



INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

UNIVERZITA KARLOVA PRAHA LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

BIOBANKY SOUČASNOST A PERSPEKTIVY

Autoři:

Judita Kinkorová, Václav Šimánek, Ondřej Topolčan,
a kolektiv

Editor:

Doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

Sponsored by

Autoři:

Doc. RNDr. Judita Kinkorová, CSc.

MUDr. Václav Šimánek, Ph.D.

Prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc.

RNDr. Marie Karlíková, Ph.D.

MUDr. Šárka Svobodová, Ph.D.

PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.

Ing. Marie Klečková

Vydalo

ISBN

Úvod

Časopis Time Magazine 2009 zařadil biobanky mezi 10 nejvýznamnějších myšlenek nového milénia, které změní svět (Park, 2009). Biobanky jsou jedním ze základních pilířů personalizované medicíny, jako komplexního přístupu ke zdraví, prevenci a léčbě pacienta. Personalizovaný přístup k pacientovi se odklání od dlouhodobě přijímané koncepce „one-size-fits-all“, a je postaven na individuálním genomovém, proteomickém a metabolomickém profilu jedince, a umožňuje tak změnu stávajícího přístupu k pacientovi směrem k cílené prevenci, predikci a léčbě každého jednotlivce. Principy personalizované medicíny směřují ke stratifikaci populace do skupin podle určitých kritérií a přispívají tak lepší a účinnější prevenci a léčbě a snižují rizika nežádoucích účinků léčby. Stratifikovaný přístup ke zdravotní péči je závislý na detailních popisech individuálních variací v souladu s environmentálními, sociálními faktory a faktory životního stylu, které ovlivňují zdravotní stav jedince a vývoj onemocnění. K zajištění všech potřebných informací je třeba velkého množství vzorků pacientů (jedinců), a s nimi související relevantní informace a data, která musejí být získána, zpracována, katalogizována, uložena, přístupná relevantním odborným pracovníkům a zároveň dostatečně ochráněna jako data citlivá (European Science Foundation (ESF) Position paper 2011).

V Evropě i ve světě existují velké soubory dat (Large data sets) (ESF, European Medical Research Councils ((EMRC) White paper II, 2011) , která se měřila na terabyty, a vzrostou do roku 2020 na petabyty tisíce petabytů.

Toto vše je úkolem tzv. biobank jako kolekcím vzorků spolu s potřebnými informacemi. Ale to nejsou jediné úkoly biobank, jejich potenciál je v objevování a validaci biomarkerů, pro predikci, prevenci, follow up, monitoraci léčby, v procesu vývoje nových látek pro nové léky, multidisciplinární napojení na jiné obory svázané s biomedicínským výzkumem jako informační technologie, systémovou biologii, biostatistiky a bioinformatiky a modelování, apod.

Efektivní fungování biobank zasahuje do mnoha dalších oborů, jedním z nich jsou etické, právní a sociální aspekty (Ethical, legal, and social issues – ELSI), jejichž řešení na národních i mezinárodních úrovních představuje velmi složitý komplex otázek a problémů. Termín biobanka se v literatuře objevuje zhruba 30 let (De Souza & Greenspan, 2013) a od té doby se vnímání pojmu biobanky dramaticky vyvíjelo; od malých repozitářů spojených s univerzitním výzkumem, přes větší institucionálně nebo jinak podporovanými repozitáři až po v současné době nejčastějším typem

populační biobanky, nebo virtuálními biobankami. Stejně jako počet vzorků v biobankách se robustně zvětšily i asociované informace od původní pouhé diagnózy, k souboru dat o fenotypu, genetických, proteomických a dalších-omisc informacích. význam biobank byl publikován v několika zásadních pracích:

OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres (2007) OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases (2010), ESF Population Surveys and Biobanking (2008), ESF Position Paper May 2011: European Biobanks and sample repositories – relevance to Personalised medicine (2011).

Definice biobanky

Biobanky sbírají, shromažďují, skladují a uchovávají biologický materiál, který je opatřen jak medicínskými, tak i epidemiologickými daty (např. vystavení účinku životního prostředí, informace o životním stylu a zaměstnání); biobanky nejsou statickými projekty, protože biologický materiál a data jsou obvykle sbírána kontinuálně a dlouhodobě; biobanky jsou spojeny se stávajícími a budoucími výzkumnými projekty; biobanky vyžadují kódování nebo anonymizaci, aby byla zajištěna ochrana jednotlivce a jeho soukromí a zároveň v budoucnu v jistých případech umožní jejich zpětnou identifikaci (pseudonymizace) vzhledem k potřebám stávajícího i budoucího výzkumu. Biobanky musí zahrnovat řídicí struktury, např. etické komise, a regulatorní nástroje zajišťující ochranu práv pacienta a zároveň hájící zájmy zainteresovaných subjektů (Reigman et al., 2008). Přes tuto poměrně jednoznačnou definici jsou biobanky velmi heterogenní systémy (Asslaber & Zatloukal, 2007, Riegman, et al., 2008, Kinkorová, 2016).

Definicí biobank je v současné době několik, každá odpovídá specifickým požadavkům zadavatele nebo uživatele. Na mezinárodní konferenci Europe Biobank Week (<http://europebiobankweek.eu/>), která se konala ve dnech 13.- 16. 9. 2016 ve Vídni a byla organizována mezinárodní infrastrukturou BBMRI-ERIC (Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure- European Research Infrastructure Consortium, <http://www.bbmri-eric.eu/>) bylo konstatováno, že v současné době neexistuje jedna obecně uznávaná definice biobanky, ale doporučuje se vycházet z definice OECD (2010): Biobanky jsou základním nástrojem moderního biomedicínského výzkumu a skládají se ze dvou odlišných částí: biologického materiálu, který je sbírán, zpracován a dlouhodobě skladován a databáze obsahující

informace o demografických a klinických datech náležejících každému vzorku a tato databáze je součástí biobanky.

Nebo také jednodušeji ve starší publikaci OECD (*Glossary of Statistical Terms* 2006) je biobanka kolekcí biologického materiálu a asociovaných dat a informací, které jsou organizovaně skladovány buď z populace, nebo velkého souboru „sub“ populace.

Nejčastěji užívané definice vždy uvádějí dva disjunktní soubory jednak vzorků a dat, resp. informací jednoznačně přiřazených k danému vzorku a to vše v souladu s danými pravidly etickými, právními, sociálními a kulturními.

Biobanky jsou proto klasifikovány podle různých kritérií: velikosti, výzkumného zaměření, typu sbíraných biologických vzorků, metod sběru vzorků, způsobu skladování, a vědecko-výzkumného zaměření. Tyto charakteristiky specifikují rozsah aktivit biobank: získávání dárců, procedury informovaného souhlasu, rozsah informační podpory biobank, řídicí struktury, a potenciální komerční využití, apod. I vzhledem k výše uvedenému členění není v mnoha oblastech aktivit biobank jasná terminologie, která ve většině případů odráží aktivity jednotlivých typů biobank jako např.: „human genetic research database (HGRDs)“ navržená OECD http://www.oecd.org/sti/biotech/guidelinesforhumanbiobanksandgeneticresearchdata_baseshbgrds.htm, „population genetic databases“ (Kayne J., et al, 2004), „biorepositories“ (<http://www.mnh.si.edu/rc/biorepository/>), „tissue banks“, Cell and tissue banking journal, <http://link.springer.com/journal/10561>, apod. Biobanka je tudíž termín, který je běžně užívaný a překlenující a zahrnující výše uvedené termíny. Vymezením pojmu biobanky se v minulé dekádě věnovalo více institucí, mezi něž patří také Rada pro evropská doporučení týkající se výzkumu biologického materiálu lidského původu (Council of Europe Recommendation on research on biological materials of human origin 2006, <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=977859>) v článku 17 sice jako definici populační biobanky, vzhledem k obecné formulaci může být definice použita i u jiných typů biobank:

Populační biobanka je kolekce/soubor/sbírka biologického materiálu, který má následující vlastnosti:

1. je založena na populační bázi
2. je zřízena a může být změněna, aby obsahovala biologický materiál nebo data, která mohou být využita v budoucích různých výzkumných projektech

3. obsahuje biologický materiál doplněný osobními daty, která zahrnují např. genealogické informace, medicínská data a informace o životním stylu, která mohou být průběžně aktualizována
4. získává a skladuje materiál na základě určitých organizačních principů

Koncepce biobank

Velikost vzorku (sample size) – je charakteristika, která pomáhá rozlišit různé typy aktivity biobank: „large-scale biobanks“, jsou využívány pro výhledové a dlouhodobé molekulárně epidemiologické výzkumné projekty, zatímco „small-scale biobanks“ jsou zaměřeny na specifické výzkumné projekty jako např. case-control studies . V evropském kontextu large scale biobanks jsou např.: UK Biobank (<http://www.ukbiobank.ac.uk/>) , deCode-associated Icelandic Biobank (<http://www.decode.com/>), zatímco velké biobanky jsou relativně mladé, malé biobanky zaměřené na specifický výzkum jsou mnohem běžnější. Ve svých repozitářích obsahují malé kolekce, obvykle několik tisíc vzorků a přestože jejich statistická hodnota není velká, jsou nepostradatelným doplňkem velkých biobank (Aslauer & Zatloukal , 2007, Riegman, et al., 2008). Nejpropracovanější systém biobank na národních úrovních je v severských státech, jako např. Finsko, s osmi velkými biobankami v národním nodu s legislativně upraveným postavením biobank v severském modelu zdravotní péče: univerzální přístup ke zdravotní péči. Dalším příkladem multifunkční role biobank je Estonské genomické centrum (www.biobank.ee) založené v roce 2000 pro akademický výzkum, komerční účely i klinickou praxi (Rothstein et al., 2016).

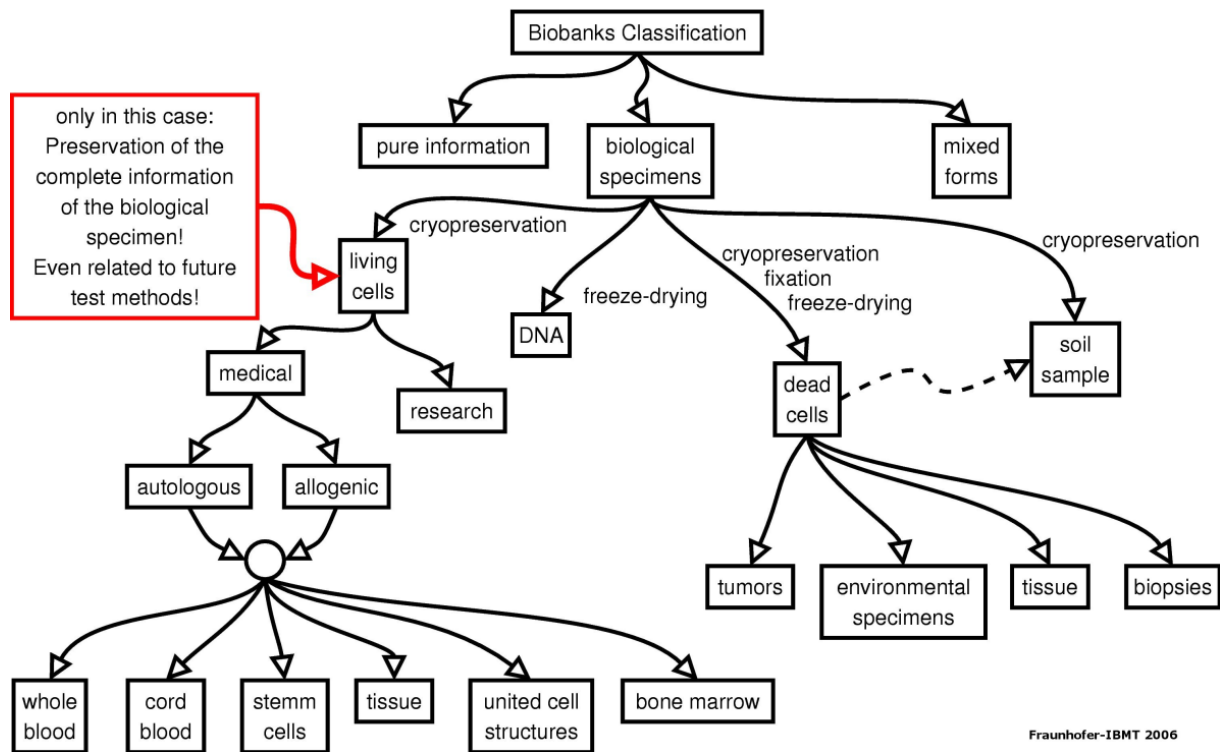
Typy biobank

Riegman et al. (2008) rozlišuje tři základní typy biobank: populační biobanky zaměřené na biomarkery náchylnosti/citlivosti k chorobám a populační identitě, biobanky zaměřené na nemoci pro epidemiologii, tj. na rizikové biomarkery a biobanky zaměřené na biomarkery jednotlivých onemocnění, např. biobanky rakovinných nádorů. Tato klasifikace je založena na klasifikaci biomarkerů od biomarkerů indikujících náchylnost/citlivost jedince k propuknutí onemocnění až k biomarkerům identifikujícím určité onemocnění.

Podrobnější členění biobank je navrženo v publikaci Evropské komise (Biobanks for Europe, A challenge for governance, 2012).

Také Joint research Centre, významné vědecké a výzkumné centrum sdružující několik nejvýznamnějších institucí v EU publikovalo v roce 2010 práci autorů Zika et al., kde je navržena níže uvedená klasifikace biobank (obr.1).

Obr. 1: klasifikace biobank (Zika et al., 2010)



Populační biobanky

Populační biobanky jsou zaměřeny na určitou populaci, která zastupuje určitý region, zemi nebo specifickou skupinu jako např. etnickou skupinu.

Hlavním úkolem populačních biobank je získávání biomarkerů pro náchylnost k chorobám, ve specifické populaci využitím potenciálních prospektivních molekulárně epidemiologických výzkumných strategií. Tyto typy biobank vznikají nejčastěji na základě darů zdravých dárců. V Evropě bylo založeno konsorcium, které podporuje mezinárodní spolupráci mezi všemi zainteresovanými účastníky populačních biobank, a poskytuje unikátní mezinárodní platformu pro výměnu zkušeností a znalostí. Konsorcium „Public Population Project in Genomics“, <http://p3g.org/> také vydává základní guidelines a pravidla usnadňující spolupráci na široké mezinárodní bázi (Gottweis et al., 2012).

Biobanky zaměřené na nemoci

Ve srovnání s populačními biobankami, tyto banky shromažďují velmi heterogenní kolekce biologického materiálu, který je získáván z klinické praxe. Proto je tento materiál získáván od pacientů a bývá odebírán opakovaně v průběhu léčby pacienta. I v rámci takto definovaného typu biobanky existují „podtypy“ bank.

Case –control biobanky

Tyto biobanky mohou nabídnout výhody pro některé large-scale studie kohort. Nutným předpokladem je soubor vzorků s informacemi o nemocných (s rozlišením věku a pohlaví) a kompatibilních zdravých kontrol. Epidemiologické studie mohou být upraveny tak, aby nesly jisté rysy biobank a mohou tak být vytvořeny na základě populačních biobank nebo pacientů, kteří v jednoznačně definovaných podmínkách mohou být srovnáni s pacienty, daty z populačních biobank.

Tkáňové biobanky

Tyto banky obsahují extrémně diverzifikované kolekce tkáňových vzorků. Vzorky bývají získávány z invazních procedur jako např. biopsií, a jsou doplněny detailními informacemi o původu choroby. Po obdržení informovaného souhlasu pacienta a zahrnutí do informačního systému pracoviště, může být pacient dlouhodobě sledován v průběhu léčby za účelem zjištění jeho reakcí a monitorování průběhu léčby. Specifickou formou tkáňových biobank jsou ve formalínu fixované a v parafínu uložené (formalin-fixed paraffin embedded, FFPE) kolekce.

Biobanky v kontextu klinických testů

Biobanky často vznikaly v tandemu s klinickými testy (Halim et al., 2012). V klinických testech jsou monitorována nejen data, ale i odebírány vzorky např. krve, moči, plazmy apod., které mohou být významným zdrojem materiálu i informací v biobankách a k dispozici pro výzkum. Hlavním úkolem těchto biobank je identifikace, výzkum a validace biomarkerů ve vztahu nemoci.

Další specifické biobanky

Kromě výše uvedených biobank zaměřených převážně na dospělou populaci, existují i biobanky zaměřené na novorozence, např.: Guthrie test u novorozenců (tzv. novorozenecká screeningová kartička), krev z pupečnickové šňůry, kmenové buňky, neonatální krevní destičku. Ve Švédsku jsou za tímto účelem sbírány informace

z národních screeningových programů (<http://www.biobanks.se/>). Příkladem biobanky pupečnickové krve je UK Cord Blood Bank Ltd (<http://www.cordbloodbank.com/>), svým působením zasahuje i do kontinentální Evropy a díky jejím zkušenostem s buněčnými kulturami pluripotentních buněk může nyní mnoho biobank rozšířit svou působnost o kmenové buňky odvozené z jiných tkání. Dalším příkladem je UK Stem Cell Bank (<http://www.ukstemcellbank.org.uk/>), jako depozitář lidských embryonálních, fetálních a adultních kmenových buněk, a také uchováváním lidských embryí, pro výzkum.

Virtuální biobanky

Virtuální biobanky jsou vyšším stupněm tzv. klasických biobank, protože poskytují informace/data a další potřebné údaje z populačních biobank, biobank zaměřených na nemoci, a dalších. Jsou tedy zdrojem mnohem větších souborů vzorků a informací, než jen decentralizovaně v klasických biobankách. Virtuální biobanky se formují na národních i nadnárodních úrovních podle potřeb biomedicínského výzkumu, klinické praxe, farmaceutického průmyslu, nebo zdravotní péče a jsou dostupné pomocí speciálních softwarů nebo webových portálů. Virtuální biobanky poskytují informace, u nichž není fyzicky nutný vzorek, což umožňuje ochranu vzorků od případné kontaminace, ztráty, znehodnocení a transportu. V současné době spočívá úloha virtuálních biobank v bioinformatice, biostatistice, modelování, apod. (Gottweis & Petersen, 2008).

Biobanky, potenciál pro personalizovanou medicínu

Biobanky jsou jedním z pilířů personalizované medicíny a nástrojů uvádění principů personalizované medicíny do praxe, 4P:

1. personalizace - která vychází ze znalosti kompletního individuálního „digitálního genomu“
2. předpověditelnost – schopnost předpovědět riziko vzniku určité choroby založené na individuálním genomu (personal genome), na informacích v kombinaci s ostatními daty jako např.: pohlaví, věk, zaměstnání, apod.
3. prevence- vychází z předpovědi rizika možnosti výskytu choroby
4. participace-účast pacienta, je individuální uvědomělá spolupráce pacienta s cílem proaktivně udržovat se v dobrém zdravotním stavu

Toto paradigma směřuje k posílení individuálního informovaného rozhodování o vlastním zdraví. Dříve než toto paradigma přejde do praxe, bude muset být

shromážděno mnoho digitalizovaných osobních biomedicínských dat, následně analyzováno, a vhodně integrováno (Lehrach et al., 2011).

Genomické studie jsou jedním ze základních předpokladů komplexního přístupu ke zdraví a nemoci. Očekává se, že v brzké budoucnosti nové poznatky z informatiky, nanotechnologií a mikroelektroniky umožní přechod od evidence-based (založené na důkazech) medicíny a zdravotní péče k populačně zaměřené personalizované medicíně (population-centered personalized medicine) až na úroveň jednotlivého pacienta (Bereczki, 2012). Tato změna paradigmatu v poskytování zdravotní péče, veřejném zdraví a financování zdravotní péče, otevře prostor pro výzkum v oblasti sociálních věd a lékařské etiky.

Příklady evropských biobank

Byl sestaven seznam evropských biobank, který je průběžně aktualizován: GLOBAL DIRECTORY OF BIOBANKS, TISSUE BANKS AND BIOREPOSITORIES <http://specimencentral.com/biobank-directory.aspx>

Český - Národní onkologický registr

Národní onkologický registr (NOR) České republiky je jedinečný v rámci celé Evropské unie. Evidence zhoubných nádorových onemocnění byla u nás zavedena již v roce 1951. NOR byl ustanoven v roce 1976. Sběr dat je povinný dle zákonného opatření a zároveň naprosto nutný pro plánování potřeby onkologické péče a hodnocení jejího přínosu.

Účelem NOR je registrace onkologických onemocnění a periodické sledování jejich dalšího vývoje, tj. shromažďování dat, jejich verifikace, ukládání, ochrana a zpracování. NOR poskytuje souhrnné údaje pro statistické přehledy jak na národní, tak i mezinárodní úrovni, dále pro epidemiologické studie a zdravotnický výzkum. Údaje NOR slouží také k podpoře včasné diagnostiky a léčby novotvarů a přednádorových stavů, ke sledování trendů jejich výskytu, příčinných faktorů a společenských důsledků. NOR je členem IACR (Mezinárodní asociace onkologických registrů) v Lyonu, spolupracuje s Evropskou sítí onkologických registrů a udržuje kontakt s registry v zahraničí. NOR je nedílnou součástí komplexní onkologické péče.

Biobanky v Evropě

V mnoha evropských zemích již byly založeny zejména populační biobanky a biobanky zaměřené na nemoci a velmi dobře fungují. Perspektiva využití biobank v budoucnosti vychází ze založení široké pan-evropské platformy pro vědecko-výzkumnou spolupráci a možnosti maximálně využít vědeckého potenciálu stávajících i budoucích biobank. Vzrůstající množství biologického materiálu v biobankách vyžaduje kompatibilitu, standardizované a integrované přístupy pro možnosti srovnávacích studií mezi zeměmi, populacemi, etnickými skupinami.

V roce 2010 publikoval Evropský institut pro prospektivní technologické studie (European Institution for Prospective Technological Studies, IPTS) Evropského Společného výzkumného centra Evropské komise (Joint Research Centre, JRC) ve spolupráci s Evropskou vědeckou a technologickou observatoří (European Science and Technology Observatory, ESTO) výsledky obsáhlého šetření biobank pod názvem: Biobanks in Europe: Prospects for Harmonization and Networking, 2010 (Zika et al., 2010). Hlavním cílem projektu bylo zmapovat biobanky v Evropě, a identifikovat hlavní témata spolupráce a harmonizace aktivit. Jedním ze zjištění byl stav velké fragmentace praktik a aktivit v Evropě. Doporučením studie bylo vytvoření mezinárodní organizace zastřešující stávající biobanky a posílit harmonizaci a standardizaci ve veškerých aktivitách biobank jako formu podpory společného evropského výzkumu. Součástí dokumentu jsou i doporučené postupy (Standard operating procedures, SOPs) a metodologie.

Standardizace versus harmonizace.

Expanze biobank v Evropě v posledních letech s sebou přinesla i další potřeby, které jsou nejen na národních úrovních nutné, ale zejména na mezinárodní úrovni naprosto zásadní. Jedním z nejdůležitějších úkolů je standardizace a harmonizace. Původní názor standardizovaných postupů na evropské úrovni se ukázal jako naprosto nereálný, vzhledem k zásadním odlišnostem na národních úrovních, pro případ je možno uvést: rozdílnost národních legislativ, v některých členských státech existuje právní vymezení biobank, v některých ne; nejednotnost informovaného souhlasu, ochrana a bezpečnostní mechanismy a nástroje patientských informací, možnost sdílení dat, pravidla přístupu k datům a vzorkům, apod. (Rothstein et al., 2016).

Z těchto důvodů bylo upuštěno od procesu standardizace na evropské úrovni a bylo nahrazeno procesem a termínem „harmonizace“, který jak bylo mnohokrát zmíněno

v prezentacích přednášejících na Europe biobank weekend 13.-16.9. 2016 ve Vídni. Dokumenty týkající se biobankingu na úrovni Evropské komise, OECD a dalších relevantních institucí považuje za doporučující na národních úrovních. To je významný nástroj, který odstraňuje bariéry mezinárodní komunikace ve všech oblastech biobankingu.

Proces harmonizace je flexibilní proces, který umožňuje menší míru uniformity, jednotných úprav a direktiv mezi biobankami, než proces standardizace. Harmonizace umožňuje efektivní výměnu informací i biologických vzorků. Na rozdíl od standardizace, která vyžaduje protokoly, jasně definované procedury, ontologie a formáty, které by byly přijaty všemi biobankami jak na národní tak mezinárodní úrovni, harmonizace je volným přechodem ke standardizaci s volnějšími pravidly umožňujícími už nyní širokou mezinárodní spolupráci v oblastech generování, sdílení, skladování, analýz dat a biologických vzorků pro využití ve výzkumu a srovnávacích studiích různých biobank.

Požadavek harmonizace je vnímán jako výzva pro nejbližší období a již dnes existuje několik projektů z různých oborů a oblastí, které připravují podklady pro guidelines a doporučení. Umožňuje mimo jiné i národní aktivity, jako je poskytnutí národních zkušeností k aplikaci pro jiné státy, příkladem může být německý templát informovaného souhlasu, který je v souladu s německými právními předpisy a je k dispozici ostatním členským státům.

Další aktivitou zahrnující celou škálu etických, právních a sociálních norem vázaných na biobanking je panevropská infrastruktura je Biobanking and Biomolecular resources Research Infrastructure (BBMRI- ERIC), jejímž cílem je příprava a podpora celoevropské sítě biobank pro biomedicínský výzkum v Evropě. Na celosvětové úrovni pak podporou stávajících infrastruktur, zdrojů a technologií s využitím všech inovativních prvků zakotveným v etických, právních a sociálních sítích.

Etické, právní a sociální aspekty (ELSI – ethical, legal and social issues)

V Evropě v současné době existuje nepřeborné množství specifických i obecných pravidel upravujících biomedicínský výzkum. Celý komplex těchto pravidel ve své práci kriticky hodnotí Budin-Ljosne (2012), a zahrnuje do nich etické, právní, politické, sociální, finanční a edukativní aspekty.

Biobanking je řízen obecnými zásadami pro biomedicínský výzkum (Gottweis, 2012). Celý komplex biobankingu v sobě zahrnuje sběr, uchovávání a použití/užívání vzorků, dále data pacientů, což jsou vážné otázky týkající se legálnosti (dodržování zákonů) v průběhu celého procesu (sběru, uchovávání, používání), vlastnictví vzorků a s nimi spojených informací, ochrany soukromí, ochrany osobních dat a etiky. Všechny tyto aspekty jsou neustále předmětem zkoumání a vědeckých diskusí. S pokroky v biomedicínském výzkumu i vývoji nových metodik se náhled na etické, právní a sociální aspekty vyvíjí (ESF Population surveys and Biobanking, 2008). Mnoho členských států vynaložilo a vynakládá úsilí o harmonizaci sběru, uchovávání a používání biologického materiálu na národních úrovních, biobanky však mají sloužit zejména v mezinárodní spolupráci, a proto diskuse o výše uvedených aspektech musí nutně přesáhnout hranice národních států. Mnohdy se těžko hledají společná pravidla na národních úrovních; na evropské úrovni jde tudíž o velmi komplikovaný dlouhodobý proces, kde jsou definovány velmi obecně základní principy, ale při aplikaci v jednotlivých státech naráží na nekompatibilitu. V důsledku toho nemohou být mezi vědci a pracovišti neomezeně vyměňovány vzorky a k nim náležející informace podle aktuálních potřeb.

V praxi jsou užívány národní guidelines a „best practices“, která jsou v různých úrovních závazná buď jen na národních úrovních, nebo na úrovni celé Evropy. Příkladem může být Council of Europe Oviedo Convention 1997 (<https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/164>), jako specifický zákon pro medicínský výzkum, nebo obecnější právní instrumenty jako lidská práva a právo na ochranu dat, apod. v mnoha členských státech byly jako největší problémy identifikovány nejednotné požadavky na etické komise – jejich úloha a kompetence a ve vztahu k informovanému souhlasu, práva k duševnímu vlastnictví a pravidla ochrany a sdílení dat.

Informovaný souhlas

Informovaný souhlas je nejvýznamnější etický aspekt. Mnoho zemí nemá ani základní model informovaného souhlasu pro výzkum v biobankách a forma informovaného souhlasu se liší u jednotlivých výzkumných studií. V přípravě informovaného souhlasu, tak jako u dalších ELSI aspektů jsou nejdále severské země, jmenovitě Norsko a Dánsko. Informovaný souhlas je chápán jako „broad consent“, který poskytuje co nejvíce informací a je v něm zakotven princip možnosti

odstoupit od něj kdykoliv na základě dobrovolného rozhodnutí pacienta. Nové požadavky na formu a obsah informovaného souhlasu přináší zavádění pokročilých sekvenčních technologií. I zde je hlavní překážkou jednotného postupu na evropské úrovni nedostatek nebo nejednotnost právních předpisů v jednotlivých členských státech. S informovaným souhlasem úzce souvisí ochrana soukromí a dat, kde kromě výše uvedených nejednotných pravidel přístup komplikuje personalizovaný přístup. Sociální a politické aspekty jsou v současné době v rovině diskusí mezi vědci a širokou veřejností.

Informovaný souhlas je základním kamenem existence a fungování biobank. Cílem informovaného souhlasu je dobře informovat „donora“ o možných rizicích, výhodách a dalších faktorech spojených se zapojením do „biobankingu“ a získat od něj dobrovolný souhlas.

Informovaný souhlas je v různých zemích chápán různě, v posledních letech prošel významným vývojem a diskuse o něm se vedou na nejrůznějších úrovních. V současné době je několik úrovní informovaného souhlasu podle zaměření výzkumné studie, podle diagnózy, podle požadavků různých etických komisí apod. Na složitost problematiky nejnověji poukazuje studie Rothstein et al. (2016). Obecně uznávanou definicí, na které je širší shoda uvádí, že **souhlas je dobrovolné a informované vyjádření vůle jedince, nebo v případě jeho neschopnosti jeho zákonného zástupce**. Tato velmi obecná definice je naprosto nedostačující pro fungování jak na národních tak mezinárodní úrovni, neinformuje o ochraně soukromí i dat, o účelu studie, apod. Tyto požadavky více či méně splňuje tzv. „broad consent“. Broad consent je model, kde dárce souhlasí, že jeho/její vzorek bude použit jednou ve výzkumném experimentu, při opakovaném použití není dárce žádán o nový informovaný souhlas, nové použití vzorku není nepovažováno v rozporu s původním souhlasem.

R. Jahns představil na konferenci Europe biobank weekend 13.-16.9. 2016 ve Vídni, německé aktivity, kde byla ustavena komise pro celou Spolkovou republiku Německo a navrhla souhlas „as broad as possible“, jehož cílem je ochrana vzorků, pacientů, ale i vědců. Vědecký poradní orgán doporučil v informovaném souhlasu jasně specifikovat účel sběru a studie, souhlas pacienta (donora), a možnost kdykoliv dobrovolně ze studie odstoupit. V roce 2013 byl publikován teplotát souhlasu, který však není závazný, pouze doporučující. Ukázaly se nedostatky německého návrhu, není jasné, co se bude se vzorky dělat v budoucnu, jak dlouho budou skladovány a

nemohou být použity mimo území Německa. Pro příhraniční výměnu by měly být vzorky „double coded“ nebo pseudonymizované, což je mechanismus dostatečně ochraňující vzorky před zneužitím nekompetentními osobami. Německý návrh informovaného souhlasu je k dispozici všem členským státům a může být libovolně použit a podle národních legislativ a požadavků upraven. Z diskuse vyplynul další nový termín „harmonised broad consent“, což je vyjádření rozdílnosti mezi národními státy a jejich legislativami a možnost úpravy, jak již bylo zmíněno, standardizace na celoevropské úrovni není v současné době možná, schůdnou cestou jsou pouze doporučení, která mohou být podle potřeb implementována členskými státy.

Jiné řešení bylo navrženo jako výstupy z projektů EnCoRe (<http://cyber.hwcomms.com/cyber/DynamicConsent>) a CHRIS (<http://www.eurac.edu/en/research/institutes/genetimedicine/chrisstudy/default.html>), které navrhují „dynamic consent“, ten zohledňuje námítky oproti broad consent, dárce je v případě dynamic consent při každém dalším nebo modifikovaném použití jeho/jejích vzorku(ů) žádán o nový aktualizovaný informovaný souhlas.

Biobanky - přijetí veřejností

Biobanky nejsou v jednotlivých evropských zemích přijímány veřejností stejně. Vývoj veřejného mínění podléhá místním, lokálním, národním i mezinárodním událostem a aktivitám, které jej významně ovlivňují a také nestabilita a nejasnosti v chápání pojmu biobanky. Obecně je známo, že severské země (Švédsko, Finsko, Irsko, Dánsko) přijímají biobanky optimističtěji a s větším entusiasmem, aktivně se zapojují do vědeckých projektů a biobanky se tak stávají jedním z pilířů zdravotní péče v daných státech. Tyto státy také významně financují národní infrastruktury a podporují rozvoj lidských zdrojů a investují do výchovy a vzdělávání nejen odborníků, ale také informovanosti široké veřejnosti. Naopak obyvatelé střední a jižní Evropy přijímají informace o biobankách rezervovaněji; vykazují větší pochybnosti o výzkumu v rámci biobank, darování tkání, a poskytování širokého – informovaného souhlasu. Proto je získávání nových informací o biobankách klíčové pro další vývoj výzkumu v rámci biobank a jeho přijímání evropskou populací.

Jaká je současná znalost o biobankách?

1/3 evropanů nikdy o biobankách neslyšela, 17% již o biobankách slyšela a jen 2% populace má pravidelné a dobré informace. Další otázkou je nakolik jsou

občané ochotni poskytovat svá osobní data a napomáhat ke vzniku, vývoji a výzkumu biobank v Evropě. Stejně jako u předcházející otázky větší ochotu poskytovat své osobní údaje uvádějí obyvatelé zemí severu: Irsko, Švédsko, Finsko, Dánsko. Česká republika je lehce pod průměrem EU 27. (průměr EU 27 je 14% populace rozhodně poskytne svá data, 32% pravděpodobně poskytne svá data, 22% pravděpodobně neposkytne, 22% nikdy neposkytne a 10% neví, ČR 10% populace rozhodně poskytne svá data, 37% pravděpodobně poskytne svá data, 30% pravděpodobně neposkytne, 17% nikdy neposkytne a 6% neví). Celkový pohled na rozložení ochoty poskytnout své informace je napříč Evropou velmi heterogenní, přičemž největší odpor k poskytování údajů vykazují Rumunsko, Bulharsko a Turecko (Biobanks for Europe, 2012).

K aktivnímu přístupu k biobankám patří především informovanost, ochota zapojit se do aktivit biobank a odpovědně přistupovat ke svému zdraví. Úroveň vstřícnosti populace k širokému veřejnému souhlasu je významně ovlivněna úrovní znalostí o biobankách. Přitom široký veřejný souhlas je základní podmínkou vzniku a vývoje biobank v Evropě. Proto je nezbytné poskytovat dostatek aktuálních informací o ochraně dat o manipulacích s nimi apod., o výzkumu v biobankách a proč jsou zakládány a s jakými aktivitami, co dělají, jaký je jejich přínos. Krokem vpřed je britský pilotní projekt EnCoRe (Ensuring Consent and Revocation) (2010-2011) shromažďující názory pacientů, lékařů, výzkumných pracovníků na to jak lépe kontrolovat data v biobankách (<http://www.publichealth.ox.ac.uk/helex/news/new-encore-orb-pilot-study>) a CHRIS (Cooperative Health Research in South Tyrol, <http://www.eurac.edu/en/research/institutes/centerofbiomedicine/chrisstudy/default.html>). Zlepšení znalostí a vědomostí o biobankách je nezbytně nutnou podmínkou pro dlouhodobou udržitelnost biobank a perspektivně je úkolem překlenout rozdíly mezi veřejným přijímáním biobank mezi severní Evropou a ostatními evropskými státy.

Ochrana soukromí – klíčové téma biobank

Jednou z prvních otázek zapojení občanů do výzkumu biobank je ochrana soukromí a ochrana osobních dat. U lidí, kteří zvažují aktivní zapojení do výzkumu biobank způsobuje nedostatek znalostí nikoliv striktní odmítnutí samo o sobě, ale váhání, zda nebudou osobní informace “prozrazeny” na nevhodných místech. Obava o zneužití/zneužívání osobních dat je hlavní překážkou, kterou musí biobanky překonat a dokázat nejlepší možnou ochranu osobních dat proti zneužití. V evropské

populaci jsou lidé, kteří informace o svém běžném osobním životě poskytují a jsou smířeni s možností porušení soukromí. Na druhou stranu zdravotní záznam je vnímán jako citlivá informace. Je zajímavé upozornit na to, že např. V Holandsku, Francii, UK a Finsku se lidé ptají na zdravotnická data, zdravotní záznamy (medical records) zatímco v Německu, Rakousku a Řecku se lidé zajímají o biologická data a genetické profily. Hranice mezi chápáním osobních a biologických dat je často ve vnímání lidí neostrá a nebojí se toho, co biobanky jsou, ale co by mohly v budoucnu být. Proto ochrana soukromí a osobních dat v širokém slova smyslu musí být nedílnou součástí bezpečnostních opatření pro vznik a rozvoj biobank v Evropě.

Zapojení pacienta

Zapojení pacienta do výzkumu a aktivit biobank je klíčovým momentem jejich existence a fungování, proto je to také velmi citlivé téma na nejen evropské, ale celosvětové úrovni. Prvním významným mezinárodním doporučením na evropské úrovni byl dokument připravený Evropskou platformou pro patientské organizace vědu a průmysl (European platform for patients' organizations, science and industry, EPPOSI) v Amsterdamu. Zejména představitelé patientských organizací mohou významně přispět k pozitivnímu vnímání biobank a ochotě pacientů aktivně se na fungování biobank podílet. Proto bylo požadováno zařazení následujících bodů do dokumentu:

1. jak biobanky a databáze přispívají k pokroku v léčbě chorob a vývoji nových účinných terapií
2. jak významnou roli hrají patientské skupiny a organizace v podpoře biobank
3. jak mohou přispět patientské organizace k posílení uvědomění si významu biobank a napomohou získávání biologického materiálu biobank

Dalším významným krokem v podpoře a vzniku a aktivit biobank je potřeba dalšího vzdělávání patientských skupin, jejich ochota přispívat a podílet se na aktivitách biobank.

Panevropská infrastruktura BBMRI-ERIC předložila studii o tom, jaká jsou očekávání pacientů a patientských organizací od biobank a jak mohou pacienti, resp. patientské organizace přispět. Z diskuse mezi BBMRI a představiteli patientských organizací vyšlo doporučení:

1. významnější zapojení pacientů a patientských organizací do výzkumných aktivit biobank
2. zlepšení vnímání pacientů, jejich lékařů a rodin ohledně jejich zkušeností a doporučení, která povedou k aktivnějšímu zapojení potenciálních dárců do biobank, lepší využívání zkušeností, znalostí zejména ze stran pacienta
3. zlepšení komunikace mezi pacienty a odborníky biobank a zpětná vazba s jasným sdělením pro pacienta, a jeho ošetřující lékaře a rodinu.

Aktivní účast pacienta je v nadcházejícím období jedno z klíčových témat sociální podpory aktivit biobank, stejně jako kontinuální informovanost nejširší veřejnosti o úloze biobank, výzkumu a výsledcích stejně jako aktivní zapojení zdravé i nemocné populace.

Zejména vysvětlování citlivých otázek o osobních datech pacienta a manipulaci s nimi zásadně podpoří důvěru a ochotu participovat na aktivitách biobank vzhledem k osobnímu i celospolečenskému prospěchu.

BBMRI-ERIC evropská infrastruktura

BBMRI-ERIC (Biobank and BioMolecular resource Research Infrastructure-European Research Infrastructure Consortium) je velká evropská infrastruktura zaměřená na vytvoření strukturované sítě biobank a dalších institucí za účelem shromažďování širokého spektra vzorků biologického materiálu a s nimi souvisejícími informacemi pro vědecký výzkum. Biologické vzorky, tkáně, tělní tekutiny atd.) jsou základní „surovinou“ pro podporu rozvoje biotechnologií, pro podporu výzkumu a vývoje věd o živé přírodě, a především pro zlepšení lidského zdraví. V současné době je většina biobank lokálních s omezeným přístupem k biologickým vzorkům a k medicínským datům a dalším informacím a jsou proto jen v omezené míře využitelné pro mezinárodní spolupráci. Panevropská infrastruktura BBMRI-ERIC si klade za cíl zlepšení dostupnosti a kooperace mezi akademickými a průmyslovými partnery, které budou přínosem pro personalizovanou medicínu, prevenci nemocí, podporu vývoje nových diagnostických nástrojů, nástrojů a léčiv (Ommen et al., 2014).

Historie BBMRI

Vývoj BBMRI prošel několika etapami:

Přípravná fáze: 2008-2011

Projekt BBMRI byl jedním z prvních tzv. ESFRI projektů (European Strategy Forum on Research Infrastructures) ROADMAP for Research Infrastructures, který byl finančně podpořen ze 7. rámcového programu Evropské unie (7th Framework programme 2007-2013) 5 miliony eur. V průběhu tohoto období bylo ustaveno konsorcium s 54 členy a více než 225 asociovanými organizacemi (většinou biobankami) z 30 států. Počtem spolupracujících institucí se BBMRI stala jednou z největších infrastruktur v Evropě. V průběhu této fáze byla připravena grantová dohoda a pracovní balíčky (celkem 7 work packages -WPs) s hlavními cíli integrovat aktivity existujících biobank, biomolekulární zdroje a nové technologie pro nově vznikající pan-evropskou infrastrukturu.

Druhá fáze: 2011-2013

Během tohoto období byly položeny základy organizačních, řídicích a dalších orgánů BBMRI. Byla deklarována spolupráce s další infrastrukturou BBMRI-LPC (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – Large Prospective Cohorts, www.bbmri-lpc.org), která umožní vědcům přístup k velkým prospektivním studiím, a v budoucnu se stane integrální součástí BBMRI-ERIC.

Třetí fáze, udělení legálního statutu: 3. prosince 2013

Ustavení projektu BBMRI-ERIC bylo publikováno v *Official Journal of the European Union* (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:320:0063:0080:EN:PDF>) a tímto aktem se stal součástí ERIC – European Research Infrastructure Consortium, tedy struktury sdružující jak biobanky, tak biomolekulární zdroje. 21. ledna 2014 u příležitosti konference ustavující nový rámcový program Horizont 2020 potvrdili evropská komisařka Máire Geoghegan-Quinn s rakouským ministrem pro vědu výzkum a ekonomii Reinholdem Mitterlehnerem oficiální název a status BBMRI-ERIC a jmenovali generálním ředitelem Jan-Erica Littona.

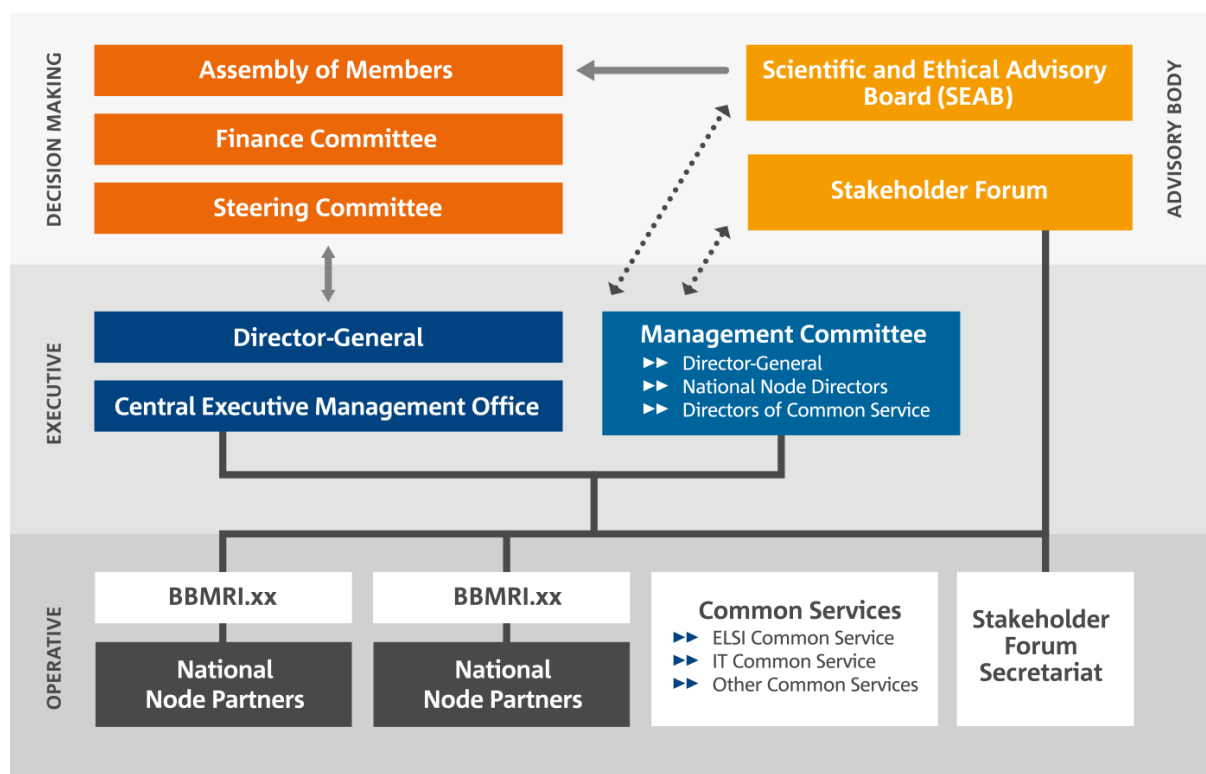
Úkoly BBMRI-ERIC:

BBMRI má vytyčeno několik úkolů: zvýšit účinnost a excelenci evropského biomedicínského výzkumu zpřístupněním a usnadněním přístupu k biologickým zdrojům:

- na základě jasně a jednoznačně definovaných parametrů, tj. spojením biologických vzorků s odpovídajícími daty a s ohledem na etické a právní aspekty;
- snížením resp. omezením fragmentace biomedicínského výzkumu harmonizací jednotlivých procedur, implementací společných standardů a posílením spolupráce na vysoké úrovni;
- podporou těch států, kde je sektor „biobankingu“ méně vyvinut a přispět tak nejen k posílení kohezní politiky EU, ale také evropského výzkumného prostoru (ERA – European Research Area).

Organizační struktura:

Vzhledem k velkému počtu partnerů z různých států, oborů a institucí s různou právní subjektivitou vyžaduje organizace konsorcia a koordinace jeho činností řídicí i výkonné orgány, poradní výbor, etickou komisi, servis ESLI a na národních úrovních jednotlivých členů národních konsorcií (BBMRI-XX) operativně spolupracující struktury (obr. 2, www.bbmri-eric.eu).



Členy konsorcia jsou buď členské státy EU, nebo mezinárodní organizace. Plné členství uvádí 12 členských států EU včetně Česka a v roli pozorovatelů jsou zastoupeny další čtyři a Světová zdravotnická organizace WHO. Na národních

úrovních jsou členy často příslušná ministerstva, akademie věd, národní instituty, výzkumné rady, apod.

Národními organizačními jednotkami jsou tzv. „national nodes“, národní uzly, které koordinují národní biobanky, zdroje biomolekulárního materiálu a směřují tyto aktivity k aktivitám v rámci evropského projektu BBMRI-ERIC.

V České republice je členem konsorcia Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy. Českým koordinátorem české účasti v BBMRI je Masarykův onkologický ústav v Brně (MOU), BBMRI-CZ, funkčně navázaný na Regionální centrum aplikované molekulární onkologie (RECAMO). Ten koordinuje další národní instituce, konkrétně v Praze (1. LF UK a VFN), Hradci Králové (LF UK a FN HK), Olomouci (Ústav molekulární a translační medicíny) a Plzni (LF UK v Plzni a FN v Plzni). Národním koordinátorem je doc. MUDr. Dalibor Valík, PhD., výkonný ředitel RECAMO. Cílem BBMRI_CZ je vytvořit pod gescí Biobanky MOÚ síť biobank v České republice, které budou krátko- i dlouhodobě uchovávat biologický materiál pacientů za standardizovaných a akreditovaných podmínek. Součástí této sítě bude i vytvoření informačního systému biobank, který v budoucnu umožní i komunikaci českého ústředí BBMRI_CZ s dalšími evropskými biobankami. Masarykův onkologický ústav provozuje nejen unikátní banku klinických vzorků nádorových onemocnění, ale disponuje i unikátním souborem technologií a znalostí k realizaci translačního výzkumu a jeho klinické aplikace včetně klinických zkoušek. Existuje zde know-how k provádění translačního výzkumu v oblasti buněčné biologie, molekulární onkologie a aplikované molekulární onkologie. V oblasti „biobanking“ bude Biobanka Masarykova onkologického ústavu, i v rámci BBMRI, umožňovat přístup ke klinickým vzorkům, případně k jejich analýzám tak, aby analýza archivovaného materiálu podporovala další vývoj metod prevence, diagnostiky a léčení (<http://www.recamo.cz/cz/bbmri/>), (Kinkorová & Topolčan, 2016).

Aktivity BBMRI

Kromě základního poslání konsorcia evropských biobank a asociovaných institucí a programu, vyvíjí konsorcium i řadu dalších aktivit. Pravidelně organizuje mítingy, konference, workshopy a školení; z nejvýznamnějších je možno uvést mezinárodní schůzku na vysoké úrovni k problematice biobank v květnu 2015 ve Phenixu, USA (ISBER, www.isber.org), kde bude mít i Česká republika zastoupení,

nebo „HandsOn: Biobanks 2015 The Exponential Relevance of Biobanking. Clinical Biobanks for Personalized Medicine“(www.handsonbiobanks.org) v rámci světové výstavy EXPO 2015 v červenci v Miláně, také s českou účastí. V roce 2016 se konalo mezinárodní setkání Europe Biobank Week ve dnech 13.- 16.9. ve Vídni, s téměř 600 účastníky z celého světa, také s českým zastoupením. Pravidelně se konají setkání koordinátorů národních nodů.

BBMRI vydává newsletter s aktuálními a aktualizovanými zprávami nejen o dění a aktivitách konsorcia, ale i dalších spolupracujících infrastruktur a společností, např. EATRIS (European Advanced Translation Research Infrastructure in Medicine, www.eatris.eu), ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network, www.ecrin.org), ELIXIR (European Life-Science Infrastructure for Biological Information, www.elixir-europe.org). BBMRI úzce spolupracuje s Evropskou komisí, podílí se na přípravě dokumentů, tvorbě a formulaci politik, regulačních, harmonizačních a standardizačních opatření, etických pravidel, apod.

Literatura

Abazari A, Jomha NM, Elliott JA, McGann LE. Cryopreservation of articular cartilage. *Cryobiology*. 2013 Jun;66(3):201-9.

Anderson N, Ponko S, Black T, Prosser J, Stein B, Tarczy-Hornoch P, Porter P. Biotrust: a comprehensive system for acquiring and distributing biospecimens. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc*. 2013 Mar 18;2013:4. eCollection 2013.

Artene SA, Ciurea ME, Purcaru SO, Tache DE, Tataranu LG, Lupu M, Dricu A. Biobanking in a constantly developing medical world. *ScientificWorldJournal*. 2013 Sep 23;2013:343275

Barnes R, Albert M, Damaraju S, de Sousa-Hitzler J, Kodeeswaran S, Mes-Masson AM, Watson P, Schacter B. Generating a comprehensive set of standard operating procedures for a biorepository network-The CTRNet experience. *Biopreserv Biobank*. 2013 Dec;11(6):387-96. doi: 10.1089/bio.2013.0061.

Basik M, Aguilar-Mahecha A, Rousseau C, Diaz Z, Tejpar S, Spatz A, Greenwood CM, Batist G. Biopsies: next-generation biospecimens for tailoring therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Aug;10(8):437-50.

Bleijerveld OB, Zhang YN, Beldar S, Hoefler IE, Sze SK, Pasterkamp G, de Kleijn DP. Proteomics of plaques and novel sources of potential biomarkers for atherosclerosis. *Proteomics Clin Appl*. 2013 Aug;7(7-8):490-503. doi: 10.1002/prca.201200119.

Budin-Ljosne I, Harris JR, Kaye J, Knoppers BM, Tasse AM. ELSI challenges and strategies of national biobank infrastructure. *Norsk Epidemiologi* 2012; 21(2):155-160.

Calzolari A, Napolitano M, Bravo E. Review of the Italian current legislation on research biobanking activities on the eve of the participation of national biobanks' network in the legal consortium BBMRI-ERIC. *Biopreserv Biobank*. 2013 Apr;11(2):124-8.

Colledge F, Elger B, Howard HC. A review of the barriers to sharing in biobanking. *Biopreserv Biobank*. 2013 Dec;11(6):339-46.

Dove ES, Avar D, Black L, Knoppers BM. Emerging issues in paediatric health research consent forms in Canada: working towards best practices. *BMC Med Ethics*. 2013 Jan 30;14:5.

ESF Position Paper, European Biobanks and sample repositories – relevance to Personalised Medicine. May 2011;1-8.

http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/personalised_medicine_01.pdf

ESF, European Medical Research Councils (EMRC) White Paper II, A Stronger Biomedical Resesarch for a Better European Future. Sep. 2011;1-74.

Hall JA, Brown R. Developing translational research infrastructure and

capabilities associated with cancer clinical trials. *Expert Rev Mol Med*. 2013 Sep 27;15:e11.

Hamilton PW, Bankhead P, Wang Y, Hutchinson R, Kieran D, McArt DG, James J, Salto-Tellez M. Digital pathology and image analysis in tissue biomarker research. *Methods*. 2014 Jul 15. pii: S1046-2023(14)00237-0.

Hermerén G. Human stem-cell research in gastroenterology: experimental treatment, tourism and biobanking. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Apr;28(2):257-68

Hofman P, Bréchet C, Zatloukal K, Dagher G, Clément B. Public-private relationships in biobanking: a still underestimated key component of open innovation. *Virchows Arch*. 2014 Jan;464(1):3-9.

Huttin CC, Liebman MN. The economics of biobanking and pharmacogenetics databasing: the case of an adaptive platform on breast cancer. *Technol Health Care*. 2013;21(2):183-90.

King NM, Perrin J. Ethical issues in stem cell research and therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2014 Jul 7;5(4):85.

Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges and innovation. *EPMA J*. 2016;7:4. Doi 10.1186/s13167-016-0053-7.

Kinkorová J, Topolčan O. Biobanky – evropská infrastruktura. *Čas Lék čes*. 2016; 155:44-46.

Lauss G, Schröder C, Dabrock P, Eder J, Hamacher K, Kuhn KA, Gottweis H. Towards biobank privacy regimes in responsible innovation societies: ESBB conference in Granada 2012. *Biopreserv Biobank*. 2013 Oct;11(5):319-23.

López-Beltrán A, Vidal A, Blanca A. [Biobanking: the basis for molecular research in uro-oncology]. *Arch Esp Urol*. 2013 Jun;66(5):416-22. Review. Spanish.

Matsui K, Tashiro S. Ethical challenges for the design and conduct of mega-biobanking from Great East Japan Earthquake victims. *BMC Med Ethics*. 2014 Jul 4;15:55.

OECD (Ed.). *OECD Best Practice Guidelines for Biological Resource Centres – General Best Practice Guidelines*. 2007. Paris
<http://www.oecd.org/dataoecd/7/13/38777417.pdf>.

OECD Organization for Economic Cooperation and Development. *OECD guidelines on human biobanks and genetic research databases*. *Eur J Health law*. 2010; 17(2):191-204.

Olson JE, Bielinski SJ, Ryu E, Winkler EM, Takahashi PY, Pathak J, Cerhan JR. *Biobanks and personalized medicine*. *Clin Genet*. 2014 Jul;86(1):50-5.

Park A. *Biobanks. 10 ideas changing the world right now*. *Magazine Time*. 2009 Mar 12;
http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884766,00.html

Perskvist N, Norman I, Eklund C, Litton JE, Dillner J. *The Swedish cervical cytology biobank: sample handling and storage process*. *Biopreserv Biobank*. 2013 Feb;11(1):19-24.

Ragin C, Park JY. *Biospecimens, biobanking and global cancer research collaborations*. *Ecancermedicalscience*. 2014 Aug 28;8:454.

Rothstein MA, Knoppers BM, Harrell HL. *Comparative Approaches to Biobanks and Privacy*. *J Law Med Ethics*. 2016 Mar; 44(1):161-172.

Sanner JE, Yu E, Udtha M, Williams PH. *Nursing and genetic biobanks*. *Nurs Clin North Am*. 2013 Dec;48(4):637-48. doi: 10.1016/j.cnur.2013.09.005. Epub 2013 Nov 1. Review.

Staunton C, Moodley K. Challenges in biobank governance in Sub-Saharan Africa. *BMC Med Ethics*. 2013 Sep 11;14:35.

Stephens LL, Swanepoel CC, Van Rooyen BA, Abayomi EA. The human immunodeficiency virus, (HIV-1), pandemic: cellular therapies, stem cells and biobanking. *Transfus Apher Sci*. 2013 Aug;49(1):9-11.

Teunissen CE, Tumani H, Engelborghs S, Mollenhauer B. Biobanking of CSF:international standardization to optimize biomarker development. *Clin Biochem*.2014 Mar;47(4-5):288-92. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.12.024. Epub 2014 Jan 2.

Thasler WE, Thasler RM, Schelcher C, Jauch KW. Biobanking for research in surgery: are surgeons in charge for advancing translational research or mere assistants in biomaterial and data preservation? *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Apr;398(4):487-99.

Vähäkangas K. Research ethics in the post-genomic era. *Environ Mol Mutagen*. 2013 Aug;54(7):599-610.

Vaithilingam R, Safii S, Baharuddin N, Karen-Ng L, Saub R, Ariffin F, Ramli H, Sharifuddin A, Hidayat M, Raman R, Chan Y, Rani N, Rahim R, Shahrudin N, Cheong S, Bartold P, Zain R. Establishing and managing a periodontal biobank for research: the sharing of experience. *Oral Dis*. 2014 Jun 13.

van Ommen GJ, Tötnwall O, Bréchet C, Dagher G, Galli J et al. BBMRI-ERIC as a resource for pharmaceutical and life science industries: the development of biobank-based Expert Centres. *Eur J Hum Genet*. 2014 Nov 19. doi: 10.1038/ejhg.2014.235.

Vaz M, Vaz M, Srinivasan K. Ethical challenges in biobanking: moving the agenda forward in India. *Indian J Med Ethics*. 2014 Apr 1;11(2):79-88.

Vermeulen E, Boeckhout M, Zielhuis GA, Bakker R, Janssens AC, Schmidt MK. [Biobanks and the return of results to donors]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158(5):A6653. Review. Dutch. PubMed PMID: 24472337.

Warner E, Birchall M, Lowdell MW. Tissue banking in ENT: challenges and methods. *J Laryngol Otol.* 2013 Jul;127(7):630-7.

Wei BR, Simpson RM. Digital pathology and image analysis augment biospecimen annotation and biobank quality assurance harmonization. *Clin Biochem.* 2014 Mar;47(4-5):274-9.

Womack C, Mager SR. Human biological sample biobanking to support tissue biomarkers in pharmaceutical research and development. *Methods.* 2014 Jan 30. pii:S1046-2023(14)00024-3