

Biobanking av prøver fra pasienter med covid-19

Bioingeniører ved Biobank1 preparerer og lagrer prøvemateriale fra sykehuspasienter som har testet positivt på SARS-CoV-2, til bruk i fremtidig forskning. Det krever kunnskap, ressurser og god infrastruktur å håndtere innsamling av biologisk materiale fra nye sykdomsgrupper på kort tid.

Av **Sandra Amalie Dybos**¹

Forsker med master i cellebiologi, pågående doktorgrad i medisin og helsevitenskap

Solveig Kvam¹

Fagansvarlig bioingeniør med master i molekylær medisin, pågående doktorgrad i medisin og helsevitenskap

Jostein Halgunset^{1,2}

Medisinskfaglig rådgiver, professor i anatomi

E-post: sandra.amalie.dybos@stolav.no

Biobanker spiller en sentral rolle innen medisinsk forskning og er i mange tilfeller avgjørende for utvikling av diagnostikk og behandling av en rekke sykdommer. Dette ser vi nå ved at forskere viser stor interesse for biologisk materiale fra pasienter med covid-19.

Koronaviruset, SARS-CoV-2, ble først påvist hos pasienter i Kina omkring årsskiftet 2019/2020. Spredningen av koronaviruset har skjedd raskt, og det store omfanget av smittede har resultert i en global pandemi (1). Viruset har satt det norske samfunnet i en unntakstilstand vi ikke har hatt siden 2. verdenskrig.

SARS-CoV-2 smitter hovedsakelig gjennom dråpe- og kontaktsmitte. De fleste

som blir smittet av viruset får et mildt sykdomsforløp, men noen får alvorlig sykdom og i enkelte tilfeller medfører infeksjonen at pasienten dør. Det er identifisert noen grupper i samfunnet som er særlig utsatt for alvorlig sykdomsforløp, selv om de fleste i disse gruppene også vil få milde symptomer. Unge personer uten kjente risikofaktorer kan også bli alvorlig

syke (1). Det store smitteomfanget, variasjonen i sykdomsforløpet, og ikke minst de alvorlige konsekvensene spredningen av viruset har fått for folks dagligliv, har avslørt vår mangel på svar på presserende spørsmål: Hvordan fremkaller SARS-CoV-2 sykdom? Hvorfor blir noen alvorlig syke, mens andre slipper unna med en lett forkjølelse? Produserer smittede personer nok antistoff til å oppnå immunitet? Er det mulig å produsere medikamenter som kan eliminere viruset eller i det minste begrense sykdommen? Mange av disse spørsmålene kan bare besvares ved å studere biologisk materiale og kliniske opplysninger fra koronasmittede pasienter, noe som har gjort at prøver fra



Foto: Jørn Ove Sæsternes, NTNU

Informasjon om forskningsprøvene registreres i datalagringsystemet BIOBYTE®.

1. Biobank1, Forskningsavdelingen, St. Olavs hospital HF, Trondheim

2. Institutt for klinisk og molekylær medisin, NTNU, Trondheim

pasienter med SARS-CoV-2 er ettertraktet både nasjonalt og internasjonalt. For å fylle behovet kreves systematisk innsamling og lagring av både biologisk materiale og helsedata, med gjentatte prøvetakinger over tid, for å kunne studere virusets biologi, pasientens sykdomsutvikling og behandlingsrespons.

Preanalytisk fase er avgjørende

For å sikre pålitelige forskningsresultater er det svært viktig med standardiserte prosedyrer for innsamling og behandling av prøvemateriale. Mange studier har vist at preanalytisk fase er avgjørende for hvorvidt et forskningsresultat er reproducerbart, og ikke minst om resultater fra ulike innsamlinger kan sammenstilles. En standardisert prosess minimerer preanalytiske feilkilder, og dokumentasjon av den preanalytiske fasen kan være avgjørende for hvorvidt planlagte analyser og undersøkelser er gjennomførbare (2, 3). Det er derfor viktig at prosjekter planlegges i samråd med noen som har inngående kjennskap til mulige fallgruver.

Biobanking

En forskningsbiobank er i den norske helseforskningsloven definert som «en samling humant biologisk materiale som anvendes i et forskningsprosjekt eller skal anvendes til forskning» (4). Dette reflekterer en grov undervurdering av kompleksiteten i moderne biobanking, og viser en manglende forståelse av de krav som stilles til dagens forskning. En forskningsbiobank i moderne forstand er en profesjonell organisasjon med spesiell kompetanse for innsamling, prosessering, foredling, lagring og distribusjon av biologisk materiale og tilhørende helseopplysninger til forskningsformål, etter verifiserte og standardiserte prosedyrer (5). Biobanking omfatter dessuten juridiske og etiske utfordringer som vern av personopplysninger, forvaltning av biologiske prøver og tilknyttede data, samt rettigheter til forskningsresultater. En biobank må ha faglig kompetanse til å håndtere slike spørsmål.



Foto: Jørn Ove Sæternes, NTNU.

Forskningsprøver fra covid-19 pasienter behandles i sikkerhetsbenk.

Biobank1: «Én biobank – mange samlinger»

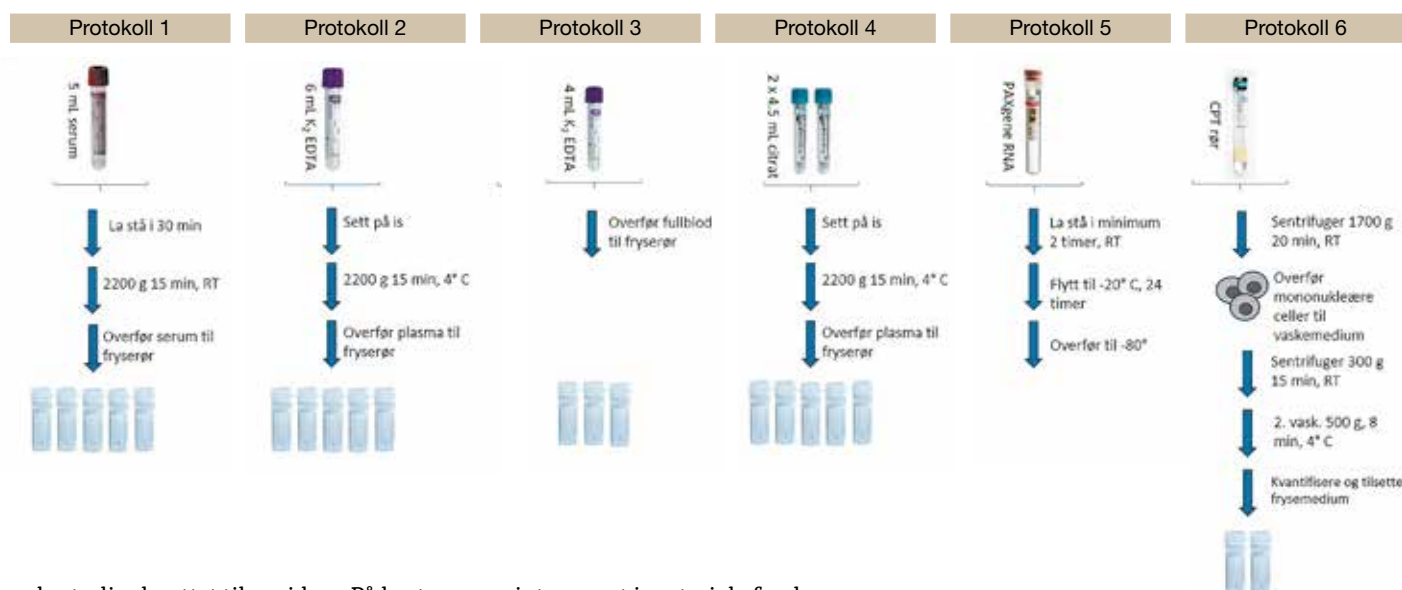
Biobank1 er en forskningsbiobank som samler biologisk materiale og tilhørende helseopplysninger fra pasienter ved sykehusene i Helse-Midt Norge (6). Biobank1 inkluderer et bredt spekter av biologisk materiale og helseopplysninger fra mange ulike sykdomsgrupper, og har gjennom mange år opparbeidet seg en betydelig forskningsinfrastruktur ved St. Olavs hospital, der biobanking er godt integrert som en del av sykehuslogistikken. Prøver til forskning tas samtidig med kliniske prøver, og prøvene følger samme vei frem til prosessering og analyse. En stor del av bearbeidelsen av forskningsprøver foregår ved Laboratoriemedisinsk klinikk hvor Biobank1 bidrar med midler, dermed kan det kliniske laboratoriet til enhver tid ha dedikert personell som kan ta seg av forskningsprøvene. Biobank1 bidrar også med midler til kliniske avdelinger på sykehuset som er involvert i inklusjon av pasienter til forskning, med informasjon og samtykkelogistikk. Også ved de øvrige sykehusene i helseregionen er Biobank1

involvert i innsamling av pasientprøver til forskning. Omfanget av biobanking varierer mellom de ulike sykehusene, avhengig av den lokale forskningsaktiviteten, men den er alltid basert på samarbeid med den kliniske rutinevirksomheten, både hva angår personell og utstyr, og med samkjørte rutiner.

Ved å delta aktivt i nasjonale og internasjonale fora der biobankspørsmål diskuteres, holder Biobank1 seg oppdatert om ny kunnskap på feltet og kan raskt endre egne prosedyrer i samsvar med ny innsikt. Biobank1 har også egen forskningsaktivitet med kritisk vurdering av kvalitet og anvendbarhet av innsamlet materiale, samt forbedring og utvikling av metoder for behandling av prøvemateriale.

Organisering av biobankaktivitet under pandemien

I midten av mars fikk Biobank1 ansvar for å koordinere biobanking av biologisk materiale fra innlagte pasienter med covid-19 i et regionalt forskningsprosjekt i Helse Midt-Norge. Det ble samtidig klart at regionen skulle involveres i flere nasjo- ➤



nale studier knyttet til covid-19. På kort tid måtte det utarbeides prosedyrer for rekvirering, prøvetaking, prosessering, registrering og oppbevaring av biobankprøver ved flere sykehus i regionen. På dette tidspunktet var det enda uklart i hvor stor grad Midt-Norge ville bli rammet av pandemien og hvor stort pasientgrunnlaget kom til å bli. Arbeidet måtte risikovurderes, og det var også behov for opplæring av ansatte i særskilte prosedyrer med hensyn på smittevern. I starten av april ble de første pasientene med covid-19 inkludert i Midt-Norge, etter to hektiske uker med planlegging og forberedelser i tett samarbeid med prosjektet. Når man skal samle inn materiale til et prosjekt fra mange ulike sentre må det legges til rette for lokal variasjon i gjennomføring av innsamling på bakgrunn av sykehusenes størrelse, ressurstilgang og pasientgrunnlag. Ved noen sykehus i Midt-Norge er det en allerede innarbeidet logistikk for biobanking, med egne ansatte dedikert til oppgavene. Ved andre sykehus blir det gjort en fremragende innsats ved sykehusets laboratorieavdelinger, som er tilknyttet Biobank1. Ansatte har begynt å gå beredskapsvakter for å være tilgjengelig for håndtering av prøver på kveld og helg, og det føles meningsfylt å bidra inn i arbeidet som legger til rette for forskning på denne pandemien som har berørt oss alle.

Det er mange forskningsgrupper som

er interessert i materiale fra de samme pasientene. Den vanlige måten å gjøre dette på i Norge ville være å etablere en «biobank» for hvert prosjekt, hver med sitt eget samtykkeformular, sine egne innsamlingsrutiner og egne prosedyrer for behandling av materialet – og med separate systemer for lagring av informasjon om materialet og om pasientene. En slik løsning ville vært utfordrende for de som skal ha kontakt med pasientene og de som skal håndtere prøvene, det ville vært urimelig kostnadskrevenende, og det ville vanskeliggjort en effektiv bruk av materialet i senere forskningsprosjekter. I Helse Midt-Norge har vi valgt å samle alt i ett prosjekt i regi av Biobank1, med én standardisert prosedyre for rekvirering, prøvetaking, prosessering og lagring av materiale og med lagring av all ledsagende informasjon i et felles system. Dette er ikke en ny arbeidsmetodikk for Biobank1, som i mange år har arbeidet med store, generelle innsamlinger innen noen sykdomsgrupper, der bruken av materialet ikke er definert på annen måte enn til bruk i fremtidig forskning. Materiale kan dermed gjøres tilgjengelig for gode forskningsprosjekt som har de nødvendige godkjenninger.

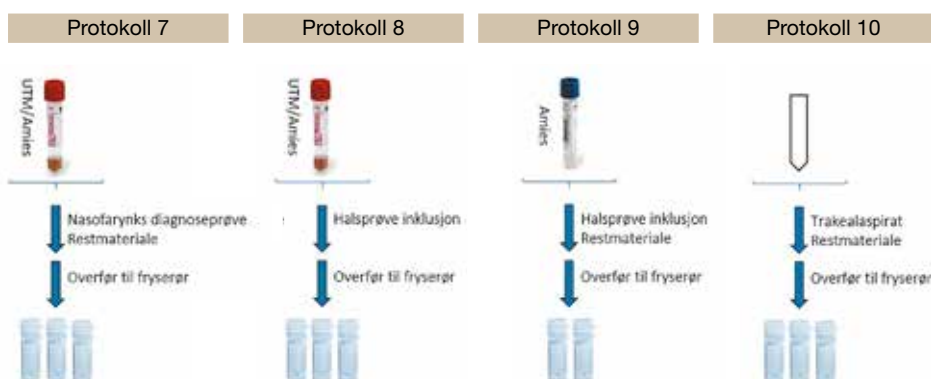
En allerede innarbeidet logistikk for prøveinnsamling, preparering og lagring, var nødvendig for at oppstarten av innsamlingen skulle skje raskt. Det har vært stor vilje og innsats for å få gjennomført

biobanking i forbindelse med covid-19, i en allerede presset arbeidssituasjon. Et godt samarbeid med avdelinger som er involvert i ulike deler av prosessen er avgjørende for å få en god flyt i arbeidet.

Innsamling av prøvemateriale og helsedata fra pasienter med covid-19

I Midt-Norge samles det flere typer prøvemateriale fra innlagte covid-19 pasienter, både perifert blod og prøver fra øvre og nedre luftveier, som vist i figur 1. Vi lagrer alikvoter med serum, EDTA-plasma og citratplasma. I tillegg lagres EDTA fullblod til DNA-ekstraksjon, spesialrør med fullblod til RNA ekstraksjon (BD PAXgene™ Blood RNA) og mononukleære celler isolert med cell preparation tubes (BD Vacutainer® CPT). Fra luftveier samler vi restmateriale fra diagnoseprøve til SARS-CoV-2, samt prøver fra hals tatt med spesialmedium for henholdsvis virus- og bakterieprøver. For pasienter som ligger i respirator samles også restmateriale fra trakeal aspirat.

Pasientene rekrutteres av klinisk personell ved avdelinger på sykehuset, som sørger for samtykke til deltagelse, og rekvirering av prøver. Det samles inn bio-



FIGUR 1: Det samles prøver fra perifert blod, og øvre og nedre luftveier fra covid-19 pasienter. Etter prosessering lagres allikvoter med serum, EDTA-plasma, EDTA-fullblod, Citrat-plasma, PAXgene RNA rør og mononukleære celler fra perifert blod. Det lagres også allikvoter med prøver fra nasofarynks, hals og trakea. Alle prøvene biobankes etter standardiserte prosedyrer, og det lagres et betydelig omfang prøver fra hver pasient. Dette gjør at flere forskere kan benytte materiale fra samme pasientgruppe.

logisk materiale på flere tidspunkt; ved diagnose, ved inklusjon, dag tre og dag sju etter innleggelse. Det blir også tatt oppfølgingsprøver dersom pasientene er innlagt lenger enn syv dager. Prøver til biobank blir tatt samtidig med diagnostiske prøver ved de kliniske avdelingene, etter lokale retningslinjer. I noen tilfeller tas prøvene av bioingeniører, ellers er det på St. Olavs hospital sykepleiere ved sengeposten som gjør dette. Det er ønskelig med så få personer som mulig inne hos covid-19 pasientene. Prøvene blir så prosessert og lagret, enten av dedikert biobankpersonell eller av klinisk laboratoriepersonell som er involvert i biobanking. Alle følger samme protokoll, men med lokale tilpasninger. Prøvene lagres lokalt før de sendes videre til sentrallageret hos Biobank1 ved St. Olavs hospital i Trondheim. Per 11. juni 2020 er det inkludert 16 pasienter i covid-19 forskningsprosjekt i Midt-Norge, og med flere prøvetakinger per pasient og ulike typer biologisk materiale, så er antall allikvoter cirka 850.

Prøver til forskning skal ikke lagres med mer identifikasjon enn nødvendig. Prøver i Biobank1 registreres derfor inn i et eget datalagringsystem for biobanking; BIOBYTE®. BIOBYTE® ligger på Norsk Helsenett, og kan benyttes av alle sykehus i Norge. Systemet er også tilgjengelig for Uninett-brukere. Her registreres informasjon om prøven, og prøven til-

knyttes en posisjon i en boks, som lagres i fryser eller nitrogentank. Personopplysninger krypteres automatisk, og en unik donor-id kobler donor og informasjon om prøven. Det er mulig å supplere med kliniske opplysninger fra sykejournalen på et senere tidspunkt, slik at en forsker kan få utlevert et sammensatt datasett i tillegg til prøvematerialet. Analyseresultater kan tilbakeføres til BIOBYTE®, og informasjonen lagres til videre bruk i fremtidig forskning.

Biobankene må være rustet til en uviss framtid

I den situasjonen verden står ovenfor nå, er innsamling av pasientprøver, prøveprosessering og riktig lagring en viktig oppgave for biobankene verden over (7). Vi kan forvente at denne pandemien fortsetter å være kilde til internasjonal bekymring i lang tid, og det arbeides målrettet på mange områder for å bekjempe viruset. Et av disse områdene er forskning med bruk av humant biologisk materiale. For å lykkes er det behov for etablerte infrastrukturer som setter oss i stand til å håndtere situasjonen vi nå står i, og da vil vi også være rustet for lignende tilfeller i fremtiden (7).

Avslutning

Erfaringer vi har gjort oss under denne pandemien har tydelig demonstrert nytteverdien av en veletablert infrastruktur.

Dette gjorde at vi raskt var i stand til å håndtere en akutt utfordring på en måte som ellers ville vært mye mer krevende.

Takk

Takk til våre kollegaer i regionen som er involvert i biobanking, og til prosjektet for godt samarbeid. ■

Referanser

1. Folkehelseinstituttet. Fakta om viruset og sykdommen Covid-19: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=12020> (2.6.2020).
2. Betsou F, Bulla A, Cho SY, Clements J, Chuaqui R, Coppola D, et al. Assays for Qualification and Quality Stratification of Clinical Biospecimens Used in Research: A Technical Report from the ISBER Biospecimen Science Working Group. *Biopreserv Biobank*. 2016;14(5):398-409.
3. Vaught J, Lockhart NC. The evolution of biobanking best practices. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1569-75.
4. Helseforskningsloven. 2008. Lov om medisinsk og helsefaglig forskning av 2008-06-20 nr. 44: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2008-06-20-44> (15.6.2020).
5. Finlex. Biobankslag: <https://www.finlex.fi/sv/laki/ajantasa/2012/20120688> (15.6.2020).
6. Halgunset J, Mikkelsen Ø, Skogseth H. The Regional Research Biobank of Central Norway – “One biobank, many collections”. *Norsk Epidemiologi*. 2012;21:177-84.
7. Vaught J. Biobanking During the COVID-19 Pandemic. *Biopreserv Biobank*. 2020; .