

Svenska Nationella Biobanksprogrammet

SEPTEMBER 2005



Det svenska nationella biobanksprogrammet är ett samarbete mellan de medicinska fakulteterna vid Sveriges universitet. Programmet startade 2002 och finansieras av Swegene och Wallenberg Consortium North (WCN), båda finansierade av Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse. Programmet har samordnat flertalet av de främsta biobankerna i Sverige med syfte att öka överblicken över, användbarheten av och kvaliteten i biobankernas prover. Givarnas integritetsskydd är ett annat område i fokus.

På senare år har antalet forskningsstudier gjorda med hjälp av biobanksmaterial ökat mycket kraftigt. Detta till stor del tack vare att det nationella biobanksprogrammet har bidragit med utvecklingsinsatser för att främja biobanksbaserad forskning. Programmet har subventionerat utbildning såväl som insamling och utlämning av prover.

Det första regionala biobanksregistret upprättades på initiativ av det nationella biobanksprogrammet och liknande arbete görs nu i andra delar av landet. Registren ger överblick över sjukvårdens prover så att de blir tillgängliga för forskning. Andra initiativ var att komplettera flergenerationsregistret och att kvalitetssäkra biobanker, vilket underlättar samarbete inom forskningen. Inom programmets ram har ett centrum byggts upp där tumörprover ordnats i mikromatriser, vilket avsevärt effektiviserat cancerforskningen.

Det svenska biobanksprogrammets kvalitetssäkringssystem och etiska riktlinjer står nu modell för standardisering på både nordisk och europeisk nivå, bland annat genom nätverk inom EUs sjätte ramprogram samordnade från Sverige. Här presenteras några av det nationella biobanksprogrammets resultat som bäst exemplifierar att Sverige nu har goda förutsättningar för att genom fortsatt satsning på biobanker stärka den medicinska forskningen.

Mellan 50 och 100 miljoner biologiska prover finns sparade i Sverige. Varje år växer antalet med ytterligare 3 till 4 miljoner. För etikgodkänd forskning finns möjlighet att till biobankernas prover hämta kodad information om givarnas hälsa, levnadsvanor och släktskapsförhållanden ur olika hälsodataregister. Biobanksmaterial av hög

kvalitet är ett ovärderligt verktyg för forskningen. Många sjukdomar, till exempel cancer, grundläggs mycket lång tid före sjukdomsutbrottet, och för att hitta orsaker är det viktigt att kunna undersöka prover tagna flera decennier tidigare. Sådan forskning skulle vara svår eller näst intill omöjlig att genomföra utan biobanksmaterial.

Om forskarna skulle tvingas börja varje studie med att samla prover skulle de själva hinna bli gamla innan material från tillräckligt lång tid samlats in. De svenska biobankerna är därför ovärderliga för forskningen.

I Sverige finns mellan 50 och 100 miljoner biologiska prover sparade. Dessa är en ovärderlig resurs för forskningen kring både vanliga och ovanliga sjukdomar.

Biobanker i Sverige

De svenska biobankerna kan indelas i två olika typer. Landstingens biobanker med patientprover, och forskningsbiobanker med framförallt blodprover som samlats in av enskilda forskare för olika studier.

I landstingens biobanker finns blodprover, mikrobiologiska prover och vävnadsprover. Inom sjukvården har man sparat prover rutinmässigt sedan 1950-talet och här finns nu en unik möjlighet att studera till exempel genetiska faktorer bakom flera sjukdomar.

[Läs mer på nästa uppslag](#)



Fortsättning Biobanker i Sverige

Svenska biobanker som deltagit i nationella biobanksprogrammet

Några av de större landstingsbiobankerna:

- Flera biobanker inom patologi med till exempel cancerprover och prover tagna vid den gynekologiska cellprovtagningen.
- Biobanker inom mikrobiologi med till exempel prover tagna från mödrahälsovården och smittskyddsprover, som kan användas för att kontrollera befolkningens immunitet för olika sjukdomar och för användning inom vaccinforskningen.

Några av de största forskningsbiobankerna:

- Den medicinska biobanken i Umeå är den största med 135 000 blodprover insamlade från friska personer sedan 1985. Tack vare sin långa insamlingstid kan biobanken ge svar på frågor kring både vanliga sjukdomar, som cancer och hjärt-kärlsjukdom, och nu också mer ovanliga sjukdomar, som reumatoid artrit och multipel skleros.
- Forskningsbiobanken i Malmö innehåller prover från två forskningsstudier. I "Förebyggande Medicin", samlade man under 1974–1992 in blodprover från 33 000 män och kvinnor, och i "Malmö Kost Cancer" tog man blodprov, DNA och levande celler från 28 000 personer i Malmö i slutet av 1980-talet.
- I "Stockholm Heart Environmental Epidemiological Program" finns blodprover och DNA från 2 500 personer som fått hjärtinfarkt under åren 1992–1994, och prover från köns- och åldersmatchade friska kontroller.
- Tvillingregistret har länge varit en viktig bas för svensk genetisk forskning. Inom ramen för biobanksprogrammet kontakter man nu systematiskt alla tvillingar för att få blodprov och bygga upp en svensk tvillingbiobank vid Karolinska Institutet.
Tvillingstudier ger en unik möjlighet att se hur omgivningsfaktorer spelar roll för uppkomst av olika sjukdomar eftersom den genetiska bakgrunden är lika.

Större risk för hjärtinfarkt hos stresskänsliga

Nästan hälften av alla svenskar har en gen som ger större risk att få hjärtinfarkt vid stress. Om dessa människor också är mer lättstressade, är nästa sak att ta reda på.

Resultatet har forskarna kommit fram till tack vare en biobank med prover från mer än 28 000 personer. Till studien "Malmö Kost Cancer" samlades blodprover in under åren 1991–1996 från friska frivilliga personer. Samtidigt noterade man uppgifter om deras levnadsvanor, som till exempel rökning, motion och kost. Under de följande nio åren fick 1 259 av dessa personer hjärtinfarkt. Dessa jämfördes med andra ur materialet som var friska. Hos dem med hjärtinfarkt hittade forskarna, oftare än hos friska, en genvariant som får en av hjärtats receptorer att reagera starkare på stresshormoner.

– När hjärtat hos en sådan person bombarderas av stresshormoner svarar det med att öka puls och blodtryck mer än hos andra, säger professor Göran Berglund.

Genen finns hos 40 procent av alla svenskar och är man en av dem, har man 78 procent ökad risk att få hjärtinfarkt. Riskökningen finns kvar även sedan man räknat bort alla andra riskfaktorer så som rökning, högt blodtryck, diabetes, blodfetter, fysisk inaktivitet och socioekonomiska faktorer.

Resultaten är så uppseendeväckande att man har inlett diskussioner med läkemedelsindustrin om möjligheten att anpassa betablockerare som ges efter hjärtinfarkt, till just denna grupp av människor. Att utveckla förebyggande



Göran Berglund har funnit en gen hos nära hälften av alla svenskar som gör att deras hjärtan reagerar starkare på stress.

behandling är också tänkbart för att skydda dessa personers hjärtan mot effekterna av stress.

Nästa sak att undersöka är om personer med den känsliga receptorn inte bara svarar starkare på stress, utan också känner sig mer stressade. Samma sorts receptor finns nämligen också i hjärnan.

Studien är under publicering.

Mikromatriser med tumörprover för cancerforskningen framåt

Vid biobanksprogrammets nationella centrum för vävnadsmatriser i Malmö har prover från tumörbiobanken systematiskt gåtts igenom. Detta för att bedöma kvalitet och bringa ordning i den information som finns kring proverna. Av proverna har man sedan ordnat matriser, med upp till 1000 tumörprover på varje. Dessa

mikromatriser används sedan för att titta på vilka proteiner som uttrycks i de olika cancerformerna. Tillverkningen av mikromatriserna är helt robotiserad och görs i princip en gång. De kan sedan användas för upp till 100 forskningsstudier. Att göra bara en enda mikromatris skulle för en enskild forskare ta ett halvår.

Tidig upptäckt och behandling av reumatism ger mindre skador

Ju tidigare man påbörjar behandling av ledgångsreumatism desto mindre blir skadorna. Med hjälp av biobanksmaterial har forskare i Umeå visat att det går att förutse vem som kommer att bli sjuk flera år innan personen själv märker några symptom. Resultaten gör att man nu ställer tidigare diagnos än förr.

Att sjukdomen diagnosticeras tidigt är en förutsättning för att rätt behandling ska kunna sättas in tidigt. Efter två år ser man med röntgen att patienter som fått vänta med medicinering bara tre månader extra, har mycket större skador på brosk och ben i sina leder, än de som fått behandling direkt.

Hittills har man ställt diagnos bland annat genom att mäta en så kallad reumatoidfaktor i blodet. Problemet är att var tjugonde person har denna faktor trots att de inte är sjuka. Men med en ny diagnosmetod mäter man istället anticitrullinantikroppar (anti-CCP) i blodet. Då blir diagnosen säkrare eftersom det är ovanligt att ha anti-CCP utan att det har samband med reumatism, men framförallt kan man ställa rätt diagnos tidigare.

– Med tidig diagnos och dagens effektiva mediciner har vi goda chanser

att stoppa sjukdomsprocessen och minska de bestående skadorna, säger professor Solbritt Rantapää-Dahlqvist, en av forskarna bakom studien.

Av de personer i Västerbotten som under andra halvan av 1990-talet fick diagnosen reumatoid artrit, hade 86 stycken lämnat blodprov till biobanken flera år tidigare. Dessa prover var oerhört värdefulla för forskarna eftersom de hittade anti-CCP i blodet hos dessa personer flera år innan de insjuknade. Några personer hade lämnat flera prover till biobanken och hos dem såg man att halterna steg mer och mer, för att till slut vara riktigt höga när personen blev sjuk.

I en inflammerad led pågår en sår-läkningsprocess. Som en del i denna bryts fibrinogen ner och då frigörs citrullin. Att man hittar antikroppar mot citrullin i blodet visar dels att immunsystemet är inblandat i sjukdomsforloppet, dels att sjukdomsprocessen startar tidigare än man märker av den.

– Målet med vår forskning är att påverka sjukdomen redan innan den brutit ut. Inblandningen av immunsystemet ger oss flera spännande trådar att nysta vidare i, säger Solbritt Rantapää-Dahlqvist.

Arthritis Rheum 2003; 48: 2741-49

Stelhet och ömhet i lederna kan vara ett tecken på reumatoid artrit.

Solbritt Rantapää-Dahlqvists forskning gör att hon nu kan ställa diagnos tidigare än förr och snabbt ge sina patienter effektiv behandling.



Ökad risk för prostatacancer syns tidigt

Under åren 1974–1992 lämnade 33 000 personer i Malmö varsitt blodprov till studien "Förebyggande Medicin". Nu har prover från män, som var 45 år då de lämnade sitt blodprov, analyserats och forskarna har fått värdefull kunskap om vem som löper ökad risk att få prostatacancer.

Vi känner idag inte till några tydliga faktorer i omgivningen som ökar risken för prostatacancer. Vi vet inte om till exempel övervikt, rökning eller kost har någon betydelse, vilket det har för andra cancer typer.

I Malmö-studien fanns bara en enda faktor som visar vem som löper större risk att drabbas av prostatacancer, och det är PSA-värdet vid 45 års ålder. PSA eller prostataspecifikt antigen är ett ämne som läcker ut i blodet från prostata vid inflammation eller tumör. Det mäts rutinmässigt för att se om man behöver gå vidare med en grundligare prostataundersökning för att utesluta

cancer. Är värdet högre än 4 ng/ml finns anledning att göra fler undersökningar.

Det märkvärdiga med prostatastudien i Malmö är att den visar att män som hade ett PSA-värde på inte mer än 2 ng/ml vid 45 års ålder, alltså ett normalvärde enligt dagens kliniska norm, ändå hade hela 1500 procents högre risk att få prostatacancer under de 23 år som uppföljningen gjordes, än män med ett PSA-värde under 2. Vad ett högt PSA-värde egentligen beror på vet man inte än, men man tror att det kan ha med det manliga könshormonet testosteron att göra.

Studien är under publicering.

Etik och rätt

Biobankslagen (SFS 2002:297) trädde i kraft 2003. Den reglerar alla biobanker inom sjukvården med provsamlings där det går att spåra vem som är givare. Lagen är nu under omarbeting. Biobankernas information regleras av andra lagar så som patientjournalagen, personuppgiftslagen, sekretesslagen och etikprovninglagen.

Den svenska rätts- och etikvetenskapliga forskningen intar en internationellt ledande position. Den är nära kopplad till förståelsen för problem inom den medicinska och forskningsmässiga verkligheten vid arbete med biobanksmaterial.

För att ge tillräckligt statistiskt underlag är det viktigt med mycket stora biobanksmaterial. Detta kräver ofta internationell samverkan mellan många biobanker. Olika regler i olika länder försvårar samarbete. För att råda bot på detta arbetar etikforskarna inom biobanksprogrammet med att få fram en gemensam praxis inom Europa för hantering av information och samtycke om biobanksprover.

Ordning och reda med regionala biobanksregister

Den svenska sjukvården har under många år sparat en gigantisk mängd prover som skulle kunna användas inom forskning. De mellan 50 och 100 miljoner prover som finns i sjukvårdens biobanker har hittills varit en underutnyttjad resurs.

Under 2003 genomfördes ett pilotprojekt i Sydsverige som resulterade

i det första regionala biobanksregistret (RBR).

Registret utgör en heltäckande översikt över alla prover som finns sparade i regionen. Arbetet är epokgörande för att göra sjukvårdens biobanker tillgängliga för forskning. Det är RBR som administrerar givarnas tillstånd att lagra och använda deras prover. Det är också hit man vänder sig om man inte vill att proverna ska sparas längre.

Projektet var ett samarbete mellan biobanksprogrammet och Södra sjukvårdsregionen.

Nu genomförs liknande projekt också i övriga delar av landet.

Flergenerationsregistret åter komplett

Till det svenska flergenerationsregistret började man 1932 samla in uppgifter om personer födda i Sverige och deras nära släktingar. Då registret datoriserades 1991, registrerades dock inte släktskapsförhållanden för avlidna. Resultatet blev ett register som inte gick att använda för att studera betydelsen

av arv för genetiska sjukdomar med dödlig utgång, till exempel cancer. Tack vare att de svenska kyrkoböckerna innehöll de saknade uppgifterna, har en räddningsaktion genomförts så att registret åter är komplett. Det svenska flergenerationsregistret är nu helt datoriserat och innehåller uppgifter om två till tre generationer. Genom de svenska biobankerna finns möjligheten att analysera DNA från personer i släkter där vissa sjukdomar är överrepresenterade. Det finns sannolikt fler sjukdomar som har genetiska orsaker än vi känner till idag.

Biobankerna kvalitetssäkrade

Biobanksprogrammets första manual för kvalitetssäkring av forskningsbiobankerna, skrevs 2002 och döptes till Good Biobanking Practice (GBP). Manualen har därefter vidareutvecklats i samarbete med landstingens biobanksprojekt och rekommenderas nu för alla Sveriges biobanker, även inom hälso- och sjukvård.

GBP täcker in alla aktiviteter i en biobank, så som insamling av prover, registrering, förvaring, användning med mera.

Syftet är att optimera biobankernas kapacitet och säkerhet, så att forskning på biobanksmaterial håller god kvalitet och att givarnas anonymitet och integritet garanteras.

Kontakt

För mer information om det nationella biobanksprogrammet se

www.biobanks.se

eller kontakta programmets samordnare professor Joakim Dillner

telefon 040-33 81 26

e-post joakim.dillner@med.lu.se

För mer information om etikforskningen inom nationella biobanksprogrammet se

www.bioethics.uu.se/biobanks

