

## Informationsblatt zur Teilnahme an der Studie

### Identifizierung und Charakterisierung von Genveränderungen bei seltenen Erkrankungen

am Institut für Humangenetik / Universitären Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig

Familiennummer:

Personennummer:



Medizin ist unsere Berufung.



UZSEL – ZENTRUM FÜR  
SELTENE ERKRANKUNGEN LEIPZIG

#### Institut für Humangenetik

Philipp-Rosenthal-Str. 55, 04103 Leipzig

Prof. Dr. med. Johannes Lemke, +49 341 97 23800, [johannes.lemke@medizin.uni-leipzig.de](mailto:johannes.lemke@medizin.uni-leipzig.de)

Prof. Dr. med. Rami Abou Jamra, +49 341 97 23803, [rami.aboujamra@medizin.uni-leipzig.de](mailto:rami.aboujamra@medizin.uni-leipzig.de)

Sehr geehrte Patienten, sehr geehrte Eltern, sehr geehrte Angehörige,

im Rahmen unseres Forschungsauftrages am Universitären Zentrum für Seltene Erkrankungen Leipzig interessieren wir uns neben der Patientenversorgung auch für die genaue Beschreibung und Abklärung von bisher nicht bekannten Krankheitsbildern. Hierbei haben wir einen besonderen Fokus auf die Identifizierung genetischer Ursachen, der genauen Beschreibung des klinischen Spektrums, sowie das Verständnis der Entstehung (sog. 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, Angiologie, Virologie, Augenheilkunde, sowie das Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften.

#### Krankheitsbilder im Fokus des Universitären Zentrums für Seltene Krankheiten in Leipzig

Im Zentrum für Seltene Krankheiten 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: <http://www.uniklinikum-leipzig.de/r-universitaeres-zentrum-fuer-seltene-erkrankungen-a-7597.html>).

Erkrankungen, welche im Rahmen der Routine-Diagnostik nicht aufgeklärt werden können, sind für verschiedene Forschungsarbeiten interessant. In einigen Fällen werden die Forschungsarbeiten am Universitätsklinikum Leipzig durchgeführt, manchmal auch in Kooperation mit Kollegen im In- und Ausland. Insbesondere interessieren wir uns für neurologische Erkrankungen (sowohl neurodevelopmentale als auch neurodegenerative). Dazu gehörten vor allem die Entwicklungsverzögerungen. Diese sind durch einen Intelligenzquotienten (IQ) von unter 70 und durch Adaptionsstörungen gekennzeichnet. Weiterhin interessieren wir uns für Epilepsien (Anfallsleiden) sowie Erkrankungen mit Fehlbildungen der Gehirnstrukturen. Bezüglich der neurodegenerativen Erkrankungen untersuchen wir ein breites Spektrum wie z.B. Ataxien, Neuropathien, Paraplegien und Demenz. Ein weiterer wissenschaftlicher Schwerpunkt des Zentrums für Seltene Krankheiten in Leipzig sind endokrinologische Erkrankungen, insbesondere bei Kindern. Hierzu zählen vor allem Auffälligkeiten des Wachstums und des Körpergewichts.

Bei den oben erwähnten Erkrankungen bleibt trotz wesentlicher medizinischer Fortschritte noch bei vielen Kindern und Erwachsenen die zugrunde liegende Ursache unbekannt. Dies führt zu einem großen Leidensdruck bei den Familien, zu suboptimaler medizinischer Versorgung und in manchen Fällen zu verpassten Therapiechancen. Aufgrund des aktuellen Wissensstandes ist davon auszugehen, dass bei vielen der Kinder und Erwachsenen mit psychomotorischer Entwicklungsstörung, Anfallsleiden, Gehirnfehlbildungen, Organmalformationen, Ataxien, Neuropathien, Demenz, Paraplegien, Wachstumsretardierung, Übergewicht, und hormonellen Auffälligkeiten ein Defekt in einer Erbanlage vorliegt.

Unter Anwendung der neuen Sequenzierungstechnologien (sog. massive parallele Sequenzierung bzw. *Next Generation Sequencing* NGS) sowie darauf folgenden funktionellen Analysen wollen wir noch unbekannte genetische Ursachen sowie deren Zusammenhänge aufklären. Durch die Zusammenarbeit von verschiedenen medizinischen Disziplinen am Universitären Zentrum für Seltene Krankheiten Leipzig wollen wir eine umfassende Beschreibung des Symptomspektrums erreichen. Die Untersuchungen werden auch in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen wissenschaftlichen und ärztlichen Kollegen durchgeführt. Hieraus kann sich die Möglichkeit ergeben, die Krankheitsursache bei Ihnen, Ihrem Kind bzw. Geschwister aufzuklären.

#### Die geplanten Untersuchungen und Analysen

Für die Analysen wird in der Regel einmalig eine Blutprobe (ca. 5 ml) von den betroffenen Personen in einer Familie sowie von gesunden Verwandten (insbesondere Eltern) entnommen. Die Blutproben von Gesunden sind notwendig, um die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse bei den Betroffenen beurteilen zu können. 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. Derartige sehr seltene Komplikationen werden im Rahmen der Regelkrankenversorgung betreut. Eine separate Versicherung für die Blutentnahme im Rahmen dieser Studie wurde nicht abgeschlossen. In

besonderen Fällen kann auch die Untersuchung einer Gewebeprobe sinnvoll sein, d. h. zum Beispiel ein kleines Stückchen eines Organs, welches zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken entnommen wurde. Eine solche Untersuchung ist im Rahmen der beiliegenden Einverständniserklärung nicht abgedeckt und wird mit Ihnen gesondert besprochen, falls diese indiziert ist. Hierbei ergeben sich in der Regel keine zusätzlichen Risiken. Auch ist es manchmal informativ, einen Mundschleimhautabstrich zu gewinnen.

Zudem werden wir möglichst umfassende klinische Daten (ärztliche Befunde, Bildgebung, Laborwerte) samt Körpermaße und Fotodokumentation erheben, und werden diese unter Berücksichtigung der Datenschutzrichtlinien und Ihrer Zustimmung auswerten und speichern.

Wir werden dann eine sog. Exom- bzw. Genom- oder Transkriptom-Sequenzierung durchführen. Dies bedeutet, dass wir sämtliche proteinkodierende Abschnitte des Erbguts bzw. sämtliches Erbgut oder Expression des Erbguts ablesen werden. Hierbei wird eine enorme Menge an genetischen Daten generiert, welche nicht nur für die Fragestellung von Bedeutung ist, sondern ggf. Aufschlüsse über andere Aspekte geben könnte (Zufallsbefunde, s. u.).

Sollten durch die oben genannten Untersuchungen klinisch verwertbare Ergebnisse bezüglich der Fragestellung entstehen, also klare, und diagnoserelevante genetische Befunde, werden wir Sie, bei Interesse, ausführlich informieren. Sollten bei den Untersuchungen interessante, aber klinisch noch nicht im Rahmen einer Routine-Diagnostik relevante Ergebnisse erhoben werden, so würden wir diese auf Forschungsebene verfolgen, und ggf. durch Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten in Deutschland und weltweit weitere Untersuchungen durchführen. Hierbei könnten signifikante Ergebnisse resultieren, 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.

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

Familienuntersuchungen: Bei Familienuntersuchungen kann es ggf. zur Infragestellung der angegebenen Verwandtschaftsverhältnisse wie z. B. der Vaterschaft kommen. Dies würden wir Ihnen nicht mitteilen.

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. Obwohl größte Sorgfalt angewandt wird, kann eine Probenverwechslung niemals völlig ausgeschlossen werden.

Umgang mit den Proben und Ergebnissen: Da neue Erkrankungsursachen erforscht werden, kann die Analyse längere Zeit in Anspruch nehmen. Überschüssiges Untersuchungsmaterial bewahren wir zum Zwecke der Nachprüfung unserer Ergebnisse auf. Ergeben sich durch den wissenschaftlichen Fortschritt neue Möglichkeiten der Untersuchung, wenden wir diese bei noch nicht geklärten Fällen an. Wir empfehlen dringend, die Gesamtergebnisse der Studie in einem persönlichen humangenetischen Beratungsgespräch zu erläutern, und wir stehen hierfür gerne zur Verfügung. Informationen über Ihre individuellen Ergebnisse werden auch dem Arzt, über den Sie in die Studie aufgenommen wurden, weitergeleitet.

### **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 klaren Mutationen (sog. pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten nach Richards et al. 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 klinische Konsequenzen entstehen könnten. Diese Information erfolgt nur, wenn Sie in Einverständniserklärung grundsätzlich einer Rückmeldung von Zufallsbefunden zugestimmt haben. Sie können als eine erwachsene und vollmündige Person für sich selbst und für Ihre betroffenen Kinder bzw. Bevormundeten einwilligen. Befunde für gesunde Minderjährige in der Familie werden nicht mitgeteilt. Ansonsten, mit Ausnahme von genetischen Befunden, welche im Rahmen der fragten 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 gespeichert. Während der Untersuchungen erhalten die Proben eine Nummer. 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. Die Veröffentlichung von Fotos, falls vorhanden, erfolgt nur in Übereinstimmung mit der von Ihnen gemachten Einverständniserklärung. 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 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