 se desarrolla una Nickasa (Cas9n), la cual es capaz de cortar un solo lado de la hebra, esta variación del sistema CRISPR/Cas ha mostrado una mayor *especificidad* al reconocer el sitio de interés y una mayor *seguridad* a comparación de la Cas9 debido a que se genera un corte en una sola hebra del DNA (Barman et al, 2020). Asimismo, Wang et al. (2016) mencionan que una mutación en ambos dominios resulta en una Cas de muerte (dCas9) la cual ha sido un hito pues ha ampliado su uso en

biología molecular, por ejemplo, las dCas9-GFP o CRISPRainbow tiene la finalidad de cargar múltiples proteínas GFP o RFP y se ha ocupado para identificar loci específicos con exactitud; CRISPR de interferencia o CRISPRi, se ha ocupado para modificar los niveles de expresión génica mediante marcadores epigenéticos como KRAB, LSD1, Dnmt3a o proteínas p300 (Araldi *et al.*, 2020). Por último, cabe mencionar a las proteínas anti-CRISPR, las cuales se descubrieron como un sistema molecular desarrollado por diversos fagos para inhibir la actividad de las enzimas Cas9, se ha utilizado estas enzimas para controlar la expresión de genes conductores, medir la efectividad de la Cas9 en la célula objetivo, así como reprimir su expresión y aumentar la producción de AAV (Ishino *et al.*, 2018).

Dado que nuestro interés circunda en la aplicación de este sistema de edición genómica, cabe señalar las características que son necesarias para validar la *eficacia*, *precisión* y *seguridad* de una terapia génica mediante CRISPR/Cas, para esto Araldi *et al.* (2020) destaca tres preguntas que estructuran el modo de proceder para editar genomas: ¿cómo diseñar el gRNA?, ¿cuál es la mejor manera de expresar la corrección y el modo de entrega a la célula?, y ¿qué estrategias existen para minimizar efectos off-target? De manera general, podemos destacar que se requiere de un análisis bioinformático que reconozca con exactitud la naturaleza del gen de interés; una vez reconocido el gen se proseguirá con la síntesis de oligonucleótidos estables y con poca sensibilidad a errores para asegurar la *efectividad*. También se busca el establecimiento del mejor modo de expresión de este gRNA diseñado (ya sea por plásmidos, mRNA o RNPs), esto brindará mayor *precisión* al momento que el gRNA se empalme en el gen correcto y no en otro sitio del genoma. Para brindar una mayor *seguridad* tanto del diseño como del modo de entrega se realizan simulaciones, modelaciones o experimentos *in silico* para mejorar la especificidad de la secuencia objetivo.

Con todo lo recabado anteriormente podemos dar cuenta de la importancia de CRISPR/Cas como sistema de edición genómica debido a que muestra una alta *precisión* por la naturaleza de las endonucleasas Cas, una *eficiencia* y *seguridad* mediante el desarrollo de diversas estrategias para evitar efectos off-targets que siguen mejorándose hoy en día. A comparación de otras tecnologías, metodológicamente es más sencillo de diseñar, se requiere una menor cantidad de costos para llevarlo a cabo y en poco tiempo se obtienen resultados. Si bien una postura realista del trabajo científico expondría que las secuencias CRISPR ya estaban estructuradas en una supuesta «naturaleza» de bacterias y arqueas; y por ende, los trabajos de Ishino, Mojica y Jansen, sólo demostrarían tal estructura; suponen una realidad independiente que con cada «descubrimiento» se aproximó a la finalidad de CRISPR, de

manera que una vez más detallada la naturaleza material del objeto epistémico que representa CRISPR, al aplicar este conocimiento y proponerlo como una herramienta (objeto) tecnológica(o) se asume como verdadera la estructura biológica descrita previamente. Sin embargo, es importante resaltar que todo trabajo con intención de ocupar CRISPR/Cas en terapias génicas tiene una comprensión previa que fundamenta su desarrollo —a esto le llamaremos *conceptos fundamentales* y se desarrollará a detalle en el siguiente capítulo. Lo que se propone demostrar a continuación es una relación aún más compleja al momento de construir un hecho biológico como lo es CRISPR.

Para concluir este capítulo y dar paso a la interpretación de *alétheia* es importante destacar que en todas las tecnologías de edición genómica se trasladó de un objeto epistémico (una «maquinaria» molecular de un sistema biológico) a un objeto técnico<sup>3</sup> (la misma maquinaria con el fin de editar genomas) y preguntar ¿qué fue lo que permitió llevar el sistema CRISPR/Cas de *ser* un modo de defensa molecular contra bacteriófagos a *ser* un sistema de edición genómica? Rasgos específicos que necesitaban resolverse dentro de la edición genómica: *efectividad, precisión y seguridad*. Estos rasgos los podemos entender bajo un marco de referencia construido por las mismas investigaciones científicas que sustentan la finalidad de la edición genómica, estos son, los *conceptos fundamentales* de esta disciplina.

---

<sup>3</sup> En un pequeño artículo de observaciones preliminares sobre la obsolescencia de los objetos epistémicos, Rheinberger (2016) define de manera clara la diferencia entre objeto epistémico y objeto técnico. El primero son objetos de investigación, pues se desconoce lo que son, están abiertos a determinaciones bajo un marco de referencia. En cambio, los objetos técnicos son aquellos instrumentos, procesos o dispositivos que están establecidos en un marco de referencia y están en constante interacción con los objetos epistémicos para lograr su determinación. Esta distinción se desarrollará a profundidad en el siguiente capítulo, sin embargo, es importante destacar que bajo la propuesta Rheinbergeriana esto es a lo que se denomina un *sistema experimental*, el cual es la unidad básica de la investigación porque no sólo ponen a prueba una teoría mediante los datos empíricos, sino que también son vehículos para materializar las preguntas. En este sentido, Rheinberger (2016) menciona que en los objetos epistémicos se pueden observar dos formas de obsolescencia: una pérdida del interés por no obtener resultados esperados y, lo que para este trabajo es relevante, es a consecuencia de un reemplazo por dispositivos más *eficientes*. Esto implica que la transición de uno a otro es doble: por un lado, para la investigación en edición genómica el hecho de establecer un objeto tecnológico es que permite abrir nuevas preguntas y responder ante problemas que antes no era posible abordar; por otro, bajo la lupa heideggeriana lo que implica la transición a un objeto tecnológico es que el ser del ente se reduce a un constante, es decir, a pura referencia que tiene sentido únicamente para el conocimiento científico.

## *Exposición B. La verdad dentro de los hechos*

*El acontecimiento es un don de Dios. Siempre tenemos la impresión de que no pasa nada, de que ya no pasará nada. Luego surgen, [...] la cuestión ahora es hacer acontecimiento con lo que se presenta [...] de forma más poética.*

— Felix Guattari, *Más allá del retorno a cero*, 1990.

El capítulo anterior ofrece una breve descripción de la disciplina científica que motiva el principal interés de esta tesis, la construcción de hechos científicos y su relación con la verdad, particularmente se ha desarrollado CRISPR/Cas como herramienta de edición genómica. No obstante, antes de exponer el estudio de caso es necesario aclarar la relación filosófica de la verdad con el hecho científico que envolverá a esta propuesta. Los objetivos de este capítulo son desarrollar la propuesta heideggeriana en el caso del establecimiento de un modelo animal para el estudio de la sordera, exponer la razón de tomar la verdad como núcleo central al momento de construir un hecho científico, y por último esclarecer una ruta de interpretación del hecho de aplicar CRISPR/Cas para erradicar la sordera.

Para comenzar es importante contextualizar un poco el proyecto heideggeriano. En general, se podría resumir que todo el análisis ontológico-hermenéutico propuesto por el filósofo alemán no es más que un preguntar por el sentido del Ser, pues sostiene que en épocas pasadas el trabajo de la metafísica se desvió de su camino hacia el ser y se preguntó por el ser del ente. Lo que trae como consecuencia el olvido del ser, como señala Hernández (2009)

Para Heidegger la actualidad está signada por el olvido del Ser. Esto se evidencia en la relación de los individuos con los objetos y los fenómenos de la técnica, los cuales, en ambos casos, están fuera del Ser. (p. 89)

En relación con nuestra época moderna surgen dos fenómenos que son consecuencia del olvido del ser: la interpretación tecnológica de nuestra era y la técnica mecanizada; fenómenos cuya esencia es idéntica a la de la metafísica de la presencia (Ibid, 2009). Como se escribe al inicio de *La Época de la Imagen del Mundo*, «la metafísica fundamenta una época, dándole el fundamento de su figura esencial mediante una determinada interpretación del ente y una determinada concepción de la verdad» (Heidegger, 1998). En otras palabras, comúnmente se piensa que la modernidad es una época que reveló al conocimiento científico como liberador del pensamiento humano a partir de los trabajos de Galileo, Newton, Vesalio

o Harvey; pero también se observa una actitud en el trabajo filosófico, principalmente el desarrollado por Descartes, quien sostiene una metafísica que permite al sujeto conocer el mundo exterior a él. Particularmente, lo que nos concierne es que

la modernidad se caracteriza por su ciencia, no sólo debido a su importancia práctica, sino por el sentido radical de que participa de una manera decisiva en la formación y desarrollo del mundo. (Hernández, 2009)

Esto significa que la modernidad no sólo refiere a un periodo específico del desarrollo científico, sino que es un modo de acontecer el ser, y con ello, la relación que tenemos con el mundo. ¿Qué consecuencias subyacen a esta particular relación moderna que tenemos con el mundo? Que la propuesta científica, a través de la técnica, sostiene al mundo como una totalidad de objetos incluyendo al mismo humano, presuponiendo la clásica dicotomía *Sujeto-Objeto*. Ante esta disociación metafísica el sujeto espera conocer al objeto de manera exacta mediante su representación. De forma que la ciencia surge como el mejor modo de conocer el mundo, pues se estructura de manera que trata de conseguir una representación certera de este. Y al momento de decidir sobre una aplicación clínica de una biotecnología se sostiene que la ciencia describe al mundo tal y como es, es decir, se sostiene la realidad como algo siempre *presente* para ser conocido, algo de lo que se espera tener un conocimiento certero. Pero Heidegger señala que no hay una clara explicación de esta dicotomía, como lo destaca Weber (2016)

Para Heidegger lo erróneo de estos planteamientos consiste en que en ambos se parte de una separación ontológicamente no aclarada de lo “real” (objeto) y lo “ideal” (sujeto). Y hacer eso, para Heidegger, implica romper la realidad del conocer y juzgar en dos modos de ser y “dos capas”, el “zurcido” de las cuales no llegaría nunca a apresar la forma de ser del conocer. Estas dos capas del zurcido las hemos llamado sujeto y objeto. Hemos dividido una estructura unitaria -el ser en el mundo- en dos [...] Lo hace para que se entienda que el ser que somos no es un ente aparte del mundo, sino que es un continuo con el mundo, el ser humano “es en el mundo”. (p.76)

Es necesario no pasar por alto este presupuesto que observa Heidegger del trabajo científico, pues entender la verdad como adecuación parte de esta separación metafísica no aclarada; pero si el humano es continuo con el mundo ¿cómo entenderemos la verdad si no se toma aquella separación de la teoría y realidad en sí? Este capítulo dedicará su atención a responder esta pregunta bajo la crítica heideggeriana.

Para el filósofo alemán la concepción científica de la verdad como certeza de la representación es una concepción de la verdad que perdió su sentido originario, pues la ciencia moderna tiene su fundamento en la metafísica cartesiana<sup>4</sup>. En pocas palabras, el sentido originario es procurar el ser; y como veremos más adelante el modo de proceder de las ciencias como investigación pretenden conocer el ser mediante la adecuación de teorías con los objetos dados en el mundo, pero de acuerdo con Heidegger esta adecuación sólo procura el dominio de su objeto de estudio y no el ser.

Como se ha mencionado más arriba, de acuerdo con Heidegger el fenómeno de la ciencia comienza por identificar el ser como *presencia* y de separar el conocimiento humano de lo real. Una prominente secuela de esta disociación metafísica fue requerir una verdad como *adaequatio*, la adecuación, caracterizando a la verdad como un fenómeno de concordancia entre el conocimiento (juicio sobre el estado de cosa) y la realidad (estado de cosa). Cabe aclarar que no significa que la verdad como adecuación de la teoría con lo real sea errónea o equívoca, sino que se deriva de una concepción de la verdad originaria. Para explicarlo, Heidegger propone analizar el significado ontológico de la racionalidad científica y la verdad científica; para ilustrarlo en este trabajo se desarrollará el caso de un modelo animal que nos acompañará hasta las últimas páginas de este capítulo. Con esto, se espera hacer una crítica hacia el entendimiento de la verdad como adecuación y su relación con la investigación biológica.

### 1. *Veritas* y ciencia

Independientemente del objeto de estudio de cada laboratorio científico, cada uno tiene una línea de investigación en la cual no hay un método científico, pero tienen un modo de proceder en común. Para el entendimiento biológico de la sordera es sabido que no se toman ratones al azar para su estudio, en realidad ya se tiene una entidad bien caracterizada y delimitada, como es el caso de los ratones deafness (*dn*) o Beethoven (*Bth*). El estudio

---

<sup>4</sup> Aclarando lo mencionado, dicho fundamento metafísico «coloca la “realidad” del “mundo exterior” sin aclarar previamente el fenómeno del mundo en cuanto tal. Fácticamente, busca el “problema del mundo exterior” constantemente [en] orientación a los entes intramundanos (las cosas y objetos).» (Heidegger, 1971, p. 223) Esto significa que la ciencia, y con ella la biología, al presuponer lo real como algo ajeno a quien lo investiga «lo ente se determina por vez primera como objetividad de la representación y la verdad como certeza de la misma» (Heidegger, 1998, p.72). Por esto se señala que la ciencia y la técnica son fenómenos donde se clarifica el desvío por entender el ser, pues lo que se busca dentro de estas concepciones es la mejor representación de las cosas. En todo caso, lo originario es aquello que procura el ser y no su representación.

científico de la sordera en humanos se remonta a finales del siglo XIX comenzando por describirla como una enfermedad hereditaria y posteriormente identificando más de 70 diferentes mutaciones ligadas a un fenotipo de sordera a finales del siglo XX (Reardon, 1992), sin embargo, la consecuencia fisiológica de estas mutaciones no era bien conocida hasta el establecimiento de modelos de estudio que presentaban una actividad coclear anormal parecida al humano.

En 1956 se reportaría que de ratones *curly-tail* (*ct*), un modelo que presenta una mutación en el gen *ct* y expresa un fenotipo con espina bífida, surgiría un fenotipo con pérdida de audición con origen independiente del gen *ct* (Deol, 1956). Dos años más tarde, Deol & Kocher (1958) demostrarían a partir de experimentos de comportamiento, capacidad auditiva e histología, la utilidad de los ratones con fenotipo *deafness* (*dn*) para el estudio científico de la sordera. Esto representaba una oportunidad para entender la fisiopatología de la pérdida de la audición en humanos, pues «el conocimiento de la ubicación cromosómica de una mutación del ratón que causa sordera puede aprovecharse para predecir la ubicación cromosómica probable del homólogo humano» (Drury & Keats, 2003). A este respecto, Hughes (1997) señala que a finales del siglo XX se habrían diseñado alrededor de 100 ratones modelos que presentan el mismo fenotipo, la sordera. Los más ocupados eran los ratones *dn* debido a que la mutación acontecida se encontraba en el cromosoma 19, la cual presenta homología en el humano en una locación 9q13q21, una región que contiene dos genes que se ven involucrados en la sordera no sindrómica y se heredan de manera autosómica recesiva: DFNB7 y DFNB11; y autosómica dominante para el gen DFNB11 (Drury & Keats, 2003). Por otra parte, surge el ratón *Bth*, el cual se distingue del ratón *dn* porque presenta una dominancia incompleta, pero al ser mapeado el cromosoma 19 de los ratones *Bth* se mostró que corresponde a la misma región que el modelo *dn*. Esto significaría que una misma mutación podría afectar a ambos modelos con fenotipo distinto; siendo una mutación en el gen *Tmc1* un buen candidato para explicar ambos fenotipos. En una carta al editor, escrita por Yang et al. (2010) se propone que dicha mutación generada en el gen *Tmc1* es una transversión de T→A, siendo una causa directa de la pérdida de audición. Esta transversión se traduce en un cambio de metionina a lisina, lo cual provoca un mal plegamiento de esta proteína transmembranal en forma de canal, afectando directamente a la mecanotransducción de señales en las células del oído interno (Van Camp & Smith, 2020).

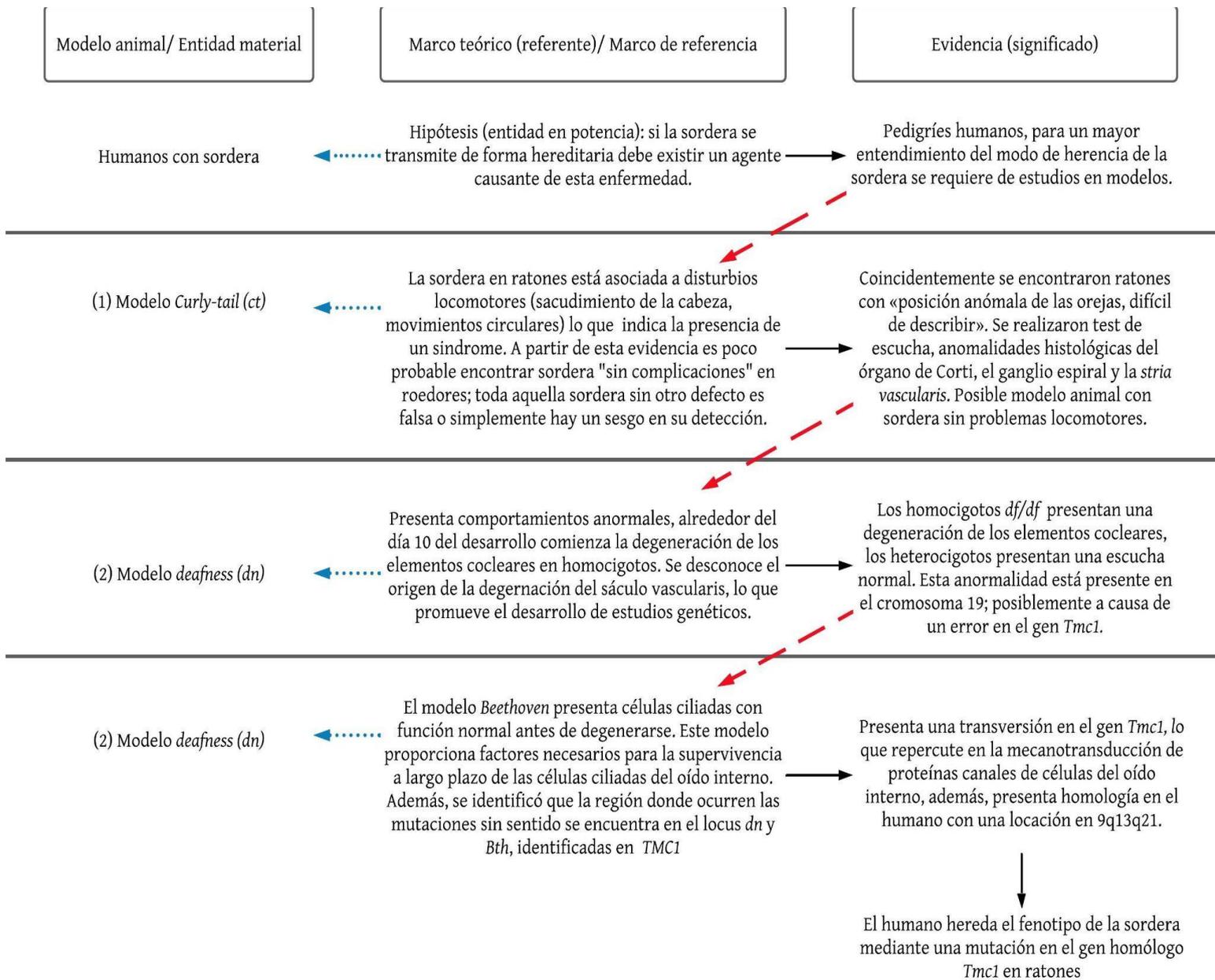
Ahora, retomemos el estudio de la sordera desde un enfoque científico, de acuerdo con Reardon (1992) William Wild en el siglo XIX mostraría una hipótesis que sería debatida

por muchos de sus contemporáneos: la sordera es una enfermedad de carácter hereditario. La evidencia que usó para sostener dicha hipótesis fue el desarrollo de pedigríes en un censo en 1851 en Irlanda, pues mostraba algunos linajes familiares con dicho fenotipo (Ruben, 2010). Pasando los años, la carga teórica que apoyaría dicha hipótesis fue el establecimiento de ratones modelo para el estudio fisiopatológico, su herencia y desarrollo de la pérdida de audición a causa de una mutación genética, tal y como se describió anteriormente. En la revisión de Drury & Keats (2003) se concluye: «Mutations on a novel gene (*Tmc1*) were found to be associated with *dn*, *Bth*, DFNB7, DFNB11, and DFNA36, providing convincing evidence that *Tmc1* is the causative gene». Siendo el modelo *Bth* un excelente candidato debido a que expresa pérdida de audición tanto recesiva como dominante, anterior al desarrollo de la estructura auditiva y degeneración de ésta después de su formación. Esto lo postula como uno de los mejores modelos animal para entender la sordera (Vreugde, 2002). Todo lo anterior se resume en el *Esquema 1*.

Del *Esquema 1* se pueden distinguir algunas características del modelo animal:

- Existe un fenómeno biológico de interés, un modo de ser distinto al normal (ser sordo).
- Existe una entidad real que deviene dicha forma de ser (ratón sordo)
- Existe un marco teórico que pretende explicar lo que *es* la sordera a partir de su expresión en el ratón *dn* o *Bth*.

A pesar de tener un marco teórico bien delimitado, hay cualidades del objeto de estudio que se desconocen. Así, el investigador a partir de este conocimiento «previo» brindará un siguiente paso que es fundamental para la ciencia: la hipótesis. La hipótesis se puede entender como el juicio que va emitir el científico y pronto corroborará con la experimentación para asegurar que la representación desarrollada en los resultados describa adecuadamente lo fundamentado en el marco teórico. Por tanto, ¿a qué refiere la hipótesis si aún no se lleva a la experiencia? Siguiendo a Heidegger (1971, p. 238) al emitir un juicio sobre la representación se refiere a lo mentado, esto significa que el juicio refiere al objeto mismo. En otras palabras, el investigador que procura la sordera ha de tomar todo el marco teórico que muestran al modelo ratón como tal y dentro de las herramientas teóricas se especulan características aún no conocidas del cómo es la sordera; y en función de la evidencia obtenida de los resultados se corroborará o no dicha hipótesis. Ahora cabe desarrollar cómo se relacionan estas características en el modelo animal.



*Esquema 1. Intercambio simbólico de modelos materiales para el estudio de la sordera hereditaria. El esquema está dividido en tres columnas: El fenómeno material, el marco de referencia que lo explica y las evidencias materiales que brindan significado al marco de referencia. La utilidad del modelo *Curly-tail* es explicada por el marco de referencia estructurado previamente con evidencia de experimentación. A su vez, se establecen nuevas relaciones para estructurar un posible modelo de ratón que resuelva el problema de presentar sólo la sordera: modelo *deafness*, sin embargo, la utilidad del modelo *Bth* permite reducir el agente causal al gen *Tmc1* y que este puede repercutir tanto en la sordera congénita como en la pérdida de audición progresiva, lo cual lo postula como un excelente modelo para el estudio de la sordera.*

Se ha mencionado que el estudio científico de la sordera en humanos comienza una vez tomado un censo en Irlanda en 1851, sin embargo, el significado de dicho censo es lo que permite delimitar potencialmente el objeto de estudio como una enfermedad hereditaria. Su estudio en laboratorio presentaba complicaciones ya que los primeros ratones sordos modelo que se establecieron a inicios del siglo XX estaban relacionados a otras enfermedades como epilepsia, síndrome de Usher, hiperactividad, entre otras. (Chatterjee & Lufkin, 2011). De aquí la importancia de la nueva cepa *deafness* del ratón modelo *ct*: una vez identificados<sup>5</sup> fue un nuevo *referente* para estudiar el desarrollo de anomalías del sistema auditivo en una etapa embrionaria. Para sostener que el ratón *dn* representa adecuadamente el ser sordo se requirió delimitar las características del nuevo modelo, tales como etiología, herencia, mapeo cromosómico, etc. Posteriormente con ayuda de la genética molecular se propondría que un gen es el agente causal del fenotipo de la sordera en ratones. En pocas palabras, el establecimiento del modelo animal requirió de evidencias empíricas que les den un significado, es decir, el modelo ratón ahora se toma como un *útil* ya que representa adecuadamente el ser sordo. Puntualmente, la utilidad establecida de un modelo ratón espera *representar* un conocimiento verdadero sobre la sordera mediante la adecuación de los resultados encontrados con lo expuesto en el marco de referencia. Este establecimiento es un intercambio de significados brindados por «evidencia» como lo fueron los pedigríes, los test audiológicos, la histología de los compartimentos cocleares, el mapeo cromosómico y la expresión del gen *Tmc1* que pronto robustecieron un marco de referencia de interés para los científicos mediante sus resultados, pero ¿cómo establecer que son una evidencia verdadera? Aquí comienza la interpretación del fenómeno de verdad como *veritas* (adecuación).

El adecuar es concordar un juicio con el estado de cosa, así, se presupone que la experiencia, lo que llamamos corroborar o comprobar en un experimento, afirma la verdad de un enunciado. Para Heidegger (1971) la comprobación sólo es posible por un modo de ser de la entidad (del objeto de estudio) que denomina como “ser descubierto”; este “ser descubierto” del objeto de estudio muestra a la entidad biológica como es en sí misma (p. 239). En este sentido se puede decir que la concordancia es mostrar la identidad del objeto de

---

<sup>5</sup> La propuesta de Deol que propone un ratón con fenotipo de sordera tuvo origen en observaciones empíricas, él mismo lo narra en dicho artículo: «*coincidentalmente* algunos de estos organismos [de la cepa *ct*] presentan comportamientos similares a los vistos en ratones con sordera» (Deol, 1956). Es importante destacar la diferencia entre entre “contexto de descubrimiento” y “contexto de justificación”, en este caso la justificación del descubrimiento estaba fuera de lo común de acuerdo al marco de referencia establecido, pues únicamente se tenía registro previo de ratones con síndromes que tenían a sordera como una característica entre muchas otras.

estudio de acuerdo a lo que ya es sabido; específicamente, lo hará por medio de su utilidad. Esto nos lleva a entender que la utilidad no es una concepción subjetiva de aplicar un conocimiento a algo, sino que dicha utilidad es un modo de existir de una entidad biológica, pero no es que sea útil en el sentido de tener un fin determinado o que esté confinado a su mera existencia. Más bien, un útil sólo es posible si está en ciertas relaciones o «referencias», que no son algo ajeno a él, sino que lo van a constituir como útil, como lo que es. Para explicar este modo de existir, tomaré un ejemplo muy usado por Heidegger: el martillar.

El martillo no es un ente al que sólo lo observemos o «dirijamos la vista» teóricamente, acaso lo tomamos *para* martillar un clavo que sostendrá un adorno en la pared y dicho adorno *es para* decorar una habitación de lectura, y esta habitación *es para* generar una mayor comodidad al momento de escribir —se podría decir que el martillo *es para* obrar en general. Así, en el constante uso del martillo ya no se le contempla, sino que se hace uso de él en la cotidianidad “para”; de este modo, en el *servir para* del martillo se encuentra el *ser* del adorno, la habitación y la comodidad: esta utilidad del martillo sólo tiene sentido en relación a todas las “referencias” del mundo en el que se encuentra. Ahora bien, este ejemplo del martillo señala que los entes muestran su utilidad mediante un “estado de abierto” donde se establecen sus posibles usos para un marco de referencia. Por tanto, si tomamos en cuenta la verdad como una adecuación, la podemos denominar como una verdad del útil, la cual está en relación a su mero uso para un marco de referencia particular.

De igual manera se puede entender una investigación científica, como es el caso del ratón *deafness* o *Beethoven*. Este se vuelve útil ya que *sirve para* comprender la sordera desde su materialidad y con la propuesta metodológica se pretende obtener evidencia que, junto al marco referencia, explique la sordera. De hecho, esta utilidad permite que el útil pueda ser recogido y repetido cuantas veces sea necesario y siempre exprese la misma condición, es decir, la utilidad permite que el ratón *dn* o *Bth* siempre expresen el ser sordo. En este sentido, se propone que la validez de una metodología científica tiene que procurar este modo de ser (útil) del fenómeno biológico. No obstante, este modo de ser es posible si y sólo si existe un “estado de abierto”, el cual es la posibilidad existencial del fenómeno biológico (sea el modelo animal o el gen causante) para ser conocido o «descubierto». Por lo tanto, en respuesta a la pregunta por la adecuación, en *El ser y el tiempo* (1971), se señala que «La comprobación no entraña una concordancia del conocer y el objeto, ni menos de lo psíquico con lo físico, pero tampoco entre “contenidos de conciencia” unos con otros [...] *Verificación* significa: *mostrarse los entes en su identidad*» (p.239). Dicho en otras palabras,

cuando la investigación científica afirma una concordancia entre el marco de referencia de la sordera y el ratón sordo, se toma como un conocimiento verdadero porque las evidencias muestran efectivamente la identidad de este fenómeno biológico respecto a su utilidad en torno al marco de referencia. Así pues, la metodología científica sostendrá cómo son dados estos fenómenos biológicos (los ratones *dn o Bth* muestran tener un fenotipo de pérdida auditiva parecido al acontecido en humanos) en su “ser descubierto”, así como su utilidad para que este ratón continúe siendo útil para el estudio científico de la sordera; concluyendo en mostrar un conocimiento «objetivo» de la sordera a partir de la adecuación de lo sabido con lo que *es*.

Este conocimiento «objetivo» es un obrar que le da sentido a la utilidad de los ratones *dn o Bth*, pues estos modelos se someten a experimentación para mostrar que algo de la fisiopatología de la sordera se adecua con lo expuesto en la teoría (en relación al material genético de la sordera). Particularmente, entender la verdad como *veritas* no resulta problemático si se sostiene una postura filosófica como el realismo científico, ya que el ratón sordo estaría mostrando a la sordera tal y como es; pero cabe recordar que en términos heideggerianos se propone una relación existencial con el mundo, esto es, observar la sordera mediante la *utilidad* de los ratones *dn o Bth* [*res*] y el marco teórico [*intellectus*] que explica el ser sordo como una enfermedad hereditaria. Sin embargo, quedar conforme con esta definición de la verdad sería acabar con el análisis existencial de la ciencia propuesto por Heidegger. Por el contrario, si proseguimos el entendimiento de la verdad (el “ser verdadera”) de la proposición como “ser descubridora”, entonces sabremos que la verdad no tiene en absoluto una estructura de concordancia. Como lo señala el filósofo alemán, «no es la proposición el “lugar” primario de la verdad, sino a la inversa». (Heidegger, 1971, p. 247) Por esto, ahora se dará paso a explicar la relación entre el concepto de verdad y la existencia, mostrando el modo originario de la verdad: *alétheia*.

## 2. Verdad y existencia

Heidegger expresa que definir la verdad no es sacudirse la tradición, sino el apropiársela originalmente. De manera que en este trabajo no se pretende discutir este concepto a partir de la comparación con teorías de la verdad. Por el contrario, se pretende desarrollar la verdad como eje central para la construcción de hechos científicos en mira de la investigación científica en edición genética y sus futuras posibilidades de aplicación clínica.

En la sección *Veritas y ciencia* se ha mostrado que algunos conceptos heideggerianos permiten distinguir algunos modos de existir radicalmente distintos dentro del establecimiento de un modelo animal. Se ha señalado que la adecuación es en realidad una consecuencia de dicho establecimiento existencial, pero no lo toma en cuenta porque se presupone que la verdad está en la adecuación de la «teoría» con lo «real» y no que la adecuación es un fenómeno de la verdad. En especial se ha optado por continuar con un análisis heideggeriano que genera la posibilidad de preguntar por aquella verdad originaria que fundamenta a la adecuación; a este preguntar, se le encuentra una respuesta: *alétheia*. *Alétheia* se traduce como des-ocultamiento, lo no-oculto, lo que significa que la verdad no involucra un juicio sobre un estado del ente y tampoco involucra el conocimiento de un sujeto sobre la cosa; una manera originaria de pensar la verdad es que se encuentra inherente al modo de existir de cada fenómeno biológico.

Para entender lo anterior se propone que cualquier fenómeno biológico, sea el humano como objeto de estudio, un ratón transgénico, gen, ecosistema, todos ellos *están en el mundo* de manera particular. De acuerdo con el pensamiento heideggeriano, *estar en el mundo* es un fenómeno mismo de la existencia porque antes de *ser* se *existe* en el mundo, pero se tiene que entender el mundo no como una totalidad de entidades físicas, acaso *estar en* conlleva un lugar en particular, un modo de ver el mundo que estructura la manera en que se dirige a las cosas. De manera específica se pueden distinguir 3 modos de existir:

- I. *Vorhandenheit*, “ser ante los ojos” o estar ahí delante. Se puede entender que está dado como objeto presente, como si se tratase de un ser que no se relaciona con el mundo más que con su mera existencia.
- II. *Zuhandenheit*, “ser a la mano” o ser útil. Como se ha escrito más arriba, se puede entender el *ser útil* en dependencia a su significatividad (el conjunto de referencias que le dan sentido). No sólo se le observa, se hace uso de este útil.
- III. *Dasein*, ser-ahí. Sería equívoco pensarlo como un sujeto, pues de acuerdo con Heidegger el concepto de sujeto ya es pensado como un objeto presente. En cambio, el *Dasein* que en todo caso somos nosotros mismos preguntando por nuestra existencia, se caracteriza por ser posibilidad. Como señala Paulina Weber (2016) «Que el hombre sea “poder ser”, quiere decir que su modo de ser es el de la posibilidad y no el de la realidad, pues está referido a poder ser».

Lo que lleva a Heidegger a aclarar que:

«Esto no significa que otros tipos de ente no sean reales, sino que sólo significa que en otros entes su forma de ser es radicalmente distinta. Los animales y las plantas viven. Las cosas materiales, la “naturaleza” en un sentido absolutamente determinado, tienen como forma de ser el ser *res*, es decir cosas que están ahí delante, en alemán *Vorhandenheit*; las cosas de uso tienen como forma de ser lo que llamamos su ser-a-la-mano, en alemán *Zuhandenheit*». (Heidegger, 2001, p. 80)

Abordemos estas formas de existir retomando el ejemplo del ratón *Bth*. Un ratón común *está en el mundo*, lo que nos hace pensar que se encuentra determinado a lo que *es*, un ratón u objeto presente. Cotidianamente nos encontramos con ratones (aquellos que sólo hemos visto) como objetos dados en el mundo, desconocemos si tienen alguna enfermedad genética, un desorden fisiológico o algún agente patógeno; si es de interés biológico, sería necesario secuenciar su genoma para determinar a este ratón; pero si no es el caso, lo único que no desconocemos de él es que *está en el mundo* o que existe materialmente. Por otro lado, con el ratón *Bth* no sólo nos percatamos de su existencia, se conoce que tiene sordera a causa de una mutación en el gen *Tmc1*; con esto estamos ante un «hecho», es decir, ante un contenido «objetivo» que abre la posibilidad de poder cuantificar cualquier propiedad del ratón sordo, ya sea conductual, fisiológica o físico-química, pero al final estas propiedades son un contenido «objetivo» de la *sordera* bajo cierto marco de referencia. Dentro de la metodología científica se podría observar la diferencia entre ambos modos de existir: por un lado, el ratón *wild type* está en el mundo y se ocupa para objetivar los resultados respecto a lo conocido. Por otro, el modelo que representa una utilidad para la investigación es el modelo *Bth* ya que hace mostrar el modo de *ser sordo*.

Retomando el *Esquema 1*, la utilidad del ratón *Bth* está determinada por el marco de referencia que está constituido por evidencias anteriores que le brindan significatividad o utilidad, cabe decir que esta significatividad tiene un *horizonte de significado*. Para aclarar este concepto imaginemos que se pretende ocupar el ratón *Bth* para estudiar los genes involucrados en un fenotipo de espina bífida. Inmediatamente, el investigador se rehusaría a gastar tiempo y presupuesto del laboratorio para llevar a cabo una metodología con este objetivo, pues el marco de referencia que le da «sentido» al modelo *Bth* muestra que estos ratones se caracterizan por una mutación en el gen *Tmc1*, cuya expresión se encuentra en las células ciliadas del oído interno una vez formado el aparato auditivo y no en el desarrollo del tubo neural. De modo que el modelo *Bth* no es útil más allá de lo que el *horizonte de*

*significado* le permite. Esto nos expresa un primer problema ante las nociones del realismo científico, pues bajo esta postura se sostendría lo siguiente “la «naturaleza» del ratón *Bth* ya está estructurada, pues tiene una mutación en el *Tmc1*, siendo *inútil* este ratón para el estudio del desarrollo de la espina bífida”. Lo anterior mantiene como presupuesto una estructura predeterminada e independiente del ratón *Bth* con respecto al marco de referencia, pero *¿Qué determina el ser del ratón sordo, su propia naturaleza o el marco de referencia?* Ante este problema, se encuentra una respuesta en *El Ser y el tiempo* (1971):

Los modos de la “sorpresa”, la “impertinencia” y la “insistencia” tienen la función de hacer visible en lo “a la mano” el carácter del “ser ante los ojos” [...] el “ser ante los ojos” que se hace notar está envuelto aún en el “ser a la mano” del útil. (p.87)

Tanto la “inempleabilidad” como la “sorpresa” en una investigación científica provocan que el ratón útil se muestre como “no ser a la mano” o como aquella ilusión de naturaleza estructurada porque la utilidad tiene una razón de ser particular que asume en sí todo por lo que es. En otras palabras, si el investigador ignora el marco de referencias que le dan sentido a la utilidad del ratón *Bth* y se hace un experimento fuera del horizonte de significado, *sólo dejaría que el ratón mostrara un carácter del “ser ante los ojos” (Vorhandenheit) por la misma determinación de su utilidad.* Muy difícilmente dentro de la investigación científica se encuentran objetos de estudio dados en el mundo, pues el sentido de ser algo separado del conocimiento humano es una consecuencia de la “inempleabilidad” del marco de referencia. Y aquí radica la singularidad de Heidegger (2001): «El ente [en este caso el ratón sordo] sólo se nos torna manifiesto porque nos viene desvelada o develada una forma de tales razones determinantes» (p. 86). A lo que refiere es que la entidad biológica se muestra (se des-oculta) de una forma determinada (*útil para el estudio de la sordera*). Lo oculto (el desconocimiento que tenemos del ente) se des-oculta mediante la experiencia y su uso cotidiano. Este cambio de un estado oculto a uno des-oculto es a lo que llamaremos *alétheia*.

Centralizándose al problema de la verdad, se reza que un conocimiento verdadero es real porque existe la adecuación de nuestro conocimiento con lo que la cosa es, pero *alétheia* se distingue de esta manera de entender la verdad porque se encuentra en el modo de existir de la entidad biológica, esto significa que cuando se investiga un fenómeno biológico se *des-oculta* un modo de ser. En este sentido la verdad es una operación negativa, «es un robo, esto significa que el ente ha de empezar siendo arrancado del ocultamiento. Ha de arrancársele, arrebatarle ese ocultamiento» (Heidegger, 2001, p.88). Explicado en el caso del

ratón *deafness*, posteriormente al descubrimiento de fenotipos que «sacudían la cabeza», se realizaron experimentos para determinar la afección de estos ratones con origen en la cepa *curly-tail*. Una vez realizados los test auditivos, de comportamiento, genéticos y estudios histológico de los elementos cocleares, Doyle (1956) emite un juicio respecto al modelo *dn*, en este caso 4 conclusiones sobre su «descubrimiento»:

- 1.- A new recessive gene has been discovered in the mouse which produces deafness without any locomotor disturbances.
2. *df/df* mice are usually deaf from the beginning. However, there were two mice which could hear for some time but became deaf later.
3. The deafness in *df/df* mice is caused by a degeneration of the organ of Corti, the spiral ganglion, and the stria vascularis.
4. The pathology of the cochlea closely resembles that of the shaker-waltzer mutants.

Aclaremos que estas conclusiones no sólo refieren al juicio de la nueva cepa *dn* — producto de la experimentación de Doyle, sino a la *utilidad* del nuevo ratón sordo. Aquella referencia de la sordera en ratones *curly-tail* (*ct*) permanecía oculta en el modelo: por un lado, había un horizonte de significado que delimitaba la significatividad del ratón *ct*, y, por otro, existía otro horizonte de significado que limitaba el fenotipo de sordera como consecuencia de otra enfermedad en ratones. Lo que llevó a Doyle (1956) a explicar desde un inicio la posibilidad de haber «descubierto» un nuevo útil (y no una entidad biológica como tal). Años más adelante se establecería la importancia de la utilidad de este nuevo modelo: permite que la sordera *sea* definida como una alteración en la mecanotransducción de las células ciliadas.

Claramente el objetivo de una investigación científica radica en comprender el *ser sordo* y el ratón útil sólo es un medio para conocer dicho *ser*. Para lograrlo, el proceder científico se define de una manera: *procurar lo útil del ser*, el efecto de esto es que obtienen verdades útiles, las cuales son un desocultamiento del ente, pero en su *ser-a-la-mano* o *servir para*. Aquí radica la crítica al realismo científico: *imponer* estas verdades útiles como verdades del *ser sordo*. Esto no quiere decir que este modo de proceder sea erróneo, el problema radica en tomar los descubrimientos de la investigación científica como un modo de describir la realidad tal y como es, o, en otras palabras, que se defina un modo de existir (*ser sordo*) mediante la utilidad de un referente (en este caso mediante el ratón, de quién sólo se ve su sentido dentro del marco de referencia que lo define). A partir de lo anterior, se puede puntualizar que, desde una perspectiva heideggeriana, aquella verdad instaurada en los

juicios de adecuación entre lo real y lo teórico (verdades útiles) no sólo describen un estado de cosa, más bien muestran un modo de ser de la entidad biológica. Por tanto, la verdad entendida como adecuación resulta *ser un fenómeno del desocultamiento* del fenómeno biológico. El objetivo de la sección siguiente será esclarecer la propuesta originaria de la verdad. Aquella verdad que tome el modo de existir y, sobre todo, se instaure en la entidad biológica y no en el juicio declarado por la investigación científica.

### 3. *Alétheia* y ciencia

Ante la necesidad de una verdad originaria, se desarrollarán cinco puntos que pretenden definir *alétheia* y su relación con el trabajo científico:

1. *Alétheia* no es inherente a los entes o a los juicios que damos de los estados de las cosas.
2. *Alétheia* no es ningún supuesto ideal o teórico, sino un modo de explicar la naturaleza de los llamados «hechos biológicos».
3. *Alétheia* en la ciencia actúa a dos niveles: *Metodológico* y *político-social*.
4. Dado el punto (3), *Alétheia* es un *imponer*, y
5. *Alétheia* es un *acontecimiento*.

*3.1 Alétheia no es inherente a los entes o a los juicios que damos de los estados de las cosas.*

Comúnmente se conjetura el “ser verdadero” como adecuación. Implícitamente se define como *veritas est adequatio rei et intellectus* que, en la investigación científica, se busca mediante la “exactitud” de la representación del objeto de estudio suponiendo que el adecuar un juicio con el estado de cosa asegura un conocimiento verdadero a partir de la corroboración experimental del enunciado con la realidad en sí misma. Sin embargo, en el apartado *verdad y existencia* se ha sostenido que la verdad originaria no refiere a los juicios que se hacen de un estado de la cosa porque los mismos juicios o proposiciones veritativas están sujetas a un fundamento más original, a saber, la existencia. Por un lado, en la propuesta existencial del proceder científico, al plantear que el objeto de estudio está en un “estado de abierto” mediante su configuración como útil y el investigador está en el mundo como “ser descubridor”, se propone que la adecuación es un fenómeno de la verdad originaria y no que la verdad sea un fenómeno del concordar proposiciones de un ente. Para

finalizar el análisis de *veritas* y continuar con la propuesta heideggeriana, falta aclarar cómo las entidades biológicas se proponen como objeto de estudio en la investigación científica para su posterior adecuación. Para esto se encuentra un indicio importante en el trabajo heideggeriano:

La investigación científica destaca y fija los dominios de cosas de una manera ingenua y rudimentaria. El desarrollo del dominio, en sus estructuras fundamentales, lo efectúan ya de cierto modo la precientífica experiencia e interpretación del ser en el que se acota el dominio mismo. Los “conceptos fundamentales” que brotan así, resultan inmediatamente los hilos conductores con que se abre por primera vez de una manera concreta el dominio (Heidegger, 1971, p.19)

La cita anterior señala que al buscar el dominio del objeto de estudio mediante un conocimiento exacto y certero parte de una experiencia precientífica o interpretación del ser que delimitan la naturaleza del objeto de estudio, la cual se expresa en los conceptos fundamentales, pero ¿cómo se definen los *conceptos fundamentales*?

Concretamente, en *El ser y el tiempo* (1971), se definen como «aquellas determinaciones en las cuales se alcanza del dominio de cosas que sirve de base a todos los objetos temáticos de una ciencia una comprensión previa y directiva de toda investigación positiva» (p.20). Es decir, cada ciencia particular va a comenzar su investigación con *conceptos fundamentales* que permitirán su continuo desarrollo, pero esto no significa que los *conceptos fundamentales* describan o coloquen a los objetos de estudio en una realidad separada del humano. Más bien, estos brindan una forma en la que se interpreta el ser de los objetos de estudio. Heidegger (1971) lo expresa de la siguiente manera:

Con la forja de los conceptos fundamentales de la directiva comprensión del ser quedan determinados los hilos conductores de los métodos, la estructura de los conceptos secundarios, la correspondiente posibilidad de verdad y certeza, la forma de fundamentar y probar, el modo de validez y la forma de comunicación. El conjunto de estos factores constituye el pleno concepto existencial de la ciencia. (p. 392)

De otro modo, se puede entender que la determinación de métodos, los marcos de referencia, la validez y la manera en la que se comunique la ciencia tienen su origen en los *conceptos fundamentales*. Asimismo, se hace énfasis en que estos posibilitan la emergencia de verdad y certeza de los mismos conceptos que fundamentan aquella ciencia particular mediante el constante procurar de la utilidad de los objetos de estudio. Proseguir por este

entendimiento de la verdad nos llevará a entenderla como una adecuación entre la teoría científica y la cosa en sí. A este respecto, Weber (2016) escribe «¿no acaso reducir la verdad a ese hecho es conformarse con una verdad que es tal sólo por el hecho de comprobarse? Esta parecería ser una especie de ‘verdad notarial’ [verdad útil], en la cual todo lo que se nos dice es que una cosa coincide en efecto con lo que se dice de ella» (p.98). Esto refiere a que la verdad útil, la adecuación como fenómeno de la verdad establecida en la investigación científica requiere de la *proyección* de su dominio del objeto de estudio, y dicho dominio se encuentra estructurado por una comprensión previa del fenómeno de interés.

En pocas palabras, la *proyección* de conceptos fundamentales es hacer objeto de estudio a un fenómeno biológico, determinarlo de cierta manera para poder conocerlo; este proceso de «hacer objeto» es a lo que Heidegger denominaría como objetivación. El «hacer objeto» ya presupone una metafísica de la presencia, un modo de proceder y un entendimiento de la verdad como adecuación —lo cual se mostrará a detalle en la siguiente sección. Sería incoherente proseguir el análisis que se desarrolla en este trabajo ocupando la verdad científica que está fundada en *conceptos fundamentales*, pues se concluiría que la verdad efectivamente es la adecuación de *conceptos fundamentales* con la realidad. Por el contrario, para evitar esta conclusión se tomará la ciencia entendida como un modo de ver la realidad mediante la configuración existencial propuesta en la sección *verdad y existencia*, en contraste a tomarla como un conjunto de proposiciones que esperan describir la realidad tal y como es. Esto nos llevará a ver que *alétheia* no es un concepto ideal o teórico, sino un eje central para la construcción de hechos biológicos. La propuesta heideggeriana señalaría que *alétheia* es algo que le conviene a la entidad biológica, pero de ninguna manera pertenece al concepto de las propiedades del objeto de estudio que tenemos ahí delante. Para llegar a esto es necesario aclarar que la configuración existencial que se hace en las ciencias parte de una definición de la ciencia como teoría de la realidad.

*3.2 Alétheia no es ningún supuesto ideal o teórico, sino un modo de explicar la naturaleza de los llamados «hechos biológicos».*

Es imposible negar la importancia de la ciencia hoy en día. Hasta aquellas personas que no están relacionadas directamente con ella, caminan sobre su conocimiento. Por ejemplo, en las industrias se espera “aplicar” conocimientos científicos que aumenten la productividad de algún proceso o disminuyan costos, en la economía de un país se pueden generar nuevos mercados mediante el desarrollo tecnológico fundado en el conocimiento

científico. Sin embargo, la ciencia no es solamente un producto de la racionalidad humana, es un modo de ver la realidad, de relacionarse con el mundo. Como escribe Heidegger (1971) «Las plantas del botánico no son flores del camino, el “origen” geográfico de un río no es la fuente soterraña» (p.84). Esto no significa que se vea a la realidad teóricamente, como sólo un dirigir la vista hacia los objetos de estudio; por el contrario, la investigación científica estudia un fenómeno configurando su existencia mediante el significado de utilidad para un marco de referencia. Esto nos da la oportunidad de pensar la ciencia desde otros aspectos ajenos al conocimiento humano. Claro, sería controvertido pensar en una “esencia” de la ciencia ya que sus resultados, sus productos, han diversificado el trabajo científico. Empero, la ciencia se puede entender como la teoría de lo real. Aclarar esta afirmación junto con el uso de *alétheia* nos permitirá denotar que la verdad no es un supuesto ideal o teórico, sino que configura ante todo los hechos científicos.

Sin someterse al análisis etimológico que hace Heidegger en *Ciencia y meditación* (2003a) al preguntarse por la realidad y la teoría escribe lo siguiente:

Lo “real” en el sentido de lo efectivo se configura en contraposición a lo que no tiene una posición firme y que es concebido como simple apariencia o mera opinión. Más, incluso en esta significación múltiplemente transformada, lo real contiene todavía, aunque ahora menos o de otra manera, el rasgo fundamental, primigeniamente surgido, de lo presente, a saber, lo que se expone desde sí mismo. (p.158)

En otras palabras, lo que pretende la ciencia con respecto a la realidad es mantener lo presente en estado de “seguro”, es decir que sea algo *constante* y no algo como una mera apariencia u opinión de lo cual no estamos seguros volver a obtener. De esta manera lo real se muestra como *objeto*, que será particular a cada investigación científica. Si retomamos a los ratones sordos, estos modelos se muestran como útil, es decir como una presencia de la cual estamos seguros será constante que presenten el *ser sordos*. Por otra parte, la sordera también sostiene la constante seguridad del presentarse como objeto, como algo dado por la teoría cimentada en los conceptos fundamentales y la evidencia que la significa. Pues al ser definida la sordera como una mutación genética y sostener al genoma como realidad y medida de la enfermedad, se asegura a la sordera como una enfermedad genética, es decir, un objeto de estudio. Ahora bien,

la teoría es la contemplación de lo real [...] la *Theorie* como *Betrachtung* [contemplación] sería el reelaborar ajustador y asegurador de lo real[...] la ciencia

moderna es en cuanto teoría, en el sentido de con-templación, una reelaboración inquietante e interventora de lo real. (Heidegger, 2003a, p.163)

Siguiendo este pasaje, la teoría no es sólo una representación ideal que pretende describir la realidad. Se defiende que las teorías científicas actúan como *un contemplar la realidad* al delimitar el marco de referencia de algún fenómeno de estudio, lo que asegura un modo de la realidad previamente propuesto. Asimismo lo concluye Heidegger,

Lo real es lo presente *autoproducente*. Entretanto, éste se muestra modernamente de modo que su presencia llega a estar en la objetividad. A este imperar objetivador de la presencia corresponde a la ciencia en tanto que ella, por su parte y a propósito, en cuanto teoría, provoca lo real hacia su objetividad. *La ciencia pone lo real*. Lo pone de manera tal que se presente lo real en cada caso como efecto, a saber, de apreciables consecuencias de determinadas causas [...] *Lo real es asegurado en su objetividad*. De esto resultan *campos de objetos*, a cada uno de los cuales puede ajustar el tratar científico y según su manera. (Heidegger, 2003a, p.163).

Estamos hablando, pues, de que en los diversos aspectos en los que cumple un papel determinante, la ciencia se responde así misma; determina, antes de experimentar, lo que quiere conocer. Es la característica fundamental de la ciencia ante lo real: lo *autoproducente*<sup>6</sup>, esto significa que el conocimiento científico declara lo que es real dentro de su marco de referencia para posteriormente ajustar su conocimiento de manera que se aproxime al fenómeno biológico.

Así pues, los *conceptos fundamentales* cimentan una ontología a partir del marco de referencia, pues hemos destacado anteriormente que éste da sentido al fenómeno biológico de interés como útil. Dicho fenómeno será entendido como objeto y será reelaborado hasta que concuerde de manera normativa y objetiva con lo que se sostiene ser una contemplación de lo real. Pero no se trata de explicar los *conceptos fundamentales* como un ideal dentro de la investigación científica, ya que se puede observar implícitamente su presencia en la constante

---

<sup>6</sup> Para describir esta relación *autoproducente*, Glazebrook (2000) escribe «las ciencias son positivas en el sentido de que postulan su ámbito de objetos en una ontología regional. La *ontología regional* es la determinación del área temática de una ciencia mediante la proyección de lo que Heidegger llama, en *Ser y Tiempo*, “conceptos fundamentales”. Al proyectar un concepto fundamental, el científico establece un reino de posibles objetos de investigación, un mundo.» (p.15). Lo que significa que si coloca una ontología regional donde los objetos toman sentido como objetos, se produce un conjunto de referencias que le brindan dicho sentido.

definición de su objeto de estudio. La sección *Un sistema inmune* de esta tesis será adecuada para explicar esto último, ver la *Tabla 2*.

Acontecimiento	Componentes de la investigación científica	Explicación de configuración existencial
<p>1987. Una secuencia repetida, con función biológica desconocida, es identificada cerca del codón de término del gen <i>iap</i> en <i>E. coli</i>.</p>	<p>El <i>concepto fundamental</i> que posibilita el marco de referencia de esta investigación es mantener el genoma como realidad, es decir, como algo constante en los organismos.</p> <p>El marco de referencia desarrollado en la investigación de Ishino consiste en explicar el gen <i>iap</i> como responsable de la producción de la isoenzima fosfatasa alcalina. Esto posibilita dos fenómenos biológicos con un modo de existir distinto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gen <i>iap</i> de <i>E. coli</i>, es un útil (zuhause) que servirá para explicar la producción de fosfato inorgánico de esta bacteria.</li> <li>• Una secuencia próxima al gen <i>iap</i> en <i>E. coli</i> que está presente (vorhanden).</li> </ul>	<p>La relevancia de esta investigación es que la «naturaleza» de <i>E. coli</i> parece mostrar un fenómeno biológico desconocido, es la “sorpresa” lo que lleva a los investigadores a notar una secuencia repetitiva ajena al gen <i>iap</i>. Esta secuencia repetitiva se muestra como “no ser a la mano”. Lo que inmediatamente obliga a los investigadores a explicar, mediante el marco de referencia del gen <i>iap</i>, una razón particular para este nuevo fenómeno biológico, “lo ponen a prueba” con un marco de referencia ajeno a su investigación (se propone que puede ser una secuencia REP), pero no se encontró homología a las secuencias REP. Ahora, es la “inempleabilidad” de estas secuencias lo que motiva a una mayor investigación. El desconocimiento del significado biológico de dichas secuencias provoca que estas se vuelvan un posible objeto de estudio.</p>
<p>1991-1995. Se encuentra la misma secuencia en bacterias Gram-positivas y dos arqueas.</p>	<p>En ese momento histórico se requiere establecer a dichas secuencias repetidas desconocidas como un <i>objeto de estudio</i>. Por tanto, se requiere de una definición y delimitación de significado de dicho fenómeno biológico. No existe ningún marco de referencia que lo explique, por tanto, se buscará elaborar uno mediante el descubrimiento de funciones biológicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En 1991 se propone que las secuencias repetidas sirven para la regulación de la expresión génica en bacterias.</li> <li>• En 1995 se propone un término útil para referirse a las secuencias repetidas: TREPs.</li> </ul> <p>En pocas palabras, se pretende establecer <i>conceptos secundarios</i>, los cuales partirán del concepto fundamental antes mencionado.</p>	<p>Para lograr que este fenómeno biológico sea un objeto de estudio, se requiere su constante presencia. En este sentido, el trabajo posterior al descubrimiento fue tener que demostrar que, de hecho, es un fenómeno presente en la realidad (las secuencias se encuentran en otros organismos: gram-positivas y arqueas), para lograrlo se necesita ajustar este fenómeno a un marco de referencia que defina adecuadamente y permita el surgimiento de un horizonte de significado que lo <i>desoculte</i> de un “no ser a la mano” a ser útil, para esto requiere establecer referencias que le den sentido. Se proponen diversas referencias (funciones biológicas) para estas secuencias, pero aún no se demuestran debido a que podría tratarse de secuencias ya conocidas en la regulación de la expresión génica. En otras palabras, tenía que definirse claramente como un <i>objeto</i>.</p>

<p><b>2000.</b> <i>Se expanden las características de este objeto anteriormente desconocido y se propone un nuevo término que haga referencia a estas secuencias.</i></p>	<p>Se define concretamente a estas secuencias como SRSRs para distinguirlas de otro tipo de secuencias:</p> <p>Son cortas, parcialmente palindrómicas, están espaciadas por secuencias de 20±58 pb, son secuencias conservadas debido a que se observa en una gran cantidad de arqueas y bacterias.</p>	<p>Debido a que son secuencias conservadas en diversos linajes de bacterias y arqueas se reafirma su presencia. Una vez bien definido el <i>objeto</i> de estudio, se pretende establecer un marco de referencia que le de sentido biológico a las secuencias SRSRs. La ciencia ha de buscar lo real de estas secuencias en relación a un horizonte de significado. Se busca que la materia signifique y que el significado esté hecho de materia.</p>
<p><b>2002-2006.</b> <i>Se propone un nuevo nombre para estas secuencias y el límite del horizonte de significado.</i></p>	<p>En 2002 se propone el acrónimo CRISPR ya que este refleja de manera útil los rasgos característicos de las secuencias de interés.</p> <p>Se «descubren» los genes de las endonucleasas <i>Cas</i> asociados a CRISPR.</p> <p>En 2006 se demuestra que las secuencias espaciadoras (que separan a cada conjunto de secuencias repetidas) corresponden a genes virales.</p>	<p>Es clara la reacción científica ante el descubrimiento de los genes <i>Cas</i> asociados a CRISPR, fue el comienzo de una imagen real —señala Singh. La secuencia CRISPR se ha vuelto un útil con referencia a los genes <i>Cas</i>, lo que provoca que el horizonte de significado permita nuevas referencias posibles: un posible sistema regulador de DNA (Mojica et al.) o, como «descubrirían» Barrangou y colaboradores: un mecanismo de defensa contra bacteriófagos. Consiguientemente, se requiere de una explicación profunda de esta relación entre CRISPR y los genes <i>Cas</i> mediante el establecimiento de un modelo útil que explique «la realidad» de este fenómeno biológico.</p>
<p><b>2007-2012.</b> <i>Barrangou et al. proponen un horizonte de significado de CRISPR.</i></p>	<p>La relación entre las secuencias espaciadoras y su alta similitud a DNA viral fundamenta la propuesta de ver al sistema CRISPR/<i>Cas</i> como un mecanismo de defensa contra fagos. Este marco de referencia tiene algunas características del sistema CRISPR/<i>Cas</i>: es un sistema de corte de DNA preciso y efectivo. Dichas características útiles muestran sentido para otro marco de referencia: la edición genómica.</p> <p>El marco de referencia de la edición genómica se concentra en la utilidad de los mecanismos biológicos para cortar de manera específica y precisa la cadena de DNA objetivo; CRISPR contiene dichas características.</p>	<p>Cabe señalar que la construcción del sentido de la secuencia CRISPR es la generación de una ontología regional, es decir, existe una cadena de significados que explican y definen a CRISPR como un sistema inmune de bacterias. Particularmente, esta ontología es regional porque no pretende discutir el entendimiento del genoma como realidad, sino que parte de este conocimiento para fundamentar la utilidad de CRISPR por su precisión al reconocer secuencias virales y realizar un corte efectivo del DNA viral mediante las endonucleasas <i>Cas</i>. Dicha utilidad de ambos fenómenos biológicos (CRISPR y <i>Cas</i>) es lo que permite que sean un excelente candidato para introducirse al marco de referencia de la edición genómica.</p>

Tabla 2. Interpretación de los conceptos fundamentales y configuración existencial en el establecimiento de CRISPR como sistema inmunológico.

En la *Tabla 2* se propone una interpretación del establecimiento de CRISPR como sistema inmune procurando la utilidad, la objetividad y su relación con el marco de referencia y la realidad. Se podría resumir que la búsqueda de la supuesta «naturaleza» de CRISPR, en realidad es una búsqueda por establecer la utilidad de los fenómenos biológicos, dicha utilidad está estructurada por *conceptos fundamentales* que proyectan al fenómeno biológico de manera que delimitan al objeto de estudio. Es decir, se da sentido a sus posibilidades, ya sea definiendo al fenómeno biológico como TREPs, SRSRs o CRISPR; *es la utilidad lo que define sus posibilidades como objeto*. Aquí radica otra diferencia entre el análisis heideggeriano de la ciencia y el realismo científico: es la *utilidad* del fenómeno biológico lo que se busca en una investigación científica, no una realidad estructurada ajena al conocimiento científico. ¿Cómo se puede observar esta propuesta?, mediante el marco de referencia<sup>7</sup>.

En el capítulo anterior se desarrolló la historia de la edición genómica para argumentar la constante búsqueda de tres características de los sistemas de edición: la *efectividad, precisión y seguridad*. En otras palabras, el capítulo anterior es el marco de referencia de la edición genómica que proyecta el fenómeno biológico CRISPR como un hecho biológico. Lo que falta describir puntualmente es la pregunta por *alétheia* y su relación en el establecimiento de hechos científicos. Partamos por definir el camino a seguir: anteriormente se indicó que no se tomarán únicamente los conceptos fundamentales, en su lugar se tomará la configuración de existencia. ¿Cómo el trabajo científico mantiene siempre develada una verdad útil del objeto de estudio que permite construir hechos científicos? Con lo expuesto anteriormente queda parcialmente respondida, pues la biología como ciencia procura a los fenómenos biológicos al «hacer objeto» y demostrar su significatividad mediante referencias. Continuando con el caso del ratón modelo, el ratón *dn* o *Bth* se encuentra en el mundo como un útil porque tiene una razón de ser fundada en un marco de referencia, lo que supone ya un entendimiento del *ser-sordo*. A pesar de esto, la investigación científica presupone que el ratón al estar dado en el mundo, *se muestra* como un hecho ajeno

---

<sup>7</sup> Un interesante ejemplo de ésto se materializa en el trabajo de Stuart Blume (2010), quien hace una arqueología de la invención médica que prometía erradicar la sordera en el siglo XX: el implante coclear. Y lo que parecía tener únicamente un fundamento objetivo, en realidad devela diversas articulaciones geopolíticas entre laboratorios de investigación, al mismo tiempo que destaca las distintas estrategias que se usaron para conseguir financiaciones, prestigio y voluntarios, la razón era conseguir una solución a la sordera. En relación a la propuesta aquí vertida sobre la utilidad, en la obra de Blume se puede observar que el conocimiento científico, al enfrentarse a los distintos actores sociales que veían un peligro de etnocidio en el implante coclear, ocuparon una estrategia mediática para globalizar el implante coclear como una solución ante éste problema que únicamente tiene sentido en el marco de referencia científico.

al conocimiento científico debido a que se desconoce el devenir sordo del ratón y la sordera como tal. Por tanto, es necesario explicar la comprensión del término *hecho*.

Es común pensar que un hecho científico está entrelazado a una estructura dada en la realidad, de modo que nuestra experiencia permite conocer o acercarse a cómo es en realidad. Sin embargo, el análisis heideggeriano contra la ruptura metafísica propone que ya estamos proyectados en el mundo, «yo soy en el mundo» (Heidegger, 1971, p.232); esto es, no somos carentes de un mundo exterior y el mundo no es algo ahí delante para ser conocido, sin embargo, es necesario hacer una distinción en la relación que guarda el hecho con respecto a la realidad. El filósofo alemán señala «“Realidad” es, en cuanto término ontológico, algo que se refiere a los entes intramundanos. Si sirve para designar esta forma de ser en general, entonces funcionan el “ser a la mano” [útil] y el “ser ante los ojos” [naturaleza] como modos de la realidad» (Heidegger, 1971, p.232). Esto abre la posibilidad de entender a la realidad en términos de un rasgo emergente de los marcos de referencia que traten explicar, mostrar o exponer a los fenómenos biológicos como algo presente mediante su significado. Pero si la realidad es una estructura emergente de los marcos de referencia y no sólo de los fenómenos biológicos como tal, ¿qué sucede con la supuesta «naturaleza» estructurada de los fenómenos biológicos?, prosigue Heidegger «la naturaleza (*physis*, lo real) no es abarcable por cuanto la objetividad en cuanto tal impide que su correspondiente concebir y asegurar nunca pueda disponer de la plenitud esencial de la naturaleza» (Heidegger, 2003a, p.170). Lo anterior pretende señalar que al momento de «hacer objeto» al fenómeno biológico, la naturaleza se vuelve inabarcable debido a la apertura y establecimiento de conceptos fundamentales y su posterior *proyección*.

Dicha *proyección* se puede definir como la posibilidad de hacer mostrar objetos, implícitamente en este trabajo se ha ocupado como análogo el término *horizonte de significados* cuya extensión se encuentra definida por marcos de referencia, instrumentos y métodos; pero también se puede desplegar a cuestiones ajenas al proceder científico: políticas, ambiciones industriales, intenciones económicas que serán particulares en cada caso. Todos estos actores definirán el horizonte que da *sentido* a un fenómeno biológico. Al conjunto de referencias que dan sentido a un fenómeno como objeto Heidegger (1971) lo define como *tematización*. «La tematización tiene por meta dejar en franquía (libertad) los entes que hacen frente dentro del mundo, de tal forma que puedan ser “yectos” frente a un puro descubrir, es decir, volverse “ob-jetos”. La tematización objetiva.» (p.392) Dicho de otra manera, la *tematización* proyecta bajo la libertad (poder ser, posibilidad) a los fenómenos

biológicos de interés, esta posibilidad permite que se muestren al conocimiento científico como “objetivos”, lo que procura que se den en el “ser verdadero”, y, por ende, sea un conocimiento verdadero toda existencia develada por la investigación científica.

De acuerdo con lo anterior, se propone que los «hechos científicos biológicos» o simplemente «hechos biológicos» están *codeterminados* a la *tematización* fundada por los *conceptos fundamentales* de cada ciencia y cada horizonte de significado, para ello es importante retomar la propuesta heideggeriana sobre la realidad ya que permite exponer dos puntos: no es posible referirnos al hecho biológico como una realidad estructurada ajena al conocimiento científico, pues sostendría la disociación metafísica criticada anteriormente; en cambio, bajo la lupa heideggeriana el humano también está en esa realidad; y particularmente el papel que cumple el conocimiento científico es generar conocimiento a partir de una precomprensión respecto al fenómeno del mundo para comprenderse a sí mismo en el mundo<sup>8</sup>. Por otro lado, si con este término nos referimos a aquella naturaleza inherente de cada fenómeno biológico, no se tiene que pasar por alto que todo proceder científico al «hacer objeto» se funda a sí mismo una ontología regional al proponer lo que es real. Por ello decimos que los hechos biológicos están *codeterminados*. Estas dos propuestas hacen frente a la discusión en torno al realismo científico con una tesis como consecuencia: *los hechos son inabarcables para la ciencia porque ésta es un modo de ver la realidad y no la realidad en sí misma*.

Para esclarecer y robustecer la propuesta de la *codeterminación* de los hechos se brindará apoyo de un breve ensayo del historiador Hans-Jörg Rheinberger (2011) titulado *Infra-experimentality: from traces to data, from data to patterning facts*. Ensayo cuya propuesta es análoga a la expuesta en esta tesis. Dicho ensayo comienza postulando un extraño giro en el significado de las palabras *dato* y *hecho*: el sentido original de ambas palabras son *algo dado* y *algo hecho* (en el sentido de ser fabricado) respectivamente; hoy, mediante el discurso científico moderno parece que los datos son algo fabricado y los hechos algo dado. Ante este intercambio del significado, Rheinberger busca entender la producción de conocimiento dentro de un mundo que se encuentra por debajo del trabajo experimental y que parece actuar como interfaz entre el conocimiento científico y los objetos de interés: las tecnologías. Señala, «It seeks to grasp and expose those moments —chains of events— in

---

<sup>8</sup> La precomprensión no refiere necesariamente a un conocimiento científico previo, también se toman experiencias que el humano toma por supuesta. Tal como esta tesis pretende plantear, la investigación científica ya tiene una precomprensión de la sordera como una enfermedad que tiene que ser curada.

which matter is made to mean and scientific meaning is made to matter» (p.337). Esto se puede entender como si las tecnologías mostraran un significado de la materia, pues ésta no sólo se compone de moléculas, también de significado. Tal actividad de exteriorizar un significado se entiende como un gesto particular de las ciencias modernas: hacer visible lo inobservable, de alguna manera lo real tiene que mostrar su existencia y esto es posible gracias al desarrollo de tecnologías. Siguiendo a Heidegger, Rheinberger aclara que este gesto se puede entender como un momento tecno-epistémico en el centro de la producción moderna de conocimiento, pues la verdad del Ser se reduce a su representación y entre más definida sea la representación se encuentra más cerca del Ser. No obstante, esta es la crítica heideggeriana a la metafísica de la presencia que se colocó en un inicio. En cambio, la propuesta inscrita en este ensayo es un intento por superar ese entendimiento del trabajo científico, pues al aclarar que lo real, al ser característica emergente de la materia, se expone mediante el significado. Esto requiere de una interpretación de los experimentos de laboratorio como custodios del significado, y para entender ese flujo de significados, se propone el concepto de *trazo* como mediador.

En pocas palabras, dejando la noción de representación-presencia del objeto de estudio que se presume en la precisión científica, los trazos son elementos que resultan de la intervención o interacción de la experimentación con la materia. Para lograr que el resultado de alguna manera sea significativo se requiere de manipular la materia a manera de comprimir, dilatar, acelerar o ralentizarla, actitudes señaladas por el historiador. En este sentido, el control de la materia son instrucciones de cómo los trazos tienen que ordenarse en un conjunto de datos para generar patrones precisos que se denominan «hechos». Es decir, aquel hecho que parece ser ajeno al conocimiento científico y que está estructurado de manera independiente como sostiene la tesis metafísica del realismo científico (Psillos, 1999), en realidad requiere del establecimiento de datos que tienen origen en los *trazos* dejados por dispositivos experimentales. Esto permite hacer una disociación con respecto a lo ente (que también se traduce como el objeto de estudio científico). No se deberían tomar como una sola entidad que se encuentra fija en la «realidad» o que cuenta con una «naturaleza» determinada; en cambio se toma en cuenta el «hacer objeto» característico de la ciencia y se proponen dos estados del objeto de estudio científico: objeto epistémico y objeto tecnológico, el primero sostiene ser abierto y se encuentra en constante experimentación, pues tiene una inestabilidad que espera incorporarse a un marco de referencia que le brinde una estabilidad o un sentido. Por otra parte, el segundo es aquello que supone una estabilidad

y por tanto es posible hacer que ingrese como un instrumento técnico para analizar «nuevos» objetos epistémicos. Particularmente, en este ensayo se analiza el caso de la técnica conocida en biología molecular como “trazador radioactivo”, donde una vez controlado el decaimiento radioactivo que pudieran causar daños dentro de la célula o en un tejido, los elementos radioactivos son utilizados como «indicadores». Esto generaría un significado inscrito en el objeto epistémico, específicamente en el ensayo se señala el ejemplo de las moléculas de ácido nucleico, las cuales contienen una capacidad de ser visibles mediante la radioactividad. Esta señal radiactiva aún sigue de un modo encriptada para el ojo del experimentador pues directamente no sería observable o significativa, pero mediante el uso de un objeto o dispositivo tecnológico adecuado, el ácido nucleico tiene un discurso que decir sobre su utilidad. En resumen, el significado potencial que carga consigo la molécula mediante la radioactividad sólo puede expresarse como indicador con el instrumento adecuado; más allá de fijar una característica empírica, se sostiene que estos instrumentos tecnológicos hacen visible la materia mediante el signo inherente a las moléculas. Ejemplos de ello se observan en cualquier laboratorio de biología molecular: mapeo de cromosomas, secuenciación genómica, electroforesis, etc. Una vez fijada una característica empírica a una materia se establece como objeto tecnológico, ya que sirve de referencia para estabilizar más objetos epistémicos, o más bien, adquieran significado dentro del marco de referencia adecuado. Una vez obtenidos resultados estables de la experimentación (proceso de ordenación de trazos para significar la materia) —señala Rheinberger, los datos pueden ser *almacenados y recuperados* tantas veces se requiera; apoyando la definición Latouriana de dato como “móviles inmutables”; pues la inmutabilidad del dato es un prerequisite de su movilidad a diversos laboratorios. Sin embargo, veremos que para Heidegger el almacenamiento y constancia del objeto de estudio, pierde un sentido existencial, pues *no queda nada más que pura referencia*.

A manera de conclusión, H. Rheinberger (2011) escribe:

In the age of molecular biology, traces only started to make sense and acquire meaning as data, if one could relate and condense them into an epistemic thing, [...] a possible ‘fact’ in the everyday language of the science. What was looked for was traces that had the potential to become data in the sense described, and that in turn could be used to create data patterns [...] for the sake of a representation of technophenomena. Once stabilized, they would go for scientific facts. [...] Traces are no longer generated and evaluated in the light of possible epistemic phenomena, but

generated and pooled as data ponds and streams in order to help to eventually bring to light patterns that still are beyond horizon [...] *Facts would then appear as stabilized arrangements of data.* (p.345-346)

Aquellos datos los llamamos evidencias, ese estanque de datos lo llamamos marco de referencia, por tanto y de acuerdo con lo propuesto por Rheinberger, aquello que parece un hecho estructurado de manera independiente al conocimiento científico, tiene que recuperar su sentido etimológico mediante su comprensión como *acontecimiento*, es decir, como algo hecho por significados fabricados mediante instrumentos tecnológicos que lo hacen visible. Con todo lo anterior, se proponen tres características de un hecho científico (aunque en este punto la noción de hecho se asemeja más a un acontecimiento que a lo de algo dado):

- Surge a través del intercambio simbólico del trabajo tecnocientífico al conocer y hacer.
- No es universal, por tanto, no es estable. Está en constante interacción con otros registros (significados agregados por marcos de referencia científicos), y valores (significados agregados por agentes de conocimiento).
- Adquiere una multiplicidad de significados a través de *alétheia* que son necesarios tomar en cuenta para concebir adecuadamente el mundo y sus diversas dificultades científicas y extra científicas.

Esta propuesta se demostrará mediante la reinterpretación de nuestro estudio de caso en el último capítulo, donde desarrollaremos la construcción de significados de la tecnología CRISPR/Cas en edición del genoma humano, esperando brindar una respuesta ante la pretensión de aplicarla a personas con sordera. Ahora, una vez definido el hecho científico y su relación con la interpretación de los modos de existir en el trabajo científico se propone discutir el concepto de verdad dentro del intercambio de significado y la configuración existencial. Para esto será necesario proseguir con la definición de *alétheia*, particularmente con la tercera característica.

### *3.3 Alétheia en ciencia actúa a dos niveles: Metodológico y político-social.*

Aclarando un poco lo desarrollado anteriormente. Tanto el punto (3.1) como (3.2) nos indican una característica particular de *alétheia*. Si bien el análisis de *veritas* nos indica que el trabajo científico parte de un supuesto metafísico no aclarado para dar sentido a que la adecuación de la teoría con la realidad asegura un conocimiento verdadero visto en sus

resultados, el primero parte de un análisis heideggeriano de la investigación científica donde rompe con la dicotomía metafísica y se propone un continuo cambio de existencias y significados. La singular interpretación de este trabajo muestra al proceder científico como el mantenimiento de la utilidad de su objeto de estudio, lo que permite que *alétheia* no se muestre en los resultados, sino en el modo de existir del fenómeno biológico. Explicado de otro modo, *alétheia* al no quedarse sólo en los resultados científicos, abre la puerta para analizarse en dos dominios: metodológico y político-social, los cuales serán explicados en este punto. El primer dominio de *alétheia* se ha ido trabajando en los dos puntos anteriores, sólo falta aclarar los rasgos de *veritas* (fenómeno consecuente de *alétheia*) en la metodología científica (re-afirmación, utilidad e imposición). Y el segundo se desarrollará una vez aclarado que la verdad no termina en los resultados.

### 3.3.1 Metodológico:

El trabajo científico, a pesar de ser tan diverso y de estar especializado en cada objeto de estudio, presupone una relación metafísica. Heidegger escribe al respecto en *¿Qué es la metafísica?* (2003b)

En todas las ciencias como tal reina una relación con el mundo que les obliga a buscar a lo ente mismo para convertirlo en objeto de una investigación y de una determinación fundamentadora que varía de acuerdo con el tema y el modo de ser de cada una. En las ciencias —y de acuerdo con la idea de cada una— se cumple una aproximación a lo esencial de todas las cosas. (p. 125)

Entender esta cita es volver al fundamento de toda ciencia, esto es, a pesar de adentrarnos profundamente en cada metodología o cada técnica, al final toda ciencia está en relación con un objeto del mundo. Asimismo, la biología establece su objeto de estudio con un entendimiento particular de lo que *es* vida, la zoología de lo que *es* animal, la biología molecular con lo que *son* las moléculas de los sistemas biológicos, etc. Todo este entendimiento científico tiene la peculiaridad de tomar un fenómeno biológico que *es* en el mundo y volverlo objeto de estudio de una investigación. Esto permite aclarar dos dimensiones que se distinguen por su entendimiento del ser: lo óntico y ontológico; el primer entendimiento sostiene su interés en los entes intramundanos, tal como lo señala Heidegger, lo óntico refiere a todo fenómeno que puede ser conocido empíricamente por su contenido material, como es el caso de una especie biológica, una proteína específica de miocitos,

alguna enfermedad que es causada por un agente patógeno, etc. Por otra parte, lo ontológico refiere al ser del ente intramundano, es decir, lo que *es* un fenómeno biológico, un entendimiento de él por lo que *es* en el mundo y no sólo por su constitución material; se podría pensar que lo ontológico busca las causas de un fenómeno, pero no es así porque las herramientas científicas que tienden a encontrar estas causas, exhortan a hacer visible lo inobservable —recordando la propuesta de Rheinberger; si se desea continuar por este sentido, sería necesario encontrar una causa material, una causa óptica distinta de la ontológica. De hecho, cabe señalar que este es el esfuerzo de esta investigación con respecto a las ciencias biológicas, pues Heidegger asevera que la ciencia está en relación con lo ente de manera óptica, pero su propio análisis ontológico nos hizo develar que la ciencia configura al fenómeno biológico de interés a su mera utilidad.

En esta relación entre las ciencias y los entes, hay algo propio del trabajo científico: todo *modo de proceder* para con el objeto, es cambiado, adecuado, moldeado, dependiendo de la naturaleza del objeto de estudio (como señala Rheinberger: se manipula lo material). Una consecuencia directa de esta relación óptica que tiene la ciencia con el mundo, es que el interés de las propuestas científicas «es sólo lo ente... y nada más; sólo lo ente... y más allá, nada más; únicamente lo ente y por encima de eso, nada más» (Heidegger, 2003b, p.17).

Esto se explica con lo anteriormente mencionado: al fenómeno biológico se le *proyecta* como objeto de estudio, esto posibilita generar conocimiento que puede demostrarse empíricamente, y, por lo tanto, se fundamenta en trabajos previos que puedan generar nuevas preguntas que acerque «más» a lo que son los entes, esto último es argumentado por el modo —general— de proceder de las ciencias. ¿Cuál es este modo de proceder de las ciencias? *La objetivación calculante de lo ente*. En el Epílogo a *¿Qué es la metafísica?* Heidegger (2003b) escribe:

*Como modo de la objetivación calculante de lo ente, es una condición planteada por la propia voluntad de voluntad y mediante la cual ésta se asegura el dominio de su esencia. —prosigue Heidegger. Pero como, no obstante, toda objetivación de lo ente se sume en la procura y aseguramiento de lo ente y a partir de ahí se hace con las posibilidades para su desarrollo, la objetivación se queda detenida en lo ente y lo toma por el ser. (p.48)*

El modo de *objetivación calculante* de la ciencia lo denominaremos *metodología tautológica*, ya que hace uso de *veritas* para mantener y asegurar la utilidad de su objeto de estudio. Particularmente, el fenómeno de *veritas* observado en esta metodología es la

*re-afirmación* del objeto de estudio para mantener su constitución como objeto. Esto lo podemos ver en el caso de CRISPR en la *Tabla 2*. Se mencionó que al «descubrir» unas secuencias próximas al gen *iap* en *E. coli* sin ningún significado biológico, el proceder científico requirió *objetivarlo*, hacer de este fenómeno un objeto dado en el mundo. Una vez establecido como objeto de estudio para un marco de referencia que lo define, la investigación científica requería de mantenerlo como objeto mediante el uso de una *metodología tautológica* que se muestra objetivante y calculante. Esta metodología asume el conocimiento del marco de referencia como verdadero mediante la *re-afirmación* de nuevas propuestas con lo ya establecido. ¿Cómo es esta *re-afirmación*? De dos modos:

*Objetivante*. Al tomar un fenómeno biológico como objeto de estudio, se determina lo que se va a estudiar y a partir de dicha determinación se esperan evidencias que lo «respalden», teniendo esta *re-afirmación* una naturaleza acumulativa. La objetividad es determinante porque establece al fenómeno biológico como presente, esto particularmente permite su manipulación y observación por medio de instrumentos para mostrar una significatividad, pero cabe aclarar que sólo busca el fenómeno biológico en cuanto es objeto. Con respecto a la verdad, Quintana (1996) señala:

la metafísica del sujeto, al reducir el ente al objeto, también convierte a la verdad en certeza trasladándola desde el desocultamiento del Ser a la representación subjetiva [...] la verdad [útil] no tiene su medida en el venir a presencia (desocultamientos) del Ser, sino en la presencia que adquiere el Ser en la representación subjetiva» (p. 95).

Esto explica que las distintas características emergentes del conocimiento científico como lo son “certeza”, “rigurosidad” y “exactitud”, están fundamentadas en el modo objetivante de la representación, ya que estas características brindan lo que más adelante se explicará como “seguro” y “presente” del objeto de estudio.

El segundo modo de la verdad como *re-afirmación* es ser *calculante*. Lo calculante hace referencia a que en la ciencia «todo calcular disuelve lo contable en lo contado, a fin de usarlo para el próximo recuento. El calcular no permite que surja otra cosa más que lo contable» (Heidegger, 2003b, p.55). Es decir, el calcular significa *esperar algo*, contar con que la cosa estará *presente*. No es posible sólo pensar que el calcular refiere a la exactitud matemática, sino que es una actitud de la investigación científica respecto al fenómeno biológico y su utilidad. No se negará la potencialidad del pensamiento matemático y su capacidad de predicción, sino que

“El calcular utiliza de antemano a todo ente como elemento contable y desgasta a lo contado en el recuento. [...] El pesar calculante se constriñe así mismo a dominar todo desde la perspectiva de la coherencia de su proceder. [...] En lugar de calcular con lo ente, contando con lo ente, dicho pensar se prodiga y desgasta en el ser de cara a la verdad del ser.” (Heidegger, 2003b, p.56-57)

Esto significa que el proceder calculante consume al ente en su propia manera de proceder. Así, cuando estamos ante un fenómeno biológico de interés, el primer acercamiento será a partir de un marco de referencia que le dé sentido de investigación a este fenómeno; posteriormente, se abrirá camino a analizar lo que es contable o referente para la teoría y lo que puede ser contado del ente: esta característica de tomar sólo lo contable, es lo que vuelve a un fenómeno biológico en útil. En otras palabras, el ser útil *es* porque *es* contable, se puede diseccionar con instrumentos hasta que muestre un dato preciso para el marco de referencia que él mismo le da sentido de utilidad. Así, el útil asumirá su significatividad en lo contable. En conclusión, de acuerdo con estas dos características, el proceder por medio de la *objetivación calculante*, al ganar objetividad del fenómeno biológico pierde el ser de éste, ya que en cada abstracción la capacidad de interpretación del investigador se dirige a lo calculable, no a lo ente, ni al ser del ente.

Expongamos la metodología tautológica en el caso del ratón sordo. Cuando se hace uso de este útil es para conocer un fenómeno biológico particular, el ser sordo. Esto significa que un modo de ser *es* el motivo de investigación, pero la misma metodología tautológica lo mantiene como objeto para su estudio. Se ha dicho en el *Esquema 1* que se inicia la comprensión científica de la sordera con la hipótesis de William Wild ya que la propone como una enfermedad hereditaria, asumiendo su observación en pedigríes como datos (aquí expresada la actitud calculante) que lo corroboran. Posteriormente, la investigación científica se aclara hasta el desarrollo del modelo *dn* que es la búsqueda de un agente causal material de dicho fenotipo. Esta investigación es una búsqueda por establecer una verdad óptica de la sordera, busca la «verdad del ser», pero se queda detenido en el objeto. En consecuencia, surge una pregunta relevante *¿no es el entendimiento de la sordera como enfermedad sólo un modo de ver el ser sordo y no su ser como tal?* Esto nos permite particularizar la tesis contra el realismo científico —antes mencionada— al trabajo de la edición genómica: el marco de referencia de la edición genómica toma el ser sordo de manera óptica, es decir, sólo toma su entendimiento como objeto y no del ser como tal.

Para seguir sosteniendo la tesis anterior, el análisis de la verdad originaria no puede quedarse en la metodología científica, por ello se propone una segunda dimensión en la que actúa *alétheia*, pues como se ha desarrollado a lo largo de este capítulo, el desocultar de los fenómenos biológicos no refiere a su develamiento mediante la proposición, sino a un develamiento del fenómeno biológico que está en el mundo en cuanto tal, un fenómeno que acaece y es reinterpretado en una situación social-política.

### 3.3.2 Político-social:

Anteriormente se ha dicho que los hechos, particularmente los «hechos biológicos», están *codeterminados* a la tematización fundada por los *conceptos fundamentales* de cada ciencia. Tomemos específicamente la concepción de verdad del objeto de interés que vuelve manifiesta su utilidad en sus contextos para estabilizar un conjunto de datos. Menciona Heidegger (2001):

El hacerse manifiesto el (la verdad del) ente que nos resulta cotidianamente accesible en esa su diversidad, no es un hacerse manifiesto igual, regular o sin diferencias, sino que es muy diverso, dependiendo de la forma de ser del ente que se muestra [...] no tenemos más remedio que detenernos en ella, estudiarla e investigarla. (p. 92)

El hacerse manifiesto un fenómeno biológico no puede quedar reducido a su entendimiento como un objeto, el fenómeno biológico está en el mundo, de manera que se articula de diversas formas. Esta tesis tiene un particular interés por el ser sordo porque justamente éste se torna manifiesto de otras formas que son ajenas a las características científicas de un objeto de estudio. Para aclarar esto se tomará del análisis heideggeriano la estructura existencial *Mit-sein*, que refiere a ser-ahí con otros, es decir, co-existencia.

La co-existencia es un modo de encontrarnos en una realidad simultánea, es la posibilidad de ser con otros, y, por ende, la posibilidad de aprehender una existencia otra. Pero el aprehenderla no significa que tengamos que conocer todo del otro (de esto se distingue al proyecto científico de conocer la realidad mediante teorías), sino que, ante todo, la co-existencia es *ser con*. Es decir, comunidad. Pongámoslo en términos del ser sordo, este al tener existencia como *sordo* es distinto al de un oyente por el modo de estar, de ver, de relacionarse con el mundo, de manera que nunca ocupan el mismo espacio, pero lo comparten. Así, la verdad se encuentra instaurada en compartir dicha experiencia, de modo

que «la verdad es, pues, algo que conviene a la tiza [el *ser sordo*] y que, sin embargo, de ninguna manera pertenece al conjunto de las propiedades de la tiza [ser sordo] que tenemos ahí delante» (Heidegger, 2001, p.113). Así pues, la investigación científica se empeña en obtener verdades sobre el modo del ser sordo mediante su objetivación; pero si su comprensión ya está determinada por la pretensión epistemológica del investigador *¿qué verdad se encuentra oculta en la investigación científica de la sordera? ¿Cuál ha sido la relación que se ha mantenido con el modo de ser sordo que se le ha vuelto un objeto de estudio?* Claramente la respuesta a estas preguntas no requiere de un entendimiento de la verdad útil descubierta por la investigación científica, es decir, no requiere de aquel desocultamiento supuestamente natural. Lo que requiere es observar las respuestas de manera histórica. En palabras de Heidegger,

el desocultamiento no es ninguna determinación esencial de las cosas, es decir, de lo que está-ahí-delante, de lo que hay, de lo *vorhanden*. Por eso no podemos decir: el desocultamiento (la verdad) “pertenece” a lo que está-ahí-delante, sino solamente: el desocultamiento (la verdad) conviene o adviene a lo que está-ahí-delante o puede convenirle o advenirle. (Heidegger, 2001, p.120)

Dicho de otro modo, toda la tematización que circunda a la investigación científica de la sordera muestra la manera en que se mantiene la relación con dicho modo de ser. Esto porque al «descubrir» cualquier característica material de la sordera que presuma ser verdadera, es la verdad que le advendrá al modo de ser sordo en una época específica. De manera que se propone la comprensión de *alétheia* como *acontecimiento*, por esto no hay manera de encontrar un desocultamiento si no se le comprende históricamente.

Esta comprensión histórica es lo que dispone a *alétheia* en el ámbito político, pues en un sentido latouriano, quien al desmembrar la metafísica de la presencia de la investigación histórica de la ciencia, propone que la historicidad más allá de hacer referencia al paso del tiempo de los descubrimientos científicos, refiere a que algo ocurre en el tiempo, ese algo es entendido como la intervención de diversos actores en la existencia de un acontecimiento; o en pocas palabras, la historicidad procura las transformaciones del significado de un acontecimiento (Latour, 2001). Esto cobra sentido si se toma a los descubrimientos empíricos como eventos *codeterminados* por distintos actores que agregan registros y valores tanto epistémicos como morales.

Dentro del estudio de caso de este trabajo, se caracteriza un primer componente: CRISPR/Cas como un objeto epistémico que dentro del marco de referencia de la edición

genómica se reduce a este «sistema inmune» de bacterias a una utilidad como sistema de edición genética, es decir, ahora se muestra como objeto tecnológico para corregir una mutación inscrita en el genoma de manera eficaz, precisa y segura. Esta revolución metodológica también esconde dentro de sí una manera de comprender al humano en el mundo, esto es, el segundo componente: la sordera (que es un modo de ser en el mundo) y que tiene sentido en el marco de referencia de la edición genómica, dentro de este marco la sordera es reducida a su mera utilidad, es decir, a su anomalía genética sin tomar en cuenta su relación con el ambiente o en el sentido heideggeriano: sin tomar en cuenta el *ser con otros*. Habrá que desarrollar la distinción heideggeriana en torno a la configuración de un fenómeno biológico a un objeto tecnológico, para ello habrá que entender el término *Gestell* (imponer).

### 3.4 *Alétheia es un imponer*

El fenómeno de veritas como *re-afirmación* se destacó con un carácter tautológico en las metodologías científicas; en pocas palabras se puede expresar de la siguiente manera: «Fundamenta algo desconocido por medio de algo conocido y, al mismo tiempo, garantiza eso conocido por medio de eso desconocido» (Heidegger, 1998, p.67). Este proceder permite interpretar a un fenómeno biológico como objeto y esto carga consigo una consecuencia más allá de la metodología, como señala el filósofo alemán «La objetividad (obstancia, como lo puesto a lo presente) se transforma en la permanencia conste de los constantes, determinada por los dispuesto-reunidor [Gestell, Ge-stell, im-poner]» (Heidegger, 2003a, p.169), esto significa que esta objetividad asegura lo real como dispuesto cada vez que se muestre —característica de los objetos tecnológicos, estabilizar objetos epistemológicos a partir de estar dispuestos. Dicha reducción objetivante provoca que el fenómeno biológico sea un recurso o almacén, como algo dis-puesto, pero ¿qué significa lo *dis-puesto* en relación a *alétheia*?

En *La pregunta por la técnica* Heidegger (2003c) analiza las cuatro causas aristotélicas y propone que son responsables de traer algo al aparecer. «Le permiten pro-venir a la presencia» (p.119), por tanto, producen (*poiesis*) en el sentido de llevar de lo no-presente a lo presente. Este producir de manera auténtica y originaria es un modo de la *alétheia* porque es un llevar de lo oculto a lo des-oculto. Conjuntamente, el autor de *El ser y el tiempo* afirma que «la técnica moderna es incomparable con todas las anteriores, porque se apoya en la ciencia moderna, natural y exacta». (Heidegger, 2003, p.122) Cabe aclarar que la técnica es

un modo de develar al fenómeno biológico distinto de la metodología científica porque no procede tautológicamente, pues ya no reafirma su objeto de estudio, sino que lo toma como dispuesto. A este develar de la técnica se le denominará un desocultar *provocante*. Esta relación entre la metodología *re-afirmante* de la ciencia y la técnica moderna ya era prevista por Heidegger (2003c):

Cuando el humano investiga y considera, pone la naturaleza como recinto de su concebir, entonces está ya reclamado por un modo del desocultar, que le provoca a considerar la naturaleza como un objeto de investigación, hasta que el objeto desaparece también en lo sin-objeto de lo *constante*, [...] llamamos ahora aquella interpretación *provocante*, que reúne al humano en ella a establecer el desocultamiento como constante, lo *dis-puesto* (das Ges-tell) (p.128-129)

Así, este particular desocultar, lo *dis-puesto provocante* del fenómeno biológico a estudiar se puede entender como una manera de mantener la utilidad del objeto epistémico hasta que este se ve reducido a lo constante (objeto tecnológico). En cuanto a la característica *provocante*, se señala que

El poner, que provoca las energías naturales, es un exigir en un doble sentido. Exige en cuanto abre y expone. Sin embargo, este exigir está supuesto de antemano a lo otro que se exige, esto es, impulsar la utilización mayor que sea posible con el mínimo esfuerzo. (Heidegger, 2003c, p.124)

Para entender las consecuencias del desocultamiento *dispuesto provocante* volvamos con nuestro ratón sordo: el desocultar de este modelo lo podemos entender ahora como apertura de la *sordera* mediante su exposición como *útil* bajo la determinación de ser objeto de estudio. El ratón sordo queda en des-ocultamiento una vez que muestra un trazo o evidencia significativa, de manera que el marco de referencia explica el modo de ser de este ratón como un *útil* mediante previas referencias, pero una vez asentado este ratón sordo como un buen modelo de investigación se configura como *dis-puesto*, es decir, como una entidad constante y siempre ya presente, pues carga consigo un referente que significará si lo someten a experimentación. Específicamente el ratón *dn* y *Bth* permitieron el establecimiento de un agente causal de la enfermedad (se «descubre» una causa materia): se conoce que una anomalía en el genoma, la transversión T→A en el gen *Tmc1*, provoca sordera; sin embargo, dicha anomalía presentada en el cromosoma 19 de ratones sordos necesitaba de un trazo que lo vinculara con la pretensión de entender el ser sordo del humano. Dicho trazo es la homología del gen *Tmc1*, pues señala que este gen causante de la sordera en el ratón también

se encuentra en el genoma humano en una locación 9q13q21; lo que significa que se ha localizado el origen de la sordera en el humano. No hay que olvidar que esta comprensión de la sordera como una mutación del gen *Tmc1*, se concentra en la dimensión de lo óptico y lo toma como el ser sordo por el hecho de mostrarse *constante*. En pocas palabras, se mantiene en la dimensión de lo óptico porque se busca la verdad del Ser en su representación, y no en el ser mismo. Mantenerse en la comprensión óptica del fenómeno de la sordera abre paso a entender de *alétheia* su característica de *imposición*.

Así pues, lo dis-puesto pro-vocante no sólo vela un modo anterior del desocultar, el productor, sino que vela el desocultar en cuanto tal y con él, aquello en lo que el develamiento, esto es, la verdad, acontece apropiadamente. Lo dis-puesto disloca [verstellen] el aparecer y dominar la verdad (Heidegger, 2003c, p-138)

Dado que las tecnologías ocupan el modo de proceder objetivo y certero de la ciencia moderna, hoy en día fungen un papel de posibilidad que se impone como el único modo de ver el ser. Des-ocultar la «naturaleza» de una tecnología depara suministrar energías y explotar la utilidad del ser, de manera que al aplicar dicha tecnología sólo se cuestiona su utilidad al buscar mejorarla con nuevas propuestas y no se cuestiona sobre sí misma. Este es el peligro que se distingue de la técnica, peligro que está presente actualmente<sup>9</sup>, un peligro «de que en todo lo exacto se retraiga lo verdadero. El destino del desocultamiento no es en sí un peligro cualquiera, sino *el* peligro». (Heidegger, 2003c, p. 137).

Este peligro se observa en lo provocante de nuestro estudio de caso. Escudriñemos un poco el marco de referencia de la edición genómica. Se ha planteado que hay tres rasgos específicos que fundamentan una estrategia de edición genómica, la eficacia, precisión y seguridad. Dichos rasgos exigen la mayor utilidad de las tecnologías para realizar un corte preciso, una eficacia al momento de entregar un DNA molde que realice la edición y una seguridad al evitar efectos off-target. ¿Cómo se puede medir este fenómeno de lo provocante de una tecnología? Con la capacidad por cumplir todos los rasgos. Si bien las meganucleasas, ZFNs y TALENs satisfacen cada uno de los rasgos, cada una tiene obstáculos que evitan su aplicación, ver *Tabla 1* del capítulo anterior. En cambio, la tecnología CRISPR/Cas presenta una utilidad imprescindible con un mínimo trabajo al no ocupar dominios de anclaje para

---

<sup>9</sup> Recuperando nuestra tesis en oposición del realismo científico se pretende mostrar que de dicha actitud, de tomar el trabajo científico como el mejor modo de describir la realidad y sólo definir su aplicación con respecto a su utilidad, se observa un riesgo. El riesgo está en tomar estas verdades ópticas de la sordera como verdades del ser sordo y tomar decisiones sólo con verdades útiles.

identificar el gen objetivo, además de no requerir de una reingeniería compleja; de manera que cuenta con una mayor posibilidad de ocupar varios métodos de entrega que permiten evitar daños; lo que justifica su amplia aplicación. Incluso, lo provocante se observa en las nuevas propuestas, los derivados del sistema CRISPR/Cas como lo es la tecnología *prime editing*, que ya no requiere de realizar un corte para generar una edición más efectiva (es decir, presentan mayor utilidad con mínimo trabajo). Por último, veremos más adelante que han existido varias soluciones tecnocientíficas para «curar» o erradicar el ser sordo, dichas soluciones tienen su justificación al disponer que el ser sordo trae consigo dificultades sociales para las personas con dicho fenotipo. Esta justificación permite mostrar lo provocante a un nivel político-social, pues este se expresa en el hecho de «curar» la sordera en el humano. Por un lado, las dificultades sociales de las personas sordas se podrían solucionar al cambiar estructuras sociales promoviendo una mayor inclusión de estas personas a la sociedad en todos ámbitos de los que han sido excluidos. Sin embargo, lo provocante de las tecnologías de edición genómica se muestra al no proponer un cambio estructural de la sociedad sino en aplicar una terapia génica, ya que al editar un genoma de una minoría se requiere de un menor trabajo y asegura erradicar la sordera en la persona.

### 3.5 *Alétheia es un acontecimiento.*

Se ha constatado en este trabajo que la investigación científica-biológica no supone una realidad ajena, sino que la propone con su capacidad de proyectar un objeto de estudio como objeto mediante una previa comprensión, la facultad de develar relaciones de significado mediante la utilidad y una imposición tecnológica que muestra al objeto como dispuesto provocante. En pocas palabras, *la investigación científica pone el ser de su objeto de estudio en la presencia*. Cabe preguntar ¿esta *presencia* tiene un desarrollo? La respuesta se configura desde la tesis que se defiende contra el realismo científico y se observa que, en el *Esquema 1* (el «establecimiento» de un modelo animal) y *Tabla 2* (el «descubrimiento» de CRISPR/Cas), más allá de mirar hacia un progreso (por «acercarse más» a la realidad), se observa un camino por *esenciar* el ser del ratón modelo y de CRISPR/Cas, sólo en la instantaneidad se han retraído como el objeto que son. Es importante distinguir que se habla de un *esenciar* y no de una *esencia* de ambos casos, de manera que no es posible tratarlos en términos de hechos biológicos dados en la realidad, sino en términos de acontecimientos biológicos que dan algo de su ser. En este sentido, cada acontecimiento biológico lo que da es

*alétheia*; pues toda investigación es una configuración de existencias que trazan la subsistencia de una utilidad signficante para un marco de referencia específico.

Lo previamente escrito lleva a pensar que la búsqueda por esenciar cualquier fenómeno biológico no dependerá más que del establecimiento de marcos de referencia, es decir, el desocultar no trata a los acontecimientos como la búsqueda de una naturaleza del fenómeno biológico, sino de su diferencia inesencial, es decir, de la búsqueda de significados de otros marcos de referencia científicos y significados agregados por agentes de conocimiento que no conllevan una experiencia científica, esto es, a todo aquello que nos lleve a preguntar: ¿cómo?, ¿cuándo?, y, ¿por qué? de un acontecimiento biológico. Estos *desocultamientos* del fenómeno biológico trazarán una multiplicidad de rutas para concebirlo adecuadamente y crear nuevos caminos que tengan por objetivo entender lo que se ha propuesto previamente del fenómeno biológico. Pensar sobre aquella verdad científica, no ha de ser buscada como una idea abstracta-ideal que se encuentre en lo material de un fenómeno biológico y se vaya alcanzando con nuevos descubrimientos. Más bien, habría que pensarla con una búsqueda inesencial, que tome las determinaciones científicas de manera concreta.

Ya Heidegger habla al respecto cuando hace una distinción de la verdad en *Introducción a la filosofía* (2001): la verdad científica y pre-científica. El filósofo alemán es muy claro al explicar su postura respecto al trabajo científico:

si la ciencia en general es de alguna manera una forma de verdad, y la verdad, en tanto que desocultamiento, pertenece a lo que podemos considerar estructura o esencia de la existencia o Dasein existente [...] Esto significa: la ciencia no es algo que sólo a posteriori y lateralmente quede referido a la existencia o Dasein humano, tampoco es algo que sólo pueda ser producido por el hombre, sino que, en tanto que una forma de verdad, es una determinación esencial de la existencia o Dasein; *no significa sino una especial forma y manera del ser-en-la-verdad.* (p.169)

La ciencia ha transformado la manera en la que observamos el mundo, incluso lo que significa el mundo y los fenómenos biológicos que se dan en él, conteniendo al humano mismo. Es único el proceder científico al ocupar una *metodología tautológica* y preservar la utilidad de los fenómenos biológicos para conseguir una verdad de dichos objetos de estudio, pero *no es más que un modo particular de exponer verdades sobre fenómenos biológicos.* A lo largo de este capítulo se ha mostrado que la pretensión de la ciencia no es encontrar la

verdad absoluta de las cosas y «cristalizar» sus fenómenos mediante los resultados, más bien, *es asegurar verdades que la misma ciencia propone*, siendo esta una interna posibilidad (de conocer y con ello develar un modo de existencia del objeto de estudio) de la ciencia. Prosigue Heidegger (2001)

la interna posibilidad de la ciencia [...] se funda en la esencia de la verdad en tanto que ingrediente esencial de la constitución de ser de la existencia [...] A la esencia de esta interna posibilidad pertenece el que la ciencia sea a su vez ella misma una libre posibilidad de la existencia o Dasein y, por tanto, *no absolutamente necesaria*. (p.169)

En otras palabras, que la ciencia sea una determinada *posibilidad* de entender los fenómenos biológicos, no requiere necesariamente que sea la única verdad de su existencia. Esto nos permite entender que, aun cuando la mayoría de las existencias hoy en día estén determinadas por la ciencia, no significa que sea el único modo de expresión de estas, pues su existencia ya está dada anteriormente al descubrimiento o determinación científica. Por tanto, si la verdad científica es un modo particular de definir una existencia, deberían hallarse otros modos de verdad. Concretamente Heidegger define una concepción «pre-científica», la cual no es un conocimiento menor al científico, solamente distinto; tampoco lo precientífico refiere al desarrollo antropológico-histórico del conocimiento puesto que estas dos concepciones comparten un mismo momento. Sin embargo, actualmente existe implícitamente una caracterización científica de acontecimientos y es imposible el tener que negar esa concepción científica de la existencia. «Pero esto no significa que estemos irremediablemente abandonados a sus malas consecuencias o que fuese de desear el retorno a una existencia precientífica» (Heidegger, 2001 p.173). Ahondado más en el entendimiento de lo precientífico Heidegger (2001) escribe:

Por existencia precientífica entendemos una existencia cuya verdad (desocultamiento) no viene, en principio, *co-determinada por el conocimiento científico*. Con ello no quiere decirse que tal existencia no disponga de habilidades y conocimientos, al contrario, esa existencia los tiene y, por cierto, de tipo muy original. (p.174-175)

Dado lo anterior se puede encontrar el punto de divergencia entre ambas concepciones:

- > La concepción científica está determinada por los *conceptos fundamentales que dan origen a un marco de referencia* que determina lo real de su objeto de estudio;

teniendo como meta conseguir la mayor objetividad o certeza, pues requiere asegurar un conocimiento verdadero útil del objeto de estudio.

- La precientífica no estará co-determinada a *conceptos fundamentales* previos. Más bien, retomaría ante todo el ser con otros de una comunidad que van a determinar el modo de apertura de una existencia y, por tanto, un modo de ser en la verdad.

Para ejemplificar esto, no hablemos entonces de los ratones sordos que nos han acompañado a lo largo de este capítulo (ya que están determinados científicamente a existir como *útiles*), pero hablemos del *ser sordo*. El cual es un fenómeno que cuenta con ambas concepciones. En parte se entiende científicamente como una enfermedad genética a causa de una mutación en genes involucrados para el funcionamiento normal del aparato auditivo; pero también se encuentra su entendimiento como identidad, al existir *con otros*, existe una comprensión en comunidad en la que se comparten prácticas, saberes y tradiciones sobre su *ser sordo*. Dicha identidad los llevará a configurar su mundo, entenderlo y relacionarse con él. En este aspecto y siguiendo a Heidegger (2001), entonces: «La existencia precientífica tiene, pues, su verdad específica». (p.176) Es decir, el conocimiento común sobre algún tipo de existencia tiene ya determinada también una verdad auténtica y original ya que dentro de su relación existencial se encuentra el cuidado/cura del ser. No obstante, esta distinción heideggeriana de la verdad científica y precientífica nos ha sometido a un dilema: ¿Qué verdad vale más? Dicha pregunta exige una investigación fuera de las capacidades de este trabajo, esto no implica poner en competencia una verdad contra otra, si no lo que se busca es el establecimiento de las condiciones tanto sociales como políticas en un contexto democrático y sean escuchadas por igual. Aunque es importante destacar que, por un lado, no hay que olvidar que la ciencia sólo es un modo de ver la realidad y no la realidad en sí misma; por otro, que la verdad «pre-científica» nos muestra el ser con un constante intercambio de afectos, una línea de fuga que rompe con lo establecido por la ciencia, pues sostienen características que no son reductibles al conocimiento científico. Hasta aquí se ha definido en 5 puntos *alétheia*, los cuales nos permitirán re-interpretar un hecho científico con ayuda de un estudio de caso en particular.

En conclusión, el esfuerzo instaurado en este capítulo permite mostrar que el trabajo científico no sólo articula verdades útiles mediante la correspondencia de enunciados válidos, sino que la búsqueda por un conocimiento verdadero que emprende la ciencia está regida por el des-ocultamiento, lo que significa que una vez establecida una determinación del objeto de

estudio, al dejar que se muestre tal y como es se queda oculta una verdad de este objeto. En el momento en el que la ciencia sustenta su objetividad mediante la cimentación de *marcos referenciales como proyección de conceptos fundamentales*, se deja al objeto de estudio como *presente* en el mundo para que se muestre de manera que sólo será conocido por la experimentación científica y su manera de proceder. Este es el carácter de la ciencia que Heidegger denomina como *positum*, la positividad de la ciencia, carácter que permite la *constancia objetual* del fenómeno biológico en cada caso. El problema al que se enfrenta este trabajo es que la ciencia al encerrarse objetualmente se concentra sólo en lo ente y lo toma como el ser del ente. Particularmente, esto es de nuestro interés cuando está por hacerse una decisión de aplicar una tecnología para erradicar una condición biológica como la sordera; pues con la tesis defendida, el conocimiento científico sólo esconde una búsqueda esencial sin tomar en cuenta lo inesencial que es el humano, esto es, si se busca definir un modo de ser. Lo que comprenden las siguientes páginas es presentar al lector-a ambas propuestas («científica» y «precientífica») sobre un mismo fenómeno biológico, la sordera.

## *Desarrollo. Reinterpretación de los hechos científicos a partir de Alétheia.*

Ya se ha aclarado la relación filosófica que sostiene al *desocultamiento* de los fenómenos biológicos como columna vertebral de la construcción de hechos biológicos, los cuales son definidos como un acontecimiento. Esta definición no pretende asemejarse a la descripción de un «estado de hecho», un estado de la historia del entendimiento de un hecho biológico, pues significa mantener la «realidad» o «naturaleza» del fenómeno biológico como una estructura ajena al conocimiento científico, lo que supone la tesis metafísica del realismo científico. En contraste, a partir del sentido de ontologías regionales establecidas por conceptos fundamentales se propuso que ambas características del fenómeno biológico, realidad y naturaleza, eran colocadas por el mismo entendimiento científico; de manera que los hechos biológicos están codeterminados. Por un lado, se caracterizó el uso de la adecuación como un fenómeno mismo de *alétheia*, fenómeno que podría resumirse a lo que Heidegger denominó como «verdad científica», verdad que está determinada por la previa comprensión que se tiene del fenómeno biológico; por otro lado, habrá que dilucidar aquella concepción de la «verdad precientífica» para sostener que, de hecho, la ciencia (y su verdad caracterizada) sólo es un modo de la realidad y no la realidad en sí misma.

El objetivo de este capítulo será materializar la concepción de *alétheia* en el trabajo científico mediante un estudio de caso que involucre la edición genética mediante CRISPR/Cas y la sordera congénita, de manera que se propondrán algunos conceptos fundamentales del estudio de caso, y su proyección del fenómeno biológico como objeto de estudio, de las metodologías que se proponen y las tecnologías que hoy presumen erradicar este modo de ser en el mundo. La justificación de esto último es cuestionar del trabajo científico su completa sedimentación en torno a la aplicación de CRISPR con estrategias bioéticas que dependen del desarrollo tecnológico; lo cual, retomando el pensamiento heideggeriano, es un develar provocante de la tecnología: disponer al fenómeno biológico en su objetividad, olvidando el peligro que le circunda. En otras palabras, con las nuevas biotecnologías en ingeniería genética se corre el peligro no sólo de erradicar una condición biológica determinada como una enfermedad, sino una cultura, una experiencia y una lengua que aún hoy en día esperan ser escuchadas.

En la *Exposición A* ya se ha aclarado el horizonte de significado del marco de referencia de la edición genómica (encontrar una mayor utilidad mediante referencias que

mejoren la efectividad y precisión de una tecnología de edición genética). Ahora es necesario hacer una caracterización de los conceptos fundamentales que proyectan este marco de referencia que le da sentido al intervenir terapéuticamente la sordera congénita:

- 1) La enfermedad es un error en el código genético.
- 2) El genoma humano es la realidad y medida de la enfermedad.
- 3) La terapia génica es una corrección y no un cuidado hipocrático.

### *1. Enfermedad*

Para entender el surgimiento de la edición genómica partamos por aclarar la condición material a la que se enfrentan los científicos de esta disciplina: las enfermedades genéticas, lo que requiere de una comprensión de la enfermedad en general. En los escritos de medicina de Georges Canguilhem (2004) se desarrollan de manera breve pensamientos en torno a la enfermedad, a lo cual concluye:

La muerte está en la vida, y la enfermedad es signo de ello [...] Las enfermedades son los instrumentos de la vida mediante los cuales el viviente, tratándose del humano, se ve obligado a confesarse mortal. (p. 47)

Es así que la enfermedad circunda la vida de cada humano. Algunos tienen suerte al no conocer las condiciones biológicas que pueden expresar la muerte más cerca de lo que se espera. El humano siempre es posibilidad, pero dentro de todas las posibilidades hay una que siempre se expresa: la muerte. Así pues, la enfermedad es una expresión de la muerte en cada caso, una expresión de nuestra vulnerabilidad como seres materiales; y a causa de un temor por conocer la muerte, la medicina hipocrática está sostenida en el cuidado de dichas enfermedades. De modo que la medicina hipocrática tuvo cimientos en un empirismo rotundo que permitió a los médicos deducir la causa de algún malestar objetivamente. Por este camino Bunge (2012) escribe:

La medicina se salvó del subjetivismo gracias al empirismo tradicional de los médicos de la escuela hipocrática y a que los trabajadores de la salud siempre dan por sentado que, si alguien va a consultarlos, es porque se siente mal, no porque crea que el médico les va a inventar el malestar. (p.53)

Lo que significa que la enfermedad va a generar signos (síntomas), los cuales cobrarán un significado relevante para el médico quien podrá derivar del conocimiento un

tratamiento o cuidado objetivo para esta enfermedad acontecida al sujeto. Por ello, la medicina nos proporciona el contenido preciso para entender materialmente la enfermedad; y, sin desarrollar ampliamente la historia de la medicina, se sugiere una preservación en la actualidad de la escuela hipocrática en el sentido de que la enfermedad es entendida como una realidad natural que afecta al humano en su vida. Siguiendo a Laín (1978) la patología hipocrática se puede expresar como «un desorden en el equilibrio de la *physis* de quien la padece» (p.93). Y a lo largo del continuo estudio de esta *physis* o «naturaleza» en equilibrio se buscan las mejores sintomatologías que describen a cada «desorden». Sin embargo, nuestro interés radica en el acercamiento del conocimiento médico con el conocimiento científico, y como lo señala Laín (1978) éste se puede encontrar en relación a la medicina con la sociedad a inicios de la modernidad, ya que:

En ella se ve el gran recurso para librar a la humanidad de la privación, la enfermedad y el hambre; tanto más, cuanto que, convertida en técnica, rebasa la etapa en que no era sino “gobernadora” de las energías naturales y se convierte en “superadora” de la naturaleza (p.225).

En otras palabras, la medicina moderna está enfocada en la superación de dicha naturaleza del humano para liberarlo de la enfermedad, por esto no podía evitar asemejarse al conocimiento científico, es decir, debía adquirir un carácter empírico-demostrativo de las patologías. Un claro ejemplo de la síntesis se encuentra con Virchow; quien además de enunciar un tercer postulado para la teoría celular propuso toda una teoría general de la enfermedad en la que se destacan tres principios: principio de la localización, de la lesión celular y del peligro (Laín, 1978, p.473). Con estos tres principios se almacena la causa de una enfermedad a nivel celular, es decir, se señala que el origen de una patología que acontece a un sujeto es a causa de un desequilibrio celular. Esta propuesta es novedosa ya que supera toda sintomatología que es percibida subjetivamente por el médico y reduce la enfermedad a un carácter empírico-celular que puede controlarse en un laboratorio. Si bien es evidente la relación entre el conocimiento de una enfermedad con el desarrollo tecnológico y del conocimiento científico, es importante reconocer que implícitamente se ha mantenido que la causa de una enfermedad sólo sea entendida como consecuencia de un «desorden» material. Además, cabe mencionar que el lenguaje médico parte del deseo de conseguir la salud y esta sólo se concibe en función de lo que nuestra experiencia nos ha educado a llamar normal, por tanto, es imposible no cuestionarse sobre la enfermedad o lo «anormal» (patológico). Más adelante volveremos a esta dicotomía, por ahora es necesario

concentrarnos en los acontecimientos que llevaron a concebir la causa del «desorden» ya no sólo a un nivel celular, sino genético.

Sin duda alguna el desarrollo de la estructura molecular del DNA no sólo permitió entender la materialidad de la herencia, también abrió la ventana a establecer un nuevo orden de las patologías a nivel genético. En épocas pasadas se habría hecho notar que hay enfermedades que se transmiten de generación en generación como fue el caso de William Wilde y el estudio de la sordera, quien sin saber la causa directa de la transmisión de la enfermedad, simplemente observó la conservación de dicho fenotipo en familias. Pocos años después, los trabajos mendelianos explicarían la transmisión de caracteres de generación en generación a partir de una entidad discreta denominada gen. No obstante, fue Johanssen en 1911 quien desarrolló un vocabulario preciso al hacer la distinción entre genotipos (lo que propiamente un organismo hereda de sus progenitores) y el fenotipo (expresión física del genotipo). Como señalan Griffiths & Stotz (2013):

The relationship between parent and offspring phenotypes, Johanssen argued, is not the real phenomenon of heredity. It merely provides evidence that we can use to investigate the relationship between the parent's genotype and the offspring's genotype. (p.13)

Esta aseveración es de nuestro interés debido a que la expresión fenotípica se vuelve una evidencia de la «verdadera» transmisión de caracteres. En el caso de las enfermedades genéticas, que son el carácter transmitido de nuestro interés, serían también la expresión de la entidad que transmite un desorden: el gen. Es decir, muchos de los errores patológicos a nivel celular, mencionados por Virchow, son explicados bajo el marco de referencia de la genética como un fenotipo, ya que la causa del «desorden» celular quedaría explicada a causa de su transmisión genotípica. Sin embargo, el entendimiento del gen se definía como una entidad teórica, es decir, no observable debido a que el desarrollo tecnológico del siglo XIX e inicios del XX se limitaba al conocimiento generado por la observación del fenotipo, como es mencionado por Griffiths & Stotz (2013):

The entity at the heart of Mendelian genetics – the gene – had a very distinctive status. It was not an observable entity, but it was something more than an unobservable entity postulated to explain the data. *The gene was a tool for predicting the outcome of breeding one organism with another.* (p.15)

Esto resulta importante porque a pesar de no tener una evidencia empírica del gen en el siglo XIX, era ocupado como una herramienta (*útil*) que *sirve para* explicar el modo de transmisión de un carácter o una enfermedad hereditaria. A inicios del siglo XX, fue que las investigaciones de T. Morgan cobraron relevancia para la genética, pues se le galardonaría con el premio Nobel en 1933 por haber demostrado que el gen se distribuía en los cromosomas de una célula. Esto significa que las causas patológicas a nivel celular ahora podían reducirse a un nivel genético porque hay mutaciones genéticas que son observables fenotípicamente a nivel celular. En el caso de las enfermedades genéticas en el humano, Motulsky (2010) señala la importancia del caso de Archibald Garrod y la alcaptonuria (en 1902), una enfermedad cuya transmisión no era explicada por causa de un agente patógeno o por una causa a nivel celular, se destaca que en las investigaciones de Garrod:

Mendel's gene concept was applied to a human character, and Mendel's paradigm was introduced into research on humans [...] Garrod did have this paradigm and used it, creating a new area of research: human biochemical genetics. (p. 18-19)

Así fue que el componente genético comenzó a tomar relevancia en las investigaciones médicas. Se había conseguido explicar y localizar cómo se transmite una enfermedad hereditaria mediante los alcances conceptuales que brindaba el concepto de gen, pero el contenido material del gen aún era desconocido. Se requería garantizar una explicación empírica sobre el origen de las enfermedades genéticas, lo cual en realidad comenzaba a responderse desde 1869 cuando el fisiólogo sueco F. Miescher aisló un material ácido del núcleo celular y lo llamó nucleína (Trent, 2012). Sin embargo, la propuesta sobre la organización de los ácidos nucleicos en una doble hélice en 1953, le brindó una estructura físico-química a la información genética, la cual es susceptible de sufrir una mutación que sería transmitida por generaciones. En este sentido, las pretensiones médicas con soporte del conocimiento biológico alcanzan la «gobernanza» de la naturaleza para poder «superarla» mediante la intervención tecnológica y clínica. Sumando acontecimientos que, por más refinados y precisos al describir «la realidad» del genoma (los proyectos ómicos), siguen suponiendo el entendimiento de la enfermedad como un error en el código genético o simplemente que son una mutación de una estructura preestablecida que define cómo *es* o *debería ser* un organismo.

La Organización Mundial de la Salud (WHO, 2020) denomina a la mutación como un comportamiento *disfuncional* de un gen, por lo cual estas mutaciones son responsables de

causar enfermedades. De acuerdo con el grado de mutación genética, son categorizadas en: cromosómicas, de un solo gen, multifactoriales y mitocondriales; pero los proyectos para entender la enfermedad genética como una mutación requerían desarrollarse a distintos niveles de la estructura genómica. Como consecuencia inmediata se iniciaron estudios de asociación genómica amplia (GWAS, por sus siglas en inglés), los cuales tienen por objetivo asociar variaciones genéticas específicas con enfermedades a partir de la búsqueda de marcadores genéticos, contribuyendo a la precisa identificación, el desarrollo de estrategias de prevención y tratamiento de enfermedades (National Human Genome Research Institute, 2020). Incorporado esto, Claussnitzer *et al.* (2020) señalan:

Las variantes de riesgo identificadas mediante los GWAS tienen valor como instrumentos genéticos, al cartografiar las relaciones causales entre las características e inferir las contribuciones hechas por los biomarcadores circulantes y las exposiciones ambientales al desarrollo de enfermedades (p.6).

Lo que demuestra que actualmente el estudio de enfermedades genéticas no sólo se dirige a la descripción genética mediante su identificación, sino al completo entendimiento de una mutación genética a distintos niveles: transcriptoma, proteómica y metabolómica. En la *Fig. 10* tomada de Claussnitzer *et al.* (2020) se encuentran los distintos recursos (anaranjado), tecnologías (amarillo) y descubrimientos clave (azul) en el desarrollo de la genética de las enfermedades. Se parte de los inicios del Proyecto del Genoma Humano en 1994, donde la materialidad de las enfermedades genéticas reafirman su origen inscrito en el genoma humano y se adecua la pragmática ocupada en la palabra edición que señala Morange (2016) —los científicos bioinformáticos tenían por objetivo describir las secuencias del DNA tal y como existen en la naturaleza; pero ya se ha señalado que el marco de referencia de la genómica superó su gobernanza sobre la «naturaleza» genética del humano mediante el entendimiento de la enfermedad, lo cual se observa una vez concluido el Proyecto del Genoma Humano (PGH) en 2003, pues una vez establecido el objeto de estudio, habría que darle una utilidad con la producción de conocimiento y tecnologías sobre las diversas variantes genéticas causantes de enfermedades; como es el caso de los GWAS. Los GWAS, un *objeto tecnológico* que dispone al genoma como *presente* provoca una acelerada

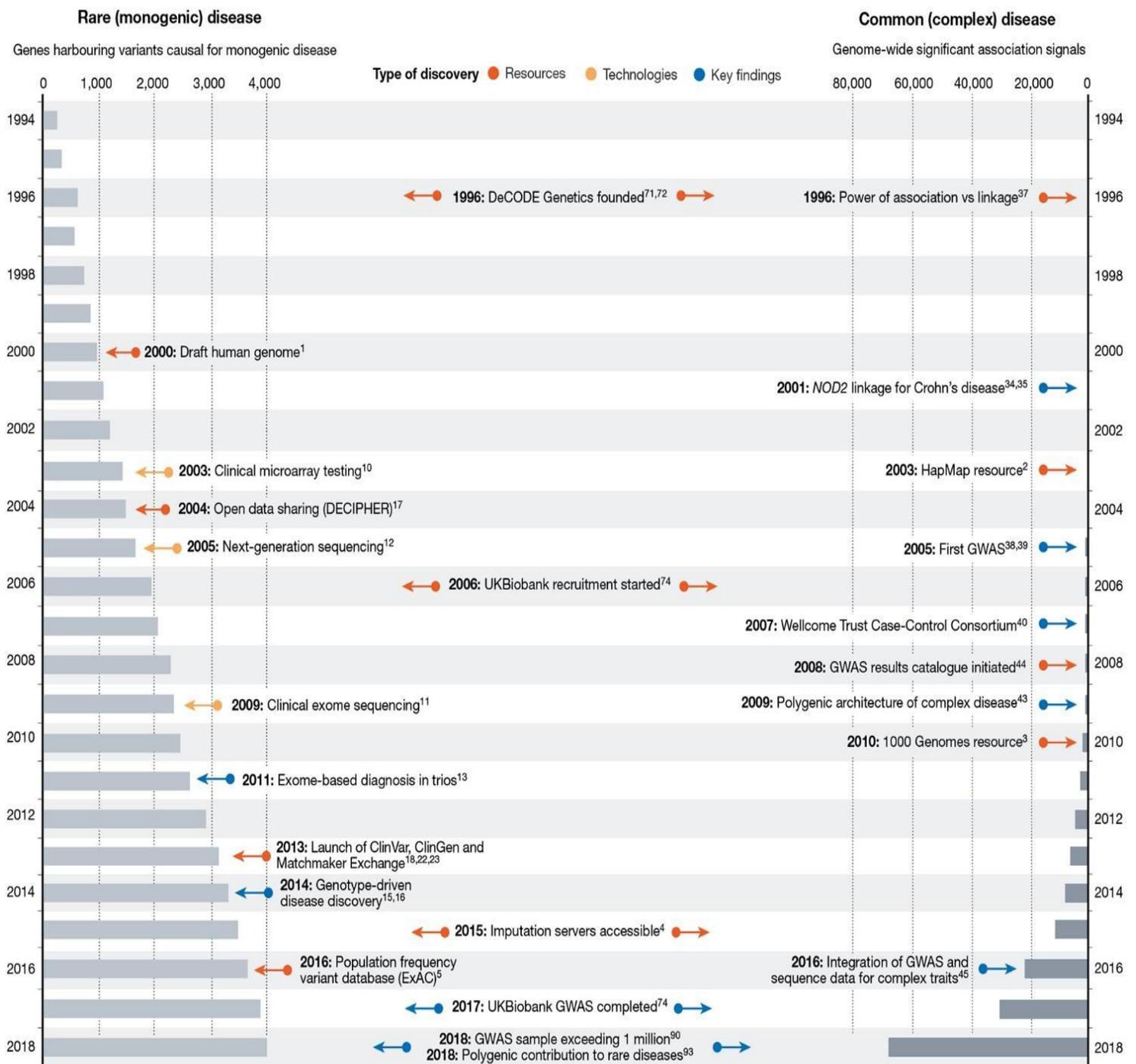


Figura 10. Se muestra el número acumulado de genes que albergan variantes causantes de enfermedades monogénicas, rasgos raros, e importantes asociaciones de GWAS implicadas en enfermedades, rasgos comunes y complejos. A la izquierda, la llegada de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y la disponibilidad de genomas de referencia de diversas poblaciones ha permitido cuadruplicar el descubrimiento de genes causantes de enfermedades monogénicas raras entre 1999 y 2019. A la derecha, los esfuerzos internacionales como el Proyecto del Genoma Humano y el Proyecto HapMap, combinados con los estudios de secuencias y GWAS, han apoyado la identificación de más de 60,000 asociaciones genéticas en miles de enfermedades y rasgos humanos. En el centro, los avances más recientes han aportado una síntesis de los enfoques de variantes raras y comunes basados en la combinación de análisis basados en la secuencia en grandes cohortes. Tomado de Claussnitzer et al. (2020).

producción de conocimiento sobre enfermedades genéticas complejas a costa de reducir el fenómeno biológico —en este caso el genoma y la enfermedad genética— a un objeto siempre ya *dis-puesto*, lo que implícitamente *re-afirma* su realidad dentro de los descubrimientos anteriores (en la *Figura 10* son señalados como recursos). Es importante aclarar que en el trabajo de Claussnitzer *et al.* (2020) hay una precomprensión de las enfermedades monogénicas ya que son concebidas desde una variación disruptiva de los mecanismos moleculares por los cuales de un gen causal se conduce a un fenotipo patológico, esto es, el interés de dicho artículo está determinado al entendimiento de las enfermedades a causa de una mutación en un solo gen debido a que ya no es necesario cuestionar el conocimiento empírico previamente fundamentado.

De todas las enfermedades genéticas que sostienen esta precomprensión se delimitará el estudio de caso a las enfermedades monogénicas, pues actualmente son las principales enfermedades de interés para ser corregidas a partir del desarrollo terapéutico del sistema CRISPR/Cas. La mutación en un solo gen, también llamadas enfermedades monogénicas se describen de la siguiente manera:

Las enfermedades monogénicas resultan de modificaciones ocurridas en un solo gen en todas las células del cuerpo. Científicos actualmente estiman que alrededor de 10,000 de las enfermedades humanas son conocidas por ser monogénicas. Enfermedades puramente genéticas causadas por un solo error en un solo gen en el DNA humano. (WHO, 2020)

Esto significa que hay un gran número de enfermedades que pueden ser corregidas, no sólo tratadas. En este sentido, la medicina contemporánea, específicamente la medicina molecular ya no sólo circunda en el cuidado o tratamiento de las enfermedades, sino que ahora pretende evitarlas mediante su corrección o edición genética. Sin embargo, ¿cómo se instaure la enfermedad genética como realidad independiente que acontece a un individuo?, ¿qué peligros podemos develar sobre la concepción de enfermedad que circunda a la edición genómica?, estas preguntas no serán respondidas con un fundamento científico, pues las enfermedades monogénicas al ser un fenómeno biológico, la ciencia las comprende ónticamente desde una metodología *tautológica*, develando su ser en la *utilidad*. En pocas palabras, sin los estudios de la estructura molecular del DNA y el establecimiento del genoma —que no hacen más que verificar esta naturaleza genética, no habría manera de entender las enfermedades genéticas más allá de un error en el DNA. Por tanto, si procedemos con la

metodología científica para entender la enfermedad genética, bastaría con recurrir a estudios previos que fundamentan dicho entendimiento. De aquí que se proponga el primer concepto fundamental de la edición genómica, *la enfermedad es un error en el código genético*. Ahora se desarrollará «lo real» del trabajo científico, es decir, el genoma humano.

### *1.1. Más allá de un error en el código genético*

Recuperando la fundamentación de la propuesta científica del modelo molecular del DNA, además de explicar la causa de algunas enfermedades también ha concebido la oportunidad de definir a toda una especie mostrándole una base material común —señalando la diferencia entre los individuos de la misma especie. Esta característica ambivalente es incuestionable puesto que se ha demostrado su existencia material y consecuentemente se han fabricado nuevas tecnologías que lo mantienen *constante* (PCR, DNA fingerprinting, entre otras). Recuperando el sentido de la «verdad científica», este conocimiento sobre la «naturaleza» del DNA tiene como *utilidad* verificarse repetidas veces y siempre arrojar el mismo resultado *constante*.

Por otra parte la metodología tautológica era definida como un modo de develar el fenómeno biológico mediante la utilidad, pero ahora se mostrará que la investigación científica dedicada al análisis de la enfermedad se encuentra particularmente sometida al preestablecimiento de lo normal y lo patológico. Al proyectar el fenómeno biológico como objeto de estudio se instauran una noción de normalidad mediante concepciones estadísticas, análisis comparativos e innumerables repeticiones que verifican el resultado de un comportamiento anormal. Por tanto, son necesarias dos preguntas: ¿qué es lo normal? Y en consecuencia ¿qué es lo anormal? Para responder estas dos preguntas partiremos de 2 trabajos: de Georges Canguilhem, *Lo normal y lo patológico*; y de Michel Foucault, *Enfermedad mental y personalidad*. Si bien el segundo autor procura los estudios psicológicos y psicoanalíticos, considero que hay relaciones clave que nos ligan al término de normalidad, el cual será abordado desde una óptica de Canguilhem.

En *Enfermedad mental y personalidad*, M. Foucault (1984) señala lo siguiente:

En primer lugar se postula que la enfermedad es una esencia, una entidad específica señalable por los síntomas que la evidencian, pero anterior a ellos, y en cierta medida independiente de ellos; [...] hay un postulado naturalista que erige la enfermedad en una especie natural; la unidad que se atribuye a cada grupo nosográfico detrás del

polimorfismo de los síntomas sería como la unidad de una especie definida por sus caracteres permanentes y diversificada en subgrupos. (p.15)

De esto hay que resaltar dos cosas: la enfermedad como una esencia y la sintomatología (como evidencia independiente) de la enfermedad. Sería controvertido pensar que existe una esencia clara de una enfermedad cuando recién acontece a un individuo, pues, cuando el médico observa a un paciente ve síntomas que están ligados a una clasificación predeterminada de la enfermedad. En este caso no hablaremos de esencias debido a que tendría que suponerse una realidad por conocer y se fundamentaría el propósito de la investigación científica, mejor se tomará la enfermedad como una clase natural, es decir, una entidad virtual que se ha constituido a partir de síntomas singulares y constantes. Por otra parte, es necesario aclarar que la sintomatología, al igual que la enfermedad, se ve ligada al trabajo empírico del médico, y de este se sabe que la entidad virtual se ha actualizado en el cuerpo humano. En el caso del campo de la genómica humana, la enfermedad genética —como señala la OMS y los trabajos genéticos, se toma como una alteración intrínseca del genoma o una mutación genética, es decir, una vez postulada la función «normal» de los genes que nos componen, estos fungen como una clase natural, y es a partir de la sintomatología o de análisis genéticos que se determina la enfermedad acontecida en el paciente. Esto se puede observar claramente en los estudios GWAS, los cuales al asociar los SNP de un nucleótido con un fenotipo específico mantienen el genoma humano como un elemento en el que se desarrollan la asociación genotipo-fenotipo de una enfermedad genética, siendo las variantes la medida para determinar el fenotipo de una enfermedad. En otras palabras: *el genoma humano es «lo real» y la medida de la enfermedad*. Lo anterior brinda un sentido óntico al humano a partir de sus componentes genéticos, imponiendo la descripción de un individuo genéticamente que, al reaccionar a otra situación genómica-anormal, será necesario tomarlo como patológico. Para esto hay que retomar el sentido de los «cuadros clínicos». A este respecto Foucault (1984) escribe:

La línea de separación entre los hechos patológicos y los normales se ha ido desdibujando para la medicina; o más bien podemos decir que ésta ha comprendido más claramente que los cuadros clínicos no eran una colección de hechos anormales, de “monstruos” fisiológicos, sino que estaban constituidos en parte por los mecanismos normales y las reacciones adaptativas de un organismo que funciona según su norma. (p. 21-22)

El primer concepto fundamental aclaraba que el proceder científico en edición genómica asocia un estado de salud normal con el «correcto» funcionamiento del organismo a nivel fisiológico o genético a partir de una precomprensión de la enfermedad; el segundo concepto fundamental proyectará el genoma humano como un territorio donde se asienta el sentido de lo anormal de los mecanismos genéticos del individuo. En consecuencia, permite que el trabajo científico imponga un plano de existencia donde sólo ahí un humano es considerado como enfermo, tal como los cuadros clínicos representan. Habrá que desarrollar el sentido de lo «normal», y hasta aquí se puede brindar un primer aspecto de lo descrito por G. Canguilhem (1976):

Ni el viviente, ni el medio pueden ser dichos normales si se les considera separadamente, sino tan sólo en su *relación* [...] uno cree, patológico todo individuo anómalo (portador de anomalías), esto es, aberrante en relación con un tipo específico estadísticamente definido. (p.189)

Esto refiere a que el establecimiento de una función «normal» parte de una media estadística donde se encuentra la mayoría de las expresiones genéticas; cualquier otra función, expresión o silenciamiento de un gen distinto al de la media, actuaría como anómalo. Sin embargo, sería una equivocación denominarlo patológico; de acuerdo con Canguilhem (1976), la determinación patológica tiene que suscribirse a la relación del individuo con el medio en el que se encuentra, como se expresa en el mismo ensayo páginas adelante:

Si es, pues, verdadero que una anomalía, variación individual sobre un tema específico, no deviene patológica más que en su relación con un medio de vida y un género de vida, el problema de lo patológico en el humano no puede quedar estrictamente en lo biológico, puesto que la actividad humana, el trabajo, y la cultura tienen por efecto inmediato alterar constantemente el medio de vida de los humanos. (p.192)

Si la determinación de una condición patológica depende de su relación con el medio y no sólo por el simple hecho de la alteración (en este caso genética), es inadecuado decir que lo patológico es la carencia o lo contrario a una normalidad. Más bien, la patología se expone como el establecimiento de otras normas, de otra norma acontecida al sujeto. A este respecto cabe pensar la normalidad establecida mediante el estudio de la genética humana y su relación con el individuo. En realidad, el problema del individuo, para Canguilhem, es el principal para abordar en relación a lo normal y lo patológico, pues es común pensar que la

vida se estructura mediante una jerarquización de propiedades potenciales y funcionales como es el caso del genoma humano y la función de cada gen que nos constituye. En este segundo término, la normalidad aparece como una norma que rige a los individuos. En el caso de lo singular, se mantiene la forma viviente debido a que posee propiedades potenciales y funcionales que lo rigen como vivo, pero una alteración en este campo de propiedades es considerada como un valor inferior con respecto a un tipo real preestablecido (Canguilhem, 1976; p. 188); esto significa que lo anormal adquiere un valor donde se evalúa la unidad real preestablecida: el genoma humano. En consecuencia, al jerarquizarse las formas posibles de la función de cada gen, se gesta un entendimiento de las formas no cumplidas. Canguilhem (1976) señala:

Si se tiene el mundo viviente por una tentativa de jerarquización de formas posible, *a priori* no hay en sí diferencia entre una forma lograda y una forma no cumplida. Propiamente no hay nada para hablar de lo mismo en las formas no cumplidas. *Nada puede faltar a un viviente, si uno quiere admitir que hay mil y una formas de vivir.* (p. 189)

Aquí cobra sentido el imperativo de salud en la actualidad porque se impone el código genético como una nueva norma que seguir, esto significa que el PGH, además de cumplir los objetivos de mapear y secuenciar el genoma del humano, identificar la funcionalidad de los genes que nos componen, entre otros (Motulsky, 2010), se abrió la puerta a ser utilizado como una norma que rige a la especie humana y a cada individuo que la compone. Pues si se toma en cuenta la enfermedad, el PGH pretendía comprender la composición biológica del humano para realizar diagnósticos y terapias más racionales (Lander *et al.*, 2001). Indirectamente, al delimitar la norma genética que nos compone, también se posibilita la existencia de individuos anormales, enfermos que no siguen la norma biológica común; la posterior lógica induciría a los científicos y médicos a mostrar lo singular como patológico, señalando que hay una carencia o un error genético en el individuo respecto al «correcto» funcionamiento a nivel genético; *esto posibilita y justifica la intervención sobre estas enfermedades mediante su corrección o también llamada «edición».*

A modo de resumen, podemos destacar que la enfermedad tiene un fundamento biológico; mediante la distinción de algunos acontecimientos históricos se marcó un camino donde la enfermedad, desde Hipócrates, era entendida como un «desorden» y hoy —en el caso de las enfermedades monogénicas— como una alteración o mutación en un sólo gen;

no fue arbitraria la selección de estos acontecimientos, pues se ha destacado que cada uno ha tenido relevancia para el campo de investigación en genómica humana y en particular con la medicina molecular; si bien las intenciones de la medicina molecular trascienden el procurar hipocrático, hoy se circunscriben como un imperativo de la salud. Sin embargo, observamos que la enfermedad humana está adherida al entendimiento de dos términos problemáticos: normalidad/anormalidad. Se señaló que el PGH funciona como un territorio que propone una realidad material que nos constituye como humanos, siendo que sólo en este territorio se puede evaluar la función de cada gen para distinguir un sentido anormal a partir de una mutación genética. Sin embargo, la propuesta de Canguilhem permite abrir una brecha dentro de estos conceptos fundamentales a partir de la definición de normalidad. Ya sea entendida como una media estadística o como una norma (deber-ser) provoca que la enfermedad se deleve como una anomalía, pero esto no significa que devenga patológico, pues lo patológico sólo puede ser determinado mediante el establecimiento de esta anomalía dentro de un ambiente, el cual puede ser transformado por el humano. Una vez establecido el fundamento genético-molecular de las enfermedades se posibilita la condición de intervenir directamente en el error genético requiere ser corregido mediante tecnologías de edición genómica. Esto nos permite definir un tercer concepto fundamental que proyectan al humano dentro de la edición genómica.

## 2. *Terapia génica*

El continuo perfeccionamiento de las tecnologías de edición genómica está en relación con el trabajo realizado en terapias génicas, se requiere mejorar constantemente las tecnologías de manera que sean verdaderas en el caso que se quiere aplicar. En la *Exposición B* se señaló que el «ser verdadera» de una tecnología se distinguía de la *imposición*, en este caso particular se distingue el *desocultamiento* de la tecnología porque toma la enfermedad como *dispuesto provocante*; siendo que lo provocante la exigencia de una eficiente utilidad con un mínimo trabajo. En este sentido, el sistema CRISPR/Cas se proyecta como herramienta tecnológica que ordena a la enfermedad como *dispuesta*, y con un tercer concepto fundamental se exige que sea corregida con la mayor utilidad y un mínimo trabajo. Por tanto, sólo procurará la verdad como *utilidad*. Y es importante hacer énfasis en esta característica de *imposición* de la tecnología, ya que la solución en la mayoría de los dilemas éticos que procuran la aplicación de CRISPR/Cas en terapia génica *in vivo* o en líneas germinales giran en torno a la seguridad de esta tecnología, sin cuestionarse en la interpretación de los *conceptos fundamentales*, mismos que fundamentan su aplicación. Para

llegar a esto, se tiene que definir el tercer concepto fundamental: la *terapia génica es una corrección y no un cuidado hipocrático*.

Los objetivos de la terapia génica no han sufrido ningún cambio desde sus inicios hasta la actualidad, para demostrarlo se desarrollarán las características previstas en dos momentos del progreso de la terapia génica: en sus inicios (1970-1972), en la actualidad (haciendo especial énfasis en aquellas terapias que ocupen el sistema CRISPR/Cas como herramienta de edición genómica), y las terapias génicas con particular interés en la pérdida de la audición.

En 1972 Theodore Friedmann & Richard Roblin publicaron un artículo titulado *Gene Therapy for Human Genetic Disease?*, que contiene las bases científicas y éticas con las que tendría que desarrollarse la terapia génica. La estructura general de este trabajo radica en la hipótesis de que las enfermedades genéticas eran a causa de una enzima defectuosa porque el dogma central de la biología molecular permitía explicarlo; por tanto, para procurar estas enfermedades genéticas (que hasta ese momento la mayoría se explicaban como un desorden metabólico) se habrían desarrollado tratamientos para algunas enfermedades genéticas como la terapia dietética (medicina ortomolecular propuesta por L. Pauling), terapia con medicamentos, o reemplazo del producto génico. No obstante, la propuesta de Friedman y Roblin sería novedosa porque dirigían la terapia no sólo a ocuparse del producto (proteína) defectuoso, sino a su origen genético. Concretamente este artículo destaca dos acontecimientos que dieron paso a la propuesta de la terapia génica: el entendimiento del operón Lac en bacterias y la síntesis química del gen que codifica al tRNA de la alanina, pues estos avances permitieron la concepción de un DNA “bueno” exógeno que puede ser utilizado para reemplazar el DNA defectuoso en quien sufriera defectos genéticos (Friedman & Roblin, 1972). Por tanto, si la enzima (proteína) es defectuosa a causa de un error en el DNA, habría que desarrollar estrategias para corregir de manera definitiva el origen del problema: la mutación del DNA, concluyendo que existen 4 demandas que fundamentarán a toda terapia génica: 1) Entrega del DNA «correcto» a la célula, 2) Estabilización en el genoma de la célula receptora, 3) Correcta expresión del nuevo gen, y 4) Ningún efecto ajeno a la corrección.

Estos cuatro puntos son las razones que estructurarán cada terapia génica y no hacen más que reafirmar los dos *conceptos fundamentales* antes descritos, pues A) se toma a la enfermedad como una mutación del contenido genético que se transmitiría mendelianamente,

siendo la causa de un mal funcionamiento proteico. Estas mutaciones, a su vez, B) reafirman la realidad del genoma, de manera que éste se vuelve el parámetro para evaluar la virtual funcionalidad de cada gen, lo que posibilita denominar la existencia de un funcionamiento «normal» o «correcto» de dichos genes en el humano; esto mismo se observa en los trabajos de Friedman y Roblin. Específicamente la importancia de estos autores, es que proponen un tercer *concepto fundamental* para la aplicación de tecnologías en edición genómica: el desarrollo de tratamientos/cura a manera de un cuidado hipocrático sobre la enfermedad, sin embargo, esta noción de cura hipocrática se desdibuja actualmente. La terapia génica ya no es definida en términos de un cuidado, sino de una *corrección*, y esto se puede observar en la definición de terapia génica:

La terapia génica típicamente involucra la inserción de un *gen funcional* dentro de la célula para *corregir* una disfunción celular o para *proveer* una nueva *función celular* [...] La terapia génica puede ser usada para *corregir* o reemplazar genes defectuosos responsables [de la disfunción celular] (Cotrim & Baum, 2008)

Esta definición destaca que el *concepto fundamental* del cuidado hipocrático, actualmente con las terapias génicas, es reemplazado por una corrección en el código genético. Si bien, se sostiene que la prevención de la enfermedad es preferible a la curación, antes que nada habría que redefinir la comprensión de enfermedad. Esto mismo se observa en las terapias génicas que ocupan CRISPR/Cas para generar DSB o SSB, como se destaca en el trabajo *CRISPR/Cas system: A game changing genome editing technology, to treat human genetic diseases*:

The discovery of CRISPR Cas9 systems and its progress in the field of treating human disease, especially the Human genetically disease, make it possible to eliminate many hereditary diseases in the near Future. The technology has given a toll to the scientist to cut, replace or delete the specific targeted mutation in the genome by using Cas9 proteins and gRNA for therapeutic purposes. (Hussain *et al.*, 2019)

Esto significa que CRISPR/Cas se devela como una poderosa herramienta para controlar el surgimiento de enfermedades genéticas, pues como señalan Hussain y colaboradores, el progreso de esta tecnología molecular se encuentra en el campo del tratamiento de enfermedades genéticas, de manera que hará posible eliminar muchas enfermedades hereditarias en un futuro próximo. No obstante, esto sólo tiene sentido si se toma como base la virtual función que carga cada gen inscrito en el genoma humano.

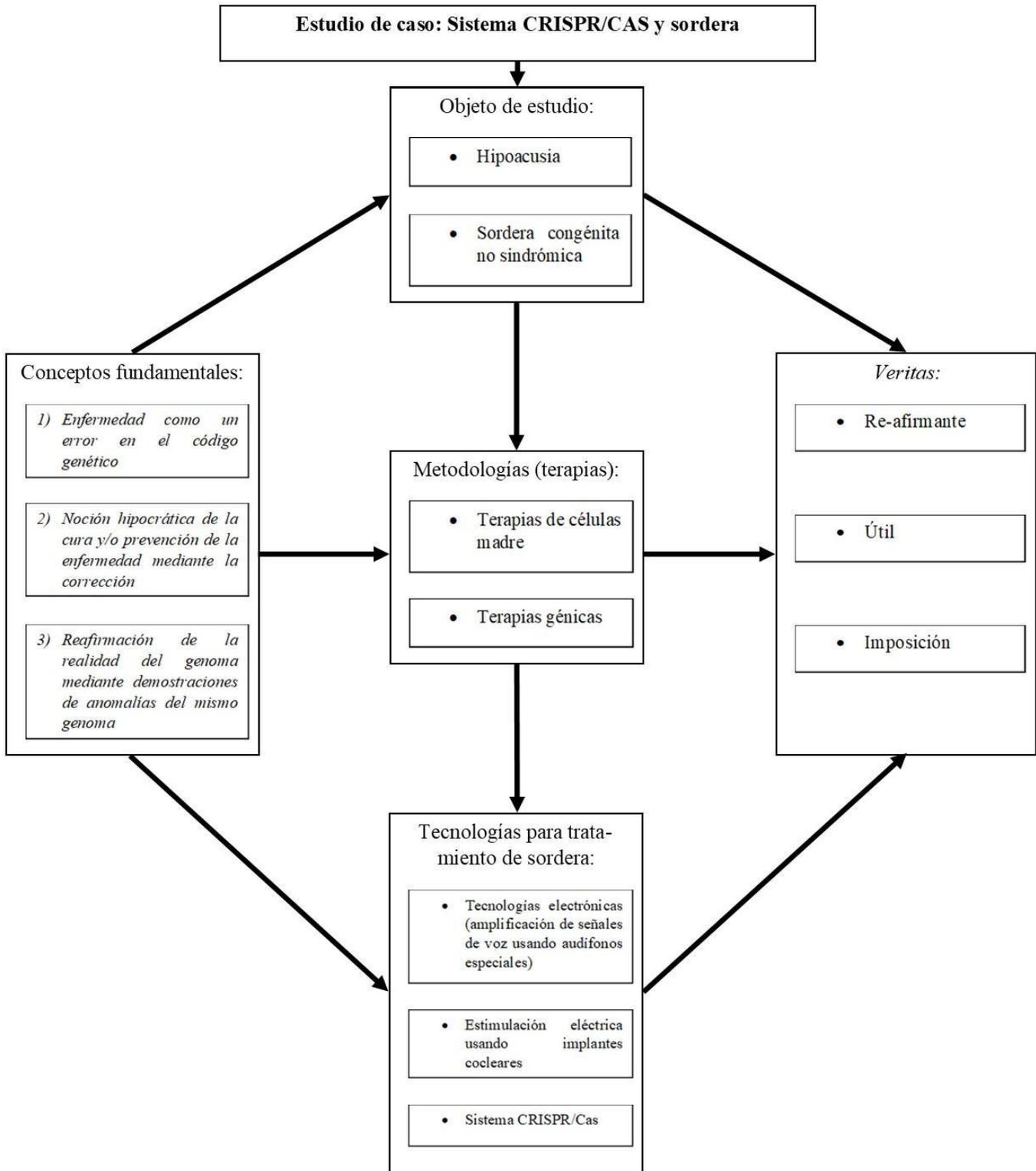
Específicamente en el caso de la sordera congénita o de la pérdida de la escucha neurosensorial (SNHL, siglas en inglés) congénita, su aproximación terapéutica con edición genómica expresa dicha corrección. Como se puede observar en Farooq *et al.* (2020):

Some gene-specific approaches such as RNA interference; gene therapy; CRISPR/Cas9; and gene non-specific approach, i.e., stem cell therapy, are the available therapeutic options to *reestablish the normal* organ of Corti and restore hearing in deaf patients [...] The CRISPR/Cas technology has successfully been used to interrupt dominant as well as recessive mutations as an efficient treatment of deafness.

Aquí se denota la noción de un funcionamiento «normal» del órgano de Corti porque permite la transducción de una señal física a una química mediante las células ciliadas y el restablecimiento de una función «normal» mediante el uso de CRISPR/Cas. Es decir, se ha establecido una función «normal» con base en el estudio de la realidad del genoma humano, por tanto, cualquier mutación en genes relacionados al desarrollo del aparato auditivo genera un individuo anormal. Esto significa que la tecnología ocupada en terapia génica se encarga de presentar una mayor utilidad para realizar una corrección y no un cuidado del humano.

### 3. Descripción del estudio de caso: CRISPR/Cas y sordera.

Hasta aquí la propuesta de los tres *conceptos fundamentales* que proyectarán a CRISPR/Cas como un «hecho biológico» y su justificación de uso en terapias génicas. Para aclarar lo anterior es necesario desarrollar un estudio de caso que muestre la proyección de los conceptos fundamentales, el ocupado en este trabajo será la intervención terapéutica con CRISPR/Cas en personas que presentan sordera congénita. En *La verdad dentro de los hechos* se ha mostrado que *alétheia* al tratarse de un desocultamiento de los fenómenos biológicos y distinguirse de su adecuación, ahora se explicará la develación de la sordera bajo el marco de referencia de la edición genómica, es decir, se explicarán de nuestro estudio de caso el objeto de estudio, metodologías y tecnologías; puntos que serán necesarios para mostrar los rasgos de *veritas* en el trabajo de la investigación científica, el *Esquema 2* muestra la estructura del estudio de caso.



Esquema 2. Diagrama de la configuración existencial de la sordera en el caso de aplicar CRISPR/Cas en terapias génicas. Los conceptos fundamentales, al ser una precomprensión del fenómeno biológico, fundamentan el marco de referencia de la edición genómica: proponiendo una configuración existencial de la sordera (Objeto→útil→dispuesto [sin-objeto]). Dichas configuraciones existenciales representan un modo de “ser verdadero” en la adecuación, la cual a partir de *alétheia* se muestra como reafirmación, utilidad e Imposición.

### 3.1. Objeto de estudio:

La sordera es uno de los déficits más prevalente en los humanos y es usualmente causado por un daño irreversible en las células ciliadas de la cóclea y su relación con los ganglios neuronales espirales. Principalmente se atribuyen a factores genéticos, envejecimiento y exposición a ruidos o sustancias ototóxicas (Xia *et al.*, 2019); por tanto, esta deficiencia puede presentarse en cualquier momento del desarrollo de un humano. Dentro de un cuadro clínico, la sordera es categorizada a partir de la gravedad de la enfermedad (sordera media, moderada, severa, profunda), así como por localización del impedimento; otra clasificación involucra la edad del paciente, más si el fenotipo es progresivo o si es de naturaleza sindrómica o no sindrómica (Farooq *et al.*, 2020). Aunque habría que prestarse particular atención a la categorización de la sordera, pues como se señaló al inicio del capítulo, los cuadros clínicos no son una colección de hecho anormales, sino que están constituidos en parte por los mecanismos «normales» y reacciones adaptativas de un organismo que funciona según su norma, es decir, se parte de que por la virtual función de su genoma «normalmente» todo humano tiene que escuchar.

Nuestro interés radica en aquella sordera profunda de origen genético con un carácter no sindrómico y que se presenta en una etapa prelingual (ocurrida desde el nacimiento). Pues se estima que la pérdida de la escucha congénita de origen genético impacta en 1 de cada 500 nacimientos, de los cuales la mitad de los casos han sido atribuidos a factores genéticos que pueden presentarse como un defecto en un solo gen, sea una delección, duplicación o inserción (Ding *et al.*, 2020). De acuerdo con la base de datos *Hereditary Hearing Loss* se tienen registrados 121 genes en relación a la pérdida de audición sin relación a ningún síndrome, y en la mayoría de los casos se heredan de forma autosómica dominante, autosómica recesiva y unos pocos están ligados al cromosoma X (Van Camp & Smith, 2020). De esta manera, la caracterización de la función de un gen establece al genoma como una realidad dada, lo que posibilita decretar funciones anormales de un gen si este se expresa de forma distinta, a su vez *reafirma* la identidad del genoma como si éste fuese inmutable. Tomemos un ejemplo descrito en la revisión de Farooq *et al.* (2020) para detallar la *re-afirmación*: la proteína *CIB2* que pertenece a la familia de proteínas de unión a calcio e integrina de adhesión a la célula, la función de estas proteínas es mantener la homeostasis celular controlando el flujo de calcio entre células. Existen cuatro tipos de proteínas en esta familia: *CIB1*, *CIB2*, *CIB3* y *CIB4*.

*CIB1* y *CIB2* se expresan en las células ciliadas cocleares en ratones. Cualquier tipo de mutación del gen *CIB2* conduce a sordera no sindrómica y a sordera sindrómica. Para mayor *confirmación* de la función de estos genes en la función auditiva, se generaron Knockout de estos genes en ratones por medio de la tecnología CRISPR/Cas. Eliminando *CIB1* en ratones no influye en su capacidad auditiva. Por otra parte, una delección del gen *CIB2* dirige a una profunda sordera, deteniendo la corriente de transducción mecanoeléctrica en las células ciliadas (Farooq *et al.*, 2020, p. 9).

Esta pequeña descripción es interesante debido a que se puede destacar perfectamente el establecimiento de una norma funcional a partir de su relación con la capacidad de escuchar. Se demostró la presencia de sólo 2 proteínas pertenecientes a la familia de proteínas de unión a calcio e integrinas en la cóclea de ratones: *CIB1*, *CIB2*; la primera no tiene ninguna relación a la pérdida de audición, mientras que la segunda afecta directamente a la escucha. Sin embargo, para confirmar (re-afirmar) la veracidad de la función de estos genes se requiere del establecimiento de un modelo útil (modelo animal) que contenga las mutaciones de manera precisa y no presente mutaciones en otros genes. Por tanto, la función desconocida y posteriormente propuesta refiere al establecimiento del objeto de estudio: la sordera como objeto *es* a causa de una mutación en la familia CIB, la cual a su vez expresa la realidad del genoma; para *re-afirmar* el objeto de estudio se tenían que mostrar datos que lleven consigo el significado de cada uno de los genes. Se describe que sólo *CIB2* presenta dicho significado.

### 3.2. Metodología:

Una vez proyectado el fenómeno biológico (sordera) como objeto de estudio (mutación en el genoma) se diseñará una estrategia para intervenir de acuerdo al marco de referencia de la edición genómica. En la *Fig. 11* se muestran las diversas estrategias para corregir el fenotipo de la sordera que puede tener diversos orígenes genéticos y se transmiten tanto de forma autosómica dominante como recesiva.

De manera concreta se muestran 3 estrategias metodológicas de terapia génica para el caso de la sordera: corrección, supresión y reemplazo génico. La corrección génica y reemplazo genético requieren previamente un reconocimiento del sitio de corte efectivo y preciso de la secuencia con la mutación mediante el sistema CRISPR/Cas y la introducción de la secuencia correcta del gen objetivo.

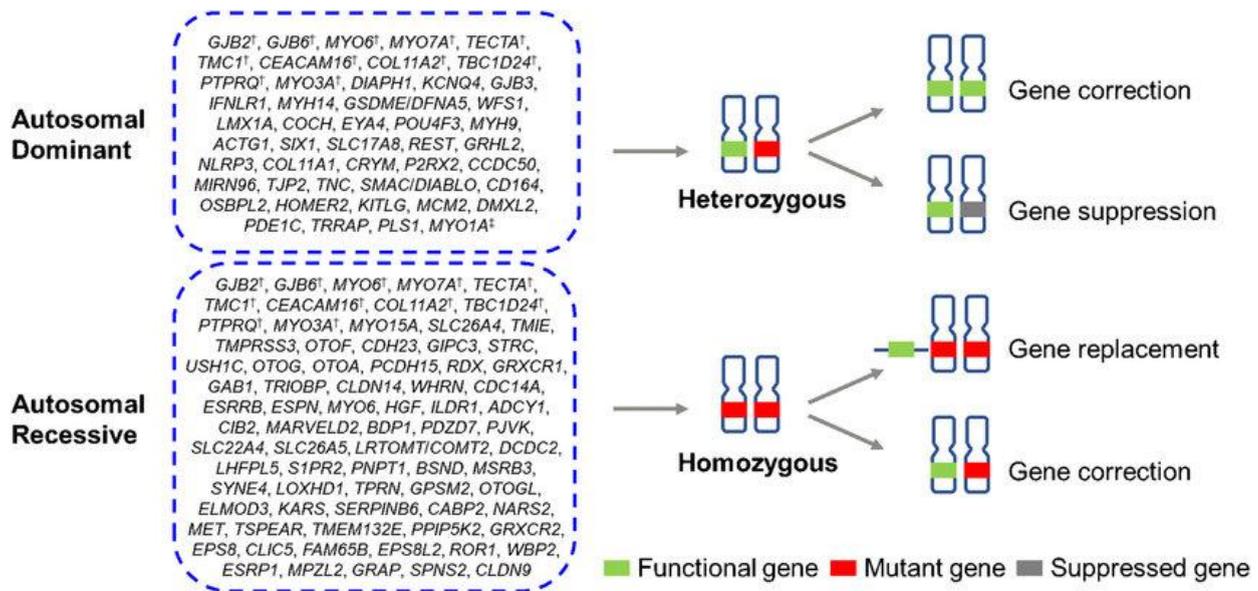


Figura 11. Fenotipo de genes asociados a sordera y sus estrategias relativas a la terapia génica. En verde se representa el gen funcional, en rojo el gen mutante, y en gris la supresión del gen. Si el gen mutado se expresa fenotípicamente en un alelo (heterocigoto), es autosómico dominante, pues sólo requiere que uno de los progenitores presente la mutación. Por otra parte, si la expresión fenotípica requiere que la mutación se encuentre en ambos alelos (homocigoto), estamos ante un gen autosómico recesivo. A partir de esto se pueden desarrollar 3 estrategias de terapia génica: Corrección génica, supresión genética, reemplazo genético. Tomado de Ding et al. (2020).

En ambos casos se presenta un problema metodológico, el mecanismo de reparación molecular. En células somáticas, como lo son las células ciliadas cocleares, NHEJ es el mecanismo predominante, el cual usualmente conduce a *indels*; por otra parte, el mecanismo de reparación HDR sólo ocurre durante, y, un poco después de la replicación del DNA (durante las fases S y G2 del ciclo celular). Farooq *et al.* (2020) señalan que la corrección genética *in vivo* del oído interno mediante la reparación HDR tiene un progreso muy pequeño debido a la baja eficacia de la HDR (< 1%) a comparación de NHEJ (> 85%). No obstante, Niggemann *et al.* (2020) señalan que 53% de las mutaciones relacionadas a la sordera sólo pueden ser reparadas por medio de Edición de calidad (*prime editing*) —una herramienta quimérica creada por David Liu— donde la sgRNA se transformó en una molécula extendida (pegRNA, del inglés *prime editing guide*) cuyo otro extremo se usa para aparearse con la cadena contraria de DNA y poder dirigir la síntesis de un DNA nuevo a partir del RNA mediante la actividad de la transcriptasa reversa asociada a Cas9n (Urnov, 2020). Por esto mismo, la mayoría de las estrategias *in vivo* de terapia génica en sordera se dedican a continuar una metodología de supresión de genes mutados, ya que la aparición de *indels*

comúnmente genera codones de término lo cual no permite la completa transcripción del gen mutado.

¿Cómo se observa la utilidad como *desocultamiento* con respecto a la metodología científica de terapia génica con CRISPR/Cas en sordera? En que la verdad de una metodología mostrará una utilidad, pues la utilidad se demuestra con relación al objeto de estudio previamente propuesto. Para demostrarlo se analizará el conjunto de estrategias de edición genómica en comparación a otras metodologías de corrección de la sordera congénita que no conllevan terapia génica. Parker (2011) destaca que algunas sorderas son tratadas usando tecnologías de ampliación del sonido como son los audífonos de ampliación, sin embargo, señala lo siguiente:

Aunque los audífonos no restauran la audición normal, si proporcionan beneficios significativos en la comunicación para aquellos que presentan una pérdida de audición de leve a moderada, y muestran una capacidad para discriminar los estímulos del habla. Sin embargo, existe una población significativa con pérdida de audición severa a profunda que recibe beneficios mínimos de comunicación con los audífonos. (Parker, 2011, p.1171)

Por esto comúnmente se trata a pacientes con sordera profunda usando implantes cocleares, los cuales estimulan directamente las fibras del nervio auditivo que sobreviven, no obstante, su uso no restaura la escucha «normal» (Parker, 2011). De esta manera, podemos decir que ambas tecnologías físicas carecen de una característica que los enfoques biotecnológicos brindan y por ello su gran *utilidad*: reparación (restauración de la virtual función) de las estructuras dañadas del sistema auditorio. Dentro del campo de las biotecnologías enfocadas a la sordera se encuentran: terapias de células madres y terapias génicas. Si bien muchas de las terapias de células madres hacen uso de la tecnología CRISPR/Cas para corregir la mutación relacionada a la sordera en células madre (iPSCs), metodológicamente proceden de manera distinta. El uso de CRISPR/Cas *in vivo* podría mostrar una mayor efectividad con respecto a las iPSC y un menor costo en su aplicación, aunque todavía se continúan diseñando estrategias terapéuticas (Ding *et al.*, 2020). En conclusión, independientemente de la metodología, éstas tienen su fundamento ontológico en los *conceptos fundamentales*, pues estos son los que posibilitan justificar su utilidad si presentan tanto metodológicamente como tecnológicamente *efectividad, precisión y seguridad*.

### 3.3. Tecnología:

En el caso de las tecnologías desarrolladas para la sordera Farooq *et al.* (2020) señalan:

Debido a su delicadeza, la heterogeneidad de los tejidos y la ubicación crítica del oído interno hasta el tronco encefálico son los principales desafíos que intervienen físicamente en la cóclea para ser tratados mediante enfoques anteriores, como el implante coclear, la inhibición de la apoptosis de células ciliadas, la manipulación de genes y la terapia con células madre. *La edición del genoma suena como la única opción que queda para tratar este trastorno neurosensorial.* (p. 2)

En la *exposición A* se presentaron las tecnologías que pueden ser ocupadas en edición genómica (meganucleasas, ZFNs o TALENs), sin embargo, su utilidad se limitaba por la dificultad al diseñarlas, el modo de entrega a la célula, tiempo de obtención de resultados, efectos off-targets, citotoxicidad, entre otras. En cambio, el sistema CRISPR/Cas se presenta como una tecnología revolucionaria, pues al tener los rasgos propuestos para la edición genómica genera una posibilidad de intervención antes no presentada. De manera que se impone como una herramienta con múltiples beneficios, partiendo de las razones que estructuran a una terapia génica día a día se muestran mejoras en la tecnología CRISPR/Cas, particularmente con la reducción de efectos off-target mediante el diseño de nucleasas con menor tiempo de actividad de corte y el modo de entrega mediante RNPs para evitar una respuesta inmunológica del paciente. Incluso, el uso de CRISPR/Cas como herramienta de edición genómica mediante la producción de DSB en el caso de la sordera se ve limitado ya que presenta una baja eficiencia en células ciliadas de la cóclea; esta sigue siendo una barrera significativa para las estrategias basadas en la reparación por HDR. No obstante, el diseño de una tecnología denominada “editor de bases” ha mostrado ser una opción realmente confiable para corregir la sustitución de una sola base eficientemente (Ding *et al.*, 2020). El editor de bases directamente genera mutaciones precisas de un solo nucleótido en el DNA o el RNA sin la necesidad de generar una ruptura de doble cadena, mediante la actividad de la enzima deaminasa de citosina forma un editor de base de citosina que puede ser programada con un sgRNA para mediar la conversión de C a U, la sustitución de C a T (o de G a A), con una alta eficiencia y sin necesidad de introducir múltiples *indels* en el genoma (Ding *et al.*, 2020). Específicamente de este caso se puede resaltar una tercera característica de la verdad como

adecuación que, en el caso de la tecnología, esta se muestra como un *imponer* en dos sentidos: se impone metodológicamente ante otras tecnologías que no presentan una *eficiencia, precisión o seguridad*; y social, en el caso de la resolución de un dilema ético, la tecnología que presente las características necesarias para un resultado óptimo se impondrá como solución. Aunque ya se ha previsto en la *exposición B* que la tecnología devela el mismo objeto como constante, es decir, sin-objeto pues sólo queda la pura referencia; hay un peligro y este es que ante el dilema bioético de la aplicación de esta tecnología, muestra su objeto de estudio (en este caso la persona con sordera) como presente, dilema que se desarrollará en la *Coda final*. Hasta aquí queda caracterizada la comprensión científica del estudio de caso bajo una noción heideggeriana del trabajo científico y su verdad.

Lo expresado en este capítulo permite observar que la verdad científica no sólo responde a una adecuación de los contenidos metodológicos o epistemológicos del estudio de caso; desde una óptica de *alétheia* se permitió interpretar el desarrollo de CRISPR/Cas en relación a tres fenómenos de la verdad: *eficacia, utilidad e imposición*; fenómenos que establecen las condiciones de posibilidad para asegurar una constante edición de genomas. Estamos ante un acontecimiento: aceptar ampliamente la posible aplicación de CRISPR/Cas, particularmente el interés de este trabajo es respecto a las estrategias metodológicas que pretenden erradicar la sordera. Dicho acontecimiento ya está preparando las condiciones de posibilidad que permitan de manera efectiva editar el genoma de personas sordas. Estas condiciones de posibilidad dejan sus huellas en los diversos congresos de uso científico, dilemas éticos, estudios de percepción social y en la intención de muchas investigadoras e investigadores por generar un marco legal que regule su uso. Sin embargo, no hay que pasar por alto que nuestra intención es entender la construcción de hechos científicos, lo visto hasta ahora propone que la investigación científica parte de una precomprensión del fenómeno que tiene por delante, lo vuelve objeto de estudio y la tecnología *constante*; pero ¿el fenómeno biológico que está delante se puede definir sólo por presentarse en la verdad científica? No, ya se ha destacado que hay rasgos que son irreductibles al conocimiento científico, las siguientes páginas tienen por objetivo describir aquellos rasgos, es decir, describir la «verdad pre-científica».

## *Reexposición. Editando el silencio*

*Why is it so difficult for science to see a practical link between the cultural practices of Deaf people and the implant technology? Why is it easier for doctors to embrace speech and discourage signing? The answer must lie in the divergent histories of science and of Deaf people.*

— *Carol Padden & Thom Humphries, Inside Deaf Cultures*

Escribir sobre una verdad «pre-científica» para una tesis sobre la actividad científica resulta un poco discordante, sin embargo, no hay que pasar por alto que si nuestro objetivo es entender la construcción de hechos científicos retomando la propuesta heideggeriana y con ello la noción de acontecimiento, el concepto de *alétheia* exige desarrollar el ocultamiento científico que se puede estructurar en torno a la verdad precientífica. La primera distinción entre hecho y acontecimiento que se destacó fue que los acontecimientos biológicos no sostienen la postura metafísica del realismo científico que reduce el entendimiento del Ser o la esencia de un fenómeno biológico a la presencia material y su exacta representación; en oposición a buscar una esencia material del fenómeno biológico se propuso que un hecho se cimienta en un marco de referencia estructurado por una precomprensión del fenómeno del mundo que admite distinguirlo ya como fenómeno. Para el caso del trabajo científico y la «verdad científica», la precomprensión tiene origen en conceptos fundamentales que, si bien se han demostrado materialmente, también se articulan de manera semiótica y parten de un previo entendimiento del fenómeno, pues un «hecho» biológico carga una utilidad para un marco de referencia particular y lo que se busca es brindarle significatividad. De aquí que surja la noción de acontecimiento.

Ahora, lo que este capítulo abordará es la pregunta ¿dónde se origina la precomprensión de la «verdad precientífica»? Y su respuesta se encuentra en la procura de un fenómeno del mundo en comunidad. Se ha señalado en *Exposición B* que la verdad precientífica no tiene ninguna estructura temporal definida, sino que es una concepción que se fundamenta en el ser con otros, es decir, que parte de la experiencia de ser en el mundo y culmina en compartir dicha experiencia en comunidad a manera que se muestra el fenómeno tal y como es. En este sentido, de no tomar la verdad «precientífica», nuestra investigación se quedaría detenida en la misma aseveración que propone el realismo científico, y, como

veremos más adelante, específicamente la experiencia Sorda ha denominado al conocimiento científico-médico como colonialista debido a que devela la sordera como una anomalía material. Particularmente, el objetivo de este capítulo es *re-exponer* la sordera desde el procurar *ser con*, esto es, desde la experiencia de la comunidad Sorda y para lograrlo se tomarán dos trabajos pilares: *Inside Deaf community* de Carol Padden y Thom Humphries (2006) y *Understanding Deaf Culture* de Paddy Ladd (2003), en ambos trabajos se estructura una verdad precientífica que aporta un significado valioso a la construcción del hecho biológico que se ha expuesto anteriormente. Particularmente se espera desarrollar una crítica a la precomprensión de la sordera como una enfermedad, lo que posibilita la expresión de una «mutación ontológica» que permite salir de la concepción material de la ciencia donde la sordera sólo *es* una enfermedad genética; dicha propuesta existencial culmina con la distinción entre la sordera (efecto material-genético en el cuerpo) y el ser Sordo (como una identidad expresada en la lengua de señas). Una vez distinguidas estas dos concepciones se pondrá en relieve un punto de convergencia entre ambas verdades a través del dilema ético de la aplicación de las nuevas tecnologías como lo es CRISPR/Cas en el caso de personas sordas.

### *1. Una organización social de la sordera*

Se ha señalado en la *exposición B* que el estudio científico de la sordera se estableció con los trabajos de William Wilde a mediados del siglo XIX y su propuesta de entender este fenotipo como una enfermedad hereditaria. Cabría preguntar ¿por qué?, ¿por qué estudiar la aparición de un fenómeno del mundo particular como la sordera en una población? Dicha pregunta se transpone directamente al interés de Carol Padden y Thom Homphries (2006) al delimitar la finalidad de las escuelas o «asilos» para personas sordas y ciegas en el siglo XIX:

The nineteenth-century institution was a means of education as well as a separately organized place of education. It was conceived as a way to remove the afflicted—the deaf, the blind, the insane, and the criminal— “from the streets” where they were wont to wander without constraint, and place them in more regimented environments [...] it was believed that controlling the movement of bodies within space would be the means by which rehabilitation would be accomplished. (p. 27)

En suma, la finalidad de los asilos para sordos y ciegos del siglo XIX son descritos como un modo de instaurar cuerpos anormales de la sociedad y rehabilitarlos a partir de su educación. Las personas Sordas al no tener la necesidad de comunicarse oralmente para

expresarse a distintos niveles de organización social (personal, familiar, institucional) generaron un modo de expresión mediante señas, gestos, movimientos corporales, una lengua tan compleja como una hablada; esta diferencia provocó que se les observara como objetos de estudio comenzando con el interés de «hacerlos hablar». Este particular interés de educar al sordo para incluirlo pronto a una sociedad normal (oyente) generaron una dicotomía bien conocida por la comunidad Sorda. Por un lado, el método «oralista» ofrecía enfocar la enseñanza del sordo a la articulación adecuada para producir sonidos bucales a pesar de que le es imposible escuchar dichos sonidos. En contraparte el método «manualista» toma como pilar las lenguas de señas, una lengua ocupada por la misma comunidad Sorda que hace uso de las manos, sus extensiones espaciales, expresiones faciales, entre otras complejidades del cuerpo.

Ambos métodos surgen del llamado «problema de la voz», a pesar de ser incapaces de escuchar es necesario que estas personas fueran comprendidas en cada aspecto de su vida. Específicamente culminando el siglo XIX e iniciando el siglo XX la voz que les fue impuesta tomó un rumbo un tanto radical: se instauró que el único método a ocupar fuera el oralista en toda institución para sordos, «At the turn of the century, as more schools for the deaf turned to oral education, Deaf people struggled to make themselves heard above the clamor of the demand for speech and the banishment of sign language» (ibid., p. 59). Sosteniendo que el uso de la lengua de señas era un estado primitivo del lenguaje y poco eficiente para el sordo al encontrarse en una sociedad oyente. No obstante, la iniciativa por emprender proyectos de inclusión mediante el uso de la cinematografía permitiría develar la extraordinaria utilidad de la lengua de señas. George W. Veditz, publicaría un cortometraje titulado *The Preservation of the Sign Language*, con una inigualable poética haría un llamado a su comunidad por preservar su lengua y culminaría de la siguiente manera:

As long as we have deaf people on earth, we will have signs. It is my hope that we all will love and guard our beautiful sign language as the noblest gift God has given to Deaf people. (ibid., p. 77)

Dicha lengua, que en su mayoría es desconocida por los oyentes, es salvaguardada por esta comunidad ya que no sólo permite develarse en sí misma como un modo de expresión o de comunicación, pues cada seña es una historia, una tradición que carga en cada significado un modo de ser en el mundo. Sin incitar a las múltiples discusiones que existen a lo largo de la historia de la comunidad Sorda, lo que resulta relevante para esta investigación es mirar las

intenciones de «hacerlos objeto», mismas intenciones que provienen de un deseo social por querer incluirlos a una sociedad particular. Incluso se puede rastrear que el carácter distintivo del conocimiento médico sobre la sordera como un origen hereditario o adquirido estuvo influenciado por lo que se puede identificar como una pre-comprensión<sup>10</sup>; ahora la pregunta de por qué la investigación científica se interesa por la sordera cobra sentido como una consecuencia del mismo proyecto oralista. De esta manera, el conocimiento científico en torno a la aplicación de CRISPR en personas sordas parte de una pre-comprensión de ordenamiento (en el sentido de hacer oír) a las personas Sordas.

El interés particular de esta tesis aparece con el advenimiento de la tecnología ante esta pre-comprensión de la sordera. Hemos señalado en el *Desarrollo* que existen diversas tecnologías que tienen como finalidad «hacer escuchar» al sordo como es el caso del implante coclear, audífonos y la nueva controversia a la que se enfrentará se encuentra en la terapia génica incitada por Denis Rebrikov. Antes de desarrollar el dilema que conlleva la edición genética en personas Sordas es necesario explicar brevemente la precomprensión del ser Sordo y su «verdad pre-científica».

## 2. Sorditud (Deafhood)

Usualmente cuando nos interesa conocer la definición de algo en el mundo acostumbramos a preguntar *¿Qué es...?* Sin embargo, ya Heidegger observaba una precomprensión en esta pregunta, dicha precomprensión se encuentra en la búsqueda de la definición del objeto enmarcada en el *qué* y su relación con el ser del *es*. Ya se ha mostrado en la *Exposición B* la crítica Heideggeriana ante la metafísica de la presencia, esa pregunta que interroga por el ser se ha quedado históricamente detenida en el ser del ente, y no pregunta por el ser en sí mismo. En este sentido sería incoherente comenzar a escribir sobre la verdad pre-científica de la sordera con la pregunta *¿Qué es la sordera?*, pues no buscamos

---

<sup>10</sup> Padden & Humphries (2005) lo señalan de la siguiente manera «The findings of geneticists about the proportion of deaf children in the two categories, genetic and non-genetic, may be new, but the observation is based on a very old classification of deaf children, dating back to the earliest days of deaf education in the United States. When the Pennsylvania Institution for the Deaf and Dumb opened in 1820, parents or guardians who were petitioning to place their children at the school were asked to identify whether their child “Was born deaf, or did... lose hearing through disease, and at what age?”» (p.170) El ser sordo de nacimiento o haber nacido oyente y pronto tener pérdida auditiva fue un rasgo distintivo para identificar al Sordo en las instituciones del siglo XIX. El interés por entender la procedencia de la enfermedad no ha tenido origen en el conocimiento científico-médico, sino de una pre-comprensión social del fenómeno biológico.

una esencia oculta de este modo de ser en el mundo, lo que se busca es describir el camino que se ha tomado para «esencializar» la sordera, y no habría manera de comenzar describiéndolo a partir del conocimiento científico. El único sendero que nos llevaría a nuestro objetivo es escuchar aquellos que han vivido en un mundo sin sonidos, aquel «pueblo del ojo» —como señala Veditz para referirse a las personas Sordas. Ellos son los únicos que pueden mostrarnos el camino que han tomado para «esenciar» su *ser en comunidad*, pues constantemente han estructurado una verdad pre-científica que los oyentes no hemos escuchado.

Lo esencial es aquello que podemos ser, pero no en un sentido ideal-inmutable que no afecta al cuerpo que contiene lo esencial. La respuesta que buscamos no se encuentra en la pregunta que busca la *quididad* del ser como lo pretende la investigación científica-médica al esenciar la sordera a partir del marco de referencia genético (recordando que éste establece el ser del ente en una ontología regional) para significar la causa material de este fenotipo. No obstante, el marco de referencia inscrito por la investigación científica se ha observado por las personas Sordas, y se ha delimitado dentro del discurso médico que en pocas palabras fabrica un «modelo (médico)» de la sordera. Dicho modelo es descrito por Ladd (2003) con dos características prominentes:

One is the notion that each born Deaf person is a helpless isolated hearing-impaired individual, with no intrinsic relationship with any other Deaf person, past or present, no group allegiances or history. The other is that *these individuals can be 'restored to society' by the use of technology* in conjunction with Oralism, especially if they are denied access to Deaf adults and, sign languages and, where possible, other Deaf children (p.163)

Estas dos características develan otra verdad. La cita anterior describe cómo el conocimiento científico mediante el modelo médico de la sordera ha afectado a las personas Sordas; al describir que la sordera *es* la incapacidad de escuchar se afecta a la misma comunidad al grado de suponer que no tienen historia y tienen que ser «curados» para restaurarse a la sociedad. De hecho, se ha descrito una relación entre el modelo médico de la sordera con el oralismo (aquella corriente que admite la «inclusión» de las personas sordas a la sociedad oyente a partir de su transformación lingüística y biológica):

Oralism disguises its intent under the rubric of education, claiming that if sign languages and deaf teachers were removed from the system [...] they would be

assimilated into majority societies. This ideology claims that *speech can only be developed by the removal of those languages and cultures from the deaf child's environment*. In order to administer such a system, it denies the existence of the concept of a “deaf child”, replacing it by the terms deafness and hearing impaired, which focuses on what the child lacks rather *than the qualities he or she possesses in potentia*. Ultimately it claims that a deaf child is “simply a hearing child who cannot hear”. (Ladd, 2005, p. 13)

Aunado a lo que hemos desarrollado en el capítulo anterior se esclarece el «hacer objeto» a la persona Sorda, pues se define únicamente como aquella persona con un impedimento para escuchar, lo que inevitablemente nos aleja del ser Sordo. ¿De qué otro modo podemos entender este ser en el mundo? La respuesta a esta pregunta no es buscar la esencia de la sordera, sino que se encuentra en aquello que pregunta por la experiencia del ser. En respuesta a pensar el ser Sordo en el mundo se señala lo siguiente:

Deafhood is not, however, a ‘static’ medical condition like ‘deafness’. Instead, it represents a process – the struggle by each Deaf child, Deaf family and Deaf adult to explain to themselves and each other *their own existence in the world. In sharing their lives with each other as a community [...] What could a Deaf person, and a Deaf community become?* [...] Deafhood affirms that how we have been these past 120 years is not all that we truly are. *It affirms the existence of a Deaf sense of being, both within the individual and throughout the collective*, which, like a river surging against a dam, cannot rest until it can find a way through that will take it down to a sea of life, where all human souls are enabled both to find their fullest self-expression and to interpenetrate each other. (Ladd, 2003, p. 3)

Inmediatamente lo primero que resalta es la divergencia de dos conceptos: sordera (deafness)/ *Sorditud* (Deafhood). Esta distinción es relevante para este trabajo, pues respecto a *alétheia*, estas dos conceptualizaciones develan un modo de ser, son verdades que persiguen un fenómeno biológico que se encuentra en el mundo. Por un lado, la sordera tal y como se describió anteriormente, en la mayoría de los casos es entendida como una enfermedad genética; dependiendo de la mutación inscrita en el genoma de la persona, dependerá la causa material del impedimento para escuchar (reduciéndose así la sordera a un impedimento). Por otro lado, el concepto de *Sorditud* comienza con la pregunta ¿qué podría *llegar a ser* una persona Sorda y una comunidad Sorda?, pues se asevera que todo el conocimiento esbozado

desde hace 120 años (refiriéndose al conocimiento científico-médico de la época) no explica lo que en realidad *es* una persona Sorda. La *Sorditud* no se define como algo dado, con una esencia; sino como un proceso en el que la persona Sorda consigue entender su ser en el mundo, por esto es que este concepto se enfoca no en una esencia sino en un esenciar (potencia).

*Deafhood as a concept is utilized as a way by which to measure deaf possibilities [...] Deaf people believed that these languages were a gift from God/Nature, and that they were deliberately placed on earth to manifest the beauty, power, and usefulness of those languages (Ladd, 2005, p. 15)*

Con respecto a *alétheia*, ya se ha señalado (pag. 34 de la *Exposición B*) que el desocultamiento no refiere al conjunto de características materiales de un ente, no es algo que le pertenece; más bien es algo que le adviene históricamente. En este sentido, la Sorditud abre camino a características emergentes de este *ser en el mundo* que no se reducen a las causas materiales (impedimento de escuchar), sino una posibilidad no individualizada que consigue dar respuesta sobre su existencia. Y aunque sea verdadero el conocimiento estructurado por la investigación científica, hay características que no son reductibles a su representación, tal como entender la Sorditud como posibilidad, pues esta sostiene que

*sign language users are those who were born Deaf or became so at an early age. For them, the issue of loss has no meaningful reality. By creating their own communities and utilising their beautiful languages, they have created a linguistic and cultural environment in which they take both comfort and pride. (Ladd, 2003, p.14)*

El advenimiento de la «verdad precientífica» se ha esenciado en el entendimiento del ser Sordo como Sorditud, como *un proceso donde el Sordo que ha nacido con tal expresión biológica, en realidad, nunca ha perdido la escucha física*. A partir del ambiente cultural que ha adquirido mayor atención a lo largo de los años con la defensa de la Lengua de Señas, el mundo Sordo nunca ha tenido sonidos, sólo movimientos y gestos, *¿por qué tendrían que escuchar sonidos?* Esta es la pregunta crítica en torno al realismo científico en el caso de la Sordera, pues *no hay ninguna necesidad de escuchar para la persona que nació Sorda*. Sin embargo, Ladd (2003) hace un recuento muy general de las imágenes más comunes que se han construido con el tiempo sobre las personas sordas:

*If you now reflect on what you know about ‘the Deaf and Dumb’, as you have traditionally named them, you will see a succession of images flash through your*

minds: images of people in whose name charities raise money, supposedly to ‘help them’ (for who might dare to think that such benevolence towards poor unfortunates is, as Harlan Lane has termed it, only a mask?); *images of scientists producing ‘miracle cures’, and of tabloid newspapers beating the drum to raise money for Deaf children to be subjected to them (never stopping to think that perhaps such operations might be against the wishes of the children themselves).* (p.8)

En el caso de la «imagen científica»: por un lado, en cuanto se ocupa la metodología tautológica para obtener la mayor utilidad de los «descubrimientos» se aleja cada vez más del ser; al proyectar la sordera como un objeto de estudio se requirió brindar una significatividad dentro del marco de referencia de la genética —tal y como se ha explicado en el capítulo anterior. Por otro lado, también la imagen científica en cuanto ocupa tecnologías, a diferencia de la metodología tautológica, devela el objeto a modo de constante. En este caso, en el develamiento tecnológico ya no se pregunta por la constitución ontológica regional de la sordera, más bien lo único que interesa es el impedimento para escuchar y corregirlo; justificando la intervención sobre el sordo para hacerlo oír. Así pues, a continuación se mostrará cómo el develar de la tecnología biológica funciona de manera imperante para la comunidad Sorda.

### *3. Tecnologías (Implante coclear y edición genética)*

Un acontecimiento que cambiaría radicalmente la historia de la comunidad Sorda es el segundo Congreso Internacional de Maestros de «Sordomudos» llevado a cabo en Milán en 1880<sup>11</sup>. En un intento de unificar el método para instruir a las personas Sordas a la sociedad mediante la educación se tornó oscuro al decidir ocupar únicamente el método oralista. En relación a esta actitud y el trabajo científico se señala que

*As Science increased its hegemony during the 20th century, so did its equivalent within Oralism. One manifestation of this was the creation of new professions and disciplines, each with their linked discourses. These included increased medicalization —otology, laryngology and the like— together with educational*

---

<sup>11</sup> Es importante señalar que la mayoría de los educadores encargados de liderar la educación de las personas Sordas en el Congreso de Milán eran personas oyentes, en su mayoría defendían que el principal objetivo era enseñar a hablar, de manera que el sordo pudiera integrarse a la sociedad oyente. En este sentido, «el congreso fue concebido por sus organizadores como un golpe definitivo contra el uso de la lengua de señas en las escuelas» (Oviedo, 2006). Una descripción detallada se encuentra en el artículo citado.

psychology and speech therapy among others. These intensified the hold on the reins; the web of the discursive system was now much more dense. (ibid., p.137)

Aunque la relación entre oralismo y la investigación científica no fue evidente hasta el desarrollo de tecnologías que ostentaban «curar» la sordera, la imposición de hacer escuchar que permanece en la tecnología tiene origen en la precomprensión oralista. ¿Qué consecuencia existe al hacer escuchar al sordo? Justificar la extracción de la persona sorda de su cultura para incluirla en la sociedad oyente. Las tecnologías que han tenido mayor influencia oralista son el implante coclear y la ingeniería genética en potencia. Por un lado, el implante coclear tuvo su origen en la década de 1950 como una cirugía invasiva y una difusión de uso global en la década de 1980<sup>12</sup>, ésta ofrecía la oportunidad de brindar «beneficios fisiológicos» a la persona Sorda, «utilising their contacts in the scientific establishment and the media, a public climate has been manufactured which once again proclaims the advent of the ‘miracle cure’ and suggests once more that ‘deafness is ‘abolished’» (ibid., p. 159). Por otra parte, la ingeniería genética ha arrastrado la misma intención que el implante coclear y claramente las intenciones post-oralistas:

In the 1990s, genetic engineering has initiated the process of trying to identify ‘the deaf gene’, thus bringing within theoretical reach what might be termed the ‘final solution’ —that of eradicating Deaf people altogether. This has, in turn, reinforced the atmosphere of scientific reification brought back by the Cochlear Implants themselves. (ibid., p.160)

Esto es soportado por el análisis desarrollado el capítulo anterior, donde el único enfoque que se toma en la investigación científica de la sordera en relación a la verdad se encuentra en la utilidad, al objetivizar y establecer las relaciones semióticas de acuerdo a un marco de referencia. Específicamente, se mostró que CRISPR/Cas como tecnología de

---

<sup>12</sup> *The inner ear* de Blume (2010) es un excelente trabajo para referenciar las dinámicas mediáticas que se ejercían en varios países respecto al implante coclear. Por ejemplo, en este libro se analizan los “canales” para globalizar una tecnología. Si bien el implante coclear no era aceptado en su mayoría por la cultura Sorda, muchos factores jugaron un papel importante para la expansión de este dispositivo, tales como la disposición centralizada o descentralizada de un sistema de salud de un país, si existe un manejo del estado o del mercado, así como la disposición de recursos y la misma expansión de la especialización de la profesión médica. A pesar de la diversidad de factores que se encuentran, existe una estrategia inherente a la tecnología del implante coclear: la “re-medicalización” de la persona Sorda. Lo cual de acuerdo a nuestro análisis es posible debido a que la *Gestell* de la tecnología toma a el Ser como una referencia del propio marco de referencia científico, en este caso la tecnología *dis-pone* del ser-Sordo únicamente como una discapacidad del escuchar y, por tanto, se requiere curar.

edición genética ha tenido como objetivo corregir el gen causante de la sordera suponiendo que necesita ser «curada». El «objeto» se vuelve constante: *la sordera para investigación tecnológica se vuelve necesidad de ser corregida*. Éste es el peligro particular al que se enfrenta la comunidad Sorda con respecto a las tecnologías de ingeniería genética.

Después de todo lo explicado en este capítulo, ¿cómo podemos interpretar el caso Denis Rebrikov? Una excelente revisión ética que retoma el discurso de la comunidad Sorda sobre el caso Rebrikov se encuentra en Carol Padden & Jaqueline Humphries (2020), quienes dan razones tanto científicas como socio-culturales de lo que significa hacer uso de CRISPR en personas Sordas. A lo que concluyen de la siguiente manera:

there is an overriding concern that the debate around ethics and who should first benefit from new medical breakthroughs may fall in favor of expediency and urgency of scientific discovery. Deaf individuals may find themselves first in line for germline editing because their autosomal nonsyndromic recessive condition offers more clinical opportunities than those with debilitating diseases. For this reason, and *in order to do good science at all times, we urge caution and care to understand how to promote and not diminish genetic and cultural diversity*, both of which offer our best possibilities for living well into the future. (p. 63)

A pesar de defender constantemente que la sordera no es una enfermedad que requiere ser curada, el análisis de Padden & Humphries (2020) se queda detenido en la justificación científica al señalar a la sordera como un caso que tiene las mejores condiciones clínicas para llevarse a cabo a comparación de otras enfermedades más complejas. Lo que inevitablemente las lleva a ocupar el último recurso de defensa: la moral, pues destacan que hacer una *buena ciencia* significa precaución y cuidado de no promover valores tanto epistemológicos como morales que afecten la diversidad genética y cultural, pero al final del día, se acepta su aplicación. No obstante, con lo expuesto en esta tesis surge la antítesis de esta conclusión, pues se ha mostrado que la misma investigación científica está fundamentada ya en una pre-comprensión que no está libre de valores morales; el fundamento de la metodología científica es impenetrable una vez se ha dado un paso por querer comprenderla, ya que la tautología se esfuerza por brindar significatividad una vez se ha hecho de un fenómeno un puro objeto. El mejor caso que muestra la «precomprensión científica» en la metodología científica se encuentra en la conclusión de un artículo de investigación sobre CRISPR y la pérdida de audición genética, artículo científico ya citado anteriormente, Ding *et al.* (2020):

Base editors can potentially be a useful tool to reverse or install deafness-associated point mutations. In conclusion, the prospects of translating the successes with animal models to the clinical treatment of GHL [pérdida de audición genética] become more feasible. *We are approaching the day when patients with GHL can be treated and listen to “the Ode to Joy” led by gene therapy.* (p.12)

Y una vez más resuena la constante pregunta formulada por la comunidad Sorda *¿por qué el Sordo necesita escuchar?* Dicha pregunta no tiene origen en la metodología científica, ni en conceptos fundamentales, sino en el *ser en comunidad*.

Así se muestra *alétheia* en nuestro estudio de caso: dos verdades ontológicas que circundan a un fenómeno del mundo singular, aunque sean mutuamente excluyentes convergen en un mismo tiempo ¿qué verdad tendría mayor prominencia al momento de decidir aplicar la tecnología CRISPR/Cas en personas sordas? Esta pregunta es la que potencia el surgimiento de un acontecimiento biológico, un acontecimiento que se ve sumergido en registros científicos y valores morales. Los registros científicos enfocados en encontrar cómo *es* el mundo en sí mismo, en realidad, cargan tras de sí valores morales que se establecen en la misma ontología regional. Se concluye hasta el momento que el acontecimiento que tenemos por delante no es algo determinado y estructurado, sino que el fenómeno biológico dona algunas características materiales, pero también el humano ha significado al fenómeno biológico de tal manera que no es percibido como una disfunción o una enfermedad.

## *Coda final. Cadencia ética*

*Nacidos como cadáveres, el amor los transforma, porque la enseñanza a los sordomudos es una sublime profesión de amor [...] La naturaleza sola no es nuestra madre: ¿quién quiere tener una madre injusta, criminal, torpe y loca? ¡Benditas sean las manos que rectifican estas equivocaciones, y endulzan estos errores sombríos de la ciega madre creación!*

— José Martí, fragmento de nota en el periódico *El sol*, México 1875.

Dentro de todo el acontecimiento científico que se ha esbozado aquí la expresión de *alétheia* se ha mostrado tanto del conocimiento científico sobre la sordera como de la experiencia de la comunidad Sorda. Si se retomara la verdad como adecuación la única respuesta certera sobre la sordera sería la propuesta por el conocimiento científico, pues no habría manera de definir empíricamente la Sorditud si ésta se define a partir de lo posible que la experiencia de cada persona Sorda tiene en el mundo. No obstante, la *Exposición B* permitió develar la estructura de la *metodología tautológica* que se observa en la ingeniería genética como una consecuencia de *alétheia*, y consecuentemente se describió al hecho científico codeterminado a la precomprensión que se tiene del fenómeno biológico. Por un lado, la concepción de *alétheia* se plantea ontológicamente, pues no se define en que efectivamente la teoría científica se adecue a la realidad, sino que se extiende a una pluralidad de significados tanto de los registros científicos en torno a la utilidad en un marco de referencia como de valores morales, sociales, políticos y económicos. Esto permite tener una mirada crítica sobre la idea de neutralidad de la ciencia al relacionarse con la construcción de acontecimientos. Asimismo, otra expresión de *aletheia* con un fundamento alternativo al científico sobre la sordera se encontró en el ser con otros, develándose el ser Sordo como posibilidad y no como una esencia. En *Reexposición* se describió cómo funciona explícitamente el *des-ocultamiento* científico de la sordera (explicación de las causas materiales), pero ocultando el ser Sordo, tal ocultamiento está estrechamente relacionado con el acercamiento oralista. Finalmente se concluyó que ontológicamente existen dos verdades totalmente excluyentes en una misma época: la sordera humana es una enfermedad y la sordera humana no es una enfermedad, verdades que entran en conflicto en el estudio de caso Denis Rebrikov, tal como Padden & Humphries (2020) señalaron. Bajo la presente interpretación de la investigación científica en el caso de CRISPR/Cas se pueden considerar otros aspectos en el dilema ético en torno al caso Rebrikov, pues la propuesta científica que

propone erradicar la sordera mediante la edición genética se justifica a sí misma con una precomprensión de la sordera como enfermedad. El objetivo de esta última sección es materializar la propuesta heideggeriana en una cadencia ética que da por supuesto el realismo científico, y, justificar la concepción de Sorditud como centro de evaluación para el caso Rebrikov.

El 18 octubre del 2019 *Nature* publicaría una entrevista sobre el inicio de una estrategia de edición genética en óvulos donados con dos copias del gen mutado relacionado a la sordera, *GJB2*. De acuerdo con Cyranoski (2019), la nueva propuesta de Rebrikov justifica que los audífonos de ampliación o implantes cocleares no brindan una solución adecuada para re-establecer una supuesta escucha «normal». Por tanto, la única manera de corregir esta «enfermedad» es mediante la intervención con terapia génica, se aclara que se llevaría acabo con todos los lineamientos establecidos por los marcos legales internacionales y nacionales; pues no se espera replicar la actitud del caso He Jiankui. No obstante, se puede vislumbrar que la misma intención de «hacer escuchar» carga consigo una precomprensión de la sordera como enfermedad genética y una postura oralista de estructurar una sociedad incluyente mediante la «cura» de la sordera. Ahora, habría que pensar el lugar de la concepción de las personas Sordas en la decisión ética de aplicar esta terapia génica, para lograrlo se expondrán las resoluciones que actualmente se han estructurado en torno a este dilema.

El estado actual de la decisión ética sobre aplicar la tecnología CRISPR/Cas en el caso de la sordera se expresa en 4 proposiciones morales que se pueden observan en diversas resoluciones como es el caso de la National Academies of Science (2017) y la Max Planck Gesellschaft (2019):

1. Aplicar mientras los riesgos fisiológicos no sean mayores que los beneficios sociales y exista evidencia que demuestre que no hay riesgo para generaciones futuras.
2. Aplicar cuando el producto (línea germinal) es visto como un medio y no como un fin en sí mismo<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> Esta proposición se fundamenta a partir del artículo 2 de la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos y la Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, defienden que toda persona con discapacidad tiene derecho al respeto de su dignidad y derechos cualquiera que sea su condición genética.

3. Aplicar siempre y cuando existan beneficios directos y estos sean considerados terapéuticos, brindando un consentimiento informado.

4. Si se demuestra la existencia de mayores riesgos que beneficios en el individuo, debe retomarse el principio de precaución, el cual se ve materializado en una moratoria.

Estas cuatro proposiciones morales, por un lado, se concentran en el individuo sordo, presuponiendo que éste necesita ser curado, y por otro, se concentran en la eficacia de la CRISPR/Cas para superar los riesgos. Enfermedad y tecnología, conceptos que tienen significado en el marco de referencia científico; algo que de acuerdo a esta tesis, conlleva siempre la presunción de un conocimiento verdadero a causa de la metodología tautológica. Bajo este discurso sólo requerirían agregar la perspectiva de la comunidad Sorda, tal y como se observa en Padden y Humphries (2020); el problema se muestra en que la lógica de la tecnología continúa sosteniendo a la Sordera como enfermedad, pues si se sustituye la precomprensión científica por el concepto de Sorditud, la tecnología carecería de sentido. No sería necesario intervenir en las personas Sordas, empero, se ha optado por un discurso de normalidad escondido bajo la alfombra del conocimiento científico, suponiendo que la sordera tiene que ser curada y las más actuales revisiones bioéticas lo soportan.

La perspectiva bioética ante el caso de edición genética en humanos continúa repitiendo la construcción de hechos científicos como el conocimiento más certero sobre los fenómenos del mundo, de manera que las resoluciones bioéticas implícitamente hacen una distinción entre lo que es la tecnología y la correcta aplicación, así es que ofrecen una diversidad de perspectivas que solucionan el problema: dependiendo de la perspectiva desde la cual se analice puede modificarse la resolución según una tesis deontológica, consecuencialista, utilitarista, etc. Por ejemplo, con una perspectiva utilitarista Smith (2020) concluye que una prohibición permanente o a largo plazo del uso de la tecnología de modificación genética (CRISPR) sería contraria al progreso de la innovación biomédica y, por tanto, no sería ética. De manera que sugiere que la utilidad se maximizará si se da inicio a la “próxima revolución biomédica” procediendo no inmediatamente sino dentro de 1 o 2 años en la línea germinal humana.

Ante un pluralismo de propuestas resolutorias, lo que se propone en este trabajo permite señalar que la concepción bioética para cada caso que acontezca, si busca *fundamentarse* mediante el conocimiento científico pre-supondrá ya un conocimiento previo del dilema. Como es en el estudio de caso aquí expresado, los *conceptos fundamentales* de

este dilema se expresan de la siguiente manera: una comprensión de la sordera como error en el genoma, la preocupación de los riesgos (inscritos en el genoma) sólo *reafirman* la realidad del genoma —como si este fuese lo que determina el ser en el mundo de un humano, y cada resolución depende de la utilidad (efectividad, precisión y seguridad de la terapia génica o edición genética en líneas germinales) presente en la tecnología CRISPR/Cas. Esto trae consigo una consecuencia, *la tecnología es el centro de las proposiciones morales*, pues en relación a la «verdad científica», la tecnología *dispone* del objeto de estudio para que siempre esté presente, ocupando sólo aquellas metodologías que muestran mayor *utilidad* para resolver un problema material, concluyendo en una *imposición* ya no sólo metodológica, también moral.

### *1. Dependencia tecnológica en la resolución bioética*

Dos años después de la publicación del sistema CRISPR/Cas como posible herramienta efectiva de edición genómica, en un trabajo de revisión Doudna & Charpentier (2014) concluyen:

The era of straightforward genome editing raises ethical questions that will need to be addressed by scientists and society at large. How can we use this powerful tool in such a way as to ensure maximum benefit while minimizing risks? *It will be imperative that nonscientists understand the basics of this technology sufficiently well to facilitate rational public discourse.* Regulatory agencies will also need to consider how best to foster responsible use of CRISPR-Cas9 technology without inhibiting appropriate research and development.

Lo que nos dirige a la principal pregunta de esta coda: ¿no la racionalidad científica, tal como se ha propuesto en este trabajo, permiten mostrar al conocimiento científico siempre verdadero? Con todo lo mencionado anteriormente ¿la aplicación de esta herramienta tiene que ser dirigida por científicos, reduciendo otros pensamientos a aquello denominado como “sociedad en general”? Hemos desarrollado en esta tesis que el conocimiento científico no persigue una realidad ya estructurada, sino que en su búsqueda por lo esencial de los fenómenos biológicos excluye la inesencialidad del humano respecto a la sordera, esto nos permite preguntar ¿la regulación de esta aplicación tecnológica sobre la subjetividad humana sólo tiene que tomar en cuenta el máximo beneficio minimizando los riesgos? Así pues, las

siguientes páginas pretenderán delinear que para el caso de las personas Sordas tanto como terapia génica como en líneas germinales son una expresión clara de *eugenesia racional*.

Partamos del trabajo *CRISPR in context: towards a socially responsible debate on embryo editing* de Morrison & Saille (2019). Este artículo tiene 3 objetivos que abordar: (1) la continua separación de “cuestiones tecnológicas” de seguridad y eficiencia de las “cuestiones morales” asociadas a la tecnología. (2) La ausente atención a la infraestructura y prácticas de la industria de la fertilidad con fines de lucro por medio de la cual la edición genómica potencialmente será ofrecida al público. Y (3) una formulación sobre-simplificada del “consenso” social. Teniendo en cuenta a la ciencia y tecnología que —liberaron pensamientos racionales en épocas pasadas, éstas podrían actuar como un agente eximido de la moral que le aqueja al humano. Particularmente, nuestro interés circunda en (1), pues esta separación *tecnología-técnica* de la *tecnología-moral* está relacionada al mismo entendimiento de la «verdad científica».

Dentro del trabajo de Morrison & Saille (2019) se encuentra que dentro de la historia de la biotecnología hubo acontecimientos que permitieron construir al modo de proceder científico como un recurso de crecimiento en el prestigio intelectual, crecimiento económico global y de competencia internacional; dichos acontecimientos van desde el establecimiento de la ley Bayh-Dole en EEUU, el debate Diamond vs Chakrabarty por la patente de organismos vivos, y el desarrollo de la industria de la reproducción asistida. Una vez reducida la ciencia a capital intelectual, el discurso moral se distanció del interés científico, pues el argumento de innovación biomédica mantiene que toda tecnología aliviará el sufrimiento humano. Esto se puede entender como una «lógica del éxito», es decir, el continuo perfeccionamiento de la tecnología da derecho, tanto al paciente como al médico, de cierta autonomía en la decisión para iniciar una terapia o edición de ética cuando haya más beneficios que riesgos; sin poner en duda la naturaleza de la tecnología. Esto tiene una consecuencia:

opposition to technology is often characterized by scientists, policymakers and technology companies as irrational or opposed to science and progress, a stance closely associated with what has become known as the ‘deficit model’ of public understanding of science. Put simply, the deficit model posits that public unease about novel science and technology is a result of poor scientific literacy; therefore,

*educating the public about the science behind new technologies will foster acceptance.* (Morrison & Saille, 2019)

Lo que significa que los debates no técnicos que regulen el uso de una técnica, tales como la determinación de las tecnologías como una expresión de la concepción Oralista dentro de la cultura Sorda, son evaluados en términos del valor de una moralidad aceptada para una sociedad en general. Así, al presuponer que la tecnología soluciona el problema, las propuestas no técnicas son devaluadas por ser una concepción distinta a la investigación científica; una oposición no técnica ante la tecnología supuestamente refleja una respuesta mal informada. Este discurso sostiene que el valor moral está separado de la racionalidad científica y de la tecnología asociada a ella; discurso que es descrito por de Melo-Marti (2018)

Science and technology are value-laden activities. They embody particular values, shape and transform our reality, influence our practical options and our reasons for action, and affect what we take to be morally permissible or obligatory. [...] They influence our perceptions of the world and our behavior and thus affect both the ways we conceptualize problems and the solutions we might think are possible; they mediate our practical options and, with them, the reasons we have to act; they alter and shape our moral beliefs, affect our ideas of what is right or wrong, virtuous or vicious, good or bad, morally obligatory or forbidden

Esta descripción es explicada por un análisis heideggeriano al señalar que el desocultamiento de la técnica proyecta al fenómeno biológico como algo *dispuesto*, en sí misma la tecnología se genera con la mayor utilidad para resolver el problema con lo mínimo posible, así, se asegura la solución tecnológica como única. En el caso Rebrikov, la tecnología CRISPR/Cas devela la sordera materialmente, suponer que es la única concepción del ser Sordo demostraría ser una actitud oralista.

Como solución ante este entendimiento del desarrollo tecnológico, Morrison & Saille (2019) inscriben que el consenso de un debate público sobre la aplicación de las tecnologías CRISPR no debe quedar en expectativas de conseguir una opinión democrática-global sobre CRISPR/Cas como herramienta de edición genómica, pues existen diversos contextos (como se mostró en la *Reexposición*) donde el debate público tiene que ser legítimo y abarcar las distintas concepciones. Para lograrlo requiere meditar algunas consideraciones:

- A) Que la biotecnología, incluso el sistema CRISPR/Cas, no debe ser tomada como una entidad discreta, ya que esto impide considerar adecuadamente la forma en que los descubrimientos se construyen y se integran entre sí.
- B) Es necesario tener presente que el debate público no se tiene que reducir a un mero consenso global, sino tomar en cuenta que existen múltiples públicos y diversas necesidades.
- C) Para discutir la aplicación de cualquier biotecnología se tiene que debatir la relación que tiene ésta con el contexto al que se pretende incluir. En contrapunto a las resoluciones de la ISHGE que globalizan la moratoria a toda aplicación de CRISPR de acuerdo a una «priorización» de las enfermedades.
- D) En cada contexto se tiene que incluir los intereses económicos y regulativos que circundan a la tecnología.

En este sentido, el análisis de una tecnología no sólo tiene que abarcar aspectos técnicos, en palabras de Morrison & Saille (2019), *no se trata sólo de un “mejor” compromiso, no sin una discusión de lo que podría significar “mejor”*. Es posible agregar para el caso de la sordera: mejor ¿para quién?, ¿para el oyente que poco conoce de la cultura Sorda y sólo retoma la precomprensión este modo de ser como una enfermedad o el Sordo que no ve la sordera como una enfermedad?<sup>14</sup>.

Resumiendo la propuesta aquí expresada, la bioética resulta ser una disciplina que ha de proponer soluciones a dilemas que van desde regular el uso de sujetos de experimentación hasta la decisión de aplicar una nueva tecnología y aquí se ha ocupado la bioética para observar su modo de proceder en la aplicación de CRISPR/Cas en personas Sordas. Sin embargo, se ha notado que, en este caso particular y con este análisis heideggeriano de la ciencia, la decisión ética de aplicar CRISPR/Cas para la sordera se encuentra en una intrínseca dependencia con la tecnología, asumiendo como verdades certeras las características a resolver del marco de referencia que la edición genómica ha propuesto<sup>15</sup>;

---

<sup>14</sup> Ladd (2003) escribe «This desire to have Deaf offspring has been widely reported within Deaf discourse for the last few decades [...] it is expressed partly as a reflection of Deaf pride in the quality of Deaf life, partly as a desire to have the opportunity to transmit one’s own culture to one’s children, and partly because of the knowledge that the more well educated Deaf children there are, the more the quality of Deaf life will be enhanced». Al tener el fundamento la Sorditud como posibilidad, el impedimento de escuchar no resulta relevante de corregir.

<sup>15</sup>El mejor caso para describir esta propuesta se encuentra en Singer (2002) quien sostiene el argumento sobre la tecnología del implante coclear en personas con sordera como una tecnología que

esto significa que ha de otorgar a la «verdad científica» un carácter irrevocable en el dilema que tiene por delante. El aporte de esta tesis ante este problema se traza con recuperar un fundamento filosófico sobre el proceder científico antes de poder discutir la posible aplicación de la ingeniería genética. Una posible línea que puede ser ocupada es recuperar ampliamente la filosofía heideggeriana dentro del trabajo científico, ya que lo proyecta como un modo de ver la realidad y no la realidad en sí misma, siendo primordial tener que cuestionar los *conceptos fundamentales* que fundamentan a una disciplina científica. Heidegger (1971) ya lo había previsto:

El verdadero movimiento de las ciencias es el de revisión de los conceptos fundamentales, que puede ser más o menos radical y “ver a través” de sí mismo también más o menos. El nivel de una ciencia se determina por su capacidad para experimentar una crisis de sus conceptos fundamentales. En tales crisis inmanentes de las ciencias vacila la relación misma de la investigación positiva con las cosas a las que se pregunta. (p.19)

Esta crisis de los conceptos fundamentales se muestra en los dilemas bioéticos, pues ante una «verdad precientífica» que no es más que un modo de procurar el ser del fenómeno biológico, ¿por qué el conocimiento científico tendría que ser el único que represente la realidad de un modo de ser en el mundo? En este sentido, es necesario reavivar la pregunta por los *conceptos fundamentales* y, en nuestro caso, de la edición genómica se proponen como futuras líneas de investigación respecto al ser Sordo: ¿lo que se pretende corregir es ontológicamente una enfermedad?, ¿es suficiente definir una enfermedad mediante su *re-afirmación* del genoma sabiendo que desde una postura heideggeriana la ciencia establece lo «real»? ¿la noción terapéutica de la edición genómica no es una herramienta para mantener un control de una supuesta normalidad?, y ante la variabilidad de cuestiones que salen a la luz a partir de esta propuesta, este trabajo concluye delineando y problematizando el primer concepto fundamental de la edición genómica aquí propuesto.

---

no transgrede ningún valor moral, por lo cual no debe ser considerada como un genocidio. Asevera que «Si tomo medidas para evitar la sordera, lo hago bajo el principio de que pienso que la vida con la capacidad de oír es, en líneas generales, mejor que la vida sin la capacidad de oír» (p.26). Señalado lo anterior, bajo la propuesta en este trabajo resulta relevante la fundamentación de la sordera como una enfermedad y único valor moral para evaluar la decisión ética.

## 2. Respecto a la enfermedad

Recuperando las ideas expresadas en *Más allá de un error en el código genético*, es necesario destacar que «lo real» de las enfermedades monogénicas *reafirman* la realidad del genoma humano, de manera que el desocultamiento de las enfermedades genéticas se encuentra en relación con lo propuesto anteriormente por la misma ciencia. Asimismo, el inicio de la genómica permitió establecer nuevas referencias en torno a la concepción de las enfermedades humanas, culminando en una realidad *impuesta* por el conocimiento científico sobre lo que es la enfermedad, no obstante, de acuerdo a un análisis heideggeriano sobre *alétheia* éste conocimiento sólo es un modo de ver la enfermedad. Por tanto, ¿la enfermedad genética sólo debería ser entendida por la ciencia? Una vez planteada la propuesta (*impuesta*) de la medicina molecular y la genética sobre el estudio del humano, no hay que olvidar lo señalado por Canguilhem (1976):

La vida humana puede tener un sentido biológico, un sentido social, un sentido existencial. Todos estos sentidos pueden ser indiferentemente retenidos en la apreciación de las modificaciones que la enfermedad inflige al viviente humano. Un humano no vive únicamente como un árbol o un conejo. (p. 183)

Esto destaca una postura clara con respecto a la enfermedad humana: no hay una norma estricta que circunde en el individuo, ni siquiera en el ambiente cultural en el que se desarrolla, sino sólo en su relación. Esto significa que la concepción de la enfermedad biológica permea y es permeada por otros sentidos que le acontecen. Pero sería un error denominar a esta anomalía (genética) como algo patológico. Lo patológico no se tiene que reducir sólo al simple hecho de la alteración biológica (anomalía) sino a su relación con el medio, pero no se habla sólo del medio físico en el que se desarrolla el individuo, sino también, de un medio moral que estima lo bueno y deseable de una sociedad. Por lo tanto, «el problema de lo patológico en el humano no puede quedar estrictamente en lo biológico, puesto que la actividad humana, el trabajo, y la cultura tienen por efecto inmediato alterar constantemente el medio de vida de los humanos» (ibíd, 1976).

No se trata de corregir todas las «enfermedades» con el conocimiento científico, sino de transformar el conocimiento científico a partir de la enfermedad. En este sentido, habría que aceptar la existencia de diversas formas de vida que han sido objeto de discriminación, segregación y represión; formas de vida transformadas por la cultura y que hasta el momento, en el caso particular de la edición genómica y la sordera, se les han transgredido a partir de

un entendimiento del *realismo científico* que se carga en la práctica científica. Por tanto, otra posible línea de investigación subsecuente a este trabajo, tendría que comenzar con la pregunta ¿cómo entender el acto de editar en la terapia génica de personas con sordera congénita? Con la presente tesis se brindan conceptos que podrían ser útiles al momento de tomar una decisión de aplicarla en el caso particular de la sordera, evitando que su resolución se vea ligada sólo a la utilidad de una tecnología. Pues la tecnología (técnica) no sólo se refiere a una acumulación de conocimiento aplicado, sino que es un modo de ser en el mundo, es decir, un modo en cómo nos relacionamos con el otro y cómo lo interpretamos. En ese caso ¿tiene sentido aplicar CRISPR/Cas en el caso de la sordera?

Padden & Humphries (2003) preguntan «¿Cuáles son los objetivos de los genetistas? ¿Qué voz se les dará a los Sordos a medida que avance el Proyecto del Genoma Humano?». Ahora pregunto desde ésta época global que se expresa como una actualidad donde se lucha por una inclusión social ¿Qué voz se les ha dado a las personas Sordas con las nuevas propuestas tecnológicas y científicas si en sus bases ontológicas, la investigación científica, necesariamente requiere que la sordera sea una enfermedad genética que necesita ser corregida? En *Inside Deaf Culture*, se concluye que las personas Sordas se vuelven a enfrentar al mismo problema: luchar por ser escuchados. Y en esta actualidad donde la diversidad de culturas, lenguas y modos de ser en el mundo se han develado, el trabajo científico continúa con raíces filosóficas que aún niegan la multiplicidad de mundos ¿No acaso el realismo científico se ha escondido lo suficiente en la práctica y educación de los científicos que inconscientemente el deseo de conocer el mundo como es en sí mismo imposibilita la expresión de mundos posibles? En este trabajo se ha demostrado que la sordera no es un hecho biológico dado en el mundo, sino que es un acontecimiento que se ha esenciado de diversas maneras a través del tiempo. En este sentido, lo que parece tener una identidad inmutable, con nuestro análisis del entendimiento de *alétheia* se adquiere una multiplicidad de significados; dejando por detrás inmediatamente la noción de hecho como algo universal y estable. En cambio, se retoma el acontecimiento que está sometido al intercambio simbólico científico y extracientífico, como señalaría Sandkühler: «Hay una multiplicidad de mundos, y *nuestros* mundos son dependientes de los sistemas de símbolos que construimos [...] La “naturaleza” presente en la ciencia natural es naturaleza de la *ciencia* de la naturaleza» (Sandkühler, 1999, p. 62). La ciencia biológica sólo conoce lo que propone el marco de referencia previamente estructurado, esto es, una precomprensión que no

está eximida de cargar valores morales, tales como fundamentar una tecnología que no es necesaria más que para aquellos que no son sordos.

*Da Capo al Fine. Último comentario en torno a lo posible*

Concluir un trabajo de investigación un tanto filosófico en torno a la práctica científica no podría acabar obteniendo una verdad certera o exacta respecto a lo propuesto, así pues se mencionarán cuatro comentarios en torno a lo posible:

1. Sería erróneo creer que una conclusión de esta tesis es negar la importancia del conocimiento científico respecto al mundo actual, pues hoy en día es evidente que el trabajo científico es valioso respecto a su capacidad no de predicción o certeza, *sino por su capacidad de creación autorreferencial*. Esto espera promover el entendimiento de la lógica que antecede al proceder científico para permitir evaluar su necesidad o no para la resolución de una decisión de época (en nuestro caso que involucre la tecnología CRISPR/Cas). El estudio de caso presentado en este trabajo hace pensar que no sólo están en peligro de desaparición diversas especies biológicas, también culturas se están amenazando.
2. Actualmente es de interés global la formación de pensamiento crítico en las personas. Para el caso de la mentalidad científica es sencillo tomar una postura del realismo científico aunado a un materialismo ortodoxo, pues bajo esta concepción únicamente el científico se dedica a descubrir cómo es el mundo; de modo que el docente-investigador sea el que introduzca al educando a los marcos teóricos preestablecidos que intentan explicar cómo es el mundo. Sin embargo, aquí se ha demostrado con el caso de la ingeniería genética algunas pautas filosóficas que cuestionan el sentido de esta formación de mentalidad científica. No se trata de adoctrinar a un estilo de pensamiento científico sino de promover una mentalidad científica que cuestione los marcos de referencia preestablecidos por sus predecesores, de manera que en este caso el científico que esté interesado en la ingeniería genética, o en cualquiera de los diversos campos de investigación tecnológica de vanguardia, debería cuestionar los conceptos que fundamentan tal tecnología, incluyendo diversas posiciones que cuestionen el valor moral que se presupone; en todo caso, tendrá que aparecer y reaparecer la pregunta *¿Es necesaria tal tecnología?*
3. En relación a la construcción de hechos científicos, se ha propuesto que no son algo dado en el mundo, estructurado y definido. Con el estudio de caso se demostró que

existen registros epistemológicos y valores morales que definen la estructura de un hecho, esto significa que la investigación científica dona y transforma lo real para que éste cobre sentido. La reinterpretación a partir de *alétheia* ha dejado a un lado los contenidos lógico-metodológico y puesto delante diversas existencias que hacen referencia a una previa actitud ante el mundo. Sin duda alguna, una carencia de este trabajo es que no desarrolló ampliamente la propuesta heideggeriana sobre la esencia de *alétheia* como libertad, sin embargo, y junto al punto anterior es necesario preguntar *¿cómo el científico lograría ejercer la verdad como libertad, es decir como posibilidad abierta si sólo ve del Ser del fenómeno biológico un objeto de estudio?* Una posible respuesta con fundamento heideggeriano es: con el *demorarse*, «contemplando las cosas, el demorarse sometiendo las cosas a consideración sin otra finalidad, no es un no hacer nada; pero sí es menester ocio; sí es menester darse tiempo para desarrollar esta actividad que lo es en el sentido más alto del término» (Heidegger, 2001, p.196) Esto no significa que el trabajo científico deje de conocer el objeto que trate o que olvide el modo de proceder científico. Más bien, requiere que en su conocer, su fundar ontologías, su utilidad, *mediten sobre sus posibilidades*; lo que requerirá de una actitud de constante reflexión sobre sus posibles consecuencias. Sólo así la ciencia ejercerá en su actuar no una pura positividad de sus objetos de estudio, sino verá que éste se encuentra en el mundo y tiene una experiencia original.

4. Por último, es necesario robustecer la comprensión de la enfermedad. Todas las ideas expresadas en esta tesis no relevan más que un íntimo sueño por un mundo donde las enfermedades se muestren cómo aquella instauración de la normalidad sobre la multiplicidad de expresiones humanas; un mundo donde la base de las tecnologías de edición genética no tengan sólo un fundamento biológico, sino también se tomen en cuenta las relaciones culturales, socio-políticas y económicas para determinar el correcto entendimiento de aquello que hemos llamado enfermedad. Ante las condiciones propuestas sobre la ingeniería genética se abre una posible línea de investigación que analice la construcción de acontecimientos biológicos con relación a la libertad, pues no hay mayor verdad que la de aquellos que viven las condiciones (a)normales, esto significa que habrá que defenderse la libertad para conseguir la verdad y no lo contrario. En consecuencia, la singularidad de esta tesis es que posibilita preguntar:

*¿Qué ciencia queremos formar?*

## Referencias

### **Exposición A y desarrollo**

- Ø Ahmad, G., & Amiji, M. (2018). Use of CRISPR/Cas9 gene-editing tools for developing models in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23(3), 519-533.
- Ø Araldi, R. P., Khalil, C., Grignet, P. H., Teixeira, M. R., de Melo, T. C., Módolo, D. G., *et al* (2020). Medical Applications of Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR/Cas) Tool: A Comprehensive Overview. *Gene*, 144636.
- Ø Barman, A., Deb, B., & Chakraborty, S. (2020). A glance at genome editing with CRISPR–Cas9 technology. *Current genetics*, 66(3), 447-462.
- Ø Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., ... & Horvath, P. (2007). CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*, 315(5819), 1709-1712.
- Ø Bunge, M. (2012). *Filosofía para médicos*. Barcelona: Gedisa.
- Ø Canguilhem, G. (2004). *Las enfermedades*. En *Escritos sobre la medicina* (pp. 33-48). Buenos Aires: Amorrortu
- Ø Canguilhem, G. (1976). *Lo normal y lo patológico*. En *El conocimiento de la vida* (pp. 183-200). Barcelona: Anagrama.
- Ø Carroll D. (2011). Genome engineering with zinc-finger nucleases. *Genetics*, 188(4),773–782.
- Ø Carroll, D. (2017). Focus: Genome editing: genome editing: past, present, and future. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(4), 653.
- Ø Chen, L., Tang, L., Xiang, H., Jin, L., Li, Q., Dong, Y., ... & Zhang, G. (2014). Advances in genome editing technology and its promising application in evolutionary and ecological studies. *Gigascience*, 3(1), 2047-217X.
- Ø Claussnitzer, M., Cho, J. H., Collins, R., Cox, N. J., Dermitzakis, E. T., Hurles, M. E., ... & North, K. N. (2020). A brief history of human disease genetics. *Nature*, 577(7789), 179-189.
- Ø Cotrim, A. P., & Baum, B. J. (2008). Gene therapy: some history, applications, problems, and prospects. *Toxicologic pathology*, 36(1), 97-103.

- Ø Ding, N., Lee, S., Lieber-Kotz, M., Yang, J., & Gao, X. (2020). Advances in genome editing for genetic hearing loss. *Advanced Drug Delivery Reviews*.
- Ø Farooq, R., Hussain, K., Tariq, M., Farooq, A., & Mustafa, M. (2020). CRISPR/Cas9: targeted genome editing for the treatment of hereditary hearing loss. *Journal of Applied Genetics*, 61(1), 51-65.
- Ø Fernández, A., Josa, S., & Montoliu, L. (2017). A history of genome editing in mammals. *Mammalian Genome*, 28(7-8), 237-246.
- Ø Foucault, M. (1984). *Enfermedad mental y personalidad*. Barcelona: Paidós.
- Ø Friedmann, T., & Roblin, R. (1972). Gene therapy for human genetic disease?. *Science*, 175(4025), 949-955.
- Ø Gearing, M. (2016). Single base editing with CRISPR. En *CRISPR 101: A Desktop Resource*, 31. <https://www.addgene.org>
- Ø Griffiths, P. & Stotz, K. (2013). *Genetics and philosophy. An introduction*. New York: Cambridge University Press.
- Ø Guha, T. K., Wai, A., & Hausner, G. (2017). Programmable genome editing tools and their regulation for efficient genome engineering. *Computational and structural biotechnology journal*, 15, 146-160.
- Ø Hermans, P. W., Van Soolingen, D., Bik, E. M., De Haas, P. E., Dale, J. W., & Van Embden, J. D. (1991). Insertion element IS987 from Mycobacterium bovis BCG is located in a hot-spot integration region for insertion elements in Mycobacterium tuberculosis complex strains. *Infection and immunity*, 59(8), 2695-2705.
- Ø Hirakawa, M. P., Krishnakumar, R., Timlin, J. A., Carney, J. P., & Butler, K. S. (2020). Gene editing and CRISPR in the clinic: current and future perspectives. *Bioscience Reports*, 40(4).
- Ø Hsu, P., Lander, E. & Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6), 1262-1278.
- Ø Hussain, W., Mahmood, T., Hussain, J., Ali, N., Shah, T., Qayyum, S., & Khan, I. (2019). CRISPR/Cas system: a game changing genome editing technology, to treat human genetic diseases. *Gene*, 685, 70-75.
- Ø Ishino, Y., Shinagawa, H., Makino, K., Amemura, M., & Nakata, A. (1987). Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in

- Escherichia coli, and identification of the gene product. *Journal of bacteriology*, 169(12), 5429-5433.
- Ø Ishino, Y., Krupovic, M., & Forterre, P. (2018). History of CRISPR-Cas from encounter with a mysterious repeated sequence to genome editing technology. *Journal of bacteriology*, 200(7).
- Ø Jacquier, A., Dujon, B. (1985). An intron encoded protein is active in a gene conversion process that spreads an intron into a mitochondrial gene. *Cell*, 41, 383–394.
- Ø Jansen, R., Embden, J., Gaastra, W., & Schouls, L. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular microbiology*, 43(6), 1565-1575.
- Ø Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *science*, 337(6096), 816-821.
- Ø Katz, S. S., Gimble, F. S., & Storici, F. (2014). To nick or not to nick: comparison of I-SceI single-and double-strand break-induced recombination in yeast and human cells. *PloS one*, 9(2), e88840.
- Ø Koonin, E., Makarova, K., & Zhang, F. (2017). Diversity, classification and evolution of CRISPR-Cas systems. *Current opinion in microbiology*, 37, 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.05.008>
- Ø Koonin, E. (2018) CRISPR: a new principle of genome engineering linked to conceptual shifts in evolutionary biology. *Biology & Philosophy*, 34(1), 1-30. <https://doi.org/10.1007/s10539-018-9658-7>
- Ø Laín, P. (1978). *Historia de la medicina*. Barcelona: Salvat.
- Ø Lander, E., Linton, L., Birren, B. et al. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860–921 (2001). <https://doi.org/10.1038/35057062>
- Ø Lanigan, T. M., Kopera, H. C., & Saunders, T. L. (2020). Principles of Genetic Engineering. *Genes*, 11(3), 291.
- Ø Lee, J., Chung, J. H., Kim, H. M., Kim, D. W., & Kim, H. (2016). Designed nucleases for targeted genome editing. *Plant biotechnology journal*, 14(2), 448-462.
- Ø Li, H., Yang, Y., Hong, W., Huang, M., Wu, M., & Zhao, X. (2020). Applications of genome editing technology in the targeted therapy of human diseases: mechanisms, advances and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-23.

- Ø Lino, C., Harper, J., Carney, J., & Timlin, J. (2018). Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug delivery*, 25(1), 1234-1257.
- Ø Max Planck Gesellschaft (2019). *Discussion paper focusing on the scientific relevance of genome editing and on the ethical, legal and societal issues potentially involved*. <https://www.mpg.de/14007808/mpg-discussion-paper-genome-editing>
- Ø McNutt, M. (2015). Breakthrough to genome editing. *Science*, 350(6267), 1445. De <https://science.sciencemag.org/content/350/6267/1445.full>
- Ø Mojica, F. J. M., Ferrer, C., Juez, G., & Rodriguez-Valera, F. (1995). Long stretches of short tandem repeats are present in the largest replicons of the Archaea *Haloferax mediterranei* and *Haloferax volcanii* and could be involved in replicon partitioning. *Molecular microbiology*, 17(1), 85-93.
- Ø Mojica, F., Díez-Villaseñor, C., Soria, E., & Juez, G. (2000). Biological significance of a family of regularly spaced repeats in the genomes of Archaea, Bacteria and mitochondria. *Molecular microbiology*, 36(1), 244-246.
- Ø Morange, M. (2016). What history tell us XL. The success story of the expression 'genome editing'. *Journal of Biosciences*, 41(1), 9-11.
- Ø Motulsky, A. (2010). *History of human genetics*. En Speicher, R *et al* (Ed.) del libro. *Vogel and Motulsky's Human Genetics* (pp. 13-29). Berlin: Springer.
- Ø National Human Genome Research Institute (2020). *Genome-Wide Association Studies (GWAS)*. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>. Recuperado el 15 de diciembre 2020.
- Ø Niggemann, P., György, B., & Chen, Z. (2020). Genome and base editing for genetic hearing loss. *Hearing research*, 394, 107958.
- Ø Niu, J., Zhang, B., & Chen, H. (2014). Applications of TALENs and CRISPR/Cas9 in human cells and their potentials for gene therapy. *Molecular biotechnology*, 56(8), 681-688.
- Ø Parker, M. (2011). Biotechnology in the treatment of sensorineural hearing loss: foundations and future of hair cell regeneration. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.

- Ø Petersen, B. (2017). Basics of genome editing technology and its application in livestock species. *Reproduction in Domestic Animals*, 52, 4-13.
- Ø Pradeu, T. (2019). Philosophy of CRISPR-Cas: Introduction to Eugene Koonin's target paper and commentaries. *Biology & Philosophy*, 34(1), 16.
- Ø Pradeu, T., & Moreau, J. (2019). CRISPR-Cas immunity: beyond nonself and defence. *Biology & Philosophy*, 34(1), 6.
- Ø Rheinberger, H. J. (2016). On the possible transformation and vanishment of epistemic objects. *Teorie vědy/Theory of Science*, 38(3), 269-278.
- Ø Salsman, J., & Dellaire, G. (2017). Precision genome editing in the CRISPR era. *Biochemistry and cell biology*, 95(2), 187-201.
- Ø Maeder, M., & Gersbach, C. (2016). Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Molecular Therapy*, 24(3), 430-446.
- Ø Smith, K. (2020). Time to start intervening in the human germline? A utilitarian perspective. *Bioethics*, 34(1), 90-104.
- Ø Singh, V. (2020). An introduction to genome editing CRISPR-Cas systems. En Singh, V., & Dhar, P. K. (Eds) del libro. *Genome Engineering Via CRISPR-Cas9 System*. (pp. 1-13). Academic Press.
- Ø Tang, Z. H., Chen, J. R., Zheng, J., Shi, H. S., Ding, J., Qian, X. D., ... & Chen, J. Z. (2016). Genetic correction of induced pluripotent stem cells from a deaf patient with MYO7A mutation results in morphologic and functional recovery of the derived hair cell-like cells. *Stem cells translational medicine*, 5(5), 561-571.
- Ø Trent, R (2012). *Molecular medicine: genomics to personalized healthcare* (4a. ed.). Elsevier
- Ø Urnov, F. D., Rebar, E. J., Holmes, M. C., Zhang, H. S., & Gregory, P. D. (2010). Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nature Reviews Genetics*, 11(9), 636-646.
- Ø Van Eenennaam, A. (2019). Application of genome editing in farm animals: Cattle. *Transgenic Research*, 28(2), 93-100
- Ø Veigl, S. (2019). A use/disuse paradigm for CRISPR-Cas systems. *Biology & philosophy*, 34(1), 13.

- Ø Wang, H., La Russa, M., & Qi, L. S. (2016). CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annual review of biochemistry*, 85, 227-264.
- Ø Wexler, B. (2018). *Genetic engineering versus biotechnology*. En Julie Mellors (Ed.) del libro. *CRISPR: Genome Editing and Engineering and Related Issues* (pp. 8-17). Gale, a Cengage Company.
- Ø World Health Organization (2020). *Genes and human diseases*. Revisado el 29 octubre de 2020, de <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/>
- Ø Xia, M., Ma, J., Sun, S., Li, W., & Li, H. (2019). The biological strategies for hearing re-establishment based on the stem/progenitor cells. *Neuroscience letters*, 711, 134406.
- Ø Zheng, N., Li, L., & Wang, X. (2020). Molecular mechanisms, off-target activities, and clinical potentials of genome editing systems. *Clinical and Translational Medicine*, 10(1), 412-426.

### **Exposición B.**

- Ø Blume, S. (2010). *The artificial ear*. Rutgers University Press.
- Ø Chatterjee, S. & Lufkin, T. (2011). The sound of silence: mouse models for hearing loss. *Genetics research international*, 2011.
- Ø Deol, M. (1956). A gene for uncomplicated deafness in the mouse. *Development*, 4(2), 190-195.
- Ø Deol, M., & Kocher, W. (1958). A new gene for deafness in the mouse. *Heredity*, 12(4), 463-466.
- Ø Drury, S., & Keats, B. (2003). Mouse tales from Kresge: the deafness mouse. *Journal of the American Academy of Audiology*, 14(6), 296-301.
- Ø Glazebrook T. (2000). *Heidegger's philosophy of science*. New York: Fordham University Press.
- Ø Heidegger, M. (2005). *La idea de la filosofía y la concepción del mundo*. Barcelona: Herder Editorial, S.L.

- Ø Heidegger, M. (2003a). Ciencia y meditación. En (4<sup>ta</sup> ed.) del libro. *Filosofía, ciencia y técnica* (pp. 149-179) Santiago de Chile: Editorial Universitaria de Chile.
- Ø Heidegger, M. (2003b). *Qué es metafísica*. Madrid: Alianza Editorial.
- Ø Heidegger, M. (2003c). La pregunta por la técnica. En (4<sup>ta</sup> ed.) del libro. *Filosofía, ciencia y técnica* (pp. 113-150) Santiago de Chile: Editorial Universitaria de Chile.
- Ø Heidegger, M. (2001). *Introducción a la filosofía* (3rd ed.). Madrid: Cátedra.
- Ø Heidegger, M. (1998). La época de la imagen del mundo. En *Caminos de Bosque* (p. 63-91) Madrid: Alianza Editorial.
- Ø Heidegger, M. (1971). *El ser y el tiempo*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Ø Hernández, S. (2009). Ciencia y técnica en Heidegger. *BAJO PALABRA. Revista de filosofía*, (4), 87-96.
- Ø Hughes, D. (1997). Paradigms and paradoxes: mouse (and human) models of genetic deafness. *Audiology and Neurotology*, 2(1-2), 3-11.
- Ø Latour, B. (2001). *La esperanza de Pandora*. Barcelona: Gedisa.
- Ø Psillos, S. (2005). *Scientific realism: How science tracks truth*. Routledge.
- Ø Quintana, A. (1996). Técnica, ciencia y metafísica, según Heidegger. *Actas Año IV. Seminario Orotava de Historia de la ciencia*.
- Ø Reardon, W. (1992). Genetic deafness. *Journal of medical genetics*, 29(8), 521.
- Ø Rheinberger, H. (2011). Infra-experimentality: From traces to data, from data to patterning facts. *History of Science*, 49(3), 337-348.
- Ø Ruben, R. (2010). William Wilde's Census of the Deaf: A 19th Century Report as a Model for the 21st Century. *Otology & Neurotology*, 31(2), 352-359.
- Ø Van Camp G. & Smith R. (2020). *Hereditary Hearing Loss*. <https://hereditaryhearingloss.org>

- Ø Vreugde, S., Erven, A., Kros, C., Marcotti, W., Fuchs, H., Kurima, K. & Steel, K. P. (2002). Beethoven, a mouse model for dominant, progressive hearing loss DFNA36. *Nature genetics*, 30(3), 257-258.
- Ø Weber, P. (2016). *Alétheia* (2<sup>da</sup> ed.). Ciudad de México: Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial.
- Ø Yang, T., Kahrizi, K., Bazazzadeghan, N., Meyer, N., Najmabadi, H., & Smith, R. (2010). A novel mutation adjacent to the Bth mouse mutation in the TMC1 gene makes this mouse an excellent model of human deafness at the DFNA36 locus. *Clinical genetics*, 77(4), 395.

### **Reexposición y coda.**

- Ø Cyranoski, D. (2019). Russian ‘CRISPR-baby’ scientist has started editing genes in human eggs with goal of altering deaf gene. *Nature*, 574(7779), 465-466. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-03018-0>
- Ø de Melo-Martín I. (2018). *Valuing Reproductive Technologies: Bringing Insights from the Philosophy of Technology to Bioethics*. En Laspra B., López Cerezo J. (Eds.) Spanish Philosophy of Technology. Philosophy of Engineering and Technology (pp. 45-58). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-71958-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-71958-0_4)
- Ø Doudna, J. & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213).
- Ø Ladd, P. (2005). Deafhood: A concept stressing possibilities, not deficits. *Scandinavian Journal Of Public Health*, 33(66), 12-17. doi: 10.1080/14034950510033318
- Ø Ladd, P. (2003). *Understanding deaf culture*. Clevedon: Multilingual Matters.
- Ø Max Planck Gesellschaft (2019). *Discussion paper focusing on the scientific relevance of genome editing and on the ethical, legal and societal issues potentially involved*. <https://www.mpg.de/14007808/mpg-discussion-paper-genome-editing>
- Ø Morrison, M., & de Saille, S. (2019). CRISPR in context: towards a socially responsible debate on embryo editing. *Palgrave Communications*, 5(1), 1-9.

- Ø National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017). *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/24623>.
- Ø Oviedo, A. (2006). *El 2do. Congreso Internacional de Maestros de Sordomudos, celebrado en Milán, Italia, del 6 al 11 de septiembre de 1880 – Cultura Sorda*. Cultura-sorda.org. Recuperado el 22 de mayo desde 2021, de <https://cultura-sorda.org/el-2do-congreso-internacional-de-maestros-de-sordomudos-milan-1880/>.
- Ø Padden, C., & Humphries, T. (2006). *Inside Deaf Culture*. Cambridge: Harvard University Press.
- Ø Padden, C., & Humphries, J. (2020). Who Goes First? Deaf People and CRISPR Germline Editing. *Perspectives In Biology And Medicine*, 63(1), 54-65. doi: 10.1353/pbm.2020.0004.
- Ø Portilla, S. (2019). Implicaciones jurídicas del método de edición genética CRISPR-Cas9, y su aplicación en personas con discapacidad. *Papeles el tiempo de los derechos*, (9), 1-22.
- Ø Sandkuhler, H. (1999). *Mundos posibles*. Madrid: Ediciones Akal.
- Ø Singer, P. (2002). De compras por el supermercado genético. *Isegoría*, (27), 19-40.
- Ø Smith, K. (2020). Time to start intervening in the human germline? A utilitarian perspective. *Bioethics*, 34(1), 90-104.