

## مقاله مروری

### جنبه های اخلاقی پزشکی دقیق

نیلوفر آقارضائی<sup>۱</sup>، فلورا فروزش<sup>۲\*</sup>

۱. دانشجوی دکترا، گروه بیوانفورماتیک، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

\*مسئول مکاتبات: تهران، خیابان دکتر شریعتی، خیابان خاقانی (زرگنده)، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تهران. شماره تلفن: ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶-۷، دورنگار: ۰۲۱۲۲۰۰۸۰۷۲، آدرس الکترونیکی: f8forouzes@iutmu.ac.ir, f8forouzes@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱/۲

### چکیده

پزشکی دقیق علم جدیدی است که به دنبال استفاده از اطلاعات دقیق و وسیع در مورد تنوع فردی به منظور بهبود در پیشگیری، تشخیص و درمان با استفاده از دارو ایجاد شده است. هدف از این مطالعه مروری بررسی ابعاد مختلفی از چالش های اخلاقی مرتبط با این علم است. در این مطالعه مروری نظام مند پس از جستجو در پایگاه های اطلاعاتی مانند ISI, PubMed و Scopus با بررسی هدفمند متون در رابطه با اخلاق در پزشکی دقیق، در مجموع ۴۷ مقاله جمع آوری گردید که از میان آنها ۳۸ مقاله انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. از بررسی مجموع مطالعاتی که معیار ورود به مطالعه حاضر را داشتند، این مهم بر می آید که برخلاف اینکه در نگاه اول به نظر می رسد تحقق اهداف شگفت انگیز پزشکی دقیق و رشد آن نیازمند سرمایه گذاری های کلان در بلند مدت است و با چالش های اقتصادی روبه روست، ولی موانع ترویج پزشکی دقیق چالش های فرهنگی است. تنها راه حل، تلاش طرفداران این علم برای درک و پذیرش موانع اخلاقی، اقتصادی و سیاسی به منظور تغییر فرهنگ برای ارتقاء پزشکی دقیق است. بررسی ها نشان می دهد که پزشکی دقیق در صورتی که در چهارچوب اخلاق چه در زمینه پژوهش و چه در زمینه تشخیص و درمان موثر افراد به پیش رود، می تواند دریچه ای نوین از مراقبت های بهداشتی با عملکردی بسیار بهینه تر از گذشته ایجاد کند. به طوریکه می توان انتظار داشت در آینده ای نه چندان دور شاهد پیشرفت سریع این علم هم در حوزه تحقیقات و هم در حوزه بالین باشیم.

### واژه های کلیدی: پزشکی دقیق، اخلاق پزشکی، اخلاق پژوهش

### مقدمه

(Biomarkers) با آزمایشات تکمیلی توسط تعدادی از پزشکان به دست آمده است) در درمان است که می تواند ویژگی های ژنتیکی خاصی از افراد مختلف آسیب دیده را مشخص کنند (مانند ژنتیک، انکولوژیک، یا بیماری های عفونی). این نشانگرهای زیستی، برای انتخاب مناسب ترین درمان و پیشگیری آن استفاده می شود و برای هر فرد می تواند متفاوت باشد. در حال حاضر اصطلاح پزشکی دقیق بیشتر ترجیح داده می شود، چرا که علاوه بر ژنتیک، شیوهی زندگی و ویژگی های زیست محیطی را نیز شامل

پیشرفت در زمینه دانش زیست شناسی انسان، دریچه ای جدید از مراقبت های پزشکی به نام پزشکی دقیق (Precision Medicine) ایجاد کرده است. واژه های پزشکی دقیق، پزشکی مبتنی بر شخص (Personalized Medicine)، پزشکی فردی (Individualized Medicine) و حتی تعاریف قدیمی تر (مانند فارماکوژنومیکس یا فارماکوژنتیکس) معمولاً در چند سال اخیر مورد استفاده قرار گرفته اند که به معنای استفاده از نشانگرهای زیستی

حوزه انکولوژی، حوزه‌ای است که در آن پزشکی دقیق بیشترین تحولات خود را نشان داده است. برای به حداکثر رساندن اثربخشی داروها (۹) و ایمنی (۱۰) در بیماران مبتلا به سرطان می‌توان عوامل شیمی‌درمانی را با توجه به ژنوتیپ بیمار انتخاب کرد. یکی از اهداف کلیدی پزشکی دقیق، افزایش شناخت در رابطه با کسانی است که در معرض بیماری‌های خاص قرار دارند. چنین اطلاعاتی می‌تواند اهداف چندگانه داشته باشد. اولاً، ارزیابی دقیق‌تر از فاکتورهای خطر جهت بهبود خط مشی‌های غربالگری، که در حال حاضر بر اساس سن بیمار، تاریخچه خانوادگی مثبت و عوامل خطر ساز رفتاری یا جمعیتی انجام می‌شود. دوماً، پیشرفت در تشخیص عوامل ژنتیکی خطر ساز حتی در صورت عدم وجود سابقه خانوادگی که در این موارد می‌توان زیرگروه‌های جمعیتی که خطر ابتلا به سرطان پستان و یا کلون را دارند، شناسایی کرد. این قابلیت غربالگری برای تشخیص زودهنگام‌تر، از استانداردهای موجود بسیار بیشتر است (۱۱). همچنین، این علم می‌تواند جهت جلوگیری از روش‌های ناخواسته مانند استفاده از جراحی برای بیماران سرطانی، مداخلات اولیه‌ای را به دنبال داشته باشد (۱۲). درنهایت، پیشرفت در زمینه ارزیابی خطرات می‌تواند به بیماران کمک کند تا با آگاهی از خطراتی که از نظر بهداشتی متوجه سلامت انسان است، برنامه‌های کلی زندگی خود را مراقبت و اقدام به تغییرات رفتاری نمایند (۱۳). پزشکی دقیق تنها به نشانگرهای مولکولی محدود نمی‌شود.

برخی از مسائل اخلاقی و ایمنی زیستی قبل از اینکه در درمان مورد استفاده قرار گیرند، هنوز نیاز به بحث و بررسی دارند. از زمان تکمیل پروژه‌های ژنوم انسانی و HapMap، تعداد فاکتورهای خطر ژنتیکی بیشتری برای بسیاری از بیماری‌ها شناسایی شده است که این شناخت عمدتاً توسط مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS, Genome-Wide Association Study) و توالی‌یابی دقیق ژن‌های کاندید با استفاده از روش نسل جدید تعیین توالی ژنتیکی (NGS, Next Generation Sequencing) به دست آمده است. GWAS و NGS به کمک هم، گستره‌ی وسیعی از ژنوم یک جمعیت را برای تشخیص واریانت‌ها فراهم آورده‌اند، لذا در آینده نزدیک می‌توان انتظار داشت، مطالعاتی که مفید بودن برنامه‌های آزمایش چندژنی را ارزیابی می‌کنند، طراحی گردند (۳).

می‌گردد (۱،۲). پزشکی دقیق استفاده از اطلاعات دقیق مشخصات افراد مختلف به منظور بهبود پیشگیری، تشخیص و درمان توسط داروها است. این تعریف در بسیاری از شاخه‌های پزشکی از جمله انکولوژی تا روانپزشکی مورد استفاده قرار گرفته است (۳).

هدف پزشکی دقیق استفاده از علمی چون ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و سایر شاخه‌های Omics و در واقع پیوندی بین علوم مختلف است (۵،۴). از زمان پروژه ژنوم انسان در اواخر دهه‌ی ۱۹۸۰، تحقیقات ژنتیکی و ژنومیکس به سمت یک الگوی جدید مراقبت‌های بهداشتی سوق داده شده است که در آن از پروفایل‌های مولکولی برای شناسایی واریانت‌های ژنتیکی انسانی که در دسته بیماری‌های چندفاکتوری قرار دارند، استفاده می‌شود. پاتریشیا بیرد (Patricia Baird) اعتقاد دارد که "ما باید شخصیت ژنتیکی خود را به عنوان یک منبع بالقوه بیماری ببینیم". ما همه متفاوت هستیم، یعنی همه‌ی ما ژنتیک منحصر به فرد داریم به این معنا که خطر ابتلا به بیماری از فردی به فرد دیگر متفاوت است (۶). بنابراین علم پزشکی با هدف جلوگیری از بیماری، از سمت داروهای واکنش‌پذیر به سمت داروهای پیشگیرانه شروع به تغییر کرده است. در همین راستا دوره‌ای جدید در زمینه پیشگیری، تشخیص و درمان افراد در حال شکل گرفتن است (۵). در این دوره بیماران بر اساس نوع بیماری دسته‌بندی نمی‌شوند، بلکه هدف این است که هر بیمار، درمانی جداگانه و شخصی داشته باشد. به این صورت که افرادی که دچار یک بیماری خاص هستند به چندین زیرگروه کوچکتر برای دریافت درمان مناسب تقسیم‌بندی می‌شوند (۷). زیرا هر فرد بر اساس اطلاعات ژنومیک، اپی‌ژنتیک، محیط، سبک زندگی و سابقه پزشکی خود با افراد دیگر متفاوت است. بنابراین، این علم زمانی می‌تواند به خوبی پیشرفت کند که بیماری‌ها از نظر فاکتورهای مولکولی خاص و ژنتیکی با مزایای احتمالی جهت درمان و پیشگیری، مجدد تعریف شوند تا پزشکان بتوانند با بررسی‌های مولکولی و پاسخ‌های متفاوتی که می‌گیرند، تشخیص با دقت‌تری را داشته باشند. این در حالی است که پزشکی دقیق، از ژنتیک فراتر رفته و فیزیولوژی سلول و پیچیدگی مربوط به آن را به طور کامل پوشش می‌دهد (۸).

در جستجوی اولیه به دست نیامده بودند، نیز مورد بررسی قرار گیرند.

### نتایج

#### اخلاق در پزشکی دقیق

درمان مدرن، بدون شک زندگی بیماران را بهبود می بخشد و کیفیت زندگی سالم را ارتقا می دهد (۲،۱۵). مسائل اخلاقی در پزشکی دقیق، از موارد اخلاقی بالینی سنتی متفاوت است. پزشکان سوگند می خورند و خود را متعهد می سازند که هیچ آسیبی به بیمار نرسانند، در حالی که هیچ روشی برای دانستن اینکه آیا داروهایی که تجویز می کنند، به بیمار آسیب می رساند یا نه وجود ندارد. بنابراین، ما می توانیم بررسی کنیم که آیا پزشکان وظیفه خود را در تحقق وظیفه شان که به بیمار آسیب وارد نشود، به درستی انجام داده اند، در حالی که اطلاعات کمی از اثر داروهای تجویز شده برای بیماران آنها وجود دارد.

بعید است که بیماران از بیمه درمانی استفاده نکنند، زیرا با توجه به اینکه، آنها به یک داروی خاص پاسخ نمی دهد و یا به دلیل اینکه یک فرمول خاص دارو برای آنها سمی است، احتمالاً بیمه گران برای حفظ ایمنی و اثربخشی دارو، آزمایش های ژنتیکی را انجام می دهند که این امر باعث می شود از هزینه های غیرضروری جلوگیری گردد، اما چنانچه افراد مجبور به انجام آن شوند، از نظر اخلاقی قابل قبول نیست (۱۵). بنابراین، باید بر اساس چهارچوب های اخلاقی، تمامی اطلاعات به دست آمده از آزمایشات ژنتیکی افراد دسته بندی گردد و تنها مواردی که کارایی پزشکی دقیق را ارتقا می دهند، مورد استفاده قرار گیرند.

تعیین توالی ژنتیکی هر فرد، حریم خصوصی است که برای ذخیره این اطلاعات و یا حتی به اشتراک گذاری آن باید رضایت بیمار وجود داشته باشد. در پزشکی دقیق، مسائل اخلاقی و نظارتی در آزمایشات بالینی، جنبه های بسیاری را در بر می گیرد. از جمله، بر ملا نشدن حریم خصوصی، به اشتراک گذاری داده ها و محرمانه بودن آزمایشات بالینی است. با در نظر گرفتن موارد فوق، در سال ۲۰۱۰، سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، یک راهنما با عنوان "انطباق طراحی آزمایشات بالینی برای داروها و زیست شناسی" ارائه کرد (۱۶).

هدف پزشکی دقیق، افزایش همکاری بین پزشکان و همکاران آسیب شناسی بالینی و آناتومیست و همچنین متخصصین ژنتیک پزشکی است. پاتولوژیست ها می توانند با همکاری در زمینه های ژنومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس، خصوصیات دقیق فنوتیپ مولکولی هر بیمار خاص را تعیین کنند. علاوه بر این، متخصصان ژنتیک پزشکی و مشاوران ژنتیک می توانند با تشخیص و مدیریت اختلالات ارثی به بهبود سلامت جامعه کمک نمایند (۱۴). از آنجایی که با ارائه هر ایده و علم جدیدی، چالش های اخلاقی نیز مطرح می شود، بررسی مشکلات و چالش های اخلاقی پزشکی دقیق نیز بسیار حائز اهمیت است. چراکه استفاده از هر فناوری جدید باید به وسیله صاحبان فناوری و مراجع زیربط از جهات گوناگون مورد بررسی قرار گیرد تا نتایجی مطلوب و پایدار فردی و اجتماعی حاصل گردد. پژوهش در رابطه با پزشکی دقیق با اصول اخلاقی خاص خود رو به رو است. انواع فعالیت های علمی نظیر تحقیق، پژوهش و آزمایش، بیش از همه، مربوط به باورها است و رد و پذیرش داده ها و یافته های علمی و نتیجه گیری از آنها در حوزه پزشکی دقیق نیز اتفاق می افتد. در این میان اخلاق مربوط به بیوبانک های ژنتیکی نیز مطرح است که موضوع مورد بررسی این مطالعه نیست. با توجه به اهمیت اخلاق در حوزه پزشکی دقیق، هدف از این مطالعه مروری، بررسی مشکلات و چالش های اخلاقی در این زمینه می باشد.

#### مواد و روش ها

در این مقاله مروری نظام مند، واژه های کلیدی "precision medicine"، "ethics"، "legal"، "personalize" و "personomics medicine" در پایگاه های اطلاعاتی خارجی PubMed، ISI و Scopus در بازه زمانی ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۸ جستجو شدند. همچنین، از موتور جستجوی Google Scholar برای یافتن منابع مرتبط و تکمیل جستجو استفاده شد. نتیجه این جستجو دست یابی به ۴۷ مقاله بود. بر اساس هدف مطالعه، مرحله به مرحله به ترتیب با مطالعه چکیده و مقاله کامل، مطالعات پالایش شدند و در نهایت ۳۸ مقاله از میان آنها انتخاب شد و مورد بررسی تکمیلی قرار گرفتند. همچنین، منابع انتهایی مقالات مورد بررسی قرار گرفت تا در صورتی که مقالاتی واجد معیارهای ورود بوده، ولی

### چالش‌های اخلاقی در نابرابری‌های سلامت (health inequalities)

نابرابری در سلامت اصطلاح کلی است که برای نشان دادن اختلاف‌ها، تغییرات و ناهمسانی‌های موجود در دسترسی به سلامت افراد یا گروه‌ها از آن استفاده می‌شود. قابل ذکر است که نابرابری در سلامت با بی‌عدالتی در سلامت متفاوت است (۱۷). عوامل موثر در نابرابری‌های سلامت عبارتند از عوامل اقتصادی و درآمدی، عوامل سیاسی و سیاست‌های اجتماعی و عمومی، عوامل فرهنگی و ارزش‌های اجتماعی، عوامل اجتماعی و جمعیتی، عوامل رفتاری، روانی و بیولوژیکی. البته عوامل دیگر مثل عوامل حاکمیتی، بین‌المللی، انسجام اجتماعی، حوادث و حتی خود نظام سلامت نیز در نابرابری‌های سلامت دخیل بوده ولی عوامل ذکر شده جزو مهمترین عوامل موثر در نابرابری‌های سلامت می‌باشد (۱۸).

پیشرفت در زمینه ژنومیکس و سایر رشته‌های مرتبط با پزشکی دقیق در دهه‌ی گذشته، یک فرصت مهم برای کاهش نابرابری‌های سلامت از طریق پیشرفت ابزارهای تشخیصی و در نتیجه پیش‌بینی بهتر به دور از تعصب و رفتار کلیشه‌ای در تصمیم‌گیری‌های بالینی بوده است (۱۹). یکی از اولین آزمایش‌های ژنومی که تبدیل به تست‌های بالینی گشت، بررسی جهش در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 بود که به بیش از ۲۰ سال پیش بازمی‌گردد. اخیراً استفاده از تست‌های سوماتیکی در تومورهای پستان برای تعیین الگوهای بیان ژنی، تحت نام تجاری تست انکوتایپ DX (Oncotype DX) به بازار عرضه شده است که تعداد افراد بی‌بضاعت بیشتری نیز می‌توانند از آن استفاده کنند، تست انکوتایپ یک تست غیرتهاجمی محسوب می‌شود. در کنار سایر سوابق موجود، نتایج حاصل از انکوتایپ DX می‌تواند به انکولوژیست در تصمیم‌گیری برای انجام یا عدم انجام شیمی‌درمانی در پروسه درمان کمک نماید. این نتایج همچنین می‌تواند در نشان دادن میزان احتمال بازگشت سرطان پستان زنان در آینده (distant recurrence) موثر باشد (۲۰-۲۲). با این وجود نوعی نابرابری در استفاده از آزمایشات ژنومیک در بین بیماران وجود دارد، به همین دلیل است که تا به امروز محدودیت‌هایی در انجام تحقیقات در زمینه تفاوت‌های نژادی، در جمعیت‌های گوناگون وجود داشته است. عواملی که منجر به نابرابری در سلامت شده است تا

حد زیادی موجب اختلافات پزشکی، در حوزه‌ی پزشکی دقیق گشته است. این مشکل به علت استفاده کم تست‌های بالینی ژنومی در بین بیماران بی‌بضاعت، بیشتر تشدید می‌گردد. اگرچه، همچنان در کاربرد بالینی بسیاری از تست‌های مختلف ژنومی جای تردید و بحث وجود دارد، با این حال تاخیر در جمع‌آوری داده‌های واریانت‌های ژنومی در جمعیت‌های گوناگون، منجر به بی‌اعتمادی در این حوزه می‌گردد (۱۹).

### طراحی داروهای جدید

یکی از کاربردهای پزشکی دقیق استفاده از دانش ژنومیکس در طراحی داروهای جدید است. در زمان تولید دارو، با استفاده از توالی‌های ژنوم بیماران می‌توان افراد یک جمعیت را از نظر ویژگی‌های ژنتیکی به گروه‌های گوناگون تقسیم کرد و بر اساس آن پیش‌بینی نمود که این دارو به چه شکل باید طراحی شود و در زمان آزمایش بالینی، باید انتخاب به نحوی باشد که دارو تاثیر بهتر و عوارض کمتری داشته باشد (۲۳،۲۴). به‌عنوان مثال در گذشته برای بیماران مبتلا به سرطان پستان که استروژن مثبت (ER+) بودند، از داروی تاموکسیفن استفاده می‌شد، اما ۶۵٪ آن‌ها یعنی یک سوم از این بیماران به این دارو مقاوم می‌شدند (۲۵). در مطالعات بعدی مشخص شد که برخی جهش‌ها در ژن CYP2D6 منجر به بروز این مقاومت می‌شود (۲۶). بنابراین، اکنون بیماران باید ابتدا از نظر جهش در این ژن بررسی شوند و در صورت اطمینان از تاثیر دارو، تحت درمان با داروی تاموکسیفن قرار گیرند. این بررسی‌ها خود در چهارچوب اخلاق در پژوهش شامل طراحی، اجرا و تکمیل تحقیقات است. اخلاق پژوهشی وظیفه راهبری پژوهش علمی را برعهده دارد و برگرفته از اخلاق عمومی جامعه است. فرایند پژوهش، متشکل از فرد پژوهشگر، روش‌ها، ابزار و ... است که با جامعه در تعامل می‌باشد و اخلاق و اصول اخلاقی از پیش نیازهای این تعامل‌ها است. اخلاق مداری در پژوهش در دنیای کنونی رمز توسعه یافتگی و پیشرفت است (۲۷).

کاربرد دیگر پزشکی فرد محور در عرضه فارماکوژنتیک، طراحی اختصاصی و ترکیب دارویی برای یک فرد مشخص است. این کاربرد بر خلاف موارد ذکر شده قبلی محدود به یک فرد خاص بوده و تولید دارو در بعد انبوه نمی‌باشد (۲۳). یکی از مکانیسم‌هایی که امروزه جهت طراحی دارو

به انجام آزمایش‌های ژنتیکی به عنوان عامل تعیین‌کننده پوشش داروها کنند، تهدید به استقلال فرد است. علاوه بر تهدید به استقلال بیماران، آزمایشات ژنتیکی مرتبط با تشخیص مولکولی ممکن است نقض حریم محرمانه بودن و تبعیض ژنتیکی را در پی داشته باشد (۱۵).

داروهای فرد محور (مختص گروه کوچکی از افراد یا گاه مخصوص خود فرد) در آزمون‌های بالینی ممکن است به دشواری مورد بررسی قرار گیرند، بنابراین مسائل اخلاقی در مورد استفاده از فن‌آوری‌های جدید در رابطه با سلامتی افراد، غیرقابل پیش بینی و غیر قابل تعریف است (۱۵،۳۴).

### پزشکی دقیق و داده‌های بزرگ (Big data)

داده‌های بزرگ یک راننده اصلی در پیشرفت پزشکی دقیق است و روش‌های تجزیه و تحلیل کارآمدی برای تبدیل این داده‌ها به دانش‌های بالقوه وجود دارد. برای رسیدن به این هدف، بسیاری از محققان به دنبال یادگیری ماشینی (machine learning, ML)، روشی از هوش مصنوعی (artificial intelligence, AI) که از الگوریتم‌های مدرن استفاده می‌کنند، هستند. بخش عمده‌ای از تلاش‌ها برای پیشبرد ML در پزشکی دقیق، روی برنامه‌های توسعه و اجرای الگوریتم‌ها و ایجاد بیشتر داده‌های توالی ژنومی و پرونده‌های سلامت الکترونیکی متمرکز شده است. با این حال، ارتباط و دقت داده‌ها به عنوان مقدار داده در پیشرفت ML در پزشکی دقیق اهمیت دارد. برای بیماری‌های شایع، خواندن ژنوم فیزیولوژیک در بافت‌های قابل استفاده از بیمار ممکن است یک جایگزین موثر برای اندازه‌گیری اثر عوامل ژنتیکی و محیطی و تعاملات بین آن‌ها باشد که به پیشرفت بیماری بستگی دارد. همانطور که AI همچنان پیشرفت می‌کند، رویکردهای تحلیلی جدید، از جمله آن‌هایی که فراتر از همبستگی داده‌ها هستند، باید توسعه یافته و مسائل اخلاقی AI مورد توجه قرار گیرد. خواندن ژنوم فیزیولوژیک در بافت‌های مرتبط با بیماری، همراه با AI پیشرفته، می‌تواند یک روش قوی برای پزشکی دقیق در بیماری‌های شایع باشد (۳۵).

مورد هدف قرار گرفته است، پدیده‌های اپی ژنتیک می‌باشد از جمله استیلایسیون هیستون‌ها، به خصوص کاربرد ترکیباتی که مهارکننده هیستون داستیلازها در سرطان‌های مختلف می‌باشد (۲۸،۲۹). نتایج نشان می‌دهد که دوزهای مورد استفاده از این ترکیبات به عنوان دارو و تاثیر آن بر تکثیر سلول‌های سرطانی در رده‌های سلولی مختلف متفاوت می‌باشد، حتی در رده‌های سلولی متنوع از یک نوع سرطان نیز این تفاوت مشاهده می‌شود که با تحت تاثیر قرار دادن بسیاری از ژن‌های درگیر در مکانیسم‌های مختلف سلولی، باعث توقف و تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود (۳۰-۳۲). همین امر نشان می‌دهد که سلول‌های مختلف از نظر ژنتیکی پاسخ‌دهی متفاوتی به دوزهای دارویی دارند و میزان پاسخ دهی آن‌ها به دارو الزاما در یک غلظت و دوز یکسان نمی‌باشد.

### چالش‌های اخلاقی پزشکی دقیق مبتنی بر تشخیص‌های مولکولی

برای پزشکی دقیق و یا در واقع هرگونه پیشرفت علمی، بالینی یا راهبردی، نیازهای بیماران و تعهدات متخصصان و سیاست‌گذاران باید مطابق با ابعاد اخلاقی مراقبت‌های بهداشتی باشد. باید در نظر گرفت که پزشکی دقیق تا چه حد بر اساس تشخیص مولکولی می‌تواند موجب ۱- پیشرفت استقلال و ارزیابی بیمار؛ ۲- ترویج سلامت؛ ۳- مانع از آسیب به بیمار یا به حداقل رساندن آسیب و ۴- امکان عدالت و انصاف را فراهم آورد (۳۳).

در نگاه اول ممکن است به نظر رسد که فرضیه پزشکی دقیق مبتنی بر تشخیص‌های مولکولی، به راحتی با ارتقاء استقلال داخلی و به حداقل رساندن آسیب، منطبق است. در حالی که کسب دانش تشخیصی بیشتر در زمینه اثرات مولکولی به منظور پیش‌بینی نتایج مثبت در درمان و غربالگری بیماران برای جلوگیری و تشخیص سمیت داروها، موضوع اساسی در مراقبت‌های بهداشتی است (۲،۱۵). در نتیجه باید اطلاعات بیشتری برای تصمیم‌گیری فراهم گردد، تا احتمال آسیب کاهش یابد و متعاقب آن بهره‌وری افزایش یابد. با این حال، واقعیت پیچیده‌تر است، زیرا این پتانسیل برای پزشکی دقیق، مبتنی بر تشخیص مولکولی است که می‌تواند خودمختاری بیمار را به خطر بیندازد و یا باعث آسیب شود. به عنوان مثال، اگر بیمه‌های دولتی یا خصوصی، بیماران را مجبور

## بحث

می‌تواند غیرشفاف و حیرت‌انگیز باشد. در جدول ۱ ملاحظیات اخلاقی و اثرات مثبت و منفی این علم به ظاهر نوظهور بصورت کلی اشاره شده است (۳۶).

پزشکی دقیق به‌عنوان یک فناوری نو حامل پیام‌های قدرت‌دهنده و امیدوار کننده است. ظهور و رشد آن

جدول ۱ - تأثیرات مثبت و منفی و ملاحظیات اخلاقی پزشکی دقیق.

ملاحظیات اخلاقی	تأثیرات مثبت	تأثیرات منفی
-افزایش مسئولیت شخصی در مقابل حقوق اجتماعی در دسترسی به اطلاعاتی که با رضایت آگاهانه ضمن مشاوره ژنتیک حاصل شده است.	-بهبود کیفیت مراقبت‌های بهداشتی (دسترسی، اثربخشی، مقرون به صرفه، اعتماد عمومی)	-هزینه بالا -نابرابری در مراقبت‌های بهداشتی -نقض حریم خصوصی
-ارتقای سلامت انسان‌ها همراه با رعایت کرامت و حقوق افراد	-بهبود پیشگیری، تشخیص و درمان توسط داروها	-تبعض -تأثیر منفی بر رابطه پزشک-بیمار
-حفظ خودمختاری و استقلال بیمار	-انتخاب مبحث بی‌طرفانه	-ترس از برچسب خوردن

اعتماد بیمارانی که در برنامه‌های تحقیقاتی خود شرکت دارند، تدابیری را اتخاذ نمایند (۳۷).

همانطور که ما از محیط پژوهشی ابتدایی و اولیه خارج می‌شویم و با مجموعه‌ای از اطلاعات و مدارکی که در حال افزایش است رو به رو خواهیم شد، می‌بایست علاقه زیادی در جامعه در رابطه با بحث و حل و فصل این نگرش‌های اخلاقی وجود داشته باشد (۱۵). همچنین هدف اصلی هر پژوهش باید ارتقای سلامت انسان‌ها توأم با رعایت کرامت و حقوق ایشان باشد.

به‌طور خلاصه، قهرمانان پزشکی دقیق را تشویق می‌کنیم تا یک ارزیابی واقع‌بینانه از تأثیر آن بر بیماران و سیستم‌های مراقبت بهداشتی داشته باشند (۳۸). اگرچه ممکن است در حال حاضر، پیشرفت اصلاحات در سلامت خیلی زود هنگام باشد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه فناوری‌های جدید مثل پزشکی دقیق بر اصول و ارزش‌های اخلاقی ما تأثیر خواهد گذاشت، اما در سیاست‌گذاری‌های مربوط به نحوه رشد و توسعه تکنولوژی، آگاهانه می‌توانیم از برخی تأثیرات نامناسب آن در بلندمدت جلوگیری نماییم. کشور ما بدون توجه به مباحث و چالش‌های اخلاقی، درگیر فناوری‌های نو شده است. پس تا دیر نشده باید به مقوله اخلاق در فناوری‌ها از جمله برنامه‌ریزی‌ها و تصمیم‌گیری‌ها در زمینه پزشکی دقیق توجه شود. لذا کسب آگاهی، استفاده از تجارب

تحقق اهداف شگفت‌انگیز پزشکی دقیق و رشد آن نیازمند سرمایه‌گذاری‌های کلان در بلندمدت دارد و نه تنها با چالش‌های اقتصادی روبه‌روست، بلکه چالش‌های فرهنگی از موانع ترویج پزشکی دقیق است. چراکه این چالش، جنبه‌های اخلاقی، اقتصادی و علمی را در بر می‌گیرد و به این معناست که هنجارهای اجتماعی و ارزش‌های جامعه را تهدید می‌کند. لذا اولین گام، تلاش طرفداران این علم برای درک و پذیرش موانع اخلاقی، اقتصادی و سیاسی به منظور تغییر فرهنگ برای ارتقا پزشکی دقیق است. مسئولیت این امر با کسانی است که قادر به تغییر هستند، از جمله داروسازان، تنظیم‌کننده‌های آن و کسانی که برای دارو هزینه می‌کنند (۳۴). همچنین، نقش پژوهشگران و محققین نیز برای ایجاد پلی بین تحقیقات پایه‌ای و بالین حائز اهمیت است. همانطور که ابتکار همه پژوهشگران و دیگر تلاش‌ها برای ادغام اطلاعات بهداشتی برای تحقیق ادامه دارد، اما رویکرد فعلی که تکیه بر رضایت بیمار و مشارکت برای نهادهای مشارکتی در این پروژه‌های تحقیقاتی است، کافی نخواهد بود. برای برقراری همکاری طولانی‌مدت در تحقیق، موسسات باید افراد را طوری مورد حمایت قرار دهند که فراتر از استقلال در تصمیم‌گیری فردی باشد. نهادهای تحقیقاتی پزشکی دقیق با در نظر گرفتن انتظارات بیماران و رفع نگرانی‌های آن‌ها، می‌توانند در جهت ایجاد روابط بلندمدت و همچنین ایجاد زمینه مناسب برای جلب

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کلیه همکارانی که در هدایت این مطالعه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

دیگران، آموزش و بومی‌سازی اخلاق در کلیه‌ی علوم و فناوری‌های نوین در کشور نیاز می‌باشد. این مقاله می‌تواند سرآغاز یک حرکت موثر در این زمینه باشد.

### منابع مورد استفاده

1. Hodson, R., 2016. Precision medicine. *Nature* 537(7619): S49.
2. Agharezaee, N., Hashemi, M., Shahani, M., Gilany, K., 2018. Male infertility, Precision medicine and systems proteomics. *J Reprod Infertil* 19(4): 185-93.
3. Collins, S. C., 2017. Precision reproductive medicine :multigene panel testing for infertility risk assessment. *J Assist Reprod Genet* 34(8): 967-973.
4. Agharezaee, N., Marzbani, R., Rezadoost, H., Zamani Koukhaloo, S., Arjmand, B., Gilany, K., 2018. Metabolomics: a bird's eye view of infertile men: review article. *Tehran University Medical Journal* 75(12): 860-8 [In Persian].
5. Duffy, D. J., 2016. Problems, challenges and promises: perspectives on precision medicine. *Brief Bioinform* 17(3): 494-504.
6. Juengst, E., McGowan, M. L., Fishman, J. R., Settersten, R. A., 2016. From "personalized" to "precision" medicine: The ethical and social implications of rhetorical reform in genomic medicine. *Hastings Cent Rep* 46(5): 21-33.
7. Council, N. R., 2011. *Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington DC, The National Academies Press; pp. 142.
8. Agharezaee, N., Forouzesh, F., 2017. The ethical aspects of genomics and precision medicine. In: D. F, editor. *International Congress on Ethics in Science and Technology*, Tehran, Iran.
9. Nelson, M. R., Johnson, T., Warren, L., Hughes, A. R., Chissoe, S. L., Xu, C. F., 2016. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Nat Rev Genet* 17(4): 197-206.
10. Drew, L., 2016. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature* 537(7619): S60-2.
11. Chatterjee, N., Shi, J., Garcia-Closas, M., 2016. Developing and evaluating polygenic risk prediction models for stratified disease prevention. *Nat Rev Genet* 17(7): 392-406.
12. Hartmann, L. C., Lindor, N. M., 2016. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 374(5): 454-68.
13. Chao, S., Roberts, J. S., Marteau, T. M., Silliman, R., Cupples, L. A., Green, R. C., 2008. Health behavior changes after genetic risk assessment for Alzheimer disease: The reveal study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22(1): 94-7.
14. Knowles, L., Luth, W., Bubela, T., 2017. Paving the road to personalized medicine: recommendations on regulatory, intellectual property and reimbursement challenges. *Journal of Law and the Biosciences* 4(3): 453-506.
15. Vogenberg, F. R., Barash, C. I., Pursel, M., 2010. Personalized medicine: part 2: ethical, legal, and regulatory issues. *P T* 35(11): 624-42.
16. Heckman-Stoddard, B. M., Smith, J. J., 2014. Precision medicine clinical trials: Defining New Treatment Strategies. *Seminars in Oncology Nursing* 30(2): 109-16.
17. Norheim, O. F., Asada, Y., 2009. The ideal of equal health revisited: definitions and measures of inequity in health should be better integrated with theories of distributive justice. *International Journal for Equity in Health* 8(1): 40.
18. Almaspoor Khanghah, H., Janati, A., Derakhshani, N., 2015. A review of factors influencing health inequalities. *Depiction of Health* 6(3): 54-62.
19. Armstrong, K., 2017. Equity in precision medicine: Is it within our reach? *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. *JNCCN* 15(3): 421-3.
20. Carlson, J. J., Roth, J. A., 2013. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 141(1): 13-22.
21. Clark, M. J., Coggan, J., Dignam, J. J., Rao, R. D., Usha, L., Kabaker, K., 2018. Cost effectiveness analysis of oncotype DX testing in patients with synchronous unilateral primary breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36: e12555.

22. Poorvu, P. D., Gelber, S. I., Rosenberg, S. M., Ruddy, K. J., Tamimi, R., Peppercorn, J. M., 2018. Selection for oncotype Dx testing among young women with early-stage ER+/HER2-breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 36: 533.
23. National Academies of Sciences E Medicine, 2017. Enabling precision medicine: The role of genetics in clinical drug development: Proceedings of a Workshop. Bona MLM, Gee AW, Wizemann T, Addie S, Beachy SH, editors. Washington, DC: The National Academies Press, pp.144.
24. Schork, N. J., 2015. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 520(7549): 609-11.
25. Musgrove, E. A., Sutherland, R. L., 2009. Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 9(9): 631-43.
26. Motamedi, S., Majidzadeh, K., Mazaheri, M., Anbiaie, R., Mortazavizadeh, S. M., Esmacili, R., 2012. Tamoxifen resistance and CYP2D6 copy numbers in breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 13(12): 6101-4.
27. Gupta, S., Smith, T. R., Broekman, M. L., 2017. Ethical considerations of neuro-oncology trial design in the era of precision medicine. *Journal of Neuro-Oncology* 134(1): 1-7.
28. Movafagh, S., Munson, A., 2019. Histone deacetylase inhibitors in cancer prevention and therapy. In: Bishayee A, Bhatia D, editors. *Epigenetics of Cancer Prevention*, Chapter 4, Academic Press, pp. 75-105.
29. Chen, R., Zhang, M., Zhou, Y., Guo, W., Yi, M., Zhang, Z., 2020. The application of histone deacetylases inhibitors in glioblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 39(1): 138.
30. Amiri, N., Forouzesh, F., Nazemalhosseini-Mojarad, E., Shabani, M., 2020. The effect of sodium butyrate as a histone deacetylase inhibitor on the gene expression of Bid in HT-29 human colorectal cancer cell line. *Iau Tmuj* 30(1): 40-50 [In Persian].
31. Ainaz, M., Flora, F., Mohammadreza, M., 2021. Promotion of extrinsic apoptosis pathway in HCT-116 human colorectal cancer cell line by sodium butyrate as histone deacetylase inhibitor. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 23(1): e190.
32. Forouzesh, F., Ghiaghi, M., Rahimi, H., 2020. Effect of sodium butyrate on HDAC8 mRNA expression in colorectal cancer cell lines and molecular docking study of LHX1-sodium butyrate interaction. *Excli J* 19: 1038-51.
33. Zhou, J., Wulfkuhle, J., Zhang, H., Gu, P., Yang, Y., Deng, J., 2007. Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(41): 16158-63.
34. Lewis, J., Lipworth, W., Kerridge, I., 2014. Ethics, evidence and economics in the pursuit of "personalized medicine. *J Pers Med* 4(2): 137-46.
35. Williams, A. M., Liu, Y., Regner, K. R., Jotterand, F., Liu, P., Liang, M., 2018. Artificial intelligence, physiological genomics, and precision medicine. *Physiol Genomics* 50(4): 237-43.
36. Salari, P., Larijani, B., 2017. Ethical issues surrounding personalized medicine: A Literature Review. *Acta Medica Iranica* 55(3): 209-17.
37. Kraft, S. A., Cho, M. K., Gillespie, K., Halley, M., Varsava, N., Ormond, K. E., 2018. Beyond consent: Building trusting relationships with diverse populations in precision medicine research. *Am J Bioeth* 18(4): 3-20.
38. Kimmelman J, Tannock I. The paradox of precision medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018.