



BIOBANKPROTOCOL

Een biobank van gekweekte luchtwegcellen uit restmaterialen

Versie 7 Maart 2020

Amendement 3

Titel deelbiobank (maximaal 250 tekens): Een biobank van gekweekte luchtwegcellen uit restmaterialen	
Acroniem deelbiobank (max. 50 tekens): UMCU AIR bank. Or in Dutch: UMCU Luchtweg biobank	
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:	j.beekman@umcutrecht.nl
Verrichter/opdrachtgever indien dit niet het UMC Utrecht is:	UMC Utrecht
Subsidiegever (indien van toepassing)	NVT
<p>Summary</p> <p>Pulmonary diseases are a leading cause for morbidity and mortality in humans. Patient-specific primary cell cultures from the upper or lower airways are important to define new mechanisms related to airway diseases, and are highly valuable for the development of novel diagnostic and therapeutics for airway diseases. The proposed biobank serves to generate airway epithelial basal stem cells and stromal cells (i.e. fibroblasts) from residual materials to support research into new diagnostic and therapeutic options for people with lung diseases, including but not limited to cystic fibrosis (CF), interstitial lung diseases (ILD), chronic obstructive pulmonary diseases (COPD), lung cancer, pulmonary infectious diseases and lung transplant rejection.</p> <p>We here propose to establish a living biobank consisting of airway stem and stromal cell cultures established from rest materials from the upper or lower airways, and epithelial cells obtained from nasal brushings . The biobank will be clinically annotated, allowing comparison between in vitro and in vivo observations for individual subjects. Healthy control donor rest materials (e.g. bronchial rings from donor lungs or healthy tissue after lung surgery) are also included when available. Airway stem cells and stromal cells are cultured via established protocols existing on the laboratory of Beekman in the UMCU (Dept of Children, Pediatric Pulmonology). In addition, dead tissue biopsies will be collected if</p>	

material is suited for such purpose to compare observations in cultured cells and their native tissue.

The cultured cells are stored for a number of defined studies in this proposal, but also serve studies that are not anticipated right now and thus requires broad consent.

- i) To study mechanisms, potential interventions and diagnostic markers for treatment of cystic fibrosis, COPD, ILD and lung cancer.
- ii) To study mechanisms, potential interventions and diagnostic markers of lung transplant rejection.

The cells will be used in studies focussing on new disease models, epithelial cell biology, pathogen-host interactions, and host-host interactions (e.g. epithelial-stromal/immune cell interactions). These 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, and 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 living airway epithelial stem and stromal cell cultures that can be expanded in vitro and dead tissue biopsies 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

1. 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
Prof. CK van der Ent		

Manager:

INHOUDSOPGAVE

1	INTRODUCTIE EN RATIONALE.....	8
2	DOELSTELLING	12
3	BIOBANKPOPULATIE.....	13
3.1	Algemene beschrijving van de biobankpopulatie.....	13
3.2	Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie.....	14
3.3	Inclusie criteria.....	15
3.4	Exclusion criteria	15
3.5	Aantal beoogde of verwachte donoren.....	15
4	METHODEN	16
4.1	Biobankprocedures bij de donor.....	16
4.2	Terugtrekken van individuele donoren uit de biobank.....	18
4.2.1	Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing).....	18
4.3	Bewerken en opslag van biomaterialen.....	18
4.3.1	Bewerkingsprocedures biomaterialen	18
4.3.2	Procedures voor de codering en opslag van (persoons)gegevens en biomaterialen.....	18
5	MELDING INCIDENTEN	22
5.1	Privacy incidenten	22
6	GEBRUIK VAN BIOBANKMATERIAAL VOOR SPECIFIEKE ONDERZOEKSVRAGEN	23
7	ETHISCHE OVERWEGINGEN.....	24
7.1	Van toepassing zijnde regelgeving.....	24
7.2	Werving en toestemming.....	24
7.3	Bevindingen.....	25
7.4	Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing).....	26
7.5	Vergoedingen (indien van toepassing).....	26
8	ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE.....	27
8.1	Amendementen.....	27
8.2	Openbaarmaking en publicatie van resultaten.....	27
9	REFERENTIES	28

LIJST VAN AFKORTINGEN EN RELEVANTE DEFINITIES

BC	Broad Consent
CBB	Centrale Biobank UMC Utrecht
CBP	College Bescherming Persoonsgegevens
IC	Informed Consent
RvB	Raad van Bestuur
TCBio	Toetsingscommissie Biobanken: Door de RvB ingestelde onafhankelijke commissie die biobankprotocollen beoordeelt en het gebruik van het material voor een specifieke onderzoeksvraag.
Wbp	Wet Bescherming Persoonsgegevens
CF	Cystic Fibrosis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
ILD	Interstitial lung 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 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.

This proposal aims to generate a living biobank of airway cells using rest materials that are normally discarded after lung transplantation or removal of parts of the lung or upper airways (e.g. nasal cells) and nasal cells that are obtained from brushings. A broad informed consent is required as the material will be used for predefined but also unforeseen studies. Subjects can be of any age, but the subjects or their representatives must be able to understand the procedures and implications (wilsbekwaam). A patient code will be generated to link clinical data to observations in the biobanked tissue, in accordance with the UMCU biobank guidelines.

All residual materials in the UMC Utrecht that become available after removal of airway tissue of patients from various disease groups, which represent patients with cystic fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, lung cancer and rare lung diseases can be included. Left over materials from healthy donor lungs (e.g. bronchial rings) are also collected if available, which are essential to study lung transplant rejection and serve as controls for disease tissue. Finally, left over blood samples from these subjects will also be stored when materials are available to study interactions between blood components (plasma, cells) and airway epithelial cells. In addition to rest material, nasal epithelial cells will be collected via brushings, which are minimally invasive and can be performed rapidly without anaesthesia during clinical visits of patients.

A well established protocol is used to generate airway epithelial basal stem cell cultures, which can be started from any bronchial or nasal tissue, and are frozen after two-three rounds of passaging in an epithelial cell specific culture cocktail to generate a master biobank¹. A working biobank from the master is generated by sequentially culturing for another two-three passages, and cells at this stage are stored for experiments or sharing with partners. Recently developed culture conditions have allowed the indefinite expansion of these airway stem cells using defined media components and are operational at the UMCU lab headed by Dr Beekman^{2,3}. This ensures that sufficient material can be generated from a single donor for

current and future research questions. Additionally, we will use 3D organoid culture methodology for airway cells.

Dependent on specific research questions, the undifferentiated airway stem cells from the working biobank can be used directly or are differentiated towards mature, highly differentiated air-exposed airway epithelium using defined media conditions⁴. This culture model represent the gold standard for airway cultures in literature, and are ideal to study functional parameters (e.g. host-pathogen interaction, electrophysiology, preclinical validation of pharmacological or genetic interventions, transplant rejection by immune cells or serum factors of the lung transplant recipient, etc), and associations of these parameters with the patient specific clinical phenotype or the (epi)genetic background.

In addition, we will generate patient-specific stromal cell cultures such as fibroblast/mesenchymal cell cultures depending on the type of tissue (e.g. this is possible with lung explant materials but not from bronchial brushing). Likewise, blood leftover materials will be collected and stored (plasma and cells) when available. This will allow us to study cell-cell interactions between various type of tissue cells from the same individual, which is essential to study complex aspects of disease such as tissue remodeling and fibrosis.

Disease specific subgroups:

Cystic Fibrosis:

UMC Utrecht speerpunten: Child Health, Infection and Immunity, Regenerative medicine

Cystic fibrosis is characterized by a mucosal immunodeficiency, resulting from genetic mutations in *CFTR* of which almost 2000 are known. CF airway disease (and response to therapy) is highly heterogeneous, which is caused by mostly unknown interactions between the mutant *CFTR*, the patient-specific genetic background and the environment⁵. For many mutations, the functional impact of the mutation on *CFTR* remains largely unknown⁶. In addition, variability in *CFTR* expression and function in patients with similar *CFTR* mutations has been clearly observed but which patient-specific factors modulate the *CFTR* residual function remain thus far mostly unknown^{7,8}. Patients are frequently colonized by *Pseudomonas* or many other pathogens, and these infections are very well characterized in CF patients from the UMC Utrecht, from early life up until lung transplantation. However, a role for the pulmonary epithelium in defining the composition of airway infections remains unclear and will be studied using the 'UMCU AIR bank'.

Over the past years, new drugs have been developed that restore the *CFTR* protein in a mutation-specific factor⁹⁻¹¹. We have observed that the patient-specific background plays a role in defining residual function of *CFTR*, independent of the CF-causing mutation using intestinal organoid cultures¹². This also holds true for the efficacy of *CFTR*-restoring drugs: clear differences exist in *CFTR*-induced function by these drugs when tissues expressing the

same CFTR mutations from different patients are tested. The pulmonary tissue is the most important tissue to study the efficacy of interventions that aim to repair CF disease characteristics. Moreover, nasal epithelial cells, which display similar CFTR ion transport as lower airway epithelial cells, can be used as a surrogate model with the main advantage that cells can be obtained from minimally invasive nasal brushings. The UMCU Air bank will help to better understand the organ-specific traits of CF disease as for many subjects intestinal organoids have already been collected, and will thus help to validate novel diagnostic approaches, drugs and personalized medicine approaches for CF.

We will use the UMCU Air bank to study patient-specific mechanisms of CFTR dysfunction or other epithelial mechanisms that may contribute to disease. This will include comparative genetic (e.g. DNA and RNA sequencing) and proteomic approaches to identify factors associated with individual epithelial function. Interventions range from pharmacological interventions to genetic modification of cells to demonstrate function of specific CFTR mutations or modifier genes. Interactions between epithelial cells and pathogens or immune cell are studied to define components that contribute to the clinical heterogeneity of CF airway infections and pulmonary dysfunction. Immune cells may also be biobanked when surplus material from diagnostic samples are available.

Lung transplantation

UMC Utrecht Speerpunt: Infection and Immunity

Many patients with chronic pulmonary diseases eventually require lung transplantation. After lung transplantation, these patients have a median life expectancy of ~7 years, and eventually most if not all people suffer from chronic rejection of the lungs. The development of the host-vs-graft immune response remains incompletely understood and difficult to predict, and the targets for rejection remain mostly unidentified.

Healthy donor tissue can be grown from bronchial rings that are left over when donor lungs are matched with the recipient. Antibody responses to donor tissue are localized at the basolateral side of the pulmonary epithelium, where both basal cells are located but also more differentiated cells of this pseudostratified epithelium. Both the humoral and cellular response to the pulmonary epithelium will be mimicked in vitro in a patient-specific manner, and investigated for association with clinical rejections in time to improve diagnostic approaches to early recognize lung rejection.

The proposed cellular models will also be used to search for molecular targets of the host immune response to the donor lung material. Comparative genetic and proteomic approaches will be used to selectively identify donor antigens associated with strong recognition of donor material but not host material by the host immune response. These studies aim to further improve diagnostic and therapeutic strategies to predict and reduce pulmonary transplant rejection in the future.

Respiratory infection

UMC Utrecht Speerpunt: Infection and Immunity

During the first phase of the pandemic caused by NCoV2, it became obvious that the body's response to the viral infection and subsequent damage to the lung differed significantly between patients. Differences in virulence between patients also occur with other infections such as influenza virus or Pseudomonas. By including patients with respiratory infections in this biobank, we create opportunities to study the effects of the infection to airway cells, and to infect the cells in vitro to monitor the response. The effects that are seen in vitro can then be correlated to the clinical parameters measured in the patient during the infection.

2 DOELSTELLING

- 1) Establish a living airway epithelial cell biobank for the in vitro study of disease mechanisms and new diagnostic and therapeutic interventions. Diseases that will be included are:
 - Cystic Fibrosis
 - Lung transplant rejection
 - COPD
 - Lung cancer
 - ILD
 - Respiratory infectious diseases
 - Asthma
 - Non-CF bronchiectasis;
- 2) Establish a living airway epithelial cell biobank for the in vitro study of prediction and treatment of lung transplant rejection;
- 3) To complement the airway epithelial biobank with other tissue types such as fibroblasts or blood cells when possible for studies described under aim 1;
- 4) To complement the living biobank with a dead tissue biobank for studies described under aim 1;
- 5) 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;
- 6) Biobanking of surplus living materials 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 (~30 patient weefsels)

patiënten

Aantal: in principe oneindig maar de eerste 3 jaar wordt al het beschikbaar materiaal verzameld (~100 patient weefsels)

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

Kinderen onder de 16 jaar

D) 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 toepassing richt zich ook specifiek op jonge patiënten (bijv. CF).

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

- Congenitale, familiale en genetische aandoeningen
- Immuunsysteemaandoeningen
ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen

3.2 Specifieke beschrijving van de biobankpopulatie

De biobank wordt opgebouwd met luchtweg restmaterialen die vrijkomen na luchtwegoperaties of onderzoek, uit studies (PRECISION) of uit diagnostische protocollen voor mensen met (verdenking van) luchtwegaandoeningen. Dit zullen bijv. longmaterialen zijn die overblijven na longtransplantatie van patiënten met CF, COPD, ILD of andere longziekten, maar ook nadat een deel van de long wordt verwijderd (bijv. longkanker), wanneer bijvoorbeeld neuspoliepen worden verwijderd of uit vloeistof verkregen via BAL

In de meeste gevallen zullen de restmaterialen direct vrijkomen tijdens de longtransplantatie (bronchiale ringen van donor en patiënt) en direct kunnen worden verwerkt door het laboratorium van Dr. Beekman. Het zal ook voorkomen dat pas materialen beschikbaar komen nadat deze zijn vrijkomen na analyse door de afdeling pathologie. Het afnemen van de restmaterialen zal niet ten koste gaan van de standaard diagnostiek die door de afdeling pathologie wordt uitgevoerd.

Om longafstoting te bestuderen is het nodig om restmaterialen te bestuderen die afkomstig zijn van de donor. Deze komen vrij wanneer de donor long 'passend' wordt gemaakt voor de ontvanger. Dit betreft vooral bronchus ringen en soms meer distaal long parenchym en kunnen direct worden verwerkt door het laboratorium.

Naast restmateriaal wordt er in de biobank materiaal afkomstig van nasale brushings opgeslagen. Een nasale brushing is een minimaal-invasieve procedure die uitgevoerd kan worden zonder verdoving en kan plaatsvinden bij patiënten tijdens bezoek aan de polikliniek, maar ook als een patiënt voor een OK gaat of opgenomen ligt.

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

Ja.

- Divisie Kinderen: Kinderlongziekten en allergologie (Prof. Dr vd Ent)
- Divisie Hart en Long: Longafdeling (Prof. Dr. Heijerman)
- Hubrecht Institute: Dr R Vries/Prof Dr H. Clevers

B) Vindt deze Biobank plaats in overleg met de betrokken divisie/ afdeling?

Ja, alle verschillende partijen voeren geregeld overleg. Dit betreft van het UMCU: de afdeling kinderlongziekten (Dr J.M. Beekman, Prof Dr K. van der Ent); de afdeling hart en longen: transplantatie/afstoting (Dr B. Luijk, Prof. Dr. H. Heijerman) en het Hubrecht Instituut (Dr. R. Vries, Dr. N. Sachs).

3.3 Inclusion criteria

- Iedereen waarvan luchtweg restmateriaal vrijkomt na behandeling, na studiedeelname (PRECISION) of diagnostiek van een luchtwegaandoening of waar een nasale brush voor is afgenomen
- Getekend informed consent

3.4 Exclusion criteria

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 (ongeveer ~130 epitheel materialen) waarna we herevalueren.

METHODEN

3.6 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, in het geval van restmateriaal. Bij nasale brushings zal een minimaal-invasieve procedure uitgevoerd worden, waarbij de onderste neusschelp van de linker/rechter neusgat wordt geborsteld. Dit kan een kortdurend vervelend gevoel aan de onderste neusschelp geven hetgeen niet blijvend is.

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 nasale brushings, lezen van informed consent formulier en nadenken over implicaties van deelname.

Totaal: ~15-30 min.

- Uitvoeren van nasale brushing. Totaal: ~5 min.

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

Nee

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

Geen

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

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 nasale brushings zal minimale schade aangebracht worden aan de onderste neusschelp met minimale risico's voor de proefpersonen. In enkele gevallen is het mogelijk dat sporen van bloed aanwezig zijn op de neusborstels, dit gaat echter niet gepaard met blijvende bloeding.

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?

Nee

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 nasale brushings zijn de risico's minimaal, dit is mede gebaseerd op eerdere ervaringen met nasale brushings die uitgevoerd zijn in het kader van studies (PRECISION). De weefsels zijn wel belangrijk om nieuwe diagnostiek en therapie te ontwikkelen voor toekomstige patiënten, maar geen directe impact voor de patiënt verwacht

I) Aanvullende informatie bij de afname procedure:

Nee

3.7 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. Wanneer een studie met het materiaal van de donor reeds is gestart, wordt deze afgerond.

3.7.1 Specifieke terugtrekkingscriteria (indien van toepassing)

Niet van toepassing

3.8 Bewerken en opslag van biomaterialen

3.8.1 Bewerkingsprocedures biomaterialen

A) Worden cellen geamplificeerd tot onsterfelijke (stam)cellen en cellijnen?¹

Ja, de primaire luchtwegepitheel celkweken kunnen als oneindig worden beschouwd.

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

A)

I) Worden (persoons)gegevens gecodeerd?

Ja, conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra. Codes worden gegenereerd door de biobank.

Indien de (persoons)gegevens worden gecodeerd:

II) Betreft het indirect herleidbare gegevens (bijvoorbeeld codelijsten)

ja

III) Hoe is deze codering opgebouwd?

Conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra, geen herkenbare persoonsgegevens.

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

Medewerkers van de biobank, het is niet nodig heel snel toegang te hebben tot de code.

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

De sleutel wordt bewaard in de biobank conform standaard reglementen i.o.m. Fokke Terpstra

¹ De donor dient hiervoor toestemming te geven.

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

Nee.

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

Conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

Indien de (persoons)gegevens worden gecodeerd:

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

De onderzoeker kan via de biobank de behandelend arts benaderen, maar krijgt geen inzage in tot de persoon herleidbare gegevens. Conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra. Mogelijk is het nodig om in het bevolkingsregister onderzoek te doen naar de juiste persoonsgegevens aangezien het materiaal voor lange termijn bruikbaar is en het terugkoppelen van toevalsbevindingen.

VIII) Waar worden de (persoons)gegevens bewaard?

In de biobank is de codering aanwezig die koppeling mogelijk maakt naar persoonsgegevens. De biobank 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 is beschikbaar via de behandelend arts. Onderzoeksgegevens worden lokaal opgeslagen bij de betreffende onderzoeker, en relevante additionele bevindingen kunnen in een latere fase worden gekoppeld aan de biobank (bijv DNA sequentie analyse) i.o.m. Fokke Terpstra.

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

De persoonsgegevens blijven altijd binnen het UMC Utrecht en de koppeling wordt geregeld door medewerkers van de biobank conform standaard reglementen. Standaard gegevens van het materiaal zoals type ziekte (en genetische mutatie wanneer relevant), leeftijd ten tijde van materiaal verzamelen, geslacht, behandelend arts en/of geassocieerde onderzoeker kunnen breed beschikbaar zijn (conform biobank reglementen). Medische gegevens en onderzoeksgegevens buiten de standaard gegevens kunnen worden gedeeld met samenwerkende partijen in overleg met de behandelend arts of onderzoeker. Het

delen van gegevens waarbij partijen buiten het UMC Utrecht zijn betrokken worden contractueel vastgelegd i.s.m. juridische zaken.

X) Wie is eigenaar van de gegevens?

Het UMC Utrecht is eigenaar van de onderzoeksgegevens. Het delen van gegevens waarbij partijen buiten het UMC Utrecht zijn betrokken worden contractueel vastgelegd i.s.m. juridische zaken. Het eigendom van nieuwe gegevens i.s.m. partijen buiten het UMC Utrecht is variabel. Het kan zijn dat gegevens gegenereerd door partijen buiten het UMC Utrecht volledig eigenaar worden van deze gegevens.

XI) Hoe worden de gegevens beveiligd?

Conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra.

XII) Hoe lang worden de gegevens bewaard?

In principe voor onbepaalde tijd, of totdat een verzoek tot intrekking wordt ontvangen.

B)

I) Hoe wordt het lichaamsmateriaal bewaard?

Gecodeerd, conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

II) Hoe is deze codering opgebouwd?

Niet tot de persoon herleidbaar, conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

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

De medewerkers van de biobank; conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

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

Biobank, conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

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

Nee, niet nodig.

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

Conform standaard reglementen biobank i.o.m. Fokke Terpstra

VII) Wie heeft/hebben toegang tot het materiaal?

Onderzoekers van de afdeling kinderlongziekten (Dr Beekman) leggen de biobank in en hebben toegang tot het materiaal voor de toepassingen hier beschreven. 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?

In principe voor onbepaalde tijd, maar het functioneren van de biobank wordt na drie jaar geëvalueerd.

4 MELDING INCIDENTEN

4.1 Privacy incidenten

De persoon die een (mogelijk) privacy incident waarneemt, dient dit onmiddellijk te melden aan de Centrale Coördinator Informatiebeveiliging, onder vermelding van de volgende gegevens: contactgegevens melder, beschrijving van het incident (inclusief een aanduiding van de impact op de privacy) en de acties die zijn ondernomen om de schade te beperken. Een privacy incident is een inbreuk op de beveiliging dat (mogelijk) leidt tot verlies of onrechtmatige verwerking van persoonsgegevens.

5 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 onderzoeksvorstel 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.

6 ETHISCHE OVERWEGINGEN

6.1 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.

6.2 Werving en toestemming

- Lichaamsmateriaal van patiënten met een luchtwegaandoening:
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 de afdeling kinderlongziekten.

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.

In het geval van het vragen van medewerkers van het UMC Utrecht of restmateriaal van de neusbrush, afgenomen voor de HCW serology (COVID-19) studie, opgenomen mag worden in de biobank: Een van de arts-onderzoekers van de UMC Utrecht AIR bank ontvangt de contactgegevens van alleen die studiedeelnemers die daarvoor toestemming

hebben verleend op het toestemmingsformulier voor de HCW serology studie (hiervoor is een keuzemogelijkheid in het betreffende formulier opgenomen).

Deze contactgegevens worden doorgegeven door de coördinerend onderzoeker van de HCW Serology studie.

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

Nee. Wat medewerkers van het UMC Utrecht betreft zien wij bewust af van het benaderen van medewerkers van de afdeling kinderlongziekten, omdat daar een kans bestaat dat zij een hiërarchisch verschil voelen tot de hoofdonderzoeker van de luchtweg biobank.

Ba. Zo ja, waardoor?

Niet van toepassing

Bb. Waarom wordt lichaamsmateriaal juist bij deze donoren verzameld en hoe worden de belangen van de donoren gewaarborgd?

Door cellen te vermenigvuldigen van restmaterialen en nasale brushings, wordt getracht op een niet of laag belastende manier belangrijk materiaal voor wetenschappelijk onderzoek naar longziekten te gebruiken. De procedures waarborgen de privacy en wensen van de patiënt.

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

Ten minste een dag tot enkele weken

D) Kunnen donoren tijdens deelname aan de biobank opnieuw benaderd worden (bijvoorbeeld voor nader onderzoek of follow-up)?

Ja

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

Ja

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

Ja, contact gegevens worden verstrekt in het informed consent (Dr J. Beekman). Dr Beekman draagt zorg voor communicatie richting Dr Terpstra.

G) Op welke wijze heeft de donor en/of diens vertegenwoordiger kennis genomen van de informatie bedoeld in artikel 4 onder lid h van het Kaderreglement UMC Utrecht?

Dit wordt besproken in de informatiebrief en toestemmingformulier.

H) Op welke wijze kunnen donoren alsnog bezwaar aantekenen 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).

6.3 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.

6.4 Verzet door wilsonbekwame volwassenen (indien van toepassing)

Niet van toepassing

7 ADMINISTRATIEVE ASPECTEN EN PUBLICATIE

7.1 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 gearhiveerd in het biobankdossier door de verantwoordelijke deelbiobank.

7.2 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.

8 REFERENTIES

1. Hackett, N. R. *et al.* The Human Airway Epithelial Basal Cell Transcriptome. *PLoS One*. **6(5)**, e18378 (2011).
2. Supryniewicz, F. A. *et al.* Conditionally reprogrammed cells represent a stem-like state of adult epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **109**, 20035–20040 (2012).
3. Liu, X. *et al.* ROCK inhibitor and feeder cells induce the conditional reprogramming of epithelial cells. *Am. J. Pathol.* **180**, 599–607 (2012).
4. Amatngalim, G.D. *et al.* Basal cells contribute to innate immunity of the airway epithelium through production of the antimicrobial protein RNase 7. *J Immunol* **194**, 3340–3345 (2015)
5. Cutting, G. R. Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **6**, 237–260 (2005).
6. Sosnay, P. R. *et al.* Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* **45**, 1160–1167 (2013).
7. 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).
8. van Meegen, M. A., Terheggen-Lagro, S. W. J., Koymans, K. J., van der Ent, C. K. & Beekman, J. M. Apical CFTR Expression in Human Nasal Epithelium Correlates with Lung Disease in Cystic Fibrosis. *PLoS ONE* **8**, e57617 (2013).
9. Van Goor, F. *et al.* Correction of the F508del-CFTR protein processing defect in vitro by the investigational drug VX-809. *Proc Natl Acad Sci USA* **108**, 18843–18848 (2011).
10. Van Goor, F., Yu, H., Burton, B. & Hoffman, B. J. Effect of ivacaftor on CFTR forms with missense mutations associated with defects in protein processing or function. *J Cyst Fibros* **13**, 29–36 (2014).
11. Ramsey, B. W. *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* **365**, 1663–1672 (2011).
12. 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
13. Devine, M. S. & Garcia, C. K. Genetic interstitial lung disease. *Clin. Chest Med.* **33**, 95–110 (2012).
14. Deutsch, G. H. *et al.* Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* **176**, 1120–1128 (2007).
15. Raghu, G. *et al.* An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* **183**, 788–824 (2011).
16. Murakami, S. *et al.* Prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity (ONO-1301) attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **290**, L59–65 (2006).

17. Inayama, M. *et al.* A novel IkappaB kinase-beta inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* **173**, 1016–1022 (2006).
18. Nicolaou, N. *et al.* Gain of glycosylation in integrin $\alpha 3$ causes lung disease and nephrotic syndrome. *J Clin Invest* **122**, 4375–4387 (2012).