

## Studieninformation

ZUR

### Identifizierung und Charakterisierung von Genveränderungen bei seltenen Erkrankungen

am Institut für Humangenetik und Universitären Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig des Universitätsklinikums Leipzig

---

Prof. Dr. med. Johannes R. Lemke  
johannes.lemke@medizin.uni-leipzig.de

Prof. Dr. med. Rami Jamra  
rami.aboujamra@medizin.uni-leipzig.de

---

Universitätsklinikum Leipzig AöR  
Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig  
Tel.: 0341 97 23800; Fax: 0341 97 23829  
<http://humangenetik.uniklinikum-leipzig.de/>

---

Sehr geehrte Proband\*Innen,  
sehr geehrte Eltern und gesetzliche Vertreter\*Innen,  
sehr geehrte Angehörige und Betreuer\*Innen,

bei Ihnen, ihrem Kind bzw. bevormundeten/betreuten Angehörigen wurde eine seltene Erkrankung diagnostiziert oder vermutet. Mit diesem Schreiben laden wir Sie ein, an der obengenannten Studie teilzunehmen. Im Rahmen unseres Forschungsauftrages am Universitätsklinikum Leipzig interessieren wir uns als Universitäres Zentrum für Seltene Erkrankungen des Instituts für Humangenetik, neben der Patientenversorgung, für die genaue Beschreibung und für die Abklärung von bisher wenig bzw. nicht bekannten Krankheitsbildern. Hierbei haben wir einen besonderen Fokus auf die Identifizierung der genetischen Ursachen, der genauen Beschreibung des klinischen Spektrums, sowie das Verständnis der Entstehung (den sogenannten Pathomechanismen).

Beteiligte Fachrichtungen der Universitätsmedizin Leipzig sind Kinder- und Jugendmedizin, Kinderzahnheilkunde, Kinderradiologie, Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Neonatologie, Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Rheumatologie, Hepatologie, Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin, Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Pathologie, Humangenetik, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Endokrinologie und Nephrologie, Anästhesiologie und Intensivtherapie, Orthopädie, Unfallchirurgie, Plastische Chirurgie, Neurologie, Tagesklinik für kognitive Neurologie, Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Virologie, Augenheilkunde, sowie das Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften und Immunologie am St. Georg Krankenhaus.

#### Krankheitsbilder im Fokus des Universitären Instituts für Humangenetik in Leipzig

Am Institut für Humangenetik in Leipzig untersuchen wir alle Erkrankungen mit einer sehr geringen Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung. Hierbei handelt es sich sowohl um Erkrankungen, die nur ein Organsystem betreffen als auch um syndromale Erkrankungen. Unter der Bezeichnung „Syndromale Erkrankungen“ werden eine Vielzahl von Krankheitsbildern zusammengefasst, bei den aufgrund einer einzelnen genetischen Ursache gleichzeitig mehrere charakteristische Symptome wie zum Beispiel äußere Auffälligkeiten, Fehlbildungen, Entwicklungs- und Verhaltensstörungen vorliegen. Wir würden Sie im Zentrum für Seltene Krankheiten in Leipzig bezüglich der jeweiligen seltenen Erkrankungen beraten und auf der Basis der Routine-Diagnostik untersuchen und ggf. behandeln. Hierzu haben wir ein interdisziplinäres Netzwerk mit Beteiligung von vielen Fachrichtungen etabliert (siehe auch unsere Webseite: <https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/humangenetik>). In unseren Studien setzen wir einen besonderen Fokus auf die Untersuchung von neurodegenerativen Erkrankungen und Neuroentwicklungsstörungen. Dazu gehören Entwicklungsverzögerungen, Intelligenzminderung, Adaptionstörungen und epileptische Anfälle. Unser Interesse gilt auch weiteren heterogene Erkrankungen, wie Kleinwuchs, Malformationen, Seh- und Hörschwäche, Immundefekte und viele weitere, seltene, eher monogene Erkrankungen. Besonders wichtig ist die Erforschung von Erkrankungen, bei den die diagnostischen Möglichkeiten bereits ausgeschöpft wurden und bisher keine Diagnose gestellt werden konnte. Die damit verbundenen Schwierigkeiten, insbesondere im Hinblick auf Behandlung und psychologische Belastung, wollen wir mindern indem wir Methoden entwickeln und anwenden, die in der medizinischen Routine (noch) nicht etabliert sind und somit auch nicht von Krankenkassen übernommen werden.

#### Vor der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie ist insbesondere folgendes zu Bedenken:

Da neue Erkrankungsursachen erforscht werden, kann die Analyse längere Zeit in Anspruch nehmen. Überschüssiges Untersuchungsmaterial bewahren wir zum Zwecke der Nachprüfung unserer Ergebnisse bis aus Widerruf unbefristet auf. Ergeben sich durch den wissenschaftlichen Fortschritt neue Möglichkeiten der Untersuchungen, wenden wir diese bei noch nicht geklärten Fällen oder zur Re-Evaluierung an. Wir empfehlen dringend, die Gesamtergebnisse der Studie in einem persönlichen humangenetischen Beratungsgespräch zu erläutern zu lassen und stehen hierfür gerne in unserer hauseigenen genetischen Sprechstunde zur Verfügung. Informationen über Ihre individuellen Ergebnisse werden auch den Ärzt\*Innen, über die Sie in die Studie aufgenommen wurden, weitergeleitet. Befunde können in ihrer Aussagekraft eingeschränkt sein: Mit den gegenwärtig verfügbaren Methoden lassen sich nicht alle genetischen Veränderungen nachweisen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass Untersuchungsergebnisse in ihrer Bedeutung nicht eindeutig interpretierbar sind. Nur in seltenen Fällen lassen sich derzeit aus den Ergebnissen der Untersuchung therapeutische oder prognostische Aussagen ableiten. Trotz größter Sorgfalt im Umgang mit den Daten und -proben kann eine Verwechslung dieser niemals vollständig ausgeschlossen werden. Bei Familienuntersuchungen kann es ggf. zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse wie z.B. der Vaterschaft kommen. Letzteres würden wir Ihnen *nicht* mitteilen.

## Die geplanten Untersuchungen, Analysen und Befunde

Um eine genetische Diagnostik durchzuführen bzw. spätestens zur Teilnahme an der Studie ist es unabdingbar Blutproben von Proband\*innen sowie betroffenen und auch gesunden Personen einer Familie zu gewinnen. Proben von augenscheinlich gesunden Verwandten sind notwendig, um die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse bei den Betroffenen beurteilen zu können. Zudem werden wir möglichst umfassende klinische Daten (ärztliche Befunde, Bildgebung, Laborwerte) samt Körpermaße und gegebenenfalls Daten über Video- und Fotodokumentation erheben und werden diese unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien und Ihrer Zustimmung auswerten, speichern und pseudonymisiert veröffentlichen (Publikationen, Fotogalerien, Datenbanken, Register).

Im Rahmen der bisherigen Behandlung oder mit Einwilligung in diese Studie wurde/wird eine *Exom- bzw. zukünftig auch Genom-Sequenzierung* durchgeführt. Dies bedeutet, dass proteinkodierende Abschnitte des Genoms (Exom) oder das gesamte Genom ausgelesen werden. Hierbei wird eine enorme Menge genetischer Daten generiert, welche nicht nur für die Fragestellung von Bedeutung sind, sondern ggf. auch Aufschlüsse über weitere gesundheitliche Aspekte geben können: Diese Befunde werden *Zusatzbefunde* (siehe nächster Absatz für Details) genannt und werden nur bei expliziter Einwilligung den beteiligten Personen mitgeteilt. Sollten durch die oben genannten Untersuchungen klinisch verwertbare Ergebnisse bezüglich der Fragestellung entstehen (klare, und diagnoserelevante genetische Befunde) werden wir Sie, bei Interesse, ausführlich informieren.

Im Rahmen der genetischen Diagnostik kommt es jedoch auch vor, dass aufgrund des Nachweises sogenannter *Varianten unklarer Signifikanz* eine genetische Ursache vermutet wird, jedoch keine spezifische Diagnose gestellt werden kann, da die Erforschung dieser Varianten noch nicht weit genug fortgeschritten ist. In diesen Fällen ist es sinnvoll weiteres Probenmaterial der Betroffenen und von den betroffenen Personen in einer Familie sowie von gesunden Verwandten (insbesondere Eltern) zu entnehmen. Da nicht alle Untersuchungen aus EDTA-Blut bzw. aus einem Mundschleimhautabstrich möglich sind, ist es in einigen Fällen sinnvoll PAXgene-Blut zur Analyse der Boten-RNA (auch *messenger RNA* oder mRNA genannt), Heparin-Blut zur Etablierung einer lymphoblastoiden Zelllinie oder ACD-Blut zur Analyse von extrazellulären Vesikeln (auch Exosome; enthalten Moleküle, welche von verschiedenen Geweben des Körpers ins Blut abgegeben werden) zu entnehmen. Bei der Blutentnahme kann es zu einem Bluterguss und in sehr seltenen Fällen zur Verletzung eines Nervs, zur versehentlichen Punktion einer Arterie oder zu einer Infektion kommen. Eine möglicherweise notwendige Folgebehandlung wird durch die reguläre Krankenversicherung abgedeckt. Auch ist es für diese Studie von wissenschaftlichem Interesse einen Mundschleimhautabstrich, Haar- oder Nagelproben zu gewinnen. Diese werden primär verwendet, um zu überprüfen, ob genetische Veränderungen in der Keimbahn oder nur in bestimmten Geweben vorliegen (Mosaik). Hierbei ergeben sich in der Regel keine zusätzlichen Risiken.

In bestimmten Fällen sinnvoll eine Gewebeprobe in Form einer kleinen Hautbiopsie (2-4 mm) zu entnehmen. Dabei kann es in sehr seltenen Fällen zur Verletzung eines Nervs oder eines Blutgefäßes oder zu einer Infektion kommen. Bei einer Gewebentnahme entsteht eine Narbe, die bei entsprechender, seltener Veranlagung überschießend (auffällig) sein kann. Wir führen eine solche Entnahme unter Anwendung lokaler Anästhesie. Daher bedarf diese Entnahme etwas mehr Zeit. Eine solche Untersuchung wird mit Ihnen gesondert besprochen, wenn diese indiziert ist. Aus der Gewebeprobe werden im Labor Fibroblasten-Kulturen (Zellen des Bindegewebes) gewonnen, mit denen es möglich ist, zellbasierte Versuche durchzuführen. Dies beinhaltet unter anderem die Analyse von Proteinen, Stoffwechselprodukten, der Genexpression oder die gentechnische Veränderung der gewonnenen Zellen (Ausschalten bzw. Überexpression bestimmter Gene). Die Untersuchungen werden auch in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen wissenschaftlichen und ärztlichen Kollegen durchgeführt. Ein Missbrauch über den hinaus, welcher bei nur Blutentnahme theoretisch denkbar wäre, ist nicht möglich. Versuche mit Zellkulturen, Analyse der Boten-RNA, Chromosomen, extrazellulären Vesikeln oder Haar- bzw. Nagelproben ergeben in der Regel essentielle Informationen über die potentiell krankheitsverursachenden genetischen Veränderungen. Hieraus kann sich die Möglichkeit ergeben, die Krankheitsursache bei Ihnen, Ihrem Kind bzw. Geschwister aufzuklären. In jedem Fall gewinnen wir jedoch durch dieses Forschungsvorhaben neue Erkenntnisse zum besseren Verständnis von seltenen Erkrankungen, welche wir anonymisiert in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlichen würden. Es besteht jederzeit die Möglichkeit, die Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass dies einen Einfluss auf Ihre etwaige weitere ärztliche Betreuung hat.

## Zusatzbefunde

Es kann im Rahmen von Hochdurchsatz-Sequenzierungs-Projekten zu *Zusatzbefunden* kommen, die für einzelne Personen eine klinische Bedeutung im Rahmen anderer Erkrankung haben können und für die Vermeidung und/oder Therapie von anderen Erkrankungen wichtig sein können. Ein Beispiel hierfür wären genetische Veränderungen, die zu einem erhöhten Risiko für Krebs- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen führen und deren Kenntnis besondere Vorsorgeuntersuchungen oder eine frühzeitige Therapie möglich machen. Nach solchen Befunden wird im Rahmen der durchgeführten Studien nicht absichtlich gesucht. Sollten jedoch derartige Veränderungen per Zufall gefunden und als relevant erachtet werden, werden wir die Weitergabe an die einzelnen Studienteilnehmer auf Basis des geltenden Konsensus veranlassen. Derzeit ist der Konsensus, dass die klar krankheitsursächlichen Mutationen (sog. pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten nach Richards *et al.* Genet Med 2015) in einem von derzeit 56 Genen (sog. *actionable genes*, Liste der Gene wird wahrscheinlich in der Zukunft erweitert) mitgeteilt werden, da aufgrund dieses Wissens medizinische Konsequenzen entstehen können. Diese Information erfolgt nur, wenn Sie in Einverständniserklärung grundsätzlich einer Rückmeldung von Zusatzbefunden zugestimmt haben. Sie können als eine erwachsene und vollmündige Person für sich selbst und für Ihre betroffenen Kinder bzw. gesetzlich vertretenen Personen einwilligen. Ansonsten, mit Ausnahme von genetischen Befunden, welche im Rahmen der gefragten neurologischen Erkrankung klinische Relevanz haben, werden wir keine individualisierten Befunde an die Studienteilnehmer zurückgeben.

## Datenschutz und Einspeisung von Variantendatenbanken

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Kontaktadresse) elektronisch in unseren Patientenverwaltungssystemen und auf Servern des Universitätsklinikums gespeichert. Einsicht in das Datenschutzkonzept ist auf Anfrage bei einleitend genannten Personen bzw. Institutionen möglich. Während der Untersuchungen erhalten die Proben eine spezifische eindeutige Nummer (bestehend aus Familiennummer und Personennummer). Sie werden nur in dieser pseudonymisierten Form bearbeitet oder an kooperierende Arbeitsgruppen weitergegeben. Eine Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift erfolgt ebenfalls ohne Nennung der personenbezogenen Daten und auch ohne diese Nummer, sodass eine nachträgliche Verfolgbarkeit erschwert wird. Die Veröffentlichung von Videos und Fotos, falls vorhanden, erfolgt nur in Übereinstimmung mit der von Ihnen gemachten Einverständniserklärung und nur dann, wenn die Videos und Fotos einen Mehrwert darstellen. Alle Personen, die Einblick in die gespeicherten Daten haben, sind zur Verschwiegenheit und zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet.

Nur durch die Zusammenführung von größeren Datensätzen ist es möglich, relevante Gene zu identifizieren und genetische Varianten zu beurteilen. Daher werden wir in Datenbanken, welche auch für andere Wissenschaftler zugänglich sind, eine komprimierte Listung der Symptome (in standardisierter Form, sog. HPO, und somit unspezifisch) sowie eine Liste der identifizierten Varianten eingeben. Rückschlüsse über Ihre Identität oder die Ihres Kindes sind für dritte ohne Zusatzinformationen nicht möglich. Im Falle einer Adressänderung und Wunsch auf Ergebnismitteilung bitten wir, uns oder Ihrem Arzt die neue Adresse mitzuteilen. Für die Teilnahme an der Studie möchten wir Sie bitten, die beigelegte Einwilligungserklärung sorgfältig durchzulesen und ausgefüllt und unterschrieben uns zukommen zu lassen.

Wir danken Ihnen für Ihre Teilnahme und stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Ihr Institut für Humangenetik sowie das Universitäre Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig