

BIOBANKEN: BOUWSTENEN VOOR TRANSLATIONEEL ONDERZOEK

Drs. Loes LINSEN, Karen HENSEN, Jean-Luc RUMMENS
Klinisch laboratorium
Virga Jesseziekenhuis



Door de opkomst van een meer geïndividualiseerde, patiëntspecifieke geneeskunde is ook de nood aan biobanken toegenomen. Daarnaast is het bewaren van biologisch (patiënten)materiaal in zeer ruime zin ook essentieel voor het toekomstig translationeel onderzoek. De impact van biobankgebaseerd onderzoek zal zich zowel op epidemiologisch, prognostisch, diagnostisch als op therapeutisch vlak uiten. Allerhande staaltypes kunnen aangewend worden als informatiebron en een grote nadruk ligt hierbij op het gestandaardiseerd en kwalitatief verwerken en bewaren van deze stalen. Het resultaat van translationeel onderzoek hangt echter niet alleen af van de staalkwaliteit, maar ook van de hieraan gekoppelde patiëntgegevens en vooral van de kwaliteit van het onderzoeksproject waarvoor de stalen worden gebruikt.

Biobanken in alle vormen en maten

Binnen het biomedisch onderzoek heeft de combinatie van “high throughput” analyses samen met bioinformatica en het ontrafelen van het humane genoom zijn waarde reeds bewezen. Om deze mogelijkheden maximaal te benutten is het belangrijk dat onderzoekers toegang hebben tot grote hoeveelheden hoogkwalitatief materiaal, van zowel zieke als gezonde oorsprong. Dit materiaal kan worden opgeslagen in een biobank en van daaruit beschikbaar gesteld worden voor diverse onderzoeksdoeleinden.

Er bestaan verscheidene types biobanken, vaak afhankelijk van de oorspronkelijke doelstelling van de materiaalverzameling. Zo kan men een onderscheid maken tussen populatiegebaseerde en ziektegerichte biobanken.

Populatie-biobanken verzamelen materiaal van een grote groep mensen om zo retrospectief factoren te identificeren die mogelijk aan de grondslag van een bepaalde ziekte liggen. Een recent voorbeeld hiervan is de UK Biobank, waar bloedstalen van 500 000 personen tussen 40 en 69 jaar oud worden verzameld. De kracht van deze banken wordt geïllustreerd door een studie gebaseerd op materiaal uit de Umeå Medical Biobank in Zweden die de link tussen Humaan Papilloma Virus infectie en de ontwikkeling van baarmoederhalskanker bevestigde.

Ziektegerichte biobanken daarentegen concentreren zich op de verzameling van materiaal van patiënten met een welbepaalde aandoening en eventueel gerelateerde aandoeningen als controle

materiaal. Deze biobanken kunnen projectgedreven zijn, waarbij gedurende een bepaalde periode en van een vooraf bepaald aantal patiënten lichaamsmateriaal wordt verzameld, dat goed gedocumenteerd is met patiëntgegevens. De patiënt wordt eveneens intensief gevolgd om de overeenkomstige follow-up data te collecteren. Eventueel kan er een koppeling worden gemaakt tussen de biobankstalen en het laboratorium informatie management systeem (LIMS) of een persoonsregister zoals een kankerregister om de nodige gegevens te verkrijgen.

Daarnaast bestaan ook de systematische, ziektegerichte biobanken, waarbij beschikbaar residuair materiaal wordt verzameld en opgeslagen zonder specifieke doelstelling op het moment van verzameling. Aldus wordt waardevolle tijd uitgespaard om nadien biomedisch onderzoek te kunnen opstarten. De nodige patiëntgegevens kunnen in dit laatste geval retrospectief worden opgevraagd, hoewel deze benadering geen garantie geeft op volledigheid van de nodige gegevens. Daarnaast kan deze omslachtige opzoekingstaak worden vermeden mits een goede voorbereiding en betrokkenheid van de geïnteresseerde artsen en onderzoekers voor de aanvang van de collectie.

Momenteel is er de tendens om klinische staalverzamelingen van verschillende instituten te bundelen in een grootschalige “virtuele” biobank, waarbij de staalinformatie centraal toegankelijk is via 1 databank, maar de fysieke staalopslag onder voogdij van het deelnemend centrum blijft. Deze initiatieven hopen aldus de zoektocht voor artsen en onderzoekers naar het nodige materiaal voor

hun studie te vereenvoudigen en daarmee het biomedisch onderzoek te versnellen.

Mooie voorbeelden hiervan zijn het Europese Tubafrost voor tumorweefselverzamelingen of het Nederlandse Parelnoer Initiatief, een samenwerking van de 8 universitaire medische centra met als doel de harmonisatie van staal- en gegevensverzameling voor 8 kernziektebeelden.

Naast biobanken bestaan er ook **weefselbanken** waarbij materiaal wordt verzameld en bewaard voor latere therapeutische toepassing (voor het Virga Jesseziekenhuis betreft dit de autologe hematopoietische stamcelbank van het Limburgs Hematologisch Centrum, de autologe sperma- en embryobank van het Fertiliteitcentrum en de botbank). Dit in tegenstelling tot de biobanken waarbij het verzamelde materiaal nooit voor humane toediening wordt gebruikt.

De definitie van een biobank beperkt zich echter niet tot de activiteit van verzameling, verwerking en bewaring van biospecimens en de gelinkte data, maar staat eveneens voor de hele organisatie en infrastructuur die nodig zijn om de optimale conditie en kwaliteit van de bewaarde stalen te garanderen.

Kwaliteitsvol biobanken: nonsens in is nonsens uit

Het belang van gestandaardiseerd verwerken en opslaan van materiaal kan niet genoeg benadrukt worden. Dit wordt bijvoorbeeld aangetoond door de resultaten van een diagnostisch validatie-experiment voor prostaatkanker waarbij het verschil in de waargenomen profielen afhankelijk was van het verzamelmoment van het serumstaal (voor of na 1996) en niet veroorzaakt werd door de ziektestatus van de patiënt. Bij herhaling van het experiment met materiaal waarin deze bias niet aanwezig was, kon het discriminerend vermogen van de test tussen kanker en niet-kanker specimens niet worden bevestigd.

Deze nood aan harmonisatie in biobanken heeft zich vertaald in de publicatie van

verscheidene internationale richtlijnen bijvoorbeeld door het **National Cancer Institute**, de **World Health Organization/International Agency for Research on Cancer** en de **International Society for Biological and Environmental Repositories**. Hierin worden verschillende aanbevelingen beschreven die van toepassing zijn op de biobank in al zijn facetten en betrekking hebben op organisatorische vereisten, algemene en specifieke faciliteiten, infrastructuur en (bio)veiligheidsmaatregelen. Daarnaast behelst dit het opvolgen van de verschillende procedures (standard operating procedures - SOPs), evenals alle data betreffende de staalhistoriek en patiëntgegevens mbv een documentbeheersysteem. De verwerking van de verschillende staaltypes dient te gebeuren volgens gevalideerde procedures die bewaakt worden dmv uitgebreide kwaliteitscontroles.

Tenslotte worden ook richtlijnen gegeven over de verschillende opslagmogelijkheden en de nodige capaciteit, het voorzien van opleiding van de betrokken personeelsleden, evenals voorschriften voor materiaalverzendings en legale/ethische vereisten. Deze standaardisatie van staalverzameling/verwerking en opslagprocedures moet het ontstaan van een intrinsieke bias in (multi-centrische) studies vermijden.

De verzameling van lichaamsmateriaal bevindt zich aan het begin van de keten van translationeel onderzoek. Dit impliceert dat wanneer biobanken bestaan uit stalen die op onvoldoende goede wijze zijn verzameld, verwerkt, bewaard of gedocumenteerd, het eindresultaat van een goed onderbouwd experiment van dezelfde slechte kwaliteit zal zijn, ongeacht de gesofisticeerde technieken of analysemethoden die gekozen werden om het onderzoek uit te voeren.

Multidisciplinaire samenwerking is cruciaal voor een goede collectie

Gezien de weg van een biobankstaal langs meerdere ziekenhuisafdelingen verloopt, dienen de verschillende klinische disciplines vlot

met elkaar samen te werken om uiteindelijk tot een goede biobankcollectie of -verzameling te komen. De eigenlijke staalverzameling gebeurt op de diensten chirurgie en anatomopathologie (voor weefsels), klinische biologie en de betrokken verpleegafdelingen van de actieve collecties (voor bloed, lichaamsvocht, etc.). Deze departementen dienen echter van elkaar en van de onderzoekers van andere disciplines feedback te krijgen over welke stalen dienen verzameld te worden en welke relevante persoonsgegevens hieraan gekoppeld moeten worden. De start van een verzameling moet daarom voorafgegaan worden door zorgvuldige planning om de verschillende wensen en noden van de betrokken partijen te coördineren.

Het is cruciaal dat de biobankactiviteiten gesteund worden door de chirurgische en pathologische teams. Daarom is het essentieel om het verzamelen van lichaamsmateriaal zo non-invasief maar gestandaardiseerd mogelijk in de routine chirurgische en pathologische werkzaamheden te integreren, zodat een maximale medewerking op vrijwillige basis wordt bekomen.

Met welomschreven afspraken voor de kritische punten, kan tevens de staalkwaliteit blijvend gegarandeerd worden. Zo is het bijvoorbeeld vanuit biobankstandpunt elementair dat de warme ischamietijd van weefsels voor invriezen beperkt wordt tot 30 minuten, terwijl het minder belangrijk is of het weefsel op een kurkje of in vriesmedium wordt geplaatst vooraleer het materiaal wordt ingevroren.

De dienst pathologie speelt een belangrijke rol bij de verzameling van ziektegeoriënteerde weefsels aangezien dit de eerste plaats is waar chirurgische resecties terechtkomen. De patholoog bepaalt welk deel van het specimen niet nodig is voor het stellen van de diagnose en dus kan opgeslagen worden voor latere wetenschappelijke doelen.

Verder speelt de afdeling klinische biologie een prominente rol in het verzamelen van bloed en andere lichaamsvochten. Idealiter

wordt een instellingoverkoepelende biobank gerealiseerd die een overzicht heeft op de verschillende verzamelingen en die beschikt over een gecentraliseerde opslagfaciliteit zodat onderhoudskosten gedrukt worden.

Legale en ethische kwesties betreffende biobankonderzoek

De praktijk van het biobanken brengt een aantal ethische moeilijkheden met zich mee, de meest voor de hand liggende is het gebruik van de geïnformeerde toestemming. De geïnformeerde toestemming is een middel om de autonomie van het individu te respecteren en daarom dient dit document volgens de huidige richtlijnen zeer specifiek het studieverloop en de hieraan geassocieerde risico's te beschrijven. Voor stalen gebruikt voor biobankonderzoek is een dergelijk specifiek document echter moeilijk op te stellen, aangezien men bij voorbaat nog niet weet voor welke bijkomende studies (secundair gebruik) het materiaal kan of zal worden gebruikt.

Hoewel de fysieke risico's voor het individu beperkt blijven tot de eenmalige afname van het materiaal, bestaat het grootste risico op schade uit het ongepast verspreiden van persoonlijke informatie. Daarom ontwikkelt zich de trend om een minder strikte vorm van toestemming (broad consent) toe te laten mits de persoonlijke levenssfeer voldoende wordt beschermd via het coderen of anonimiseren van de gegevens en dit laatste ook als dusdanig in het document wordt vermeld.

Recent werd in België een wet goedgekeurd die het verkrijgen en het gebruik van menselijke lichaamsmaterialen voor therapeutische en onderzoeksdoeleinden, waaronder dus ook de biobanken, regelt. Voor zowel primair (de studie waarvoor het materiaal werd verzameld) als secundair (alle andere studies die buiten het bereik van de eerste studie vallen) gebruik van lichaamsmateriaal dient een geïnformeerde toestemming van de betrokkene te worden bekomen. Voor gebruik van restmateriaal dat is weggenomen voor diagnose en dat als dusdanig niet meer zal gebruikt worden (residuaal

lichaamsmateriaal) wordt uitgegaan van een stilzwijgende toestemming, gelijkaardig aan die voor orgaandonatie, op voorwaarde dat vooraf geen weigering werd bekendgemaakt aan de betrokken arts. De mogelijkheid tot verzet dient wel bij voorbaat schriftelijk te worden meegedeeld. In de praktijk betekent dit dat voor het lichaamsmateriaal dat bovenop het diagnostisch proces wordt afgenomen uitdrukkelijk toestemming aan de donor moet worden gevraagd. Aangezien hiervoor vaak extra interventies nodig zijn (zoals een bloedafname die normaliter niet moet worden uitgevoerd), valt dit onder de definitie van een klinische studie en dient deze voor de start van de verzameling te worden goedgekeurd door de ethische toetsingscommissie.

Een ander complex punt is het al dan niet terug communiceren van behaalde onderzoeksresultaten naar de donor. Voor primair gebruik van studiegebaseerde verzamelingen kan dit een vrij eenvoudige beslissing zijn en zelfs aan de donor in kwestie worden overgelaten via een extra vraag op het geïnformeerde toestemmingsformulier. Voor latere toepassing van het materiaal is dit echter ingewikkelder en ook afhankelijk van het type data dat beschikbaar is. Individuele data bekomen uit grootschalige genetische onderzoeken hebben vaak geen klinische relevantie en kunnen zelfs tot misinterpretatie leiden wegens gebaseerd op onvolledige persoonsgegevens. In de gevallen waar de gevalideerde resultaten aan de deelnemers worden gecorrespondeerd, kan er nood zijn aan bijkomende consultatie, dat echter niet in de onderzoeksbudgetten voorzien is. Vaak kiezen de onderzoekers of de biobank er dan ook voor om enkel de gegroepeerde gegevens naar het publiek te communiceren via persberichten en publicaties, maar de individuele gegevens niet terug te rapporteren.

VJZ Biobank

De biobank van het Virga Jesseziekenhuis werd opgericht in het kader van het Network of Excellence project "Cancer Control using



Population-based Registries and Biobanks (CCPRB)“ in het framework 6 programma (06/2004-05/2009) van de Europese Unie. De grote partners van dit project zijn de Scandinavische biobanken die een decennialange expertise hebben opgebouwd wat betreft kankergerelateerde staalverzamelingen.

Eén van de kernpunten is het definiëren en implementeren van een algemeen toepasbare Europese kwaliteitsstandaard voor biobanken en kankerregistratie. In samenwerking met het Limburgs Kankerregister (LIKAR) werd een haalbaarheidsstudie uitgevoerd inzake het opstarten van een biobank. Door de positieve respons van de Limburgse pathologen en klinisch biologen-hematologen werd in het licht van het Europees

netwerk in augustus 2005 de hematologische biobank opgericht door het klinisch laboratorium. De biobank werd volledig uitgebouwd naar internationale en de in het CCPRB project bepaalde (Good Biobanking Practise) maatstaven en voldoet aan de geldende internationale normen in verband met onder andere: samenstelling van de diverse staalmaterialen, staallogistiek, staaltracking, datamanagement, gevalideerde methoden en kwaliteitscontroles. Hierdoor beschikt het ziekenhuislaboratorium over de nodige infrastructuur, apparatuur en expertise om lichaamsmateriaal correct en kwalitatief te bewaren en te beheren.

Reeds bij opstart van de biobank was de lange termijn doelstelling het oprichten van

een biobank die alle stalen van de provincie Limburg voor wat betreft de kerncollecties zou vertegenwoordigen. Dankzij een recent akkoord tot samenwerking met het Ziekenhuis Oost-Limburg (de diensten pathologie en klinisch laboratorium in het bijzonder) en de Universiteit Hasselt zal de biobank van het Virga Jesseziekenhuis dan ook als basis dienen voor de verdere ontplooiing van een Limburgse Biobank.

Het opzetten van dit Limburgs netwerk voor biobanking zal niet alleen leiden tot een gemeenschappelijke infrastructuur, doch eveneens tot de beschikbaarheid van een groot aantal kwaliteitsvolle onderzoeksstalen, zodat het translationeel onderzoek optimaal kan worden gestimuleerd.

Besluit

Biobanken vormen een structurele link tussen de klinische praktijk en het biomedisch onderzoek. Een goede, weldoordachte voorbereiding en het uitwerken van te volgen procedures in samenspraak met alle betrokkenen zijn onontbeerlijk om de goede kwaliteit van het materiaal te kunnen (blijven) garanderen. Ondanks de ogenschijnlijk zware investeringen (door mensen en van middelen) nodig voor dit soort onderzoek, is de kracht van het eindresultaat te groot om te worden genegeerd. Tenslotte kan translationeel en biobankonderzoek slechts plaatsvinden dankzij de vrijgevigheid van de donoren. Daarom dienen zowel de biobank als de andere betrokkenen er zich van bewust te zijn dat ze enkel optreden als voogd van de stalen, en daarbij moeten handelen in het beste belang van de donoren.