

Informatieformulier

voor het genetisch onderzoek “Ontrafeling van de genetische basis van congenitale cardiopathieën”

Volwassenen – ouder/wettelijke vertegenwoordiger van een minderjarige – ouder/wettelijke vertegenwoordiger van een persoon die geen zelfstandige beslissing kan nemen

CENTRUM MEDISCHE GENETICA UZ GENT

Geachte heer, mevrouw

Bij u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt werd een **aangeboren hartaandoening** vastgesteld. Zoals we met u besproken hebben kunnen aangeboren hartaandoeningen te wijten zijn aan een fout in het genetisch materiaal. Deze fout in het genetisch materiaal kan in alle cellen van het lichaam aanwezig zijn (dit noemen we een ‘kiembaandefect of kiembaanmutatie’) of enkel in het hart en/of de grote bloedvaten zelf (dit noemen we een ‘somatisch’ defect of somatische mutatie).

Het genetisch materiaal van de mens is verdeeld over 23 paar chromosomen. Deze chromosomen worden gevormd uit DNA, een lange opeenvolging van vier verschillende basissteentjes die we met een letter (A, T, G, of C) benoemen. De opeenvolging van deze ‘letters’ vormt de erfelijke informatie.

Elke persoon heeft ongeveer 25.000 verschillende genen, verdeeld over de 23 paar chromosomen. Een gen bestaat uit afwisselend stukjes coderend DNA (exonen) dat en stukjes niet-coderend materiaal. Het coderend DNA van elk gen bevat de informatie voor een kenmerk.

Tussen de genen liggen grote hoeveelheden niet-coderend materiaal. Niet coderend DNA kan mogelijk wel mee bepalen waar, wanneer en in welke mate een bepaald erfelijk kenmerk in het lichaam tot uiting komt. Van een groot deel van ons erfelijk materiaal is op dit moment de functie nog niet (volledig) gekend.

Genetische aandoeningen ontstaan door fouten in de samenstelling van de genen.

Een mogelijke fout is een afwijking aan de chromosomen: een teveel of tekort van een geheel chromosoom of een gedeelte van een chromosoom. De meeste genetische aandoeningen ontstaan echter door een fout in de letters van een gen.

De gangbare genetische testen beperken zich tot de analyse van afwijkingen van de chromosomen en tot het bepalen van de volgorde (sequentie) van de letters van een beperkt aantal genen (gerichte gen-analyse). Voor de gerichte gen-analyse worden de DNA-sequenties van het beperkt aantal genen één na één geanalyseerd, wat een erg tijdrovend en duur proces is.

Tot op heden bleek het met deze tests niet mogelijk om de genetische fout te achterhalen die de aangeboren hartafwijking bij u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt veroorzaakt.

Diagnostiek met behulp van nieuwe technieken om genetische fouten op te sporen.

De voorbije jaren zijn nieuwe technieken ontwikkeld die toelaten om in één enkele test de lettervolgorde (DNA-sequentie) te bepalen van heel veel en zelfs alle genen tegelijk. De eerste ervaring leert dat met deze technieken in een belangrijk percentage van de personen met een genetische aandoening de oorzakelijke genetische fout kan aangetoond worden. De technologie is op dit moment nog pril en wordt nog niet frequent in diagnostische context toegepast. Ook voor aangeboren hartaandoeningen is deze techniek nog niet uitgebreid geëvalueerd.



Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

Met **exoomsequenering** wordt het bepalen van de DNA-sequentie beperkt tot het bepalen van de DNA-sequentie van het exoom, dit is de DNA-sequentie van de coderende stukken – exonen – van alle genen.

We menen dat met deze nieuwe techniek een goede kans bestaat om de genetische oorzaak te achterhalen van de aandoening bij u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt. Het identificeren van de genetische oorzaak voor deze aandoening kan belangrijk zijn voor uzelf/uw kind, uw familie en andere personen met dezelfde aandoening.

Verloop van de studie

Bij patiënten met een onverklaard aangeboren hartdefect waarvoor een hartoperatie moet gebeuren, wordt een bloedstaal afgenomen (ongeveer 1 ml, dit kan eventueel tijdens de hartoperatie afgenomen worden zodat een bijkomende bloedprik kan vermeden worden). Tijdens de hartoperatie wordt ook een klein stukje weefsel van het hartdefect afgenomen voor DNA-bereiding. Het betreft hier steeds weefsel dat weggenomen wordt in het kader van de hartafwijking, m.a.w. er wordt géén extra weefsel afgenomen. Tevens wordt in het kader van deze studie ook een kleine huidbioptie op de chirurgische huidinsnede genomen om een fibroblastencultuur aan te leggen. Van beide ouders van de patiënt wordt eveneens een bloedstaal (3 ml) afgenomen.

Van het coderende DNA van alle genen (het exoom) van het hartweefsel-DNA van de patiënt wordt de lettercode bepaald (exoomsequenering). Deze lettercode wordt vergeleken met de lettercode van het exoom van het DNA uit bloed van beide ouders. De analyse van de gegevens spitst zich toe op het uitfilteren van varianten die bij de patiënt wel, maar bij de ouders niet gevonden worden. Vervolgens wordt m.b.v. het DNA van de patiënt uit het bloedstaal of de fibroblastencultuur nagegaan of deze varianten nieuw bij de patiënt ontstaan zijn (*de novo* kiembaanmutatie), dan wel enkel in hart en bloedvaten voorkomen (somatische mutatie).

Beperkingen en risico's van dit onderzoek

1. Een potentieel probleem bij het toepassen van dergelijke genetische analyses is de 'toevallige bevinding' (*incidental findings*), met name het vinden van een genetische verandering die niets met het aangeboren hartdefect te maken heeft, maar die wel kan wijzen op een verhoogd risico om een andere aandoening te ontwikkelen. Bij een doorgedreven analyse van alle varianten wordt dit risico op toevallige bevindingen kleiner dan 1% ingeschat. In deze studie is het risico verder verkleind doordat de analysesoftware zich zal toespitsen op de identificatie van nieuw ontstane veranderingen die in het hartweefsel bij u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt aanwezig zijn en die niet bij één van de ouders teruggevonden worden. Ondanks alle voorzorgen kan het risico op toevallige bevindingen nooit tot nul herleid worden. Daarom zullen alle (ouders van) patiënten hieromtrent door een klinisch geneticus geïnformeerd worden.
2. Indien toch een toevallige bevinding vastgesteld wordt die wijst op een risico om een aandoening te ontwikkelen waarvoor een specifieke opvolging, preventie of interventie mogelijk is of die belangrijk kan zijn in het kader van reproductieve opties, zullen we dit met u bespreken.
3. Uiterst zeldzaam kunnen aandoeningen vastgesteld worden die de levenskwaliteit en -duur kunnen beïnvloeden en waarvoor volgens de huidige kennis van de geneeskunde geen behandeling mogelijk is. U kan op voorhand aangeven of u van dergelijke bevindingen op de hoogte gesteld wil worden.
4. Deze genetische testen zijn niet bedoeld om alle mogelijke genetische fouten bij u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt, op te sporen. Met andere woorden: deze analyse vervangt genetische tests die in de toekomst zouden aangewezen zijn, niet.
5. De interpretatie van de resultaten is niet steeds eenvoudig. De samenstelling van het erfelijk materiaal vertoont sterke verschillen van persoon tot persoon. Dit maakt dat we allen verschillend zijn van elkaar. Daarom is het niet altijd duidelijk of een bepaalde afwijking een verklaring kan zijn voor de aandoening dan wel een variant is zonder verdere betekenis voor de aandoening. Soms kan het aangewezen zijn om verder functioneel onderzoek te verrichten om meer duidelijkheid te scheppen rond de oorzakelijkheid tussen een bepaalde variant en de hartafwijkingen. In sommige gevallen dient hiervoor een nieuw bloed-of weefselstaal afgenomen te worden. Dit zal dan met u besproken worden en er zal hiervoor opnieuw uw toestemming gevraagd worden.
6. Bij het onderzoek worden vaak variaties gevonden waarvan de betekenis volgens de huidige kennis niet duidelijk of niet relevant is. Bij elke persoon merken we kleine variaties, die tot op heden nooit gezien zijn bij een andere persoon. Zeer veel varianten hebben geen enkel gevolg voor de gezondheid. Behoudens de bepalingen hierboven menen we dat het niet zinvol is om DNA-varianties met u te bespreken wanneer we met de huidige kennis geen verband kunnen leggen met de aandoening waarvoor we de test hebben opgestart.

Wat kan dit onderzoek voor u betekenen?

1. Relevante resultaten van dit onderzoek worden met u besproken tijdens een consultatie bij een klinisch geneticus. Zoals gangbaar zal elk resultaat met klinisch belang bevestigd worden op een tweede staal. Soms kan een nieuwe bloedafname hiervoor aangewezen zijn. Onderzoek is van vele factoren afhankelijk. Daarom kan geen specifieke termijn gegeven worden waarbinnen de resultaten zullen bekend zijn. Klassiek duurt dit maanden, soms jaren.
2. Het is mogelijk dat het onderzoek geen oorzaak voor de aandoening aantoont. U kan in dit geval toestemming geven om het DNA-staal en de bekomen DNA-sequenties te bewaren in een beveiligde databank zodat dit eventueel bij nieuwe onderzoeksinitiatieven opnieuw kan geanalyseerd worden met als enig doel de genetische oorzaak van de hartafwijking te achterhalen. Indien dit relevante informatie oplevert, zal u daarover geïnformeerd worden.
3. Stalen worden echter niet steeds automatisch mee genomen in verder onderzoek, ook al hebt u hiervoor toestemming gegeven. U kan steeds informeren naar de stand van zaken en of verdere analyses op onderzoeks- of diagnostische basis mogelijk zijn.

Confidentialiteit en bijkomend gebruik van het DNA, sequentiegegevens of medische gegevens

1. Erfelijk materiaal is uniek, dit betekent aan een unieke persoon gebonden. Dit betekent dat genetisch materiaal dat gekend is via genetisch onderzoek terug gekoppeld kan worden naar een persoon (daarom gebruiken gerechtelijke instanties soms DNA-analyses). Het hier bekomen materiaal wordt enkel voor medische doeleinden gebruikt worden en is beschermd door het klassieke medische beroepsgeheim. Wij waken er sterk over dat de gegevens confidentieel behandeld worden. Enkel de behandelende arts is op de hoogte is van het verband tussen het materiaal en de naam van de patiënt: dit noemen wij een staal coderen. De arts dient op de hoogte te zijn van deze codering, anders kan hij/zij de patiënt niet meer contacteren eens de resultaten er zijn. De identiteit van uzelf of van de patiënt die u vertegenwoordigt, wordt dus op geen enkel moment kenbaar gemaakt wordt aan de personen die het onderzoek uitvoeren.
2. Omwille van de veelheid aan variaties in het genetisch materiaal is het belangrijk dat bekomen DNA-sequenties van de persoon die onderzocht wordt ook steeds met de DNA-sequenties van andere patiënten kunnen vergeleken worden. Daarom worden alle verkregen DNA-sequenties bewaard in een beveiligde databank die door onderzoekers kan geraadpleegd worden. Ook uw DNA-sequentie wensen we geanonimiseerd in deze beschermde databank te bewaren. U kan er echter voor kiezen dat de gegenereerde data na afloop van het onderzoek vernietigd worden en niet in deze databank bewaard worden.
3. Genetische analyses gebeuren vaak in samenwerking met andere genetische centra. Daarom kan een uitwisseling gebeuren van DNA-stalen en gegevens, doch enkel en alleen binnen de context van de vraagstelling (in dit geval het voorkomen van een aangeboren hartafwijking) en steeds geanonimiseerd.

Hoe wordt DNA verkregen?

Het DNA-onderzoek gebeurt routinematig op DNA dat geïsoleerd wordt uit bloed. Indien er geen DNA meer beschikbaar is van vroegere tests is het nodig om een nieuwe bloedafname te verrichten. Dit houdt voor u geen extra kost in. DNA kan ook geïsoleerd worden uit andere lichaamsweefsels zoals huidcellen (fibroblasten), spierweefsel e.d... Specifiek voor deze studie is dat ook DNA nodig is dat afkomstig is uit weefsel van het hart en/of de grote bloedvaten. Dit weefsel zal enkel weggenomen worden op het ogenblik van de hartoperatie en het betreft enkel weefsel dat sowieso omwille van de hartafwijking weggenomen wordt. Er wordt nooit extra materiaal van hart en bloedvaten weggenomen.

Toestemming voor dit onderzoek.

- 1 Indien u toestemt tot dit onderzoek zal u gevraagd worden om een toestemmingformulier te ondertekenen. U bent uiteraard vrij om dit onderzoek niet te laten uitvoeren. Dit zal op geen enkele manier de medische zorg beïnvloeden. U bent ook vrij om op het even welk ogenblik in de toekomst te beslissen om deze onderzoek stop te zetten. Dan zullen geen nieuwe gegevens meer gegenereerd worden op basis van het DNA-staal of de DNA-sequentie.
- 2 Kinderen vanaf 12 jaar kunnen zelf mee instemmen met onderzoek. Wij bezorgen hen een informatiebrochure in eenvoudige bewoordingen en ze krijgen de gelegenheid om via hun handtekening hun instemming te geven. Wanneer de studie nog loopt of wanneer stalen nog gebruikt worden voor onderzoek zullen minderjarigen die de leeftijd van 18 jaar bereiken, gecontacteerd worden. Er zal hen gevraagd worden of zij akkoord zijn met de toestemming zoals deze ondertekend werd door hun ouders.
- 3 U maakt gebruik van minimaal 48 uur bedenktijd vooraleer u met deze test instemt.
- 4 Dit onderzoek is uiteraard volledig kosteloos voor u.
- 5 De studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u/uw kind/de persoon die u vertegenwoordigt zich door de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek aangezet te voelen tot deelname aan deze studie.
- 6 In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.
- 7 De onderzoeker voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan de studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar.

Meer informatie?

Voor eventuele verdere vragen kan u contact opnemen met Prof. dr. Bert Callewaert - Centrum Medische Genetica van het Universitair Ziekenhuis Gent. Of met uw behandelende (kinder)cardioloog, UZ Gent.

Naam van de arts die u informatie verschaftte :

Contact

Secretariaat Centrum Medische Genetica: tel. 09/332 36 03.