

Aanvraag- en toestemmingsformulier

Aanvullend invasief prenataal genetisch onderzoek - uitgebreid DNA-onderzoek (genpanel-analyse)

INDICATIE / KLINISCHE INFORMATIE:

Resultaat eerder genetisch onderzoek (bv. moleculaire karyotypering, NIPT,...):

KLINISCH GENETICUS:

OVERZICHT GENETISCHE ONDERZOEKEN

MULTEPELE FOETALE MALFORMATIES

- Multipele Congenitale Anomalieën (MCA) genpanel

AFWIJKENDE GROEI / BOTAANDOENINGEN

- Skeletdysplasie genpanel

BLOEDVATEN, CILIA, HARTAANDOENINGEN

- Ciliopathie genpanel
 Congenitale structurele hartafwijkingen (CHD) genpanel

NIERAANDOENINGEN

- Nefropathie genpanel

NEUROLOGISCHE EN NEUROMUSCULAIRE AANDOENINGEN

- Leukodystrofie & Leuko-encefalopathie genpanel
 Neuromusculaire dystrofie genpanel
 Neurodegeneratie met ijzerstapeling in de hersenen (NBIA) genpanel

ANDERE

- Heterotaxie/Primaire Ciliaire Dyskinesie genpanel
 Disorders of sex development (DSD) genpanel

Zie overzicht van de genen op <https://www.cmgg.be/nl/zorgverlener/labguide/constitutieel-genetische-aandoeningen>

* Wanneer géén causale DNA-variant geïdentificeerd werd via de screening van de ziektegebonden genpanels kan een analyse van het Mendeloom genpanel aangevraagd worden. Deze nieuwe aanvraag moet overlegd worden met een klinisch geneticus en herevaluatie van de zwangerschap wordt sterk aangeraden. Dit betekent een extra doorlooptijd van 2 à 3 weken.

Aanvraag- en toestemmingsformulier

Aanvullend invasief prenataal genetisch onderzoek - uitgebreid DNA-onderzoek (genpanel-analyse)

GEÏNFORMEERDE TOESTEMMING EXOOM- EN GENOOMSEQUENTIEBEPALING

ACHTERGROND

Het genetisch (erfelijk) materiaal of DNA is een lange ketting (sequentie) van vier basisstenen (nucleotiden) die we met een letter benoemen (A, T, G of C). Sommige stukken van het DNA bevatten de informatie of code die onze cellen nodig hebben om eiwitten aan te maken. Eiwitten zijn belangrijke bouwstenen van ons lichaam en zijn essentieel bij tal van normale lichamelijke processen. De stukken coderend DNA worden 'genen' genoemd. We hebben naar schatting een 20000-tal genen. Elk gen bevat coderende stukken (exonen) en niet-coderende stukken (intronen). De exonen van alle genen samen noemt men het **exoom**. Dit omvat slechts 1 à 2 % van het totale DNA van de mens (**genoom**). Om een wijziging in de DNA-sequentie (**variant**) op te sporen moet men de DNA-sequentie uitlezen of **sequenceren**.

GENETISCH ONDERZOEK

Een genetische test wordt gericht uitgevoerd om te zoeken naar de ziekteveroorzakende of zogenaamde pathogene variant(en) die een verklaring kan (kunnen) bieden voor een specifieke aandoening. Een genetische test is niet bedoeld om alle mogelijke varianten op te sporen. Veel varianten in het DNA hebben bovendien geen gevolg voor de gezondheid: deze varianten zijn deel van de normale ('goedaardige') genetische variatie binnen de bevolking.

In functie van de aandoening zal geopteerd worden om één gen of een groep van genen te analyseren waarvan eerder al werd aangetoond dat ze een rol kunnen spelen in het ontstaan van deze aandoening.

- **Analyse van één gen:** er gebeurt analyse van één specifiek gen, omdat de klinische presentatie van de aandoening heel duidelijk is en de genetische oorzaak zich hoogstwaarschijnlijk in dit gen zal bevinden. Een voorbeeld is een patiënt met mucoviscidose waarbij het *muco*-gen zal geanalyseerd worden.
- **Genpanel analyse:** er gebeurt analyse van een groep genen of een genpanel. Deze genen zijn allemaal gelinkt met een soortgelijke aandoening. Zo kan het bij een persoon met skeletafwijkingen beter zijn om meerdere genen te onderzoeken omdat de klinische presentatie niet specifiek genoeg is om één bepaalde skeletaandoening voorop te stellen als diagnose.

Wanneer met een genpanel analyse de oorzaak voor de aandoening niet kon worden gevonden of wanneer er weinig geweten is over de oorzaak van de aandoening, kan uitgebreider DNA-onderzoek worden uitgevoerd.

- Analyse van het **Mendelioom:** de DNA-sequentie wordt bepaald van alle genen die op dit ogenblik gekoppeld zijn aan een gekende aandoening.
- Analyse van het **exoom:** de DNA-sequentie van alle genen wordt bepaald, ook van genen waarvan de functie nog ongekend is.
- Analyse van het **genoom:** de DNA-sequentie van het volledige DNA wordt bepaald, dus van zowel exonen als van intronen.

AFNAME STAAL LICHAAMSMATERIAAL

Genetisch onderzoek gebeurt op DNA dat geïsoleerd wordt uit bloed. DNA kan ook geïsoleerd worden uit andere lichaamsweefsels, zoals huidcellen of spierweefsel.

INTERPRETATIE VAN HET RESULTAAT VAN DE GENETISCHE TEST

Als er een variant wordt gevonden die de oorzaak kan zijn van de betreffende aandoening, wordt dit een pathogene of ziekteveroorzakende variant genoemd. De interpretatie van de resultaten is echter niet altijd eenvoudig. Het is soms niet duidelijk of een bepaalde variant pathogeen dan wel goedaardig is. Daarom kan het aangewezen zijn om verder **familieonderzoek** te verrichten en ook het DNA van familieleden (ouders, broers, zussen, grootouders, enz.) te onderzoeken. De bedoeling van familieonderzoek is om te achterhalen of iedereen in de familie met dezelfde aandoening ook dezelfde DNA variant(en) draagt en of familieleden die de aandoening niet hebben de variant(en) niet dragen. In eerste instantie is dit familieonderzoek zinvol bij de ouders. Daarom wordt (uitgebreid) genetisch onderzoek vaak gestart op DNA van het kind én beide ouders ('trio-analyse').

Aanvraag- en toestemmingsformulier

Aanvullend invasief prenataal genetisch onderzoek - uitgebreid DNA-onderzoek (genpanel-analyse)

Soms biedt het genetisch onderzoek geen verklaring voor de betreffende aandoening. Een normaal resultaat sluit de aanwezigheid van een genetische aandoening niet uit. Onze kennis over de oorzaken van erfelijke ziektes neemt continu toe, en het is dus mogelijk dat in de **toekomst** meer geweten zal zijn over de betreffende aandoening.

TOEVALSBEVINDINGEN

Bij exoom- en genoomsequencing is er steeds een reële kans dat een pathogene variant wordt opgepikt die niet aan de basis ligt van het ziektebeeld waarvoor de genetische test werd opgestart, maar wel aanleiding of een verhoogde kans kan geven op een andere specifieke aandoening, nu of in de toekomst. Dit wordt een **toevalsbevinding** genoemd. Wanneer een genpanel geanalyseerd wordt, is de kans op een toevalsbevinding logischerwijze kleiner dan wanneer het Mendeloom of het volledige exoom of genoom geanalyseerd wordt.

De toevalsbevindingen kunnen opgedeeld worden in drie categorieën:

- **Situatie A: Aandoeningen die aanleiding geven tot een ernstig ziektebeeld op jonge leeftijd ('early-onset') en waarvoor een specifieke opvolging, preventie en/of behandeling mogelijk is.**
Dit heeft enkel betrekking op pathogene varianten gevonden tijdens de genetische analyse bij jonge patiënten of in een prenatale context. Een voorbeeld is een stofwisselingsziekte waarvoor een specifiek dieet van bij de geboorte is aangewezen.
→ Dergelijke toevalsbevindingen worden steeds gerapporteerd.
- **Situatie B: Aandoeningen die aanleiding geven tot een ernstig ziektebeeld op latere leeftijd ('late-onset') en waarvoor een specifieke opvolging, preventie en/of behandeling mogelijk is.**
Het betreft onder meer cardiovasculaire aandoeningen (zoals een risico op hartritme stoornissen) of een verhoogd risico op een kanker, zoals een pathogene variant in het gen *BRCA1* die een sterk verhoogd risico geeft op borst- en eierstokkanker.
→ Dergelijke toevalsbevindingen worden steeds gerapporteerd.
- **Situatie C: Aandoeningen die aanleiding geven tot een ernstig ziektebeeld, maar waarvoor tot op heden, met de huidige kennis, geen gerichte klinische opvolging, preventie en/of medische behandeling voorhanden is.**
Dergelijke bevindingen zullen enkel gerapporteerd worden indien dit door een comité van experts van het Centrum voor Medische Genetica van het UZ Gent zinvol geacht wordt voor de gezondheid en het welzijn met betrekking tot opvolgingsadviezen en/of reproductieve opties.
→ Elke persoon heeft de mogelijkheid om te kiezen of hij/zij op de hoogte wenst gebracht te worden van dit soort toevalsbevindingen of niet.
→ Deze optie is niet van toepassing in prenatale context of bij minderjarigen: varianten van situatie C (in geval van 'late-onset') worden in deze gevallen niet gerapporteerd.

Het resultaat van het genetisch onderzoek wordt steeds besproken tijdens een consultatie met een klinisch geneticus.

PSEUDONIMISATIE

Genetische data vallen onder gevoelige informatie binnen de privacywetgeving. Daarom worden de opgeslagen data gekoppeld aan een nummer dat specifiek aan één persoon gekoppeld is. Deze pseudonimisatie maakt het mogelijk om de genetische data te analyseren zonder te weten tot welke persoon deze behoren. Enkel zorgverleners met een behandelrelatie (d.i. een klinische behandelrelatie of personen betrokken bij de diagnostische analyse) kunnen de identiteit van de persoon achterhalen.

Aanvraag- en toestemmingsformulier

Aanvullend invasief prenataal genetisch onderzoek - uitgebreid DNA-onderzoek (genpanel-analyse)

| GEGEVENS PATIËNT | WETTELIJK VERTEGENWOORDIGER |
|-------------------------|-----------------------------|
| Voornaam en naam: _____ | _____ |
| Geboortedatum: _____ | _____ |

Exoom- of genoomonderzoek betreffende de volgende aandoening of vraagstelling:

.....

Ik begrijp het volgende betreffende het genetisch onderzoek bij mijzelf/de persoon die ik vertegenwoordig:

1. Om de oorzaak van de hierboven vermelde aandoening te achterhalen zullen een groot aantal genen onderzocht worden.
 2. Het lichaamsmateriaal wordt enkel voor medische doeleinden gebruikt en alle data bekomen uit dit onderzoek worden beschermd door het medisch beroepsgeheim. De DNA-gegevens worden bewaard in een beveiligde databank.
 3. Omdat genetisch onderzoek vaak in samenwerking gebeurt met andere genetische centra, kunnen, binnen de context van de aandoening of kwaliteitscontrole, DNA-stalen of genetische data uitgewisseld worden met deze centra.
 4. Bij een genetische test bestaat steeds een reële maar zeldzame kans op een toevalsbevinding:
 - DNA-varianten die een ernstige aandoening veroorzaken waarvoor een gerichte opvolging, preventie en/of medische behandeling voorhanden is, zullen gerapporteerd worden.
 - Ernstige late-onset aandoeningen waarvoor tot op heden, met de huidige kennis, geen gerichte opvolging, preventie en/of medische behandeling voorhanden is, worden binnen deze prenatale context niet gerapporteerd.
 5. Gepseudonimiseerde genetische data kunnen intern als controle worden gebruikt en kunnen ook met andere artsen/onderzoeksgroepen worden gedeeld.
 6. Een normaal resultaat sluit een genetische oorzaak niet uit. Ik kan in de toekomst steeds opnieuw contact opnemen om te informeren of er nieuwe inzichten zijn die de resultaten van deze analyse kunnen beïnvloeden.
 7. Ik kan voor alle verdere vragen terecht bij een arts van het Centrum voor Medische Genetica van het UZ Gent (09/332 36 03).
-
8. Als er geen oorzaak wordt gevonden voor de aandoening, kunnen de bekomen data in onderzoeksverband verder worden geanalyseerd om alsnog de oorzaak te proberen vinden. Als dit klinisch relevante informatie oplevert, zal ik uitgenodigd worden om deze resultaten te bespreken.
 - JA: Ik geef toestemming om de data verder te analyseren in onderzoeksverband.
 - NEE: Ik geef geen toestemming om de data verder te analyseren in onderzoeksverband.
 9. De resultaten van dit verder onderzoek kunnen gepseudonimiseerd worden gebruikt in wetenschappelijke studies.
 - JA: Ik geef toestemming om deze resultaten op gepseudonimiseerde wijze te verwerken in wetenschappelijke studies.
 - NEE: Ik geef geen toestemming om deze te verwerken in wetenschappelijke studies.
 10. Ik kan op elk moment beslissen niet meer aan dit onderzoek deel te nemen. Er zullen dan geen nieuwe gegevens meer gegenereerd worden.
 11. Ik heb begrepen dat mijn en/of mijn kind zijn/haar DNA-staal, DNA sequenties of klinische gegevens uitgewisseld kunnen worden met andere genetische centra in het kader van gericht onderzoek bij mijn familieleden.

Aanvraag- en toestemmingsformulier

Aanvullend invasief prenataal genetisch onderzoek - uitgebreid DNA-onderzoek (genpanel-analyse)

Ik beslis, met de verkregen informatie, zonder enige beïnvloeding het genetisch onderzoek te laten uitvoeren.

Naam patiënt _____

Datum afname ____ / ____ / _____

Handtekening patiënt _____

Naam partner: _____

Datum: ____ / ____ / _____

Handtekening partner: _____

Ondergetekende heeft de informatie over genetisch onderzoek in een persoonlijk gesprek en in begrijpbare taal aan de patiënt (en partner) uitgelegd.

Naam zorgverlener _____

Datum afname ____ / ____ / _____

Handtekening zorgverlener _____

In opdracht van verantwoordelijke arts _____

Opgemaakt in twee exemplaren, waarvan er één bestemd is voor de patiënt.