

# 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

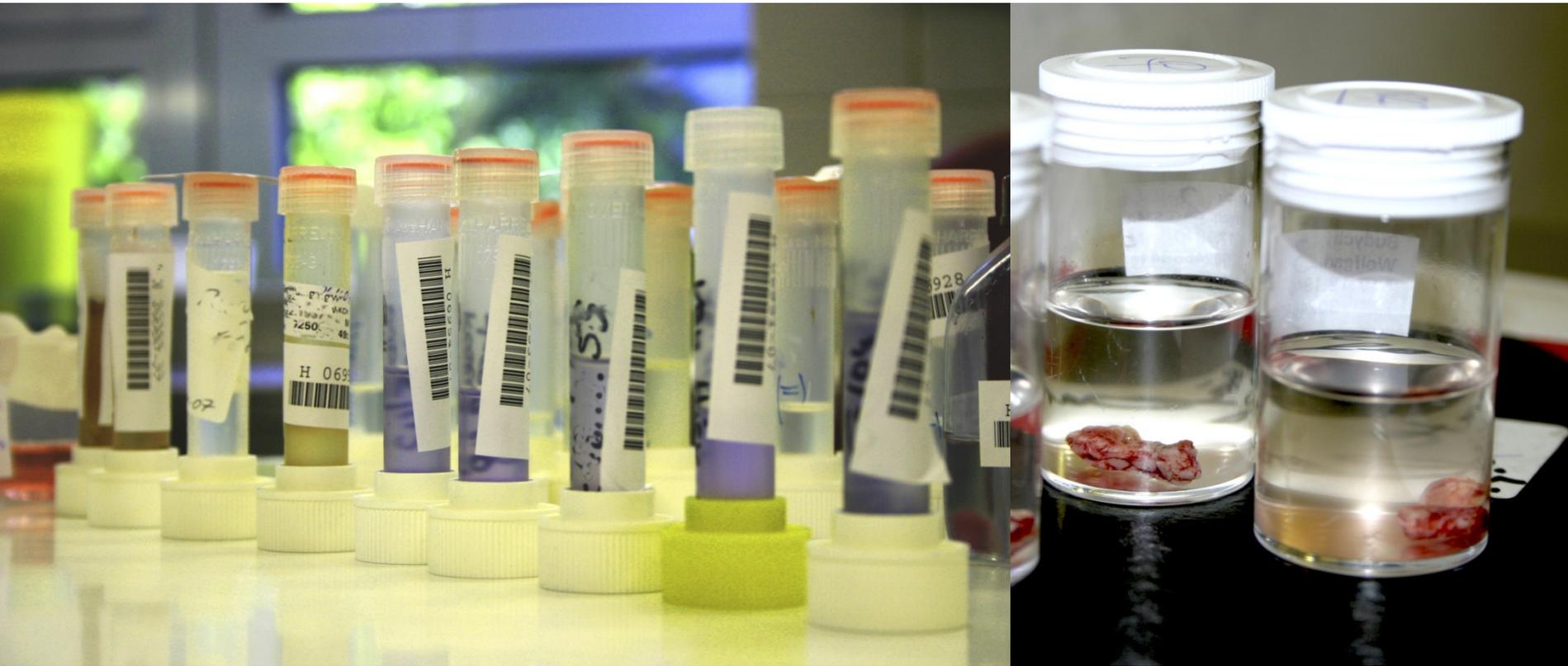
Sammlung ohne (aktuell) konkrete Zweckbestimmung

Konsequente Lagerung

Verknüpfung mit klinischen Daten schwierig

# Eingang der Proben in der Pathologie

*Formalin-fixiert oder nativ*





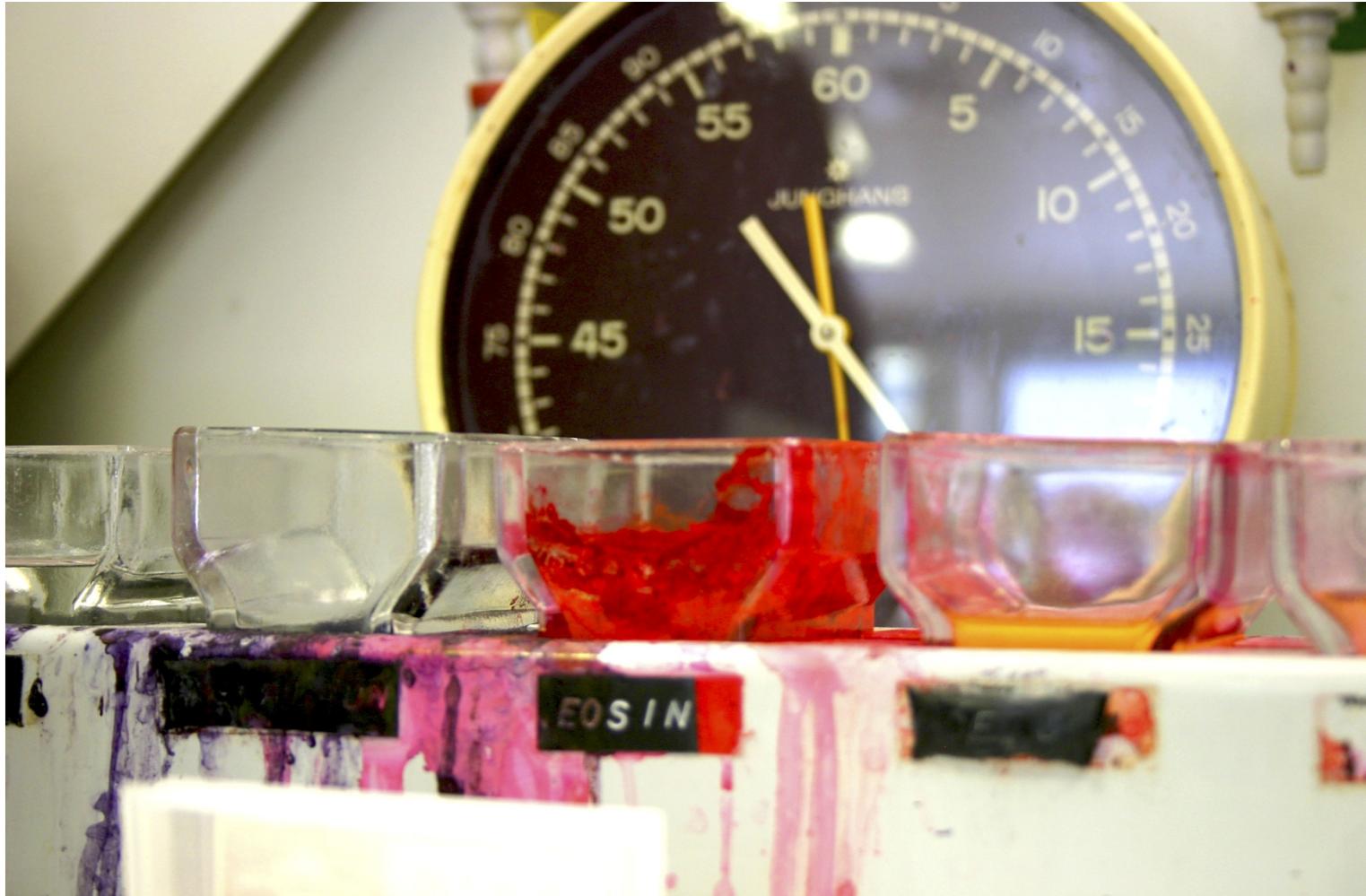
# Einbettung in Paraffin und Herstellung von Gewebeschnitten für die Mikroskopie

## *Paraffinschnitt*

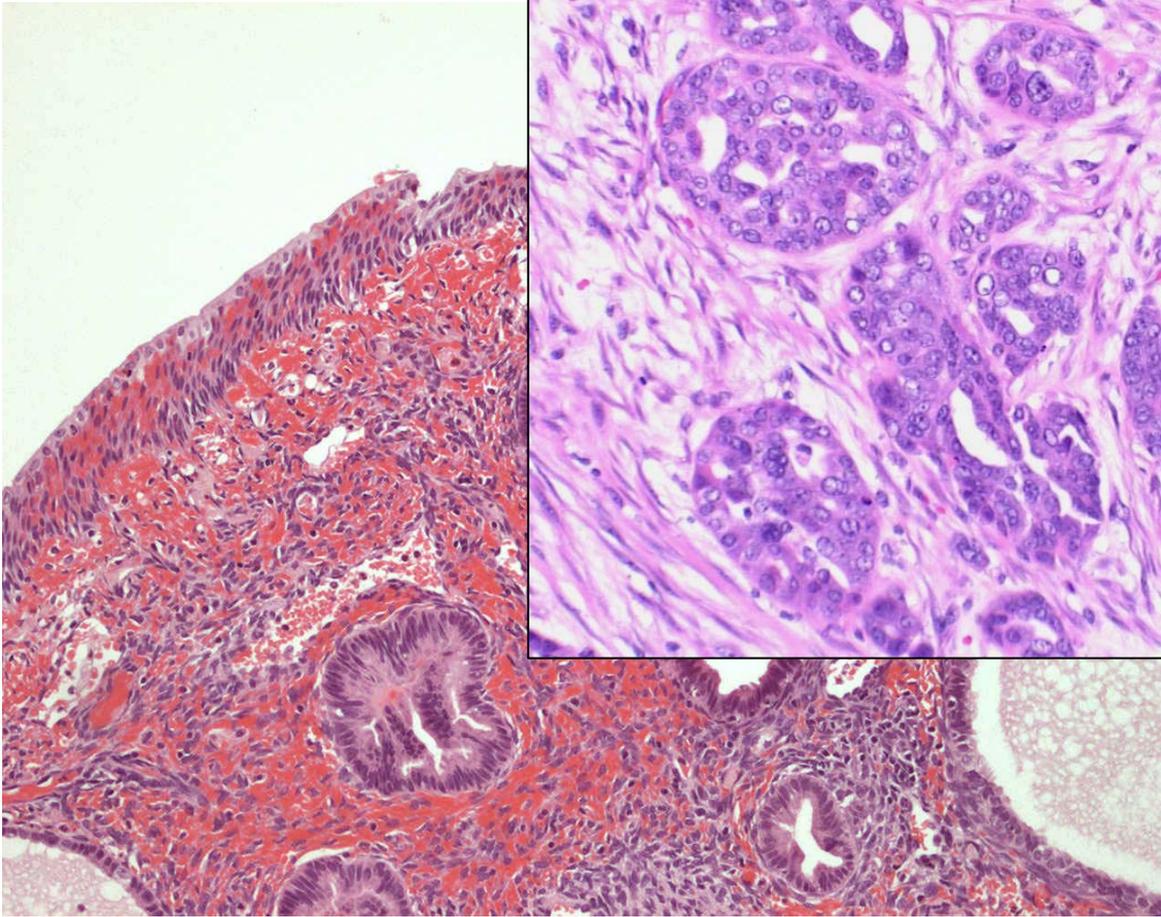


# Konventionelle Färbung der Paraffinschnitte

## *Darstellung von Zellstrukturen*



# Darstellung von Zellstrukturen im Mikroskop

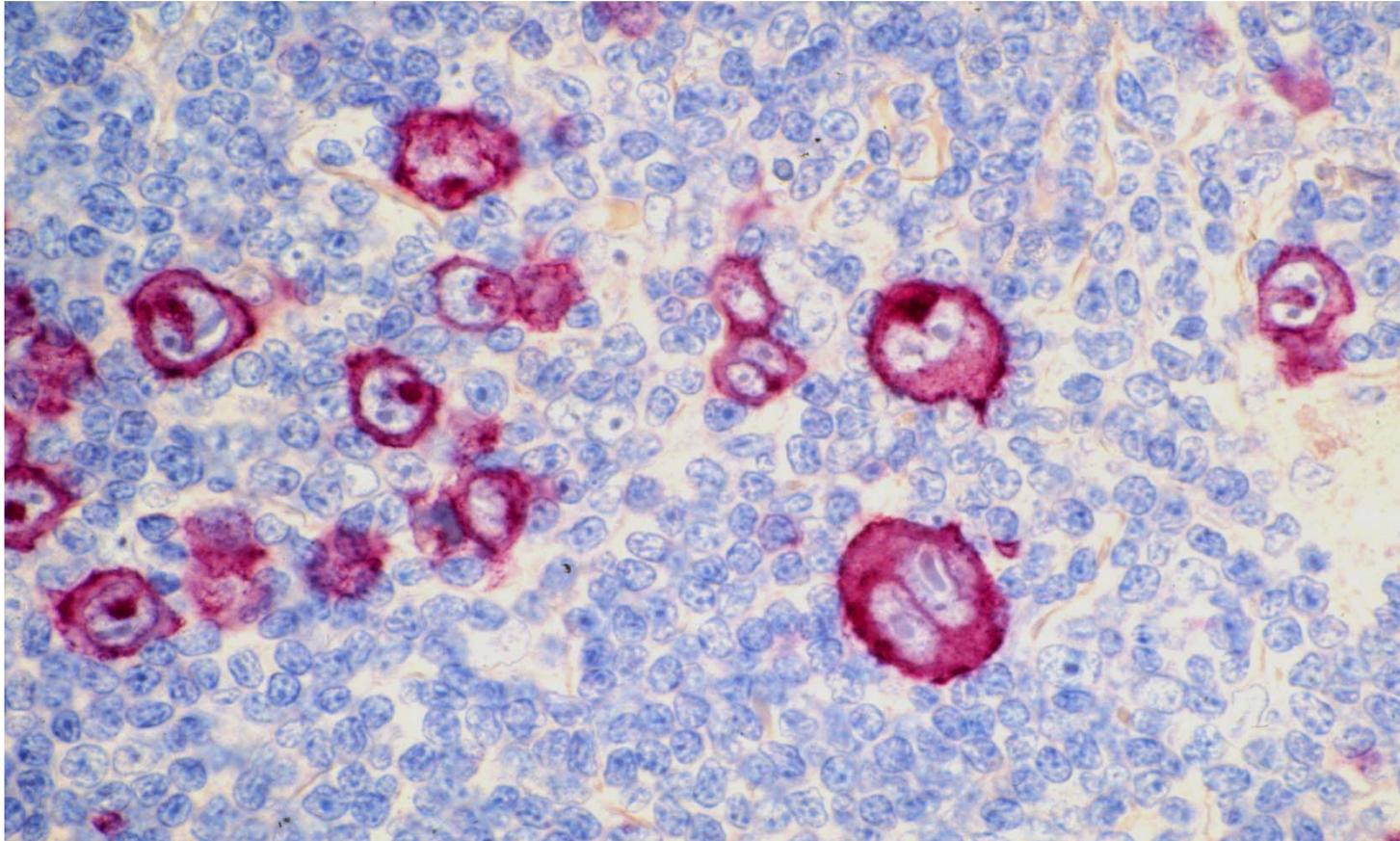


# Immunhistologische Färbung der Paraffinschnitte

## *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*

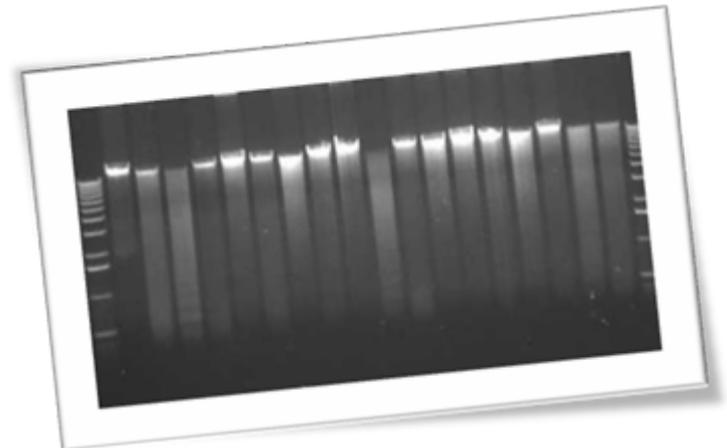
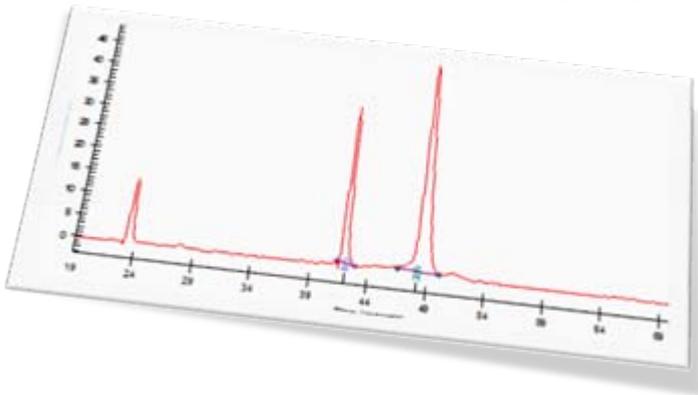
- Angst vor unkontrollierter Verwendung der Patientenproben und -daten
- Angst vor dem „gläsernen Menschen“ durch *genomweite* Analyse des Proben
- Angst vor Diskriminierung durch Arbeitgeber und Versicherer

- 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!**

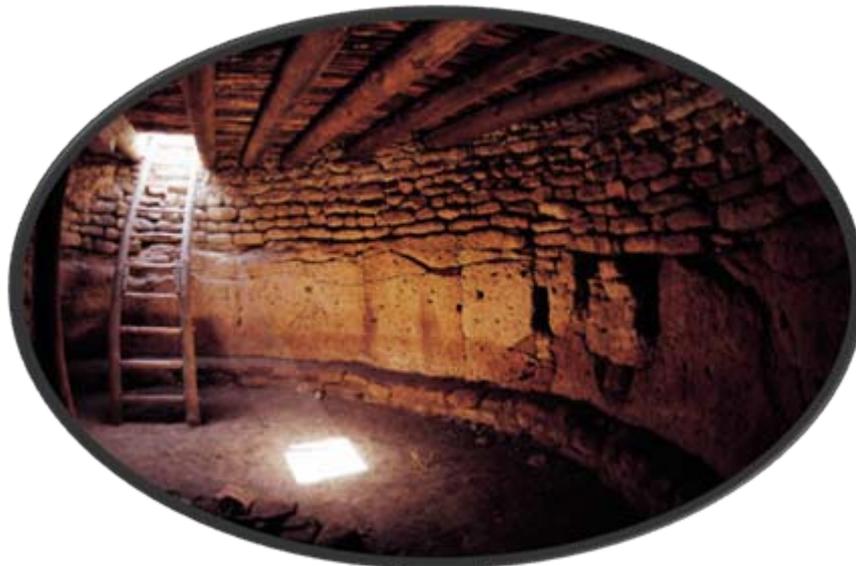
# Gewebeasservierung /-lagerung und Qualitätsmanagement

- 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

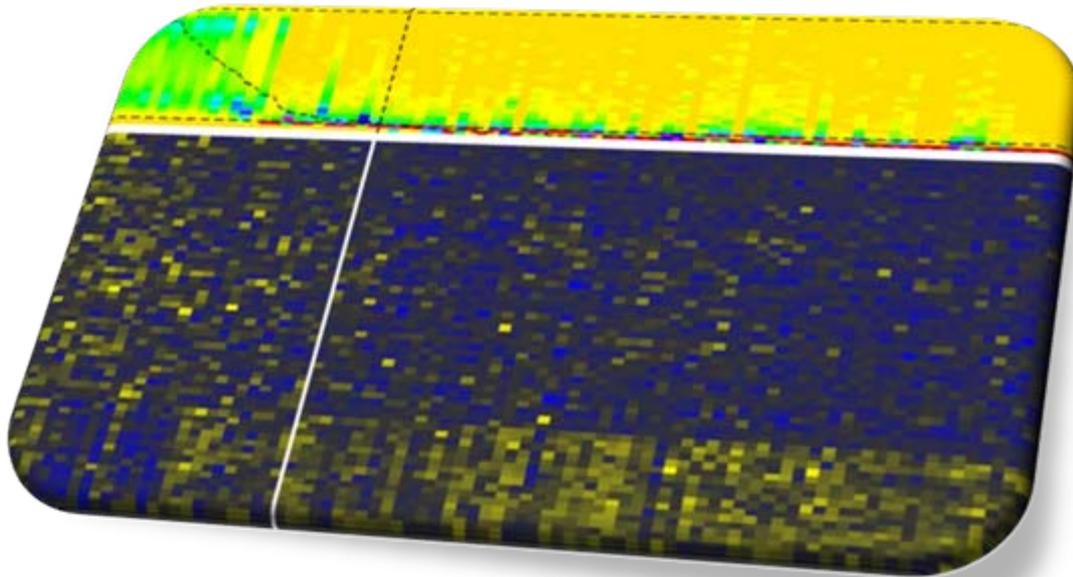


# Getrennte Lagerung der Gewebeproben für Diagnostik und Forschung?

- 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

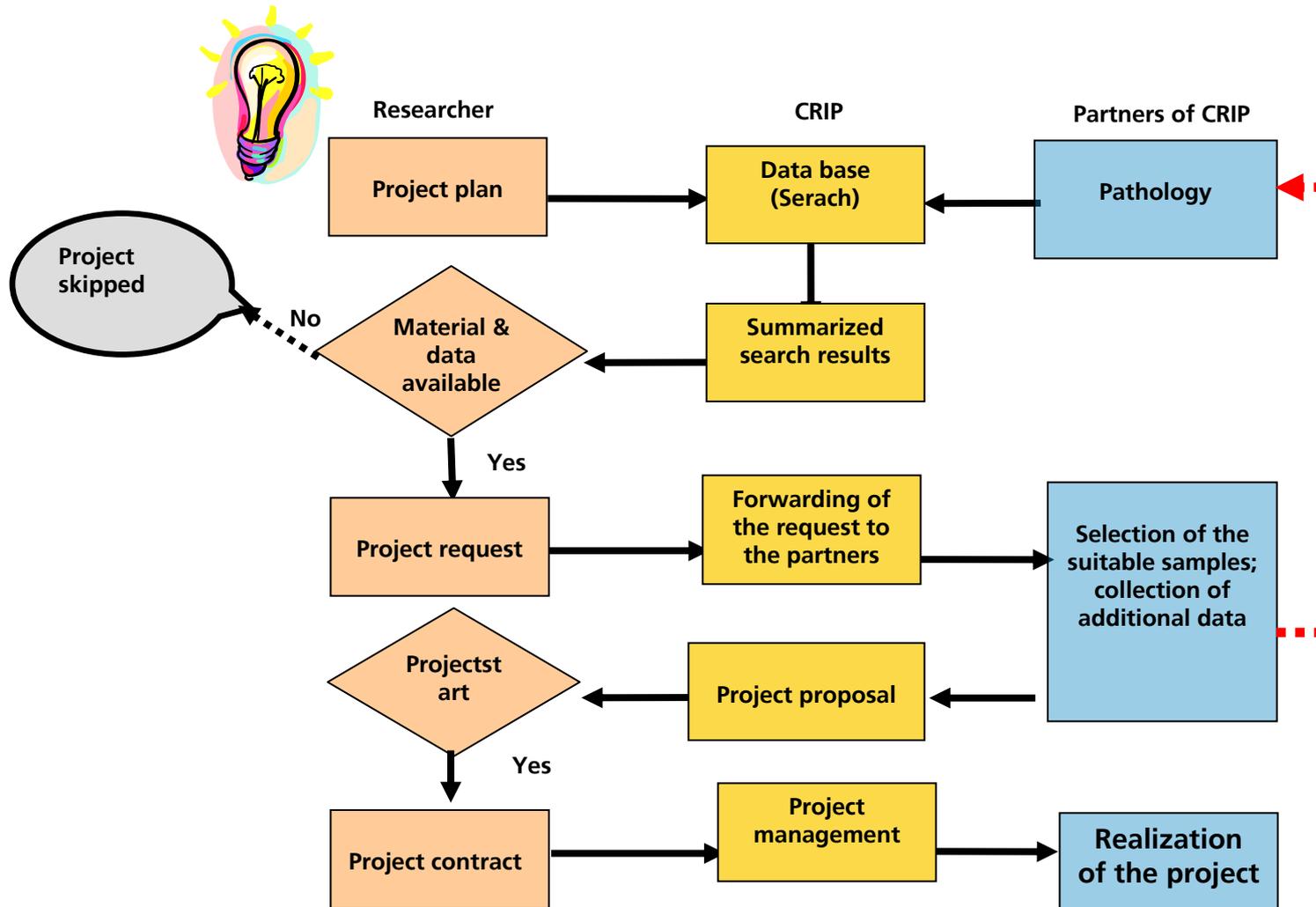
Einrichtung eines Internetportals am  
Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik (IBMT) in Potsdam

**C**entral **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

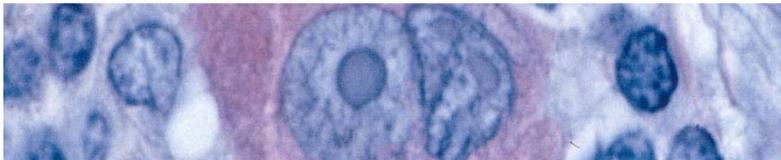
	Verfügbarkeit
DNA-PCR	Ja
RNA-(RT)-PCR	Ja
Morphology	Ja
Immunhistology	Ja
Tissue Microarray	Ja
W/N/S Blot	Ja
In-situ hybridization	Yes
Funktional assays	(Ja)
Gene expression profiling	Ja
Genomic losses/gains	Ja
FISH	Ja
Microdissection	Ja
ChIP-on-chip	Ja

**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!**

