

# Biobanking – integrálna súčasť moderného biomedicínskeho výskumu

Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.<sup>1,2</sup>, MUDr. Katarína Machálek, PhD.<sup>1</sup>, RNDr. Ján Sedlák, DrSc.<sup>2</sup>,  
Ing. Roman Bohovič, PhD.<sup>3</sup>, prof. MUDr. Lukáš Plank, CSc.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Ústav patológie SZU a OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

<sup>3</sup>Nadácia Výskum rakoviny, Bratislava

<sup>4</sup>Ústav patologickkej anatómie JLF UK a UNM, Martin

Biobanky predstavujú sofistikovaný, vysokoorganizovaný systém programovaného a dlhodobého uskladnenia biologického materiálu s relevantnými sprievodnými klinicko-patologickými, epidemiologickými a biomolekulovými informáciami. Tieto zariadenia sú kľúčovým zdrojom pre genomický, proteomický a metabolický zameraný výskum, čím sa stali inštitúciami na získavanie informácií o biomarkeroch ochorení a viedli k rozvoju personalizovanej medicíny. Autori podávajú prehľad problematiky štandardizovaného fungovania biobáň, pri ktorom sú dôležité procesy zabezpečenia etických a legislatívnych aspektov, harmonizácie, dodržiavania kvality a financovania. Autori poukazujú aj na nevyhnutnosť vytvorenia a rozvoja biobankingu na Slovensku a zapojenia sa do medzinárodnej infraštruktúry biobáň v paneurópskom konzorciu BBMRI-ERIC. Napriek tomu, že dnes sú biobanky nevyhnutným nástrojom pre výskum, v budúcnosti budú požiadavkou medicínskej praxe, a preto by sme mali byť na to pripravení.

**Kľúčové slová:** tkanivo, nádor, biobanka, biomedicínsky výskum, personalizovaná liečba

## Biobanking – an intergal part of modern biomedical research

Biobanking represents a sophisticated, highly organized system of programmed and long-term storage of biological material with relevant supporting clinical-pathological, epidemiological and bio-molecular information. These devices are a key resource for genomic, proteomic and metabolomic oriented research; therefore they became an institution able to obtain information about biomarkers of diseases and led to the development of personalized medicine. The authors present the overview of standardized biobanking function, with emphasis on the ethical and legal aspects, harmonization, quality performance and financing. The authors also point out the need for the creation and development of biobanking in Slovakia and participation in international biobanking infrastructure inside the pan-European group BBMRI-ERIC. Nowadays, the biobanking is the essential tool for research, but in the future it may become a requirement for medical practice, so that we should have been ready for it.

**Keywords:** tissue, tumour, biobanking, biomedical research, personalized medicine

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(6): 368–373

## Úvod

Biologický materiál (tkanivá, bunky a biomolekuly) je cenný zdroj informácií, ktoré sú nevyhnutné na rozšírenie poznatkov o biologických procesoch a o podstate chorobných zmien. Preto sa banky s biologickým materiálom (ďalej „biobanky“) stali kľúčovým centrom aktivít biomedicínskeho klinického a translačného výskumu, ktorý viedol k rozvoju personalizovanej medicíny (1–3).

## Definícia biobanky

Biobanky predstavujú sofistikovaný, vysokoorganizovaný systém programovaného a dlhodobého uskladnenia biologického materiálu s relevantnými sprievodnými klinicko-patologickými, epidemiologickými a biomolekulovými informáciami (4, 5). Tento systém zahŕňa prepojenie procesov informovania pacientov a získanie ich súhlasu s darovaním biologického materiálu, súbor údajov o pacientoch, odber biologického materiálu, jeho zber, uchovávanie a uskladnenie,

kontrolu kvality, katalogizáciu, prístupnosť, spracovanie a distribúciu vzoriek – obrázok 1 (4, 6).

Podľa Organizácie pre ekonomickú spoluprácu a rozvoj (Organisation for Economic Cooperation and Development – OECD), ktorej členom je aj Slovenská republika, sú biobanky základnou časťou infraštruktúry, o ktorú sa môžu oprieť prírodné vedy a biotechnológie a ktoré majú výrazný vplyv na ekonomický rast a zlepšenie zdravotnej starostlivosti (7).

Prioritou biobáň je zber a archivácia biologického materiálu na štúdium molekulových a environmentálnych charakteristík tkanív zdravých aj chorých ľudí, čo môže pomôcť v stanovení, resp. spresnení diagnózy ochorenia alebo pri objavovaní nových cieľových typov liečby (2, 3, 5).

Vzorky pacientov vyšetrené a uložené v biobanke nemajú bezprostredný úžitok pre daného pacienta v čase darovania vzorky, ale majú význam pre ostatných pacientov s daným ochorením na celom svete (5). Okrem tohto humánneho aspektu bi-

obanky posúvajú hranice poznania, zlepšujú kvalitu zdravotnej starostlivosti a podporujú inovácie. Za biobanking nemožno považovať sporadický alebo spontánny zber materiálu, ktorý sa realizuje v mnohých inštitúciách najmä pri klinických štúdiách. Biobanking je organizovaná inštitucionálna činnosť v úzkom prepojení s výskumnou infraštruktúrou riadenou legislatívnymi pravidlami s garanciou kvality. Ide o nový dynamický odbor, na ktorom sa podieľa široké spektrum odborností, pričom významnú úlohu pri ich zakladaní a spravovaní majú patológovia, pretože sú schopní identifikovať pôvod a charakter tkaniva pre uskladnenie, vedia rozhodnúť, ktorá časť tkaniva môže byť odobratá do biobanky a výsledky ich analýz sú nevyhnutnou podmienkou selekcie prípadov do klinických štúdií (8).

Východiskom zakladania biobáň boli heterogenita a variabilita pracovných postupov v predanalytickej fáze ako hlavný zdroj chýb pri molekulových analýzach archivovaného materiálu (1). Preto boli časom vypracované štandardné

pracovné postupy (ŠPP) prevádzky biobáňk, ktoré umožňujú reprodukovat' a porovnávat' molekulové údaje z rôznych biobáňk a vytvárat veľké multicentrické štúdie (5).

Biobanky zo svojej podstaty pomáhajú pri vytváraní prepojení („networking“) medzi inštitúciami a krajinami s cieľom dosiahnuť dostatočne veľké počty vzoriek pre dané skupiny ochorení. Vďaka medzinárodnej spolupráci je možné študovať aj zriedkavé typy nádorov, ako aj overiť v krátkom časovom rozsahu platnosť nových poznatkov s využitím častých typov nádorov. Ide najmä o integráciu do klinických štúdií II. a III. fázy, ktoré sú nevyhnutné na validáciu a zavádzanie biomarkerov do klinickej praxe (9).

### Rozdelenie biobáňk

Klasifikácia biobáňk nie je jednoduchá, pretože môže byť založená na viacerých aspektoch, napr. na type uskladnených biologických materiálov, cieľoch a funkcií biobanky, jej vlastníctve a pod. (3). Aj keď sa biobanky rozdeľujú podľa rôznych kritérií, v podstate existujú dva hlavné typy biobáňk, ktoré pracujú s ľudskými vzorkami, a to populačné biobanky a biobanky orientované na ochorenia (5).

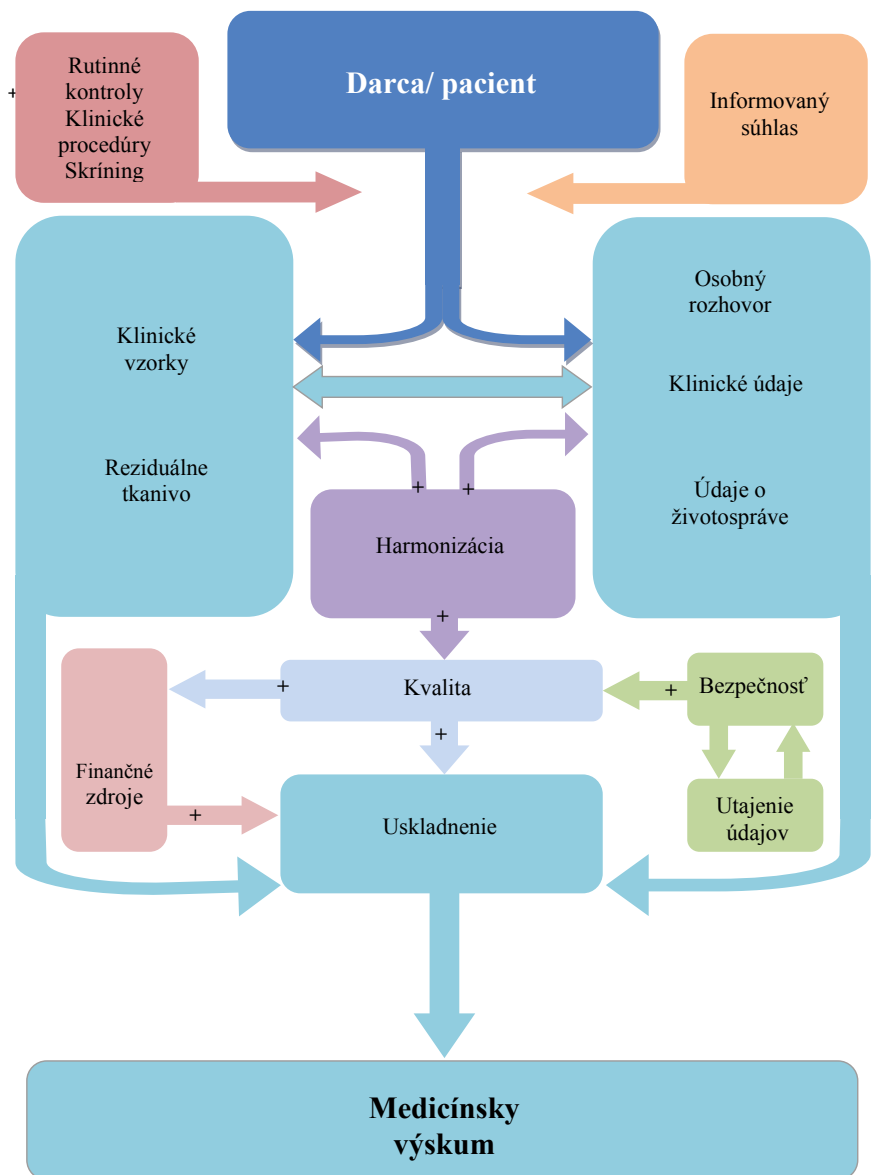
### Populačné biobanky

Primárnym cieľom populačných biobáňk je získavanie biologických vzoriek (napr. krvi alebo izolovanej DNA) od náhodne zvolených zdravých jedincov určitej krajiny alebo etnika so zameraním na rôzne epidemiologické faktory (napr. rodinná anamnéza, životný štýl, environmentálne faktory a pod.). Nevýhodou tohto typu biobanky je fakt, že štúdie sa môžu začať až po viacerých rokoch sledovania jedincov, u ktorých mohlo dôjsť k vývoju ochorenia v súvislosti so sledovanými faktormi. Jedným z formátov tohto typu sú aj biobanky pre štúdiu mono- aj dizygotických dvojčiat (10).

### Biobanky orientované na ochorenia (napr. banky nádorových tkanív a buniek)

Úlohou tohto typu biobanky je prospektívny zber biologických vzoriek (napr. nádorové a nenádorové tkanivo) asociovaný s klinickými údajmi alebo aj výsledkami klinických analýz v kontexte s určitou už známou diagnózou, liečbou a „follow-up“. Schopnosť porovnávať rôzne stupne choroby alebo typy liečby na molekulovej úrovni je užitočné pri hľadaní biomarkerov určitého konkrétneho ochorenia, jeho prognózy, progresie alebo predikcie liečby (5). Navyše, identifikácia molekulových mechanizmov zahrnutých do iniciácie a progresie ochorení môžu viesť k objaveniu ďalších nových cieľových typov terapie, ktoré pri správnom výbere pacientov budú kľúčové pre ďalší

**Obrázok 1.** Systém prepojenia jednotlivých procesov v biobanke od odberu tkaniva až po jeho využitie v biomedicínskom výskume (upravené podľa 4)



vývoj personalizovanej medicíny (3). Do biobanky sa odoberá okrem tkaniva z lézie (najmä z nádoru alebo zo zápalového ložiska) aj zdravé tkanivo z okolia lézie, preto je možné priamo porovnávať alterácie chorého tkaniva s genetickým základom postihnutého jedinca.

### Aké druhy ľudského biologického materiálu je možné zbierať v biobanke?

Škála biologického materiálu, ktorý môže byť uskladnený v biobankách vo forme vzoriek a ich častí (tzv. aliquoty), je veľmi široká. Môžu to byť tkanivá (nádorové aj zdravé), krv alebo jej komponenty (plazma, sérum, retikulocyty, biele krvinky), izolované nukleové kyseliny (DNA, RNA), proteíny, telesné tekutiny (cerebrospinálny mok, synoviálna a amniová tekutina), bunkové línie, kmeňové bunky z kostnej drene a telesné produkty (moč, stolica) (2, 3).

Základom štandardizovaného fungovania biobáňk sú okrem samotného uskladnenia biologických vzoriek procesy zabezpečenia etických a legislatívnych aspektov, harmonizácie, dodržiavania kvality a financovania.

### Etické, právne a sociálne aspekty biobáňk (Ethical, Legal and Social Issues - ELSI)

Biobanky musia byť založené na princípoch transparentnosti a zodpovednosti. Skutočnosť, že biobanky zahŕňajú aj archiváciu „osobných“ údajov aj genetických informácií zakódovaných v individuálnych biologických vzorkách, vedie k viacerým etickým a morálnym otázkam vrátane rešpektovania ľudských práv a slobôd a ochrany ich súkromia, zachovania dôvernosti údajov a informácií a pod. (7). Ochranu týchto údajov zabezpečujú viaceré

národné, medzinárodné a/alebo v Európskej únii (EÚ) platiace legislatívne normy, zmluvy, deklarácie a odporúčenia (3, 7, 9, 11). V nich ide o zabezpečenie ochrany práv a prospechu darcov a ich súčinnosť na eticky zodpovednom výskume (1, 11). Zaznamenané údaje nesmú byť poskytnuté tretím stranám, ako sú poisťovne, zamestnávateľia, právne agentúry a na nevedecké ciele, a darcovia nesmú byť kontaktovaní výskumníkmi. O poskytnutí biologického materiálu na výskumné ciele musí rozhodnúť komisia pre etiku a výskum, ktorého povinnosťou je ochrana práv osôb participujúcich na výskume (7).

### Informovaný súhlas

Informovaný súhlas (IS) podľa zásad medzinárodných konvencií a odporúčení garantuje slobodnú voľbu darcu na výskume. IS je založený na troch základných princípoch, a to informovaní, dobrovoľnosti a kompetencii darcu (3). Každý darca musí byť informovaný o charaktere a zmysle biobankingu, o význame uskladnenia vzoriek pre ďalší výskum, ako aj o výhodách a rizikách pre pacienta samého (4, 7). IS je vypracovaný na základe určitých medzinárodných (napr. UNESCO Univerzálna deklarácia pre bioetiku a ľudské práva, 2005; UNESCO Univerzálna deklarácia pre ľudský genóm a ľudské práva 1997; Helsinská deklarácia o etických princípoch pre medicínsky výskum zahŕňajúci ľudské subjekty, 1964 a 2008), ale aj národných a federálnych právnych princípoch a mal by akceptovať aj religiózne aspekty (4, 7).

IS môže byť všeobecný alebo konkrétne viazaný na danú klinickú štúdiu, pričom všeobecný IS je zvyčajne menej informatívny a je založený na univerzálnych princípoch (3) a je orientovaný na možnosť otvoreného súhlasu pre viaceré projekty v budúcnosti, ktorých detaily nie sú známe v čase darovania biologického materiálu (2). Pri získaní IS si veľkú pozornosť zasluhujú špecifické skupiny, ako sú deti, starší ľudia, mentálne zaostalé osoby, ťažko poranení pacienti, účastníci špecifických kultúr a tradícií, etnických skupín, a pod. (1, 3).

Nevyhnutnou požiadavkou biobáňk je aj anonymizácia darcov. Identifikačné údaje (meno, priezvisko, rodné číslo) a biologické vzorky musia byť zakódované jedným alebo dvoma špecifickými kódmi, medzi ktorými je link (identifikovateľná väzba). V extrémnych prípadoch sa odstráni link medzi osobnými údajmi (kódmi) a označením vzoriek a v budúcnosti nie je možná opätovná personálna reidentifikácia, a tak výsledky z výskumu, ktoré by mohli ovplyvniť prognózu alebo terapiu, nemôžu byť poskytnuté darcovi.

Druhým extrémom je model otvoreného IS, pri ktorom sa odstráni akákoľvek anonymita, súkromie a utajenosť (3).

Otázka, či výsledky výskumu by mali byť poskytnuté darcovi, je predmetom kontroverzných diskusií. Na jednej strane zástancovia tvrdia, že účastníci by mali mať profit z výsledkov výskumu a získané informácie by mohli byť využité v následnom individuálnom liečebnom manažmente. Na druhej strane sa odporcovia bránia tým, že prvoradým cieľom výskumu je získanie nových poznatkov a nie poskytovanie zdravotnej starostlivosti, a že výskumné pracoviská majú odlišné štandardy ako klinické pracoviská (1). Podobne nezodpovedanou zostáva otázka zachytenia incidentálnych nálezov počas výskumných aktivít, ktoré neboli diagnostikované v priebehu klinického vyšetrenia (1). Ochrana údajov a súkromia sú základnými právami, ktoré je potrebné zabezpečiť počas celého času uskladnenia biologického materiálu v biobanke, resp. aj následne. Všetky osobné údaje musia byť zabezpečené pred neočakávaným, neúmyselným alebo zlomyseľným použitím. Preto je veľmi diskutovanou témou „vlastníctvo“, resp. „opatrovníctvo“ údajov a biologického materiálu (1, 3).

Darovanie buniek a tkanív je pre biobanking dobrovoľné a nevyplývajú z neho žiadne finančné záväzky. Ide o dar, a preto prípravky vytvorené z ľudských tkanív a buniek by nemali byť chápané ako produkty alebo tovary (11 – 13).

### Harmonizácia biobáňk

V súčasnosti sú biobanky odlišné v štruktúre, cieľoch a dizajne. Preto je nevyhnutná ich harmonizácia, aby medzi jednotlivými biobankami mohli byť vymieňané relevantné informácie alebo vzorky. Inými slovami, harmonizácia predstavuje prepojenie (skĺbenie) ŠPP, zabezpečuje kompatibilitu metodológií a uľahčuje synergizáciu práce. Pod pojmom harmonizácie sú zahrnuté technológie a procedúry pre charakterizáciu fenotypu, spracovanie biologických vzoriek, *in vitro* analýzy, kódovanie údajov, protokoly elektronickej komunikácie, ktoré sú schopné zapájať biobanky do spoločnej siete spolu s kompatibilnými štruktúrami založenými na etických a právnych princípoch (3, 4). Význam harmonizácie je aj v tom, že kolekcie vzoriek sú uskladnené roky alebo desaťročia a mnohokrát „čakajú“ na zavedenie nových vedeckých poznatkov, metodológií a technológií, pomocou ktorých budú spracované. Musia byť teda uchované takmer v „natívnom“ stave, aby bola zachovaná vysoká kvalita molekulových komponent. Preto boli vydané odporúčenia viacerých organizácií pre biorepositória, napr. v Spojených štátoch amerických (Food and Drug Administration, Center for Disease Control, American Association of Tissue Banks, National Cancer Institute) a na medzinárodnej úrovni (International Society for Biological and

Environmental Repositories, OECD a International Agency for Research on Cancer – IARC) (4).

Kľúčom pre úspešnú harmonizáciu sú niektoré spoločné faktory týkajúce sa štandardizácie protokolov zahrnutých v manažmente každej biobanky. Ide o špecifickú ontológiu, jednotné technologické postupy a spracovanie a skladovanie vzoriek, spoločné softvérové vybavenie pri analýzach, algoritmy a spracovanie údajov, kompatibilné výmenné formáty a eticko-legislatívne pravidlá (4). V európskom kontexte treba harmonizáciu chápať nie ako odstránenie rozdielnosti medzi krajinami, ale ako snahu o kompatibilizáciu, resp. minimalizáciu rozdielov (11). V tomto sú príkladom iniciatívy BBMRI-ERIC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium), ktoré poskytujú „mäkké“ mechanizmy na podporu praktickej, etickej a legislatívnej harmonizácie v Európskom biobankingu (11).

### Kvalita

Kvalita biologických vzoriek uskladnených v biobankách je založená na zachovaní molekulovej a architektonickej integrity (5) a úroveň biomedicínskeho výskumu je od nej priamo závislá. Preto je skvalitnenie činnosti biobáňk nevyhnutnou požiadavkou súčasnosti. V rámci predanalytickej fázy boli identifikované rôzne rizikové faktory, ktoré môžu ovplyvniť kvalitu biologických vzoriek. Tieto faktory sa delia na tie, ktoré sú pred dorúčením biologickej vzorky do biobanky („preacquisition phase“) a tie, ktoré sú navodené spracovaním vzorky v biobanke („acquisition phase“). V prvej fáze majú veľký význam informácie o liečbe pacienta pred odberom tkaniva (vplyv liečiv na kvalitu vzoriek – napr. chemoterapia) a aj „lag time“, t. j. čas od odberu až po zmrazenie vzorky. V druhej fáze môže ovplyvniť kvalitu vzorky charakter jej skladovania. Preto je veľmi dôležité zodpovedné plnenie pracovných protokolov, v ktorých sú detailne vypracované inštrukcie pre zber, spracovanie a skladovanie biologického materiálu. Kvalita biobanky však nepozostáva len z perfektného spracovania a uchovávaní vzoriek, ale závisí aj od kvality sprievodných informácií, úroveň ktorých môže ovplyvniť výsledky štúdií (4). Preto je veľkým prínosom iniciatíva nemeckého národného uzla (German Biobank Node BBMRI-ERIC), ktorý vytvoril manuál kvality orientovaný na samotné procesy spracovania, v ktorom sú zahrnuté zharmonizované ŠPP. Zaznamenané sú všeobecné požiadavky pre efektívnu kontrolu kvality a nielen detailná špecifikácia preanalytických parametrov (Quality management in German biobanks and requirements for a QM Manual) (14).

S cieľom objektivizácie kvality biobáňk bol vytvorený tzv. Bio-resource Research Impact Factor

(BRIF). BRIF predstavuje numerickú formu identifikácie biobanky založenú na posúdení viacerých faktorov, ako sú napr. hodnotenie kvality, úroveň poskytovaných údajov, užitočnosť, etické aspekty, licencie, patenty, ekonomický vplyv, akreditácie, úroveň publikačnej aktivity, a pod. (5, 15). Na základe hladiny BRIF sa môžu rozhodnúť vedecké inštitúcie, z ktorej biobanky budú čerpať materiál pre svoje aktivity.

### Finančné aspekty

Jedným z najväznejších a najproblematickejších aspektov je financovanie biobankingu, ktoré súvisí s niekoľkými faktormi, najmä s ťažkosťami podpory a s vytvorením konštantného a kompatibilného dlhodobého financovania. Biobanking predstavuje relatívne mladý sektor medicíny, do ktorého vstupujú prípadní investori veľmi opatrne (4). Správa biobáň by mala byť transparentná z hľadiska ich financovania a podpory (7), a keďže v súčasnosti sú biobanky zakladané a prevádzkované pre vedecký výskum, ich hlavným zdrojom by mali byť financie z grantových zdrojov. Ďalšie financovanie môže byť realizované z verejných, ako aj súkromných zdrojov (napr. farmaceutický priemysel), s čím však súvisí aj otázka komercializácie biobankingu, ktorá by mohla byť pre rozvoj biobankingu škodlivá.

### Spolupráca

Biobanky sú veľmi úzko späté s klinickými aktivitami, preto sa ich prevádzkovanie primárne uskutočňuje na lokálnej úrovni v rámci jedného medicínskeho zariadenia. Aby sa naplnil význam biobáň, nevyhnutným krokom je zapojenie do už existujúcich sietí biobáň, čo umožní účasť vo väčších klinických štúdiách nevyhnutných na realizáciu translačného výskumu nádorových ochorení. V súčasnosti žiadne laboratórium, žiadna inštitúcia ani krajina nie sú schopné pokryť celú problematiku biobankingu, a preto cieľom je vytvárať medzinárodné multidisciplinárne kooperácie na vývoj a operačnú funkčnosť biobáň (3). Touto cestou je možné získať veľké súbory materiálu a vytvoriť robustnejšiu a efektívnejšiu výskumnú infraštruktúru (4). Vyžaduje si to však striktné dodržiavanie jednotných ŠPP. Medzi najpoužívanejšie ŠPP patria postupy vypracované konzorciom TuBaFrost (European Human Frozen Tumour Tissue Bank) a odporúčenia OECD, ktoré sú celosvetovo akceptované, sú veľmi flexibilné, zaručujú kvalitu odoberaných vzoriek a získané výsledky výskumu na takto spracovaných a uskladňovaných vzorkách sú spoľahlivé a reprodukovateľné (7).

V podstate sú dve základné stratégie spolupráce. Pri prvej ide o „centralizovaný“ model, pri ktorom sú vzorky biologického materiálu z periférnych miest odberu uskladnené v centrálnom

depozitári. Pri tomto modeli výskumné skupiny sa môžu dostať k vzorkám len prostredníctvom centrálnej biobanky. Druhý model predstavuje tzv. „virtuálna biobanka“, pri ktorej vzorky ostávajú na periférnych miestach, ale všetky informácie v súvislosti s biologickými vzorkami sú v centrálnej databáze (5).

Existuje veľké množstvo biologických a medicínskych parametrov (typ ochorenia a liečby, genetický polymorfizmus, sprevádzajúce ochorenia, životný štýl, etnické faktory, a pod.), ktoré ovplyvňujú ochorenia u jednotlivcov, a tým sa klasická choroba akoby fragmentuje do niekoľkých podjednotiek. Preto je potrebné zozbierať stovky až tisíce vzoriek, aby boli výsledky štúdií relevantné a vyrovnali by sa s biologickou diverzitou. Takto majú biobanky potenciál znižovať rozdrobenosť výskumu a zvyšovať harmonizáciu v technických, etických a legislatívnych aspektoch výskumu (11) a súčasne sú finančne prínosné, pretože redukujú duplikáciu podobných štúdií (5). Problémom pri dodržiavaní štandardizácie môžu byť v niektorých krajinách rozdiely v terapeutických prístupoch a medicínskych záznamoch. Medzinárodná spolupráca v Európe naráža na problémy transferu biologických vzoriek cez hranice krajín. Podľa Odporúčania Výboru ministrov členských štátov pre výskum na biologickom materiáli ľudského pôvodu (13) by „biologický materiál a asociované osobné dáta mohli byť prenesené do iného štátu, ak tento štát zabezpečí ich primeranú ochranu“ (článok 16). Niektoré krajiny ako napr. Maďarsko a Estónsko však nepovoľujú transfer biologických vzoriek do zahraničia. Švédsko a Nórsko povoľujú analýzu vzoriek v zahraničí, ale nedovoľujú ich skladovanie v zahraničnej biobanke dlhšie, ako je potrebné na dosiahnutie analýz. Na druhej strane Španielsko povoľuje uvoľnenie vzoriek (11).

Preto bolo dôležité a nevyhnutné vytvoriť globálnu sieť kooperujúcich biobáň. Prvou sieťou biobáň v Európe bolo konzorcium EuroBioBank (EBB), ktoré poskytovalo DNA, bunky a tkanivá na výskum zriedkavých ochorení. Toto konzorcium bolo založené v roku 2001 a bolo podporené Európskou komisiou ako projekt 5. rámcového programu v roku 2003 (16).

V súčasnosti v Európe túto snahu zastrešuje organizácia BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure). Vznikla v roku 2008 ako jeden z prvých projektov financovaných 7. rámcovým programom Európskej komisie, ktoré vstúpili do prípravnej fázy cestovnej mapy („roadmap“) ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructure). Na rozdiel od ostatných infraštruktúrnych celkov lokalizovaných na jednom mieste je BBMRI príkladom distribuovanej infraštruktúry, ktorá svojím charakterom dlhodobej efektívnej in-

fraštruktúry umožňuje európskym vedcom byť konkurencieschopnými na globálnom trhu výskumu (9).

Už v priebehu prvých troch rokov BBMRI narástlo do 54-členného konzorcia s viac ako 225 asociovanými organizáciami (prevažne biobankami) z 30 krajín, čím sa zaradilo medzi najväčšie výskumné infraštruktúrne projekty v Európe. Táto infraštruktúra má vyvinuté najlepšie pravidlá na ochranu údajov, ich anonymizáciu a bezpečnosť (17).

V roku 2009 bol zavedený nový riadiaci nástroj EÚ pre vedu – ERIC (European Research Infrastructure Consortium) a v novembri 2013 bola etablovaná spoločná organizácia – BBMRI-ERIC pre biobanking, so sídlom v rakúskom meste Graz. Cieľom BBMRI-ERIC je založiť a rozvinúť paneurópsku infraštruktúru populačných a na chorobu orientovaných biobáň a biomolekulových zdrojov, čím sa vytvorí predpoklad na vysokokvalitný biologický a medicínsky výskum. Má za úlohu redukovať spomínanú fragmentáciu biomedicínskeho výskumu cestou harmonizácie procedúr zavádzaním spoločných štandardov a podpory spolupráce na vysokej úrovni. Významná je aj podpora BBMRI-ERIC krajinám s menej rozvinutým biobankingom. BBMRI-ERIC je zároveň európskou časťou celosvetovej siete centier s biologickými vzorkami (Global Biological Resource Centres Network). O spoluprácu s BBMRI sa z verejného sektora zaujímajú najmä akademickí výskumníci (možnosť získania kolekcii biologických vzoriek cez webové katalógy, plánovanie medzinárodných prospektívnych štúdií), ale aj biobankéri (ŠPP, poradenstvo pri manažovaní kontroly kvality, ELSI, redukcia finančnej záťaže) a medzinárodné a národné organizácie (záujem o biomedicínsky výskum, biosekuru a hodnotenie efektivity zdravotnej starostlivosti). Zo súkromného sektora o spoluprácu s BBMRI prejavujú záujem farmaceutický priemysel (hľadanie nových terapeutických cieľov, redukcia nákladov pri vývoji liekov, a pod.), diagnostický priemysel (štandardizácia preanalytických procesov, testovanie nových –omics technológií), biotechnologický priemysel (rozvoj biobankingových servisov) a priemysel zaoberajúci sa spracovaním biologického materiálu (BBMRI-ERIC je strategický partner pre firmy zaoberajúce sa kryotechnológiou, rôznymi výskumnými reagentami, databázami, bezpečnosťou údajov a biosekuritou) (9).

### Ako sa stať členom alebo pozorovateľom BBMRI-ERIC?

Podľa Stanov BBMRI-ERIC sa môžu stať členmi alebo pozorovateľmi len štáty a/alebo medzivládne organizácie. Žiadosť na vstup musí byť podpísaná vládnu autoritou (napr. ministrom zdravotníctva alebo školstva a vedy) a mala by obsahovať nomináciu osoby, ktorá bude národným koordinátorom.



**Obrázok 2.** Poloautomatický prístroj na tvorbu tkanivových mikroerejí, ktorý sa využíva na Onkologickom ústave svätej Alžbety, s. r. o., v Bratislave



V princípe sa môže stať členom ktorákoľvek krajina, ale určité limitácie hlasovacích práv existujú pre krajiny, ktoré nie sú členmi EÚ. Na druhej strane, pozorovateľské krajiny sa môžu zúčastňovať na diskusiách, ale nemajú hlasovacie práva a sú vylúčené z rozhodovacích konaní. BBMRI-ERIC má dnes 16 členov (Rakúsko, Belgicko, Česká republika, Estónsko, Fínsko, Francúzsko, Nemecko, Grécko, Taliansko, Litva, Malta, Holandsko, Poľsko, Švédsko, Veľká Británia a Nórsko) a 4 pozorovateľov (Švajčiarsko, Cyprus, Turecko a IARC/WHO). Zhromaždenie členov každý rok prijíma Pracovný program a upravuje vnútorné pravidlá (9).

Očakáva sa, že v roku 2016 požiadajú o členstvo v BBMRI-ERIC tri, resp. štyri štáty. Tento rok sa medzi členov BBMRI-ERIC dostalo Nórsko ako jediná krajina, ktorá nie je v EÚ. O plné členstvo požiadali aj Poľsko a Litva, ktoré boli nedávno prijaté za plných členov. Nórsko bolo najprv pozorovateľom dva roky. V Nórsku majú registrovaných celkovo 228 klinických biobáň, z ktorých absolútna väčšina je populačného typu. Sieť týchto biobáň obsahuje viac ako 10 miliónov darcov. V priebehu predchádzajúceho roku bolo z ich najväčšej populačnej biobanky genotypizovaných takmer 150 000 vzoriek (14).

BBMRI-ERIC má svoju organizačnú štruktúru, ktorá je tvorená exekutívnu a decíznou časťou a operatívnymi zložkami. Na čele exekutívnej zložky je všeobecný riaditeľ spolu s národnými koordinátormi a riaditeľmi spoločných servisov (Management Committee). Decízna zložka pozostáva zo zhromaždenia členov (Assembly of Members) spolu s finančným výborom a správnu radou, ktoré prijímajú odporúčenia Vedeckého a etického poradného zboru (Scientific and Ethical Advisory Board). Na operatívnej úrovni pracujú Národné uzly, Spoločné servisy (Biobanky, ELSI a IT servisy). Nezávislou zložkou sú pozorovatelia (Stakeholder Forum), ktorí kontrolujú činnosť najmä exekutívy (9).

Členmi BBMRI-ERIC sú teda krajiny (členský štát EÚ, asociované krajiny a tretie krajiny so súhlasom „Regulation n723/2009“) a medzivládne

organizácie, ktoré podpisujú zmluvu s BBMRI-ERIC. Ročný členský poplatok je tvorený paušálnym poplatkom, ktorý je 25 000 eur pre krajiny nad tri milióny obyvateľov, a variabilnej zložky, ktorá je odvodená z percentuálneho podielu HDP príslušnej krajiny. Status pozorovateľa je poskytnutý na obdobie maximálne troch rokov a tieto krajiny platia 30 % plného členského príspevku. V každej krajine, ktorá je členom alebo pozorovateľom BBMRI-ERIC, činnosť národných biobáň koordinuje tzv. Národný uzol (organizačný uzol), ktorý predstavuje biobanku pri akademických, nemocničných alebo výskumných inštitúciách a tento uzol usmerňuje národné aktivity s aktivitami BBMRI-ERIC, implementuje štandardy a kontroly kvality, podieľa sa na výskumných projektoch, alokuje požiadavky na národnej úrovni, reguluje legálnu výmenu vzoriek a údajov a podieľa sa na interných a externých edukačných aktivitách pri biobankingu. Každý Národný uzol má svojho riaditeľa (národný koordinátor), ktorý je vymenovaný autoritou členského štátu (9). Každá biobanka v BBMRI-ERIC zaznamenáva „minimum data set“, v ktorom sú údaje identifikujúce biobanku, údaje opisujúce štúdiu a údaje charakterizujúce subjekty/případy/vzorky v biobanke (9).

### Plány BBMRI-ERIC na tento rok

V priebehu roku 2016 bol spustený projekt ADOPT BBMRI-ERIC financovaný programom EÚ Horizon 2020. Pôjde o vytvorenie kolekcie 10 000 karcinómov hrubého čreva. Na tomto súbore budú riešené niektoré medicínske problémy, napr. hodnotenie individuálneho rizika pre II. štádium, ktoré si vyžaduje optimalizáciu liečby. Za týmto účelom je nutné vytvorenie lepšieho IT a ELSI servisu, ktorý bude harmonizovať činnosť 21 partnerov zo 17 členských krajín BBMRI-ERIC (9).

### Aká je situácia s biobankingom na Slovensku?

Podľa znalostí autorov je na Slovensku oficiálne na Ministerstve zdravotníctva Slovenskej republiky zaregistrovaná len jedna nádorová tkanivová biobanka, ktorá je pri Onkologickom ústave svätej Alžbety, s. r. o., v Bratislave (OÚSA). Prípravovala sa niekoľko rokov a do prevádzkovej formy bola uvedená v júni roku 2012 (6, 18). Okrem nej je na Slovensku niekoľko neregistrovaných nádorových depozitárov, najmä pri akademických inštitúciách, napr. pri JLF UK v Martine. V nádorovej tkanivovej biobanke OÚSA bolo do konca roka 2015 celkovo uložených 4 415 vzoriek od 964 pacientov. Viac ako polovicu vzoriek tvorí nádorové tkanivo a ostatná časť je zastúpená nenádorovým tkanivom zo vzdialených častí resekátu, resp. prechodu medzi nádorovým a nenádorovým

tkanivom. Viac ako štyri pätiny vzoriek sú vzorky z prípadov s karcinómom prsníka, ostatné sú od pacientov s karcinómom kolorekta, resp. z iných nádorov (gynekologické, neuroblastómy a pod.). Navyše pri biobanke OÚSA v roku 2016 začalo vytváranie depozitov nádorových vzoriek z karcinómu prsníka formou tkanivových mikroerejí vďaka podpore Nadácie Výskum rakoviny (obrázok 2). Vytvorenie národného uzla a fungujúcich lokálnych biobáň s adekvátnym profesionálnym profilom ich pracovníkov zásadným spôsobom urýchlí a zlepší kvalitu vedeckého výskumu na Slovensku. V súčasnosti návrhy projektov v oblasti biomedicíny vo výzvach APVV alebo VEGA majú takmer bez výnimky v harmonograme projektu položku zber biologického materiálu, pričom nejde o prospektívne štúdie. V optimálnom prípade vykonanie konkrétnej analýzy na niekoľkých desiatkach alebo stovke nádorových vzoriek by mohlo trvať rádovo dni a nie veľa mesiacov či rok a viac.

### Ako ďalej na Slovensku?

Podľa vzoru Českej republiky a Nórska bude potrebné vytvorenie Národného uzla, ktorý bude koordinovať vznik ďalších biobáň pri akademických, resp. významných onkologických inštitúciách napr. v Martine, Banskej Bystrici a v Košiciach. Na týchto pracoviskách bude potrebné zabezpečiť biotechnológie (napr. úložiská na báze tekutého dusíka, zariadenia na viabilnú konzerváciu buniek, zariadenia na izoláciu a na kvantifikáciu DNA a RNA) a, samozrejme, IT vybavenie. Hlavnými prioritami je vytvorenie spoločných ŠPP a založenie Spoločného registra s IT prepojením medzi jednotlivými biobankami. Predtým musia byť vypracované ELSI, ktoré budú akceptovať národné aj v EÚ platné legislatívne kritériá podľa vzoru BBMRI-ERIC. Súbežne s vytvorením Národného uzla by SR mala oficiálne požiadať BBMRI-ERIC o miesto pozorovateľa a následne člena BBMRI-ERIC.

Samozrejme, tieto aktivity nie je možné realizovať bez intenzívnej a konštruktívnej diskusie s decíznymi štruktúrami vládneho aparátu, pretože pre vstup krajiny do BBMRI-ERIC je nutné podpísanie vládnu autoritou.

### Záver

V súčasnosti sú biobanky kľúčovým zdrojom pre genomicky, proteomicky a metabolomicky zameraný výskum, čím sa stali inštitúciami na získavanie informácií o biomarkeroch ochorení a objavovanie nových „targetov“ pre lieky. Keďže zabezpečujú uskladnenie biologického materiálu do budúcnosti, vytvárajú podmienky na uplatňovanie nových poznatkov na archivovanom materiáli a možnosti korelácie výsledkov molekulo-genetických analýz s informáciami o prežívaní pacientov. Uvedený

prehľad problematiky poukazuje na nevyhnutnosť vytvorenia a rozvoja biobankingu na Slovensku založeného na kritériách infraštruktúry BBMRI-ERIC. Je podstatná aj popularizácia biobankingu v povedomí občanov, ktorí nie sú informovaní o ich význame pre rozvoj vedy a výskumu. Treba si uvedomiť, že aj keď dnes sú biobanky nástrojom pre výskum, v budúcnosti budú požiadavkou medicínskej praxe, a preto by sme mali byť na to pripravení.

### Podakovanie

Autori sa chcú poďakovať Lige proti rakovine a Nadácii Výskum rakoviny za podporu tkanivovej nádorovej biobanky na Ústave patológie SZU a OÚSA v Bratislave.

### Literatúra

- Vaught J, Lockhart N. The evolution of biobanking best practices. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1569–1575.
- Olson JE, Bielinski SJ, Ryu E, et al. Biobanks and personalized medicine. *Clin Genet*. 2014;86(1):50–55.
- Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation. *APMA Journal*. 2016;7:4.
- Artene SA, Ciurea ME, Purcaru SO, et al. Biobanking in a constantly developing medical world. *The Scientific World J*. 2013; Article ID 343275.
- Vora T, Thacker N. Impacts of a biobank: bridging the gap in translational cancer medicine. *IJMPO*. 2015;36(1):17–23.
- Kajo K, Machálek K. Nádorová tkanivová biobanka – budúcnosť výskumu a liečby nádorových ochorení. 1. časť. *Naša nemocnica*. 2012a;3:14–15.
- OECD Guidelines on Human Biobanks and Genetic Research Databases. OECD 2009. Dostupné na: <<http://www.oecd.org/dataoecd/41/47/44054609.pdf>>.
- Bevillaqua G, Bosman F, Dassel T, et al. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch*. 2010;456(4):449–454.
- <http://www.bbMRI-eric.eu/wp-content/uploads/2016/08/BBMRI-Business-Plan.pdf>
- Asslaber M, Zatloukal K. Biobanks: translational, European, and global networks. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2007;6(3):193–201.
- Beier K, Lenk C. Biobanking strategies and regulative approaches in the EU: recent perspectives. *J Biorepository Science for Applied Medicine*. 2015;3:69–681.
- Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo Convention) CETS 164:1997.
- Recommendation Rec (2006) 4 of the Committee of Ministers to member state on research on biological materials of human origin. Dostupné na: <<https://wed.coe.int/ViewDoc.jsp?id=977859>>. Získané 5 júna 2015.
- [http://www.bbMRI-eric.eu/wp-content/uploads/2016/07/2016\\_Newletter4\\_FINAL\\_Web.pdf](http://www.bbMRI-eric.eu/wp-content/uploads/2016/07/2016_Newletter4_FINAL_Web.pdf)
- Cambon-Thomsen A, Thorisson GA, Mabile L. BRIF Workshop Group. The role of bioresource research impact factor as an incentive to share human bioresources. *Nat Genet*. 2011;43:503–504.
- [www.eurobiobank.org](http://www.eurobiobank.org)
- <http://www.bbMRI-eric.eu/wp-content/uploads/2016/08/BBMRI-Biobanks-and-Public.pdf>
- Kajo K, Machálek K. Nádorová tkanivová biobanka – budúcnosť výskumu a liečby nádorových ochorení. 2. časť. *Naša nemocnica*. 2012b;4:16–17.



**Doc. MUDr. Karol Kajo, PhD.**  
Ústav patológie SZU a OÚSA  
Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
[karol.kajo@ousa.sk](mailto:karol.kajo@ousa.sk)