

לימודי אינפורמטיקה ביו־רפואית לסטודנטים לרפואה בפקולטה לרפואה בגליל - מטרות, לקחים ומבט לעתיד

אמיר קופרמן^{2,1}
איתי און¹

¹הפקולטה לרפואה בגליל, אוניברסיטת
בר אילן, צפת
²השירות לקרישת דם והמירפאה
להמטולוגית ילדים, המרכז הרפואי לגליל,
נהריה

תקציר:

ביואינפורמטיקה היא תחום מדעי העוסק בעיבוד אינפורמציה ביולוגית בכלים חישוביים. בשנים האחרונות כלים ביואינפורמטיים החלו לשמש לניתוח מאגרי מידע רפואיים במטרה לשפר את יכולת האבחון והטיפול הרפואי. רפואה מותאמת אישית נשענת על כלים ביואינפורמטיים. למרות הערכות מוקדמות, הביואינפורמטיקה טרם שיתנה את המציאות הקלינית הרווחת, ככלל, ובכיוון רפואה מותאמת אישית, בפרט. אחד ההסברים לכך שהמהפכה הביואינפורמטית טרם מיצתה את מלוא כוחה במציאות הקלינית הוא חוסר הכשרה מספקת של מרבית הרופאים בתחום. משימה זו מוטלת במידה רבה על כתפיהם של רופאי העתיד. כחלק מהחדשנות החינוכית של הפקולטה לרפואה בגליל, היא נטלה על עצמה אתגר זה והחלה בתוכנית חדשנית להוראת ביואינפורמטיקה, בדומה לפקולטות לרפואה מובילות בעולם.

בסקירה זו מובאות דוגמאות לפנייה השונים של הביואינפורמטיקה בסביבה הקלינית. בנוסף מובאים מטרות הקורס, תכניו, לקחים שהצטברו מאז החל ומבט לעתיד.

מילות מפתח:

ביואינפורמטיקה; רפואה מותאמת אישית; אינפורמטיקה רפואית; חינוך רפואי; הפקולטה לרפואה בגליל.
Bioinformatics; Personalized medicine; Medical informatics; Medical education; Faculty of medicine in the Galilee

:KEY WORDS

הקדמה

ביואינפורמטיקה היא תחום דעת מדעי צעיר ששורשיו נעוצים במאה הקודמת. המחקר הביואינפורמטי עוסק בחקר מידע ביולוגי על ידי ארגונו במאגרי מידע דיגיטליים וניתוחו באמצעות כלים חישוביים, והוא משלב בין מידע שנצבר מניסויים ביולוגיים במעבדה לבין כלים מתחום מדעי המחשב, המתמטיקה, הסטטיסטיקה ותורת המידע. התפתחות הביואינפורמטיקה כרוכה באופן היסטורי בהתפתחות המחשוב. מזמן בניית המחשב הראשון ועד היום גדלו יכולות עיבוד המידע בהתמדה, תוך הקטנה פיזית של מימדיו, הגדלת הזיכרון, והזולה מתמדת של מערכות המחשוב. במקביל להתפתחות המחשב, החל להצטבר מידע ביולוגי-מולקולארי. באמצע המאה הקודמת פורסמו לראשונה הרצף בן 56 החומצות האמיניות של האינסולין והרצף בראשון של חומצת גרעין הרנ"א המקודד ל-rNA של אלנין משמרים [1,2]. עם הצטברות המידע של רצפים ביולוגיים, החלו להיווצר גם בסיסי נתונים המוקדשים לכך. בשנת 1967 יצרה מרגרט דייהוף את בסיס הנתונים הביואינפורמטי הראשון לרצפים ביולוגיים, ובמהרה החלו להופיע מאגרי מידע נוספים כמו Genebank לחומצות גרעין ו-Swissprot לחלבונים [3]. כיום, קיימים אלפי מאגרי מידע ביואינפורמטיים שונים. מספרם, וכמות האינפורמציה המאוחסנת בהם עולה בהתמדה משנה לשנה.

הצטברות המידע במאגרים חייבה פיתוח כלים חישוביים שיאפשרו חיפוש, השוואה וניתוח של המידע הרב. ואכן, התפתחות מאגרי המידע לוותה בפיתוח אלגוריתמים ייחודיים שמטרתם היא ניתוח של מידע ביולוגי בגדלים עצומים. האלגוריתם הראשון להשוואה בין רצפים, ויישורם פורסם בשנת 1970 על-ידי Needleman-Wunsch [4]. בעקבותיו פותחו אלגוריתמים ייעודיים

דוגמת שיטת Chou-Fasman ליישור רצפי חלבונים ו-Mfold לחיזוי מבנים שניוניים במולקולות רנ"א [5,6]. עם גדילת בסיסי הנתונים פותח דור חדש של אלגוריתמים שנועד להתמודד עם כמויות אדירות של מידע, למשל FASTA ו-BLAST שנועדו לחיפוש יעיל ומהיר של דמיון בין רצף נתון לרצפים בבסיס הנתונים [7,8]. שיטות חישוביות מתקדמות המבוססות על דגמים סטטיסטיים מורכבים ורשתות נירונים, מאפשרות כיום ניתוח אפקטיבי של כמויות המידע האדירות המאוכסנות במאגרי מידע, וכיום ניתן למצוא מספר רב של אלגוריתמים למטרות שונות. לדוגמה, נציין חיזוי תפקודי בדנ"א ובחלבונים, ניבוי מבנה שניוני ושלישוני של חלבונים, זיהוי אזורי הדדיות בין חלבונים והשוואה בין גנומים שלמים. התפתחותה של המרשתת אפשרה שיתוף מידע בין מעבדות ניסוייות וביואינפורמטיות ללא הגבלה גיאוגרפית, והיווה זרז משמעותי בצמיחתה המהירה של הביואינפורמטיקה.

אבן הדרך האחרונה אותה נזכיר היא אוטומציה ופיתוח טכנולוגיות תפוקה גבוהה (high-throughput) שחדרו למעבדות המחקר [9,10]. ניסויים בתפוקה גבוהה מבוססים על רובוטקה המטפלת במאות דוגמאות ביולוגיות בו זמנית וכוללת מיקרוסקופיה אוטומטית, ריצוף של הדור הבא (next generation sequencing), ניתוח (אנליזה) של דפוסי תעתוק גנים (RNA-seq), זיהוי חלבונים ומטבוליטים באמצעות ספקטרוגרפיית מסות. בניסויים אלו ניתן להבין את השונות המולקולארית הטבעית בין רקמות שונות, ולזהות הבדלים בעלי חשיבות קלינית, לדוגמה בין רקמות נורמאליות ושאתות ממאירות (Malignant tumors). המידע המופק מניסויים אלו מאורגן ונשמר בצורה דיגיטלית במאגרי מידע מחשביים ("ממוחשבים"). ניתוח הנתונים נעשה בכלים חישוביים שמטרתם להשוות ולהצביע על שינויים בין דוגמאות, לאגד אוסף של תצפיות על בסיס קירבה תפקודית (Clustering), או לחפש מתאם בין הנתונים.

במיזם הוא פיתוח כלים חישוביים לזיהוי החיידקים על בסיס רצף הגן המקודד לרנ"א הריבוזומלי 16S, ולמיון שושלתם [15]. בעתיד, ניתוח רצפים ביולוגיים ישפיע על תחומים קליניים נוספים. מאמץ רב מושקע כיום בהבנת הבסיס הגנטי של מחלות מורכבות [16]. לדוגמא, פענוח הבסיס הגנטי לאוטזים ולמחלות נפש. יישום כלים ביואינפורמטיים מתקדמים הוא חלק בלתי נפרד מהמאמץ המורכב לחבר בין הגנוטיפ לפנוטיפ הקליני במקרים אלו.

דגמים מתמטיים ברפואה וחיזוי מהלך מחלה בכלים ביואינפורמטיים

חיזוי מהלך מחלה הוא אתגר חשוב. פיתוח כלים מתמטיים למטרה זו עשוי לאפשר לקלינאי לתכנן את הטיפול הרפואי בצורה מדויקת ומותאמת לחולה. ה-SIR הוא דגם מתמטי פשוט בבריאות הציבור להתפשטות מגפות שפורסם לראשונה כבר בשנת 1927 [17]. גישה מתמטית זו לחקר מחלות מידבקות הגדירה את מושג ה"סף", להבנת מחלות מדבקות. לפי תיאוריה זו, אמת המידה להתפרצות מגפה באוכלוסייה במקרה של החדרת מספר מודבקים היא מספר המועדים לחלות באוכלוסייה, ולא מספר המודבקים. כאשר מספר המועדים נמוך מסף קריטי מסוים, המגפה לא תפרוץ. מימצא זה מהווה את הבסיס לעיקרון חסינות העדר, וכאשר מספר המועדים יורד מתחת לסף הקריטי, המחלה לא תתפשט באוכלוסייה למרות שלא כל האוכלוסייה מחוסנת. בשל העובדה

ניתוח ביואינפורמטי נועד לאפשר דיגום מתמטי של תופעות ביולוגיות, על מנת להבין את החוקיות בתופעה ולחזות התנהגות בעתיד. למרות שבראשיתה התמקדה הביואינפורמטיקה בחקר תופעות ביולוגיות, השפעותיה על הרפואה ניכרות במספר גדל והולך של תחומים. קופות החולים ובתי החולים הבינו את הפוטנציאל הרפואי והעסקי שטמון ביצירת מאגרי מידע גדולים, ואילו מעבדות מחקר באקדמיה ובתעשייה עוסקות בעצימות בפיתוח כלים ביואינפורמטיים שיאפשרו ניצול המידע החבוי במאגרים אלו. לכן, אין ספק כי השפעתה של הביואינפורמטיקה תלך ותגדל בשנים הבאות. בסקירה זו נדגים כיצד ביואינפורמטיקה עשויה להיות משמעותית לרופא-העתיד, ונתאר קורס ייחודי המועבר בפקולטה לרפואה בגליל של אוניברסיטת בר-אילן המיועד להכשיר את רופאי העתיד לעבודה בסביבה ביואינפורמטית.

גנומיקה ורפואה מותאמת אישית

הגנטיקה הקלינית היא התחום הראשון שהושפע בצורה משמעותית ביותר מהתפתחות הביואינפורמטיקה. בעבר, זיהוי של תשנית (Mutation) בגן CFTR הגורמת ללייפת כיסטית (Cystic fibrosis) דרש מאמץ רב ויקר מאוד [11]. עלות ריצוף הגנום הראשון במסגרת מיום הגנום האנושי, שהסתיים בשנת 2003 לאחר כעשור וחצי של מאמץ בינלאומי, מוערכת בכ-2.7 מיליארד דולר [12]. כיום, באמצעות שיטות של ריצוף רב מקבילי, ניתן לרצף גנומים שלמים תוך ימים ספורים, בעלות של כ-5,000 דולר לגנום. ירידה בעלות בחמישה סדרי גודל תוך עשור היא הרבה מעבר לצפוי על פי חוק Moore [13]. האתגר הביואינפורמטי שנגזר מיכולות הריצוף החדשות הוא השוואת הרצף הנבדק מול גנום ייחוס, על מנת לזהות שינויים ברצף. אתגר נוסף הוא לנפות מתוך כלל השינויים הנצפים רב צורניות טבעית באוכלוסייה, במטרה לאתר מוטציות בעלות משמעות קלינית. לבסוף, נדרשים כלים שמטרתם לחזות את המשמעות הקלינית של שינוי גנטי. כלים אלו נדרשים לזהות אזורים פונקציונאליים בגנום כמו אקסונים ורצפי בקרה. שימוש בכלים אלו קיצר את הזמן הדרוש לזיהוי מוטציה בחולה חדש למספר חודשים. כיום ניתן לזהות מוטציות חדשות במהירות ולתת יעון גנטי יעיל המבוסס על ידע מולקולארי.

האונקולוגיה היא התחום הקליני שהושפע בצורה הרבה ביותר מהביואינפורמטיקה. הכלים הגנומיים והביואינפורמטיים מאפשרים כיום ניתוח גנטי של שאותות ממאירות ומציאת השינויים שהתרחשו בשאת (Tumor). אלגוריתמים להשוואת גנומים שלמים אפשרו את התפתחות הרפואה הגנומית (מותאמת אישית), כיוון שהם מאפשרים לזהות את שינויים גנטיים ייחודיים לשאת הממאירה ולהתאים את הטיפול הרפואי לרקע הגנטי של השאת. שילוב של מידע ביולוגי נוסף הכולל את הטרנסקריפטום ואת הפרוטאום של השאת הממאירה, מחייב פיתוח אלגוריתמים לחיפוש זיקה בין סוגי המידע הידע ובין טיפולים יעילים. שילוב זה עשוי לשפר בעתיד את היכולת להתוות תוכנית טיפולים יעילה שתותאם לחולה היחיד.

מיזם המיקרוביום האנושי הוא אחד המיזמים השאפתניים בשנים האחרונות, המחייב ניתוח ביואינפורמטי רגיש של רצפים. בעבודה זו, מאופיינות אוכלוסיות החיידקים בגוף האדם, ומאופיינים יחסי הגומלין בינו לבין המאחסן במצבים ביולוגיים שונים [14]. עד כה התגלה כי הרכב אוכלוסיית החיידקים באזורים שונים בגוף האדם הוא שונה, והרכב אוכלוסיית החיידקים משתנה עם הגדילה ובמצבים פיזיולוגיים וקליניים שונים. ניסויים קליניים וסיפורי-מקרה מדגימים כי באמצעות מניפולציה של המיקרוביום ניתן להעביר תכונות ואף לרפא מחלות. אחד מהאתגרים הגדולים

■ **ביואינפורמטיקה היא תחום מדעי חדש העוסק בארגון מידע ביולוגי בבסיסי מידע, וניתוחם בכלים חישוביים. לביואינפורמטיקה יישומים קליניים בדגש על רפואה מותאמת אישית.**

■ **השפעת הביואינפורמטיקה על טיפול בחולים היא מתונה יחסית, גם בשל שמרנות ופער בידע של הקלינאים בתחום.**

■ **הכשרה ביואינפורמטית לסטודנטים לרפואה היא אתגר חשוב על מנת להכניס לרפואת העתיד. תוכנית הלימודים בפקולטה לרפואה בגליל של אוניברסיטת בר אילן כוללת קורס בביואינפורמטיקה.**

מאפשרים חיזוי של התפתחות מחלות ואיתור דרכי אבחון וטיפול חדשניים. השימוש בהם יהפוך ללא ספק לכלי עזר חשוב בקליניקה ובקביעת מדיניות בבריאות הציבור.

תכנון תרופות באמצעות מחשב

פיתוח תרופות הוא תהליך ארוך ויקר. לכן יש חשיבות רבה לתכנון מדויק ככל האפשר של המולקולה הפעילה על ידי תכנון תרופות באמצעות מחשב [19]. בהיעדר מידע מבני על אופי יחסי הגומלין (אינטראקציה) בין המולקולה הפעילה וחלבון המטרה, ניתן להשתמש בכלים חישוביים על מנת לחזות את אותם היחסים.

מחייבת רענון של נושאי ההוראה המסורתיים בפקולטות לרפואה, והכרה כי רופאי העתיד יפעלו במציאות חישובית-קלינית חדשה. על סמך הנחה זו, הפקולטות לרפואה המובילות בעולם שילבו את לימודי ביואינפורמטיקה כחלק מתוכנית הלימודים, והפקולטה לרפואה בגליל של אוניברסיטת בר אילן הצטרפה למגמה זו.

לימודי אינפורמטיקה ביו-רפואית בפקולטה לרפואה בגליל

מהקמתה בשנת 2011, הגדירה הפקולטה לרפואה בגליל את הצורך להכין את תלמידיה לעבודה בסביבה ביואינפורמטית. למטרה זו, נבנה קורס ייחודי שבו לומדים התלמידים עקרונות שונים ומגוונים של ביואינפורמטיקה. הקורס נועד לחשוף את הסטודנטים להיבטים השונים של הביואינפורמטיקה ולהדגים כיצד ניתן יהיה לנצל כלים אלו בעשייה הקלינית. במהלך הקורס, לומדים התלמידים את עקרונות הביואינפורמטיקה ואת יישומה בעשייה הקלינית בהקשר של גנטיקה קלינית ורפואה מותאמת אישית. התלמידים לומדים בצורה שיטתית כיצד לבנות מאגר מידע וכיצד ניתן לכתוב מידע רפואי ממאגרים דוגמת OMIM, המכיל מידע על מחלות גנטיות, ו-COSMIC, המכיל מידע על תשניות סומאטיות בשאתות ממאירות [27,26].

בנוסף, מוסברים בקורס יישומים קליניים של ביואינפורמטיקה. בתרגיל מסכם מתבקשים התלמידים לבחור שאלה קלינית, לבנות בעצמם מאגר מידע תוך שימוש בתוכנת אפי-אינפו (epi-info) – תוכנה פשוטה שפותחה במרכז למניעת מחלות בארה"ב (CDC) ונועדה לאפשר לעובדי בריאות לאסוף מידע אפידמיולוגי [28]. התלמידים משתמשים במאגר המידע שבנו כדי לחפש מיתאם בין המשתנים שנמדדו. התרגיל מאפשר לתלמידים התנסות ישירה בכלי ביואינפורמטי. הקורס מרוכז על ידי חוקר ורופא-חוקר, בעלי רקע ביואינפורמטי המביאים היבטים ודגשים שונים לקורס. השילוב בין השניים יוצר קורס ייחודי וחדשני בתוכנית הלימודים. אנו רואים חשיבות רבה להכנת רופאי העתיד לעבודה בסביבה ביואינפורמטית, כיוון שזו תהפך למרכזית בעבודה הקלינית. כבר היום ניתן לראות מעבר של כלים חישוביים ממעבדת המחקר לעשייה הקלינית. יחד עם זאת, כיוון ששילוב הביואינפורמטיקה הוא ראשוני, קיימת בעיה אמיתית בהדגמת היישום הקליני של השיטות. יתר על כן, רובם הגדול של הרופאים הוותיקים אינו בקיא בנושא, ואף נרתע ממנו. נוצר מצב חדש שבו התלמידים מגיעים לבתי החולים עם ידע רב יותר בנושא מאשר מוריהם. עם זאת, כבר היום ניתן למצוא במערכת הבריאות רופאים בעלי ידע ביואינפורמטי, ומספרם גדל והולך בהתמדה.

במהלך ארבע שנים קיבל הקורס תגובות מעורבות במשובי הסטודנטים. מחד גיסא, התלמידים מכירים ביכולתה של הביואינפורמטיקה לשנות את פני רפואת העתיד, ומאידך גיסא, בהיעדר דוגמאות קליניות לחיקוי, מתקשים הסטודנטים למקם את הנושא בתוך לימודיהם. על מנת להתגבר על כך, נעשה מאמץ לאיתור קלינאים שיציגו בעצמם כיצד הם מיישמים כלים ביואינפורמטיים. חיבור זה בין התיאוריה לעשייה בשטח מקל על התלמידים להתחבר לנושא ולהבין כי הם נציגיו של דור חדש, שעם השתלבותו במערכת הבריאות, ישתמש בכלים ביואינפורמטיים.

לסיכום

הלקחים שנלמדו מהוראת אינפורמטיקה ביו-רפואית לתלמידי רפואה נוגעים לשלושה תחומים עיקריים:

במקרים אחרים קיים מידע מבני על החלבון, אך לא ברור מיהו האזור הפעיל שעליו פועלת התרופה. במקרים אלו ניתן להשתמש בדיגום דינמי-מולקולארי. בשיטה זו, ניתן לזהות אזורים פעילים שהם דינמיים יותר בהשוואה לאזורים מבניים בחלבון, ולחזות את אזור המטרה שאליו מכוונת התרופה. כאשר קיים מידע מבני על יחסי הגומלין בין החלבון והתרופה, ניתן להפעיל כלים ביואינפורמטיים, על מנת לתכנן נגזרות של המולקולה הפעילה בעלות יכולת קישור טובה יותר או סגולית (ספציפית) יותר לחלבון המטרה. התרופה הראשונה שתוכננה במלואה על ידי שימוש בגישה ביואינפורמטית היא דרוזולומיד, תרופה נוגדת ברקית (Glaucoma), הפועלת כמעכב של האנזים קרבניק אנהידראזה [20]. גליוק היא תרופה נוספת שתכננה נסמך על כלים מחשביים; תרופה זו פועלת כנגד החלבון המאוחה bcr-abl המאפיין ליקמיות אשר נגרמות כתוצאה מכרומוזום פילדלפיה [21]. אסטרטגיית תכנון התרופות בכלים ממוחשבים תימשך, ועלייה בכוחם של הכלים לחזות בצורה טובה את יעילותה וסגוליותה של תרופה, תאפשר לייעל את תהליך הפיתוח של תרופות ובעקבות זאת להפחית את עלותן.

מערכות מומחה

אבחון קליני מבוסס על קבלת החלטות מבוססות ידע, זיכרון, ויכולת אבחנה אנליטית. פיתוח מערכות עזר רפואיות מחשבויות היו מטרה מראשית ימי המחשוב, כיוון שיכולת אגירת המידע של מערכות אלו גדול יותר ממוח האדם. עם זאת, נקודת התורפה של מערכות מחשביות נעוץ כיום ביכולתו של המשתמש לכרות מהם את המידע הרלוונטי. יישום טכנולוגיות של בינה מלאכותית יאפשר בעתיד אינטגרציה טובה בין הרופא האנושי והמכונה. המערכת המתקדמת ביותר כיום היא מחשב העל ווטסון שפותח בחברת IBM. את פרסומו הציבורי קנה ווטסון בניצחון בחידון הטריוויה האמריקאי ג'פרדי. ווטסון חובר למאגרי מידע רפואיים והוכיח את יכולתו כמערכת עזר יעילה באבחון רפואי, כאשר הבדיקה הגופנית מבוצעת על ידי הרופא [22].

למערכת המחשבית יכולת לסרוק מאגרי מידע נוגעים לעניין, לזהות מתאמים חדשים בין מדדים ולזהות מקרים לא טיפוסיים של מחלות ולבסוף, להציע אבחנה מبدלת. לכן, שילוב מערכות מחשביות יכול לייעל ולשפר את עבודת האבחון הקליני ואת תוכנית הטיפול. מערכת מומחה טובה תצטרך לשלב מרכיבים ביואינפורמטיים שיאפשרו השוואת מקרה נתון למקרים דומים על בסיס מיתאם (קורלציה) עם מדדים פיזיקאליים ומעבדתיים. על מנת לכתוב אלגוריתמים יעילים ומדויקים למערכות מומחה, קלינאים בעלי התמצאות חישובית יידרשו לעבוד כתף אל כתף עם מומחים במדעי המחשב.

השפעת הביואינפורמטיקה על העשייה הקלינית - חזון מול מציאות

למרות הערכות מוקדמות, הפוטנציאל האדיר של המחקר הביואינפורמטי טרם שינה באופן גורף את המציאות הקלינית [23]. הציפיות הגדולות ביותר היו שרפואה גנומית מותאמת אישית תחולל מהפך בטיפול בחולי סרטן. ניתנו מספר הסברים לפער בין הציפיות מהרפואה הגנומית לבין המציאות. אחד מהם הוא היעדר הוכחה חותכת לשיפור תוצאות הטיפול בעקבות הבדיקה [24]. הסבר אחר הוא איטיות תהליך ההטמעה והקבלה בקרב קהיליית הקלינאים [25]. מנקודה זו, יוצאת הקריאה לחינוך רפואי החושף את תלמידי הרפואה לשיטות חישוביות. מטרה זו

להסקת מסקנות במאגרי מידע גדולים (כדוגמת קופות-החולים בישראל), כך הנושא התקבל כנוגע לעניין לימודי הרפואה. מהשאלות שנשאלו במהלך הקורס, ניתן להסיק כי חלק מהסטודנטים מגלים עניין לנסות לשלב בעתיד כלים חישוביים בטיפול בחולים.

לאינפורמטיקה הביורפואית ככלי עזר לקלינאי יש עתיד גדול. חשיפת הסטודנטים לרפואה לעולם החישובי ברפואה כבר בשלב מוקדם בתהליך הכשרתם, עשויה לקדם מהפיכה זו.

שלמי תודות: למיכאל ויינגרטן, ולאנתוני לודר מהפקולטה לרפואה בגליל, אוניברסיטת בר אילן, על תמיכתם המתמשכת בקורס אינפורמטיקה בירפואית; לנעמי דיקמן על ארגון משובי התלמידים; ולכל המורים והמדריכים בקורס על ההשקעה והחדשנות בהעברת הקורס.

מחבר מכותב: איתי און

הפקולטה לרפואה בגליל, צפת, אוניברסיטת בר-אילן
טלפון: 072-2644983
פקס: 072-2644983
דוא"ל: Itay.Onn@biu.ac.il

- ראשית, עדיין לא ברור מהו העיתוי הטוב ביותר בתוכנית הלימודים להעברת הקורס. כיום מועבר הקורס בתחילת התוכנית בזמן שהתלמידים חסרי רקע קליני וטרם נחשפו לכלים הקליניים השמרניים. לכן קשה לתלמידים להבין את התועלת האדירה הטמונה בשילוב כלים חישוביים. מחד גיסא, הקניית כלים אלו בשלב מוקדם של הכשרתם מאפשרת לתלמידים לנצל אותם כבר במהלך הלימודים, ולהטמיעם כחלק מהחשיבה הקלינית שהם מקבלים; מאידך גיסא, בסוף לימודיהם, הסטודנטים בשלים יותר מבחינת הידע הרפואי לנצל את הכלים בצורה טובה. מניסיוננו, אסטרטגיה נכונה צריכה לכלול לימוד מוקדם של הכלים הביורפואיים, ושימוש מעשי בהם בקורסים אחרים, לדוגמה גנטיקה ואונקולוגיה.
- שנית, הכנסת קלינאים כמורים ומדריכים בקורס ביורפואטיקה הכרחי לקבלת הנושא כנוגע לעניין בעיני התלמידים, קרוב לוודאי עקב תפיסת המורה כדמות לחיקוי.
- ולסיום, ככל שרוב השימוש בדוגמאות קליניות ליישום כלים חישוביים, כדוגמת אונקולוגיה מותאמת אישית, דגמים מתמטיים לחיזוי התפרצות מגפות וכלים אינפורמטיים

ביבליוגרפיה

1. Sanger F & Thompson EO, The amino-acid sequence in the glycy chain of insulin. I. The identification of lower peptides from partial hydrolysates. The Biochemical Journal, 1953;53:353-66. PubMed PMID: 13032078. Pubmed Central PMCID: 1198157.
2. Holley RW, Apgar J, Everett GA & al, Structure of a Ribonucleic Acid. Science, 1965;147(3664):1462-5. PubMed PMID: 14263761.
3. Strasser BJ, Collecting, comparing, and computing sequences: the making of Margaret O. Dayhoff's Atlas of Protein Sequence and Structure, 1954-1965. Journal of the history of biology. Winter, 2010;43:623-60. PubMed PMID: 20665074.
4. Needleman SB & Wunsch CD, A general method applicable to the search for similarities in the amino acid sequence of two proteins. Journal of Molecular Biology, 1970;48:443-53. PubMed PMID: 5420325.
5. Chou PY & Fasman GD, Prediction of protein conformation. Biochemistry, 1974; 13:222-45. PubMed PMID: 4358940.
6. Zuker M, Mfold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. Nucleic acids research. 2003 Jul 1;31(13):3406-15. PubMed PMID: 12824337. Pubmed Central PMCID: 169194.
7. Altschul SF, Gish W, Miller W & al, Basic local alignment search tool. Journal of Molecular Biology, 1990;215:403-10. PubMed PMID: 2231712.
8. Lipman DJ & Pearson WR, Rapid and sensitive protein similarity searches. Science, 1985;227:1435-41. PubMed PMID: 2983426.
9. Altaf-Ul-Amin M, Afendi FM, Kiboi SK & Kanaya S, Systems biology in the context of big data and networks. BioMed Research International, 2014;2014:428570. PubMed PMID: 24982882. Pubmed Central PMCID: 4058291.
10. Mardis ER, A decade's perspective on DNA sequencing technology. Nature, 2011;470(7333):198-203. PubMed PMID: 21307932.
11. Lemna WK, Feldman GL, Kerem B & al, Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. The New England Journal of Medicine, 1990;322: 291-6. PubMed PMID: 2296270.
12. Schmutz J, Wheeler J, Grimwood J & al, Quality assessment of the human genome sequence. Nature, 2004;429(6990):365-8. PubMed PMID: 15164052.
13. Sarda S & Hannenhalli S, Next-generation sequencing and epigenomics research: a hammer in search of nails. Genomics & Informatics, 2014;12:2-11. PubMed PMID: 24748856. Pubmed Central PMCID: 3990762.
14. Human Microbiome Project C, Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature, 2012;486:207-14. PubMed PMID: 22699609. Pubmed Central PMCID: 3564958.
15. Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working G, Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. PloS One, 2012;7:e39315. PubMed PMID: 22720093. Pubmed Central PMCID: 3374619.
16. Ritchie MD, Holzinger ER, Li R & al, Methods of integrating data to uncover genotype-phenotype interactions. Nature Reviews Genetics, 2011;16:85-97. PubMed PMID: 25582081.
17. Kermack W, A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics Proceedings of the Royal Society of London, 1927;115:700-21.
18. Tickotsky N & Moskovitz M, Renal Agensis in Kallmann Syndrome: A Network Approach. Annals of Human Genetics, 2014. PubMed PMID: 25227403.
19. Veselovsky AV & Ivanov AS, Strategy of computer-aided drug design. Current Drug Targets Infectious Disorders, 2003;3:33-40. PubMed PMID: 12570731.
20. Pfeiffer N, Dorzolamide: development and clinical application of a topical carbonic anhydrase inhibitor. Survey of Ophthalmology, 1997;42:137-51. PubMed PMID: 9381367.
21. Goldman JM & Melo JV, Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. The New England Journal of Medicine, 2003;349: 1451-64. PubMed PMID: 14534339.
22. Lee H, Paging Dr. Watson: IBM's Watson supercomputer now being

- used in healthcare. *Journal of AHIMA / American Health Information Management Association*, 2014;85:44-7; quiz 8. PubMed PMID: 24938035.
23. *Collins FS & McKusick VA*, Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA*, 2001;285:540-4. PubMed PMID: 11176855.
24. *Khoury MJ*, Dealing with the evidence dilemma in genomics and personalized medicine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2010;87: 635-8. PubMed PMID: 20485318.
25. *Korf BR, Berry AB, Limson M & al*, Framework for development of physician competencies in genomic medicine: report of the Competencies Working Group of the Inter-Society Coordinating Committee for Physician Education in Genomics. *Genetics in medicine: official Journal of the American College of Medical Genetics*, 2014;16:804-9. PubMed PMID: 24763287
26. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {date}. World Wide Web URL: <http://omim.org>.
27. *Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P & al*, COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Research*, 2015;43 (Database issue):D805-11. PubMed PMID: 25355519.
28. *Dean AG, Dean JA, Burton AH & Dicker RC*, Epi Info: a general-purpose microcomputer program for public health information systems. *American Journal of Preventive Medicine*, 1991;7:178-82. PubMed PMID: 1657068.