

I gränslandet mellan genotyp och fenotyp. Motsägelser i samband med prediktiv genetisk testning

Niclas Hagen

Doktorand, Institutionen för Kulturvetenskaper, Lund universitet, Biskopsgatan 7, 223 62 Lund.
E-post: niclas.hagen@kultur.lu.se.

Utvecklingen inom genetiken har möjliggjort att prediktiva genetiska tester kan utföras för ett antal mer eller mindre svåra sjukdomstillstånd. Det innebär att individer kan få reda på att de är bärare av ett sjukdomsanlag innan detta anlag ger upphov till konkreta och klara symptom. I spåren av dessa test uppstår ett gränsland mellan vad de genetiska testresultaten visar och uppkomsten av tydliga symptom. I artikeln analyseras detta motsägelsefulla och spänningsfyllda gränsland med avseende på frågan om friskt och sjukt utifrån de genetiska begreppen genotyp och fenotyp.

The development within genetics has made it possible to conduct predictive genetic testing for a number of more or less severe diseases. This means that individuals can get information on whether they are gene carriers of genes for genetic diseases before these genes gives rise to tangible and clear symptoms in the tested individual. These predictive genetic tests give rise to a border zone between what we can discern and what we can not discern. The article analyses this ambiguous and tension like zone with respect to the question of the normal and pathological. The analysis will be performed on the basis of two concepts within genetics: the genotype and the phenotype.

Inledning

Genetiska undersökningar är problematiskt på många olika sätt. Våra gener syns inte; vi vet att vi har dem, men de utgör inte en självklar del i den vardagliga tillvaron. Generna existerar som osynliga och abstrakta entiteter djupt inne cellkärnan, oåtkomliga för ögat men likväl analyserbara genom genetiska tester. Inom sjukvården används genetiska tester dels som ett diagnostiskt verktyg, dels som ett prediktivt

(förutsäggande) verktyg som ger information om den enskilde individens risk att utveckla framtida sjukdom (Grönwall och Norman 2007: 44 f, Kristoffersson 2010: 67 ff). Som diagnostiskt verktyg utförs det genetiska testet i samband med mer eller mindre klart påvisbara symptom, medan tydliga sjukdomssymptom inte föreligger när testningen sker för att förutsäga framtida risk för sjukdom. Denna skillnad

kan göras ännu skarpare med hjälp av de genetiska begreppen genotyp och fenotyp. Begreppet genotyp beskriver individens totala uppsättning av gener (den arvs massa som individen ärvt från sina föräldrar), medan begreppet fenotyp beskriver individens utseende, fysiologiska egenskaper samt dess beteende (Griffiths m.fl. 1993: 12). Individens genetiska egenskaper formar, i ett komplicerat samspel mellan arv och miljö, individens fenotyp vilket betyder att relationen mellan de båda begreppen rymmer den klassiska frågan om arv och miljö. I den medicinska kontexten beskriver begreppet fenotyp de symptom som kan ses och uppfattas vid en läkarundersökning, medan begreppet genotyp står för de genetiska anlag som helt eller delvis kan knytas till de symptom som individen uppvisar. I de fall där det genetiska sjukdoms anlaget har en avgörande betydelse för framtida sjukdomsutveckling, hamnar de individer som genomgår prediktiv genetisk testning i ett gränsland mellan det som kan avläsas i deras gener (genotyp) och en oklar symptombild (fenotyp) som till stora delar ännu ligger i framtiden.

I relation till detta gränsland mellan genotyp och fenotyp kan den etnografiska undersökningen ge en djupgående kunskap om de tolkningar kring friskt och sjukt som görs av de individer som genomgår prediktiv genetisk testning. Det är viktigt att upp-rätta en sådan kunskap för att bedöma den framtida användningen av genetik inom sjukvården, exempelvis i förbin-delse med en bredare användning av genetiska test för att motverka sjuk-

domar med stor utbredning i samhället, såsom hjärta – och kärlsjukdomar samt diabetes (se Khoury, Burke och Thompson 2000, Björkegren, Nilbert och Syvänen 2010). I en mer generell bemärkelse kan etnografisk kunskap tydliggöra spänningar och motsägelser vilka måste göras kulturellt hanterliga i samband med att genetik och biomedicin får en allt ökad betydelse i samhället. Syftet med artikeln är att tydliggöra frågan om friskt och sjukt, såsom denna fråga kommer till uttryck hos individer som på olika sätt drabbats av den genetiska sjukdomen Huntingtons sjukdom (HS). Vidare syftar artikeln till att peka på konsekvenserna av denna fråga i relation till en bredare användning av genetiska tester inom sjukvården. Det empiriska material som ligger till grund för studien utgörs av etnografiska djupintervjuer med individer som på olika sätt är drabbade av Huntingtons sjukdom och sammanställdes under våren och sommaren 2010.

Huntingtons sjukdom

För att studera gränslandet mellan genotyp och fenotyp behöver fokus riktas mot en kontext där detta gränsland är tämligen väl etablerat, där prediktiv genetisk testning förekommer och inte enbart utgör ett framtida scenario. En sådan kontext återfinns bland de individer som drabbats av Huntingtons sjukdom vilken är en genetisk sjukdom som främst påverkar hjärnan. Individer som insjuknar uppvisar i varierande grad en triad av psykiatriska, kognitiva och neurologiska symptom. Sjukdomens neurologiska symptom utgörs av hastiga, överdrivna och okontrollerbara rörelser (så kallad chorea) vilka upp-

hör och ersätts med en alltmer ökande stelhet i senare skeden av sjukdomen. HS uppvisar också olika former av kognitiva symptom, såsom en progressiv demens (Novak och Tabrizi 2010, Sturrock och Leavitt 2010). Generellt debuterar sjukdomen, ofta genom en neurologisk symptombild, när individen är mellan 35 till 45 år gammal.

De neurologiska och kognitiva symptomen föregås dock i många fall av gradvisa och inledningsvis subtila psykiatriska symptom såsom depression, tvångssyndrom, ångest, irritabilitet, aggression och apati. Ofta är det svårt att särskilja dessa förändringar från individens personlighet och dennes "normala" beteendemönster (Petersén 2001:16). På grund av de här svår fångade förändringarna ställs diagnosen HS först när individen uppvisar en förhållandevis tydlig neurologisk symptombild. Det finns i skrivande stund ingen bot mot sjukdomen och HS leder till döden mellan 15 till 20 år efter de neurologiska symptomens debut (Petersén 2001:16). De genetiska lagar som styr sjukdomens ärftlighet innebär att det föreligger 50 procent risk att sjukdomsanlaget överförs från föräldrar till barn (Klug och Cummings 2000: 100,462)¹. Frågeställningen kring friskt och sjukt tar i många fall sin början genom att individen konstateras befinna sig i risk för att ha ärvt det muterade anlaget. En livssituation då funderingar och tolkningar kring genotyp och fenotyp blir en del av vardagen.

Att befinna sig i risk

Jag träffar Jimmy, som är i yngre medelåldern, en vårdag i april 2010 hemma i hans lägenhet. HS finns på hans mors sida i släkten och i enlighet med de genetiska lagar som styr nedärvningen av anlaget så löper sjukdomen som en röd tråd genom denna del av hans släkt. Sjukdomen har spårats till Jimmys mormorsmor, mormor, morbror samt till hans mor som nu har blivit diagnostiserad med HS efter att hon har utvecklat tydliga neurologiska symptom samt genomgått ett diagnostiskt genetiskt test. När det står klart att Jimmys mor faktiskt lider av HS ställs Jimmy inför det faktum att det föreligger en risk på 50 procent att hans genotyp innehåller den gen som leder till HS, en situation som gör att hans vardag dominerades av relationen mellan hans genotyp och fenotyp:

Jag var helt övertygad om att jag bar på anlaget. Så man gick och kollade, man planerade vad ska jag nu göra under mina sista 10 år, alltså vad jag ville hinna med innan det bröt ut. Vad du än gör så märker du ett symptom, man spiller lite, man stöter i. Ja, det är symptom hela tiden.[...] Du relaterar till den här 50-procentarn konstant, dagligen. Vad du än gör"

I fallet med Jimmys mor så kopplas den abstrakta och osynliga genotypen till en fenotyp som innehåller synliga neurologiska symptom, en sammankoppling som säkerställer hennes HS-diagnos. För Jimmys del är situationen

¹HS orsakas av en enda muterad gen (tillskillnad från många av våra folksjukdomar som utvecklas i ett komplext samspel mellan många olika gener och den omgivande miljön) vilken kodar för proteinet Huntingtin (Novak och Tabrizi 2010).

oklar då han i detta skede inte genomgått prediktiv genetisk testning. Likväl, vilket ovan citat ger en klar bild av, så sker en liknande koppling även hos Jimmy som ständigt knyter händelser i sin vardag till sjukdomsgenen. Den engelska antropologen Monica Konrad använder termen ”foreknowledge” (Konrad 2005:27), eller ”förkunskap”, för att fånga den typ av erfarenheter som Jimmy beskriver. Det centrala elementet i Jimmys ”förkunskap” består av en subjektiv koppling mellan genotyp och fenotyp som innebär att Jimmy ser ständiga tecken på sjukdomen hos sig själv. Genom att genomgå prediktiv genetisk testning kan hans ”förkunskap” omvandlas till en objektiv kunskap om huruvida hans genotyp innehåller den sjukdomsalstrande genen. Jimmy genomgick ett sådant test vilket visade att han inte bar på den gen som orsakar HS. Osäkerheten finns dock till viss del kvar:

”Nej, men just det att jag inte kan någonting kring det här, jag är inte med under processen, jag har inte sett dom här maskinerna som gör det. Jag vet inte riktigt hur... hur det går till. Det enda jag vet är att dom har fått blod av mig. Det är det enda jag vet.”

Innebörden av testresultatet är inte något direkt påtagligt och konkret vilket leder till fortsatta funderingar hos de drabbade. Birgitta, som har två barn som befunnit sig i risk för att ha ärvt anlaget för HS (men där prediktiv genetisk testning visat att de inte bär på anlaget), uttrycker:

”Och det just det här att någon säger

att: Ja, du blir inte sjuk. Nähä! Eller: Ja, du blir sjuk. Jaha, vad innebär det? Eller vad innebär det att jag inte blir sjuk?”

Birgittas funderingar kring frågan om friskt eller sjukt ställs på sin spets i de fall där det genetiska testresultatet visar att individen bär på det muterade anlaget, vilket betyder att denna individ i framtiden kommer att insjukna i HS även om det inte föreligger några klara och tydliga symptom vid det tillfälle då individen testas sig.

Den ”pre-symptomatiska patienten”

Petra är liksom Jimmy i yngre medelåldern och jag möter henne för första gången över en kaffe på biblioteket i hennes hemstad. Det blir ett samtal som varar i timmar. Med stor sannolikhet kommer Petra att insjukna i HS. Hoppet står naturligtvis till att den medicinska forskningen innan dess skall ta fram en medicin som kan bromsa upp sjukdomsförloppet. Precis som i Jimmys fall löper sjukdomen som en röd tråd genom Petras släkt. I hennes fall finns anlaget på hennes fars sida som har blivit diagnosticerad med HS. Petra har genomgått prediktiv genetisk testning för att fastställa om hon bär på mutationen och resultatet visade att hennes genotyp innehåller det muterade anlaget. Av detta syns dock inte ett spår när vi sitter på bibliotekets café och pratar om sjukdomen. Petra befinner sig i en situation där hon kan sägas vara en såkallad ”pre-symptomatisk patient”, en person som i sin genotyp bär på ett sjukdomsanlag men vars fenotyp

inte innehåller en tydlig symptombild. Frågan om friskt eller sjukt aktualiseras när Petra i en senare intervju berättar om sina psykiatriska symptom som gör att hennes humör pendlar upp och ner på ett sätt som hon menar inte är normalt:

”Ja, det är det här... precis! Det här lite obalanserade och då att man kan bli väldigt, väldigt arg. Fast det är, som sagt, jag kan säga idag också att man kan bli fruktansvärt arg, det är människor som blir jättearga och kan få värsta spelen utan att du har Huntington [...] Men, det är de här extra, det är svårt att förklara men det är de här extra topparna liksom, eller vad ska jag säga. Alltså, som vi inte kan... och när vi väl kommer dit, och när det går den här sista biten över, det är då du inte är med. Då är du inte med på vad som händer längre”.

Petra känner och uppfattar en koppling mellan hennes genotyp och sin fenotyp, men denna koppling är subtil och hennes symptom är inte alls lika distinkta som de framtida neurologiska symptomen. När jag hör Petra berätta känner jag att ovanstående beskrivning lika gärna kunde gälla mig själv och mitt häftiga temperament. Med avseende på kategorin ”pre-symptomatisk patient” så visar citatet ovan att Petra inte uppfattar sig som symptomfri. För henne är den psykiatriska symptombilden ett påtagligt och reellt tecken på att hon är sjuk i HS och att hon inte skall inordnas i kategorin ”pre-symptomatisk patient”.

I andra delar av intervjun ger Petra del-

vis en annan bild av frågan om friskt och sjukt som illustrerar hur komplext det är att befinna i gränslandet mellan genotyp och fenotyp:

”Jag blir både lättad o rädd. Ja, jag är lättad för att jag känner mig som vem som helst, känner mig pigg och... ja, liksom här är inga problem i hela världen. Samtidigt blir jag jåkligt skraj. Jag blir rädd för att man känner och ibland kan man tänka efter: Att vad fan, shit tänk ändå, det händer ju faktiskt saker med mig”.

Och lite senare:

”För jag har haft jättelätt att prata om det här hela tiden, men jag kan känna att jag, och det har jag fortfarande, jag har inga problem, men jag kan känna att jag på sista tiden blir lite mer känslös eftersom jag verkligen inser att det är någonting som händer. Fast jag tycker att jag mår jättebra, ju. Alltså, idag gör jag det. Det är inte bara, jag tycker verkligen det, så jag kan inte säga att jag känner nåt... speciellt överhuvudtaget, men det är, som sagt... det går upp och ner”.

Det förefaller sålunda som Petra pendlar mellan att uppfatta/inte uppfatta symptom, och hennes redogörelse tydliggör komplexiteten och svårigheterna med gränsdragningen mellan friskt och sjukt då individens genotyp innehåller det muterade anlaget. Den naturliga följdfrågan är vem som ska dra denna gräns? Petras svar är både illustrativt och klart:

”Ok, nu kallar de mig anlagsbärare.

Men, vem är det som säger när jag är sjuk? Och vem är det som har rätten att säga det, liksom. Att nu är du sjuk. Från och med nu, men fram till den dagen tills nån kommer och säger det så är jag bara anlagsbärare. Då räknas jag inte, känns det som [...] Och jag sade till mamma: Vem har rätten att säga det? När ska de säga det? Jag kan ju vara liksom 50 år innan jag visar nån tillräckligt synlig motorisk släng nånstans, som dom anser är en Huntingtonrörelse”.

I citatet framgår hur Petra, som ”anlagsbärare” ansluter till Birgittas funderingar och framhåller att beslutanderätten kring frågan om friskt och sjukt ska ligga hos henne. För Petra utgör hennes psykiatriska symptom ett bevis på att HS redan har brutit ut trots att hon inte uppvisar några neurologiska symptom och ännu inte räknas som sjuk.² En motsägelse uppstår härvidlag mellan individens subjektiva sjukdomsupplevelse och det kategoriseringssystem som sjukvården använder för att bestämma insjuknandet i HS. Samtidigt visar citatet ovan på det komplexa i denna subjektiva sjukdomsupplevelse eftersom Petra pendlar mellan att uppfatta/inte uppfatta symptom, hennes subjektiva upplevelse av sjukdomen inbegriper således båda positionerna.

Framtida implikationer och behovet av kontroll

Den etnografiska undersökningen tyd-

liggör den komplexitet som uppkommer i gränlandet mellan det som kan ses i individens genotyp, och en fenotypisk symptombild som ännu ligger i framtiden. De anförda citaten pekar på en samtidig närvaro av friskt och sjukt i sjukdomsupplevelsen, men också på ett spänningsförhållande mellan den individuella sjukdomsupplevelsen och det kategoriseringssystem som idag styr när diagnosen HS formellt kan ställas. En liknande problematik kring förståelsen av genetiska tester och den information som testerna ger har rapporterats även för andra sjukdomar. Antropologisk forskning kring hur individer tar till sig information kring genetisk risk för Alzheimers sjukdom, en sjukdom vars genetiska bakgrund är betydligt otydligare än i fallet med HS, visar på hur denna tämligen abstrakta och komplexa information omtolkas och ges helt andra betydelser av individer som genomgick genetisk testning för vissa former av Alzheimers sjukdom (Lock 2008: 67). I takt med att den neurovetenskapliga forskningen utvecklar fler möjligheter för att upptäcka och studera olika psykiatriska tillstånd utökas också möjligheterna till att påvisa närvaro av sjukdom innan tydliga symptom är synliga³ (Sing och Rose 2009:202). Denna utveckling innebär utökade möjligheter till bot och lindring genom tidig intervention i sjukdomsförloppet. Dock visar det empiriska materialet hur denna utveckling skapar både spänningar och motsägelser med avseende på frågan om friskt

²Begreppet anlagsbärare vill Petra, i likhet med flera andra drabbade, ersätta med begreppet HD+ (HD står för Huntington's disease) som bättre fångar sjukdomens totala symptombild.

³I detta sammanhang förekommer ofta begreppet biomarkör vilket är ett samlingsbegrepp för kroppsliga variationer som kan utgöra objektiva indikatorer på olika processer i kroppen. Exempelvis utgör den antigen som mäts i PSA-test för att detektera prostatacancer en typ av biomarkör, men också skillnader i hjärnans aktivitet som detekteras med hjälp av exempelvis magnetkamera utgör en biomarkör i relation till psykiatriska sjukdomar (Nogueira, Corradi och Eastham 2009, Sing och Rose 2009).

och sjukt, de prediktiva gentesterna utmanar både den drabbade individens självbild och sjukvårdens diagnostiska klassifikationssystem. Dessa spänningar och motsägelser handlar ytterst om en utmaning av de klassifikationssystem genom vilka vi skapar ordning och trygghet i en kaotisk värld. Det gäller både i vardagsvärlden och i den vetenskapliga världen (Lundin och Åkesson 2000: 10ff). I takt med att ovanstående teknologiska och vetenskapliga utveckling fortsätter kommer behovet att skapa ordning och trygghet sannolikt att förstärkas som ett socialt och kulturellt svar på att sjukdomsprocesser kan upptäckas innan uppkomst av tydliga symptom. Frågan om normalt och patologiskt utgör därmed en kulturell och social skärningspunkt i relation till ovanstående utveckling.

Referenser

- Björkegren, Johan, Nilbert, Mef och Syvänen, Ann-Christine 2010: Avdramatisera DNA-testerna. *Svenska Dagbladet* 17/10-2010.
- Griffiths, Anthony F.J. m.fl. 1993: *An Introduction to Genetic Analysis*. New York: Freeman.
- Grönwall, Lars och Norman, Anette 2007: *Genetiken och etiken*. Stockholm: Nordstedts.
- Khoury, J M, Burke, Wylie och Thomson, Elizabeth J. 2000: *Genetics and Public Health in the 21st Century*. Oxford: Oxford University Press.
- Klug, William S, och Cummings, Michael, R. 2000: *Concepts of Genetics*. Upper Saddle River: Prentice Hall.
- Konrad, Monica 2005: *Narrating the New Predictive Genetics*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kristoffersson, Ulf 2010: *Genetik och genteknik – nya utmaningar för hälso- sjukvården*. Lund: Studentlitteratur.
- Lock, Margaret 2008: Biosociality and susceptibility genes. I: Gibbon, Sahra och Novas, Carlos (red): *Biosocialities, Genetics and the Social Sciences*. London: Routledge.
- Lundin, Susanne och Åkesson, Lynn 2000: *Arvets Kultur*. Lund: Nordic Academic Press.
- Nogueira, Lucas, Corradi, Renato och Eastham, James A. 2010: Other biomarkers for detecting prostate cancer. *BJU International*. vol. 103, nr. 2: 166-169.
- Petersén, Åsa 2001: *Effects of dopamine and excitotoxicity in experimental models of Huntington's disease*. Lund: Medicinska fakulteten.
- Novak, Marianne J.U och Tabrizi, Sarah 2010: Huntington's disease. *British Medical Journal*. vol. 340. DOI: 10.1136/bmj.c3109
- Singh, Ilina och Rose, Nikolas 2009: Biomarkers in psychiatry. *Nature*. vol. 460, nr.7252: 202-207.
- Sturrock, Aaron och Leavitt, Blair, R. 2010: The Clinical and Genetic Features of Huntington's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. vol. 23, nr. 4: 243-259.