

DOI: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132

БИОБАНКИ – НЕОЦЕНИМЫЙ РЕСУРС ТРАНСПЛАНТАЦИИ. ИСТОРИЯ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ

О.Н. Резник^{1, 2}, Д.О. Кузьмин^{1, 2}, А.Е. Скворцов¹, А.О. Резник¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Главная проблема трансплантации – это дефицит донорских органов. Однако это не единственный вызов современной трансплантации. Остро стоят проблемы подбора оптимальной дозы иммуносупрессивных препаратов для конкретного пациента, предупреждения и купирования реакций отторжения трансплантата, продления срока жизни реципиентов и пересаженного органа. До сих пор ведутся исследования механизмов ишемически-реперфузионного повреждения донорских органов. Также неизвестно, чем на самом деле ограничивается жизнеспособность донорских органов, какие ключевые механизмы влияют на нее. Наступающая эра персонализированной медицины диктует необходимость разработки индивидуализированных подходов к решению этих и других проблем. Ключом к решению может послужить создание трансплантационных биобанков и проведение различных исследований на их основе. Биобанки – это один из ключевых компонентов персонализированной медицины, они позволяют проводить крупномасштабные популяционные исследования, поиск новых биомаркеров и терапевтических целей, разработку новых лекарств. Значимость этой относительно молодой отрасли многократно возросла за последние десятилетия, на смену небольшим коллекциям биологических образцов пришли крупные национальные и международные биорепопозитории. Существуют биобанки разных типов и предназначений. В данной статье проведен системный обзор литературы, дана историческая справка, предложены определения понятия «биобанк», рассмотрены существующие варианты классификации, освещено современное положение отрасли, оценены перспективы создания трансплантационных биобанков.

Ключевые слова: трансплантация, биобанк, персонализированная медицина.

BIOBANKS ARE AN ESSENTIAL TOOL FOR TRANSPLANTATION. HISTORY, CURRENT STATE, PERSPECTIVES

O.N. Reznik^{1, 2}, D.O. Kuzmin^{1, 2}, A.E. Skvortsov¹, A.O. Reznik¹

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg I.I. Dzhanelidze State Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

Organ shortage remains to be a crucial issue in transplantation. However, it's not the only challenge that modern transplantation is facing. There are critical issues to be solved, such as, choosing optimal patient-specific immunosuppressive regimen, preventing or coping effectively with graft rejection and improving graft and patient survival rates. There are still a number of ongoing studies on ischemia-reperfusion injury mechanisms. It is also unknown what the true limitations of organ viability are and what mechanisms actually regulate it. The upcoming era of personalized medicine dictates the necessity for individualized approach to these issues. The creation of transplant biobanks followed by different studies on their base may be the key option to resolve problems of modern transplantation. Biobanks are an essential basis of personalized medicine, which allows large-scale population studies, discovery of new biomarkers and therapy targets as well as new drugs development.

Для корреспонденции: Резник Александр Олегович. Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. Тел. (981) 829-93-59. E-mail: aoreznik@gmail.com.

For correspondence: Reznik Aleksander Olegovich. Address: 6/8, Lev Tolstoy st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation. Tel. (981) 829-93-59. E-mail: aoreznik@gmail.com

The importance of this relatively new field has increased over last decades making its way from small collections of samples to large national and international biorepositories. There are biobanks of different types and purposes. In this article a systematic review is given covering historical reference, term definition, and classification variants. Furthermore, the current state of the industry is highlighted along with current issues and perspectives with respect to transplantation.

Key words: transplantation, biobank, personalized medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Главной проблемой современной трансплантации остается дефицит донорских органов [1]. Однако есть и другие проблемы, требующие решения. Например, известно, что использование стандартных протоколов иммуносупрессивной терапии является устаревающим подходом, налицо необходимость разработки индивидуальных схем терапии в каждом конкретном случае. Несмотря на ряд исследований в этом направлении, единых рекомендаций в настоящее время не существует [2–4]. Подходы к диагностике и лечению реакций острого и хронического отторжения трансплантата также следует пересмотреть с учетом развития «омиксных» технологий и появления инструментов генетического профилирования [5]. До сих пор активно изучается ишемически-реперфузионное повреждение донорских органов, что указывает на недостаточность знаний об этом универсальном механизме [6–8]. Наконец, остается неопределенной та степень повреждения донорских органов, при которой их жизнеспособность необратимо угнетается. Решение перечисленных проблем во многом зависит от эффективного использования принципов персонализированной медицины, в частности, перспективным направлением представляется создание трансплантационных биобанков и проведение различных исследований на их основе.

ЭРА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Стремительное развитие биомедицинской науки в течение последних десятилетий характеризовалось множеством открытий, быстрым накоплением новых знаний и больших объемов информации. Расшифровка генома человека в 2001–2003 гг. придала дополнительный мощный стимул к началу крупных генетических исследований по всему миру, а эволюция технологий секвенирования способствовала появлению и увеличению массивов персональных генетических данных [9]. Многими авторами этот период называется «эра персонализированной медицины» [9–13]. Термин прочно вошел в употребление, он описывает не только новые знания и направления в биомедицинской науке, но также изменения существующих в медицине парадигм, характеризующиеся смещением акцента от лечения заболеваний к их предупреждению. Эра персонализированной медицины характеризуется объединением

различных междисциплинарных подходов, направленных на лучшее понимание состояний здоровья и патологии [12].

Персонализированная медицина стоит на четырех столпах: 1) «омиксные» методы (протеомика, метаболомика, эпигеномика), 2) системная медицина, 3) биоинформатика и 4) биобанки [13]. Данная статья посвящена биобанкам, относительно новой отрасли, интерес к развитию которой возрос в начале 2000-х гг. благодаря существенному прогрессу в расшифровке генома человека [14].

В 2009 г. вышел специальный номер журнала *Time* «10 Ideas Changing the World Right Now», посвященный 10 идеям, которые оказывают существенное влияние на мир уже сегодня. В одной из статей А. Park рассматривает биобанки как хранилище образцов, например, различных тканей, опухолевых клеток или цельной крови, используемое в качестве источника материала для фундаментальных и клинических исследований, разработки новых биомаркеров различных патологических состояний и лекарств [15]. В своей статье автор не останавливается подробно на определении понятия «биобанк», но говорит о впечатляющих перспективах использования большого количества различных биологических образцов для фундаментальной науки и клиники.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «БИОБАНК»

Так что же такое биобанк? В последние годы многими авторами, институтами, организациями и сообществами предложено множество разных определений. Крупные международные сообщества, такие как Организация по экономической кооперации и развитию (OECD), Международное сообщество по биологическим и экологическим репозиториям (ISBER), Европейская комиссия (ЕС) и Исследовательская инфраструктура биобанков и биомолекулярных ресурсов (BBMRI), имеют собственные определения для понятия «биобанк».

Так, например, OECD определяет биобанк как коллекцию биологического материала, связанных с ним данных и сопутствующей информации, хранящуюся в организованной системе для нужд целой популяции или ее части [16].

Международное сообщество по биологическим и экологическим репозиториям (ISBER) рассматривает биобанк как организацию, которая получает, хранит, обрабатывает и/или распространяет био-

логические образцы надлежащим образом. То есть занимается физическим размещением образцов и полным объемом связанной с ними работы [17].

Свое определение дает и Европейская комиссия. В опубликованной в 2010 году статье «Biobanking in Europe: prospects for Harmonization and Networking» говорится, что биобанк – это организованная коллекция, состоящая из биологических образцов и связанных с ними данных, имеющих особое значение для фундаментальной науки и нужд персонализированной медицины [18].

Наконец, свое определение дает ведущая организация в области биобанков на данный момент, Исследовательская инфраструктура биобанков и биомолекулярных ресурсов (BBMRI): биобанки хранят биологические образцы и связанную с ними информацию, являясь, по сути, источником материала для развития биотехнологий, здравоохранения, исследований в области наук о жизни [19].

Многими авторами даны собственные определения биобанков. Очень простое, но широко принятое определение дали в своей статье Kauffmann и Cambon-Thomsen в 2008 году: биобанк – это организованная коллекция человеческого биологического материала и связанная с ним информация, которые хранятся для одной или более исследовательских целей [20].

Artene et al. [21] четко описывают биобанк как структуру, состоящую из двух частей: 1) биологический материал, который собирается, обрабатывается и длительное время хранится; 2) база данных с демографическими и клиническими данными по каждому образцу, обеспечивающая процессы сбора образцов, их обработки, хранения, инвентаризации и распространения биологического материала.

Как видно, понятие «биобанк» трактуется различными авторами несколько по-разному, но всегда речь идет о трех основных его составляющих: 1) человеческом биологическом материале; 2) связанной с ним напрямую информации и сопутствующих данных; 3) этико-правовых вопросах, касающихся согласия пациентов, безопасности персональных данных и их защиты [22].

Несмотря на то что единого определения, и как будет показано ниже, универсальной классификации в настоящее время нет, сама по себе идея создания биобанков не нова.

ИСТОРИЯ БИОБАНКОВ

Прежде чем говорить об истории биобанков, следует разобраться в терминах. Коллекции биологических материалов – от образцов тканей до целых организмов – являются ровесниками научной биологии и восходят, по меньшей мере, к XVII в. [23]. Однако сегодня принято разделять понятия «биологическая коллекция» и «биобанк». Под биологической коллекцией понимается систематизированное

хранилище биологических материалов, полученных от разных биологических видов, тогда как биобанком считаются коллекции именно человеческого биологического материала [24, 25]. Некоторые отечественные авторы, тем не менее, такого разделения не проводят и некорректно используют эти термины как синонимы [26]. Взаимозаменяемым с биобанком принято считать термин «биодепозитарий» (биорепозиторий) [25, 27]. Также в источниках США и Европы можно встретить термин «центр биологических ресурсов», который несколько шире понятий «биобанк» и «биодепозитарий», но синонимичен им [28–30].

Разнообразные биодепозитарии, от первых небольших коллекций патологоанатомических лабораторий до современных крупных предприятий, обрабатывающих миллионы образцов, существуют на протяжении последних 150 лет и используются для нужд эпидемиологических и клинических исследований [31]. Сообщается также, что человеческие биологические образцы целенаправленно собираются в США и других странах в течение последних 100 лет. Традиционно они применяются в образовательных и исследовательских целях, а не так давно их начали использовать в работах по изучению течения болезней и разработке методов их лечения [32].

История существования настоящих биобанков насчитывает примерно 30 лет. Первые биобанки были репозиториями случайно собираемых образцов и информации. С течением времени количество данных увеличивалось, они существенно усложнились, к стандартной информации о дате сбора образцов и диагнозе стали добавляться целые наборы данных, раскрывающие различные характеристики участников или пациентов, к ним относятся фенотипические параметры, геномные, протеомные и другие «омиксные» данные. В своем обзоре De Souza и Greenspan систематизируют хронологию развития биобанков в исторической перспективе [33]:

- 1) академические/университетские репозитории, возможно, первые биобанки, возникавшие спонтанно под конкретные исследовательские проекты;
- 2) государственные биобанки и биобанки на базе исследовательских институтов, содержащие большее количество образцов для широкого профиля исследований;
- 3) коммерческие биорепозитории, сфокусированные на извлечении прибыли;
- 4) популяционные биобанки, ориентированные на долгосрочный сбор образцов на уровне популяции, для обеспечения лонгитюдных исследований по мониторингу заболеваемости, изучению старения, поиску новых биомаркеров;
- 5) виртуальные биобанки, не содержащие реальных образцов, но предлагающие информацию по

поиску и получению образцов на локальном или глобальном уровнях.

Появление биобанков повлекло за собой введение новой терминологии, определений, требований и обязательств. Ученые по-разному понимают новый глоссарий, а определение одного и того же понятия может сильно отличаться по смыслу в зависимости от страны. В своей недавней статье «Toward a common language for biobanking» Fransson et al. проясняют значения основных употребляемых сегодня терминов: биобанк, образец, проба, аликвота, кодирование, анонимизация, личные данные и информированное согласие. Отмечается, что некоторые новые термины ждут определения или требуют переопределения вследствие прогресса в биомедицинской отрасли, например, «генетические данные», «биометрические данные», а также «эффект работы биобанков» [34]. В статье подчеркивается существующая сегодня путаница в определениях, однако оговаривается, что это свойственно любой молодой области науки.

Перед тем как дать оценку современному положению дел в сфере биобанков, необходимо остановиться на их классификации.

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОБАНКОВ

Классификация биобанков сложна вследствие новизны термина и отсутствия единого общепринятого определения, это приводит к появлению различных вариантов классификаций. Выделяют следующие типы биобанков: 1) популяционные; 2) для изучения болезней; 3) биобанки клиник; 4) академические; 5) сетевые; 6) правительственные; 7) некоммерческие; 8) коммерческие и другие [35]. Также биобанки разделяются по размеру, предназначению, составу и участникам.

Медицинский ресурс «biomedinv04all» при классификации биобанков рекомендует учитывать следующую основу [36]:

- 1) тип содержащихся в биобанке тканей (опухольные клетки, цельная кровь, образцы ДНК или результаты анализа ДНК);
- 2) предназначение биобанка (фундаментальные исследования, криминалистика, трансплантация, терапевтический ресурс, например, пуповинная кровь, стволовые клетки, для общественных или индивидуальных нужд, а также разработка диагностических инструментов);
- 3) вопросы собственности и финансирования (исследовательские институты, клиники, биотехнологические и фармацевтические компании, а также автономные биобанки). Биобанки могут быть частными, общественными, государственными, существует также вариант частно-государственного партнерства;

- 4) состав участников (популяционные биобанки или биобанки, ориентированные на конкретное заболевание);
- 5) масштаб (локальные биобанки, ориентированные на группу заболеваний, региональные, национальные и международные).

В своей работе Gottweis и Zatloukal определяют четыре основных типа исследовательских биобанков [37]:

- 1) биобанки «клиника–контроль», содержащие образцы от пациентов с конкретной патологией и образцы здоровых людей из группы контроля;
- 2) лонгитюдные популяционные биобанки, собирающие образцы от представителей популяции в течение длительного времени;
- 3) изолированные популяционные биобанки для изучения конкретных популяций, отличающихся определенными условиями жизни и гомогенным генетическим составом;
- 4) регистры близнецов, содержащие образцы, полученные от однояйцевых и двуяйцевых близнецов.

В обзорной статье Rebull et al. [38] предлагают более широкую классификацию, включающую шесть типов биобанков:

- 1) банки образцов тканей, получаемых в ходе работы патологоанатомических отделений;
- 2) популяционные биобанки;
- 3) регистры близнецов;
- 4) биобанки, ориентированные на конкретное заболевание;
- 5) биобанки, содержащие образцы, получаемые не от человека;
- 6) хранилища целых органов.

Современная и повсеместно принятая сегодня классификация разработана BVMRI [11], в ней биобанки разделяются всего на два типа:

- 1) популяционные биобанки (перспективные биобанки, ориентированные на изучение различных популяций или отдельных социальных групп);
- 2) клинические биобанки (банки образцов тканей и клинических данных, предназначены для изучения болезней).

Популяционные биобанки

Биобанки, ориентированные на исследование популяции, проводят комплексное обследование различных групп населения для определения профиля биомаркеров, свойственных данной популяции, генетических основ и частоты встречаемости наиболее распространенных заболеваний. Биологические образцы в данном случае берутся до проявления того или иного заболевания, а состояние здоровья пациента отслеживается на протяжении многих лет. Хранилища в таких биобанках обнов-

ляются на постоянной основе и включают данные о генеалогии, истории болезни и образе жизни пациента [39, 40].

Одно из самых крупных популяционных исследований было посвящено взаимосвязи рака, генетических особенностей организма и рациона питания. Начиная с 1993 г. в него были вовлечены более 520 тыс. человек из десяти европейских стран. По результатам исследования выявлено, например, что употребление продуктов питания с высоким содержанием пищевых волокон (клетчатки) приводит к уменьшению риска заболеть раком толстой кишки [14].

Биобанки, ориентированные на изучение болезней

Биобанки, ориентированные на исследование болезней, изучают биологические образцы людей с тем или иным заболеванием для поиска новых биомаркеров, определения эффективности лечения, оценки генетических факторов риска развития болезней. Многие биобанки такого типа создаются при университетских клиниках [14]. Клинические биобанки подразделяются на биобанки тканей и биобанки редких заболеваний.

Биобанки тканей

Создание биобанков различных тканей – это стратегически важное для прогресса в биомедицинской науке направление. Заготовленные по единому протоколу образцы, снабженные экспертным описательным заключением, – это бесценный ресурс для поиска новых биомаркеров, молекулярных терапевтических мишеней, проверки научных гипотез и транслирования результатов научного поиска в клиническую практику [41].

Биобанки редких болезней

К редким относятся болезни с частотой встречаемости не более 1:2000. Всего насчитывают около 6000 редких болезней. Биобанки редких болезней называются также генетическими биобанками. Биологические образцы, полученные от больных редкими болезнями, – это ценный ресурс, поскольку их изучение напрямую связано с конкретным пациентом и его лечением. Большинство генетических биобанков плотно взаимодействуют с семьями и организациями пациентов, активно разделяя с ними последние результаты научного поиска [42].

Как видно из вышеизложенного, единой классификации биобанков сегодня не существует, однако в качестве основной может быть использована классификация, предложенная ВВМРИ – наиболее авторитетной и крупнейшей в мире структурой в области биобанкинга.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ОТРАСЛИ В МИРЕ

В 2011 году аналитическая компания BCC Research выпустила отчет о состоянии отрасли биобанков. Согласно данным, представленным в отчете, в США насчитывалось немногим более 200 биобанков, а в Европе – более 150 [43]. По данным ресурса «Global Bank Directory, Tissue Banks, and Biorepositories», централизованного информационного ресурса по существующим сегодня биобанкам, в США насчитывается уже 513 биобанков, а в Европе – 270. Всего же в мире существует чуть менее 1000 биобанков [44].

В России данная отрасль находится в самом начале своего развития. Приведем примеры действующих на территории России биобанков.

- Биобанк ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» – создан в 2012 г. и специализируется на сборе образцов кардиологических, гематологических, эндокринологических, ревматологических и иных пациентов.
- «Национальный БиоСервис» – создан в марте 2014 г. и является первым в России коммерческим биобанком и биосервисом научно-исследовательского назначения, сочетающим в себе репозиторий биологических образцов и ассоциированной с ними информации с коммерческим биосервисом широкого профиля.
- Биобанк Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ) – в 2015 г. СПбГУ победил в конкурсе Российского научного фонда (РНФ), и на его базе реализуется масштабный проект по созданию центра трансляционной медицины, в рамках которого и открыт биобанк (на базе городской больницы № 40).
- Биобанк Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова – создан в 2015 году по результатам победы в конкурсе РНФ «Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем». Целью проекта является сохранение биоразнообразия и важнейших ресурсов биосферы.

Очевидно, что Российская Федерация отстает от мировых лидеров в области биобанкинга, таких как США и страны Европы, однако, в отставании такого рода заложено преимущество, позволяющее впоследствии использовать готовые решения без необходимости разрабатывать принципиально новые подходы. В первую очередь речь идет об инфраструктурных решениях.

БИОБАНКИ КАК ОСНОВА НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Прежде чем говорить о научных направлениях, связанных с биобанками, следует остановиться на перечне видов тканей, которые принято считать

пригодными в качестве образцов для хранения в них. Наиболее полный, корректный и универсальный список представлен ресурсом «Global Bank Directory, Tissue Banks, and Biorepositories», и ему стараются следовать биобанки во всем мире. Сегодня заготовке и хранению подлежат: цельная кровь и ее производные (плазма, сыворотка, эритроциты, лейкоциты, «buffy coat», белковые фракции и пр.), костный мозг, моча, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость, синовиальная и другие физиологические жидкости, ДНК, РНК, образцы тканей и целые органы в различных состояниях (свежие или замороженные), в том числе полученные в ходе хирургических операций [44].

На современном этапе биобанки представляют собой уникальную научно-исследовательскую инфраструктуру, нуждающуюся в адекватных гибких механизмах управления, не препятствующих научному прогрессу. Инструменты управления отраслью биобанков призваны сохранять баланс между нуждами научного сообщества и донорами биологического материала, с акцентом на обеспечение прозрачности и достоверности на всех этапах работы [45].

В последние годы биобанки все чаще рассматриваются как ключевая ресурсная база для биомедицинских исследований и разработки новых лекарств. Налицо объединение биобанков в сети и создание международных проектов в области постгеномных медицинских исследований [46].

Первой сетевой структурой, объединившей биобанки Европы, стал созданный в 2001 году консорциум «ЕвроБиоБанк» (EuroBioBank, EBB, www.eurobiobank.org), ориентированный на предоставление биологического материала (ДНК, клеточные линии и образцы тканей) исследователям редких болезней. Источником финансирования послужила Европейская комиссия, включившая проект в программу развития науки в Европе «5th Framework Programme» (FP5) [47].

Ранее упоминалось, что ведущей организацией в мире является «Biobanking and BioMolecular resources Research Infrastructure – European Research Infrastructure Consortium» (BBMRI-ERIC, <http://www.bbMRI-eric.eu/>). Инфраструктура компании охватывает Европу целиком, включает в себя существующие и вновь возникающие биобанки и центры биомолекулярных ресурсов. Заинтересованным организациям предоставляется полный доступ к человеческим биологическим образцам, которые рассматриваются как бесценный исходный материал для развития биотехнологий, улучшения систем здравоохранения и прогресса в науках о жизни (кровь, образцы тканей, клеточные линии или ДНК, ассоциированные с клиническими и исследовательскими данными). В компании представлены все существующие исследовательские и вычислительные инструменты, необходимые для оптимального

использования существующих ресурсов в биомедицинских исследованиях по всему миру.

Миссия BBMRI-ERIC сводится к повышению эффективности и качества биомедицинских исследований в Европе за счет предоставления ученым высококачественных биологических образцов и связанной с ними информации. Это достигается за счет нивелирования сегментации ландшафта научных исследований введением инструментов так называемой гармонизации протоколов и процедур, разработкой единых стандартов, содействием эффективному научному взаимодействию различных структур, а также стимуляцией развития отрасли биобанков в отстающих странах Европы.

Остановимся подробнее на том, как проводятся крупномасштабные научные исследования сегодня, в эру персонализированной медицины и с использованием биобанков.

Научные направления на основе биобанков

С биобанками связаны научные направления широкого профиля. Это фундаментальные и клинические исследования, образовательные программы, публикационная активность, разработка сервисных услуг и многие другие. Для того чтобы стимулировать развитие биобанков, был принят ряд шагов. Так, например, в США на базе Национального онкологического института был создан «Office of Biobanking and Biospecimen Research» (OBBR), взявший на себя обязанности по решению проблем финансирования, проведения исследований и обеспечения взаимодействия ученых, работающих с биологическими образцами [48].

В Европе в последние годы возникло множество инициатив по поддержке развития биобанкинга, многие из них в рамках программ развития науки в целом, таких как, «7th Framework Programme of EU» (FP7) и «Horizon 2020». Европейский Союз активно финансирует пионерские проекты широкомасштабных популяционных генетических исследований по предрасположенности к наиболее распространенным заболеваниям. Особое внимание уделяется разработке протоколов гармонизации, сбора, хранения и управления биологическими образцами и генетическими данными пациентов. В период с 2002-го по 2008 г. общий объем финансирования различных исследований в области биобанкинга составил приблизительно 60 миллионов евро [12]. Рассмотрим наиболее значимые исследовательские проекты.

Проект «P3G» (the Public Population Project) – международный генетический консорциум, в котором участвуют 40 стран, созданный для объединения и координации международных исследований в области биобанков, создания крупных баз данных и исследовательских инфраструктур (<http://www.p3g.org>).

«SPIDIA» (Стандартизация и улучшение инструментов генетического анализа и процедур *in vitro* диагностики) запущен в 2009 году, объединив 16 университетов, международных организаций и компаний по изучению наук о жизни. В рамках проекта разрабатываются новые и улучшаются существующие стандарты работы с биологическими образцами, позволяющие разрабатывать диагностические тесты [48].

Международный проект ENGAGE (<http://www.euengage.org/>), в который входят 24 ведущие исследовательские организации из Европы, Канады и Австралии. Цель проекта состоит в поиске новых генов предрасположенности к болезням, связанным также с особенностями метаболизма, поведения, образа жизни. В рамках консорциума будет собрана крупнейшая база генетических данных, планируется получение образцов от 600 тысяч участников. После обработки полученных данных будут предложены новые диагностические индикаторы наиболее распространенных сегодня болезней, что позволит полнее понять механизм их развития, определить факторы риска и причины индивидуальных особенностей ответов на стандартную терапию у разных пациентов.

Амбициозный проект HYPERGENES (<http://www.hypergenes.eu>) сфокусирован на идентификации генетико-эпидемиологической основы сложных состояний, таких как эссенциальная гипертензия и другие мультифакториальные заболевания. Авторы проекта ставят перед собой крайне сложную задачу, поскольку генетическая основа мультифакториальных заболеваний, как правило, определяется взаимодействием нескольких генов, каждый из которых вносит свой вклад в развитие болезни.

Это лишь некоторые, примечательные примеры, всего же Европейской комиссией поддержано 34 проекта, окончание которых запланировано на 2020 год.

Поиск по ключевому слову *biobank* в базе клинических исследований США [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/home) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) обнаруживает 198 текущих исследований самого разнообразного профиля, имеющих в своей основе создание биобанка.

Несмотря на очевидный прогресс в области биобанкинга и постоянно растущее количество новых исследовательских проектов, существуют и серьезные проблемы.

ПРАВОВЫЕ И ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

Основной характеристикой европейских биобанков до сих пор является их разобщенность на фоне отсутствия единых правовых норм, что делает невозможным свободный обмен информацией между биобанками и препятствует эффективному сотрудничеству. Перспективные международные проекты

находятся под прямой угрозой вследствие неоднородности правовых, этических и социальных норм в разных странах [49, 50]. Сегодня любая организация, создающая биобанк, оказывается в «сером» правовом поле по ряду причин: 1) практически отсутствуют правовые нормы и законы, регулирующие работу с биологическими образцами, а те, что есть, 2) сильно отличаются в разных странах, 3) также налицо острая нехватка правового опыта в области биобанкинга в мире вообще.

Ряд остро стоящих сегодня перед научным сообществом этических вопросов в полной мере относятся и к биобанкам. Каковы основные этические тренды в постгеномную эру? Требуют ли пересмотра этических норм современные протоколы разработки и проведения клинических исследований? Как эра персонализированной медицины влияет на взаимоотношения врача с пациентом? К основным этическим проблемам традиционно относятся вопросы, касающиеся информированного согласия, конфиденциальности и защиты данных [51, 52].

Согласно международным соглашениям и руководящим принципам по этике исследований [53], информированное согласие должно гарантировать добровольное участие и освещать вопросы приватности. Информированное согласие состоит из трех основных частей: полноты информации, утверждения о добровольности, правового обоснования. Это означает, что прежде чем согласиться, донор биологического материала должен ясно и полностью понимать свою роль в исследовании и его цель, знать о возможных рисках и побочных явлениях, а также иметь возможность отказаться от участия в исследовании или покинуть его в любой момент. Информированное согласие необходимо, если в исследовании участвуют люди, их генетический материал или личные данные. Информированное согласие должно защищать автономность личности. Особое внимание следует обращать на отдельные группы лиц: детей, людей старшей возрастной группы, лиц с ограниченными возможностями, также должны учитываться национальные особенности.

Вокруг информированного согласия ведутся острые дискуссии. В частности, обсуждаются его формы, должно ли оно быть универсальным или составляться индивидуально под каждое новое исследование [51]. Отсутствие единой терминологии в сфере биобанкинга приводит к спорам вокруг безопасности личных данных. Ставится вопрос об «абсолютной безопасности», но в то же время звучат предложения о создании таких форм информированного согласия, в которых не будет гарантий анонимности, приватности и конфиденциальности [54].

Решением существующих проблем в ближайшем будущем может стать разработка единых протоколов и стандартов работы с биологическими образ-

цами, то есть внедрение механизмов гармонизации, позволяющих свободно обмениваться биологическими образцами и связанной с ними информацией по универсальным алгоритмам на глобальном уровне [55]. Значимость гармонизации определяется необходимостью исключить двойную трактовку одних и тех же результатов исследователями в разных странах за счет внедрения жестких стандартов для всех биобанков. Гармонизация унифицирует способы и протоколы описания фенотипических характеристик, обращения с образцами, проведения *in vitro* исследований, использования инструментов и алгоритмов вычислительной биологии и кодирования данных, что позволяет биобанкам объединяться в крупные сети и использовать единые эτικο-правовые нормы [56]. Этот крайне важный процесс идет медленно, потому что биобанки отличаются по размеру, структуре и предназначению и слабо интегрированы между собой [57]. Прогресс в области персонализированной медицины напрямую зависит от повсеместного внедрения принципов гармонизации [58].

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ БИОБАНКОВ

Ишемически-реперфузионная травма представляет собой сложный процесс повреждения донорского органа в результате оксидативного стресса, нарушения целостности митохондрий, запуска каскадов тромбообразования и адгезии, активации врожденного иммунитета (системы комплемента, TLR-рецепторов) и программируемой клеточной гибели (апоптоз, некроптоз, аутофагия). Ишемически-реперфузионное повреждение, развивающееся как на тканевом, так и на молекулярном уровнях, с формированием патологических биохимических реакций, составляет патогенетическую основу развития отсроченной функции, кризов отторжения и первичного отсутствия функции трансплантатов, а также сокращенного срока их жизни [8].

Сбор, обработка и хранение различных типов образцов на всех этапах донорского процесса, во время трансплантации органов, а также в послеоперационном периоде может служить основой создания уникальных биобанков. Такие биобанки будут представлять собой матрицу для «сквозных» проспективных лонгитюдных исследований. Использование современных геномных технологий, в том числе секвенирования следующего поколения, позволит системно подойти к изучению ишемии-реперфузии и генетических основ реакций отторжения трансплантата, обеспечит индивидуальный подход к назначению иммуносупрессивных препаратов исходя из генетических профилей донора и реципиента. В долгосрочной перспективе можно будет решать более амбициозные задачи, такие как

изучение процессов «умирания» с точным определением момента наступления необратимых изменений. Это позволит пересмотреть существующие критерии определения пригодности органов для трансплантации, отойти от эмпирического подхода к генетически обоснованному.

Существуют ли сегодня в мире трансплантационные биобанки? Поиск в сети интернет по запросам «transplant biobank» и «biobanks in transplantation» ограничивается следующими результатами.

1. Oxford transplant biobank – локальный биобанк, расположенный на базе Университетской клиники Оксфорда, находящийся на этапе становления [<http://oxfordbioresource.org/content/oxford-transplant-biobank-%E2%80%93-otb>].
2. SickKids Transplant Centre – первый педиатрический биобанк Канады, следует отметить, что информация о нем не обновлялась с июня 2012 года [<http://www.transplantbiobank.ca/home/index.php>].
3. Hannover Medical School biobanks – крупный биобанк, в котором насчитывается около 27 000 образцов [<https://www.mh-hannover.de/biobank.html?&L=1>].

В базе данных клинических исследований США содержится информация лишь о трех исследованиях на основе трансплантационных биобанков [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=transplant+biobank&Search=Search>], что указывает на общее состояние направления в мире и обозначает впечатляющие перспективы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Один из ключевых игроков в области персонализированной медицины в Европе «European Association for Predictive, Preventive & Personalised Medicine» (EPMA) представляет биобанки интегральной и неотъемлемой частью персонализированной медицины и активно участвует в развитии отрасли [59–61].

Несмотря на прогресс, остается множество нерешенных проблем. Остро ощущается разобщенность биобанков, отсутствуют стандарты, универсальный глоссарий, единые рекомендации по сбору и процессингу образцов и данных.

Следует обратить внимание, что большая часть граждан Европы никогда не слышала про биобанки и не имеет представления об их значимости для научных исследований. Также до сих пор нет единой правовой базы. Нет источников финансирования небольших, вновь появляющихся биобанков. Отрасль нуждается в долгосрочных инвестициях, при которых станет возможным проведение действительно крупномасштабных популяционных исследований с привлечением условно здоровых участников для идентификации биомаркеров преморбидных и субклинических периодов течения заболеваний [62].

Биобанки – это сложные системы хранения человеческих биологических образцов и ассоциированной информации. В течение последних 20 лет биобанки и связанная с ними научная деятельность стали неотъемлемой частью персонализированной медицины, что обеспечило впечатляющий прогресс в понимании механизмов развития болезней, разработки методов их предотвращения, диагностики и лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Levitt M. Could the organ shortage ever be met? *Life Sciences, Society and Policy*. 2015; 11: 6. doi: 10.1186/s40504-015-0023-1.
2. Sawinski D, Trofe-Clark J, Leas B et al. Calcineurin Inhibitor Minimization, Conversion, Withdrawal, and Avoidance Strategies in Renal Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Transplant.* March 2016. doi: 10.1111/ajt.13710.
3. Londono Maria-Carlota et al. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2013; 59 (4): 872–879. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.003>.
4. Moini M, Schilsky ML, Tichy EM. Review on immunosuppression in liver transplantation. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7 (10): 1355–1368. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1355.
5. Kransdorf EP, Kobashigawa JA. Genetic and genomic approaches to the detection of heart transplant rejection. *Personalized Medicine*. 2012; 9: 7, 693–705. doi: 10.2217/pme.12.84.
6. Delpech PO, Thuillier R, SaintYves T et al. Inhibition of complement improves graft outcome in a pig model of kidney autotransplantation. *J. Transl. Med.* 2016 Sep 23; 14 (1): 277. PubMed PMID: 27663514.
7. Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2015; 4 (2): 20–27. doi: 10.12861/jrip.2015.06.
8. Salvadori M, Rosso G, Bertoni E. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment. *World Journal of Transplantation*. 2015; 5 (2): 52–67. doi: 10.5500/wjt.v5.i2.52.
9. Salari K. The Dawning Era of Personalized Medicine Exposes a Gap in Medical Education. *PLoS Med*. 2009; 6 (8): e1000138. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000138>.
10. Langreth R, Waldholz M. New era of personalized medicine: targeting drugs for each unique genetic profile. *Oncologist*. 1999; 4 (5): 426–427. PMID: 10551559.
11. Paving the Way for Personalized Medicine. 2013. *FDA Report*. Accessed online on 01 Aug 2016.
12. Kinkorová J. Biobanks in the era of personalized medicine: objectives, challenges, and innovation. *The EPMA Journal*. 2016; 7, 4. doi: 10.1186/s13167-016-0053-7.
13. The case for personalized medicine. 2014. *4th Edition Personalized Medicine Coalition*. available at: http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_case_for_personalized_medicine.pdf. Accessed 01 Aug 2016.
14. Трофимов НА. Отрасль биобанков в ближайшем будущем. *Наука за рубежом*. 2012; 13: 1–13. Trofimov NA. Otrasl' biobankov v blizhajschem budushchem. *Nauka za rubezhom*. 2012; 13: 1–13.
15. Parks A. 10 ideas changing the world right now. *Time*. 2009; 173 (11). http://content.time.com/time/specials/packages/article/0,28804,1884779_1884782_1884766,00.html. Accessed 01 Aug 2016.
16. OECD. Creation and Governance of Human Genetic Research Databases. Glossary of Statistical Terms. 2006. <http://stats.oecd.org/glossary/detail.asp?ID=7220>. Accessed 01 Aug 2016.
17. 2012 best practices for repositories collection, storage, retrieval, and distribution of biological materials for research international society for biological and environmental repositories. *Biopreserv. Biobank*. 2012; 10 (2): 79–161. doi: 10.1089/bio.2012.1022.
18. Zika E, Paci D, Bäumen S et al. Biobanks in Europe: prospects for harmonisation and networking. JRC Scientific and Technical Reports. L.: Publications Office of the European Union. 2010.
19. Assabler M, Zatloukal K. Biobanks: transnational, European and global network. *Brief. Funct. Genomic. Proteomic*. 2007; 6 (3): 193–201. PMID: 17916592.
20. Kauffmann F, Cambon-Thomsen A. Tracing biological collections: between books and clinical trials. *JAMA*. 2008; 299 (19): 2316–2318. PMID: 18492973.
21. Artene S-A, Ciurea ME, Purcaru SO et al. Biobanking in a constantly developing medical world. *Sci. World J*. 2013, 343275. doi: 10.1155/2013/343275.
22. Budimir D, Polašek O, Marušić A et al. Ethical aspects of human biobanks: a systematic review. *Croatian Medical Journal*. 2011; 52 (3): 262–279. PMID: 21674823.
23. Pomian K. Collectors and Curiosities. Paris and Venice. Cambridge. 1990.
24. Kamenski PA, Sazonov AE, Fedyanin AA et al. Biological Collections: Chasing the Ideal. *Acta Naturae*. 2016; 8 (2): 6–9. PMID: 27437135.
25. Еропкин МЮ. Биобанки и их роль в системах биобезопасности, здравоохранения, биотехнологии, экологии и «экономике знаний». *Опубликовано онлайн*. 2015: 1–25. Eroпкин МЮ. Biobanks and their Role in the Systems of Biosecurity, Healthcare, Biotechnology, Ecology and the Economy of Knowledge. *Published online*. 2015: 1–25.
26. Брагина ЕЮ, Буйкин СВ, Пузырев ВП. Биологические банки: проблемы и перспективы их использования в исследованиях генетических аспектов комплексных заболеваний человека. *Мед. генетика*. 2009; 3: 20–27. Bragina SV, Buikin YeYu, Puzyryov VP. Databases of biological collection: organization of associated information. *Med. genetika* (Tomsk). 2009; 3: 20–27.
27. Marodin G, França P, Rocha JC et al. Biobanking for health research in Brazil: present challenges and future directions. *Rev. Panam. Salud. Publica*. 2012; 31 (6): 523–528. PMID: 22858821.
28. 2009. Guidelines on human biobanks and genetic research databases. *OECD*. <http://www.oecd.org/sti/biotech/44054609.pdf>. Accessed 01 Aug 2016.
29. 2007. WHO, International Agency for Research on Cancer. Common minimum technical standards and proto-

- cols for biological resource centres dedicated to cancer research. *IARC Working Group Reports*. 2.
30. U.S. Department of Health and Human Services, National Institute of Health, National Cancer Institute. Best practices for biospecimen resources. <http://biospecimens.cancer.gov/bestpractices/2011-NCIbestpractices.pdf>. Accessed 01 Aug 2016.
 31. Vaught JB, Henderson MK, Compton CC. Biospecimens and biorepositories: from afterthought to science. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21 (2): 253–255. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-1179.
 32. Eiseman E, Haga SB. Handbook of Human Tissue Sources. A National Resource of Human Tissue Samples. Santa Monica, CA. 1999.
 33. De Souza YG, Greenspan JS. Biobanking past, present and future: responsibilities and benefits. *AIDS*. 2013; 27 (3): 303–312. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835c1244.
 34. Fransson MN, Rial-Sebbag E, Brochhausen M et al. Toward a common language for biobanking. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23: 22–28. doi: 10.1038/ejhg.2014.45.
 35. Hawkins AK. Biobanks: importance, implications and opportunities for genetic counselors. *J. Gen. Couns.* 2010; 19 (5): 423–429. doi: 10.1007/s10897-010-9305-1.
 36. biomedinvo4all. <http://www.biomedinvo4all.com/en/research-themes/medical-data-and-biobanks/medical-data-and-biobanks-basics>. Accessed 01 Aug 2016.
 37. Gottweis H, Zatloukal K. Biobank governance: trends and perspectives. *Pathobiology*. 2007; 74 (4): 206–211. doi: 10.1159/000104446.
 38. Rebulla P, Lecchi L, Giovanelli S et al. Biobanking in the year 2007. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2007; 34: 286–292. doi: 10.1159/000103922.
 39. Mitchell D, Geissler J, Parry-Jones A et al. Biobanking from the patient perspective. *Research Involvement and Engagement*. 2015; 1 (4). doi: 10.1186/s40900-015-0001-z.
 40. Swede H, Stone CL, Norwood AR. National population-based biobanks for genetic research. *Genet Med.* 2007; 93: 141–149.
 41. Parodi B. Biobanks: A Definition. *The International Library of Ethics, Law and Technology*. 2015; 14: 15–20. doi: 10.1007/978-94-017-9573-9_2.
 42. Lochmüller H, Aymé S, Pampinella F et al. The role of biobanking in rare diseases: European consensus expert group report. *Biopreserv Biobank*. 2009; 7 (3): 155–156. doi: 10.1089/bio.2010.7302.
 43. Highsmith J. Biobanking: Technologies and Global Markets. Market research report. *BCC Research*. 2011.
 44. Global biobank directory, tissue banks and biorepositories <http://specimencentral.com/biobank-directory/> Accessed 2 Aug 2016.
 45. O'Doherty KC, Burgess MM, Edwards K et al. From consent to institutions: designing adaptive governance for genomic biobanks. *Soc. Sci. Med.* 2011; 73: 367–374. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.05.046.
 46. Gottweis H, Lauss G. Biobank governance: heterogeneous modes of ordering and democratization. *J. Community Genet.* 2012; 3 (2): 61–72. doi: 10.1007/s12687-011-0070-0.
 47. Mora M, Angellini C, Bignami A et al. The EuroBioBank Network: 10 years of hands-on experience of collaborative, transnational biobanking for rare diseases. *Eur. J. Hum. Genet.* 2015; 23 (9): 1116–1123. doi: 10.1038/ejhg.2014.272.
 48. Hewitt RE. Biobanking: the foundation of personalized medicine. *Curr. Opin. Oncol.* 2011; 23 (1): 112–119. doi: 10.1097/CCO.0b013e32834161b8.
 49. Yuille M, van Ommen G-J, Bréchet C et al. Biobanking for Europe. *Brief Bioinform.* 2007; 9 (1): 14–24. doi: 10.1093/bib/bbm050.
 50. Caulfield T, Burningham S, Joly Y et al. A review of the key issues associated with the commercialization of biobanks. *J. Law. Biosci.* 2014; 1 (1): 94–110. doi: 10.1093/jlb/1st004.
 51. Cambon-Thomsen A, Rial-Sebbag E, Knoppers BM. Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (2): 373–382. doi: 10.1183/09031936.00165006.
 52. Hawkins AK, O'Doherty KC. «Who owns your poop?» Insights regarding the intersection of human microbiome research and the ELSI aspects of biobanking and related studies. *BMC Med. Genomics*. 2011; 4, 72. doi: 10.1186/1755-8794-4-72.
 53. European Commission. 2013. *Ethics for researchers. Facilitating research excellence in FP7*. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
 54. Lunshof JE, Chadwick R, Vorhaus DB et al. From genetic privacy to open consent. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9 (5): 406–411. doi: 10.1038/nrg2360.
 55. Fortier I, Doiron D, Burton P et al. Invited commentary: consolidating data harmonization – how to obtain quality and applicability. *Am. J. Epidemiol.* 174: 261–264. doi: 10.1093/aje/kwr194.
 56. Harris JR, Burton P, Knoppers BM et al. Toward a roadmap in global biobanking for health. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20 (11): 1105–1111. doi: 10.1038/ejhg.2012.96.
 57. Verlinden M, Nys H, Ectors N et al. Access to biobanks: harmonization across biobank initiatives. *Biopreserv. Biobank*. 2014; 12 (6): 415–422. doi: 10.1089/bio.2014.0034.
 58. Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12: 56–68. doi: 10.1038/nrg2918.
 59. Golubnitschaja O, Costigliola V. EPMA. General report & recommendations in predictive, preventive and personalised medicine 2012: white paper of the European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine. *EPMA J.* 2012; 3 (1): 14. doi: 10.1186/1878-5085-3-14.
 60. Golubnitschaja O, Kinkorova J, Costigliola V. Predictive, preventive and personalised medicine as the hard-core of «Horizon 2020». *EPMA J.* 2014; 5 (1): 6. doi: 10.1186/1878-5085-5-6.
 61. Golubnitschaja O, Costigliola V. EPMA summit 2014 under the auspices of the presidency of Italy in the EU: professional statements. *EPMA J.* 2015; 6 (1): 4. doi: 10.1186/s13167-015-0026-2.
 62. Riegman PH, Morente MM, Betsou F et al. Biobanking for better healthcare. *Mol. Oncol.* 2008; 2: 213–222. doi: 10.1016/j.molonc.2008.07.004.

Статья поступила в редакцию 29.09.2016 г.

The article was submitted to the journal on 29.09.2016