

## TKÁŇOVÁ BANKA V ONKOLOGICKÉM VÝZKUMU – ZÁKLADNÍ OTÁZKY A PŘEDPOKLADY

### TISSUE BANK IN ONCOLOGICAL RESEARCH – BASIC ISSUES AND PREREQUISITES

°COUFAL O., °ŽALOUĐÍK J., VAGUNDOVÁ M., SVOBODA M., PAČOVSKÝ Z., \*TALAČ R.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV A °MASARYKOVA UNIVERZITA, BRNO  
\*MAYO CLINIC, ROCHESTER, MINNESOTA, USA

Kontakt: ocoufal@med.muni.cz

**Souhrn:** Výzkum solidních nádorů se přesouvá od popisu nádorové histomorfologie na molekulární úroveň a zaměřuje se zejména na studium prognostických a prediktivních faktorů. Tak narůstá poptávka po humánních nádorových i nenádorových tkáních v doprovodu relevantních klinických dat. Patologické ústavy, které se depozicí lidských tkání rutinně zabývají, však mají pro tyto účely řadu nedostatků. Vznikají proto vedle nich tzv. tkáňové banky řídící se poněkud odlišnými pravidly. Při zavádění tkáňové banky je třeba vytyčit základní cíle: jaké tkáně, v jakém množství a za jakým účelem budou skladovány. Je nutno zvážit technické aspekty jako výběr dárců, odběr, transport, zpracování a uchování biologického materiálu společně se sběrem příslušných dat. Vedení tkáňové banky musí být v souladu se současnými etickými principy a nesmí odporovat platným zákonným normám. Zahraniční zkušenosti naznačují intelektuální i finanční efektivitu těchto projektů, jejichž hlavním a dlouhodobým cílem je prohloubení našeho medicínského poznání a efektivnější léčba onkologických pacientů.

**Klíčová slova:** tkáňová banka – solidní nádory - zpracování tkání - skladování tkání – onkologický výzkum

**Summary:** The research of solid tumors has been shifting from the describing histomorphology to the molecular level and focuses mainly on prognostic and predictive factor studies. This increases demand on human tumor and non-tumor tissues linked to clinical data. Pathology departments handling human tissues in a usual way are insufficient for these purposes. That originates establishing tissue banks, which must follow some specific rules. Setting up a tissue bank, it is necessary to set the main objectives: which specimens will be stored, how many of them and for what purposes. One must consider the technical aspects, such as choosing donors, specimen removal, transport, processing and storage together with relevant data collection. Maintaining the tissue bank must follow contemporary ethical principles and must not contradict the law. Experience gained in this field indicates intellectual and financial effectiveness of these projects whose main long-term goal is to increase our medical knowledge with improvements in cancer patients treatment.

**Key words:** tissue bank – solid tumors - tissue processing - tissue storage – cancer research

#### Úvod

Přirozenou snahou každého lékaře je získat o pacientově nádorovém onemocnění maximum informací a využít je v jeho prospěch. Obsah pojmu „maximum“ se však rapidně mění. Jestliže v dobách Virchowových to byl histomorfologický popis, dnes se těžiště onkologické diagnostiky přesouvá na molekulární úroveň a zaměřuje se především na studium prognostických a prediktivních faktorů. Tím narůstá poptávka po tkáních lidských nádorů nejlépe spolu s tkáněmi nepostiženými v doprovodu relevantních klinických dat. Rutinně archivovaný materiál na patologických ústavech bohužel z mnoha důvodů nevyhovuje. Tkáně jsou zpracovány téměř výhradně formol-parafínovou metodou neumožňující řadu molekulárních analýz a navíc existuje značná nedokumentovaná variabilita v jejím provedení. Vzorky nejsou doprovázeny snadno dostupnými daty, což jejich využití dále limituje. Přičteme-li k tomu častou absencí informovaného souhlasu, je většina vzorků prakticky nevyužitelná.

Tak existuje mnoho institucí, které vlastní ohromné množství humánního materiálu, ale jen velmi málo z nich splňuje formální a technická pravidla pro jeho efektivní použití (1). V posledním desetiletí proto ve světě vzniká řada institucionálních, národních i nadnárodních skupin, které se zabývají

koordinací zpracování a využívání biologického materiálu, respektive vedením tkáňových bank v různé podobě (2-12). Impulsem k těmto aktivitám mohou být katastrofické momenty jako byl výbuch v Černobylu (13,14), ale i bez nevšedních zásahů lze pro systematické nakládání s tkáňovými vzorky najít dostatečné opodstatnění.

Nový argument pro vedení biobanky se objevuje v Bruselské deklaraci o rakovině prsu ze září 2000, která byla přijata v závěru společné evropské konference organizací EORTC, EUSOMA a EUROPA DONNA. Na tvorbě deklarace se podílely zástupkyně pacientek a jeden z požadavků zní, že „Všem pacientkám se zhoubným nádorem prsu by měla být zcela rutinně poskytována možnost uložení zmrazené tkáně jejich nádoru formou biobanky, samozřejmě na základě informovaného souhlasu.“ Z komentáře k tomuto bodu na jednání vyplynulo, že ženy jsou si vědomy prudkého rozvoje diagnostických metod zejména v oblasti molekulární onkologie a že v případě recidivy onemocnění třeba až za několik let mohou již být k dispozici nové metody, které třeba upřesní vhodnost nového typu léčby nebo přístupu k nádorovému onemocnění. Vedení tkáňové banky je tak formulováno jako přímý zájem pacienta, nikoli pouze jako nepřímý vnímaný zájem na rozvoji nových vědeckých poznatků. Toto hledisko, jakkoli je dosud ojedině-

potenciální rozšíření množiny těchto identifikátorů zejména v souvislosti s rozvojem počítačově vedených databází. „Anonymizované“ jsou vzorky, ze kterých byly identifikátory ireverzibilně odstraněny, a tedy subjekt již není možno žádným způsobem identifikovat. „Kódované“ vzorky nejsou sice označeny identifikátory, ale dárce je identifikovatelný omezenou skupinou osob znajících použitý kód. „Identifikované“ vzorky jsou přímo označeny identifikátory subjektu.

*Výjimky z nutnosti informovaného souhlasu.* Mohou být učiněny tehdy, když je výzkum prováděn buď na veřejně dostupném materiálu, což se vztahuje například k některým buněčným liniím, nebo na již preexistujícím materiálu a získaných datech, což je důležité z hlediska využití dosavadních neorganizovaných archívů. Pak ovšem výzkum nesmí pro dárce představovat větší než minimální riziko a nesmí ohrozit jeho blaho a soukromí. Navíc plánovaný výzkum by musel být při nutnosti i zpětného získání informovaného souhlasu prakticky neproveditelný. Všechny takové výjimky musí být schvalovány IRB (Institutional Review Board), což je obdoba našich etických komisí.

*Forma a rozsah informovaného souhlasu.* Souhlas by měl být písemný a předložené informace musí být pro potenciálního dárce srozumitelné. Důležitý je dostatečný čas na rozmyšlenou, zvláště ve stresové situaci před větším lékařským výkonem. V kontrastu ke stručně vyjádřenému všezahrnujícímu informovanému souhlasu se diskutuje tzv. „vícevrstevný“ souhlas, oddělený od souhlasu ke standardním diagnosticko-terapeutickým postupům. V něm jsou vysloveny uvedeny jednotlivé otázky jako: Které procedury mohou být provedeny navíc oproti standardnímu klinickému postupu a případná kompenzace za ně? Do jaké míry může být vzorek identifikovatelný, jaké informace budou komu poskytovány a jaké jsou záruky proti nežádoucímu úniku informací? Zdáli má být dárce informován o výsledcích, které by pro něj případně mohly mít klinické dopady? Jaká mohou být pro něj rizika či výhody v takovém případě? Jakým způsobem má být při zjištění těchto výsledků postupováno? (Tj. způsob kontaktování a právo odmítnout navrhovaný postup.) Protože otázka vlastnictví materiálu je právně nejednoznačná, měl by se dárce vzdát vlastnických nároků na odebrané vzorky. Po jakou dobu může být vzorek skladován? Pro jaké druhy výzkumu může být použit? Může být zpracován i v jiných institucích? Má také být jasně vyjádřeno právo donora kdykoli dobrovolně odstoupit od projektu.

*Přístup k datům.* Osoba provádějící výzkum na tkáňových vzorcích nesmí mít přístup k běžné klinické dokumentaci, a naopak výsledky výzkumu nesmějí být součástí klinické dokumentace a pracovníci zúčastnění v diagnosticko-terapeutické péči o pacienta je nesmějí znát. Dokonce i kdyby se během výzkumu ukázalo, že nějaký experimentálně zjištěný fakt by mohl mít pro dárce klinické důsledky, tak by se měl brát ohled až na výsledky zjištěné opakovaným testem po jeho zavedení do klinické praxe. To by však mohlo na druhé straně také být považováno za neetické při nebezpečí z prodlení nebo to nemusí být možné technicky, protože tkáň již není k dispozici. I přestože jediný experiment či studie málokdy vyústí v přesvědčivé klinicky aplikovatelné výsledky, zůstává tato problematika i v současné době nejasnou „šedou zónou“ (16). Tak jsou proti sobě postaveny minimálně dvě databáze, klinicko-demografická využívaná kliniky a technicko-výzkumná s přístupem pro laboratorní a výzkumné pracovníky. Kódované značení vzorků, které je pro tkáňové banky v mnoha ohledech nejvýhodnější, tak vytváří bariéru a umožňuje žádoucí jednosměrnost informačních toků. Proto má být kódování prováděno „třetí stranou“, která drží kód v tajnosti. (56)

*Úhrada za zpracované vzorky.* Je zakázáno využívat lidské tkáň za účelem finančního zisku, ale je možno požadovat

pokrytí nákladů vynaložených k jejich získání a zpracování. To logicky zahrnuje pokrytí nákladů na materiál, ale i na lidskou fyzickou či duševní práci.

*Intelektuální vlastnictví.* Problém intelektuálního vlastnictví objevů učiněných na humánním materiálu spojených s možností patentování je stále nedořešen. Proto by měly být odpovědi na tyto otázky zodpovězeny v konkrétních dokumentech vztahujících se k materiálu. Tj. na jedné straně v informovaném souhlasu a na druhé straně ve smlouvě o dodávce tkáňové bankou.

*Etická komise.* Každý konkrétní výzkumný projekt by měl být schválen příslušnou etickou komisí. Ta by též měla posoudit potřebu informovaného souhlasu a zejména jeho formu. Není nutno vydvíhat, že každá z vět konkretizujících etická pravidla nakládání s humánním materiálem může být předmětem dlouhé polemiky. Celkově jde o to, na základě neustále probíhajících technologických a společenských změn balancovat mezi individuálním rizikem a společenskou prospěšností (35,39). Právě vícečlenné etické komise, pracovní skupiny, výbory, správní rady a organizace doprovázené stálou diskusí odborné i laické veřejnosti jsou nejlepší cestou k udržování této všeobecně přijímané rovnováhy.

#### **Institucionální aspekty**

Zahraniční zkušenosti naznačují, že zavedení a udržování tkáňové banky je nelehkým úkolem, náročným zejména na koordinaci práce (12). Nejprve by měly být alespoň rámcově zodpovězeny základní otázky: jaké vzorky uchovávat?, v jakém množství?, jak je zpracovávat?, jaká data shromažďovat? a hlavně jak nakonec vzorky využívat (5,17). Chod tkáňové banky zajišťuje pracovní skupina s jasně rozdělenými úkoly a zodpovědnostmi. V zahraničí hrají stěžejní roli především tzv. „research nurses“, pro ně může být tato činnost i hlavní pracovní náplní (12,46). V čele týmu stojí koordinátor (9,28) nebo lépe koordinační skupina s rozhodovacími pravomocemi. Dle bostonských zkušeností zabere udržování chodu zavedené tkáňové banky, která týdně zpracuje okolo 20 zamražených vzorků, celkově asi 5 hod / týden (28). Pravidla chodu tkáňové banky mají být formulována v písemné formě, což je předpokladem k dosažení a udržování kvality celkového výsledku („quality assurance“). Zjednoduší to také přijímání a zapracovávání nových členů týmu (57). Pravidla odpovídající na otázky „KDO?“ a „JAK?“ mají pamatovat zejména na:

*Výběr dárců.* Výběr dle operačního programu na následující den může být problematický vzhledem k nemožnosti poskytnout dostatečný čas na zvážení informovaného souhlasu. Bylo zjištěno, že nedostatek času na rozmyšlenou je nejčastějším důvodem odmítnutí participace na projektu (58). Přesto je ale patrné odhodlání veřejnosti poskytovat vlastní tkáň na výzkumné projekty, zvláště při podání podrobných informací o povaze projektů a osudu vzorku (46). Při ukládání vzorků solidní tkáň musí mít konečné slovo chirurgický patolog, který se tím na výběru dárců také podílí. Jen patolog může zodpovědně zajistit splnění požadavku neohrozit odběrem možnost stanovení histopatologické diagnózy a také ukládané vzorky histologicky verifikovat (9,17,28). Je vhodné se zaměřit i na opakované odběry od jednoho dárce (16). Takové vzorky mají pro výzkum neocenitelnou hodnotu, je však nutno zajistit patřičné sledování dárců. Výběr dárců z jiných institucí, nebo i sběr či zpracování prováděné multiinstitucionálně je, zvláště zpočátku, organizačně dosti náročné.

*Předložení informovaného souhlasu.* Je nutno doplnit ústním komentářem a poskytnout čas k diskusi, na což se v našich podmínkách často zapomíná. Činnost nemusí být prováděna lékařem, prostor se otevírá pro „research nurse“ (46).

**Odběr tkáně.** Odběr solidních tkání provádí lékař. Musí dodržet vyžadovaný postup, ale nesmí ohrozit pacienta! Není-li to výslovně uvedeno v informovaném souhlasu, nesmí učinit jiné procedury, než by učinil bez ohledu na odběr do tkáňové banky! Tak vyvstává otázka eventuálního střetu zájmů diagnostikujícího či léčícího, ale zároveň odebírajícího lékaře. Bez spolehnutí se na jeho morální kvality se tato fáze jen těžko obejde. Případný odběr krve bude prováděn nejspíše středním zdravotnickým personálem, i když je nutné zpočátku zodpovědně stanovit jeho metodiku.

**Transport tkáně do laboratoře.** Problémy si lze snadněji představit při větší vzdálenosti laboratoře od místa odběru, je-li např. v jiné části města, státu nebo planety. Časté je umístění v jedné budově nebo areálu. Ač se takový transport jeví jako nekomplikovaná záležitost, může být kamenem úrazu. Bývá prováděn pomocným zdravotnickým personálem, což je zcela v pořádku. Personál však musí být náležitě poučen o prioritách a vzhledem k obtížnému časovému plánování odběru musí být zajištěno, aby v kritických momentů dobu nebyl vytížen nebo nepřítomen. Je smutné, když je vzorek znehodnocen hodiňovou prodlevou, než si na něj někdo našel čas.

**Zpracování a uložení vzorku.** Jak již bylo zmíněno, dohled nad zpracováním solidních tkání by měl mít chirurgický patolog, i když po vypracování standardních postupů nemusí všechny kroky provádět osobně. Fáze makroskopického zhodnocení odebrané tkáně, zajištění materiálu pro stanovení diagnózy a pro klinicky nezbytnou archivaci, zhodnocení přebytku tkáně, jeho vyšetření, detailní způsob zpracování a uložení však představují jeden z kritických momentů celého procesu! Nutnost důkladného rozplánování, standardizování a kontroly kvality na tomto místě znovu vyzdvihujeme.

**Značení vzorků.** Nejčastěji je prováděno pomocí kódu. Jednoduše pořadovými čísly, ale připojíme-li např. datum, začínáme se nebezpečně přibližovat k ne zcela jednoznačně definovaným identifikátorům. Je třeba rozhodnout, kdo bude kódovací „třetí stranou“ a kdo bude kód znát. Nazíráno přísným etickým okem, tato osoba by měla být do budoucna vyloučena z možnosti účastnit se výzkumu na uskladněných vzorcích.

**Péče o uchovaný materiál.** Představuje zajišťování optimálních a stálých skladovacích podmínek. U hlubokomrazicích boxů je vhodné používat alarmovací systém (5,16), který upozorní na případnou poruchu nebo přerušeni dodávky proudu. Pro tento případ musí též být 24 hodin denně k dispozici adekvátní servis a zajištěno náhradní umístění pro vzorky! Při zamrazování na bázi tekutého dusíku musí být zajištěn jeho dostatek a osoba zodpovědná za jeho doplňování. Analogické problémy jsou řešeny i při jiných způsobech uchování.

**Zajišťování databáze.** Je potřeba vyřešit formální otázky vedení databáze, resp. databází, jako hardware, software a zapojení do nemocniční počítačové sítě. To souvisí i s udělením přístupových práv pro čtení a zásahy do jednotlivých databází (56). Poté musí být určeny osoby zodpovědné za sběr dat při ukládání vzorků a za aktualizaci dat během dalšího sledování dárců, nebo při manipulaci se vzorky. Nejen fyzické vzorky a data, ale i všechny potřebné dokumenty, včetně např. formulářů s informovaným souhlasem, musí být katalogizovány přehledně, aby byly v případě potřeby snadno a rychle k dispozici.

**Ostatní.** Rozdělení odpovědnosti zahrnuje rovněž doplňování a obnovování potřebného materiálu, dodržování a kontrolu bezpečnostních opatření a kontrolu kvality.

**Využití tkáně.** Množství vzorků je omezené, mění se v čase. Pro jejich využívání je proto třeba stanovit priority (17).

V jakém časovém horizontu budou využívány? S narůstajícím množstvím vzorků i dat se zvyšuje jejich hodnota pro některé analýzy, stejně tak ale riziko ztráty kvality. Budou vzorky poskytovány jen pro analýzy prováděné v domovské instituci, nebo budou poskytovány i navenek? Jenom pro výzkum na univerzitních pracovištích, nebo i pro účely komerčních firem? Žádost o dodávku vzorku pro konkrétní projekt by měla být podána písemně (17) a za účasti odborníků koordinačního výboru by měly být odpovědně zhodnoceny faktory jako např. smysluplnost plánovaného projektu, statistická adekvátnost počtu požadovaných vzorků a rozsah požadovaných dat (10,16). Dopředu by měla být přiložena kopie schválení budoucího projektu etickou komisí (3). Při osobním setkání žadatele s koordinačním výborem tkáňové banky lze sporné body prodiskutovat. Po využití vzorků je vhodné získat zpětnovazební informace o kvalitě a množství dodaných vzorků i dat z pohledu odběratele, případně o výsledcích provedeného výzkumu, též nejlépe písemnou formou (3).

**Vypracování zásadních dokumentů.** Zcela zásadními dokumenty, které by měly být vypracovány za spoluúčasti etiků a právníků, jsou „Informovaný souhlas“ a „Smlouva o dodávce tkáně“ (12). Jejich formulace představuje důležitou právní ochranu. Koordinační výbor tkáňové banky nemůže zcela spolehlivě zajistit, že materiál bude v konečném důsledku použit pro eticky nenapadnutelné účely, ale může zajistit jeho transparentní a etické získání od dárce, adekvátní zpracování a etické poskytnutí kvalitních vzorků odběrateli.

**Publicita.** Při využití vzorků v domovské instituci by měly být dostatečným způsobem prezentovány získané vědecké výsledky, které jsou hlavním odrazem výsledků činnosti tkáňové banky. Při poskytování vzorků vnějším odběratelům je nutno mezi odbornou veřejností šířit informace o tkáňové bance ať už na konferencích, v odborných časopisech, nebo pomocí internetu.

**Odměny / postihy.** Práce spojená s chodem tkáňové banky by měla být odměňována dle jasně definovaných kritérií. Naopak pro případ selhání by měly být dopředu oznámeny možné postihy odpovědných pracovníků.

**Financování.** 14–20 tisíc dolarů je orientační odhad minimálních nákladů na zřízení servisu poskytování tkání pro výzkum (17). Hrazení je možné z vnitřních prostředků instituce nebo z grantových projektů. Sponzorství mohou poskytnout komerční firmy, nevydělečné organizace případně jednotlivci. Navazují náklady na provoz, které již mohou být kryty prostředky za poskytnuté vzorky. V prvních 2–3 letech existence banky nebývá zpravidla poptávka po materiálu vysoká, zato v dalším pěti- až sedmiletém období exponenciálně stoupá (17). Adekvátní cena za vzorek v prostředí citovaných autorů se pohybuje mezi \$20 - \$30. Také jiné práce dokládají financování i intelektuální aktivitu tkáňových bank a jejich amortizaci po proběhnutí několika výzkumných projektů (10).

**Efektivita.** Efektivitu chodu tkáňové banky je možno hodnotit na několika úrovních: Jako finanční a časové úspory dosažené při provádění více výzkumných projektů na shromažďovaných vzorcích a datech. V delším časovém horizontu jako zlepšení kontaktu mezi klinickým a výzkumným sektorem. Dlouhodobě pak může být efektivita posuzována počtem a kvalitou publikací vzešlých z existence tkáňové banky. (10)

Zviditelňování a propagace těchto pozitiv je nejlepší cestou k motivaci jednotlivců i institucí k zavádění tkáňových bank, což musí jít ruku v ruce s patřičnou edukací pracovníků ve všech potřebných oblastech a na všech potřebných úrovních. V mnohých zahraničních pracovištích a publikacích je možno nacházet pozitivní příklady. Tak se můžeme spolupodílet na

budování těžko vyčíslitelné, leč principiálně hlavní hodnoty – lepší péče o onkologické pacienty na podkladě rozšiřování našich poznatků o podstatě nádorových onemocnění.

*Práce byla podpořena společností IVAX-CR a projektem FRVŠ MŠMT ČR č. 0498 „Chirurgická tkáňová banka pro studium bioparametrů v prediktivní onkologii“.*

#### Literatura:

- McQueen MJ: Ethical and legal issues in the procurement, storage and use of DNA. *Clin Chem Lab Med.* 1998 Aug;36(8):545-9.
- Clausen KP, Grizzle WE, Livolsi V, Newton WA Jr, Aamodt R: Special communication. The Cooperative Human Tissue Network. *Cancer.* 1989 Apr 1;63(7):1452-5.
- Li Volsi VA, Clausen KP, Grizzle W, Newton W, Pretlow TG 2nd, Aamodt R: The Cooperative Human Tissue Network. An update. *Cancer.* 1993 Feb 15;71(4):1391-4.
- Pero RW, Olsson A, Berglund G, Janzon L, Larsson SA, Elmstahl S: The Malmo biological bank. *J Intern Med.* 1993 Jan;233(1):63-7.
- Jendroska K, Patt S, Janisch W, Cervos-Navarro J, Poewe W: How to run a „brain bank“? Clinical and institutional requirements for „brain banking“. *J Neural Transm Suppl.* 1993;39:71-5.
- Spaventi R, Pecur L, Pavelic K, Pavelic ZP, Spaventi S, Stambrook PJ: Human tumour bank in Croatia: a possible model for a small bank as part of the future European tumour bank network. *Eur J Cancer.* 1994; 30A(3): 419.
- Jellum E, Andersen A, Lund-Larsen P, Theodorsen L, Orjasaeter H: Experiences of the Janus Serum Bank in Norway. *Environ Health Perspect.* 1995 Apr;103 Suppl 3:85-8.
- Farkas DH, Kaul KL, Wiedbrauk DL, Kiechle FL: Specimen collection and storage for diagnostic molecular pathology investigation. *Arch Pathol Lab Med.* 1996 Jun;120(6):591-6.
- Naber SP: Continuing role of a frozen-tissue bank in molecular pathology. *Diagn Mol Pathol.* 1996 Dec;5(4):253-9.
- Watson PH, Snell L, Parisien M: The NCIC-Manitoba Breast Tumor Bank: a resource for applied cancer research. *CMAJ.* 1996 Aug 1;155(3):281-3.
- Burke HB, Henson DE: Specimen banks for cancer prognostic factor research. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Oct;122(10):871-4.
- Gray N, Womack C, Jack SJ: Supplying commercial biomedical companies from a human tissue bank in an NHS hospital—a view from personal experience. *J Clin Pathol.* 1999 Apr;52(4):254-6.
- Thomas GA, Williams ED, Becker DV, Bogdanova TI, Demidchik EP, Lushnikov E, Nagataki S, Ostapenko V, Pinchera A, Souchkevitch G, Tronko MD, Tsyb AF, Tuttle M, Yamashita S: Chernobyl tumor bank. *Thyroid.* 2000 Dec;10(12):1126-7.
- Thomas GA, Williams ED: Chernobyl thyroid tumor bank. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1428.
- Bruselská deklarace EORTC, EUSOMA a EUROPA DONNA, 30.9. 2000
- Winn DM, Reichman ME, Gunter E: Epidemiologic issues in the design and use of biologic specimen banks. *Epidemiol Rev.* 1990;12:56-70.
- Grizzle WE, Aamodt R, Clausen K, LiVolsi V, Pretlow TG, Qualman S: Providing human tissues for research: how to establish a program. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Dec;122(12):1065-76.
- Aitio A, Jarvisalo J: Biological monitoring of occupational exposure to toxic chemicals. Collection, processing, and storage of specimens. *Ann Clin Lab Sci.* 1985 Mar-Apr;15(2):121-39.
- Derrigo M, Cestelli A, Savetieri G, Di Liegro I: RNA-protein interactions in the control of stability and localization of messenger RNA (review). *Int J Mol Med.* 2000 Feb;5(2):111-23.
- Mitchell P, Tollervey D: mRNA stability in eukaryotes. *Curr Opin Genet Dev.* 2000 Apr;10(2):193-8.
- Guhaniyogi J, Brewer G: Regulation of mRNA stability in mammalian cells. *Gene.* 2001 Mar 7;265(1-2):11-23.
- Mizuno T, Nagamura H, Iwamoto KS, Ito T, Fukuhara T, Tokunaga M, Tokuoka S, Mabuchi K, Seyama T: RNA from decades-old archival tissue blocks for retrospective studies. *Diagn Mol Pathol.* 1998 Aug;7(4):202-8.
- Madejon A, Manzano ML, Arocena C, Castillo I, Carreno V: Effects of delayed freezing of liver biopsies on the detection of hepatitis C virus RNA strands. *J Hepatol.* 2000 Jun;32(6):1019-25.
- Larsen S, Rygaard K, Asnaes S, Spang-Thomsen M: Northern and Southern blot analysis of human RNA and DNA in autopsy material. *APMIS.* 1992 Jun;100(6):498-502.
- Pero RW, Olsson A, Bryngelsson C, von Schantz T, Simanaitis M, Sternby NH, Larsson SA, Elmstahl S, Janzon L, Berglund G: Feasibility and quality of biological banking of human normal and tumor tissue specimens as sources of DNA for the Malmo Diet and Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Sep;7(9):809-12.
- Grotzer MA, Pati R, Geogger B, Eggert A, Chou TT, Phillips PC: Biological stability of RNA isolated from RNA later-treated brain tumor and neuroblastoma xenografts. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Jun;34(6):438-42.
- Dressler LG, Geradts J, Burroughs M, Cowan D, Millikan RC, Newman B: Policy guidelines for the utilization of formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections: the UNC SPORE experience. University of North Carolina Specialized Program of Research Excellence. *Breast Cancer Res Treat.* 1999 Nov;58(1):31-9.
- Naber SP, Smith LL Jr, Wolfe HJ: Role of the frozen tissue bank in molecular pathology. *Diagn Mol Pathol.* 1992 Mar;1(1):73-9.
- Armitage WJ: Cryopreservation of animal cells. *Symp Soc Exp Biol.* 1987;41:379-93. Review.
- Pero RW, Olsson A, Bryngelsson C, Carlsson S, Janzon L, Berglund G, Elmstahl S: Quality control program for storage of biologically banked blood specimens in the Malmo Diet and Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Sep;7(9):803-8.
- Norimberský kodex. Dostupný na [www.stránkách: http://www.usmm.org/research/doctors/Nuremberg\\_Code.htm](http://www.stránkách: http://www.usmm.org/research/doctors/Nuremberg_Code.htm)
- Helsinská deklarace dostupná na [www.stránkách: http://www.faseb.org/arvo/helsinki.htm](http://www.stránkách: http://www.faseb.org/arvo/helsinki.htm)
- Sobel ME: Ethical issues in molecular pathology: paradigms in flux. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Nov;123(11):1076-8.
- Sobel ME: New challenges for biomedical research utilizing human biological materials. *J Mol Diagn.* 2000 Feb;2(1):1-4.
- Ashburn TT, Wilson SK, Eisenstein BI: Human tissue research in the genomic era of medicine: balancing individual and societal interests. *Arch Intern Med.* 2000 Dec 11-25;160(22):3377-84.
- Zákon o péči o zdraví lidu 20/1966 Sb. a návrhy připravovaných zákonů dostupné na [www.stránkách MZ CR: http://www.mzcr.cz/hlavni.asp?obsah=leislaviva](http://www.stránkách MZ CR: http://www.mzcr.cz/hlavni.asp?obsah=leislaviva)
- iPravnik.cz, rubrika „Pro každého“: <http://www.ipravnik.cz/prokazdeho/transplantace010321.html>
- Lavoie J: Ownership of human tissue: Life after Moore v. Regents of the University of California. *Virginia Law Review* 1989; 75:1363-1396.
- Ashcroft R: The ethics of reusing archived tissue for research. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2000 Oct;26(5):408-11.
- Umluva na ochranu lidských práv a důstojnosti lidské bytosti v souvislosti s aplikací biologie a medicíny: Umluva o lidských právech a biomedicíně. Dostupná v české verzi na [www.stránkách: http://hyperion.hyperlink.cz/zakony/umluva.htm](http://www.stránkách: http://hyperion.hyperlink.cz/zakony/umluva.htm) a v anglické verzi na [www.stránkách: http://hyperion.hyperlink.cz/zakony/convention.htm](http://www.stránkách: http://hyperion.hyperlink.cz/zakony/convention.htm)
- McLean S: Human tissue: ethical and legal issues. *BMJ.* 1995 Jun 3;310(6992):1423-4.
- Start RD, Brown W, Bryant RJ, Reed MW, Cross SS, Kent G, Underwood JC: Ownership and uses of human tissue: does the Nuffield bioethics report accord with opinion of surgical inpatients? *BMJ.* 1996 Nov 30;313(7069):1366-8.
- Doyal L: Informed consent in medical research. Journals should not publish research to which patients have not given fully informed consent – with three exceptions. *BMJ.* 1997 Apr 12;314(7087):1107-11.
- de Witte JJ, Welie JV: The status of genetic material and genetic information in The Netherlands. *Soc Sci Med.* 1997 Jul;45(1):45-9.
- de Witte JJ, ten Have H: Ownership of genetic material and information. *Soc Sci Med.* 1997 Jul;45(1):51-60.
- Womack C, Gray NM: Human research tissue banks in the UK National Health Service: laws, ethics, controls and constraints. *Br J Biomed Sci.* 2000;57(3):250-3.
- Clayton EW, Steinberg KK, Khoury MJ, Thomson E, Andrews L, Kahn MJ, Kopelman LM, Weiss JO: Informed consent for genetic research on stored tissue samples. *JAMA.* 1995 Dec 13;274(22):1786-92.
- Marshall E: Policy on DNA research troubles tissue bankers. *Science.* 1996 Jan 26;271(5248):440.
- Bondy M, Mastromarino C: Ethical issues of genetic testing and their implications in epidemiologic studies. *Ann Epidemiol.* 1997 Jul;7(5):363-6.
- Foster MW, Freeman WL: Naming names in human genetic variation research. *Genome Res.* 1998 Aug;8(8):755-7.
- Marshall E: Panel proposes tighter rules for tissue studies. *Science.* 1998 Dec 18;282(5397):2165-6.
- Merz JF, Leonard DG, Miller ER: IRB review and consent in human tissue research. *Science.* 1999 Mar 12;283(5408):1647-8.
- Grizzle W, Grody WW, Noll WW, Sobel ME, Stass SA, Trainer T, Travers H, Weedn V, Woodruff K: Recommended policies for uses of human tissue in research, education, and quality control. Ad Hoc Committee on Stored Tissue, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1999 Apr;123(4):296-300.
- Usnesení Nuffield council of bioethics, dostupné na [www.nuffieldfoundation.org/bioethics/publication/pub000000308.html](http://www.nuffieldfoundation.org/bioethics/publication/pub000000308.html)
- Code of Federal Regulation – title 45 (Public Welfare), dostupné na [www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_00/45cfr46\\_00.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_00/45cfr46_00.html)
- Merz JF, Sankar P, Taube SE, Livolsi V: Use of human tissues in research: clarifying clinician and researcher roles and information flows. *J Investig Med.* 1997 Jun;45(5):252-7.
- Standards for tissue banking, June 1995. British Association of Tissue Banks. *Transfus Med.* 1996 Jun;6(2):155-8.
- Winker MA, Fontanarosa PB, Pentz RD, Young LN, Amos CI, Hess KR, Wei Q, Anderlik MR: Informed consent for tissue research. *JAMA.* 1999 Nov 3;282(17):1625.