

Humangenetik (Ltg.)

Dr. med. Imma Rost
Dr. med. Sandra Dölken

Laboratoriumsmedizin (Ltg.)

Dr. med. Leon Holzscheiter
Dr. med. Hanns-Georg Klein

Transfusionsmedizin (Ltg.)

Dr. med. Kaimo Hirv

Pathologie (Ltg.)

Prof. Dr. med. Barbara Dockhorn-Dworniczak
PD Dr. med. Marcus Kremer

Mikrobiologie/Virologie (Ltg.)

Dr. med. Hartmut Campe
Dr. med. Leon Holzscheiter

Multiple-Integration-of-Data-Annotation-Study (MIDAS)

Aufklärungsbogen Erwachsene

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Basisinformationen

Der wichtigste Bestandteil des menschlichen Erbguts sind ca. **20.000 Gene** (sog. Exom), welche den Bauplan für etwa 100.000 Eiweiß-Moleküle (Proteine) enthalten. Diese Gene sind aus DNA (Desoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure oder DNS) in Form einer gewundenen Stufenleiter (Helix) aufgebaut und im Zellkern verpackt. Die Proteine wirken z.B. bei Stoffwechselfvorgängen oder beim strukturellen Aufbau von Organen mit. **Gen-Veränderungen** (Varianten oder Mutationen) können Fehlfunktionen der Proteine und damit Erkrankungen auslösen. Bis vor wenigen Jahren konnte man in einem Ansatz nur einzelne Gene durch DNA-Sequenzanalyse auf das Vorliegen von Varianten oder Mutationen untersuchen. Neuere Untersuchungsmethoden wie z.B. „**Next Generation Sequencing**“ (NGS) erlauben inzwischen die parallele, simultane Analyse von sehr vielen Genen, ggf. sogar des gesamten Erbguts (sog. Genom). Da vielen Erkrankungen nicht nur eine, sondern mehrere mögliche genetische Ursachen zugeordnet werden können, eignet sich NGS aufgrund des breiten Ansatzes besonders gut, komplexe Krankheitsursachen aufzuklären.

Informationen zu MIDAS

Im Rahmen von MIDAS wird bei Patienten mit **komplexen Krankheitsbildern** und **Symptomen unklarer Ursache**, bei denen durch herkömmliche Diagnostik kein krankheitsursächlicher Befund erhoben werden konnte, sowie bei Patienten mit atypischem klinischen Verlauf eine NGS-Analyse mehrerer Gene (**Panel**), aller protein-kodierenden Gene (**Exom**) oder des gesamten Erbguts (**Genom**) durchgeführt. Im Rahmen der Studie werden **Phänotypmerkmale** (Symptome und Beschwerden der Erkrankung) und Ergebnisse aus der NGS-Analyse standardisiert erfasst, mittels eines proprietären bioinformatischen Algorithmus archiviert und mit den Phänotypinformationen korreliert. Hierdurch wird eine gezielte Datenbankabfrage ermöglicht, mittels derer Assoziationen von Symptomen und genetischen Veränderungen schneller zugeordnet werden können. Dies trägt zu einer rascheren Diagnosefindung bei Patienten mit komplexen, genetisch bedingten Erkrankungen bei. Darüber hinaus können neue Assoziationen zwischen genetischen Veränderungen und Erkrankungen identifiziert und charakterisiert werden.

Für MIDAS sind ggf. je nach klinischer Symptomatik neben Einsicht in die Vorbefunde auch eine klinisch-genetische Untersuchung (inklusive Anamnese, Familienstammbaum und Fotodokumentation) sowie eine einmalige venöse Blutentnahme (5ml) zur Isolierung der DNA (Erbsubstanz) erforderlich. Bei einer Blutentnahme bestehen geringe Risiken für die Bildung eines Blutergusses und extrem geringe Risiken für eine irreversible Schädigung eines Nervs. In einzelnen Fällen kann es erforderlich bzw. hilfreich sein, auch weitere betroffene oder gesunde Familienangehörige in die Untersuchung mit einzubeziehen.

Voraussetzungen für die Teilnahme an MIDAS

An der Studie teilnehmen können Patienten mit komplexem Krankheitsbild bzw. Symptomen unklarer Ursache, bei denen mittels der herkömmlichen Diagnostik kein krankheitsursächlicher Befund erhoben werden konnte und bei denen der Verdacht auf eine genetisch bedingte Krankheitsursache besteht. Ausserdem können Patienten mit atypischem klinischen Verlauf, der eventuell hinweisend sein kann auf mehr als nur eine genetische Ursache der Symptomatik, in die Studie aufgenommen werden.

Im Rahmen von MIDAS erhobene Daten/Befunde

Personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Adresse) werden separat von klinischen (Anamnese, Befunde, Daten zu Gesundheit oder Erkrankung) und molekulargenetischen Daten (Ergebnisse der DNA-Sequenzanalyse) aufgezeichnet, verschlüsselt (pseudonymisiert) und in dieser Form (elektronisch) am **Studienzentrum** (Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik, Martinsried) archiviert. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben und sind nur von Studienärzten bzw. dem Studienteilnehmer selbst einsehbar. Die DNA wird für die Dauer der Studie am Studienzentrum aufbewahrt und ist nur für Studienärzte zugänglich. Eine Veröffentlichung von Studienergebnissen erfolgt nur in anonymisierter Form. Fotos werden nur nach Rücksprache und mit gesonderter schriftlicher Einverständniserklärung der Patientin/des Patienten veröffentlicht.

Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten. Sie haben das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesem Falle wenden Sie sich bitte an den Studienarzt.

Die Zustimmung zur Verwendung der Blutprobe kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen gegenüber den oben genannten Einrichtungen/Personen widerrufen werden. Dies hat keinen Einfluss auf eine weitere ärztliche Behandlung. Im Falle des Widerrufs kann die Blutprobe zu Kontrollzwecken weiter aufbewahrt werden. Es besteht jedoch das Recht, deren Vernichtung zu verlangen, sofern gesetzliche Bestimmungen der Vernichtung nicht entgegenstehen.

Die in dieser Studie erhobenen genetischen Daten ermöglichen evtl. eine Aussage über erblich bedingte Krankheitsursachen. Hieraus können sich Informationen ergeben, die auch für Ihre Blutsverwandten wichtig sind. Sie haben das Recht zu entscheiden, ob Sie hierüber im Rahmen einer genetischen Beratung informiert werden möchten oder ob Sie auf diese Information verzichten.



Zusatz- oder Zufallsbefunde

Im Rahmen von MIDAS wird eine große Zahl von Genen analysiert. Dies kann dazu führen, dass Befunde erhoben werden, die nicht in direktem Zusammenhang mit Ihren aktuellen Symptomen oder Ihrer Erkrankung stehen, die aber zukünftig für Ihre Gesundheit von Relevanz sein können. In diesem Zusammenhang spricht man von **Zusatz- oder Zufallsbefunden** ("Incidental Findings"). Das kann z.B. der Nachweis einer Mutation sein, die für den Träger ein erhöhtes Risiko bedeutet, an Krebs oder Demenz zu erkranken. Die Erhebung solcher Zusatzbefunde wird - soweit möglich - vermieden, indem z.B. Gene, die nicht in ursächlichem Zusammenhang mit den aktuellen Beschwerden oder der aktuellen Erkrankung stehen, bei der Auswertung der DNA-Sequenzanalyse technisch ausgeblendet werden. Dies schließt jedoch nicht in jedem Falle aus, dass medizinisch relevante Zusatzbefunde entstehen. Auch hier haben Sie das Recht sich zu entscheiden, ob Sie hierüber im Rahmen einer genetischen Beratung informiert werden möchten, oder ob Sie auf diese Information verzichten (**Recht auf Nichtwissen**). Falls Sie sich für eine Mitteilung von Zusatzbefunden entscheiden (sog. "Opt-in") werden auch nur solche Zusatzbefunde mitgeteilt, die nach heutigem Kenntnisstand eine Konsequenz im Sinne einer Therapie oder einer speziellen Vorsorgeuntersuchung haben. Falls Sie sich gegen eine Mitteilung von Zusatzbefunden entscheiden (sog. "Opt-out") werden Sie nicht über Zusatzbefunde informiert, auch wenn diese für ihre weitere Lebensplanung von Bedeutung sein könnten.

Nutzen der Studie

MIDAS dient der Erforschung von Ursachen komplexer, genetisch bedingter Erkrankungen und zur rascheren und qualitativ verbesserten Diagnosefindung bei den betroffenen Patienten. Durch ein strukturiertes Wissens-Management trägt MIDAS zu einem effizienteren Zugang zu Diagnostik, Diagnose, Ursachen, Therapie und Prognose bei. Durch den MIDAS-Algorithmus wird auch die Möglichkeit zur Identifikation Charakterisierung neuer, im Vorfeld nicht bekannter Assoziationen zwischen genetischen Veränderungen und Erkrankung eröffnet.

Die Teilnahme an diesem Projekt kann für Sie den unmittelbaren Nutzen der Ursachenklärung beinhalten. In diesem Fall sind Aussagen zum Erbgang und damit zu einem evtl. Wiederholungsrisiko möglich.

Dauer der Studie

Die Studie ist zunächst ab Beginn auf eine Dauer von 22 Monaten angelegt (voraussichtlich bis 3/2018). Es ist möglich, dass die Auswertung aller Daten einen darüber hinaus gehende Zeitraum in Anspruch nimmt.

Befund- und Ergebnismitteilung

Ergeben sich aus den Analysen medizinisch relevante Befunde, die ggf. eine Aussage über die Ursache Ihrer aktuellen Symptome oder Ihrer Erkrankung ermöglichen, wird Ihnen dies im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt und als Befund übermittelt. Sollten sich keine medizinisch relevanten Befunde ergeben, erhalten Sie vom Studienzentrum eine schriftliche Ergebnismitteilung, dass keine relevanten Befunde erhoben werden konnten.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an MIDAS ist absolut freiwillig. Ein Rückzug der Einverständniserklärung ist jederzeit und ohne Begründung möglich. Im Falle eines Widerrufs der Einverständniserklärung werden sämtliche personenbezogenen Daten und Untersuchungsmaterialien vernichtet. Personenbezogene genetische Informationen werden aus der Datenbank gelöscht, anonymisierte Varianten der nicht angeforderten Indikationen können allerdings nicht mehr den jeweiligen Patienten zugeordnet werden und verbleiben deshalb in der Datenbank. Wir erklären, dass die asservierten Proben ausschließlich wissenschaftlichen Untersuchungen dienen. Sie werden nicht für kommerzielle Zwecke genutzt, was auch die Patentierung und den Verkauf der genetischen Daten ausschließt.

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos. Für die Überlassung der Blutproben erhält der/die Teilnehmer/in kein Entgelt und es bestehen keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen, die möglicherweise auf der Basis der Forschung erlangt werden.

Für Fragen stehen wir jederzeit gerne zur Verfügung.

Dr. rer. nat. Sebastian Eck
Dipl.-Bioinformatiker
(Studienleitung)

Dr. med. Sandra Dölken
Fachärztin für Humangenetik
(stellv. Studienleitung)