

ژن درمانی و اخلاق پزشکی

دکتر شبنم بزمی^۱
دکتر علی متولی زاده اردکانی^۲

چکیده

ژن درمانی یا درمان ژنتیکی با اصلاح ژن روش نوینی در درمان و پیشگیری از بیماریهای ژنتیکی و ارثی است. ایده اصلی ژن درمانی وارد سازی یک نسخه سالم از یک ژن جهش یافته به ژنوم فرد مبتلا است. با وجود گذشت حدود دو دهه از ارائه ایده ژن درمانی، عملی و کار آمد شدن این تکنیک هنوز در دوران کودکی به سر برده و در سطح بالینی، کارآزمایی های مربوط به آن تنها در مراحل پژوهشی بوده و ملاحظات اخلاقی و قانونی بسیاری نیز بر انجام اینگونه روش ها متصور است که در این مقاله به برخی از چالشهای موجود در این زمینه اشاره شده است.

واژگان کلیدی: ژن درمانی، اصلاح ژنتیکی، اخلاق پزشکی، ژنوم انسانی

مقدمه

اطلاعات ژنتیکی انسان در قالب DNA و در هسته سلولها مستقر گردیده است. اگر اطلاعات ژنتیکی موجود در ژنوم یک انسان را به عنوان یک کتاب دایره-المعارف در نظر بگیریم ۲۳ جفت کروموزومها فصلهای این کتاب، هر ژن، به

۱- M.D. متخصص پزشکی قانونی و دانشجویی فلوشیپ اخلاق زیست پزشکی
۲- Ph.D ژنتیک، عضو علمی مرکز تحقیقات اخلاق و حقوق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

عنوان جملات و کدونها کلمات سه حرفی این جملات هستند که هر حرف این کلمات یکی از نوکلئوتیدهای آدنین، سیتوزین، گوانین و تیمین می‌باشد. در واقع نقشه ژنتیکی هر فرد به مثابه نقشه اولیه ساختمانی است که نقش اساسی در شکل ساختمان نهایی دارد و در صورتی که به دقت طراحی نگردد سبب مشکلات عدیده خواهد شد. در بدن ما نیز در صورت بروز تغییرات اندک در اطلاعات ژنتیکی (مثلاً در اثر موتاسیون ژنی) ممکن است بیماری جدیدی ایجاد گردد. پیش بینی اینکه به چه میزان امکان دارد یک فرد در طی زندگی خود مبتلا به نوع خاصی از بیماری گردد تا حد زیادی به ارتباط این بیماری با طراحی قبلی آن در سیستم ژنتیکی فرد مرتبط است. در واقع اگر بتوان ژن مسئول ایجاد بیماری را با بررسی‌های ژنتیکی شناسایی نمود می‌توان در خصوص ژن درمانی نیز اقداماتی را انجام داد.^۱

هر چند ژن درمانی در سال‌های اخیر موفقیت‌های چشمگیری را داشته است، به رغم نویدها و امیدهای بلند پروازانه‌اش به ویژه در اوایل دهه ۱۹۹۰، مشکلات جدی و دشواری‌های زیادی را پیش روی پژوهشگران قرار داده است.^۲ اثر یک ژن درمانگر در درون سلول‌های یک فرد مبتلا، به ندرت می‌تواند بر علائم بیماری برای درازمدت فائق آید. موارد بحث برانگیزی نیز گزارش شده است که فرد مبتلا در طی فرآیند ژن درمانی، دچار رنج و مشکلاتی گردیده است.^۳

1. work shop summary, Exploring the Ethical Boundaries on genomic and genetic research , Washington D.C. July 22, 2002 . Dr . Gerald schatten

۲. نوری دلویی، محمد رضا، اصول و مبانی ژن درمانی: چالشها و امیدها
ww.medicine.tums.ac.ir , accessed feb 2009

۳. همان

رویای زندگی بدون بیماری همیشه در ذهن انسانها وجود داشته است. توانایی داشتن کودکان طبیعی و سالم و پذیرش مرگ تنها در اثر کهولت و در سنین بالا از آرزوهای دیرین انسانها بوده است. ولی به نظر می‌رسد استفاده از روش ژن درمانی تنها بایستی در درمان کودکان بیمار باشد. و بکارگیری این روش جهت ایجاد تغییرات اساسی و گاه بی مورد در ژن‌ها، در واقع نوعی دخالت در کار طبیعت و آفرینش است. به همین دلیل **Germ line gene therapy** کمتر مورد تأیید اخلاقیون می‌باشد.^۱

۱- ژن درمانی و مراحل آن

در ژن تراپی سه مرحله متوالی انجام می‌گیرد:

۱- برداشتن قسمتی از سلولهای فرد بیمار

۲- معرفی کپی‌های سالم و کارآمد از ژنها از طریق یک **Vector** جهت

جایگزینی با ژنهای بیمار

۳- معرفی مجدد سلولهای تغییر یافته از طریق ژنهای ثابت شده در وکتورها.

اینکه در آغاز، ژن درمانی برای اختلالات تک ژنی مغلوب به کار رفت، به دلیل سادگی نسبی موضوع و آگاهی بیشتر پژوهشگران از رمز و رازهای ژنتیکی این اختلالات بوده است. از همین روست که دانشمندان هنوز درکار برروی ناهنجاری‌های چندژنی، موفقیت‌های قابل توجهی کسب نکرده‌اند، زیرا این امر مستلزم داشتن آگاهی از مجموعه‌ای اطلاعات مربوط به ردیف‌های ژنتیکی

1. work shop summary, Exploring the Ethical Boundaries on genomic and genetic research , Washington D.C. July 22, 2002 . Dr . Gerald schatten

معیوب (ژن های متعدد یا فراوان دخیل در بیماری) و نیز نقش پیچیده محیط است.^۱

اطلاعات جاری حاکی از آن است که پیروزی در این حوزه، فوق العاده دشوار بوده و به نظر نمی‌رسد که تا سال‌ها امکان آن برای پژوهشگران محقق شود. تلاش‌های در دست انجام پیرامون مبارزه مولکولی- و بنیادی- با سرطان نیز، از جمله بیشترین کاربردهای نوید بخش ژن درمانی و از هدف‌های اولیه آن به حساب می‌آید.^۲

ژن درمانی امروزه روشی پرهزینه بوده و به فنون پیشرفته و تخصصی و مهارت‌های علمی و پزشکی بسیاری وابسته است و از این رو، در مجموع هم اکنون استفاده از آن در سطح بالینی به مراکز پژوهشی و پزشکی معتبر جهانی محدود است. ولی امید است به زودی در مورد طیف وسیعی از بیماری‌ها بتوان از این تکنولوژی استفاده کرد. در این صورت، می‌توان امید داشت که درمان ریشه ای ده‌ها میلیون بیمار فراهم گردد، زیرا شمار کثیری از ژن‌های معیوب آدمی که مسبب صدها بیماری خطرناک فعلی انسان هستند، هدف‌های بالقوه برای دستکاری ژنی هستند. دانشمندان بسیار امیدوارند که در آینده‌ای بسیار نزدیک بیماری‌هایی مانند سرطان، انواعی از بیماری‌های قلبی و عروقی، عصبی و روانی (مانند پارکینسون و آلزایمر) و بیماری‌های عفونی (مانند ایدز) با استفاده از فنون ژن درمانی، درمان شوند.

در ارتباط با هزینه‌های بالای ژن درمانی در حال حاضر، می‌توان گفت که جراحی قلب و درمان پیوند عضو هم کم و بیش به همان اندازه هزینه در بردارد؛ بنابراین برای استفاده از این روش‌ها در سطح عامه مردم در کشورهای در حال

1. Ibid

۲. نوری دلویی، محمد رضا، پیشین.

رشد، با اتکا به عزم و اراده ملی، لازم است فنون و روش های ارزان قیمتی برای انتقال ژن ابداع شود. به طور مثال شاید بتوان با رعایت مجموعه اصول ایمنی و بهداشتی ناقلین، ژن را به طور مستقیم و موثر به بیماران تزریق کرد.

خوشبختانه به استناد شواهد فزاینده علمی، می توان تأکید کرد که استفاده از روش های جدید پیشگیری و درمان بیماری ها در پزشکی مولکولی، در آینده ای نه چندان دور و در مقایسه با وضع کنونی، در مجموع، هزینه ها را نیز صدها بار کاهش خواهد داد.^۱

باید توجه داشت ژن درمانی، تغییر در بیان ژن های یک فرد است که به منظور درمان، و در نهایت پیشگیری بیماری ژنتیکی به کار می رود. ایده اصلی ژن درمانی، واردسازی یک نسخه سالم از یک ژن جهش یافته به ژنوم فرد مبتلا است که طی آن فرآورده سالم ژن در بدن او ایجاد و در نتیجه علائم بیماری برطرف می شود. اگرچه ایده ژن درمانی از سال ۱۹۹۰ با جدیت مطرح شده و به طور مستمر و فزاینده در حال پیگیری بوده است، اما چنانچه پیشتر اشاره شد درمان های واقعی و نهایی مربوط به این رویکرد هنوز در مراحل اولیه خود به سر می برند و در سطح بالینی اکثر کارآزمایی های ژن درمانی، تنها در مراحل پژوهشی هستند. امروزه ژن درمانی اکثراً در رابطه با اصلاح ژن ها در بیماری های تک ژنی و به ویژه بیماری های با الگوی مغلوب کاربرد دارد. از این موارد نسخه سالم فرآورده ژن جهش یافته را جبران می کند.

واردسازی ژن سالم (ترانس ژن) به منظور درمان بیماری می تواند سلول جنسی یا ژرمینال (تخمک و اسپرم) یا سلول سوماتیک (بدنی) را نیز مورد هدف قرار

1. GTAC secretariat, Operational procedures for gene therapy advisory committee in its role as the national ethics committee for gene therapy clinical trials, first edition, 28 april 2004

دهد. ژن درمانی سلول سوماتیک که ژنوم فرد گیرنده را حسب مورد اصلاح می کند، طبیعتاً به نسل بعد انتقال نمی یابد. این شکل از ژن درمانی را می توان به دو روش *in vivo* یا *ex vivo* انجام داد. در حالت *in vivo* ژن سالم و مطلوب به طور مستقیم به ژنوم فرد مبتلا وارد می شود. اما رویکرد *ex vivo* با برداشت سلول هایی از فرد مبتلا و کشت و دستکاری مناسب آنها در شرایط *in vivo*، آغاز می شود و سپس سلول های تغییر یافته به فرد مبتلا وارد می شود. در ژن درمانی سلول سوماتیک، انتخاب هر یک از دو روش بالا به نوع سلولی که باید تغییر یافته و اصلاح شود، بستگی دارد.

۲- معیارهای ژن درمانی

معیارهای مناسب بودن ژن درمانی^۱ برای درمان یک بیماری چیست؟ به نظر بسیاری از دانشمندان زمانی می توان ژن تراپی را درمان انتخابی یک بیماری دانست که:

- جایگاه ژنی درگیر یا حداقل اساس بیوشیمیایی آن اختلال شناسایی شده باشد.
- فایده ژن درمانی در مقایسه با سایر روشها قابل توجه باشد.
- آگاهی کافی از اساس مولکولی بیماری و اجزای تنظیم کننده مناسب برای ژن انتقال یافته موجود باشد.
- یک سلول هدف مناسب با نیمه عمر ترجیحاً طولانی یا قابلیت همانند سازی خوب در داخل بدن شناسایی شده باشد.
- به این ترتیب تعداد زیادی از اختلالات تک ژنی، نامزدهای بالقوه برای اصلاح از طریق ژن درمانی هستند. از این موارد می توان به اختلالات خون سازی مانند

1- gene therapy

تالاسمی، هموفیلی، انواع گوناگون کمبود ایمنی و نیز اختلالاتی مانند فنیل کتونوریا اشاره کرد.^۱

در خصوص انجام ژن درمانی، برخی مخاطرات احتمالی بیمار را تهدید می کند از آن جمله میتوان به مواردی نظیر واکنش نامطلوب به ناقل یا ژن انتقال یافته، از بین رفتن انسجام یک ژن ضروری، فعال نمودن پروتوانکوژن یا غیر فعال کردن یک ژن سرکوب کننده تومور اشاره نمود.

همچنین موارد زیر از جمله اصلی ترین مشکلات ژن درمانی به شمار می آیند:

- ۱- دستیابی به ناقلین مناسب برای گسیل داشتن ژن به بافت و هدف مورد نظر.
- ۲- دستیابی به روش ها و فنون مطلوب برای فعال کردن و غیرفعال کردن آزادانه ژن درمانگر براساس نیازها و مقتضیات موجود.^۲

۳- ژن درمانی و چالش های اخلاقی آن

از آنجا که ژن درمانی ایجاد تغییرات اساسی در مبانی پایه ای وجود انسان محسوب می گردد از جنبه های مختلف اخلاقی بایستی مورد بررسی قرار گیرد. از جمله سوالات اخلاقی که در این زمینه مطرح می گردد می توان به موارد زیر اشاره کرد:

- چگونه می توان استفاده های درست و نادرست ژن درمانی را از هم افتراق داد؟
- چه کسی صلاحیت این را دارد که در خصوص طبیعی یا غیر طبیعی بودن یک خصوصیت ژنتیکی اظهار نظر نماید؟

۱. نوری دلویی، محمد رضا، پیشین

۲. همان

- آیا هزینه بالای ژن درمانی آن را فقط محدود به افراد ثروتمند نمی کند؟
 - آیا استفاده گسترده از تکنیک‌های ژن درمانی سبب کاهش پذیرش افراد متفاوت از جانب جامعه نمی گردد؟
 - آیا انسانها مجاز به استفاده از ژن درمانی جهت اصلاح ویژگی های اساسی فردی نظیر قد، هوش، توانایی و موارد یاز این دست هستند؟^۱
- ژن درمانی امروزه جهت درمان افراد با سلول های خاص نظیر سلولهای مغز استخوان و سلولهای خونی صورت می گیرد و این درمان به نسل بعدی منتقل نمی گردد. هرچند نوع خاصی از ژن درمانی (**germ line gene therapy**) ممکن است بر روی سلولهای جنسی (اسپرم و تخمک) متمرکز باشد که این خود سبب انتقال اطلاعات تغییر یافته به نسل بعد می گردد. در خصوص این بحث اختلاف نظرهایی وجود دارد. با وجود اینکه بدین ترتیب ممکن است نسل یک فرد از یک بیماری ژنتیکی خاص در امان باشند ولی ممکن است این کار از جنبه‌های دیگری بر رشد و تکامل جنین تاثیر بگذارد و یا حتی سبب ایجاد عوارضی بر جنین گردد که هنوز ناشناخته مانده است. از آنجا که هنوز کودکانی از نسل ژن درمانی بر سلولهای جنسی متولد نگردیده‌اند نمی‌توان در این خصوص نظر قطعی ارائه کرد و به همین دلیل قوانین کشور آمریکا هنوز اجازه استفاده از **germ line gene therapy** را به افراد نداده است.^۲

1. Emiliee R. Bergeson. The Ethics of gene therapy, copyright 1997
 2. Mobile human genetic workshops for teachers and students.
www.movingacademy.org/w-humangen.html, accessed feb 2009

نتیجه

توانایی انسان برای دخالت در امور زیستی - و از جمله ژن درمانی سلول جنسی - تاکنون مناظره قابل ملاحظه ای را درباره حدود مجازی که انسان می تواند در مسیر تغییر ارگانسیم ها و در اکوسیستم های مختلف مداخله کند، ایجاد کرده است. این پرسش ها ابعاد اخلاقی، اجتماعی، قانونی و علمی دارند. متأسفانه این معضل به ویژه در استفاده از ژن درمانی و بسیاری از روش ها و فنون مربوط به مهندسی ژنتیک در انسان ها به چشم می خورد به طوری که بسیاری از محققین ازکاربردهای نادرست آن، در سال های آتی در هراسند. به دلایل بی شمار، لازم است ژن درمانی تنها برای مقاصد درمانی و به انگیزه خدمت به نوع بشر به کار رود و با کنار نهادن مقاصد دیگر که ریشه در بلند پروازی های غیرمسئولانه و جاه طلبانه دارد، اصلی ترین هدف، خدمت به انسان باشد. بسیاری از صاحب نظران امر که با درک مسئولیت خطیر انسانی خود، به پژوهش های ژن درمانی مشغول هستند، به دلایل بسیار روشن، به درستی بر چنین نگرشی تاکید دارند.

بیشترین ملاحظات اخلاقی پیرامون ژن درمانی، روی سلول جنسی متمرکز است، زیرا برخلاف ژن درمانی سلول سوماتیک که روی نسل های بعدی اثر نمی گذارد، ژن درمانی روی سلول جنسی می تواند نسل های آینده را متاثر کند. بنابراین با روش ژن درمانی که دارای توانایی بالقوه تاثیر بر ساختار ژنتیکی نسل های آینده در یک جمعیت است که می تواند در گنجینه وراثتی آنها تغییراتی ناخواسته را سبب شود، باید بسیار حساس برخورد کرد.

منابع و مأخذ

- ۱- نوری دلویی، محمد رضا، اصول و مبانی ژن درمانی: چالشها و امیدها
www.medicine.tums.ac.ir ,accessed feb 2009
- 2- work shop summary, Exploring the Ethical Boundaries on genomic and genetic research, Washington D.C. july 22, 2002 . Dr . Gerald schatten
- 3- GTAC secretariat , Operational procedures for gene therapy advisory committee in its role as the national ethics committee for gene therapy clinical trials , first edition, 28 april 2004
- 4- Emiliee R . Bergeson. The Ethics of gene therapy , copyright 1997
- 5- Mobile human genetic workshops for teachers and students.www.movingacademy.org.ir/w-humangen.html,accessed feb 2009

Gene Therapy and Medical Ethics

Shabnam Bazmi,¹
Ali M. Ardekani,²

Abstract

Gene Therapy or Genetic treatment using gene modifications is a new method for therapy and prevention of genetic and inheritable diseases in humans. The main idea in gene therapy is the delivery of a healthy gene to the genome of a person with a specific disease. Although two decades has passed since the introduction of the idea of gene therapy in medicine, the use of this technique in treatment of patients is at its early stages of implementation at the clinical settings. Most of the projects in gene therapies are still at research stage throughout the world and many ethical issues have surrounded the use of such technique in humans. In this article we have summarized the ethical issues and challenges which are faced by the medical communities throughout the world in using genetic technologies for therapies in humans.

Key words: gene therapy, medical Ethics, human genome, medical ethics

1- M.D. Forensic medicine Specialist, Legal medicine organization of IRAN
2- The Iranian Center for Medical Law and Ethics, Shahid Beheshti Medical Sciences University and Reproductive Biotechnology Research Center, Avicenna Research Institute