

Bankowanie materiałów biologicznych: podstawa medycyny spersonalizowanej

Robert E. Hewitt

Current Opinion in Oncology 2011; 23: 112–119.

CEL PRACY

Przechowywanie materiałów biologicznych w bankach tkanek uznano za jedną z kluczowych dziedzin niezbędnych w celu przyspieszenia rozwoju nowych metod leczenia. Autor przedstawia najnowsze osiągnięcia na tym polu oraz wyniki badań z użyciem przechowywanych próbek biologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem banków gromadzących materiał biologiczny na potrzeby onkologii.

OSTATNIE ODKRYCIA

W badaniach naukowych coraz częściej wykorzystuje się materiały biologiczne, dzięki czemu metodologia ich gromadzenia w bankach staje się coraz doskonalsza, organizacja takich działań coraz bardziej profesjonalna i coraz większą uwagę przywiązuje się do zarządzania ich jakością. Sieci banków przechowujących materiały biologiczne rozwijają się szybko, co ułatwia kojarzenie zasobów i dzielenie się nimi. W dalszym ciągu istnieje duży niedobór dobrze scharakteryzowanych klinicznie zbiorów próbek pochodzących z różnych lokalizacji narządowych.

PODSUMOWANIE

Zaspokojenie potrzeb medycyny spersonalizowanej wymaga szybkiego usprawnienia bankowania materiałów biologicznych, a badania naukowe prowadzone z użyciem takich zasobów powinny być rozwijane i wspierane na każdym poziomie, od finansowania projektów do publikacji wyników. Banki materiałów biologicznych muszą spełniać wysokie standardy profesjonalne, dlatego tak ważne jest nie tylko odpowiednie finansowanie, ale także system szkolenia i standaryzacji procedur postępowania w bankowaniu materiału biologicznego. Tworzenie coraz liczniejszych krajowych i międzynarodowych sieci biobanków umożliwi zsynchronizowanie ich działań. Powstanie środowiska specjalistów zajmujących się bankowaniem materiałów biologicznych ułatwi podejmowanie działań zespołowych, mających na celu pokonanie najczęstszych trudności i usprawnienie komunikacji z różnymi zainteresowanymi stronami.

SŁOWA KLUCZOWE

bank materiałów biologicznych, próbka biologiczna, medycyna spersonalizowana, bank nowotworów

Dr Hewitt,
Executive Officer, European,
Middle Eastern
and African Society
for Biopreservation
and Biobanking (ESBB),
www.esbb.org

Adres do korespondencji:
Robert E. Hewitt, MB BS, PhD,
20 Boulevard du Roi René,
13100 Aix-en-Provence, France;
e-mail: hewitt.r@sfr.fr

WPROWADZENIE

Medycyna spersonalizowana polega na doborze leczenia dla każdego z chorych na podstawie występowania różnych wyznaczników biologicznych (biomarkerów) obecnych w organizmie, zwłaszcza w surowicy lub tkankach obwodowych. Kluczową rolę odgrywają tu banki materiałów biologicznych, ponieważ dostarczają próbek biologicznych niezbędnych do badań identyfikujących przydatne markery biologiczne. Skupienie się na medycynie spersonalizowanej stwarza coraz większą nadzieję na przyspieszenie praktycznego wykorzystania pogłębiającej się wiedzy o procesach chorobowych w opracowywaniu nowych skutecznych metod leczenia. W przedstawionym w 2004 r. raporcie amerykańskiej Food and Drug Administration (FDA) zwrócono uwagę na problemy związane z dawnym sposobem opracowywania leków, gdy najważniejsze było tworzenie przebojowych wyrobów mających przynosić ogromne zyski komercyjne (blockbuster model). W raporcie tym stwierdzono, że trwająca obecnie rewolucja w naukach biomedycznych stwarza nową szansę na uzyskanie zdolności do zapobiegania rozwojowi poważnych chorób oraz podejmowania leczenia i wyleczenia. Pojawia się jednak coraz więcej obaw, że wiele osiągnięć najnowszych badań doświadczalnych może się nie przyczynić do szybszego opracowania skuteczniejszych, tańszych i bezpieczniejszych produktów medycznych dostępnych dla chorych. Powodem są coraz większe trudności, niewydajność i kosztowność aktualnych procesów rozwoju tych produktów. Modernizację tego krytycznego szlaku umożliwią jedynie wspólne działania, mające na celu wykorzystanie wyników nowych badań doświadczalnych w opracowywaniu produktów medycznych.¹ Dziedziną uznaną później za wymagającą szczególnej uwagi FDA Critical Path Initiative było stworzenie doskonalszego narzędzia oceny, jakim są markery biologiczne. W przedstawionych następnie zaleceniach grupy

robotycznej AACR-FDA-NCI (American Association for Cancer Research, FDA i US National Cancer Institute), zajmującej się biologicznymi markerami nowotworowymi, położono nacisk na konieczność usprawnienia bankowania materiałów biologicznych i kontroli jakości próbek biologicznych.^{3••} Takie usprawnienie zajmuje zatem wysoką pozycję na liście zagadnień mogących przyspieszyć wprowadzenie medycyny spersonalizowanej, zwłaszcza w badaniach poświęconych nowotworom. W niniejszym artykule przedstawiono najnowsze osiągnięcia w dziedzinie bankowania materiałów biologicznych, skupiając się na typach banków mających największe znaczenie w rozwoju metod leczenia chorych na nowotwory.

TYPY BANKÓW MATERIAŁÓW BIOLOGICZNYCH

W użyciu znajdują się różne określenia opisujące bank materiałów biologicznych,⁴ ostatecznie jednak dla potrzeb niniejszego artykułu przyjęto, że taki bank jest zorganizowanym zbiorem ludzkich materiałów biologicznych oraz związanych z nimi informacji klinicznych i epidemiologicznych przechowywanych w jednym lub wielu celach badawczych.⁵ Mianem banków biologicznych można też określić zbiory materiałów nie pochodzących od człowieka (materiałów roślinnych lub zwierzęcych, mikroorganizmów, materiałów środowiskowych), ale rozważania na ten temat nie są przedmiotem niniejszego artykułu.

Banki próbek pochodzenia ludzkiego dzielą się na różne kategorie, w zależności od celu ich gromadzenia i zaprojektowania założeń przyjętych przy ich tworzeniu. Mogą to być banki materiałów biologicznych związanych z określoną chorobą, banki populacyjne oraz banki materiałów uzyskiwanych w badaniach kohortowych dotyczących bliźniąt.^{6,7} Banki związane z określoną chorobą powstają najczęściej w szpitalach. Należą do nich banki nowotworów, a także banki gromadzące próbki krwi i innych materiałów pochodzących od osób dotkniętych różnymi chorobami oraz osób zdrowych stanowiących odpowiednie grupy kontrolne.^{8•,9•} Natomiast populacyjne banki materiałów biologicznych tworzy się na ogół poza szpitalami, zaś dawcami próbek nie są chorzy, lecz zdrowi ochotnicy. Banki te mają odmienne zastosowanie w prowadzeniu badań naukowych. W badaniach oceniających biologiczne markery podatności na rozwój określonej choroby wykorzystuje się materiały pochodzące z banków populacyjnych, podczas gdy w badaniach markerów biologicznych ekspozycji na daną chorobę lub samej choroby konieczna jest współpraca z bankami gromadzącymi materiał związany z określoną chorobą.¹⁰ Ponadto banki mogą mieć znaczenie komplementarne,

KLUCZOWE ZAGADNIENIA

- W bankowaniu materiałów biologicznych musi nastąpić postęp, który zapewni dostępność właściwie opisanych próbek wysokiej jakości koniecznych do opracowywania i doskonalenia leków.
- Badania doświadczalne z użyciem próbek biologicznych są rozwijającą się dziedziną niezbędną w celu usprawnienia bankowania materiałów biologicznych.
- Banki materiałów biologicznych stają się bardziej profesjonalne dzięki poświęcaniu większej uwagi zarządzaniu jakością.
- Banki materiałów biologicznych w sektorze publicznym muszą współpracować z firmami farmaceutycznymi, by odnieść obopólne korzyści, a także zwracać uwagę na życzenia dawców i potencjalnych dawców.
- Banki materiałów biologicznych tworzą krajowe i międzynarodowe sieci w celu wspólnego wykorzystywania lub łączenia zasobów.

TABELA

Trzy różne modele gromadzenia próbek przez banki materiałów biologicznych		
Model	Zalety	Wady
Model prospektywnego gromadzenia celowego: próbki zbierane w celu zaspokojenia określonych potrzeb badacza	Badacz otrzymuje dokładnie to, o co prosił (np. spełniono szczególne wymagania dotyczące przetwarzania próbek)	Zebranie odpowiedniej liczby próbek może trwać miesiące lub lata, zwłaszcza jeżeli potrzebne są dane z dalszej obserwacji
Model bankowania: potencjalnie interesujące próbki są zbierane i przechowywane do czasu, gdy będą potrzebne	Badacze mogą czasem otrzymać natychmiast wszystkie potrzebne próbki i dane	Badacz nie zawsze otrzymuje dokładnie to, o co prosił
Model próby klinicznej: próbki są uzyskiwane podczas badania klinicznego	Idealny, jeżeli parametry badania klinicznego odpowiadają badaczowi	Pierwotna zgoda chorego może nie obejmować wtórnego wykorzystania próbek i danych

Wiele banków materiałów biologicznych korzysta z kojarzenia tych modeli (Bell WC i wsp.^{11**}).

ponieważ w trakcie realizacji poszczególnych projektów badawczych może wyniknąć konieczność współpracy z więcej niż jednym rodzajem banku.⁶ Na przykład jeśli w trakcie badania dotyczącego patogenyzy choroby pojawiają się pytania o etiologię tej choroby, może być konieczne sprowadzenie próbek (najlepiej powiązanych krzyżowo) zarówno z banku związanego z chorobą, jak i banku populacyjnego. Właśnie dlatego, a także z innych powodów, tworzy się obecnie heterogenne sieci banków materiałów biologicznych, takich jak europejska sieć BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure, <http://www.bbMRI.eu/index.php/home>), co może pozytywnie wpływać na skuteczność odpowiednich badań realizowanych w takim komplementarnym ośrodku.⁶

W badaniach poświęconych biologicznym markerom nowotworowym zasadniczą rolę odgrywają banki nowotworów, dlatego w niniejszym artykule skupiono się głównie na nich. Podobne jak i inne szpitalne banki materiałów biologicznych, banki nowotworów posługują się jednym lub wieloma modelami gromadzenia próbek przedstawionymi w tabeli.^{11**}

JAKOŚĆ PRÓBEK BIOLOGICZNYCH

W bankach nowotworów zasadnicze znaczenie ma jakość próbek biologicznych. Skalę tego problemu ujawnił projekt badawczy The Cancer Genome Atlas (TCGA), w trakcie którego napotkano nieoczekiwane trudności w poszukiwaniu źródeł odpowiedniej liczby próbek biologicznych wysokiej jakości i właściwie opisanych.^{12•} To przesłanie oraz konieczność usprawnienia bankowania materiałów biologicznych wykorzystywanych w badaniach naukowych bardzo wyraźnie podkreślono w artykule opublikowanym niedawno na łamach *Wired Magazine*.^{13•} Właściwa jakość próbek

biologicznych ma zasadnicze znaczenie podczas wszystkich badań doświadczalnych, w których są one wykorzystywane, w tym podczas wielu prowadzonych w ostatnim 20-leciu badań nad nowotworami.^{14•}

Badania doświadczalne z użyciem próbek biologicznych

Umiejętność zapewnienia odpowiedniej jakości próbek biologicznych zależy od badań, w których są one wykorzystywane. Do niedawna badania te były dość zaniedbywane. Należy w tym miejscu podkreślić, że środowisko naukowe powinno być informowane o znaczeniu takich badań. Instytucje finansujące badania powinny zdecydowanie zachęcać do ich wspierania, a czasopisma naukowe do publikowania ich wyników. Na szczęście można dostrzec pewien postęp. Powołane w 2005 r. przez NCI Office of Biobanking and Biospecimen Research (OBBR) zwróciło uwagę na tę ważną dyscyplinę za pośrednictwem takich inicjatyw, jak Biospecimen Research Network Symposia^{15•} oraz Biospecimen Research Database.^{16•} Innym ważnym osiągnięciem jest podjęcie 4-letniego projektu badawczego SPIDIA (Standardisation and improvement of generic Pre-analytical tools and procedures for In-vitro DIAGnostics, <http://www.spidia.eu>). Rozpoczęto go w 2009 r., a Unia Europejska przeznaczyła na jego realizację 9 milionów euro. Projekt ten jest koordynowany przez firmę QIAGEN GmbH kierującą konsorcjum 16 czołowych ośrodków akademickich, organizacji międzynarodowych oraz firm z dziedziny nauk przyrodniczych. Celem projektu jest standaryzacja i usprawnienie procedur poprzedzających analizy w badaniach diagnostycznych prowadzonych *in vitro*.

Jakość próbek biologicznych ocenia się obecnie różnymi metodami. W badaniach poświęconych nowotworom ważna jest analiza histopatologiczna określająca występujące w niej proporcje komórek no-

wotworowych, prawidłowych komórek, występowanie włóknienia, martwicy, zapalenia oraz innych cech. Taką ocenę powinni przeprowadzać patomorfodzy, dlatego należy zachęcać do nawiązywania z nimi współpracy w dalszych badaniach.^{8•} Kryteria jakości zależą od konkretnego badania. Na przykład próbka zawierająca niewielki odsetek komórek nowotworowych w obrębie prawidłowego podścieliska może nie być wystarczająca do oceny profilu ekspresji genów (ilościowej analizy mRNA w próbce), ale jest odpowiednia do wykrywania zmian genetycznych za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (polymerase-chain reaction, PCR). Analiza molekularna odgrywa ważną rolę w ocenie wszystkich typów próbek biologicznych. Integralność DNA ma większe znaczenie w badaniach z amplifikacją całego genomu niż w badaniach, podczas których wykorzystuje się np. technikę PCR z oceną w czasie rzeczywistym.^{17•} W wielu badaniach najważniejsza jest integralność RNA, którą można ocenić za pomocą elektroforezy w żelu.^{18•} Również tu kryteria jakości będą zależały od konkretnego badania i nie można przyjąć żadnego pojedynczego złotego standardu, dlatego krytyczne znaczenie ma to, by sposób gromadzenia próbek był adekwatny do planowanej metodyki badawczej. Chociaż degradacja RNA może być skutkiem niewłaściwego systemu przechowywania próbek, trzeba dodać, że jeszcze większe zmiany ekspresji RNA bywają następstwem opóźnionego przetwarzania próbek.^{19•} Dla kontroli jakości ważna bywa też analiza wielu składowych molekularnych, pilnie potrzebne stało się zatem wyodrębnienie dodatkowych markerów biologicznych jakości próbek.^{8•} Jeśli nie są dostępne odpowiednie markery biologiczne jakości próbki, najlepiej przed przystąpieniem do analizy zapisać wszystkie zmienne mogące wpływać na tę jakość, by wykluczyć wszystkie próbki, których najprawdopodobniej nie będzie można wykorzystać w poszczególnych badaniach. Opracowano system kodowania SPREC (Sample PREanalytical Code) ułatwiający dokumentowanie takich informacji dotyczących każdej z próbek.^{20•} Jednym z problemów napotykanym podczas badań z użyciem próbek biologicznych jest utrudnione porównywanie badań z powodu ich odmiennych protokołów. W celu jego rozwiązania opracowano protokoły standardowe.^{21•} Nowe zasady publikowania badań również mogłyby ułatwić porównywanie ich wyników, gdyby redakcje czasopism naukowych wymagały od autorów podawania szczegółowych informacji o pozyskiwaniu i metodach przygotowywania próbek biologicznych.^{22•} Ponadto zwrócić to uwagę na konieczność zapewnienia wysokiej jakości materiałów biologicznych. Przydatne byłoby też żądanie podania takich informacji w propozycjach projektów grantów przedstawianych instytucjom finansującym badania naukowe.

Jedną ze zmiennych przedanalitycznych budzących szczególne zainteresowanie w bankowaniu nowotworów jest czas niedokrwienia. Wspomniano już, że wpływa on na profil ekspresji RNA. Tworzą go: czas ciepłego niedokrwienia (od podwiązania naczynia krwionośnego do chirurgicznego wycięcia tkanki) oraz czas zimnego niedokrwienia (od wycięcia tkanki do jej zamrożenia). Czasy te powinny trwać jak najkrócej i należy je odpowiednio odnotowywać w dokumentacji.¹⁰ Z pewnością trudniej osiągnąć krótki czas ciepłego niedokrwienia uzależnionego od tego, który z etapów zabiegu jest najważniejszy. Czas trwania niedokrwienia zimnego jest stosunkowo mniej ważny, ponieważ powodowane przez stres zmiany biochemiczne następują wolniej w niższych temperaturach, ale mimo to czas ten powinien być jak najkrótszy. Dopuszczalna granica czasu zimnego niedokrwienia jest obecnie przedmiotem dyskusji.^{11••}

Niewykorzystaną sposobnością w badaniach z użyciem próbek biologicznych jest zacerpnięcie z doświadczeń badaczy zajmujących się blisko spokrewnioną dziedziną kriobiologii.^{22•,23••} Podczas gdy w badaniach próbek biologicznych najważniejszy jest wpływ zmiennych przedanalitycznych na składowe molekularne próbki, kriobiologów bardziej interesuje wpływ zmiennych przedanalitycznych (w tym samego zamrażania) na późniejszą żywotność i funkcjonalność rozmrożonych komórek. Oczywiście zagadnienia te mają wiele wspólnego, a ponieważ kriobiologia nie jest dziedziną nową, można korzystać z jej bogatych doświadczeń. Trzeba też dodać, że obowiązującym protokołom zamrażania tkanek daleko do ideału,^{24••} a biorąc pod uwagę znaczenie terapii komórkowej w medycynie, jest to kolejne zagadnienie wymagające szybkiego rozwiązania. Pogłębia to znaczenie współpracy między badaczami próbek biologicznych a kriobiologami na szerszym polu nauki o konserwowaniu materiałów biologicznych.

Najlepsze praktyki i zarządzanie jakością

Skuteczność i wiarygodność banków materiałów biologicznych wymagają przyjęcia i wprowadzenia optymalnych standardów praktyki postępowania, w tym zasad ogólnych oraz standardowych procedur operacyjnych (standard operating procedures, SOP). Wytyczne dotyczące najlepszych praktyk postępowania opracowało wiele różnych organizacji, w tym ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories, <http://www.isber.org>), OBBR, IARC (International Agency for Research on Cancer, <http://www.iarc.fr>), OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development, <http://www.oecd.org>), ABN (Australasian Biospecimen Network, <http://www.abrn.net>) i inne. Trzy najważniejsze zasady dotyczą zagadnień technicznych,

tj. zapewnienia najlepszej infrastruktury i obchodzenia się z próbkami, zaleceń związanych z informatyką i zarządzaniem danymi, a także zaleceń w kwestiach etycznych, prawnych i społecznych.^{25••} Ponadto Molecular Medicine Ireland opublikowało SOP dla banków materiałów biologicznych przeprowadzających wiele różnych procedur, takich jak gromadzenie próbek krwi i ekstrahowanie z niej DNA^{18•}. Wytyczne te zyskały akceptację jako pierwsza wersja podręcznika BBMRI Laboratory.^{26•} Inne SOP przeznaczone dla banków materiałów biologicznych są dostępne na stronie internetowej CTRNet (Canadian Tumour Repository Network, <http://www.ctrnet.ca>).

Z uwagi na znaczenie współpracy międzynarodowej w badaniach naukowych jednym z priorytetów jest ujednolicenie wytycznych dotyczących najlepszych praktyk postępowania i uzgodnienie SOP dla procedur laboratoryjnych. SOP muszą być oparte na dowodach pochodzących z badań naukowych i będą się zmieniać w miarę postępów w badaniach naukowych prowadzonych z użyciem próbek biologicznych. Najlepsze praktyki i SOP odgrywają również ważną rolę w gromadzeniu danych klinicznych. Wiele korzyści przynosi współpraca ze szpitalnymi rejestrami nowotworów, które są bardzo profesjonalnymi i objętymi dobrymi regulacjami jednostkami funkcjonującymi w wielu ośrodkach onkologicznych (North American Association for Central Cancer Registries, <http://www.naacr.org>; International Association of Cancer Registries, <http://www.iacr.com.fr>).

Pierwszy standard jakości swoisty dla banków materiałów biologicznych opracowała w 2008 r. Association Française de Normalisation (AFNOR, <http://www.afnor.org>). Jest to standard NF S 96-9000, oparty na zaleceniach OECD i normie ISO 9001:2000. Na razie nie ma międzynarodowych norm swoistych dla banków materiałów biologicznych, ale norma ISO 9001:2000 odnosi się do wielu aspektów zarządzania takimi bankami i jest coraz częściej przyjmowana przez banki materiałów biologicznych w Europie. Dodatkowych standardów wymagają banki materiałów biologicznych, w których dokonuje się oznaczeń i kalibracji (norma ISO 17025:2005) oraz wytwarza materiały referencyjne (przewodnik ISO 34:2000).²⁷ Założenie referencyjnych magazynów zawierających próbki biologiczne dokładnie scharakteryzowane dla potrzeb kontroli i porównań było jednym z zaleceń grupy roboczej AACR-FDA-NCI.^{3••} W przyszłości ważne będzie utworzenie międzynarodowej lub najlepiej globalnej instytucji wyznaczającej standardy i dbającej o ich utrzymanie, a także udzielającej akredytacji bankom materiałów biologicznych.^{23••} Takie działania nie tylko podwyższą standardy, lecz również zapewnią bankom materiałów biologicznych uznanie, którego potrzebują one jako or-

ganizacje fachowe. Innym priorytetem jest stworzenie schematów szkolenia i nadawania certyfikatów pracownikom banków materiałów biologicznych, a także dalsze szkolenie patomorfologów uczestniczących w zarządzaniu tymi bankami.^{9•} Świadczenie wysokiej jakości usług w bankowaniu materiałów biologicznych bez wątpienia wymaga odpowiednio wyszkolonego personelu, ale być może trzeba to wyraźnie podkreślić.

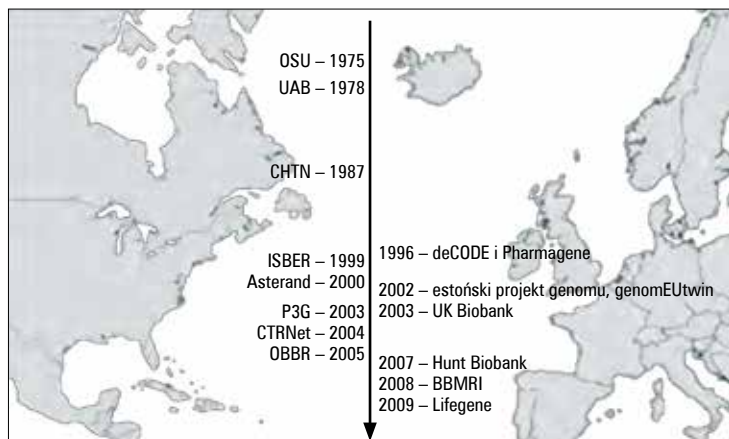
Technologie sprzyjające poprawie jakości

Również technologia może na wiele sposobów zapewnić odpowiednią jakość próbek biologicznych. Oprócz oczywistego przykładu niezawodnych zamrażarek z systemami monitorowania i alarmowania istnieją również różne nowe technologie, w tym zyskujące akceptację rozwiązania umożliwiające przechowywanie próbek w temperaturze otoczenia (<http://www.isber.org>). Ważne jest również stosowanie systemów zarządzania danymi laboratoryjnymi (laboratory information management systems, LIMS), pozwalające na śledzenie losów próbek i ułatwiające rygorystyczne przestrzeganie SOP. Innym przykładem przydatnej nowej technologii jest automatyzacja cechująca się wieloma zaletami.^{12•} Nie tylko oszczędza pracę ludzką, ale również zapewnia przeprowadzanie procedur w sposób wysoce wystandaryzowany i powtarzalny, niemożliwy do osiągnięcia przez ludzkich operatorów. Dla małych i średnich banków materiałów biologicznych niedogodnością automatyzacji jest jej znaczny koszt, w przyszłości jednak ceny powinny się zmniejszyć (<http://www.isber.org>).

LICZBA PRÓBEK I SIECI BANKÓW

Do badań doświadczalnych nie wystarczy wysoka jakość próbek, musi ich być również odpowiednio dużo. Im rzadziej występuje dana choroba lub jej podtyp budzący zainteresowanie badaczy, tym trudniej uzyskać wystarczającą liczbę próbek. Trzeba pamiętać, że banki nowotworów istnieją na ogół w szpitalach i liczba próbek, które można w nich zebrać, jest ograniczona nie tylko liczbą chorych leczonych każdego roku z powodu nowotworów, lecz również takimi czynnikami, jak coraz mniejsze wymiary ognisk nowotworowych dzięki skutecznemu wykrywaniu ich wczesnych postaci w badaniach przesiewowych. Ogniska te często są zbyt małe, by po odpowiedniej ocenie klinicznej pobierać z nich próbki do badań. Współpraca banków nowotworów i łączenie ich zbiorów pozwalają na zwiększenie liczby próbek dostępnych dla potrzeb badań. Taki cel można osiągnąć, tworząc centralne zbiory zawierające próbki dostarczane przez wiele banków nowotworów. Innym sposobem jest tworzenie połączonych sieci, w których

RYCINA



Rozwój bankowania materiałów biologicznych w perspektywie geograficznej i historycznej.

Na rycinie przedstawiono daty rozpoczęcia różnych inicjatyw zmierzających do bankowania materiałów biologicznych po obu stronach Atlantyku. Poprzednikami sieci Cooperative Human Tissue Network (CHTN) w Stanach Zjednoczonych były Ohio State University Tissue Procurement (OSU) i University of Alabama Tissue Collection and Banking Facility (UAB). Pharmagene był komercyjnym bankiem materiałów biologicznych udostępniającym próbki i usługi przemysłowi farmaceutycznemu, który w 2005 r. połączył się z firmą Asterand. deCODE, Estonian Genome Project, UK Biobank, HUNT Biobank i LifeGene – populacyjne banki materiałów biologicznych, GenomEUtwin – badanie kohortowe na bliźniętach. ISBER – towarzystwo naukowe w dziedzinie bankowania materiałów biologicznych, P3G – nienastawione na zysk międzynarodowe konsorcjum działające na rzecz międzynarodowej społeczności badaczy zajmujących się genomiką populacji, które współpracuje z bankami materiałów biologicznych i innymi ekspertami w tej dziedzinie. CTNNet – sieć Canadian Tumour Repository Network, OBBR (Office of Biobanking and Biospecimen Research) – agenda amerykańskiego National Cancer Institute.

liczne banki nowotworów prowadzą wspólną bazę danych w internecie i zachowują kontrolę nad własnymi zbiorami, ale zgadzają się je udostępnić w celu zaspokojenia potrzeb badaczy. Model ten dobrze się sprawdził w wielu sieciach banków nowotworów.²⁸ Kolejnym ciekawym wyjściem jest utworzenie tzw. biblioteki biologicznej, jednostki organizacyjnej skupiającej się na pozyskiwaniu, katalogowaniu i dystrybucji próbek biologicznych z kilku szpitali do różnych banków materiałów biologicznych działających w danym regionie. Stwierdzono, że korzystanie z takiego systemu zwiększa dostępność próbek.²⁹

Przykładem dużej sieci banków nowotworów w całym Stanach Zjednoczonych jest CHTN (Cooperative Human Tissue Network, <http://www.chtn.nci.nih.gov>). Doświadczenie zdobyte podczas 23-letniego działania tej sieci stało się w zasadzie podstawowym zasobem wiedzy o bankowaniu materiałów biologicznych (rycina). W Korei Południowej utworzono w 1995 r. sieć KNRRC (Korean National Research Resource Center,

<http://www.knrrc.or.kr/english/index.jsp>). Jest ona mniejsza (zawiera dane pochodzące z około 40 banków materiałów biologicznych) i bardzo zróżnicowana, uczestniczą w niej bowiem banki gromadzące próbki ludzkie, zwierzęce, roślinne oraz mikroorganizmy, ale jej organizacja i osiągnięta sprawność współpracy są bardzo ciekawym przykładem.³⁰ Nowa sieć BBMRI w Europie staje się niejednorodną siecią o bezprecedensowych rozmiarach, w której uczestniczą różne typy banków ludzkich materiałów biologicznych zarówno populacyjnych, jak i związanych z określoną chorobą.^{7,31} Również OECD wystąpiła z inicjatywą utworzenia sieci Global Biological Resource Centre Network (GBRCN, <http://www.gbrcn.org>), a badanie pilotażowe w tym przedmiocie właśnie trwa.⁷ Skuteczność takich projektów wymaga przyjęcia wspólnych standardów i ujednoczenia polityki, co podkreślono szczególnie w programie P3G (Public Population Project in Genomics, <http://www.p3g.org>).³² Wielki potencjał współdziałania międzynarodowych sieci banków materiałów biologicznych, przynoszący korzyści naukowe, medyczne i ekonomiczne, jest silną zachętą do wszystkich niezbędnych przygotowań.⁶ Aby ułatwić komunikację między wszystkimi głównymi organizacjami międzynarodowymi zaangażowanymi w bankowanie ludzkich materiałów biologicznych, utworzono zespół ekspertów albo grupę roboczą nazwaną Forum for International Biobanking Organisations (FIBO), powołaną z udziałem przedstawicieli BBMRI, IARC, ISBER, KNRRC, OBBR i P3G. FIBO pełni rolę forum komunikowania się różnych organizacji zajmujących się bankowaniem materiałów biologicznych. Grupa ta ułatwia nawiązywanie bliskich kontaktów między organizacjami, wyłanianie wspólnych celów i obszarów współpracy, koordynację działań oraz uzyskiwanie synergii. Uwaga FIBO skupia się przede wszystkim na tworzeniu wysokiej jakości infrastruktury banków materiałów biologicznych oraz rozwoju zdolności tych ośrodków do konstruowania sieci oraz wymiany danych i materiałów na poziomie międzynarodowym. Od czasu jego powstania w Paryżu w grudniu 2007 r. FIBO zebrało się łącznie siedem razy, a dyskusje prowadzone podczas tych spotkań zaowocowały wieloma koncepcjami przedstawionymi w niniejszym artykule.

TRWAŁOŚĆ BANKÓW MATERIAŁÓW BIOLOGICZNYCH

Prowadzenie profesjonalnego banku materiałów biologicznych wymaga odpowiedniego personelu, w tym udziału patomorfologów, pracowników zarządzających, techników oraz pracowników zajmujących się uzyskiwaniem zgody od chorych. Niezbędny jest także odpowiedni sprzęt. Dlatego kierujący takimi

bankami powszechnie uważają, że nie mogą one być utrzymywane na poziomie finansowania zapewniającym jedynie zwrot poniesionych kosztów.^{8,9,10} Gromadzenie próbek nowotworów w banku zajmuje lata, a jeszcze więcej czasu potrzeba na uzyskanie danych klinicznych z dalszej obserwacji. Personel musi być fachowy i dobrze umotywowany, a jego rotacja może znacznie zaburzać prawidłowe funkcjonowanie. Po szczególne banki nowotworów wymagają zatem długoterminowego wsparcia instytucjonalnego.⁸ Utworzenie i współpraca krajowych i międzynarodowych sieci banków nowotworów pozwalają na połączenie wysiłków i wspólne rozwiązywanie problemów. Towarzystwa naukowe, takie jak ISBER, zapewniają forum dyskusyjne i stwarzają możliwości nawiązywania kontaktów, które sprzyjają rozwojowi społeczności zajmującej się bankowaniem materiałów biologicznych. Może to uzupełniać działania podejmowane przez sieci międzynarodowe.

W raporcie FDA z 2004 r. stwierdzono, że proces rozwoju produktów medycznych staje się coraz trudniejszy, mało wydajny i kosztowny.¹ Problem ten wynika częściowo z ograniczonej dotąd współpracy banków materiałów biologicznych w sektorze publicznym z firmami farmaceutycznymi. Zmiana tej sytuacji umożliwiłaby bankom materiałów biologicznych uzyskanie niezbędnego wsparcia finansowego od firm farmaceutycznych. Z kolei firmy te uzyskają lepszy dostęp do próbek biologicznych, których potrzebują w celu opracowywania i doskonalenia leków, a chorzy otrzymują skuteczniejsze leki.³³ W osiągnięciu tych celów, które przyniosłyby korzyść wszystkim zainteresowanym stronom, na przeszkodzie stoją zagadnienia prawne i etyczne, takie jak własność intelektualna oraz zastrzeżenia dotyczące komercyjnego wykorzystywania próbek i danych pochodzących od chorych. Ważnym elementem w pokonaniu tych przeszkód będzie wsparcie całego społeczeństwa, konieczne jest zatem zaangażowanie środowiska zajmującego się bankowaniem materiałów biologicznych w działalność publiczną. BBMRI zaproponowała koncepcję powoływania ośrodków eksperckich, zgodnie z którą badania dla firm farmaceutycznych byłyby prowadzone poza przemysłem, materiał pochodzący od dawców nie opuszczałby infrastruktury ośrodków bankowania materiałów biologicznych, a przemysł nie miałby wyłącznych praw do korzystania ze zgromadzonych danych.³³ Dodatkową przeszkodą w partnerstwie publiczno-prywatnym jest brak odpowiednich mechanizmów zapewniania jakości w wielu bankach materiałów biologicznych sektora publicznego. Firmy farmaceutyczne muszą zyskać przekonanie, że będą otrzymywały próbki odpowiedniej jakości. W przewycięzeniu tego problemu może pomóc certyfikowanie i akredytacja banków materiałów biologicznych.

OCHRONA CHORYCH

Jednym z głównych obowiązków wszystkich banków materiałów biologicznych jest ochrona dawców materiału przed zagrożeniami wynikającymi z badań doświadczalnych. Podejmowane środki muszą być również uznane za zadowalające przez potencjalnych dawców, jeśli bowiem nie uzyskają takiej gwarancji, przedsięwzięcia związane z bankowaniem materiałów biologicznych mogą być poważnie zagrożone, jak to się stało np. w Islandii.³⁴ Wykorzystanie zgromadzonych w banku materiałów biologicznych do badań nieinterwencyjnych stwarza ryzyko dostania się danych osobowych chorego w niepowołane ręce (np. firm ubezpieczeniowych, pracodawców i innych). Ochrona danych jest zatem jednym z najważniejszych zagadnień. Aby ujrzyć z właściwej perspektywy to ryzyko związane z materiałami biologicznymi gromadzonymi w bankach szpitalnych, trzeba pamiętać, że dane umożliwiające pełną identyfikację chorych (osobiste, kliniczne i laboratoryjne) są rutynowo przechowywane w szpitalnych bazach danych dla potrzeb leczenia. W bankach materiałów biologicznych poufność i ochrona danych chorych mają znaczenie nadrzędne. Dostępnymi zabezpieczeniami są: nadzór komisji etycznych nad protokołami badawczymi zakładającymi wykorzystanie próbek biologicznych, wyrażanie świadomej zgody przez dawców materiału (co chroni ich interesy przez poszanowanie ich autonomii), a także cały szereg technologicznych środków ochrony danych. Ponadto istnieją różne prawne środki ochronne odnoszące się do wszystkich wymienionych zagadnień. Są one nieco odmienne w poszczególnych krajach i wymagają ujednoczenia w celu ułatwienia współpracy międzynarodowej. Do tej listy można dodać pracowników i nadawanie im certyfikatów personelu w celu wyrobienia w nich odpowiedzialnej i profesjonalnej postawy.

Najnowsze trendy w etyce banków materiałów biologicznych

W ostatnich latach rozważanie zagadnień etycznych związanych z bankowaniem materiałów biologicznych skupiają się zwłaszcza na wiarygodności ogólnej lub szerokiej zgody.⁴ Niektórzy dowodzą, że im zgoda jest bardziej ogólna, tym staje się mniej świadoma. Zdaniem innych, jeśli informacja zawiera wszystkie zagadnienia mogące wpłynąć na wybór, zgoda dokonującej go osoby jest wystarczająco świadoma.³⁵ Na szczęście dla tych banków materiałów biologicznych, które funkcjonują zgodnie z opisanym wyżej modelem gromadzenia próbek (tabela), w etyce ich działania pojawia się tendencja do wyrażania szerszej zgody, umożliwiającej wykorzystanie próbek w trakcie przyszłych badań.^{4,35} Pociągające jest też wypracowanie wspólnego stanowi-

ska dotyczącego nazewnictwa i definicji terminów odnoszących się do możliwości identyfikowania próbek. Dotychczasowe rozważanie zagadnień poufności było poważnie utrudnione przez posługiwanie się wieloma terminami opisujących różne poziomy możliwości identyfikowania oraz ich odmienną interpretację. Obecnie nazewnictwo zaproponowane przez European Medicines Authority (EMA) zostało przyjęte przez International Conference on Harmonisation of Technical Requirements (ICH), która łączy instytucje regulujące te zagadnienia w Europie, Japonii i USA.³⁶ Pokróćce: zidentyfikowane dane i próbki są oznakowane osobistymi identyfikatorami, takimi jak imię i nazwisko, lub numerami identyfikacyjnymi (np. numerem ogólnokrajowego ubezpieczenia społecznego lub zdrowotnego). Zakodowane dane i próbki są oznakowane co najmniej jednym swoistym kodem i nie zawierają żadnych identyfikatorów osobistych. Dane i próbki, którym nadaje się anonimowość, są początkowo kodowane pojedynczo lub podwójnie, po czym usuwa się wszelkie połączenia między identyfikatorami poszczególnych osób i unikatowymi kodami. Po usunięciu tych powiązań, posługując się kluczami kodowymi, nie można ponownie przypisać danych ani próbek do konkretnych osób. Anonimowe dane i próbki nigdy nie zostają oznakowane identyfikatorami osobistymi podczas ich gromadzenia, nie tworzy się też dla nich klucza kodowego. Nie można zatem ponownie powiązać próbek ani danych genomu z poszczególnymi osobami.³⁶ Wypracowano zatem wspólne stanowisko dotyczące tych zagadnień, natomiast w dziedzinie etyki bankowania materiałów biologicznych pojawiają się interesujące i ważne nowe koncepcje, burzliwie omawiane i dyskutowane. Na przykład po uświadomieniu sobie, że bezwzględne bezpieczeństwo danych jest złudzeniem, zaproponowano koncepcję otwartej zgody, w której nie składa się żadnych obietnic anonimowości, prywatności ani poufności.^{37••} Dowodzą również, że w myśleniu etycznym następuje tzw. zwrot komunitarny, polegający na przeniesieniu akcentu z jednostki i jej autonomii na wspólnotę, solidarność i obywatelstwo.³⁸ Jest więc bardzo intrygujące, do czego doprowadzą te kierunki rozwoju.

Problemy ze świadomą zgodą

Należy zwrócić uwagę na praktyczne zagadnienia związane z uzyskiwaniem świadomej zgody na wykorzystanie do badań tkanek pozostałych po procedurach medycznych. Konieczne jest wypracowanie realistycznych praktycznych rozwiązań. Rzetelne uzyskanie świadomej zgody wymaga co najmniej 20-minutowej rozmowy z chorym. W krótszym czasie trudno omówić wszystkie zagadnienia niezbędne do uzyskania takiej zgody. Ponieważ chorzy są zwykle przychylnie nastawieni do bankowania materiałów biologicznych na potrzeby badań naukowych, pojawiają się pytania, czy tak długa rozmowa z chorym jest rzeczywiście konieczna, zwłaszcza w pracowitym okresie poprzedzającym operację, gdy nie ma na to zbyt wiele czasu. Świadomą zgodę wyraża zwykle ponad 90% chorych, a dowodem ich motywacji do wspierania bankowania materiałów biologicznych jest to, że wiele banków związanych z poszczególnymi chorobami założyły w rzeczywistości grupy chorych.³⁸ Kolejnym zagadnieniem są trudności i koszty z uzyskiwaniem świadomej zgody od chorych leczonych w szpitalu. Chorzy oczekujący na operację nie zgłaszają się do ośrodka badawczego w celu wyrażenia zgody i pobrania krwi, co byłoby najdogodniejsze. Trzeba ich odnaleźć w systemie szpitalnym, w dodatku w czasie, gdy są dostępni. Wszystko to pochłania czas personelu oraz cenne fundusze przeznaczone na badania. Wielu praktykujących lekarzy i osób zajmujących się bankowaniem nowotworów sprawia wrażenie sfrustrowanych tym, że obecne wymogi prowadzące do uzyskania zgody nie są oparte na zrozumieniu realnych warunków panujących w szpitalu.^{22•} Nie wszystkie banki nowotworów mogą sobie pozwolić na zatrudnianie dodatkowych pracowników zajmujących się wyłącznie uzyskiwaniem zgody od chorych. Oznacza to przeniesienie tych zadań na pielęgniarki i lekarzy, których główną powinnością jest leczenie chorych. Praktycznym rozwiązaniem ułatwiającym pracę mogłoby być uzyskiwanie świadomej zgody na bankowanie materiałów biologicznych po operacji,^{39•} nadal jednak jest to proces czasochłonny i kosztowny. Niezależnie od rozwiązań, jakie zostaną wypracowane, muszą one zyskać poparcie społeczne, dlatego w dyskusje nad nimi należy angażować całe społeczeństwo. Można to osiągnąć np. dzięki inicjowaniu dyskusji grupowych lub w internecie.^{37•,38}

PODSUMOWANIE

Banki materiałów biologicznych (w tym banki nowotworów) muszą być organizacjami profesjonalnymi.^{9•} Tylko wtedy zyskają niezbędne uznanie i wsparcie instytucji macierzystych i innych zainteresowanych stron, będą w stanie świadczyć usługi wysokiej jakości wymagane przez badaczy, a także zapewnią chorym i dawcom należną im pełną ochronę. Osoby zarządzające bankami muszą być właściwie przeszkolone i posiadać odpowiednie certyfikaty. Banki materiałów biologicznych muszą funkcjonować według wspólnie uzgodnionych zasad najlepszej praktyki i zyskać akredytację instytucji międzynarodowych lub światowych. Muszą być też odpowiednio finansowane. Powinny być wspierane przez zainteresowane strony i wsłuchiwać się uważnie w poglądy potencjalnych dawców. Osiągnięcie

tych celów będzie wymagało wiele pracy, a jak zauważono we wspomnianym raporcie FDA, w tej dziedzinie niezbędny jest szybki postęp.^{1,2}

PODZIĘKOWANIA

Autor pragnie podziękować za cenne wskazówki i komentarze następującym osobom: po pierwsze i przede wszystkim członkom grupy FIBO, a zwłaszcza Pierre Hainautowi, Fay Betsou, Mariannie Bledsoe, Paulowi Burtonowi, Mylène Deschênes, Isabel Fortier, Markusowi Pasterkowi, Peterowi Riegmanowi, Ger-

towi-Janowi B. van Ommenowi, Jimowi Vaughtowi oraz Kurtowi Zatloukalowi, a także innym osobom, które wniosły cenny wkład w tę pracę, w tym Peterowi Watsonowi, Alison Hubel, Paulowi Feamowi, Andy'emu Zaayenga, Jeanne Hélène di Donato oraz Herbertowi Gottweisowi.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, January 2011, 23 (1): 112-119, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

PIŚMIENNICTWO

• szczególnie interesujące • • wyjątkowo interesujące

- 1 U.S. Food and Drug Administration. Innovation or stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products. March 2004. <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/Special-Topics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm113411.pdf>. [Accessed 5 April 2010]
- 2 U.S. Department of Health and Social Services and U.S. Food and Drug Administration. Critical path opportunities report. March 2006. <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/default.htm>.
- 3 Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative Consensus Report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010;16:3299-3318.
- Zaproponowano strategię pokonania istniejących przeszkód utrudniających wykorzystanie markerów biologicznych do szybszej identyfikacji i wprowadzania nowych metod leczenia. Zalecenia dotyczą kontroli jakości próbek biologicznych, sprawności analitycznej, standaryzacji i ujednolicania, bioinformatyki, współpracy oraz udostępniania danych, regulacji prawnych, a także edukacji, komunikacji i polityki naukowej w odniesieniu do innych zainteresowanych stron.
- 4 Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur Respir J* 2007;30:373-382.
- 5 Kauffmann F, Cambon-Thomsen A. Tracing biological collections: between books and clinical trials. *JAMA* 2008;299:2316-2318.
- 6 Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology* 2007;74:206-211.
- 7 Yuille M, van Ommen G-J, Brechot C, et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform* 2008; 9:14-24.
- 8 Bevilacqua G, Bosman F, Dassel T. The role of the pathologist in tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Virchows Arch* 2010;456:449-454.
- Przedstawiono zalecenia dla patomorfologów i instytucji macierzystych banków materiałów biologicznych mówiące, jak lepiej integrować i wspierać działania zmierzające do bankowania materiałów biologicznych.
- 9 Hainaut P, Caboux E, Bevilacqua G, et al. Pathology as the cornerstone of human tissue banking: European Consensus Expert Group Report. *Biopreserv Biobank* 2009;7:157-160.
- Zaaapelowano o docenienie roli patomorfologów w bankowaniu tkanek i zachęcono do zwiększenia ich naukowego wkładu w badania z użyciem materiałów biologicznych, a także zaangażowania w profesjonalizację bankowania materiałów biologicznych.
- 10 Riegman PHJ, Morente MM, Betsou F, et al. Biobanking for better healthcare. *Mol Oncol* 2008;2:213-222.
- 11 Bell WC, Sexton KC, Grizzle WE. Organizational issues in providing highquality human tissues and clinical information for the support of biomedical research. *Methods Mol Biol* 2010;576:1-30.
- Opisano główne zagadnienia, które należy uwzględnić podczas projektowania i tworzenia magazynu tkanek, dokładnie omawiając kontrolę jakości i standardowe procedury operacyjne oraz przedstawiając przemysłowo cenne dla wszystkich czytelników.
- 12 Blow N. Biobanking: freezer burn. *Nature Methods* 2009;6:173-178.
- Omówiono szereg zagadnień, w tym problemy z pozyskiwaniem próbek na potrzeby projektu The Cancer Genome Atlas, systemy robotyzacji w projekcie UK Biobank, rozwiązania umożliwiające przechowywanie DNA w temperaturze otoczenia, a także systemy zarządzania danymi laboratoryjnymi dla banków materiałów biologicznych.
- 13 Silberman S. Libraries of Flesh: the sorry state of human tissue storage. *Wired Magazine*, June 2010. http://www.wired.com/magazine/2010/05/ff_biobanks/all/1.
- Ukazanie czytelnikom tego popularnego miesięcznika, opisującego wpływ technologii na społeczeństwo, na jakie problemy napotykają kriobiology i badacze zajmujący się bankowaniem materiałów biologicznych.
- 14 Hughes S, Barnes RO, Watson PH. Biospecimen use in cancer research over two decades. *Biopreserv Biobank* 2010;8:89-97.
- Przegląd doniesień o zastosowaniu próbek biologicznych, opublikowanych w czterech głównych czasopiśmie onkologicznych w latach 1988-2008. Opisano niemal czterokrotne zwiększenie częstości wykorzystywania próbek biologicznych w tym czasie, a także coraz większą chęć korzystania z tkanek utrwalonych w formalinie i zatopionych w parafinie.
- 15 Moore HM, Compton CC, Lim MD, et al. 2009 Biospecimen research network symposium: advancing cancer research through biospecimen science. *Cancer Res* 2009;69:6770-6772.
- Przedstawiono najważniejsze zagadnienia poruszone podczas sympozjum zorganizowanego przez sieć Biospecimen Research Network. Materiały są dostępne na stronie <http://brnsymposium.com>.
- 16 Biospecimen Research Database: a joint effort of the Biospecimen Research Network, the RAND Corporation, and the National Cancer Institute Center for Bioinformatics research. <https://brd.nci.nih.gov/BRN/brnHome.seam>.
- Baza piśmiennictwa na temat badań prowadzonych z użyciem próbek biologicznych.
- 17 Yuille M, Illig T, Hveem K, et al. Laboratory management of samples in biobanks: European Consensus Expert Group Report. *Biopreserv Biobank* 2010;8:65-69.
- Omówienie najważniejszych zagadnień związanych z ekstrakcją DNA oraz przetwarzaniem próbek DNA, osocza, surowicy i moczu.
- 18 Guerin JS, Murray DW, McGrath MM. Molecular Medicine Ireland Guidelines for standardized biobanking. *Biopreserv Biobank* 2010;8:3-63.
- Przedstawiono standardowe procedury operacyjne dla banków materiałów biologicznych, omawiając szereg często stosowanych procedur dotyczących bezpieczeństwa, gromadzenia próbek i prowadzenia analiz molekularnych.
- 19 Barnes MG, Grom AA, Griffin TA, et al. Gene expression profiles from peripheral blood mononuclear cells are sensitive to short processing delays. *Biopreserv Biobank* 2010;8:153-162.
- Wykazano, że czas upływający od pobrania próbki krwi obwodowej do jej przetworzenia wyraźnie wpływa na ekspresję wielu genów zaangażowanych w reakcje zapalne, odpowiedź immunologiczną i nowotworzenie.
- 20 Betsou F, Lehmann S, Ashton G. Standard preanalytical coding for biospecimens: defining the sample PREanalytical Code. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:OF1-OF8.
- Przedstawiono prosty kod zawierający najwyżej 13 liter, opisujący zmienne preanalityczne dla danej próbki. Ma on ułatwić współpracę badawczą w środowisku klinicznych banków materiałów biologicznych.

21 Betsou F, Barnes R, Burke T, et al. Human biospecimen research: experimental protocol and quality control tools. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1017–1025.

• Przedstawiono standardowy protokół ułatwiający zmniejszenie różnic protokołów poszczególnych projektów badawczych z użyciem próbek biologicznych i porównywanie różnych badań.

22 Betsou F, Rimm DL, Watson PH, et al. What are the biggest challenges and opportunities for biorepositories in the next three to five years? *Biopreserv Biobank* 2010; 8:81–88.

• Pierwszy z serii artykułów, w których zaproszono ekspertów do wyrażenia opinii na temat obecnych problemów w konserwacji i bankowaniu materiałów biologicznych.

23 Vaught J, Baust JG, Heacox AE, et al. What are three actionable strategies to improve quality in biomedical research? *Biopreserv Biobank* 2010;8:121–125.

• Jeden z serii artykułów, w których zaproszono ekspertów do wyrażenia opinii na temat obecnych problemów w konserwacji i bankowaniu materiałów biologicznych. Zwrócono w nim uwagę na potrzebę bliższej współpracy między kriobiologami a bankami materiałów biologicznych.

24 Baust JG, Gao D, Baust JM. Cryopreservation: an emerging paradigm change. *Organogenesis* 2009; 5:90–96.

• Przegląd postępów w konserwacji materiałów biologicznych w ciągu ostatnich 60 lat. Skupiono się w nim na najnowszych dowodach wskazujących na zmiany genomiczne i proteomiczne spowodowane uszkodzeniami podczas konserwowania tkanek, powiązaniach między apoptozą a niepowodzeniami konserwacji tkanek, a także coraz liczniejszych danych wskazujących na szkodliwe działanie środków wykorzystywanych do konserwacji tkanek, takich jak dimetylosulfotlenek (DMSO). Uznano konieczność opracowania nowych strategii konserwacji tkanek.

25 Vaught JB, Caboux E, Hainaut P. International efforts to develop biospecimen best practices. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:912–915.

•• Przedstawiono różne wytyczne dotyczące najlepszych metod bankowania materiałów biologicznych, zwrócono uwagę na trzy powtarzające się zagadnienia i podkreślono potrzebę opracowania ujednoczonych najlepszych praktyk opartych na dowodach z badań naukowych.

26 Wichmann E. Need for guidelines for standardized biobanking. *Biopreserv Biobank* 2010;8:1.

• Jest to artykuł redakcyjny, w którym stwierdzono, że wytyczne konsorcjum Molecular Medicine Ireland zostały zaakceptowane jako pierwsza wersja BBRMI Laboratory Manual.

27 Betsou F, Luzergues A, Carter A, et al. Towards norms for accreditation of biobanks for human health and medical research: compilation of existing guidelines into an ISO certification/accreditation norm-compatible format. *Qual Assurance J* 2007;11:221–294.

28 Vaught J, Kelly A, Hewitt R. A review of international biobanks and networks: success factors and key benchmarks. *Biopreserv Biobank* 2009;7:143–150.

• Porównanie różnych strategii stosowanych przez duże banki materiałów biologicznych i ich sieci na całym świecie, wykorzystywanych w ogólnym zarządzaniu ich działaniami.

29 Watson PH, Wilson-McManus JE, Barnes RO. Evolutionary concepts in biobanking: the BC BioLibrary. *J Trans Med* 2009;7:95.

• Opisano nowy skuteczny system wiążący chorych dawców z bankami materiałów biologicznych, zwany biblioteką biologiczną. Jest to jednostka organizacyjna, której działania skupiają się na pozyskiwaniu, katalogowaniu i dystrybucji próbek biologicznych do banków materiałów biologicznych.

30 Lee D, Lee Y. The Korea National Research Resource Center. *Biopreserv Biobank* 2009;7:137–142.

• Opisano koreańską sieć składającą się z 33 ośrodków gromadzących zasoby do badań, pięciu ośrodków centralnych oraz głównego biura. W tych bankach są gromadzone próbki ludzkie, zwierzęce, roślinne, mikroorganizmy, a także materiały niebiologiczne.

31 Watson RWG, Kay EW, Smith D. Integrating biobanks: addressing the practical and ethical issues to

deliver a valuable tool for cancer research. *Nature* 2010; 10:646–651.

• Artykuł przeglądowy, w którym przedstawiono główne zagadnienia związane z integracją banków nowotworów.

32 Knoppers BM, Fortier I, Legault D, Burton P. The Public Population Project in Genomics (P3G): a proof of concept? *Eur J Hum Genet* 2008;16:664–665.

33 Editorial. Biobanks need pharma. *Nature* 2009; 461:448.

34 Pálsson G. The rise and fall of a biobank: the case of Iceland. In: Gottweis H, Petersen A (editors). *Biobanks. Governance in comparative perspective*. 1st ed. London & New York: Routledge; 2008. pp. 41–55.

35 Hansson MG. Ethics and biobanks. *Br J Cancer* 2009;100:8–12.

•• Zwięzłe uaktualnienie dotyczące zagadnień etycznych w bankowaniu materiałów biologicznych, w tym wyrażania zgody przez chorych, prywatności oraz dzielenia się korzyściami.

36 ICH Harmonised tripartite Guideline (2007). Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories, E15. vol. 73. *The US Federal Register* 2008. pp. 19074–19076. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA3383.pdf>.

37 Gottweis H, Lauss G. Biobank governance in the postgenomic age. *Personal Med* 2010;7:187–195.

• Przeanalizowano możliwość udziału laików w zarządzaniu bankami materiałów biologicznych jako sposobu zapewnienia zaufania i wsparcia publicznego.

38 Gottweis H. *Biobanks in action: new strategies in the governance of life*. In: Gottweis H, Petersen A, editors. *Biobanks. Governance in comparative perspective*. 1st edition. London & New York: Routledge; 2008. pp. 22–38.

39 Hewitt R, Watson PH, Dhir R, et al. Timing of consent for the research use of surgically removed tissue: is postoperative consenting acceptable? *Cancer* 2009;115:4–9.

• Przeanalizowano praktyczne i etyczne zagadnienia związane z wyrażaniem zgody przez chorych przed lub po operacji, zalecając już funkcjonujący model wyrażania zgody po operacji.

KOMENTARZ



*Dr hab. n. med.
Lucjan S. Wyrwicz, prof. nadzw. COI
Samodzielna Pracownia Bioinformatyki
i Biologii Systemowej,
Centrum Onkologii – Instytut
im. Marii Skłodowskiej-Curie,
Warszawa*

McDermott i wsp. przedstawiają aktualne spojrzenie na zastosowanie zdobyczy biologii molekularnej, genomiki oraz metod wielkoskalowych w onkologii molekularnej. W artykule przekrojowo zaprezentowano odkrycia i technologie prowadzące do współczesnego stanu wiedzy na temat przełożenia biologii molekularnej na praktykę kliniczną. Podej-

ście „from bedside to the bench and back” jest coraz częściej stosowanym sposobem łączenia wiedzy płynącej z nauk podstawowych z badaniami klinicznymi. Co więcej, powinniśmy się spodziewać, że takie podejście towarzyszy większości współczesnych badań klinicznych i będzie prowadzić do wytypowania biomarkerów mogących posłużyć w przyszłości przewidywaniu odpowiedzi na leczenie, a docelowo selekcji chorych, którzy mogą odnieść korzyść z takiego leczenia. Badania mechanizmów oporności na leczenie mogą służyć poszukiwaniu nowych celów terapeutycznych.

Wartość oceny materiału biologicznego jest obecnie niepodważalna. W praktyce nie można mówić o prowadzeniu badań translacyjnych nad nowotworami bez gromadzenia próbek biologicznych w celu wykonywania różnego rodzaju oznaczeń molekularnych. Bankowaniu materiału biologicz-

nego poświęcono drugi z omawianych artykułów. Należy pamiętać o dwóch podstawowych warunkach dobrego bankowania: materiał biologiczny przygotowany do bankowania musi być dobrej jakości (niski poziom degradacji i kontaminacji), dlatego podczas bankowania powinny być przestrzegane odpowiednie procedury laboratoryjne, ponadto materiał ten powinien być ściśle zdefiniowany pod względem klinicznym (tj. jego opis musi zawierać szczegółowo zdefiniowane rozpoznanie choroby oraz dane określające odpowiedź na leczenie etc.). Dopiero wówczas materiał biologiczny będzie cennym źródłem informacji na temat biologii nowotworu, które może posłużyć tworzeniu przełomowych zmian w onkologii klinicznej.

Współczesna onkologia jest onkologią praktyczną (tj. ukierunkowaną na osiągnięcie wyniku), a jednocześnie bez wątplenia opiera się na biologii molekularnej. Oba artykuły są względem siebie komplementarne i przedstawiają minimalny zasób wiedzy potrzebny do zrozumienia doniesień prezentowanych na konferencjach onkologicznych traktujących obecnie w dużej, o ile nie przeważającej części, o biologii molekularnej nowotworów i jej zastosowaniu w terapii, zgodnie z maksymą „from bedside to the bench and back”.

W obu artykułach nie zabrakło jednak pewnych nieścisłości, które wynikają ze zbytnej wiary autorów w możliwości szybkiego wdrożenia technologii genomowych do codziennej praktyki klinicznej. Na przykład sugerują oni zastosowanie badania molekularnego, gdy diagnostyka histopatologiczna nie zdołała wyjaśnić punktu wyjścia rozsianego nowotworu. Metody te wymagałyby przeprowadzenia dodatkowej biopsji chirurgicznej lub biopsji gruboigłowej, a materiał do takiego badania musiałby być specjalnie zabezpieczony już w momencie pobrania, a nie dopiero po niepowodzeniu metod klasycznych. W realiach praktyki klinicznej wydaje się, że zapobiegawcze bankowanie materiału do ewentualnych celów diagnostyki molekularnej u chorych leczonych paliatywnie nie jest rutynowo wskazane. W artykule dotyczącym współczesnej biologii molekularnej chorób nowotworowych zabrakło dobrych i prostych definicji klasyfikacji mutacji somatycznych – czyli tzw. mutacji wiodących i towarzyszących. Mutacje wiodące (driver mutations) to takie mutacje somatyczne, które wpływają na nabycie cech sprzyjających rozwojowi nowotworu, mogące mieć

charakter mutacji onkogennych albo mutacji wyłączających aktywność genów supresorowych. W odróżnieniu do nich pozostałe mutacje niewpływające istotnie na fenotyp komórki nowotworowej nazywamy mutacjami towarzyszącymi (passenger mutations).

Także w kontekście częstości stwierdzanych mutacji w poszczególnych nowotworach wydaje się, że niektóre informacje wymagają uzupełnienia. Na przykład odsetek mutacji *KRAS* w poszczególnych nowotworach może być znacznie większy niż opisywane 10-20%, osiąga bowiem 40% w kolejnych rakach jelita grubego, a nawet 80-90% w rakach trzustki. Podobna sytuacja dotyczy mutacji *BRAF* i czerniaka, dla których obecnie przyjmuje się, że odsetek ten stanowi ok. 50% w kolejnych nowotworach. Jednocześnie informacja ta ma wybitne znaczenie kliniczne, jeśli zestawimy ją z doniesieniami przedstawionymi podczas konferencji ASCO 2011, podczas której wskazano, że vemurfenib (dawniej zwany PLX4032), będący inhibitorem aktywowanego *BRAF*, wykazuje znacznie większą aktywność od klasycznej chemioterapii, przy zachowaniu korzystnego profilu toksyczności.

Mimo tych niedociągnięć zachęcam państwa do zapoznania się z omawianymi doniesieniami opublikowanymi w niniejszym numerze.