

Depresja pod wpływem stresu: etyczne aspekty badań genetycznych

Ainsley J. Newson

The British Journal of Psychiatry (2009) 195, 189–190

Testy genetyczne oceniające ryzyko depresji wymagają ponownego rozważenia etycznych aspektów badań genetycznych w kontekście praktyki psychiatrycznej. Zaleca się zachowanie środków ostrożności w postaci ograniczenia testów genetycznych w kierunku oceny 5-HTT, zanim zostanie lepiej poznana ich przydatność kliniczna i szersze oddziaływanie społeczne.

Wydaje się, że jesteśmy o krok bliżej do spełnienia od dawna zapowiadanych obietnic związanych z badaniami genetycznymi dotyczącymi złożonych ludzkich zachowań. Opublikowano badania wskazujące na zwiększającą się liczbę genów kandydujących związanych z zaburzeniami psychicznymi, których wyniki zostały powtórzone przez inne zespoły badawcze. Badania sondażowe z udziałem chorych i w grupach losowych wykazały istotne zainteresowanie dostępem do badań genetycznych w celu przewidywania lub częściowego wyjaśnienia stanu zdrowia psychicznego danej osoby. Ostatni artykuł w *British Journal of Psychiatry* opisuje jedno z pierwszych badań retrospektywnych dotyczących konsekwencji uzyskania informacji genetycznych dotyczących ryzyka depresji związanej ze stresem (przyszła depresja).

Na razie jednak czegoś brakuje. Chociaż etyczne aspekty psychiatrycznych badań genetycznych i ich zastosowania kliniczne były omawiane w piśmiennictwie, prezentowane są ogólnikowe, prospektywne i spekulacyjne poglądy.^{2,5} Z paroma wyjątkami w niewielu dostępnych artykułach analizowano etyczne aspekty badań genetycznych dotyczących ryzyka depresji.^{6,7} Nie opublikowano szczegółowej etycznej analizy powtarzających się wyników badań ani klinicznego zastosowania testu w kierunku genu *5-HTT*.

Te braki w piśmiennictwie są interesujące, biorąc pod uwagę, że test w kierunku *5-HTT* jest od pewnego czasu dostępny. Możliwe, że nie pojawiły się żadne nowe zagadnienia

etyczne po omówieniu tych, które wyłoniły się już wcześniej. Zagadnienia, takie jak wyjątkowość genetyczna, determinizm genetyczny, komunikacja rodzinna i „prawo do niewiedzy”, są oczywiście interesujące, nie dotyczą jednak wyłącznie genetyki psychiatrycznej. Przejście od genetyki mendlowskiej do bardziej złożonej może jednak wymagać ponownego przeanalizowania zagadnień etycznych, zintegrowania etycznych aspektów czynników genetycznych, klinicznych i środowiskowych.⁸ Możliwe również, że psychiatria jest wyjątkową dziedziną medycyny, ponieważ uwzględnia wzajemne interakcje wartości, nauki i oceny klinicznej.⁷ Wykorzystywanie danych molekularnych do wyjaśnienia czegoś, co niektórzy mogą postrzegać jako „prawdziwe ja”, może utrudniać samopoznanie.

Komu i w jaki sposób należy oferować testy genetyczne?

Prawie dwie trzecie osób z kohorty Wilhelma i wsp. wyraziło zgodę na test genetyczny w kierunku *5-HTT*;¹ co stanowiło większy odsetek niż przypadku chorób uwarunkowanych pojedynczym genem, np. płasawicy Huntingtona. Jest to zgodne z wynikami badań, w których przewidywano duży stopień zainteresowania badaniami genetycznymi w psychiatrii. Może świadczyć to o tym, że uzyskanie informacji genetycznych dotyczących depresji nie jest tak zagrażające jak w przypadku chorób ograniczających czas przeżycia lub że ten, charakteryzujący się nie-

wielkim ryzykiem, gen podatności nie będzie nadinterpretowany jako determinujący ryzyko depresji. Przebadaną kohortę stanowiła grupa ekspertów (uczestniczących w badaniu obserwacyjnym dotyczącym depresji), którzy przekroczyli średni wiek wystąpienia depresji. Odsetek wychwyconych osób może zatem odzwierciedlać górny próg.

W zależności od sposobu oferowania testu, za pośrednictwem poradni lub bezpośrednio konsumentom, test genetyczny oceniający ryzyko depresji można wykorzystać jako test przedobjawowy lub wspomagające narzędzie diagnostyczne. Można zaoferować go osobom, które przeżyły depresję, osobom z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku depresji lub osobom bez takich obciążeń. Test może mieć największe znaczenie dla osób, które chorowały na depresję, jednak, z punktu widzenia indywidualnej autonomii, każdy ma możliwość dokonania wyboru, czy chce uzyskać informacje dotyczące ryzyka depresji w celu poszerzenia wiedzy o sobie lub modyfikowania długotrwałych planów.⁷ Taka szeroka oferta może jednak prowadzić do przeceniania wpływu czynników genetycznych na ryzyko depresji.

Protokoły oferujące ten test wymagają rozważenia. Po pierwsze, czy obowiązkowo należy proponować poradnictwo przed wykonaniem testu i po jego wykonaniu? Wyniki testu bazują na prawdopodobieństwie i wymagają szczegółowego omówienia. Czy wykonanie testu można zaplanować przez telefon lub online, bez odpowiedniego przygotowania teoretycznego? Po drugie, w tym

Ainsley J. Newson jest starszym wykładowcą etyki biomedycznej University of Bristol. Uzyskała dyplom w dziedzinie nauki, prawa i etyki medycznej. W swoich badaniach zajmowała się etycznymi konsekwencjami badań genetycznych u ludziach i ich wpływem na reprodukcję, w tym komunikacją rodzinną i diagnostyką prenatalną. W doktoracie skoncentrowała się na etycznych aspektach genetyki behawioralnej. Uczy etyki medycznej studentów studiów licencjackich i pełni funkcję Programme Manager w MSC w dziedzinie zagadnień etycznych i prawnych związanych z opieką zdrowotną.

Konflikt interesów: brak

Ainsley J. Newson, PhD, Centre for Ethics in Medicine, University of Bristol, 3rd Floor, Hampton House, Cotham Hill, Bristol BS6 6AU, UK.
e-mail: ainsley.newson@bristol.ac.uk

badaniu osoby korzystające z testu przypuszczalnie nie musiały za to płacić i zgłaszać się do poradni po odbiór wyników.¹ Test prawie na pewno będzie wiązał się z opłatami w wielu systemach opieki zdrowotnej. Będzie wymagał rygorystycznej oceny, zanim będzie mógł być oferowany w ramach krajowej służby zdrowia.

Test może dotyczyć nie tylko zdolnych do udzielenia świadomej zgody dorosłych. Jeżeli dostępne staną się interwencje przedchorobowe, test 5-HTT może stać się istotny w przypadku młodszych osób, szczególnie dzieci i nastolatków.^{2,6} Może być wykorzystywany jako narzędzie do przedchorobowej identyfikacji dzieci i młodzieży w okresie dojrzewania z genotypem s/s lub s/l i dostarczać informacji o celowości unikania stresu środowiskowego. Będzie jednak skuteczny tylko w populacji zdrowej w momencie przeprowadzania badań przesiewowych. Przy aktualnym poziomie skuteczności i przydatności testu oraz wobec braku wiedzy na temat interakcji między genem a środowiskiem, a także przewidywalności wystąpienia i nasilenia choroby, wprowadzenie opartego na nim programu jest mało prawdopodobne. Zaleca się również, aby nie oceniać możliwości rozwoju zaburzeń psychicznych u dzieci, dopóki nie będziemy dysponować jednoznaczną metodą postępowania⁴ oraz ze względu na nierozwiązane problemy etyczne dotyczące wpływu wyników testu na relację rodzic-dziecko oraz rozwój poczucia własnej wartości u dziecka.⁶

Rozważano również potencjalne zastosowanie psychiatrycznych badań genetycznych do diagnozy prenatalnej.² Depresja może być chorobą bardzo upośledzającą funkcjonowanie. Niektóre pary, które doświadczyły tej choroby, mogą chcieć uniknąć przekazania jej dzieciom. Oferowanie diagnozy prenatalnej 5-HTT byłoby jednak przedwczesne ze względów praktycznych i etycznych. Praktycznie gen 5-HTT jest parametrem oceny ryzyka, a nie pewności. Genotyp s/s nie oznacza pewności wystąpienia depresji ani nie determinuje jej nasilenia.⁷ Z etycznego punktu widzenia potrzebna jest dalsza dyskusja dotycząca poziomu bezwzględnego zwiększenia ryzyka depresji (jeżeli występuje), który pozwalałby na określenie prognozy prenatalnej.³ Wiele par bardziej niż samej choroby może próbować unikać stygmatyzacji chorobą, która, jeżeli jest dobrze leczona, może nie wywierać niekorzystnego wpływu na życie jednostki. Potrzebna jest także edukacja społeczeństwa i chorego w celu ograniczenia stygmatyzacji.

Warto zastanowić się również, komu należy proponować wykonanie tego testu. Dostępne są już komercyjne badania genetyczne w kierunku niektórych chorób psy-

chicznych, a omawiany test również budzi takie zainteresowanie. Niektórzy komercyjni dostawcy testów oferują poradnictwo przed testem i po jego przeprowadzeniu; inni podchodzą do tego bardziej technicznie. Oferowane bezpośrednio klientowi badania genetyczne budziły obawy związane z możliwością udzielania błędnych informacji, jednak wymaga to ostatecznego potwierdzenia. Regulowanie komercyjnego wykonywania dowolnych badań genetycznych jest trudne i często ograniczone do monitorowania sprzedaży i promocji. Biorąc pod uwagę złożony charakter uzyskiwanych informacji i ograniczone ich zastosowanie, dokładne przygotowanie pacjenta do badania, wytłumaczenie charakteru testu i znaczenia jego wyniku, dostosowane do osobistej wrażliwości i stylu radzenia,¹ powinno odbywać się podczas bezpośredniego spotkania w środowisku klinicznym.

Ograniczanie niekorzystnych konsekwencji

Jeżeli omawiany test ma zyskać szersze zastosowanie, należy podjąć działania zapewniające monitorowanie i ograniczanie niekorzystnych konsekwencji jego wykonywania. Postrzeganie swojego zdrowia psychicznego może stanowić ważny element poczucia siebie. Osoby z badania Wilhelma, które uzyskały wynik s/s, charakteryzowało istotnie większe nasilenie dyskomfortu i oczekiwanie kolejnego epizodu depresji w porównaniu z osobami, które uzyskały wyniki s/l lub l/l. Rodzi się pytanie, czy samo doświadczenie przeprowadzenia badań genetycznych może wywołać epizod depresyjny. Ryzyko, że wyniki testu okażą się „samospełniającą przepowiednią”, jest możliwe, ale można je ograniczyć poprzez dokładne selekcjonowanie informacji udzielanych w ramach poradnictwa przed testem i po jego wykonaniu.

Ryzyko determinizmu genetycznego – przypisywania stanu zdrowia i zachowania w całości przyczynom genetycznym – na podstawie tego badania wydaje się niewielkie.¹ Uczestnicy badania po wykonaniu testu mieli wrażenie, że czynniki genetyczne w mniejszym stopniu determinowały ryzyko depresji niż przed jego przeprowadzeniem, być może dzięki szczegółowemu omówieniu wyników lub coraz częstszemu uwzględnianiu w opinii społecznej informacji genetycznych do tłumaczenia zdrowia i choroby.⁸ Natomiast przyszłe badania sondażowe wykorzystujące różne metody powinny monitorować, czy uczestnicy testów mają poczucie, że rozpoznanie jest bardziej ostateczne i trwałe, jeżeli stawia się je na podstawie analizy DNA, a nie oceny klinicznej.

Należy również dokładnie kontrolować prywatność i poufność wyników oraz ściśle regulować dostęp do nich osób postronnych, którymi mogą być ubezpieczyciele lub pracodawcy.⁴ Nie wiadomo, czy ujawnienie wyników mogłoby prowadzić do dyskryminacji, jednak utrzymująca się stygmatyzacja towarzysząca chorobom psychicznym⁹ powoduje, że decydenci mogą nie być zadowoleni.³

Kierunki przyszłych badań

Gen 5-HTT nie stanie się prawdopodobnie czynnikiem determinującym *sine qua non* leczenia depresji. Jeżeli jednak utrzyma się tendencja do wykonywania badań genetycznych, autorka doradzałaby ostrożne podejście, monitorowanie wyników badań i dalszą ocenę ich klinicznej przydatności. Takie podejście wymaga uwzględnienia wielu zasad. Chociaż determinizm i dyskryminacja są mało prawdopodobne, a żadna z osób, które poddały się temu testowi, nie żałowała swojej decyzji, to ze względu na brak jednoznacznych korzyści medycznych z jego wykonania należy początkowo go przeprowadzać w celu uzyskania wiedzy na temat postępowania klinicznego u osób, które doświadczyły depresji, a nie wykorzystywać jako testu przedobjawowego lub predykcyjnego.⁴ Test należy oferować w środowisku klinicznym osobom zdolnym do wyrażenia świadomej zgody, które mają dostęp do wiarygodnych informacji poprzedzających jego wykonanie i otrzymają wsparcie po jego przeprowadzeniu. Należy zniechęcać do przeprowadzania testów oferowanych bezpośrednio klientom, a ich sprzedaż powinna być ściśle monitorowana. Nie należy proponować testów chorym z ostrym epizodem depresyjnym, ponieważ osoba, u której wykonano test, może doświadczyć obniżenia nastroju, co utrudnia zdrowienie. Badanie młodszych dzieci i diagnoza prenatalna nie mają obecnie poparcia w badaniach klinicznych ani argumentach etycznych, a także charakteryzują się niewielką wartością predykcyjną. Badania przesiewowe społeczeństwa w kierunku depresji mogą być korzystne, ale mało prawdopodobne jest, aby właściwym narzędziem stał się test 5-HTT. Testom powinny towarzyszyć ciągłe badania przesiewowe prowadzone różnymi metodami w celu oceny przystosowania po teście oraz zaangażowania wszystkich zainteresowanych stron w dyskusję dotyczącą kwestii etycznych.

From the British Journal of Psychiatry (2009) 195, 189–190. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Wilhelm K, Meiser B, Mitchell PB, Finch AW, Siegel J, Parker G, et al. Issues concerning feedback to participants about their serotonin transporter genotype and risks for depression. *Br J Psychiatry* 2009;194:404-10.
2. Appelbaum PS. Ethical issues in psychiatric genetics. *J Psychiatr Pract* 2004;10:343-51.
3. Hoop JG. Ethical considerations in psychiatric genetics. *Harv Rev Psychiatry* 2008; 16: 322-38.
4. Nuffield Council on Bioethics. Mental Disorders and Genetics: The Ethical Context. Nuffield Council on Bioethics, 1998 (http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/mentaldisorders/publication_300.html).
5. Dinwiddie SH, Hoop J, Gershon ES. Ethical issues in the use of genetic information. *Int Rev Psychiatry* 2004;16:320-8.
6. Morley KI, Hall WD, Carter L. Genetic screening for susceptibility to depression: can we and should we? *Aust N Z J Psychiatry* 2004;38:73-80.
7. Wallace J. Ethics and psychiatric genetics: is it ethical to test for 'depression genes'? *Psychiatr Bull* 2004;28: 279-80.
8. Foster MW, Royal CDM, Sharp RR. The routinisation of genomics and genetics: implications for ethical practices. *J Med Ethics* 2006;32:635-8.
9. Van't Veer JTB, Kraan HF, Drosseart HC, Modde JM. Determinants that shape public attitudes towards the mentally ill: a Dutch public study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2006;41: 310-7.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Joanna Hauser
Zakład Genetyki w Psychiatrii
Katedry Psychiatrii
Uniwersytet Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu

Ainsley J. Newson w swojej pracy omawia najważniejsze aspekty etyczne związane z badaniami genetycznymi w psychiatrii. Dyskusja na temat poradnictwa genetycznego w psychiatrii jest niezwykle istotna ponieważ wielu psychiatrów, biologów wyraża obawy dotyczące negatywnych konsekwencji dla osób poddających się badaniom genetycznym.

Stanowisko Światowego Towarzystwa Genetyki Psychiatrycznej w sprawie stosowania testów genetycznych w psychiatrii zostało opublikowane w 2007 roku (Genetic Testing for Psychiatric Disorders – a State-

ment by the Board of Directors of ISPG). Autorzy wskazują, że obecnie nie ma podstaw naukowych do stosowania genetycznych testów diagnostycznych w psychiatrii. W zaleceniach ISPG zwraca się także uwagę na potencjalne zagrożenia związane z przedwczesnym zastosowaniem testów genetycznych w praktyce klinicznej. Wskazuje się na niebezpieczeństwo podejmowania działań na podstawie wyników testu genetycznego. Do takich działań należy np. podjęcie farmakoterapii, jej zaniechanie, zmiana planów życiowych. Komercyjne stosowanie testów genetycznych w psychiatrii powinno być zatem rzetelnie uzasadnione badaniami naukowymi.

Autorka odnosi się także do wyników badań Wilhelma i wsp. (*Br J Psychiatry*, 2009,194,404-410) dotyczących praktycznego zastosowania testu genetycznego u pacjentów leczonych z rozpoznaniem depresji. Autorzy informowali pacjentów

o wyniku testu genetycznego dotyczącego polimorfizmu genu transportera serotoniny (*5HTTLPR*), jednego z genów prawdopodobnie związanego z ryzykiem zachorowania na depresję. Wyniki tych badań wskazują, że pacjenci byli pozytywnie nastawieni do badań, rozumieli, że gen jest związany z predyspozycją do choroby, jednak jej nie determinuje. Wykazano jednak, że osoby, u których występował genotyp s/s (związany z ryzykiem choroby), odczuwały stres związany z tą informacją. Praca Wilhelma i wsp. jest jedną z pierwszych publikacji analizujących postrzeganie przez pacjentów korzyści/zagrożeń związanych z zastosowaniem informacji na temat wyników testów genetycznych w praktyce klinicznej.

Autorka pracy słusznie podkreśla negatywne konsekwencje stosowania testów genetycznych w psychiatrii bez rzetelnej konsultacji genetycznej.

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 24

68. Cañas F. Management of agitation in the acute psychotic patient—efficacy without excessive sedation. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007;17(suppl 2): S108-S114.
69. Centorrino F, Meyers AL, Ahl J, et al. An observational study of the effectiveness and safety of intramuscular olanzapine in the treatment of acute agitation in patients with bipolar mania or schizophrenia/schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(7):455-462.
70. Battaglia J, Lindborg SR, Alaka K, Meehan K, Wright P. Calming versus sedative effects of intramuscular olanzapine in agitated patients. *Am J Emerg Med*. 2003; 21(3):192-198.
71. Boomsma MM, Mengels O, van Olden RW. Risks associated with parenteral treatment of acute agitation. *Tijdschr Psychiatr*. 2006;48(2):135-139.
72. Viejo LF, Morales V, Puñal P, Pérez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(1):45-49.
73. Bellnier TJ. Continuum of care: stabilizing the acutely agitated patient. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59 (suppl 5):S12-S18.
74. Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs*. 2002;16(4): 219-228.
75. Hovens JE, Dries PJ, Melman CT, Wapenaar RJ, Loonen AJ. Oral risperidone with lorazepam versus oral zuclophenthol with lorazepam in the treatment of acute psychosis in emergency psychiatry: a prospective, comparative, open-label study. *J Psychopharmacol*. 2005;19(1):51-57.
76. Currier GW, Trenton AJ, Walsh PG, van Wijngaarden E. A pilot, open-label safety study of quetiapine for treatment of moderate psychotic agitation in the emergency setting. *J Psychiatr Pract*. 2006;12(4): 223-228.
77. Daniel DG, Currier GW, Zimbardo DL, et al. Efficacy and safety of oral aripiprazole compared with haloperidol in patients transitioning from acute treatment with intramuscular formulations. *J Psychiatr Pract*. 2007;13(3):170-177.
78. Hoyumpa AM Jr. Alcohol interactions with benzodiazepines and cocaine. *Adv Alcohol Subst Abuse*. 1984;3(4):21-34.
79. Sharif ZA. Pharmacokinetics, metabolism, and drug-drug interactions of atypical antipsychotics in special populations. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003;5(suppl 6):22-25.
80. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007;100(1):4-22.
81. Citrome L. Asenapine for schizophrenia and bipolar disorder: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved sublingually absorbed second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract*. 2009;63(2): 1762-1784.
82. Nordstrom K. Inhaled loxapine for acute agitation in schizophrenia and bipolar disorder. *Future Neurol*. 2009;4(5):539-545.