

# Sistematični pregled uporabe etičnih načel v farmakogenomiki

## *A systematic review of the application of ethical principles in pharmacogenomics*

Melani Koprek<sup>1</sup>, Kaja Lešnik<sup>1</sup>, Lidija Čuturič<sup>1</sup>, Lara Račnik<sup>1</sup>, Igor Locatelli<sup>1</sup>, Nejc Horvat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo

Avtor za korespondenco:

**Melani Koprek, dipl. inž. lab. biomed.**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

e-pošta: melani.koprek@gmail.com

### POVZETEK

Farmakogenomika kot temelj personalizirane medicine omogoča prilagajanje zdravljenja z zdravili genetskim značilnostim posameznika, s čimer povečuje učinkovitost in varnost terapije. Kljub temu odpira pomembna etična vprašanja glede uporabe genetskih informacij v klinični praksi in raziskavah. Ključna področja vključujejo avtonomijo, neškodovanje, dobrodelnost in pravičnost. Namen sistematičnega pregleda je prepoznati in analizirati etične dileme v farmakogenomiki ter jih razvrstiti v okvir štirih temeljnih načel. Z uporabo strukturiranega iskalnega profila v podatkovni bazi PubMed smo pridobili 737 zadetkov, po večstopenjskem dvojno slepem izboru smo v končno analizo vključili 26 člankov. Med njimi je bilo 17 preglednih člankov, preostali pa so bili mnenja, stališča, komentarji, razprave in perspektive. Analiza je bila podprta z uporabo plačljive različice orodja ChatGPT. Rezultati so pokazali, da so ključne dileme povezane z informirano privolitvijo, pravico ne vedeti, razkritjem genetskih informacij in upravljanjem podatkov. Izzivi vključujejo tudi znanstveno negotovost, omejeno klinično uporabnost, visoke stroške ter neenak dostop, kar poudarja potrebo po etično odgovorni implementaciji farmakogenomike.

**Ključne besede:** dileme, etična načela, etika, farmakogenomika

### ABSTRACT

Pharmacogenomics, as a cornerstone of personalized medicine, enables the adaptation of treatment to an individual's genetic characteristics, thereby improving the effectiveness and safety of therapy. Nevertheless, it raises important ethical questions regarding the use of genetic information in clinical practice and research. Key areas include autonomy, non-maleficence, beneficence, and justice. The aim of the study is to identify and analyze ethical dilemmas in pharmacogenomics and to classify them within the framework of these four fundamental principles. A systematic review was conducted in the PubMed database using a structured search profile, yielding 737 results; following a multi-stage, double-blind selection process, 26 articles were included in the final analysis. Among these, 17 were review articles, while the remainder consisted of opinions, viewpoints, commentaries, discussions, and perspectives. The analysis was supported using a paid version of the ChatGPT tool. The results showed that key dilemmas are related to informed consent, the right not to know, disclosure of genetic information, and data management. Additional challenges include scientific uncertainty, limited clinical utility, high costs, and unequal access, highlighting the need for ethically responsible implementation of pharmacogenomics.

**Keywords:** dilemmas, ethical principles, ethics, pharmacogenomics

## UVOD

Farmakogenetika in farmakogenomika preučujeta dedno pogojeno variabilnost v odzivu posameznika na zdravila, pri čemer se slednja osredotoča na celoten genom in interakcije med geni. Usmerjena je predvsem na polimorfizme v genih, ki kodirajo encime za metabolizem zdravil (npr. citokrom P450), transporterje zdravil in tarčne molekule, kot so receptorji. Končni cilj teh raziskav je personalizacija zdravljenja, ki omogoča izbiro »pravega zdravila v pravem odmerku za pravega bolnika«, s čimer se optimizira učinkovitost terapije in zmanjša tveganje za pojav resnih neželenih učinkov (1–3).

Etični izzivi farmakogenomskega testiranja se pomembno razlikujejo od tradicionalnega genetskega testiranja dednih bolezni, saj se farmakogenomski testi izvajajo z neposrednim namenom optimizacije terapije in ne le napovedovanja nagnjenosti k boleznim, za katere morda ni zdravljenja (4).

Napredek na področju farmakogenomike obljublja prehod k personalizirani medicini in hkrati odpira vrsto kompleksnih vprašanj, ki jih v biomedicinski etiki običajno obravnavamo skozi štiri temeljna načela: avtonomijo, neškodovanje, dobrodelnost in pravičnost.

Beseda **avtonomija** izhaja iz grških besed *autos* (sam) in *nomos* (zakon ali vladanje) in se je prvotno nanašala na samoupravo neodvisnih mestnih držav. Za uresničevanje avtonomije v bioetiki so ključni trije pogoji, po katerih mora oseba ravnati namerno, z zadostnim razumevanjem situacije ter brez nadzorovanih vplivov, bodisi zunanjih (prisila, manipulacija) bodisi notranjih (duševna bolezen). V klinični praksi se to načelo udejanja predvsem skozi proces pojasnilne privolitve, ki pacientom zagotavlja suverenost pri odločanju o medicinskih posegih (5).

Poseben izziv pri farmakogenomskem testiranju predstavlja narava podatkov, saj genetske informacije niso samo osebne, temveč imajo tudi družinsko in kolektivno dimenzijo. Razkritje teh podatkov lahko napove potek posameznikovega življenja, vpliva na njegovo samopodobo ali mu povzroči psihološko škodo, poleg tega pa ima neizogibne posledice za njegove sorodnike (6–8).

Načelo **neškodovanja** se nanaša na temeljno dolžnost zdravnika, da pacientom ne povzroča škode. To načelo je tesno povezano s Hipokratovo prisego, ki poudarja zavezanost zagotavljanju največje možne medicinske koristi ob minimalnem tveganju. Praktična uresničitev tega načela zahteva sistematično in strokovno presojo razmerja med koristmi in tveganji, da bi se izognili posegom, kjer bi bila potencialna škoda nesorazmerna s pričakovanim učinkom. Neškodovanje podpira vrsto temeljnih moralnih pravil, kot so prepoved povzročanja smrti, bolečine, trpljenja ali ponižanja ter odvzemanja osnovnih dobrin za življenje (9, 10).

V farmakogenomiki je načelo neškodovanja pomembno predvsem pri odločanju med uporabo genetskih informacij za izbiro optimalnega zdravila in odmerka ter tveganji, ki jih prinaša farmakogenomsko testiranje (znanstvena negotovost, pomanjkanje podatkov o dolgoročnih učinkih zdravil ...) (6, 11).

Kot dopolnitev načela neškodovanja načelo **dobrodelnosti** zahteva, da zdravstveni delavci aktivno delujejo v korist pacienta in si prizadevajo za izboljšanje njegovega zdravstvenega stanja. V kontekstu farmakogenomike to pomeni uporabo genetskih informacij za optimizacijo izbire zdravila in odmerka, s čimer se povečuje terapevtska učinkovitost in zmanjšuje tveganje za resne neželene učinke (3, 11).

Načelo **pravičnosti** zahteva pošteno, enako in nepristransko obravnavo posameznikov ter pravično razdelitev koristi in bremen znotraj zdravstvenega sistema. Pri farmakogenomiki se to nanaša predvsem na vprašanja dostopa do terapij, razporejanje raziskovalnih sredstev, zaščito ranljivih skupin in preprečevanje diskriminacije s strani zavarovalnic ali delodajalcev. Medtem ko avtonomija poudarja pravico posameznika do odločanja, pravičnost odpira širše družbeno vprašanje: kdo bo imel koristi od napredka personalizirane medicine in kdo bi lahko bil zaradi ekonomskih ali genetskih razlogov iz tega izključen (6).

Namen pregleda literature je bil prepoznati in analizirati etične dileme v farmakogenomiki ter jih razvrstiti v okvir štirih temeljnih načel – avtonomije, neškodovanja, dobrodelnosti in pravičnosti.

## METODE

Raziskavo smo izvedli kot pregled literature v skladu s smernicami PRISMA 2020 za poročanje o sistematičnih pregledih.

Literaturo smo iskali v podatkovni bazi PubMed. Oblikovali smo strukturiran iskalni profil, ki je združeval proste ključne besede in izraze iz sistema Medical Subject Headings (MeSH). Iskalni niz je vključeval pojme, povezane s farmakogenetiko oziroma farmakogenomiko ter z etičnimi dilemami (npr. ethics, bioethics, informed consent, privacy, confidentiality, genetic discrimination, equity). Ključne besede smo povezali z Boolovima operatorjema OR in AND. Leta objave prispevka nismo vključili kot merilo za filtriranje člankov, saj starejša literatura predstavlja pomembno osnovo za razumevanje etičnih dilem, novejša raziskave pa večinoma nadgrajujejo obstoječa spoznanja ter obravnavajo uporabo že uveljavljenih etičnih načel v novih kliničnih in tehnoloških okoliščinah. Iskalni profil:

((“pharmacogenomics”[MeSH Terms] OR “pharmacogenetics”[MeSH Terms] OR “pharmacogenom\*”[Title/Abstract] OR “pharmacogenetic\*”[Title/Abstract]) AND (“ethics”[MeSH Terms] OR “ethical\*”[Title/Abstract] OR “bioethics”[MeSH Terms] OR “privacy”[Title/Abstract] OR “confidentiality”[MeSH Terms] OR “genetic discrimination”[Title/Abstract] OR “equity”[Title/Abstract]))

Zadetke smo razvrstili po merilu »Best match« in nato pregledali po dvojno slepem principu, pri čemer sta dva avtorja neodvisno ocenjevala ustreznost člankov. Razdelili smo se v dve skupini za pregledovanje člankov; MK in KL za prvo, LR in LČ pa za drugo polovico člankov. Postopek selekcije je potekal večstopenjsko. V prvi fazi smo avtorji neodvisno pregledali naslove identificiranih zadetkov, v naslednji fazi pa še povzetke potencialno ustreznih člankov. V končni fazi smo izbrane prispevke pregledali v celoti. Razhajanja smo reševali s soglasjem.

Izključili smo članke, ki niso obravnavali etičnih dilem v kontekstu farmakogenomike, niso bili v celoti objavljeni, do katerih nismo dobili dostopa ali ki niso bili objavljeni v angleškem jeziku. Nadalje smo izključili prispevke, ki so se osredotočali zgolj na specifično bolezen ali ozko opredeljeno populacijo (npr. pediatrično), brez širše normativne ali sistemske obravnave etičnih posledic farmakogenomike. V končno analizo smo vključili 26 člankov, ki so obravna-

li splošne etične, pravne ali družbene vidike implementacije farmakogenomike oziroma personalizirane medicine.

Kvalitativna analiza je temeljila na sistematičnem izpisu etičnih vprašanj, izpostavljenih v razpravah ali zaključkih drugih avtorjev. Identificirane dileme smo nato konceptualno razvrstili v skladu s štirimi temeljnimi načeli biomedicinske etike: avtonomijo, dobrodelnostjo, neškodovanjem ter pravičnostjo.

V začetni fazi smo pet naključno izbranih člankov (6, 12–15) analizirali ročno, nato pa smo iste članke dodatno obdelali še s pomočjo umetne inteligence (UI) z namenom preverjanja skladnosti in zanesljivosti rezultatov. Na podlagi primerjave rezultatov smo poziv prilagodili za nadaljnjo uporabo, preostale članke pa smo nato analizirali s podporo UI.

Izpis nabora etičnih dilem iz vseh člankov smo izvedli z uporabo jezikovnega modela ChatGPT (model 5.2, plačljiva različica). Za zagotavljanje doslednosti smo razvili poziv (prompt) (Priloga 1), ki je omogočal sistematično razvrščanje etičnih vprašanj v posameznih člankih ter dodelitev številčne ocene nujnosti vsaki prepoznani dilemi:

- 3 (obvezno/nujno): Članek obravnavano vprašanje opredeljuje kot obvezno, nujno ali kot prednostno nalogo visoke pomembnosti.
- 2 (zmerna nujnost): Članek vprašanje opredeljuje kot pomembno ali priporočljivo, vendar ne kot strogo obvezno.
- 1 (zgolj prisotnost): Dilema je omenjena ali prisotna, vendar ostaja neopredeljena oziroma brez jasno izražene stopnje nujnosti.

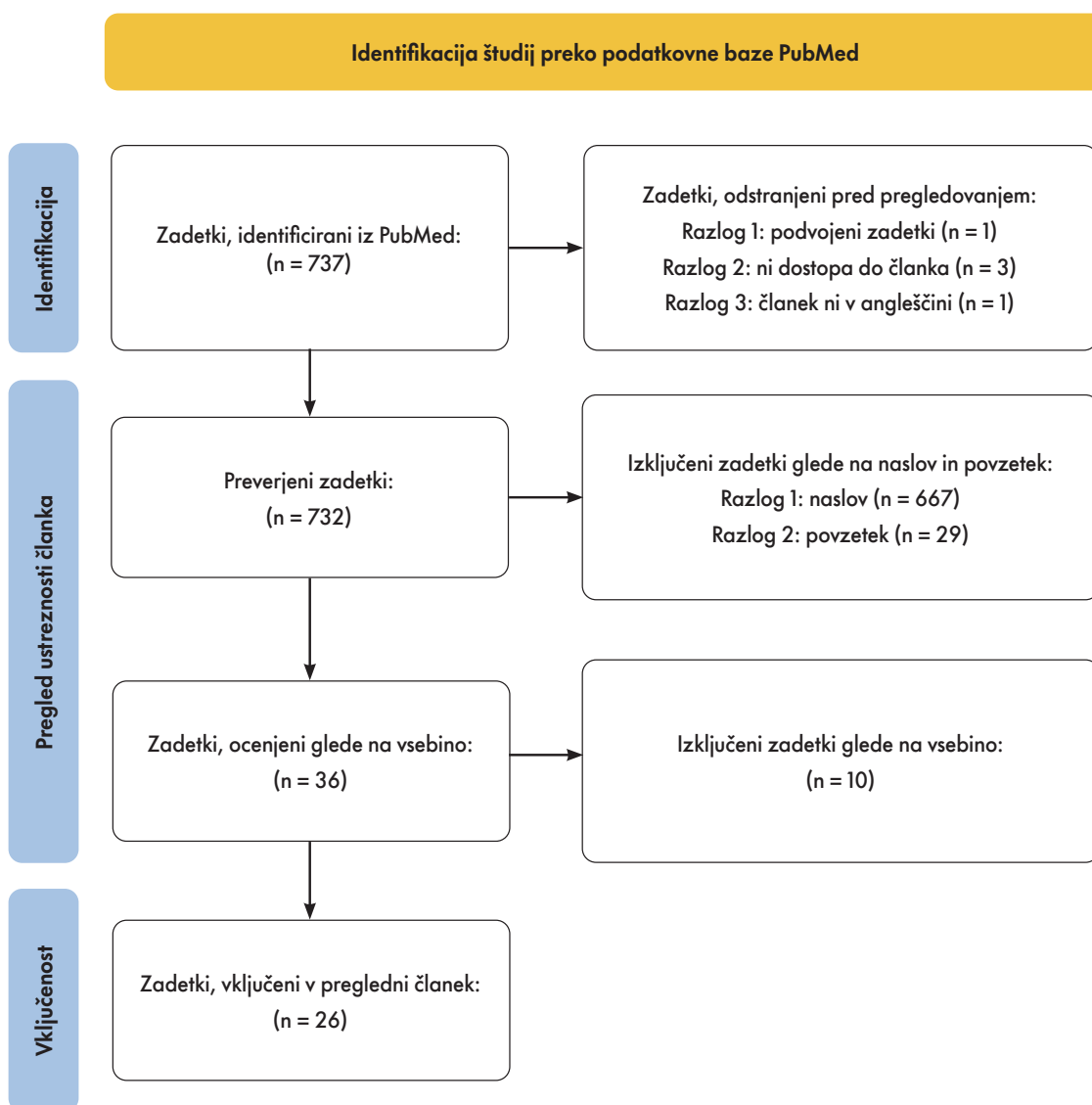
Oblikovanje poziva je potekalo iterativno, končna različica pa je predstavljena v Prilogi 1.

Vse pridobljene rezultate v obliki preglednic smo naknadno sistematično pregledali. Pri tem smo preverili izpisane dele besedila v izvornih člankih, upoštevali njihov širši kontekst ter po potrebi prilagodili njihovo razvrstitev v posamezne etične dileme.

## REZULTATI IN RAZPRAVA

Potek izbora literature je predstavljen v diagramu PRISMA 2020. Z iskanjem v podatkovni bazi PubMed smo identificirali 737 zadetkov (Slika 1). Po pregledu naslovov in povzetkov ter odstranitvi nerelevantnih prispevkov smo

izključili 701 člankov, v nadaljnjem pregledu vsebine pa smo vključili 36 člankov. Po dodatni selekciji smo izključili še 10 člankov, tako da smo jih v končno analizo vključili 26 (Tabela 1). Med njimi je bilo 17 preglednih člankov, preostali pa so bili mnenja, stališča, komentarji, razprave in perspektive.



**Slika 1:** Pregled literature v diagramu PRISMA 2020.  
**Figure 1:** Literature review in flow chart PRISMA 2020.

**Tabela 1:** Seznam člankov, ki so bili vključeni v končno analizo (2–4, 6–8, 11–30).**Table 1:** List of articles included in the final analysis (2–4, 6–8, 11–30).

|    | Naslov članka                                                                                    | Avtorji                         | Leto | Revija                                         |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|------------------------------------------------|
| 1  | Ethical aspects pertaining to the use of pharmacogenetic tests                                   | Azzopardi Meli et al.           | 2021 | Research in Social and Administrative Pharmacy |
| 2  | Ethical considerations on pharmacogenomics                                                       | Mordini                         | 2004 | Pharmacological Research                       |
| 3  | Pharmacogenomics and personalized medicine: wicked problems, ragged edges and ethical precipices | Fleck                           | 2012 | New Biotechnology                              |
| 4  | Ethical, social and legal implications of pharmacogenomics: a critical review                    | Møldrup                         | 2002 | Community Genetics                             |
| 5  | Society and ethics – the genetics of disease                                                     | Thomas                          | 2004 | Current Opinion in Genetics & Development      |
| 6  | Emerging Ethical Issues in Pharmacogenomics                                                      | Freund & Wilfond                | 2002 | American Journal of Pharmacogenomics           |
| 7  | Pharmacogenetics: the ethical issues                                                             | Lipton                          | 2003 | Pharmacogenomics Journal                       |
| 8  | Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics                                             | Wertz                           | 2003 | Pharmacogenomics Journal                       |
| 9  | Pharmacogenetics – legal, ethical and regulatory considerations                                  | March et al.                    | 2001 | Pharmacogenomics                               |
| 10 | Personalized medicine and pharmacogenomics: ethical and social challenges                        | Lee                             | 2005 | Personalized Medicine                          |
| 11 | Pharmacogenomics: questions and concerns                                                         | Mahlknecht & Voelter-Mahlknecht | 2005 | Current Medical Research and Opinion           |
| 12 | Ethical and legal implications of pharmacogenomics                                               | Rothstein & Epps                | 2001 | Nature Reviews Genetics                        |
| 13 | Bioethics and the Reinforcement of Socio-technical Expectations                                  | Hedgecoe                        | 2010 | Social Studies of Science                      |
| 14 | Why should we bother? Ethical and social issues in individualized medicine                       | Paul & Fangerau                 | 2006 | Current Drug Targets                           |
| 15 | Privacy and confidentiality of genetic information: what rules for the new science?              | Anderlik & Rothstein            | 2001 | Annual Review of Genomics and Human Genetics   |
| 16 | Ethical and social issues in pharmacogenomics testing                                            | Vijverberg et al.               | 2010 | Current Pharmaceutical Design                  |

Tabela 1: (nadaljevanje)

Table 1: (continued)

|    | Naslov članka                                                                                     | Avtorji             | Leto | Revija                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------|------------------------------------|
| 17 | Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review                             | Salari & Larijani   | 2017 | Acta Medica Iranica                |
| 18 | Implementing precision medicine: the ethical challenges                                           | Korngiebel et al.   | 2017 | Trends in Pharmacological Sciences |
| 19 | Ethical and practical challenges surrounding genetic and genomic research in developing countries | Nyika               | 2009 | Acta Tropica                       |
| 20 | Pharmacogenomics and the Future of Drug Therapy                                                   | Hines & McCarver    | 2006 | Pediatric Clinics of North America |
| 21 | Pharmacogenetics: ethical problems and solutions                                                  | Breckenridge et al. | 2004 | Nature Reviews Genetics            |
| 22 | Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research                                      | Issa                | 2000 | Trends in Pharmacological Sciences |
| 23 | Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine                                            | Mancinelli et al.   | 2000 | AAPS PharmSci                      |
| 24 | Pharmacogenetics and ethical considerations: why care?                                            | Marx-Stölting       | 2007 | Pharmacogenomics Journal           |
| 25 | Taking the Patient's Side: The Ethics of Pharmacogenetics                                         | Hansson             | 2010 | Personalized Medicine              |
| 26 | Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics                                         | Gershon et al.      | 2014 | Dialogues in Clinical Neuroscience |

Z opisanim postopkom dela smo identificirali etične dileme, razvrščene po etičnih načelih, ki so zbrane v Tabeli 2 in opisane v naslednjih podpoglavjih. Dileme, uvrščene k dvema ali več etičnim načelom, so označene z ležečo pisavo. Pod vsako dilemo je zapisano, v koliko člankih in v katerih se ta pojavi.

Uporaba UI pri identifikaciji etičnih dilem v literaturi o farmakogenomiki je predstavljala številne metodološke izize, ki so zahtevali kritično presojo in ročno posredovanje. Jezikovni model ni vedno dosledno oblikoval enotne preglednice, niti ni zanesljivo razlikoval med dejansko obravnavanimi etičnimi dilemami in tistimi, ki so bile v besedilu le bežno omenjene. Poleg tega je model pogosto ločeno obravnaval vsebinsko sorodne dileme, s tem pa povzročil njihovo neustrezno prekrivanje. V raziskavi smo prvotno predvideli tudi uporabo lestvice nujnosti za vrednotenje

posameznih etičnih dilem. Med analizo se je pokazalo, da so bile ocene nujnosti izrazito odvisne od subjektivne presoje pregledovalca, prav tako je UI kot kriterij za stopnjo nujnosti upoštevala, kolikokrat je bila posamezna dilema v članku navedena, čeprav je bila občasno le bežno omenjena v povzetku, uvodu ali zaključku. Posledično je UI dajala prednost kvantitativnim omembam namesto kvalitativnemu opisu dilem, zato lestvice nujnosti v naši razpravi nismo upoštevali. Prav tako navodila za UI niso bila dovolj natančno opredeljena, da bi zagotavljala konsistentno razvrščanje med različnimi dilemami.

Vse generirane rezultate smo ročno preverili v izvornih člankih zaradi navedenih pomanjkljivosti ter jih na podlagi strokovne presoje smiselno ponovno združili in kategorizirali.

**Tabela 2: Identificirane etične dileme glede na temeljna etična načela.** Tabela prikazuje dileme, ki jih je generirala umetna inteligenca, nato pa smo jih ročno pregledali ter razvrstili v posamezna načela. Tiste, ki se vsebinsko uvrščajo k dvema ali več etičnim načelom, so označene z ležečo pisavo. Pod vsako dilemo je zapisano, v koliko člankih in v katerih se ta pojavi.

**Table 2: Identified ethical dilemmas according to fundamental ethical principles.** The table presents dilemmas generated by artificial intelligence, which were subsequently manually reviewed and categorized under individual principles. Those that substantively fall under two or more ethical principles are indicated in italics. Beneath each dilemma, the number of articles in which it appears and which ones they are indicated.

| Avtonomija                                                                                                                   | Neškodovanje                                                                                                          | Dobrodelnost                                                                                   | Pravičnost                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Informirana privolitev in dostop do informacij<br>Št. omemb v člankih: 25 (2–4, 6–8, 11–15, 17–30)                           | Embalaža zdravil in označevanje s farmakogenomskimi podatki<br>Št. omemb v člankih: 11 (6, 12, 14, 17, 20–24, 26, 27) | Pomanjkanje učinkovitih možnosti zdravljenja<br>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6, 8, 11–28, 30) | Genetska diskriminacija s strani zavarovalnic in delodajalcev<br>Št. omemb v člankih: 22 (2–4, 8, 11–14, 17–30)     |
| Razkritje rezultatov raziskav v primerjavi s pravico ne vedeti<br>Št. omemb v člankih: 23 (2, 4, 6–8, 11–13, 15, 17–30)      | Pomanjkanje podatkov o dolgoročnih učinkih zdravil<br>Št. omemb v člankih: 21 (2–4, 6, 11–13, 17–30)                  |                                                                                                | Genetska stigmatizacija zaradi vidnosti zdravil<br>Št. omemb v člankih: 5 (17, 20, 22–24)                           |
| Obveščanje pacientov o naključnih patoloških genotipih<br>Št. omemb v člankih: 21 (2, 4, 6, 8, 11–14, 17–25, 27–30)          | Znanstvena negotovost in vrzel v znanju<br>Št. omemb v člankih: 25 (2–4, 7, 8, 11–30)                                 |                                                                                                | Etika izbire udeležencev v raziskavah<br>Št. omemb v člankih: 20 (3, 4, 8, 11–13, 15, 17–29)                        |
| Pacientova avtonomija v primerjavi z zdravnikovo dolžnostjo<br>Št. omemb v člankih: 21 (3, 4, 7, 8, 11–13, 15–24, 26–28, 30) | Zavajajoča klinična uporabnost<br>Št. omemb v člankih: 23 (3, 4, 7, 8, 11–26, 28–30)                                  |                                                                                                | Etika stratifikacije bolnikov v preskušanjih<br>Št. omemb v člankih: 23 (3, 4, 6–8, 11, 13, 15–30)                  |
| Obveščanje družin o dednih boleznih<br>Št. omemb v člankih: 23 (2, 4, 6–8, 11–15, 17–29)                                     | Etika uporabe živali v farmakogenomskih raziskavah<br>Št. omemb v člankih: 2 (14, 20)                                 |                                                                                                | Osredotočenost na večinske genetske variante / genotipi sirote<br>Št. omemb v člankih: 23 (3, 4, 6–8, 11–14, 17–30) |
| Javni dostop do anonimiziranih podatkov<br>Št. omemb v člankih: 18 (2, 4, 6, 8, 11–14, 17–19, 21–26, 30)                     | Etično breme postopkov fenotipizacije<br>Št. omemb v člankih: 15 (3, 4, 11, 17–26, 28, 29)                            |                                                                                                | Diskriminacija počasnih odzivnikov<br>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6, 8, 11–13, 15–30)                             |

Tabela 2: (nadaljevanje)

Table 2: (continued)

| Avtonomija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Neškodovanje                                                                                              | Dobrodelnost | Pravičnost                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Uporaba pacientovih podatkov za prihodnje raziskave<br>Št. omemb v člankih: 25 (2–4, 6–8, 11–15, 17–30)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Genetski determinizem in tveganje identitete<br>Št. omemb v člankih: 20 (3, 4, 6–8, 11–13, 17, 18, 20–29) |              | Neenakost dostopa in globalna pravičnost<br>Št. omemb v člankih: 26 (2–4, 6–8, 11–30)       |
| Obvezno farmakogenomsko testiranje<br>Št. omemb v člankih: 19 (4, 6, 8, 11, 13–15, 17–24, 26–29)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tveganje ponovne identifikacije genomskih podatkov<br>Št. omemb v člankih: 22 (2–4, 6, 8, 11–14, 17–29)   |              | Profiliranje na podlagi rase<br>Št. omemb v člankih: 23 (2–4, 6–8, 11–13, 15, 17–19, 21–30) |
| Farmakogenomski testi za potrošnike<br>Št. omemb v člankih: 10 (6, 8, 12, 13, 19, 20, 22, 26, 27, 29)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                           |              | Komercialno izkoriščanje in patenti<br>Št. omemb v člankih: 22 (2, 6–8, 11–14, 16–28, 30)   |
| <p>Spodaj identificirane dileme lahko uvrstimo k najmanj dvema etičnima načeloma:</p> <p><i>Genetska zasebnost in zaupnost</i> – avtonomija in neškodovanje<br/>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6–8, 11–14, 17–30)</p> <p><i>Etični konflikti širše populacije v primerjavi s posameznikom</i> – avtonomija in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6, 8, 11–13, 15–30)</p> <p><i>Ranljivost psihiatričnih bolnikov</i> – neškodovanje in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 7 (4, 11, 14, 18, 20, 26, 29)</p> <p><i>Stigmatizacija in genetsko označevanje</i> – neškodovanje in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 23 (2, 4, 6–8, 11–14, 17–30)</p> <p><i>Globalna ureditev in preprečevanje škode</i> – neškodovanje in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6, 7, 11–29)</p> <p><i>Tveganje genetskega izkoriščanja</i> – neškodovanje in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 17 (2, 4, 7, 8, 11, 13, 17–25, 28, 29)</p> <p><i>Pomanjkanje prenosa rezultatov raziskav v klinično prakso</i> – neškodovanje in dobrodelnost<br/>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6, 11–30)</p> <p><i>Zanesljivost farmakogenomskih testov in posameznih izjem</i> – neškodovanje in dobrodelnost<br/>Št. omemb v člankih: 25 (2–4, 6, 8, 11–30)</p> <p><i>Pravilo reševanja življenja proti socialni pravičnosti</i> – dobrodelnost in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 14 (2, 3, 8, 11, 13, 16, 20, 23, 24, 26–30)</p> <p><i>Delitev koristi med genotipi</i> – dobrodelnost in pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 14 (2, 4, 7, 8, 12, 13, 17, 18, 20, 22, 24, 25, 27, 29)</p> <p><i>Omejen interes industrije zaradi nizke dobičkonosnosti</i> – neškodovanje, dobrodelnost, pravičnost<br/>Št. omemb v člankih: 24 (2–4, 6–8, 11–14, 17–30)</p> |                                                                                                           |              |                                                                                             |

## AVTONOMIJA

V okviru avtonomije smo obravnavali informirano privolitev, dostop do informacij, naključne patološke najdbe, obveščanje družin ter uporabo podatkov v raziskavah. Obvezno farmakogenomsko testiranje smo izključili, saj temeljna definicija avtonomije po Beauchampu in Childressu (2019) (5) vključuje pravico pacienta, da zavrne kateri koli medicinski poseg ali testiranje. Izpustili smo farmakogenetske teste za potrošnike, saj strokovna literatura, ki smo jo našli v podatkovni bazi PubMed, poudarja, da gre za izrazito komercializirano področje, ki nima ustreznega strokovnega nadzora in zagotovljene klinične veljavnosti. Kljub temu pa je slovenska raziskava razkrila, da je meja s klinično prakso močno zabrisana, saj tudi certificirani medicinski laboratoriji v svoje panele vključujejo visok delež genetskih markerjev, za katere klinična uporabnost s strani strokovnih združenj (npr. Clinical Pharmacogenomic Implementation Consortium – CPIC) še ni bila potrjena. To nakazuje na pomanjkanje enotnih standardov kakovosti, ki bi morali urejati tako komercialno kot klinično področje testiranja (5, 31).

### Informirana privolitev in dostop do informacij

Informirana privolitev je temeljno udejanjanje načela spoštovanja avtonomije v klinični praksi in raziskovanju. V biomedicinski etiki zagotavlja izvajanje avtonomne izbire, s tem pa posamezniku zagotavlja suverenost pri informirani privolitvi ali zavrnitvi medicinskih posegov. Beauchamp in Childress (2019) (5) tudi poudarjata, da avtonomija vključuje moralno dolžnost razkritja zadostnih informacij, ki bi jih razumna oseba potrebovala za pretehtano odločitev (5, 9).

V kontekstu farmakogenomike se ta vidik pomembno razlikuje od tradicionalnega diagnostičnega testiranja za neozdravljive dedne bolezni, saj je primarni namen farmakogenomskih testov takojšnja optimizacija terapijskega izida, izboljšanje varnosti in zmanjšanje tveganja za neželene učinke zdravil. Ker so farmakogenomski rezultati neposredno povezani z izbiro razpoložljivega zdravljenja, jih javnost pogosto dojema v bolj pozitivni luči, raziskave pa kažejo, da bi večina ljudi (več kot 80 %) takšno testiranje opravila prav zaradi neposredne klinične koristi (7, 31).

Pomemben vidik avtonomije je tudi pravica do zavrnitve informacij oziroma pravica ne vedeti. Čeprav rezultati farmakogenomskega testiranja načeloma izboljšujejo izide zdravljenja, se posamezniki za testiranje pogosto ne odločijo zaradi pomanjkanja informiranosti ali prepričanja, da testiranje ni potrebno, če trenutno ne prejemajo nobene terapije. Pri t. i. pleiotropnih učinkih farmakogenomski marker (npr. različica APOE pri statinih) hkrati razkriva nagnjenost k resnim, neozdravljivim boleznim, kar izpostavi nujnost suverene odločitve pacienta o (ne) obveščenosti. Ta se lahko suvereno odloči, da o svojem genotipu, diagnozi ali prognozi ne želi biti obveščen, saj bi prisilna informiranost v tem primeru pomenila zunanji nadzorni vpliv, ki posamezniku odvzema svobodo pri določanju svoje moralne usode. Udeleženci raziskav morajo po zaključku raziskav ohraniti tudi pravico do dostopa do informacij o izidih, ki se nanašajo neposredno nanje (5, 6, 9, 11, 28, 31).

### Obveščanje pacientov o naključnih patoloških genotipih

Ena največjih dilem v sodobni farmakogenomiki je upravljanje naključnih oziroma sekundarnih najdb, ki predstavljajo klinično pomembne informacije, pridobljene med testiranjem, a niso neposredno povezane s primarnim ciljem raziskave ali diagnostičnega testa. Pri farmakogenomskem testiranju, kjer se analizira celoten genom ali širši nabor genov, lahko raziskovalci naletijo na predispozicije za resne dedne bolezni, ki so trenutno brez simptomov ali pa zanje sploh ni učinkovitega zdravljenja (2, 6, 32).

V takšnih situacijah pride do neposrednega konflikta med bioetičnim načelom dobrodelnosti, ki narekuje razkritje informacij z namenom preprečevanja škode in varovanja zdravja, ter načelom avtonomije, ki ščiti pacientovo zasebnost in njegovo pravico ne vedeti. Priporočila Ameriškega združenja za medicinsko genetiko in genomiko (ACMG) zagovarjajo stališče, da bi morali biti pacienti obveščeni o patogenih različicah v specifičnih genih, ne glede na njihove prvotne želje, saj prepoznavajo dolžnost obveščanja kot prednostno pred absolutno avtonomijo (6, 13).

Za zmanjšanje negotovosti bi morali raziskovalci že v procesu informirane privolitve jasno razložiti verjetnost pojava naključnih najdb in pacientom omogočiti, da se vnaprej pisno odločijo o obsegu informiranosti (2).

## Obveščanje družin o dednih boleznih

Ker genetski material posameznika neposredno razkriva tveganja za njegove krvne sorodnike, se v bioetiki razpravlja o dveh temeljnih modelih upravljanja teh podatkov: osebnem modelu, ki temelji na individualni avtonomiji in strogi zaupnosti ter skupnem modelu, v katerem genetski podatki pripadajo celotni družini. Slednji model se utemeljuje z načeloma pravičnosti in neškodovanja, saj predpostavlja, da en član ne bi smel uživati koristi skupno dragocenih informacij ob hkratnem izključevanju drugih sorodnikov, ki bi jim te informacije lahko koristile (5, 7).

Dilema postane kritična, ko se posameznikova avtonomna pravica do zasebnosti in nadzora nad podatki sooči z zdravnikovo dolžnostjo opozarjanja sorodnikov na resna in preprečljiva zdravstvena tveganja. Čeprav spremembe v farmakogenih običajno ne povzročajo neposrednih bolezni, lahko razkrijejo nosilstvo genetskega tveganja za hude, življenjsko ogrožajoče preobčutljivostne reakcije (npr. različica HLA-B1502\*, ki ob jemanju karbamazepina povzroča Stevens-Johnsonov sindrom). Nerazkritje takšnega podatka sorodnikom lahko neposredno ogrozi njihovo življenje ob morebitni izpostavitvi istemu zdravilu. To dilemo bi lahko rešili tako, da bi pacienta že v procesu informirane privolitve seznanili s tem, da njegovi rezultati niso le osebni, temveč lahko vključujejo informacije o nevarnih farmakoloških tveganjih, ki so ključne za varnost njegovih sorodnikov. V primerih, ko obstaja visoka verjetnost nepopravljive škode, bi etična merila dopuščala celo razkritje podatkov brez privolitve, če bi to preprečilo smrtno nevaren zaplet pri sorodniku (2, 5, 15, 16, 33).

## Javni dostop do anonimiziranih podatkov in uporaba pacientovih podatkov za prihodnje raziskave

Vprašanje upravljanja genetskih podatkov postavlja v ospredje konflikt med vizijo baz podatkov kot globalnega javnega dobra in suvereno pravico posameznika do samoodločanja. Organizacije, kot je Human Genome Organization (HUGO), poudarjajo, da znanje o človekovem zdravju pripada celotnemu človeštvu, zato so genomske baze podatkov javen vir, koristi raziskav pa bi morale biti dostopne vsem. Nekateri trdijo, da je vzdrževanje izključno zasebnih baz podatkov neetično, saj bi morali podatki

pripadati pacientom, raziskave pa so pogosto financirane z javnim denarjem. Shranjevanje genetskih podatkov v biobankah za prihodnje analize je za raziskovalce zelo zaželeno, saj omogoča hitrejšo validacijo odkritij in odkrivanje neznanih genetskih determinant odziva na zdravila (13, 34).

Vprašanje uporabe podatkov za prihodnje raziskave sproža globoke etične dileme, predvsem zaradi t. i. široke privolitve, ki udeležencem omogoča odobritev raziskav brez jasnih časovnih in vsebinskih omejitev. To neposredno spodbuja pogoj razumevanja, ki je po teoriji Beauchampa in Childressa (2019) (5) nujen za avtonomno odločanje, saj posameznik ne more ravnati v skladu s svojim razmišljanjem, če ne pozna prihodnjih tveganj. Kot moralno ustreznejša rešitev se pogosto omenja pogojna privolitev, pri kateri so cilji raziskav vsaj okvirno določeni (2, 11, 12, 34).

Dodatna dilema nastane pri določanju stopnje anonimnosti. Čeprav popolna anonimizacija najbolje ščiti zasebnost, hkrati onemogoča uresničevanje pravice do umika vzorca iz baze, kar krši pacientovo suverenost in pravico do samostojnega odločanja. Zato model socialne odgovornosti zahteva, da pacienti ohranijo nadzor nad svojimi vzorci in možnost, da jih kadar koli umaknejo, kar najbolje omogoča sistem dvojnega kodiranja (9, 21, 34).

Do neizbežnega navzkrižja med avtonomijo posameznika na eni strani ter načeloma pravičnosti in dobrodelnosti na drugi pride pri vprašanju delitve koristi, ki ga bomo podrobneje opisali pod načelom dobrodelnosti.

## NEŠKODOVANJE

Pri načelu neškodovanja smo se osredotočili na označevanje zdravil, pomanjkanje podatkov o dolgoročnih učinkih, znanstveno negotovost in etiko uporabe živali in genetski determinizem ter tveganje identitete. Zanesljivost testov in posamezne izjeme smo izključili, saj viri navajajo, da gre primarno za medicinsko in tehnično vprašanje klinične validacije in ne za samostojno etično dilemo. Prav tako nismo omenili tveganja ponovne identifikacije podatkov, saj se ta v sodobni praksi obravnava kot problem tehnične varnosti in zakonodajne zaščite. Ranljivost psihiatričnih pacientov smo izpustili, saj se nismo želeli osredotočati na posamezne ciljne skupine. (12, 23).

## Embalaža zdravil in pomanjkanje podatkov o dolgoročnih učinkih zdravil

Označevanje zdravil s podatki o farmakogenomskih značilnostih se izpostavlja kot pomemben mehanizem preprečevanja škode, saj lahko informacije na ovojnicah ali v navodilih opozarjajo na vpliv genetskih variacij na varnost in učinkovitost zdravila. Treba je jasno navesti, kdaj je genetsko testiranje smiselno, možne kontraindikacije ali potrebo po prilagoditvi odmerka, zlasti ob tveganju neželenih učinkov (6, 20).

Pomanjkanje podatkov o dolgoročnih učinkih zdravil predstavlja pomembno etično dilemo, saj klinična preskušanja pogosto ne omogočajo zaznavanja redkih, zapoznelih ali populacijsko specifičnih neželenih učinkov. Negotovost glede dolgoročne varnosti lahko vodi v uvedbo terapij, pri katerih dejanska tveganja postanejo očitna šele po trženju, s tem pa se odpirajo vprašanja odgovornosti, ustreznosti dokazov in potrebe po spremljanju (6, 16, 17, 30).

## Znanstvena negotovost in vrzel v znanju

Razvoj farmakogenomike spremlja izrazita znanstvena negotovost, saj so številne povezave med genetskimi variacijami in kliničnimi izidi še vedno nepopolno razumljene, kar povečuje tveganje napačnih interpretacij in prezgodnje implementacije v prakso. Vrzel v znanju se dodatno pogloblja, če raziskave ne vključujejo dovolj raznolikih populacij, saj lahko neenakomerna zastopanost vpliva na veljavnost rezultatov ter omeji uporabnost terapij za določene etnične ali socialne skupine. Implementacija farmakogenomike je odvisna od različnih nacionalnih in mednarodnih regulativnih okvirov, kjer razlike v pravnih podlagah in standardih varstva podatkov vplivajo na hitrost prenosa znanstvenih spoznanj v klinično prakso. Vendar pa omejena tveganja močno zmanjšuje obstoj in upoštevanje kliničnih smernic, ki jih oblikuje in redno revidira CPIC. Te smernice temeljijo na sistematičnih pregledih dostopnih kliničnih informacij ter razvrščajo dokaze po ravneh, ki zdravnikom omogočajo varnejše prilagajanje odmerjanja zdravil glede na genotip. Uvajanje genetsko podprtih terapevtskih pristopov brez zadostnih dokazov o varnosti in učinkovitosti za vse ciljne skupine lahko ogrozi pacientovo zaščito in spodkoplje zaupanje v klinično uporabo farmakogenomike (4, 6, 11, 18, 28, 31).

## Etika uporabe živali v farmakogenomskih raziskavah

Razvoj farmakogenomike in z njo povezanih terapevtskih pristopov se v predklinični fazi pogosto opira na uporabo živalskih modelov, kar odpira vprašanje etičnosti takšnih raziskav z vidika načela neškodovanja. V teh raziskavah se za potrditev funkcije specifičnih farmakogenomskih markerjev pogosto uporabljajo transgeni živalski modeli (npr. živali z izbitim farmakogenom), ki omogočajo natančno analizo učinkovitosti in toksičnosti zdravil, zlasti pri redkih boleznih, kjer ni podlage za obsežne študije na ljudeh. Vendar pa se zaradi etičnih zadržkov in potrebe po metodološko nujnih alternativah za funkcijske teste namesto živalskih modelov vedno bolj uveljavljajo napredni celični modeli, kot so limfoblastoidne celične linije (LCL) in modeli na podlagi induciranih pluripotentnih matičnih celic (iPMC). Ker lahko farmakogenomske raziskave prispevajo k varnejši in učinkovitejši uporabi zdravil, je uporaba živali pogosto utemeljena z namenom boljšega razumevanja mehanizmov delovanja zdravil ter zmanjšanja tveganja za neželene učinke v kasnejših fazah kliničnega razvoja. Kljub temu mora biti takšna uporaba znanstveno utemeljena, metodološko nujna in sorazmerna s pričakovano koristjo. Uporaba živalskih modelov v predkliničnih farmakogenomskih raziskavah je etično dopustna le ob strogem regulativnem nadzoru, jasni znanstveni utemeljitvi ter spoštovanju načel sorazmernosti in odgovornega raziskovanja (14, 20, 35).

## Genetski determinizem in tveganje identitete

Genetski determinizem predstavlja zmotno prepričanje, da je človekova prihodnost v celoti določena z njegovim genomskim zapisom, ki naj bi vseboval tudi ključne informacije o zdravju in prihodnjem vedenju. Takšno razmišljanje vodi v tveganje identitete, saj se človekova bit neupravičeno razlaga glede na nabor genetskih polimorfizmov, pri tem pa se zanemari ključna vloga okolja, življenjskega sloga in osebnosti. Pri posameznikih se lahko posledično pojavi občutek neizbežnosti bolezni ali izgube nadzora nad lastnim življenjem, saj se geni pogosto interpretirajo kot nekaj nespremenljivega (7, 18, 25).

## DOBRODELNOST

V okviru načela dobrodelnosti smo analizirali pomanjkanje učinkovitih možnosti zdravljenja, težave pri prenosu raziskav v klinično prakso, delitev koristi med genotipi, tveganje genetskega izkoriščanja ter razmerje med pravilom reševanja in socialno pravičnostjo.

### Pomanjkanje učinkovitih možnosti zdravljenja

Personalizirana medicina obljublja bolj ciljno usmerjeno zdravljenje, vendar se njena klinična vrednost pogosto izkaže za omejeno, saj genetsko testiranje v primerih neodzivnosti na terapijo brez ustrezne alternative ne izboljša izida, temveč potrdi terapevtsko omejenost in lahko pacienta dodatno psihološko obremeni. Genetsko razvrščanje pacientov lahko sicer izboljša razmerje med tveganjem in koristjo v raziskavah, vendar zmanjšuje splošno uporabnost rezultatov ter ustvarja »genotipe sirote«. To so genotipi pacientov z redkimi boleznimi. Prenos validiranih testov v klinično prakso je pogosto neenoten (5, 11, 15, 24, 26, 29, 36).

### Pomanjkanje prenosa rezultatov raziskav v klinično prakso

Farmakogenomika obljublja racionalnejše in varnejše zdravljenje, vendar njena implementacija odpira vprašanje, v kolikšni meri se načelo dobrodelnosti dejansko uresničuje v klinični praksi. Tudi ob obstoju validiranih testov in smernic koristi raziskav ne dosežejo vedno vseh upravičenih pacientov, saj organizacijske ovire, neenotna uporaba ter omejevanje preskušanj na genetsko opredeljene podskupine zmanjšujejo posplošljivost rezultatov in dejanski terapevtski učinek po uvedbi zdravila na trg. Klinična korist se lahko dodatno omeji, kadar razvoj terapij sledi predvsem tržni logiki, medtem ko visoki stroški testov in tarčnih zdravil zmanjšujejo dostopnost ter s tem dejansko uresničevanje potencialnih izboljšav izidov (5, 17, 23, 24, 27).

### Pravilo reševanja življenja in socialna pravičnost v farmakogenomiki

Na stičišču dobrodelnosti in pravičnosti se napetost izrazito pokaže pri uporabi pravila reševanja (angl. rule of rescue), ki narekuje, da je treba življenjsko ogroženemu posamezniku ponuditi vse razpoložljive terapevtske možnosti ne glede

na stroške. Dilema se poglobi, kadar so stroški novih terapij nesorazmerni s koristmi, saj genetsko razvrščanje pacientov sicer omogoča bolj ciljno izbiro kandidatov, vendar ne zagotavlja klinične ali ekonomske upravičenosti visoke cene zdravil in spremljajočih testov (11, 16, 19, 23, 24).

### Delitev koristi med genotipi in tveganje genetskega izkoriščanja

Medtem ko avtonomija v središče postavlja posameznikovo pravico do nadzora nad lastnimi informacijami, se načeli dobrodelnosti in pravičnosti osredotočata na delitev koristi. To pomeni, da udeleženci, družine ali skupnosti, katerih unikatni genotipi so omogočili razvoj novih terapij, prejmejo ustrezen delež koristi od teh odkritij. Koristi niso nujno denarne; vključujejo lahko dostop do raziskovalnih rezultatov, prenos tehnologije v lokalno okolje ali zagotavljanje končnih zdravil po dostopnih cenah. Tukaj gre torej za distributivno pravičnost, ki želi preprečiti izkoriščanje udeležencev kot zgolj »objektov« raziskav in zagotoviti pošteno vračanje vrednosti skupnosti (20, 22, 34).

Tveganje genetskega izkoriščanja se nanaša na situacije, v katerih raziskovalne institucije iz razvitih držav zbirajo unikatne vzorce ranljivih ali izoliranih populacij, ne da bi zagotovile pravično povračilo. S komodifikacijo genetskih informacij se unikatni biološki podatki spreminjajo v predmet zasebne lastnine, kar je v nasprotju z načeli HUGO. Darovalci nato pogosto nimajo dostopa do dragih terapij ali diagnostičnih orodij, razvitih na podlagi njihovih lastnih genotipov (2, 8, 34).

## PRAVIČNOST

Podpoglavje o pravičnosti združuje socialne in ekonomske izzive, vključno z genetsko stigmatizacijo s strani tretjih oseb (zavarovalnic, delodajalcev), etiko izbire udeležencev, neenakostjo dostopa, rasnim profiliranjem ter omejenim interesom industrije za razvoj zdravil za majhne genetske skupine.

### Genetska stigmatizacija s strani delodajalcev in zavarovalnic

Že sama uporaba specifično označenega zdravila lahko razkrije genetske značilnosti posameznika. Razkritje ge-

netskih podatkov lahko vodi v socialno izključitev, diskriminacijo ali negativno označevanje posameznikov in določenih populacijskih skupin. Posebno tveganje predstavlja možnost dostopa zavarovalnic ali drugih institucij do genetskih informacij, kar lahko vpliva na zaposlovanje, zavarovalne pogoje ali družbeni položaj posameznika. Takšne posledice pomenijo potencialno psihološko in socialno škodo, ki presega klinični okvir zdravljenja (11, 17).

## **Etika izbire udeležencev v raziskavah**

Dilema se nanaša na vprašanje vključevanja v klinične raziskave. Farmakogenomske raziskave pogosto vključujejo selektivne populacije, kot so osebe z določenimi genotipi. Če so raziskave omejene na genetsko homogeno ali ekonomsko privilegirano populacijo, obstaja možnost, da rezultati ne bodo prenosljivi na širšo populacijo, posledično pa tudi koristi razvoja novih zdravil ne bodo razporejene enakomerno. Pravičnost zahteva reprezentativnost, vključevanje različnih populacij in preprečevanje izključevanja ranljivih skupin iz raziskovalnih koristi (4).

Etična vprašanja stratifikacije bolnikov v kliničnih preskušanjih se dodatno zaostrijejo z osredotočanjem farmacevtske industrije na ekonomsko najbolj donosne trge. Ker razvoj poteka primarno za večinske genetske variante, se pojavlja tveganje za nastanek t. i. »genotipov sirot«, za katere razvoj zdravil zaradi majhnega števila bolnikov postane ekonomsko nepriljubljen. Takšna tržna delitev lahko privede do sistemske diskriminacije »počasnih odzivnikov« ali neodzivnikov, ki so v zdravstvenem sistemu označeni kot pacienti, ki jih je »težje« ali »dražje« zdraviti, kar spodbuja njihovo pravico do pravičnega dostopa do terapevtskih možnosti. Poleg tega izključevanje teh skupin iz preskušanj pomeni, da zdravila na trg prihajajo s pomanjkljivimi podatki o varnosti za te specifične populacije, kar povečuje tveganje za pojav neželenih učinkov (23, 24, 37).

Validacija podatkov za določitev fenotipa je izjemno časovno in finančno potratna, hkrati pa prinaša znatno etično breme, zlasti za ranljive skupine (npr. nevropsihiatrične bolnike), kjer morajo biti diagnostični postopki kar najbolj neškodljivi. Uspešna izvedba študij tako zahteva skrbno uravnoteženje med potrebo po znanstveni natančnosti in zaščito dobrobiti udeležencev (11).

## **Neenakost dostopa in rasno profiliranje**

Ena najizrazitejših in večkrat izpostavljenih dilem je vprašanje dostopa do farmakogenetskih testov in personaliziranih terapij. Visoki stroški genetskega testiranja in ciljnih zdravil lahko poglobijo že obstoječe zdravstvene neenakosti. Če bodo napredne terapije dostopne predvsem prebivalcem bogatejših držav ali posameznikom z višjim socialno-ekonomskim statusom, bo personalizirana medicina postala privilegij, ne univerzalna izboljšava zdravstvene oskrbe (7, 12, 16, 22, 23).

Na globalni ravni se odpira tudi vprašanje razporejanja raziskovalnih sredstev. Večina genetskih podatkov prihaja iz populacij evropskega porekla, kar pomeni, da so druge etnične skupine manj zastopane v raziskavah. To lahko vodi v slabšo učinkovitost terapij za te populacije, kar predstavlja obliko strukturne nepravilnosti (29).

## **Omejen interes industrije zaradi nizke dobičkonosnosti**

Omejen interes industrije zaradi nizke dobičkonosnosti predstavlja etično dilemo, saj lahko segmentacija trga na majhne, genetsko opredeljene skupine zmanjša ekonomsko privlačnost razvoja določenih zdravil ali testov. Posledično obstaja tveganje, da terapije za redke genotipe ali manj donosne indikacije ne bodo razvite, kar lahko pacientom povzroči posredno škodo zaradi pomanjkanja ustreznih možnosti zdravljenja. Dilema odpira vprašanja pravičnosti, dostopa do terapij ter potrebe po regulatornih in finančnih spodbudah za razvoj klinično pomembnih, a ekonomsko manj zanimivih zdravil (14, 20, 25).

## **PREDNOSTI IN OMEJITVE RAZISKAVE**

Raziskava predstavlja sistematičen pregled literature, izveden v skladu s smernicami PRISMA 2020. Vključitvena in izključitvena merila so bila določena vnaprej, članke sta neodvisno pregledala dva raziskovalca, vključena je bila tudi kombinacija analize z UI in naknadnega ročnega preverjanja vseh rezultatov, kar je prispevalo k večji zanesljivosti ugotovitev.

Metode bi bilo treba izboljšati predvsem pri iskanju literature, saj je bilo to omejeno na podatkovno bazo PubMed in na članke, objavljene v angleškem jeziku, zato obstaja možnost, da nekateri relevantni prispevki niso bili vključeni. Prav tako bi k zanesljivosti rezultatov prispevala formalna ocena metodološke kakovosti vključenih člankov ter neodvisnost razvrščanja etičnih dilem od presoje raziskovalcev, vendar zaradi omejene zanesljivosti in nekonsistentnosti rezultatov UI takšen pristop v naši raziskavi ni bil mogoč. Med omejitve raziskave lahko uvrstimo tudi dejstvo, da med vključenimi članki ni bilo novjših objav od leta 2021, saj nismo identificirali takšnih, ki bi ustrezale vključitvenim merilom. V pregled literature so bili vključeni tudi starejši prispevki, kar utemeljujemo z dejstvom, da temeljna etična vprašanja v farmakogenomiki (kot so varovanje zasebnosti genetskih podatkov, informirana privolitve, pravičnost dostopa in možnost diskriminacije) ostajajo aktualna in se s časom bistveno ne spreminjajo. Starejša literatura tako predstavlja pomembno osnovo za razumevanje etičnih dilem, novejša raziskave pa večinoma nadgrajujejo obstoječa spoznanja ter obravnavajo uporabo že uveljavljenih etičnih načel v novih kliničnih in tehnoloških okoliščinah. Kljub temu odsotnost novjših objav predstavlja omejitev raziskave, saj pregled ne vključuje najnovejših razprav o razvoju področja in aktualnih regulatornih izzivih.

## ZAKLJUČEK

Farmakogenomika predstavlja pomemben korak k bolj individualizirani in varnejši farmakoterapiji, saj omogoča prilagajanje zdravljenja glede na genetske značilnosti posameznika. Kljub temu njen razvoj spremljajo številne etične dileme, povezane z varovanjem zasebnosti, informirano privolitvijo, upravljanjem genetskih podatkov ter pravično dostopnostjo novih diagnostičnih in terapevtskih pristopov. Genetske informacije imajo poseben družbeni in družinski pomen, zato lahko njihova uporaba vpliva ne le na posameznika, temveč tudi na širše socialno okolje. Za odgovorno implementacijo farmakogenomike je nujno zagotoviti ustrezne pravne in etične okvire, ki bodo varovali pravice posameznikov in hkrati omogočali znanstveni napredek. Oblikovanje takšnih priporočil oziroma zakonov mora torej temeljiti na podrobnem in celovitem pregledu čim večjega števila strokovnih prispevkov, ki izpostavljajo morebitne probleme pri uvedbi in upora-

bi farmakogenomskih postopkov. Zaradi velike količine obstoječih podatkov je na tem področju obetavna možnost pregleda literature s pomočjo umetne inteligence, ki pa za zdaj zaradi nezanesljivosti še ne nadomešča ročnega pregledovanja in človeške presoje. Samo z uravnoteženim upoštevanjem načel avtonomije, neškodovanja, dobrodelnosti in pravičnosti bo mogoče zagotoviti, da bodo koristi personalizirane medicine dostopne širši populaciji in da bo uporaba genetskih informacij v medicini družbeno sprejemljiva in etično upravičena.

## LITERATURA

1. T P A, M SS, Jose A, Chandran L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person. *J Clin Med Res*. 2009 Oct;1(4):191-4.
2. Nyika A. Ethical and practical challenges surrounding genetic and genomic research in developing countries. *Acta Trop*. 2009 Nov 1;Health Research in Africa: Ethical and Practical Challenges112:S21-31.
3. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci*. 2000 Mar 1;2(1):4.
4. Freund CL, Wilfond BS. Emerging Ethical Issues in Pharmacogenomics. *Am J Pharmacogenomics*. 2002 Dec 1;2(4):273-81.
5. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. 8th ed. Oxford University Press; 2019.
6. Azzopardi Meli B, Fenech AG, Cordina M, Agius E. Ethical aspects pertaining to the use of pharmacogenetic tests. *Res Soc Adm Pharm*. 2021;17(4):799-804.
7. Mordini E. Ethical considerations on pharmacogenomics. *Pharmacol Res*. 2004 Apr 1;Trends in pharmacogenomics49(4):375-9.
8. Anderlik MR, Rothstein MA. Privacy and confidentiality of genetic information: what rules for the new science? *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2(1):401-33.
9. Varkey B. Principles of clinical ethics and their application to practice. *Med Princ Pract*. 2021;30(1):17-28.
10. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ*. 1994 Jul 16;309(6948):184.
11. Paul NW, Fangerau H. Why should we bother? Ethical and social issues in individualized medicine. *Curr Drug Targets*. 2006;7(12):1721-7.
12. Vijverberg SJH, Pieters T, Cornel MC. Ethical and social issues in pharmacogenomics testing. *Curr Pharm Des*. 2010;16(2):245-52.
13. Salari P, Larijani B. Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran*. 2017 Mar 6;209-17.
14. Gershon ES, Alliey-Rodriguez N, Grennan K. Ethical and public policy challenges for pharmacogenomics. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014;16(4):567-74.
15. Korngiebel DM, Thummel KE, Burke W. Implementing precision medicine: the ethical challenges. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(1):8-14.

16. Fleck LM. Pharmacogenomics and personalized medicine: wicked problems, ragged edges and ethical precipices. *New Biotechnol.* 2012 Sep 15; *Molecular Diagnostics & Personalised Medicine* 29(6):757-68.
17. Møldrup C. Ethical, social and legal implications of pharmacogenomics: a critical review. *Community Genet.* 2002;4(4):204-14.
18. Thomas SM. Society and ethics – the genetics of disease. *Curr Opin Genet Dev.* 2004 Jun 1;14(3):287-91.
19. Lipton P. Pharmacogenetics: the ethical issues. *Pharmacogenomics J.* 2003 Jan;3(1):14-6.
20. Wertz DC. Ethical, social and legal issues in pharmacogenomics. *Pharmacogenomics J.* 2003 Jan;3(4):194-6.
21. March R, Cheeseman K, Doherty M. Pharmacogenetics—legal, ethical and regulatory considerations. *Pharmacogenomics.* 2001;2(4):317-27.
22. Lee SSJ. Personalized medicine and pharmacogenomics: ethical and social challenges. *Pers Med.* 2005;2(1):29-35.
23. Mählknecht U, Voelter-Mählknecht S. Pharmacogenomics: questions and concerns. *Curr Med Res Opin.* 2005 Jul;21(7):1041-7.
24. Rothstein MA, Epps PG. Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nat Rev Genet.* 2001;2(3):228-31.
25. Hedgecoe A. Bioethics and the Reinforcement of Socio-technical Expectations. *Soc Stud Sci.* 2010 Apr;40(2):163-86.
26. Hines RN, McCarver DG. Pharmacogenomics and the Future of Drug Therapy. *Pediatr Clin North Am.* 2006 Aug;53(4):591-619.
27. Breckenridge A, Lindpaintner K, Lipton P, McLeod H, Rothstein M, Wallace H. Pharmacogenetics: ethical problems and solutions. *Nat Rev Genet.* 2004 Sep;5(9):676-80.
28. Issa AM. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21(7):247-9.
29. Marx-Stölting L. Pharmacogenetics and ethical considerations: why care? *Pharmacogenomics J.* 2007 Oct 1;7(5):293-6.
30. Hansson MG. Taking the Patient's Side: The Ethics of Pharmacogenetics. *Pers Med.* 2010;7(1):75-85.
31. Pintar A. OVREDNOTENJE SPLETNIH PONUDNIKOV IN ODNOS JAVNOSTI DO FARMAKOGENETSKEGA TESTIRANJA [Magistrska naloga] [Internet]. [Ljubljana]: Univerza v Ljubljani; 2025. [assessed on 03.08.2026] Available from: <https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=218978&lang=slv>
32. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet.* 2015;97(1):6-21.
33. Brothers KB. Ethical Issues in Pediatric Pharmacogenomics. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT.* 2013;18(3):192-8.
34. Joly Y, Knoppers BM. Pharmacogenomic data sample collection and storage: ethical issues and policy approaches. *Pharmacogenomics.* 2006;7(2):219-26.
35. Scheinfeldt L, Pompetti A, Calendo G, Pozner T, Grandizio C, Smith G, et al. New iPSC resource with long-read whole genome sequencing characterizations for enhanced in vitro modeling. *BMC Genomics.* 2026 Aug 29.
36. Zdravila sirote [Splošne informacije]. Orphanet [Internet]. 2023 [cited 2026 Apr 30]. Available from: <https://orphanet.site/slovenia/home/zdravila-sirote>
37. Thomas SM. Pharmacogenetics: the ethical context. *Pharmacogenomics J.* 2001;1(4):239-42.

## PRILOGA 1

**Poziv:** spodaj izpisano besedilo v angleščini je poziv za ChatGPT (plačljiva različica 5.2), ki nam je omogočil sistematično razvrščanje etičnih vprašanj iz posameznih član- kov. Namen poziva je uporabiti umetno inteligenco (UI) za kritično razvrščanje etičnih dilem v štiri temeljna na- čela biomedicinske etike, kateri smo vnaprej dali jasna navodila. V promptu so opisani naslednji ključni elemen- ti: vloga in cilj (identifikacija etičnih dilem); kategorizaci- ja po načelih; naštetih 15 ciljnih dilem povzetih iz članka Azzopardi Meli et al. (2021) (6); dodajanje dilem, v prime- ru, da se pojavi nova dilema; navodila za analizo – lestvi- ca pomembnosti dileme, dobesečni citati iz virov, število ponovitev dileme v posameznem članku; format za tabelo.

**Role:** Act as an expert bioethicist and data analyst speciali- zing in pharmacogenomics. Your task is to review a scienti- fic article to identify and extract specific ethical dilemmas.

**Core Principles for Categorization:** Identify the following ethical target dilemmas and possible important new ethi- cal dilemmas (add them to the existing dilemmas) in the articles and categorize them (in brackets after each di- lemma) based on the four principles of healthcare ethics mentioned in the literature: Autonomy, Justice, Benefi- cence, and Non-maleficence. After identifying each of the target dilemmas in each article paste a direct short verba- tim excerpt with the mentioned dilemma from each arti- cle in the cell. To this quote, add an urgency score. Tar- get Dilemmas (Keywords or Synonyms):

1. Patient's right of access to information – informed consent
2. Public access to anonymized data
3. Use of patient data for future research
4. Informing families about genetic heritability
5. Disclosure of research results to patients versus the right not to know
6. Informing patients about incidentally discovered pathological genotypes

7. Pharmacogenomic labeling on drug packaging
8. Lack of data on long-term drug effects in pharmacogenomic studies
9. Reliability of pharmacogenomic tests and individual exceptions
10. Limited industry interest in pharmacogenomic testing due to low profitability
11. Focus on common genetic variants (neglect of orphan genotypes)
12. Discrimination against poor responders
13. Race-based profiling based on population-specific genotypes
14. Direct-to-consumer (DTC) tests
15. Lack of effective treatment options

#### Instructions for Analysis:

- Urgency Scale: For every dilemma found, assign a numerical value based on the language used in the article:
  - 3 (Obligatory/Need): The article describes the issue as mandatory, imperative, or a high priority »need«.
  - 2 (Moderate Urgency): The article describes it as important or recommended but not strictly mandatory.
  - 1 (Presence only): The dilemma is mentioned or present but remains undefined or lacks specific urgency.
  - (/): The dilemma does not appear in the article.
- Consolidation & New Dilemmas: Consolidate related concepts. If a new dilemma appears (e.g., data ownership or physician-patient relationship), add a new column and categorize it based on the ethical .
- Multiple Occurrences: If a dilemma is mentioned multiple times in the same article, you must extract every unique sentence or paragraph that describes it.
- Verbatim Extraction: Extract the text exactly as written in the article. Do not provide summaries or interpretations.

- Count: At the end of each cell (after the quotes), clearly state the total number of times that specific dilemma was mentioned in the article.

#### Output Format (Table): Create an excel table with:

1. Row 1 (Headers): List the ethical dilemmas with the assigned principle (Autonomy, Justice, etc.) in brackets. Include the Urgency Score inside the cell for each specific article.
2. Column 1: List of articles (Title and Authors).
3. Table Cells:
  - [Urgency Score: 1, 2, or 3]
  - Verbatim sentence(s)/paragraph(s) from the article.

Language: The entire output must be in English. Show the full table here.