



Adrian Egli¹ und Swiss Biobanking Plattform²

Biobanking in der klinischen Mikrobiologie – warum und wie?

Biobanken tragen aktiv zu den Fortschritten der biomedizinischen Forschung und Entwicklung bei. Die Verknüpfung von biologischen Proben mit klinischen Daten zu Krankheiten beschleunigt signifikant die Entwicklungen der personalisierten Medizin [1].

Obwohl der Begriff «Biobank» teilweise kontrovers diskutiert wird, sind drei Eigenschaften einer Biobank essentiell: (i) die Sammlung von biologischen Proben in einer standardisierten Form, (ii) die Verknüpfung weiterer verfügbarer Daten mit der Probe und (iii) die Verwendung der gesammelten Proben [2]. Die Sammlung von Proben kann unterschiedlichste humane und nicht humane Materialien umfassen, zum Beispiel isolierte DNA von malignen Tumoren, Serumproben vor und nach einer Impfung oder bakterielle Isolate mit bestimmten Resistenzmustern. Im humanmedizinischen Bereich wer-

Gesetzgebung zu Biobanken

Die Gesetzgebung zum Besitzstand und zu den Verwendungszwecken von biologischen Proben ist weltweit im Detail unterschiedlich geregelt. Die Deklaration von Helsinki ist jedoch eine weltweit anerkannte und wichtige Grundlage für die Forschung am Menschen [3]. Die Schweiz beteiligt sich ebenfalls am Nagoya-Protokoll und an der Deklaration von Taipei der World Medical Association – wichtige Grundlage für Biobanken und den Zugang und die Teilung biologischer Diversität (www.bafu.admin.ch und www.wma.net). Die Sammlung und Verwaltung von biologischen humanen Proben zu Forschungszwecken wird in der Schweiz spezifisch durch das Humanforschungsgesetz (HFG) geregelt. Die Website der Schweizerischen Ethikkommissionen für die Forschung am Menschen gibt weitere detaillierte Auskunft zu dem Thema (www.swissethics.ch). Bei übertragbaren Krankheiten kann in manchen Situationen auch das Epidemien-gesetz (EpG) zur Anwendung kommen (www.bag.admin.ch). Ob das HFG oder das EpG bei einer konkreten Forschungsfrage betroffen ist, klärt in der Regel die Ethikkommission bei der Beurteilung eines Forschungsantrages ab.

Qualität von Biobanken

Eine hohe Qualität der Proben in einer Biobank ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für ihre zukünftige Verwendung und die Reproduzierbarkeit der Forschungsergebnisse [4]. Mangelnde Reproduzierbarkeit von Forschungsdaten ist ein elementar wichtiges und teures Problem für die Forschung [5]. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass die mangelhafte Reproduzierbarkeit von Forschungs-

ergebnissen alleine in den USA Kosten von 28 Milliarden Dollar pro Jahr verursacht [6]. Die Qualitätssicherung von Biobanken, insbesondere der präanalytischen Prozesse, steht hierbei im Vordergrund [7–9].

Die präanalytische Qualität von Proben kann mit wenigen Variablen einfach beschrieben werden [10, 11], zum Beispiel mit der Differenz des Zeitpunktes der Probenabnahme und jenes der Probeneinlagerung in die Biobank oder Informationen zur Kühlkette bei einem längeren Proben-transport. Diese Variablen sollten standardisiert erfasst und dokumentiert werden. In Standard Operating Procedures (SOPs) können die Abläufe innerhalb einer Biobank reguliert und für jeweilige Applikationen angepasst werden. Zur weiteren Qualitätsverbesserung können bestimmte Biomarker zur Beurteilung der Probequalität gemessen werden, z.B. metabolische Marker im Serum [12, 13].

Auf europäischer Ebene entwickelt die Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium (BBMRI-ERIC; www.bbmri-eric.eu) entsprechende Richtlinien zu Biobanken und deren Qualität. Die Swiss Biobanking Plattform (SBP; www.swissbiobanking.ch) ist eine nationale Koordinationsplattform für humane und nicht-humane Biobanken in der Schweiz. Das Ziel der SBP ist, Biobanken im Hinblick auf die zunehmenden Anforderungen der biomedizinischen Forschung bezüglich Qualität und Vernetzung von Biobanken für Forschungszwecke zu unterstützen. Die SBP versucht die Prozesse zur Qualität in der Schweiz zu verbessern. Folgende Aspekte stehen hierbei aktuell im Fokus: (i) generelle Informationen und Einverständnis von Studienteilnehmern; (ii) präanalytische

Eine hohe Qualität der Proben in einer Biobank ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für ihre zukünftige Verwendung.

den populationsbasierte von krankheitsspezifischen Biobanken unterschieden. In populationsbasierten Biobanken werden in der Regel grössere Populationsstudien mit Proben der gesunden Bevölkerung durchgeführt. Hierbei können zum Beispiel Normwerte für neuartige Laborparameter bestimmt werden. Bei krankheitsspezifischen Biobanken werden neben den Proben eines Patienten in der Regel auch spezifische Informationen zur Diagnose, zur Therapie und zum klinischen Verlauf der Krankheit gesammelt und verknüpft. Dadurch können zum Beispiel neue Biomarker für eine Krankheit entwickelt oder Krankheitsprozesse untersucht werden.

¹ Klinische Mikrobiologie, Universitätsspital Basel

² Applied Microbiology Research, Universität Basel

Konditionen für die Probenvorbereitung und Lagerung; (iii) Labor-Information-Management-Systeme (LIMS) assoziiert mit den Proben, der Datenlagerung und Vertraulichkeit; (iv) Annotation von Proben und Daten; (v) Rückverfolgbarkeit, Zugang und Verteilung von Proben und Daten für Forschungszwecke; (vi) Unterstützung von Forschern; und (vii) Nachhaltigkeit einer Biobank.

Im Herbst 2016 wurde mit der Arbeitsgruppe «Mikrobiologie» ein wichtiger Schritt für die schweizerischen Biobanken mit Fokus auf Mikroorganismen gelegt. Die Gruppe setzte sich aus Vertretern der mikrobiologischen Diagnostiklaboratorien zusammen (Universitätskliniken, kantonale Laboratorien, Privatlaboratorien und VetSuisse). Die Arbeitsgruppe erarbeitet aktuell entsprechende Empfehlungen zur Sammlung und Lagerung von Proben für die Forschung und Entwicklung. Ebenfalls bietet die Plattform die Möglichkeit einer Vernetzung mit Proben austausch zur Entwicklung von neuen diagnostischen Tests und bei epidemiologischen Fragestellungen.

Standards für mikrobiologische Biobanken in der Schweiz

Mikrobiologen pflegen eine lange Tradition zur Sammlung von Mikroorganismen als Teil von Projekten für mikrobiologische genetische und phänotypische Untersuchungen. Die rasanten Fortschritte in der biomedizinischen translatonalen Forschung benötigen die Integration von Biobanken mit hoch entwickelter technologischer Infrastruktur in Genomik, Proteomik, Bioinformatik sowie dem Patienteninformationssystem und den krankheitsbezogenen Datenbanken, so dass Daten von Mikroorganismen mit den humanen klinischen Informationen verknüpft werden können. Ein erster Schritt hierfür ist die Erarbeitung von gemeinsamen Standards in der Nomenklatur von eingefrorenen Mikroorganismen.

Als erstes Ziel verfolgt die Arbeitsgruppe «Mikrobiologie» der SBP die Definierung und Identifikation von Qualitätsstandards zur Verwaltung von Bakterien, Viren und Pilzen in Stammsammlungen. Die Konservierung von bakteriellen Isolaten kann mit unter-

Biobanking en microbiologie clinique – pourquoi et comment?

La collecte d'échantillons biologiques et la mise en relation de ces derniers avec des informations cliniques permet aux biobanques de les exploiter en faveur de la recherche et du développement de la biomédecine. De nouveaux procédés diagnostiques et des traitements spécifiques contre les maladies peuvent ainsi être développés. Dans le domaine de la microbiologie clinique prévalent les mêmes principes et exigences relatives aux biobanques que dans d'autres domaines de la médecine. Les aspects clés sont la qualité et la documentation, ainsi que la mise en relation d'informations et d'échantillons. Une qualité et une standardisation réduites en pré-analytique entraînent un défaut de reproductibilité. La Swiss Biobanking Platform (SBP) soutient les processus d'amélioration de la qualité et favorise aussi la mise en réseau des biobanques. Le groupe de travail «Microbiologie» de la SBP, récemment créé, élabore actuellement des nouvelles recommandations relatives aux processus de travail, à l'échange d'échantillons, et aux informations à obtenir en vue d'une collection de souches.

schiedlichen Methoden erfolgen [14]. Die Lagerung im Stichtagar bei 4°C oder die Cryo-Präservierung mit z.B. Magermilch [15] oder DMSO und die Lyophilisierung [16] sind Optionen. Für *Streptomyces sp.* zeigte die Cryo-



GEM® Premier 5000 Das intelligente Blutgas-Analysesystem



Die Vorteile des GEM Premier 5000 Analysesystems:

- Qualitätsprüfung mit Echtzeiterkennung (iQM2): Sofortige automatische Fehlerkorrektur und automatische Dokumentationssicherung
- 1-Kassettentechnologie: All-in-One Kassette für eine noch einfachere Handhabung
- Bedienerfreundlichkeit: Einfache Handhabung dank einheitlicher Oberfläche
- Wartungsfreies Analysesystem: Nur 1 einzige Kassette monatlich zu wechseln
- Echtzeit-Datenübertragung (GEMweb Plus): Drahtlose Datenübertragung in Echtzeit an das LIS oder KIS dank integriertem WLAN

Präservierung mit DMSO die besten Resultate [17]. Eine Studie der europäischen Stammsammlung zeigte bei fünf verglichenen Bakterien leicht unterschiedliche Präferenzen bezüglich der Lagerung je nach Spezies [18]. In den meisten Laboratorien hat sich die relativ einfache Lagerung bei minus 80°C z.T. mit Magermilch durchgesetzt. Die European Culture Collection Organisation stellt eine Reihe von Protokollen für die Konservierung von Mikroorganismen zur Verfügung (www.eccosite.org). Bei der Lagerung von Patientenproben für spätere mikrobiologische Untersuchungen, z.B. Stuhl oder Sputum oder extrahierte DNA für Mikrobiom-Studien, sollten spezifische Methoden und Anpassungen verwendet werden [19–21]. Bei offiziellen Stammsammlungen, z.B. der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (www.dsmz.de), der American Type Culture Collection (www.atcc.org) oder in der Culture Collection of Switzerland (www.ccos.ch), können Isolate gelagert werden. Für die tägliche Routine im Labor erfolgt die Einlagerung jedoch meistens in lokalen Stammsammlungen, auf welche direkt und einfach zugegriffen werden kann. Bei der lokalen Verwaltung einer Biobank fehlt jedoch oftmals eine professionelle Biobank-Software, da Laborinformationssysteme selten auf entsprechende Funktionalitäten ausgerichtet sind. Somit wird das Potential von Stammsammlungen nicht genügend ausgeschöpft. Professionelle Softwarelösungen erlauben, eine (mikrobiologische) Biobank entsprechend zu verwalten und mit klinischen Informationen zu verknüpfen [22,23].

Eine mikrobiologische Biobank sollte die verfügbaren Metadaten integrieren und mit der Probe verknüpfen. Diese Informationen können in fünf Themenkreisen zusammengefasst werden: (i) Identifikation des Isolats mit Probenbezeichnung und möglichst genauer Speziesbeschreibung; (ii) weitere mikrobiologische Angaben zum Isolat, z.B. Antibiotikaresistenzen, Virulenzfaktoren, Biosicherheits-einstufung, etwaig vorhandene genomische Daten; (iii) Informationen zur Geschichte des Isolats, z.B. Isolationsdatum und geographischer Ort

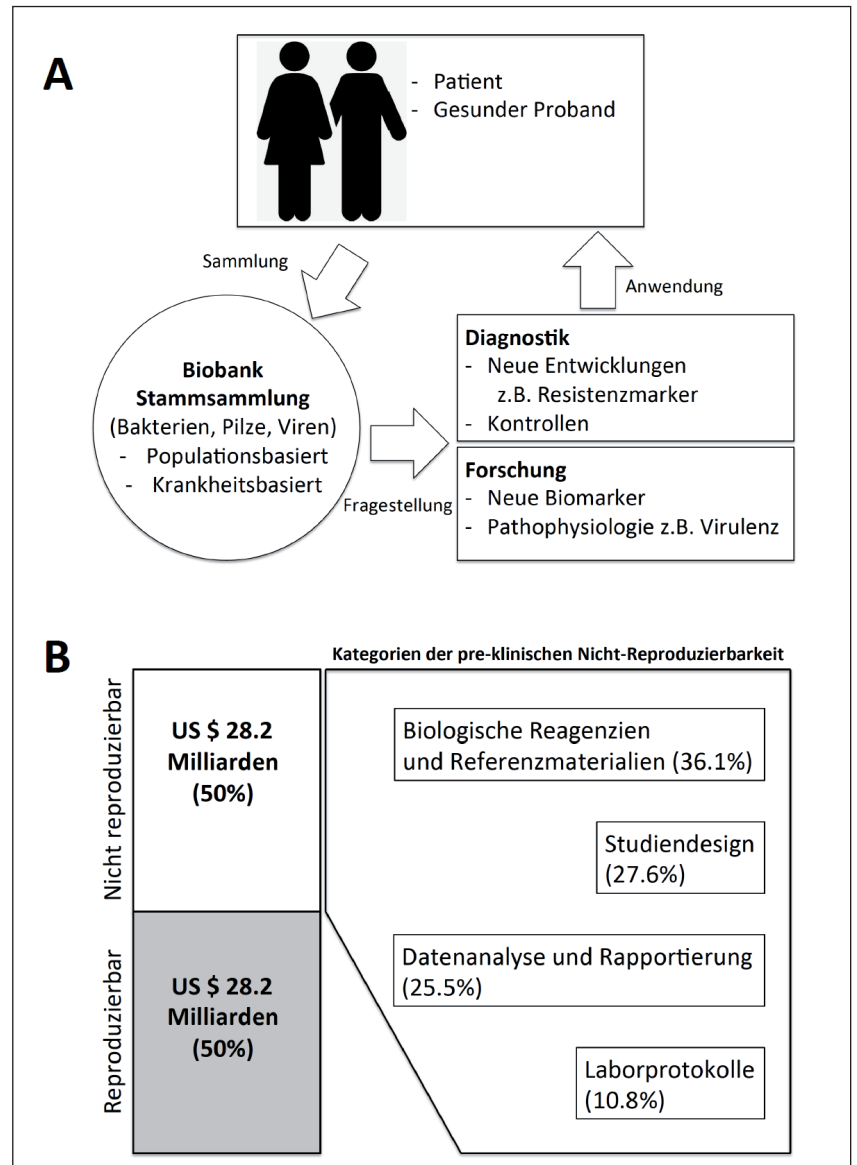


Abbildung 1: (A) Flussdiagramm einer mikrobiologischen Biobank. (B) Probleme in der Reproduzierbarkeit von Forschungsergebnissen aufgrund von Problemen mit Biobanken [nach Freedman LP et al. Plos Biol 2015].

der Isolation, humane oder tierische Quelle, und weitere epidemiologische und klinische Angaben; (iv) weitere Angaben zu speziellen Kulturmethoden, z.B. aerob oder anaerob, notwendige Nährmedien und Empfehlungen zur längerfristigen Lagerung des Isolates; (v) Informationen zum Verwalter der Stammsammlung z.B. Kontaktdaten, Angaben zu Studien. Die Arbeitsgruppe erarbeitet eine empfohlene Liste an Variablen, welche zu jeder dieser obig erwähnten Variablen erfasst werden sollte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch die zunehmenden Anforderungen in der biomedizinischen Forschung und Entwicklung die Qua-

lität der Biobank eine sehr wichtige Rolle spielt. Für mikrobiologische Biobanken werden aktuell in der Arbeitsgruppe «Mikrobiologie» der Swiss Biobanking Plattform entsprechende Empfehlungen definiert. Die Verknüpfung von mikrobiologischen Biobanken in der Schweiz ist eine riesige Chance zur Verbesserung der Forschung und Entwicklung von neuartigen diagnostischen Methoden und Therapien.

Korrespondenz:
Adrian.Egli@usb.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 5-2017)