



BIOBANKPROTOCOL

Darmbank

November 2019


Titel deelbiobank (maximaal 250 tekens): Een biobank van levend en dood darmweefsel uit restmaterialen	
Acroniem deelbiobank (max. 50 tekens): UMCU darmbank (in Engels: Gutbank)	
Gegevens eindverantwoordelijke en contactpersoon	
Naam verantwoordelijke deelbiobank (= (medisch) afdelingshoofd) (achternaam, voorletters):	Ent, C.K van der
Divisie (volledige naam):	Kinderen
Afdeling (volledige naam):	Kinderlongziekten-allergologie
E-mail:	k.vanderent@umcutrecht.nl
Naam Contactpersoon (achternaam, voorletters)	Beekman, J.
E-mail:	jbeekman@umcutrecht.nl
Verrichter/opdrachtgever indien dit niet het UMC Utrecht is:	UMC Utrecht
Subsidiegever (indien van toepassing)	NVT
<p>Summary</p> <p>Patient-specific ex vivo intestinal tissue and long-lived primary cell cultures thereof are important to study pathophysiological mechanisms of human disease and treatment thereof. We here propose to generate an intestinal biobank from residual intestinal materials to research new diagnostic and treatments options for people with intestinal disease or diseases that can be modeled using intestinal tissue.</p> <p>The UMCU intestinal biobank (darmbank) will consist of ex vivo fresh living tissue, dead ex vivo fresh tissue, and in vitro cultured living and dead tissue derived from intestinal samples. All cells within the rest materials will be subject to ex vivo or in vitro (after culture) studies. If possible, the intestinal materials will be complemented with additional rest materials from the patients such as left-over blood. Cell cultures will include short lived cell cultures and long lived stem cell cultures such as intestinal organoids, and induced pluripotent stem cells that combine long lived culture properties and pluripotency.</p> <p>The samples will be clinically annotated, allowing comparison between in vitro and in vivo observations for individual subjects. This points out that appropriate procedures need to be in place to safeguard privacy and unexpected finding with potential health impact for donor and relatives.</p> <p>The biobank will serve future studies that are currently unforeseen and will require broad informed consent. In general, we anticipate the use of tissue or cultured cells for studies focussing on disease modeling, cell biology, pathogen-host interactions, and host-host interactions (e.g. epithelial-stromal/immune cell</p>	

interactions). Such studies involve systems biology approaches (DNA, RNA sequencing) that introduce risks to identify accidental findings that may have impact for treatment of the subject or relatives. It will also involve gene-editing studies in which the genomic DNA is altered. In vitro observations will be matched with relevant clinical data to address potential associations. Materials are also biobanked for sharing with other academic and potentially commercial partners.

In summary, we propose to establish a biobank of dead and living intestinal cells using rest materials. This biobank will broadly support in house research programs that are very well represented within the 'speerpunten' of the UMC Utrecht, but also provide a source of cells for academic and commercial research outside the UMCU.

BIOBANKPROTOCOL HANDTEKENING PAGINA

- Ondergetekende verantwoordelijke voor deze deelbiobank verklaart:
- kennis te hebben genomen van het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht en deze biobank uit te voeren conform het hierbij opgestelde Biobankprotocol en het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht.
- de overige verantwoordelijken voor dit biobankprotocol op de hoogte te zullen stellen van aanpassingen van dit protocol n.a.v. vragen van de commissie en dat deze aanpassingen door hen worden geaccordeerd. NB: Opnieuw ondertekening van dit biobankprotocol bij de reactie is dan niet nodig. Het is raadzaam dat een volledig ondertekende versie van het definitief goedgekeurde protocol in het biobankdossier aanwezig is.

Name	Signature	Date
verantwoordelijke deelbiobank Prof. CK van der Ent – afdelingshoofd		23-12-15


1. Ondertekening namens het divisiemanagement

Het management van de Divisie Kinderen verklaart hierbij:

- akkoord te gaan met de uitvoering binnen de divisie van deze deelbiobank.
- dat het akkoord wordt gedragen door het gehele managementteam
- dat er afspraken gemaakt zijn met managementteams van eventuele andere in deze deelbiobank participerende of ondersteunende instellingen / divisies over de opzet van deze deelbiobank.

Plaats: Utrecht datum: 19 dec 2019

Manager: Resend Div. kind

Naam: Wulfsprad handtekening: 

INHOUDSOPGAVE

1	INTRODUCTIE EN RATIONALE	7
2	DOELSTELLING	9
3	BIOBANKPOPULATIE	10
3.1	Algemene beschrijving van de biobankpopulatie	10
3.2	Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie	11
3.3	Inclusie criteria	12
3.4	Exclusion criteria	12
3.5	Aantal beoogde of verwachte donoren	12
4	METHODEN	13
4.1	Biobankprocedures bij de donor	13
4.2	Terugtrekken van individuele donoren uit de biobank	15
4.2.1	Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing)	15
4.3	Bewerken en opslag van biomaterialen	15
4.3.1	Bewerkingsprocedures biomaterialen	15
4.3.2	Procedures voor de codering en opslag van (persoons)gegevens en biomaterialen	15
5	MELDING INCIDENTEN	20
5.1	Melden datalekken	20
6	GEBRUIK VAN BIOBANKMATERIAAL VOOR SPECIFIEKE ONDERZOEKSVRAGEN	21
7	ETHISCHE OVERWEGINGEN	22
7.1	Van toepassing zijnde regelgeving	22
7.2	Werving en toestemming	22
7.3	Bevindingen	23
7.4	Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing)	23
7.5	Vergoedingen (indien van toepassing)	23
8	ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE	24
8.1	Amendementen	24
8.2	Openbaarmaking en publicatie van resultaten.	24
9	REFERENTIES	25

LIJST VAN AFKORTINGEN EN RELEVANTE DEFINITIES

AP	Autoriteit Persoonsgegevens
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
BC	Broad Consent
CBB	Centrale Biobank UMC Utrecht
IC	Informed Consent
RvB	Raad van Bestuur
TCBio	Toetsingscommissie Biobanken: Door de RvB ingestelde onafhankelijke commissie die biobankprotocollen beoordeelt en het gebruik van het materiaal voor een specifieke onderzoeksvraag.
Wbp	Wet Bescherming Persoonsgegevens
CF	Cystic Fibrosis
IPSC	Induced Pluripotent Stem Cells
GvHD	Graft vs Host Disease

1 INTRODUCTIE EN RATIONALE

Patient-specific primary cell cultures play a key role for the study of human diseases. By studying living cells that are clinically annotated, patient-specific factors that contribute to individual disease and preclinical interventions can be functionally addressed. This is a clear advantage over more common 'dead' tissue biobanks that cannot be used to study cellular functions. Moreover, the preservation of dead tissue can severely hamper the analysis of such samples by molecular approaches. However, dead tissue samples (especially directly isolated from the patient) are an essential part of a living biobank as these can validate that the cultured materials represent the native tissue. As such, a collection of living and dead tissues is highly valuable for the study of human diseases and therapy, especially when the materials are annotated to patients.

This proposal aims to generate a living biobank of intestinal cells using rest materials that are normally discarded after diagnostic or therapeutic interventions. A broad informed consent is required as the material will be used for unforeseen studies. Subjects can be of any age, but the subjects or their representatives must be able to understand (wilsbekwaam) the procedures and implications related to biobanking and future potential use. A patient code will be generated to link clinical data to observations in the biobanked tissue, in accordance with the biobank guidelines.

All rest materials in the UMC Utrecht that become available after removal of intestinal tissue for diagnostic or therapeutic interventions or after clinical studies can be included. We will use these tissues in a diverse range of applications. This includes experimentation on freshly excised tissue in a living or dead form (after fixation of material), or after short term and long term cultures 2D and 3D cultures such as intestinal organoids. Additional long term induced pluripotent stem cells (iPSC) may be generated to study the impact of patient-specific factors contributing to disease in other organs.

Protocols for ex vivo measurements on living intestinal tissue, to fixate and store ex vivo dead tissue and to generate in vitro long lived tissue (intestinal organoids or iPSC) have been established. Established or new protocols will be generated to study specific research questions. Such new protocols may include the generation of complex engineered tissues consisting of multiple cell subsets such as epithelial and mesenchymal or neuronal cells. Diseases that will be studied are genetic diseases such as cystic fibrosis, metabolic diseases, inflammatory conditions, graft-vs-host-disease or cancer but are not limited to these examples. Molecular and functional characterisation of the tissue will be studied in the context of the patient specific clinical phenotype and his or her (epi)genetic background.

Occasionally, paired non-intestinal left over tissues such as blood samples or microbiota or urine from these subjects will be available and also be stored when such materials are available. This allows the study interactions between blood components (plasma, cells) and intestinal epithelial cells, or compare blood cells with immune cells in the biopsies.

Disease specific subgroups:

Cystic Fibrosis:

UMC Utrecht speerpunten: Child Health, Infection and Immunity, Regenerative medicine and Stem Cells and Cancer.

Cystic fibrosis is characterized by a mucosal immunodeficiency, resulting from genetic mutations in *CFTR* of which almost 2000 are known. CF disease (and response to therapy) is highly heterogeneous, and can be studied in intestinal epithelium or long term intestinal organoid cultures thereof^{1,2,3}. Currently, it is unclear to what

extent the ex vivo fresh tissue represents the in vitro cultured tissue, and whether differences thereof contribute to differences in therapeutic response. Also, it remains unclear how differences between tissues in identical patients contribute to disease. In collaboration with the University of Toronto and The Sickkids hospital in Toronto (preferred strategic partners of the UMCU) we can establish the protocols to generate induced pluripotent stem cells (iPSC) from intestinal organoids so that multiple tissues from iPSC can be studied. These cells can be subsequently be differentiated towards cells with different tissue origins. Additionally, with the CF population aging due to new medication, novel phenotypes start to arise such as intestinal cancer that is strongly increased in people with CF⁴. Intestinal biopsies may be isolated as part of diagnostic (typing of residual function or drug response), therapeutic care (muconeum ileus, intestinal polyps), or scientific studies (WMO-plichtig).

Rare and Metabolic Diseases:

UMC Utrecht speerpunten: Child Health, Regenerative medicine and Stem Cells.

Rare genetic and metabolic diseases are frequently being diagnosed using intestinal biopsies and can affect various intestinal functions such as stool passage and obstruction, cell metabolisms, nutrient uptake, apical sorting of proteins and many other processes^{5,6,7}. Intestinal biopsies may be isolated as part of diagnostic (typing of residual function or drug response), therapeutic care (muconeum ileus, intestinal polyps), or scientific studies (WMO-plichtig).

Inflammatory conditions

UMC Utrecht speerpunten: Infection and Immunity and Cancer

Gut inflammation affects many individuals, and may result from a number of environmental and genetic conditions. Chronic gut inflammation in CF and other diseases such as IBD can lead to significant morbidity, while the pathophysiology remains not fully understood⁸. Severe gut inflammation is also a hallmark of graft vs host disease which can happens after bone marrow transplantation and is associated with significant mortality⁹. Pathogenic micro-organisms including bacteria or viruses or others may also cause abnormal gut function and inflammation that can be studied in vitro. Intestinal biopsies may be isolated as part of diagnostic (typing of residual function or drug response), therapeutic care (muconeum ileus, intestinal polyps), or scientific studies (WMO-plichtig).

The Gutbank (Darmbank) will help to build up sufficient patient annotated materials to enable laboratory studies where the in vivo conditions are studied in vitro and ex vivo in order to better understand disease, and diagnosis or treatment thereof.

2 DOELSTELLING

- 1) Establish an intestinal cell biobank for the in vitro and ex vivo study of disease mechanisms and new diagnostic and therapeutic interventions. Diseases that will be included are:
 - Cystic Fibrosis
 - Gut inflammation
 - Precancer and cancerous epithelial (e.g polyps or other lesions)
 - Graft vs host disease
 - Rare genetic disease
 - Metabolic disease
- 2) To complement the intestinal biobank with other tissue types such as fibroblasts or blood cells when possible for studies described under aim 1;
- 3) To generate iPSC from donor materials for long term studies and directed differentiation of donor-specific material towards intestinal and non-intestinal tissue
- 4) Correlation of in vitro findings with clinical disease features at the level of individual patients to enable the development of novel diagnostic approaches, therapeutics and personalized medicine;
- 5) Biobanking for unforeseen studies with academic or commercial partners that collaborate with UMCU.

3 BIOBANKPOPULATIE

3.1 Algemene beschrijving van de biobankpopulatie

A) Gezonde donoren en/of patiënten?

gezonde donoren

Aantal: in principe oneindig maar de komende drie jaar wordt beschikbaar materiaal verzameld. Dit betreft materiaal van personen of uit lopend WMO-plichtig onderzoek, of van personen waarbij een verdenking bestaat op een ziekte waarbij de darm betrokken is en vanuit diagnostisch oogpunt een interventie ondergaat.

patiënten

Aantal: in principe oneindig maar de eerste 3 jaar wordt zo veel mogelijk materiaal verzameld

B) Van welke categorie donoren wordt materiaal verzameld (meerdere antwoorden mogelijk)

16 jaar of ouder en wilsbekwaam

16 jaar of ouder en wilsonbekwaam (**ga naar vraag C**)

12 t/m 15 jaar en in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (**ga naar vraag D**)

12 t/m 15 jaar en niet in staat tot het geven van geïnformeerde toestemming (wilsonbekwaam) (**ga naar vraag C**)

jonger dan 12 jaar (**ga naar vraag D**)

C) Indien (sommige)donoren wilsonbekwaam zijn, tot welke categorie behoren zij?

mensen met een verstandelijke handicap

mensen met een psychiatrische aandoening

mensen met een dementieel syndroom

mensen met een verminderd bewustzijn

anders, namelijk

D) (Indien van toepassing): Waarom wordt het materiaal niet bij meerderjarige/wilsbekwame proefpersonen verzameld?

Cellen zijn op jonge leeftijd minder aangedaan door het ziekteproces. Het is daarom essentieel een jonge groep in deze biobank te betrekken. Een deel van de diagnostische en therapeutische toepassing richt zich ook specifiek op jonge patiënten (bijv. CF of andere genetische aandoeningen).

E) Op welke klasse(n) van aandoeningen heeft de biobank betrekking (maximaal 3):

- hartaandoeningen
- congenitale, familiale en genetische aandoeningen
- Bloed- en lymfestelsel aandoeningen
- zenuwstelsel aandoeningen
- oogandoeningen
- evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
- ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen
- maagdarmsstelselaandoeningen
- nier- en urinewegaandoeningen
- huid- en onderhuidaandoeningen
- skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen
- endocriene aandoeningen
- voedingsstoornissen en metabole ziekten
- infecties en parasitaire aandoeningen
- letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties
- neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (incl cysten en poliepen)
- chirurgische en medische verrichtingen
- bloedvataandoeningen
- algemene aandoeningen en aandoeningen op de plek van toediening
- zwangerschap, perinatale periode en puerperium
- sociale omstandigheden
- immuunsysteemaandoeningen
- lever- en galaandoeningen
- voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
- psychische stoornissen
- Overig, namelijk

3.2 Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie

A. Is deze groep donoren voor zover bekend ook betrokken bij al lopend (WMO-plichtig) onderzoek of een Biobank binnen het UMC Utrecht? ja. nee

Zo ja, bij welke divisie/ afdeling?

- Divisie Kinderen: Kinderlongziekten en allergologie (Prof. Dr vd Ent)

Een biobank van levend en dood darmweefsel uit restmaterialen

- Hubrecht Institute: Dr R Vries/Prof Dr H. Clevers
- Divisie Kinderen: Maag-darm-Leverziekten (Prof Dr EES Nieuwenhuis / Prof Dr R Houwen)

B. Vindt deze Biobank plaats in overleg met de betrokken divisie/ afdeling? ja. nee

3.3 Inclusie criteria

Om geïncludeerd te kunnen worden in de biobank, de donor moet voldoen aan alle volgende criteria:

- Iedereen waarvan intestinaal restmateriaal vrijkomt na behandeling of diagnostiek van een (verdachte) darmaandoening, of bij studies
- Getekend informed consent
- Wilsbekwaam (of ouders/representatie)

3.4 Exclusion criteria

Een potentiële donor die aan een van de volgende criteria voldoet zal geëxcludeerd worden van deelname aan de biobank:

Geen specifieke criteria

3.5 Aantal beoogde of verwachte donoren

De biobank dient een aantal gedefinieerde studies, maar ook ongedefinieerde studies in de toekomst. We willen in deze eerste opstart fase de eerste drie jaar de beschikbare weefsels opslaan en verwachten ongeveer ~200-250 donor materialen.

4 METHODEN

4.1 Biobankprocedures bij de donor

A) Welke extra (invasieve) ingrepen (anders dan bij de standaard behandeling) moeten de donoren in het kader van de biobank ondergaan:

niet van toepassing: zo nee, betreft het:

a) restmateriaal¹? Ja Nee

b) extra bloedafname bij standaard venapunctie i.v.m. reguliere zorg?

Ja, maal ml/keer

Nee

venapunctie maal ml/keer

arteriepunctie maal ml/keer

intraveneuze injectie maalml/keer

intra-arteriële injectie maalml/keer

subcutane injectie maal ml/keer

intramusculaire injectie maal ml/keer

intra- of periarticulaire injectie maal ml/keer

liquorafnamemaal ml/keer

scopie, aard scopie:

.....maal

biopsie, aard biopsie:

Rectumbiopsie 1 .maal, We vragen ook toestemming om het doen van een (1) extra darmbiopsie wanneer patiënten voor hun behandeling al een biopsie procedure ondergaan. Dit zal alleen gebeuren wanneer de zorgprocedure leidt tot het fixeren en doden van het materiaal zodat levende kweken niet kunnen worden gestart van het restmateriaal. Ook vragen we toestemming voor een extra biopsie bij algehele narcose.

catheterisatie, aard catheterisatie:

.....maal

onderzoek met stralenbelasting, aard onderzoek:

.....maal..... mSv/keer

.....maal.....mSv/keer

.....maal.....mSv/keer

¹ Materiaal verkregen in het kader van diagnostiek en/of behandeling en dat voor kwaliteitsborging en/of voor aanvullende individuele diagnostiek niet meer hoeft te worden gebruikt.

vaginaal/rectaalmaal

andere ingrepen, namelijk (beschrijf naar ernst en frequentie):

B) Waaruit bestaat de tijdsbelasting van het deelname aan de biobank (en een eventueel daaraan voorafgaande keuring) voor donoren?

- Tijdsbeslag: overleg met onderzoeker over het gebruik van de restmaterialen of extra biopsie, lezen van informed consent formulier en nadenken over implicaties van deelname.
- totaal 15-30 min, Uitvoeren van extra biopsie. totaal: ~1 min
- totale duur voor de individuele donor ongeveer een half uur

C) Worden de donoren in verband met deelname aan de biobank in het ziekenhuis opgenomen of wordt een opname verlengd?

ja, het verblijf in het ziekenhuis/instituut wordt in verband met deelname aan de biobank verlengd

ja, ze worden voor deelname aan de biobank in het ziekenhuis/instituut opgenomen

nee

- a) Zo ja, hoe lang? dag(en) (extra)
hoe vaak? maal

D) Beschrijf in hoeverre donoren worden onderworpen aan handelingen dan wel een gedragwijze krijgen opgelegd, zoals vragenlijst, interviews, lichamelijk/psychologisch onderzoek, ontzegging, dieet (voor invasieve ingrepen: zie vraag A))

NVT

E) Worden de donoren getest op bepaalde aandoeningen/condities (bijv HIV, zwangerschap)?

ja (motiveer), namelijk

nee

F) Geef aan welke risico's er voor proefpersonen zijn verbonden aan deelname aan de biobank.

Geen directe extra gevaren in het geval van restmaterialen. Bij een extra biopsie zal extra schade aangebracht worden aan de darmwand met minimale risico's voor de proefpersonen. Een klein risico bestaat op een nabloeding door het extra biopt.

G) Heeft deelname aan de biobank voor de proefpersoon tot gevolg dat van de standaardbehandeling of -diagnostiek kan worden afgeweken of deze kan worden uitgesteld?

ja

nee niet van toepassing

Ga) Zo ja, waaruit bestaat de afwijking of het uitstel en waarom is afwijking/uitstel verantwoord?

H) Waarom acht u de risico's van de afname minimaal en de belasting evenredig met het doel van het (toekomstige) onderzoek waarvoor juist dit type weefsel of bloedmonster beschikbaar moet komen?

Betreft het gebruik van restmaterialen zijn er geen risico's. Bij een extra biopt zijn de risico's minimaal, dit is mede gebaseerd op eerdere ervaringen met intestinale biopten. Standaard zorg omtrent potentiële nabloeding (bijv wachten in ziekenhuis na procedure) is sowieso van toepassing omdat de patiënten allemaal al gebiopteerd worden. De extra belasting door het extra biopt is dan minimaal. Een extra biopt doen we alleen wanneer er geen levende restmaterialen overblijven van de biopten die worden afgenomen voor de reguliere behandeling. De levende weefsels zijn zeer belangrijk om nieuwe diagnostiek en therapie te ontwikkelen voor toekomstige patiënten. Het heeft waarschijnlijk geen directe impact voor de patiënt die het weefsel doneert.

I) Aanvullende informatie bij de afname procedure:

4.2 Terugtrekken van individuele donoren uit de biobank

Donoren kunnen hun deelname aan de biobank op elk moment en om elke reden beëindigen zonder gevolgen voor de donor. De verantwoordelijke van de deelbiobank kan ook besluiten om een donor terug te trekken uit de biobank bijv. omdat de donor niet voldoet aan de inclusie criteria.

4.2.1 Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing)

NVT

4.3 Bewerken en opslag van biomaterialen

4.3.1 Bewerkingsprocedures biomaterialen

A) Worden cellen geamplificeerd tot onsterfelijke (stam)cellen en cellijnen?² Ja Nee

4.3.2 Procedures voor de codering en opslag van (persoons)gegevens en biomaterialen

A)

I) Worden (persoons)gegevens gecodeerd?

ja

² De donor dient hiervoor toestemming te geven.

nee, omdat

Indien de (persoons)gegevens worden gecodeerd:

II) Betreft het

codering, waarbij direct herleidbare gegevens worden vervangen door een willekeurige code

pseudonimisering, waarbij door toepassing van een algoritme direct herleidbare gegevens worden versleuteld tot een pseudoniem (eventueel door inzet van een Trusted Third Party).

III) Hoe is deze codering opgebouwd?

De datamanager op het lab van Beekman ontvangt de materialen en patiënt (HIX) nummer en codeert deze voor intern gebruik en voor opslag. Het HIX nummer is alleen toegankelijk voor de data manager waardoor de behandelend arts kan worden benaderd voor klinisch onderzoek. De onderzoekers op het lab werken met de nieuw gegenereerde codes en deze zijn ook gekoppeld aan P-nummers die worden gegenereerd door de biobank iom Fokke Terpstra. De gecodeerde gegevens worden opgeslagen in een Filemaker pro database. Om dit bestand te kunnen openen is een inlogcode nodig. Per persoon of groep zijn er verschillende wachtwoorden en inzage privileges. Onderzoekers op het lab krijgen geen inzage in persoonsgegevens. Artsen met een behandelrelatie kunnen het HIX nummer en de geboortedatum inzien. De datamanager E. Krusselbrink kan deze gegevens ook zien, maar heeft geen HIX-bevoegdheid. Op deze manier wordt de privacy van patiënten gewaarborgd.

IV) Wie heeft toegang tot de sleutel van deze code?

Naam: Datamananager Lab Beekman

Functie: Datamananager

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

Naam: Researchteam Kinderlongziekten

Functie: Onderzoeker

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

V) Waar wordt de sleutel /worden de sleutels bewaard?

De gecodeerde gegevens worden opgeslagen in een Filemaker pro database. Met een door de datamanager toegewezen inlogcode kunnen mensen met een behandelrelatie geboortedatum en HIX nummer inzien. De datamanager heeft een algehele toegang voor de database dmv een eigen inlogcode. Deze is in het geval van een calamiteit beschikbaar gesteld voor J. Beekman.

VI) Is er een kopie van de sleutel? (i.v.m. beschikbaarheid)

Het UMCU maakt een digitale backup van de database, de inlogcode wordt beheert door twee datamanagers.

VI) Hoe is de sleutel / zijn de sleutels beveiligd?
middels een digitale inlogcode

VII) Wie hebben toegang tot de brondocumenten en eventuele andere tot de persoon herleidbare gegevens?

Naam: Datamananager Lab Beekman

Functie: Datamanager

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

Naam: Researchteam Kinderlongziekten

Functie: Onderzoeker

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

VIII) Waar worden de direct herleidbare (persoons)gegevens bewaard?

In de database op het lab Beekman is de codering aanwezig die koppeling mogelijk maakt naar persoonsgegevens. Deze database bevat ook standaard informatie over het betreffend materiaal (type ziekte (en genetische mutatie wanneer relevant), leeftijd ten tijde van materiaal verzamelen, geslacht, behandelend arts en/of geassocieerde onderzoeker). Uitgebreide klinische data en tot de persoon herleidbare data is beschikbaar via de behandelend arts. Onderzoeksgegevens worden lokaal opgeslagen bij de betreffende onderzoeker, en relevante additionele bevindingen kunnen in een latere fase worden teruggekoppeld aan de behandelend arts (bijv DNA sequentie analyse). De onderzoekers gebruiken ook zeldzame mutaties die herleidbaar kunnen zijn naar een persoon, maar deze zijn essentieel voor het onderzoek.

IX) Wie heeft toegang tot de direct herleidbare (persoons)gegevens?

Naam: Datamananager Lab Beekman

Functie: Datamanager

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

Naam: Researchteam Kinderlongziekten

Functie: Onderzoeker

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

X) Wie is eigenaar van de gegevens?

Het UMC Utrecht

Anders, nl:

XI) Hoe worden de gegevens beveiligd?

De codering is beveiligd met een wachtwoord in de database.

XII) Hoe lang worden de gegevens bewaard?

onbepaalde tijd.

..... jaar.

B) Opslag in CBB is verplicht in het UMC Utrecht. Voor zover het materiaal niet in de CBB maar extern wordt opgeslagen, beantwoord de volgende vragen:

I) Hoe wordt het lichaamsmateriaal bewaard?

voorzien van code die indirect herleidbaar is tot de proefpersoon (codelijst)

in niet tot de proefpersoon herleidbare vorm (gespeudonimiseerd)

anoniem; NB: voor een biobank is deze optie niet zinvol.

II) Hoe is deze codering opgebouwd?

Niet tot de persoon herleidbaar, een uniek nummer als sample code.

III) Wie heeft toegang tot de sleutel van de code?

Naam: Datamananager Lab Beekman

Functie: Datamanager

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

Naam: Researchteam Kinderlongziekten

Functie: Onderzoeker

Behandelrelatie met de patiënt: Ja Nee

Werkzaam bij divisie/afdeling: Kinderen, Kinderlongziekten

IV) Waar wordt de sleutel /worden de sleutels bewaard?

Bij de datamanager van het lab Beekman (in gesloten kluisje), by datamanager van afdeling Kinderen (in afgesloten ruimte)

V) Is er een kopie van de sleutel? (i.v.m. beschikbaarheid)

Het wachtwoord van de database is ook gedeeld met de datamanager van de afdeling Kinderlongziekten.

VI) Hoe is de sleutel / zijn de sleutels beveiligd?

In een afgesloten ruimte met een sleutel of digitale code

VII) Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal?

Onderzoekers van het lab van Dr Beekman leggen het grootste deel van de biobank in. Andere onderzoekers van de afdeling kinderen onder leiding van Prof Nieuwenhuis (Sabine Fuchs, Caroline Lindemans, Michal Mokri) leggen ook een deel in. Dit is herkenbaar door de uitvoerend analist die de materialen verwerkt. Deze mensen hebben toegang tot het 'eigen' materiaal. Afgifte van materialen aan andere partijen vereist toestemming toetsingscommissie biobanken van het UMC Utrecht en afstemming met Dr Beekman.

VIII) Hoe lang wordt het materiaal bewaard?

onbepaalde tijd.

..... jaar.

5 MELDING INCIDENTEN

5.1 Melden datalekken

Voor incidenten waarbij persoonsgegevens betrokken zijn geldt een wettelijke meldplicht (óók indien de persoonsgegevens zijn gepseudonimiseerd/gecodeerd). Daarom dient de persoon die een datalek waarneemt dit onmiddellijk te melden aan de Functionaris voor gegevensbescherming. Dit doet hij middels het meldformulier via het ICT Portaal op Connect.

Een datalek is een inbreuk op de (technische of organisatorische) beveiliging waarbij persoonsgegevens per ongeluk of op onrechtmatige wijze zijn vernietigd, verloren of gewijzigd, of ongeoorloofd zijn verstrekt of toegankelijk gemaakt. Ook bij twijfel wordt het incident gemeld.

Incidenten kunnen worden gemeld via het ICT Portaal op Connect:

<https://topd1501.ds.umcutrecht.nl/tas/public/ssp/>

6 GEBRUIK VAN BIOBANKMATERIAAL VOOR SPECIFIEKE ONDERZOEKSVRAGEN

Voordat het lichaamsmateriaal en daaraan gekoppelde (klinische) gegevens uit deze deelbiobank kan worden gebruikt voor specifieke onderzoeksvragen moet eerst een akkoord worden verkregen van de TCBio. Onderzoekers dienen daarvoor een uitgifteprotocol in bij de TCBio. Hiervoor wordt gebruik gemaakt van de meest recente versie van het model uitgifteprotocol dat te downloaden is van de website van de TCBio. Voor de indiening worden de indieningsinstructies van de TCBio op de website gevolgd. De commissie beoordeelt o.a. de wetenschappelijke waarde van het onderzoeksvoorstel en beoordeelt of het gebruik van het materiaal in overeenstemming is met de zeggenschapsrechten van de donor. Dit betreft o.a. of het gebruik past binnen de reikwijdte van het van toepassing zijnde broad consent. Voor uitgifte van materiaal moet ook instemming worden verkregen van de verantwoordelijke van de deelbiobank door middel van mede ondertekening van het uitgifteprotocol.

7 ETHISCHE OVERWEGINGEN

7.1 Van toepassing zijnde regelgeving

Deze biobank wordt opgezet en uitgevoerd in overeenstemming met het Kaderreglement Biobanken UMC Utrecht dat is vastgesteld door de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht in juni 2013.

7.2 Werving en toestemming

De verantwoordelijke van de deelbiobank draagt zorg voor het vragen en ondertekenen van broad consent, waarbij degene die toestemming vraagt zich ervan vergewist dat de donor en/of diens vertegenwoordiger over de informatie beschikt als bedoeld in artikel 4, onder h van het Kaderreglement UMC Utrecht en beschikt over specifieke mondelinge en schriftelijke informatie over het beschikbaar komen, bewaren, gebruiken en vernietigen van lichaamsmateriaal, waaronder informatie over de belasting en risico's samenhangend met het afnemen van lichaamsmateriaal. De donor en/of diens vertegenwoordiger kan te allen tijde een eenmaal verleende broad consent intrekken. Het intrekken heeft alleen betrekking op toekomstig onderzoek met lichaamsmateriaal en de daaraan verbonden gegevens.

De verantwoordelijke van de deelbiobank draagt er tevens zorg voor dat er van elke donor een dossier bestaat, waarin toestemmings- en intrekingsverklaringen worden opgeslagen.

A) Hoe worden de donoren geworven en door wie (onderzoeker, behandelend arts, andere persoon) wordt de donor/wettelijke vertegenwoordiger geïnformeerd en om toestemming gevraagd?

De behandelend arts stelt de patiënt op de hoogte van de mogelijkheid tot opslag van rest materialen die vrijkomen na diagnostiek, studie en of behandeling. Het informed consent formulier wordt aangeboden door een medewerker van het laboratorium van Beekman, of iemand die in verband staat met het onderzoek binnen de divisie kinderen.

Op het moment dat de deelnemer van de biobank 16 jaar is geworden, zal opnieuw toestemming worden gevraagd voor opslag en deelname aan de biobank. Dit zal gebeuren door het laten ondertekenen van het broad consent voor volwassenen.

B) Verkeren (sommige) donoren in een afhankelijkheidssituatie ten opzichte van de onderzoeker of degene die de deelnemers werft?

ja

nee

C) Hoeveel bedenktijd krijgen de donoren/wettelijke vertegenwoordigers om te beslissen over deelname?

Ten minste enkele dagen tot enkele weken

D) Kunnen donoren tijdens deelname aan de biobank opnieuw benaderd worden

(bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?

ja

nee

E) Wordt aan de donoren hiervoor in de voorliggende biobank toestemming gevraagd?

ja

nee

F) Kunnen donoren hun toestemming voor deelname intrekken en hoe wordt dit geregistreerd?

Via een formulier dat samen met de informed consent documentatie wordt aangeboden, dit wordt vervolgens naar de deelverantwoordelijke van de biobank (Jeffrey Beekman) gestuurd die dit doorgeeft aan de biobank (Fokke Terpstra).

7.3 Bevindingen

Indien de donor en/of diens vertegenwoordiger broad consent geeft, wordt de donor te kennen gegeven dat hij/zij geïnformeerd wordt over bevindingen die uit het feitelijk gebruik van het lichaamsmateriaal kunnen voortvloeien die voor de donor van belang kunnen zijn. Indien de donor en/of diens vertegenwoordiger dit niet wil, kan het lichaamsmateriaal niet ter beschikking komen aan de deelbiobank.

Bevindingen met het biobankmateriaal die informatie geven over ernstige aandoeningen die klinisch relevant zijn voor de donor en/of diens familieleden zullen worden gemeld aan de TCBio. De commissie beoordeelt alle relevante gegevens en zal samen met het medisch afdelingshoofd van de afdeling waar de deelbiobank onder valt, besluiten of de donor wordt geïnformeerd. De terugkoppeling aan de donor verloopt via de behandelend arts.

7.4 Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing)

NVT

7.5 Vergoedingen (indien van toepassing)

NVT

8 ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE

8.1 Amendementen

Amendementen zijn veranderingen in de uitvoer van de biobank nadat de TCBio een positief advies voor de start van de Biobank heeft gegeven. Alle amendementen moeten worden ingediend voor beoordeling door de TCBio.

Niet- substantiële amendementen worden niet ingediend voor beoordeling door de TCBio maar worden genoteerd en gearchiveerd in het biobankdossier door de verantwoordelijke deelbiobank.

8.2 Openbaarmaking en publicatie van resultaten.

Onderzoekers zullen resultaten uit onderzoek met materiaal uit deze biobank beschikbaar maken in het publieke domein. Onderzoekers zijn verantwoordelijk voor de volledigheid en nauwkeurigheid van de publicaties. Onderzoekers zullen zich houden aan de geaccepteerde richtlijnen voor ethische rapportage van resultaten.

Publicaties van onderzoek met materiaal uit deze biobank zal worden opgestuurd naar de TCBio binnen 1 jaar na beëindiging van de studie waarin het materiaal is gebruikt.

9 REFERENTIES

1. Cutting, G. R. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **6**, 237–260 (2005).
2. Bronsveld, I. *et al.* Chloride conductance and genetic background modulate the cystic fibrosis phenotype of Delta F508 homozygous twins and siblings. *J Clin Invest* **108**, 1705–1715 (2001).
3. Dekkers, J. F. *et al.* A functional CFTR assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* **1–9** (2013). doi:10.1038/nm.3201
4. Than BL *et al.* CFTR is a tumor suppressor gene in murine and human intestinal_cancer. *Oncogene*. 2016 Aug 11;35(32):4179-87.
5. Schneeberger K, Roth S, Nieuwenhuis EES, Middendorp S. Intestinal epithelial cell polarity defects in **disease**: lessons from microvillus inclusion **disease**. *Dis Model Mech*. 2018 Feb 13;11(2).
6. van der Doef HP, Kokke FT, van der Ent CK, Houwen RH. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: meconium ileus, distal intestinalobstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Jun;13(3):265-70.
7. Mubarak A, Houwen RH, Wolters VM. Celiac disease: an overview from pathophysiology to treatment. *Minerva Pediatr*. 2012 Jun;64(3):271-87.
8. Meddens CA, van der List ACJ, Nieuwenhuis EES, Mokry M. Non-coding DNA in IBD: from sequence variation in DNA regulatory elements to novel therapeutic potential. *Gut*. 2019 May;68(5):928-941.
9. Peled JU, Hanash AM, Jenq RR. Role of the intestinal mucosa in acute gastrointestinal GVHD. *Blood*. 2016 Nov 17;128(20):2395-2402.