

Biomaterialbanken für Gewebeproben – Aufbau und Qualitätssicherung



Institut für Pathologie
Michael Hummel



Was sind Bio(material)banken?

Sammlung von (menschlichen) Proben
und Daten

Was sind Proben?

Gewebe, Blut, Serum, etc....

Woher kommen die Proben?

Herkunft der Proben für Biomaterialbanken

Proben von (gesunden) Probanden

Einfache Entnahme (häufig Blutproben)

Sehr gut kontrollierbare Bedingungen

Umfangreiche Aufklärung

Zweckbestimmte Sammlung

Strukturierte Lagerung

Gute Verknüpfung mit weiteren Daten

Gewebe-Proben von Patienten (Pathologie)

Entnahme durch chirurgischen Eingriff

Materialakquisition nur bedingt standardisierbar (Patientenversorgung!)

Patientenaufklärung (Altproben) nicht immer gegeben

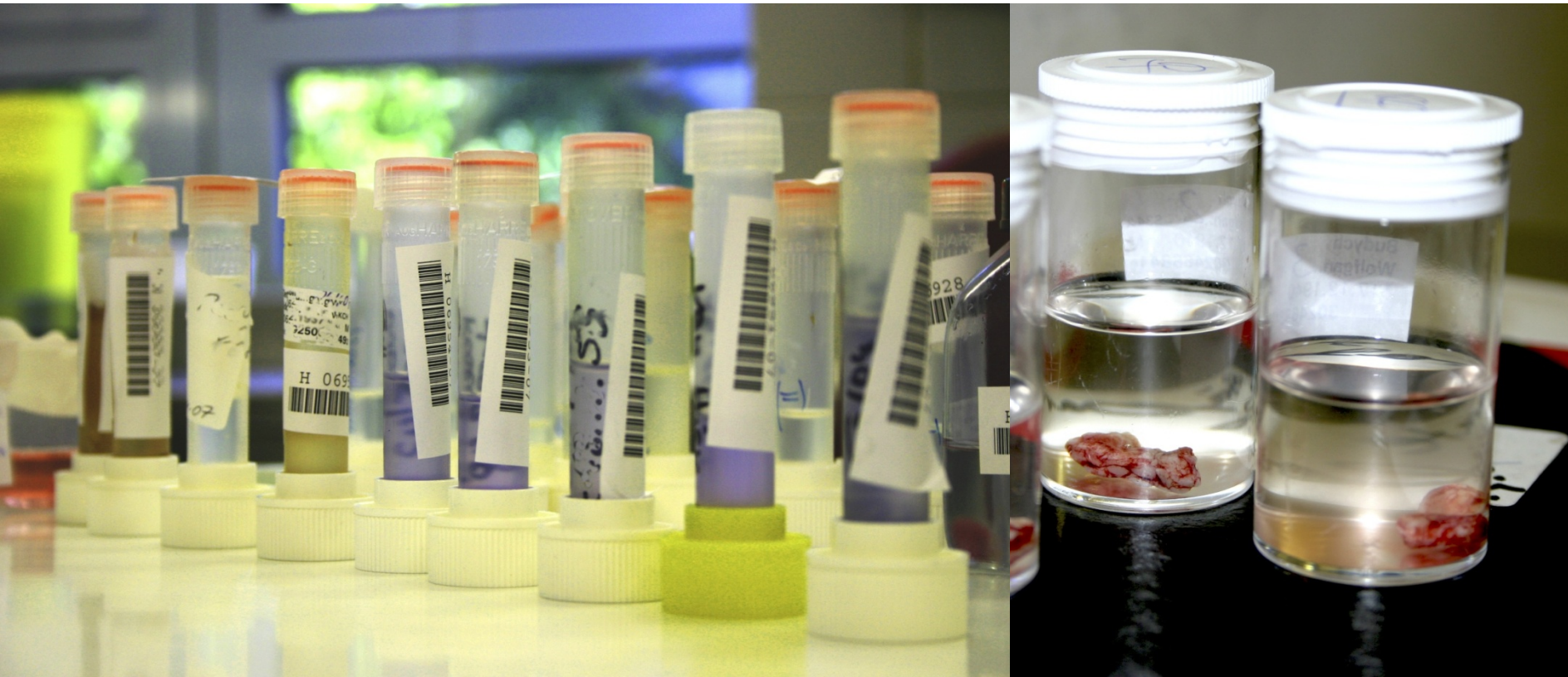
Sammlung ohne (aktuell) konkrete Zweckbestimmung

Konsequente Lagerung

Verknüpfung mit klinischen Daten schwierig

Eingang der Proben in der Pathologie

Formalin-fixiert oder nativ



Bearbeitung der Proben durch einen Pathologen

Zuschnitt



Einbettung in Paraffin und Herstellung von Gewebeschnitten für die Mikroskopie

Paraffinschnitt

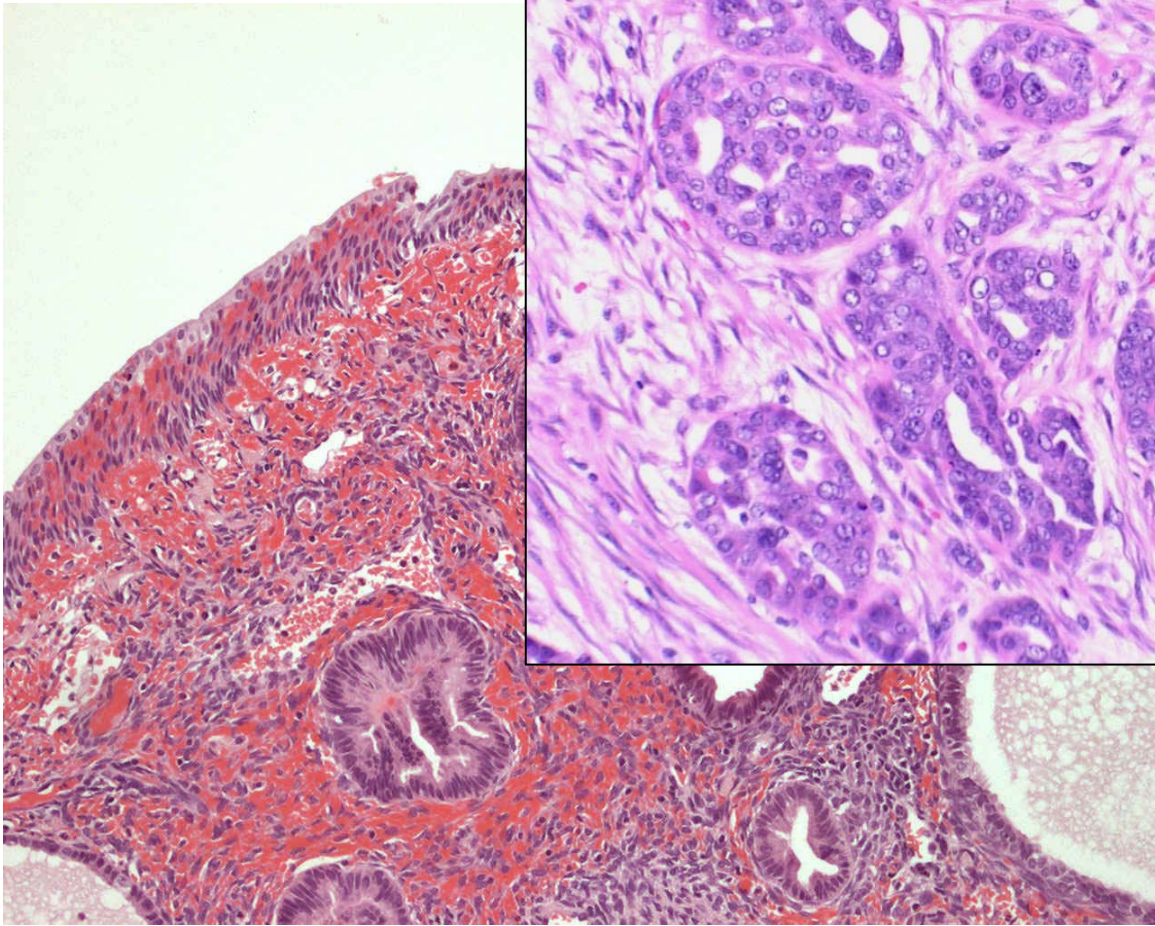


Konventionelle Färbung der Paraffinschnitte

Darstellung von Zellstrukturen



Darstellung von Zellstrukturen im Mikroskop

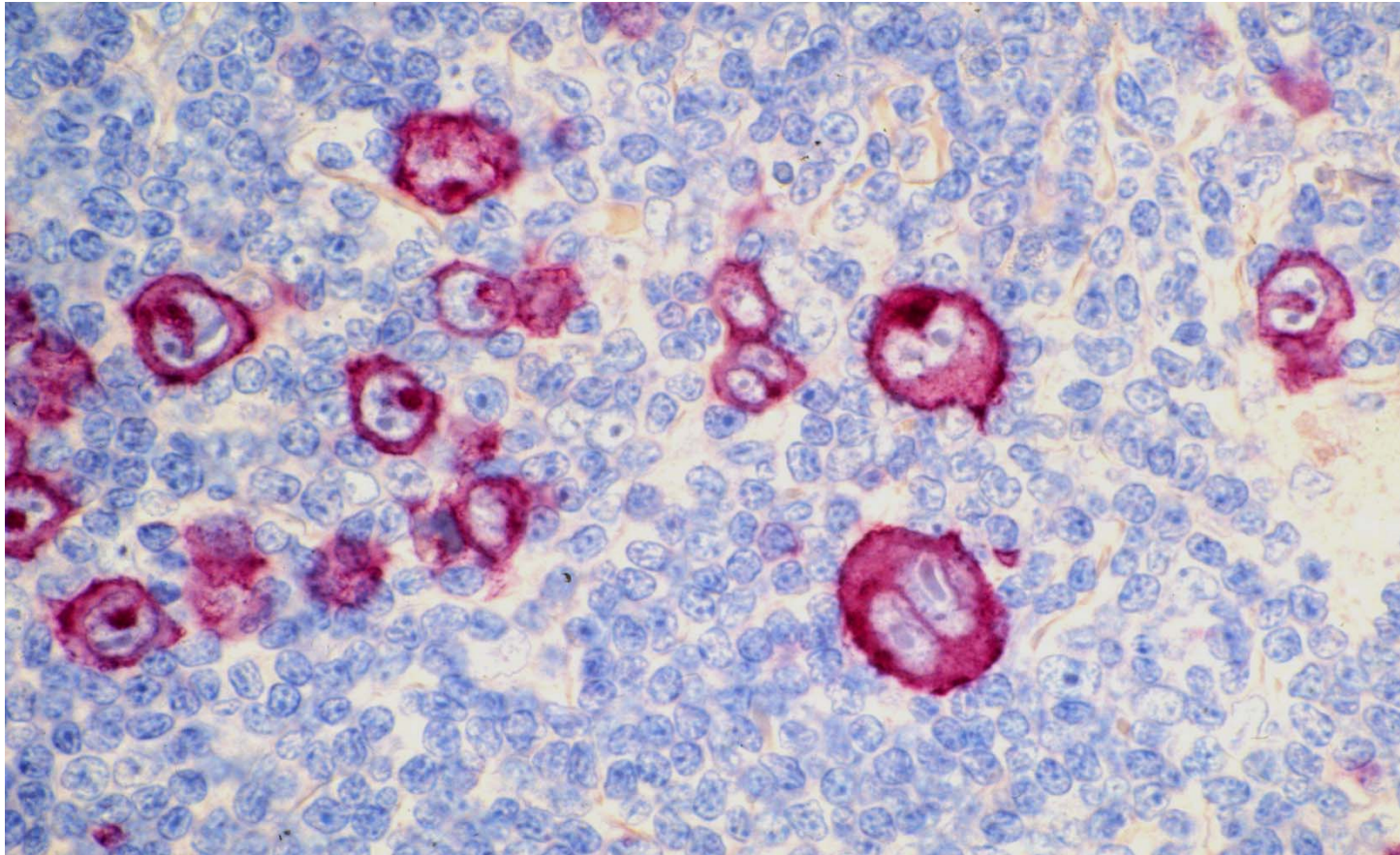


Immunhistologische Färbung der Paraffinschnitte

Zellbezogene Darstellung von Proteinen



Darstellung von Proteinstrukturen auf Einzelzellebene (CD30, Hodgkin Lymphom)



Beurteilung der zellulären Veränderungen durch einen Pathologen



Ergebnis der (histologischen, immunhistologischen und molekularbiologischen) Untersuchungen

→ DIAGNOSE

→ Grundlage für Therapieentscheidungen!

**Was geschieht mit den Proben
nach der Diagnose??**

Einlagerung der in Paraffin eingebetteten Gewebeprobe





Einlagerung der in Paraffin eingebetteten Gewebeproben

Pro Jahr (Charité):

ca. 150.000 Paraffinblöcke/Jahr



Einlagerung der nativen Gewebeproben bei -80°C oder in flüssigem Stickstoff

Insgesamt (Charité):

ca.50.000 Gefrierproben

Ist die reine Sammlung von Gewebeproben schon einen Biobank?



Die Verknüpfung der Proben mit klinischen Daten macht erst den Wert einer Biobank!!!

Was brauchen wir noch für die Etablierung und den Betrieb einer Biobank?

- *Informierte Patienteneinwilligung (informed consent)*
- *Berücksichtigung ethischer Aspekte*
- *Datenschutz*
- *Regeln zur Weitergabe an Dritte*
- *Gewebeasservierung /-lagerung und Qualitätsmanagement*
- *Regeln zum Umgang mit „Altproben“*
- *Getrennte Lagerung von Gewebeproben für Diagnostik und Forschung?*
- *Verwendung von Gewebeproben in Forschungsverbänden?*

Informierte Patientenaufklärung/-einwilligung

Was enthält eine informierte Patientenaufklärung(!) und -einwilligung?

- Freiwilligkeit der Teilnahme
- Nicht- bzw. Teilnahme hat keinen Einfluss auf die Qualität der Behandlung
- Zweck und Dauer der Nutzung
- Widerrufsrecht
- Datenverarbeitung
- Weitergabe an Dritte

Viele Kliniken haben entsprechende Erklärungen in die Patientenaufnahmeverträge aufgenommen.

Ethische Aspekte

Warum gibt es so viele Befürchtungen zum Thema Biobanken

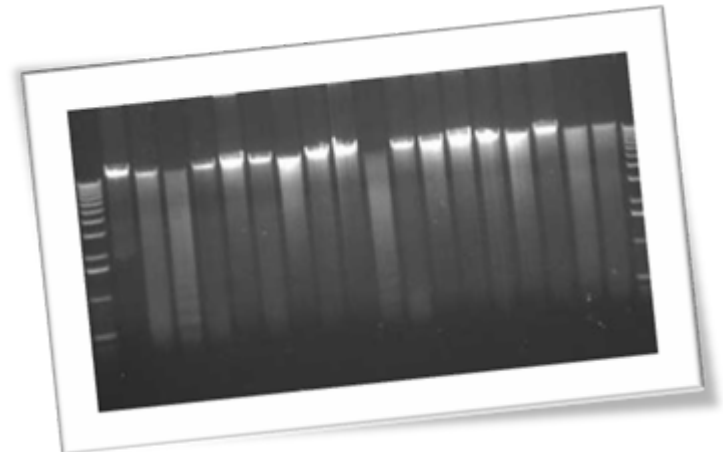
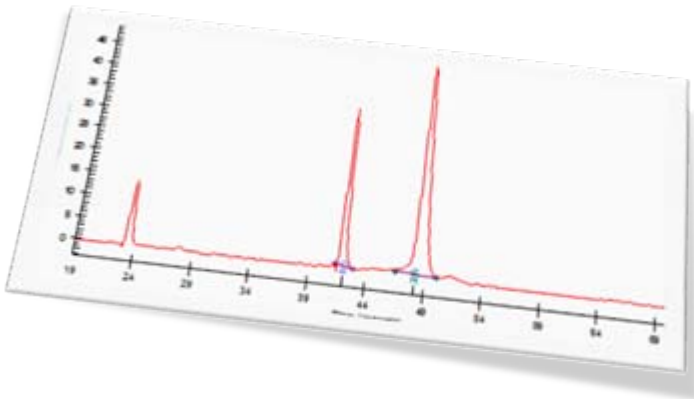
- Angst vor unkontrollierter Verwendung der Patientenproben und -daten
- Angst vor dem „gläsernen Menschen“ durch *genomweite* Analyse des Proben
- Angst vor Diskriminierung durch Arbeitgeber und Versicherer

- Weitergabe nur nach klaren und transparenten Regeln
- Keine genomweiten Analysen zur individuellen Re-Identifizierung
- Keine Weitergabe von Proben oder Daten an Arbeitgeber oder Versicherer

Genehmigung von Forschungsvorhaben und Weitergabe von Gewebeproben durch die Ethikkommissionen!

Gewebeasservierung /-lagerung und Qualitätsmanagement

- Möglichst kurze Zeit zwischen Entnahme der Gewebeprobe und Asservierung
- Lagerung der Proben unter kontrollierten Bedingungen
- Schonende Entnahme (aus der Biobank) der Proben (vor allem der tiefgefrorenen Proben)
- **Histologische Kontrolle der zu verwendenden Proben (z.B. Tumorzellgehalt)**
- Sachgerechte Erhebung der klinischen Daten
- Gegebenenfalls Überprüfung der Integrität der Nukleinsäuren (DNA, RNA)
- Kontrollierte Transportbedingungen



Umgang mit „Altproben“

- Altproben: (Gewebe-)Proben und dazugehörige klinische Daten, die in der Vergangenheit ohne Patientenaufklärung und -einwilligung asserviert wurden
- Nachträgliche Einholung der Einwilligung die der Regel nicht möglich
- **Altproben sind für die Forschung extrem wichtig (sehr lange Beobachtungszeiträume)**
- Nationaler Ethikrat: Verwendung für die Forschung nach Anonymisierung

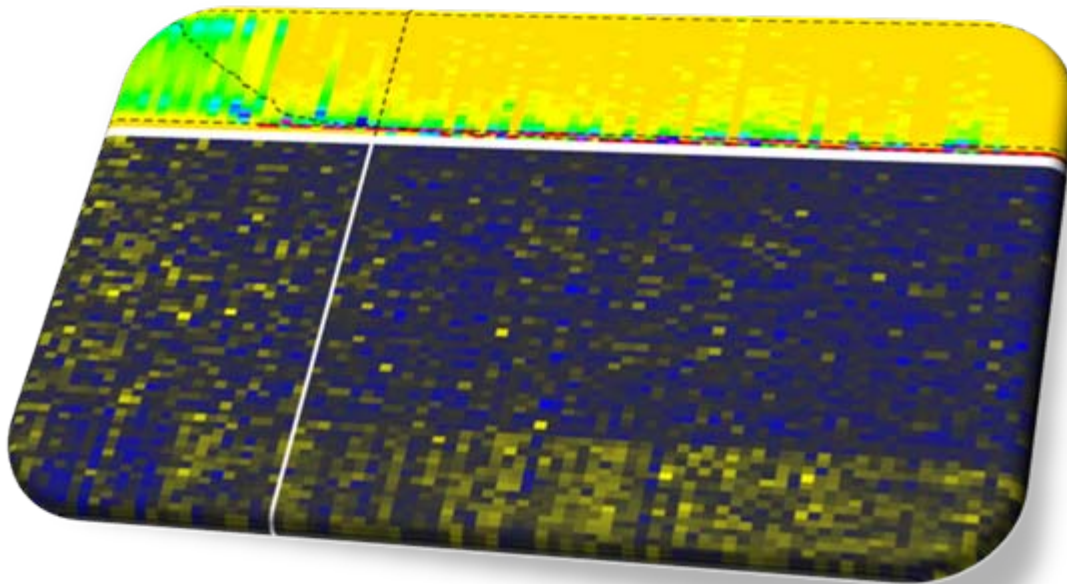


Getrennte Lagerung der Gewebeproben für Diagnostik und Forschung?

- Frühere Gewebeproben der Patienten werden bei späteren diagnostischen Untersuchungen häufig wieder benötigt.
- Die überwiegende Mehrzahl der Proben aus der Krankenversorgung werden nie für die Forschung benötigt.
- Biobank-Anfragen nach Gewebeproben fast ausschließlich über die Verfügbarkeit von Proben für eine bestimmte Erkrankung (pathologische Diagnose).
- Die Zuordnung von weiteren (klinischen) Daten erfolgt dann im zweiten Schritt über Namen des Patienten im Krankenhausinformationssystem (KIS)
- Eine datentechnische Trennung von Anfragen aus der Diagnostik und Forschung ist wünschenswert.

Regeln zur Weitergabe an Dritte

- Weitergabe nur mit Beschreibung des wissenschaftlichen Projektes
- Überprüfung der Proben und Daten für die projektspezifische Eignung
- Bewertung des wissenschaftlichen Projektes durch einen Beirat
- Anhörung des Projektes durch die Ethikkommission
- Weitergabe nur der für das Projekt benötigten Proben(-mengen) und Daten



Weitergabe von Gewebeproben an externe Forschergruppen oder pharmazeutische Firmen

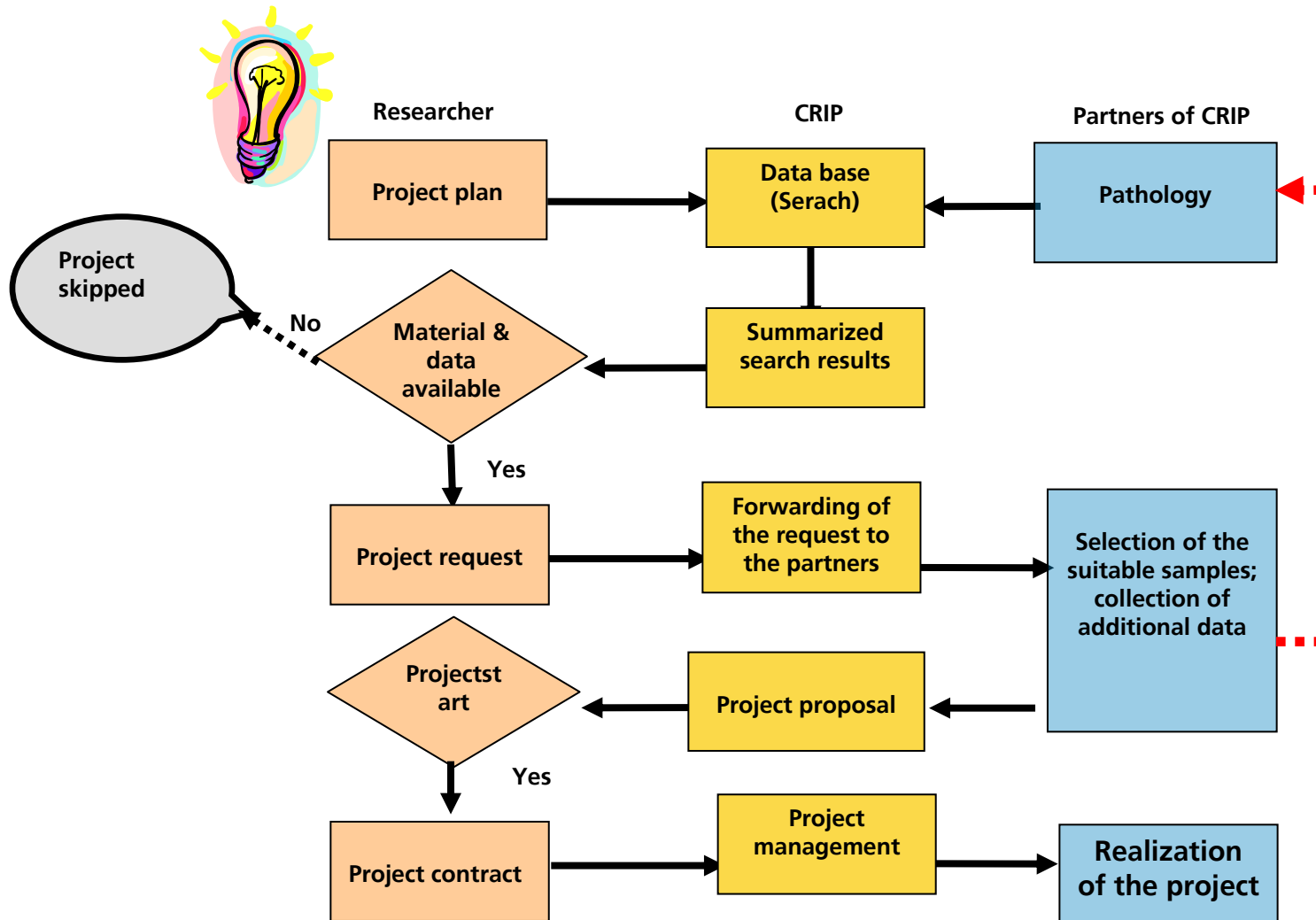
Einrichtung eines Internetportals am
Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) in Potsdam

Central **R**esearch **I**nfrastructure for molecular **P**athology **(CRIP)**

Übertragung der Charité-Gewebedaten CRIP-Datenbank

- 1.) Extraktion von pseudonymisierten Daten aus dem lokalen Pathologie IT-System
- 2.) Import der extrahierten Daten in eine zweite (separate) Datenbank („in-house research data base“)
- 3.) Extraktion von **anonymisierten** Daten aus der “in-house research data base”
- 4.) Import der anonymisierten Daten in die CRIP-Datenbank für den externen Zugriff
- 5.) Darstellung der Abfragen (via Internet) als summarische Informationen zu den Gewebeproben

CRIP-Workflow für die Auswahl geeigneter Gewebeproben und Initiierung von Biobank-Kooperationsprojekten



Methoden der CRIP-Pathologien für Kooperationsprojekte

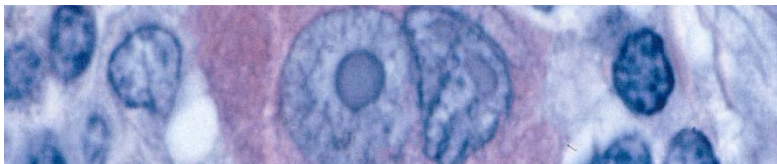
	Verfügbarkeit
DNA-PCR	Ja
RNA-(RT)-PCR	Ja
Morphology	Ja
Immunhistology	Ja
Tissue Microarray	Ja
W/N/S Blot	Ja
In-situ hybridization	Yes
Funktional assays	(Ja)
Gene expression profiling	Ja
Genomic losses/gains	Ja
FISH	Ja
Microdissection	Ja
ChIP-on-chip	Ja

Zukünftig: Weitergabe von Untersuchungsergebnissen anstelle von Gewebeproben?

Verwendung von Gewebeproben in Verbänden/Netzwerken

(Beispiel: Kompetenznetz Maligne Lymphome)

- Herkunft der Gewebeproben: Externe Onkologen/Pathologen; Proben aus der eigenen Klinik
- Dezentrale Lagerung der Gewebeproben in den 6 Deutschen Referenzzentren für Lymphknoten-Pathologie
- Verknüpfung mit den Daten aus den prospektiven klinischen Studien
- **Studien-spezifische Patienten-Einwilligungserklärung**
- Zentrale Erfassung der Informationen in der gemeinsamen Datenbank



Zentrale Gewebedatenbank des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

Fall

Fallnummer Falldatum Institute

Studpat-ID Studiengruppe Studie Rando.Dat.

Primärgutachter Ort

Beh. Arzt Klinik Land

Material Tests Diagnosen Mahnungen

Materialklasse	Anzahl Blöcke	Gewebeklasse	Entnahme	Frischmaterial	Datum	Kommentar
Paraffin Block	0	unbekannt	unbekannt	Keine An...	13.09.2009	

Detail Neu Abbrechen Speichern

Schliessen

Zentrale Gewebedatenbank des Kompetenznetzes Maligne Lymphome

Reportparameter

Institut

Listenexport

Auswahl der Fälle ab Falldatum

Statistiken

Stand Datum	Studienpatienten	Fall in der Datenbank bearbeitet	Block im Referenzzentrum vorhanden	TMA Y/N
<input type="text" value="13.09.2009"/>	<input type="text" value="2928"/>	<input type="text" value="2657"/>	<input type="text" value="2500"/>	<input type="text" value="1394"/>
Studiengruppe				
<input type="text" value="Alle"/>		<input type="text" value="91%"/>	<input type="text" value="85%"/>	<input type="text" value="48%"/>

Fallübersicht

Materialübersicht

Zusammenfassung

- Für den Aufbau und Betrieb einer Biobank werden hochwertige (Gewebe-) Proben und (klinische) Daten benötigt
- Die Verwendung dieser Proben erfolgt nur nach Aufklärung und Einwilligung der Patienten
- Die Weitergabe an Dritte unterliegt strengen ethischen, rechtlichen und wissenschaftlichen Richtlinien
- Die Verwendung von „Altproben“ ist ohne Patienteneinwilligung nur unter anonymisierten Bedingungen möglich
- **Die Forschung ist für die Entwicklung neuer Diagnostika und Therapeutika auf diese Proben angewiesen!**

Vielen Dank für Ihre Anmerksamkeit!

