

Studieninformation für Sorgeberechtigte

„Prädikative Bewertung der klinischen Verlaufsformen von nicht-muskulären Aktinopathien“

Bei Ihrem Kind (bzw. der von Ihnen betreuten Person) wurde eine genetische Veränderung (Mutation) entweder im Gen *ACTB* oder *ACTG1* festgestellt. Klinisch liegt eine nicht-muskuläre Aktinopathie (NMA) vor. Es kann sich hierbei um das Baraitser-Winter-Cerebrofrontofaziale Syndrom (BWCFF), eine *ACTB*-assoziierte Entwicklungsstörung, eine *ACTG1*-assoziierte Schwerhörigkeit oder Augenkolobom bzw. eine andere *ACTB*- oder *ACTG1*-assoziierte Erkrankung handeln. Jegliche Erkrankung des NMA-Spektrums ist sehr selten. Bisher wurden nur wenige Patient:innen weltweit beschrieben. Der genaue Krankheitsmechanismus ist bisher unbekannt und es wurden noch keine spezifischen Therapieansätze entwickelt. Bisher ist ungeklärt, warum einige *ACTB*- bzw. *ACTG1*-Mutationen zu multiplen Beschwerden im Rahmen von BWCFF führen und andere nicht.

Wir sind bemüht, unter Anwendung verschiedener molekularbiologischer, biochemischer und biophysikalischer Analyseverfahren bisher unbekannte Krankheitsmechanismen der *ACTB*- und *ACTG1*-Mutationen aufzuklären. Dafür untersuchen wir die Konsequenzen einer genetischen Veränderung für die verschiedenen Prozesse in den Patientenzellen. Ein Fernziel ist die Entwicklung spezifischer Behandlungsstrategien.

Weitere Ziele unserer Forschung sind, den klinischen Verlauf von BWCFF und nicht-BWCFF *ACTB/ACTG1*-assoziierten Erkrankungen näher zu charakterisieren, spätere Komplikationen zu erkennen und eine entsprechende Vorsorge für jedes Lebensalter zu entwickeln.

Vor der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie sind folgende Informationen zu berücksichtigen:

Teilnahmebedingungen

Das Einschlusskriterium ist das Vorliegen einer genetischen Veränderung in einem der beiden Gene *ACTB* oder *ACTG1* bei Ihrem Kind bzw. der von Ihnen betreuten Person.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Ihre Absage wird keinen Einfluss auf die weitere ärztliche Behandlung des Kindes (bzw. der von Ihnen betreuten Person) haben. Weiterhin besteht jederzeit die Möglichkeit die Teilnahme an dieser Studie ohne Angabe von Gründen zu widerrufen. Die Widerrufsbedingungen sind unten aufgeführt.

Wenn Ihr (bzw. das von Ihnen betreute) Kind bei Volljährigkeit die Einwilligungsfähigkeit erreicht, bitten wir um Rückmeldung, damit sie/er über die Studienteilnahme erneut selbst entscheiden kann.

Ablauf der Studie

Wir werden Ihrem Kind bzw. der von Ihnen betreuten Person einmalig zwei Blutproben (ein Vorgang mit Entnahme von jeweils 5 ml Heparin- und EDTA-Blut) sowie eine Hautstanze (Ø 3 mm) entnehmen. Die Blutentnahme wird an eine andere ohnehin notwendige Blutentnahme gekoppelt. **Das prinzipielle Einverständnis Ihres Kindes bzw. der von Ihnen betreuten Person ist die wichtigste Voraussetzung für die Probenentnahme.**

Im Rahmen der Studie werden folgende klinische Daten dokumentiert: Familienanamnese, Angaben über Schwangerschaftsverlauf und Geburt, Geburtsmaße, Verlauf der ersten Lebensmonate insbesondere neurologische Komplikationen sowie operative Eingriffe, Entwicklungsverlauf (Erreichen der Meilensteine, vorliegende Ergebnisse der Entwicklungsdiagnostik, IQ-Test), weitere ärztliche Vorbefunde, vorliegende cMRT-Aufnahmen, Epilepsie-Anamnese (falls zutreffend), vorliegende Laborbefunde.

Zusätzlich werden wir Fotoaufnahmen machen, die auf den gesicherten Servern des Instituts für Humangenetik der MHH gespeichert werden. Sollte keine persönliche Vorstellung im Institut für Humangenetik der MHH erfolgen, werden wir Sie um die Zusendung einiger privater Fotoaufnahmen bitten. In einigen Fällen wird es notwendig sein, dass die Fotoaufnahmen bei der Veröffentlichung der Studienergebnisse verwendet werden. **Die Gesichtsaufnahmen sind wiedererkennbar und deren Veröffentlichung stellt ein Vertraulichkeitsrisiko dar.**

Im folgenden Einwilligungsfeld teilen Sie uns mit, ob Sie in die Veröffentlichung von wiedererkennbaren Fotoaufnahmen einwilligen.

Um den klinischen Verlauf zu verfolgen, werden wir in größeren Abständen mit Ihnen in Kontakt treten. Die Kontaktaufnahme kann in jeder beliebigen Form entsprechend Ihren Wünschen erfolgen (persönlich in unserer Sprechstunde, telefonisch, Videokonferenz, Post).

Umgang mit den Proben und Ergebnissen

Die entnommenen Blutproben und die Hautstanze werden pseudonymisiert gekennzeichnet. Überschüssiges Untersuchungsmaterial bewahren wir zum Zwecke der Nachprüfbarkeit unserer Ergebnisse sowie für spätere Analysen zur Charakterisierung der NMA-Erkrankung innerhalb dieser Studie auf. Die Proben werden mindestens 10 Jahre und prinzipiell zeitlich unbegrenzt aufbewahrt.

Aus der Hautbiopsie werden Bindegewebszellkulturen, sogenannte Fibroblasten-Zellkulturen, etabliert, die im Labor zu induzierten pluripotenten Stammzellen zurückprogrammiert werden. „Pluripotent“ bedeutet, dass jede beliebige andere Zelle ausgehend von dieser Stammzelle gebildet werden kann. Aus diesem Grund sind induzierte pluripotente Stammzellen für die Erforschung von Krankheiten in der klinischen Forschung sehr wertvoll.

Für die Reprogrammierung werden die Fibroblasten in pseudonymisierter Form zur Verfügung gestellt. Eine Rückverfolgung auf eine bestimmte Person ist dadurch beinahe ausgeschlossen, da keine personenbezogenen Daten übergeben werden.

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass sobald aus den gespendeten Fibroblasten Stammzellen hergestellt wurden, nur noch eine Vernichtung der Bindegewebszellen, die nicht für die Herstellung der Stammzellen benötigt wurden, im Falle eines Widerrufs möglich ist. Diese Zellen werden auf Ihren Wunsch hin vollständig vernichtet. Ihrem Wunsch bezüglich der nicht für die Herstellung der Stammzellen verwendeten Fibroblasten kann allerdings nur insoweit nachgekommen werden, dass die Identitätsprüfung (das heißt der Nachweis, dass die Stammzellen aus der Hautbiopsie Ihres Kindes bzw. der von Ihnen betreuten Person hergestellt wurde) stets möglich bleibt.

Sie können jedoch nicht verlangen, dass die aus den Fibroblasten hergestellten Stammzellen vernichtet werden.

Nicht mehr benötigte Daten werden auf Ihren Wunsch hin gelöscht oder in anonymisierter Form weiterverwendet. Es besteht nicht mehr die Möglichkeit, Daten aus bereits durchgeführten Analysen zu entfernen.

Im Rahmen dieser Studie erfolgt dann eine Charakterisierung der Zellkulturen hinsichtlich der Veränderung ihrer biologischen, molekularbiologischen, biochemischen und biophysikalischen Eigenschaften aufgrund des Vorhandenseins der Mutationen. Die erhobenen Forschungsdaten werden mit dem klinischen Befund korreliert mit dem Ziel, therapeutische Ansätze für diese seltenen Erbkrankheiten zu entwickeln. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse in renommierten Fachzeitschriften und eine Vorstellung auf Fachkonferenzen erfolgt anonymisiert.

Die entnommenen Blutproben werden asserviert. Sollten sich im Verlauf dieser Studie veränderte Aktivitäten oder Funktionen der Aktinproteine in den Zellen zeigen, die nicht mit den übrigen erhobenen Daten korreliert werden können, möchten wir die Aktine erneut sequenzieren, um die Mutation zu überprüfen. Wir möchten in diesem Zusammenhang klar hervorheben, dass keine gesundheitsrelevanten Zusatzbefunde erhoben werden und keine genomweite Sequenzierung mit den Proben erfolgen wird.

Wir gehen nicht davon aus, dass sich aufgrund der im Forschungsrahmen erhobenen Ergebnisse unmittelbare Konsequenzen hinsichtlich Diagnosestellung und Therapie für Studienteilnehmende ergeben. Wenn dies jedoch der Fall sein sollte, werden diese Ergebnisse den Patient:innen und deren Familien im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt.

Auf Anfrage erläutern wir Ihnen gerne auch die Gesamtergebnisse der Studie.

Finanzielle Vorteile und Versicherung

Die Teilnahme an der Studie ist Ihr Kind bzw. die von Ihnen betreute Person kostenlos. Für die Überlassung der Blut- bzw. Hautproben wird kein Entgelt gezahlt. Ihrerseits bestehen keinerlei Ansprüche auf Vergütung, Tantieme oder eine sonstige Beteiligung an finanziellen Vorteilen und Gewinnen, die möglicherweise auf der Basis der Forschung mit Blut- bzw. Gewebeproben Ihres Kindes (bzw. der von Ihnen betreuten Person) erlangt werden.

Wir weisen darauf hin, dass keine Wegeversicherung besteht.

Datenschutz

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Name, Geburtsdatum, Kontaktadresse) pseudonymisiert und anschließend separat von den klinischen Informationen elektronisch gespeichert. Das bedeutet, dass die Daten durch eine 5-stellige Nummer (Pseudonym) ersetzt werden, die keinerlei Merkmale enthält, welche Unbefugten eine Identifizierung des Studienteilnehmers ermöglichen könnte. Alle Proben und sonstige Materialien des Probanden werden in dieser pseudonymisierten Form bearbeitet.

Im Gegensatz zur Anonymisierung ist bei der Pseudonymisierung eine Rückverfolgung, d.h. eine Zusammenführung von Person und Daten, prinzipiell denkbar, aber ohne Kenntnis eines bestimmten Zuordnungsschlüssels und ohne Zugangsberechtigung zu den entsprechend gesicherten Servern des Institutes für Humangenetik der MHH nicht möglich. Daher hat nur ein enger Personenkreis Einblick in die gespeicherten Daten. Diese Personen sind gemäß dem Bundesdatenschutzgesetz unterwiesen und zur Verschwiegenheit und zur Wahrung des Datengeheimnisses verpflichtet worden. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. In dieser Studie werden die Daten pseudonymisiert und nicht anonymisiert, da bei Forschungsstudien dieser Art eine Rücksprache mit den Patient:innen erforderlich sein kann, z.B. um bestimmte Details zur Erkrankung nachzufragen oder um Material, das nicht zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie abgenommen wird, sondern zu einem anderen Zeitpunkt von dem/r Hausärzt:in zugesandt wird, der jeweiligen Person korrekt zuzuordnen zu können. Die Unterrichtung der betreuenden Ärzt:innen über die Studienergebnisse bedarf Ihrer ausdrücklichen Einwilligung.

Experimentelle Daten werden vertraulich gemäß den allgemeinen datenschutzrechtlichen Bestimmungen und aller nationaler Regularien gehandhabt und lokal in einem Langzeitarchiv gespeichert. Dort werden sie durch regelmäßige Backups und einen passwortgeschützten Zugang

gesichert. Die Rohdaten werden für mindestens zehn Jahre archiviert. Diese Daten können für potenzielle Folgeprojekte wiederverwendet werden.

Eine Veröffentlichung in einer Fachzeitschrift erfolgt anonymisiert, ohne Nennung der personenbezogenen Daten und ohne Möglichkeit einer Rückverfolgung der personenbezogenen Daten für Außenstehende. Bitte beachten Sie, bei Veröffentlichung der Gesichtsaufnahmen eine Wiedererkennung der Person nicht ausgeschlossen werden kann.

Nutzen der Studie

Sie werden ausführlich über das BWCF-Syndrom und andere nicht-muskuläre Aktinopathien informiert.

Die Gene *ACTB* und *ACTG1* werden in jeder Körperzelle exprimiert. Es handelt sich um zwei Eiweiße, die unverzichtbar für viele Zellfunktionen sind. Obwohl die Rolle dieser zwei Eiweiße in mehreren biologischen Prozessen, von der embryonalen Entwicklung bis zum Abbau der Nervenzellen und Krebsmetastasierung, diskutiert wird, liegen noch keine ausreichenden Informationen über die Funktionen einzelner Aktin-Formen in Säugerzellen (inklusive Menschenzellen) vor.

Die Untersuchung der patienteneigenen Zellen mit verschiedenen Mutationen in den Aktin-Genen bietet eine einmalige Gelegenheit, die durch Aktin gesteuerten Prozesse zu verstehen.

Unsere Vorarbeiten sprechen dafür, dass eine strenge Korrelation zwischen den Veränderungen in einzelnen Zellen und dem Schweregrad der Erkrankung vorliegt. Diese Hypothese soll im Rahmen der Studie überprüft werden. Zu erwarten ist, dass die Analyse der Zellkultur eine genaue Aussage über die individuelle Prognose erlaubt. Zusätzlich wird der klinische Verlauf dokumentiert. Somit wird die genaue Symptomatik im Erwachsenenalter aufgeklärt, insbesondere im Hinblick auf das möglicherweise erhöhte Risiko für Blutkrebs. Es ist zu erwarten, dass durch die Studie eine Aktualisierung der Betreuungsmaßnahmen erfolgt bzw. eine genaue Vorsorge erarbeitet wird, die bei den teilnehmenden Patient:innen sofort umgesetzt werden kann.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit andere Familien, die Kinder mit der gleichen Erkrankung haben, kennenzulernen. Bitte teilen Sie uns mit, ob Sie an einer solchen Kontaktaufnahme interessiert sind.

Bei Notwendigkeit werden zusätzliche Gutachten zur Vorlage bei den Krankenkassen erstellt, falls Fragen bezüglich der Kostenübernahme für die Betreuungsmaßnahmen entstehen sollten.

Potenzielle Risiken

Probenentnahme. Für die Analysen werden einmalig zwei Blutproben (5-10ml) und eine Hautprobe (Ø 3 mm) von Ihrem Kind bzw. der von Ihnen betreuten Person benötigt.

Dadurch, dass die Blutentnahme mit einer anderen notwendigen Blutentnahme gekoppelt wird, ist mit keinen zusätzlichen Risiken zu rechnen.

Bei einer kleinen Hautbiopsie (Ø 3 mm) kann es in sehr seltenen Fällen zur Verletzung eines Nervs oder eines Blutgefäßes oder zu einer Infektion kommen. Bei einer Hautstanze entsteht eine Narbe, die in sehr seltenen Fällen bei schlechter Wundheilung überschießend sein kann.

Widerruf der Einwilligung

Wenn Sie die Studienteilnahme Ihres Kindes (bzw. der von Ihnen betreuten Person) beenden möchten, bitten wir Sie, uns über Ihre Entscheidung zu informieren. Die Mitteilung kann telefonisch, postalisch oder auch per Email erfolgen.

Für die Beantwortung Ihrer Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gern zur Verfügung.

KONTAKT

Prof. Dr. med. Nataliya Di Donato

Medizinische Hochschule Hannover
Institut für Humangenetik, OE6300
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Telefon: 0511 532-36580

E-Mail: DiDonato.office@mh-hannover.de

Hiermit werden Sie über Ihre in der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff.DS-GVO):

Rechtsgrundlage:

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei medizinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie die Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und die Leitlinie für gute klinische Praxis.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff.DS-GVO):

Recht auf Auskunft:

Sie haben das Recht auf Auskunft über die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. anonymisiert oder pseudonymisiert an Dritte übermittelt werden (Aushändigung einer kostenfreien Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

Recht auf Berichtigung:

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

Recht auf Löschung:

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung:

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen. Das heißt, die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich bitte hierzu an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO). Im Falle der Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung werden zudem all jene benachrichtigt, die Ihre anonymisierten/ pseudonymisierten Daten erhalten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

Recht auf Datenübertragbarkeit:

Sie haben das Recht, die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die Sie den Verantwortlichen für die Studie bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

Widerspruchsrecht:

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Artikel 21 DS-GVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung:

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen Studie genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7 Abs. 3 DSGVO).

Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“):

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DS-GVO).

Möchten Sie eines der Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums.

Außerdem haben Sie das Recht Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörden einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).

KONTAKTE DATENSCHUTZ

Datenschutzbeauftragter der MHH

Medizinische Hochschule Hannover
OE 0007
Behördlicher Datenschutzbeauftragter
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
E-Mail: Datenschutz@mh-hannover.de

Wenn Sie von Ihrem Recht auf Auskunft nach Art. 15 DSGVO als Patient der MHH machen wollen, wenden Sie sich bitte an PatientendatenanfragenDSGVO@mh-hannover.de

Datenschutz-Aufsichtsbehörde:

Landesbeauftragte für den Datenschutz Niedersachsen (LfD)

Prinzenstraße 5, 30159 Hannover
Postfach 221, 30002 Hannover
E-Mail: poststelle@fd.niedersachsen.de