

Strokovni članek ■

Farmakogenomika in informacijski izzivi

Pharmacogenomics and informatical challenges

Polonca Ferk, Branimir Leskošek

Izvleček. Farmakogenomika je interdisciplinarno področje, ki združuje znanja farmakologije in genomike. Njen osnovni namen je opredeliti, kako in v kolikšni meri posameznikov edinstven genetski zapis določa farmakološki odgovor na specifično zdravilo in terapijo. Z namenom odkriti klinično uporabne povezave med genetskim zapisom in farmakološkim odgovorom je potrebno iz različnih virov pridobiti in analizirati velike količine podatkov, pri čemer je ključna uporaba ustreznih informacijskih orodij. V prispevku je opisan farmakogenomski primer iz klinične prakse ter v nadaljevanju sodobni izzivi informatike v farmakogenomiki.

Abstract. Pharmacogenomics is an interdisciplinary field which merges knowledge from pharmacology and genomics. Its basic aim is to find out how the unique genotype of an individual determines specific pharmacological responses. To be able to discover clinically relevant associations between the specific genotype and pharmacological response, huge amounts of data should be collected from different sources and further analyzed which is possible only by using suitable and effective informatics tools. In the paper a clinically relevant pharmacogenomic example is first presented and then contemporary informatics challenges are described.

■ **Infor Med Slov:** 2008; 13(1): 33-40

Instituciji avtorjev: Katedra za farmakologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru (PF), Inštitut za biomedicinsko informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani (BL).

Kontaktna oseba: Polonca Ferk, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor. email: polonca.ferk@guest.arnes.si.

Uvod

Farmakogenomika in njen pomen

Farmakogenomika je interdisciplinarno področje, ki združuje znanja farmakologije in genomike. Njen osnovni namen je opredeliti, kako in v kolikšni meri posameznikov edinstven genetski zapis določa farmakološki odgovor na specifično zdravilo in terapijo. Končni cilj je optimizacija in individualna prilagoditev že prve terapije (izbira zdravila, odmerka, režima odmerjanja; *angl. gene-dependent dosing*), vse v smislu:

- večje učinkovitosti,
- večje varnosti,
- zmanjšanja neželenih stranskih učinkov terapije (kar je še posebej pomembno pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko območje),
- posledično pa tudi v smislu boljšega sodelovanja bolnika v procesu zdravljenja,
- ter nenazadnje, v smislu racionalizacije terapije s farmakoekonomskega vidika (zmanjšanje stroškov zdravljenja).

Farmakogenomika in genetska raznolikost med posamezniki

Osnovo razvoja farmakogenomike predstavlja genetska raznolikost med posamezniki, v glavnem polimorfizmi posameznih nukleotidov (*angl. single-nucleotide polymorphisms – SNPs*) ter mikrosatelitski polimorfizmi (kratke tandemske ponovitve DNA). Med genetskimi polimorfizmi je potrebno prepoznati tiste, ki so informativni za napoved izida zdravljenja z izbranim zdravilom.

Informativni genetski polimorfizmi se intenzivno iščejo na različnih farmakodinamičnih in farmakokinetičnih nivojih: v genih za presnovne encime, za tarčne molekule za zdravila (receptorje, encime, ionske kanale, prenašalne molekule), ...

Farmakogenomske raziskave

Dva osnovna pristopa v farmakogenomskih raziskavah sta:

- pristop “od genotipa k fenotipu”, pri katerem najprej identificiramo tarčne gene (preiskovanje genomskih podatkovnih baz, uporaba metod primerjalne genomike), poiščemo genetske polimorfizme v teh genih (z uporabo *high-throughput* eksperimentalnih metod), nato pa zberemo in s specifično genetsko različico povežemo fenotipske (molekularne, celične, klinične) podatke.
- pristop “od fenotipa h genotipu”, kjer najprej poiščemo značilne, merljive in klinično uporabne razlike v fenotipskih značilnostih med posamezniki (npr. časovni potek koncentracij zdravila v plazmi po aplikaciji določenega odmerka), v drugem koraku pa poiščemo gene in genotipe za pojasnitev fenotipske raznolikosti (uporaba živalskih modelov, metod primerjalne genomike, mikromrež cDNA, literaturnih in DNA-podatkovnih baz).

V obeh primerih je potrebno potrditi klinični pomen ugotovljene povezave med specifičnima genotipom in fenotipom.

Cilj farmakogenomskih raziskav je uvedba molekularno-genetskega testiranja informativnih in za specifično terapevtsko indikacijo validiranih genetskih polimorfizmov v klinično prakso.

Farmakogenomika v klinični praksi – primer

Farmakogenomska odkritja se postopoma in v vedno večji meri vključujejo v klinično prakso, in sicer v smislu:

- izbire primernega zdravljenja
- napovedi poteka bolezni (prognoze),

- (zgodnje) diagnostike,
- napovedovanja tveganja oz. nagnjenosti za razvoj bolezni.

Kot primer navajamo povezavo med genetskimi različicami visoko polimorfne gena *CYP2D6*, ki nosi zapis za enega izmed najpomembnejših jetrnih oksidativnih encimov iz družine citokromov P450, in uporabo tamoksifena v preventivi oz. zdravljenju podtipa raka dojke s prekomerno izraženim estrogenskim receptorjem (ER+). Genotip *CYP2D9* se je namreč izkazal za neodvisen napovedni dejavnik kliničnega izida zdravljenja zgodnjega raka dojke postmenopavzalnih bolnic s tamoksifenom.¹

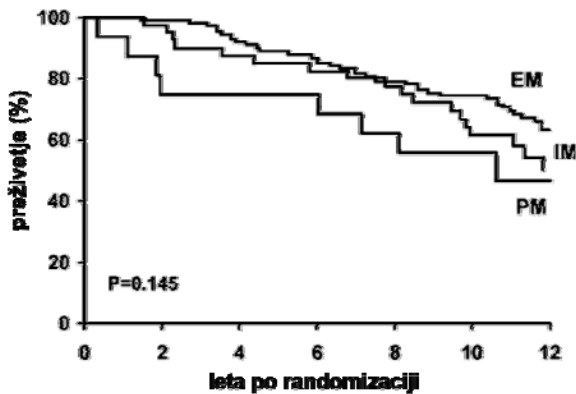
Za gen *CYP2D6* je doslej znanih več kot 63 alelnih različic, ki kodirajo funkcionalno različen encim, z večjo oz. manjšo presnovno aktivnostjo. Stopnja aktivnosti encima *CYP2D6* ima velik vpliv na plazemske koncentracije in s tem na učinke zdravil, ki se presnavljajo preko tega encima. Približno četrtnina zdravil, ki je danes na tržišču, se presnavlja s pomočjo encima *CYP2D6*, npr. številni blokatorji beta, antipsihotiki, antidepresivi, antiaritmiki, varfarin.² Pri tamoksifenu, ki je farmakološko neaktiven (t.i. predzdravilo), pa izkoriščamo njegovo presnovo pod vplivom encima *CYP2D6* za pretvorbo v farmakološko aktivne presnovke (zlasti endoksifen). Slednji z vezavo na estrogenske receptorje delujejo kot anti-estrogeni in zavirajo celično proliferacijo. Hitrost presnavljanja tamoksifena pri posamezni bolnici je odvisna od stopnje presnovne aktivnosti izooblike encima *CYP2D6*, na slednjo pa vplivajo zlasti genetski polimorfizmi v genu *CYP2D6* ter sočasno jemanje drugih zdravil, ki so induktorji oz. inhibitorji encima *CYP2D6*. Najpogostejši med aleli *CYP2D6*, ki vodijo v odsotnost encimske aktivnosti, je alel *CYP2D6*4*, prisoten pri približno eni petini belcev. Posledica različne aktivnosti encima *CYP2D6* in s tem hitrosti presnove tamoksifena so različni fenotipi, ki zelo dobro korelirajo s kliničnim izidom in prognozo pri terapiji raka dojke s tamoksifenom.¹

- Počasni metabolizatorji (PM – *angl. poor metabolizers*) tamoksifen presnavljajo počasi in imajo posledično nizke plazemske koncentracije endoksifena, na terapijo s tamoksifenom pa se ne odzovejo zadostno in imajo slabšo prognozo (čas do ponovnega pojava bolezni je krajši, preživetje slabše), zato je pri njih potrebno razmisliti o alternativni terapiji.
- Srednje hitri metabolizatorji (IM – *angl. intermediate metabolizers*)
- Hitri metabolizatorji (EM – *angl. extensive metabolizers*) presnavljajo tamoksifen hitro in tako dosegajo visoke koncentracije endoksifena v plazmi. Posledično je njihov odziv na terapijo s tamoksifenom hiter in učinkovit, prognoza pa boljša.

Leta 2006 je ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA – *angl. food and drug administration*) odobrila enostaven molekularno genetski test, s katerim še pred začetkom zdravljenja bolnic z ER+ rakom dojke določimo genotip *CYP2D6* in na osnovi tega predvidimo odziv posamezne bolnice na terapijo s tamoksifenom.

Tabela 1 Farmakogenomika tamoksifena v zvezi z encimom *CYP2D6*.

fenotip	genetska različica <i>CYP2D6</i>	plazemske koncentracije endoksifena
PM	prisotna 2 alela <i>CYP2D6*4</i>	nizke
IM	prisoten 1 alel <i>CYP2D6*4</i>	srednje
EM	odsotnost <i>CYP2D6*4</i>	visoke



Slika 1 Preživetje (v %) po zdravljenju s tamoksifenom glede na metabolni status bolnic (PM, IM, EM), določen z genotipom CYP2D6.¹

Povezovanje farmakogenomike in informatike

S farmakogenomskimi raziskavami pridobivamo ogromno količino genetskih, kliničnih in farmakoloških podatkov. Učinkovito in urejeno shranjevanje ter prikaz podatkov v podatkovnih zbirkah, iskanje informacij, priprava podatkov za nadaljnjo obdelavo in analizo ter odkrivanje novih povezav in znanj so možni le z razvojem in uporabo učinkovitih informacijskih in programskih orodij. Potreba po urejenih podatkovnih bazah se je povečala po razkritju zaporedja nukleotidov, odkritju genov in začetku opredeljevanju funkcionalnih vidikov posameznih genetskih elementov v človeškem genomu v okviru projekta "Človeški genom" (*angl. Human Genome Project*). Lažji dostop do teh informacij in njihovo uporabo pri raziskovalnem delu je omogočil zlasti NCBI (*angl. National Center for Biotechnology Information*) z razvojem podatkovnih baz z zbranimi kratkimi opisnimi informacijami (ter povezavami do drugih podatkovnih virov), dostopnimi na svetovnem spletu, npr. *GenBank DNA sequence database*, dbSNP, GEO, OMIM (*angl. Online Mendelian Inheritance in Man*).

Specifična genetska različica lahko ima prevladujoč vpliv na posameznikov odziv na terapijo, največkrat pa je farmakološki odgovor določen poligeno (s kombinacijo vseh posameznikovih informativnih genetskih polimorfizmov), ob součinkovanju drugih dejavnikov (starost, spol, funkcionalnost notranjih organov, sočasna terapija in interakcije z drugimi zdravili, narava bolezni, splošno zdravstveno stanje, način prehranjevanja, telesna aktivnost).

V primerih multifaktorsko določenega farmakološkega odgovora se posebej izrazito pokaže potreba po informacijskem sistemu, v katerem bi bili relevantni genetski podatki zbrani in korelirani s kliničnimi podatki. Tak sistem bi na osnovi enostavnega predhodnega genetskega testiranja nudil pomoč pri izbiri za posameznika ustrezne in optimalne terapije, vključno s predlogi za morebiti ustrenejšo alternativno terapijo. Za nekatere konkretne klinične primere so že postavljeni matematični algoritmi, ki z zelo veliko verjetnostjo napovejo odgovor bolnika na specifično terapijo.

Informacijski izzivi v farmakogenomiki

Urejeno zbiranje in vrednotenje podatkov je pomembno tudi za spremljanje dejanske uspešnosti (na osnovi bioloških označevalcev) individualno prilagojene terapije. Primer v Sloveniji je spremljanje uspešnosti zdravljenja s transtuzumabom (Herceptin®, Roche), ki je monoklonsko protitelo za usmerjeno zdravljenje bolnic z metastatsko obliko raka dojke v primerih, ko tumorji čezmerno izražajo humani receptor za endotelijski rastni dejavnik (HER2) oz. imajo povečano število kopij gena HER2.³

Farmakogenomika je relativno nova veda, s še veliko raziskovalnimi priložnostmi in bioinformacijskimi izzivi. Slednje lahko znotraj farmakogenomike razdelimo na več področij:⁴

1. prikaz raznolikosti farmakogenomskih podatkov
2. razvoj standardov za izmenjavo podatkov
3. združevanje podatkov iz različnih virov
4. odkrivanje znanja iz literature
5. povezava med prostorskimi strukturami in genetsko raznolikostjo
6. uporaba primerjalne genomike
7. upravljanje z laboratorijskimi podatki
8. zaščita zaupnosti in zasebnosti osebnih kliničnih podatkov

Prikaz raznolikosti farmakogenomskih podatkov

Začetni izziv farmakogenomike je izdelava ustreznega informacijskega podatkovnega modela, ki bi omogočal enostavno shranjevanje in prikaz podatkov. Glede na različna področja, s katerimi se farmakogenomika povezuje, so podatki zelo raznovrstni:

- a) Genomski podatki (sekvence DNA). Obstaja večje število standardov za zapis genomskih podatkov kot je npr. BIOML (*angl. Biopolymer Markup Language*) ali pa standardi, ki jih predlagata zbirki *Genbank* in *Human Genome Database*. Obstaja več brskalnikov po človeškem genomu, ki omogočajo različen pogled na gensko strukturo: <http://genome.ucsc.edu/>, <http://www.ensembl.org/>, <http://vega.sanger.ac.uk/>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>, <http://pipeline.lbl.gov>
- b) Molekularni in celični podatki (encimska kinetika, mikromreže cDNA). Težko jih je opisati enoumno in hkrati primerno za

računalniško obdelavo, zato so standardi za opis takšnih podatkov še posebej potrebni.

- c) Klinični podatki. S stališča farmakogenomike je najpomembnejša povezava genomskih in molekularno-celičnih podatkov s kliničnimi. Obstaja več različnih standardov za opis kliničnih podatkov. V evropskem in tudi svetovnem merilu prevladujeta standard za klasifikacijo bolezni Mednarodna klasifikacija bolezni (MKB) in terminološki standard SNOMED (*angl. Systematized Nomenclature of Medicine*), pri katerem je najbolj razširjen SNOMED-CT (*angl. Clinical Terms*). MKB obstaja v več revizijah in je preveden tudi v slovenščino.⁵ SNOMED-CT⁶ vsebuje preko 300.000 izrazov (med drugim je možna enoumna povezava z MKB).

Vse tri predstavljene vrste podatkov poskuša povezati farmakogenomska zbirka znanja PharmGKB,^{7,8}

Razvoj standardov za izmenjavo podatkov

Standarde za izmenjavo biomedicinskih podatkov lahko razdelimo na:

- slovarje izrazov, ki omogočajo strukturirani opis prostega besedila bibliografskih enot ali kliničnih podatkov. Veliko slovarjev je bilo vzpostavljenih v okviru projekta UMLS (*angl. Unified Medical Language System*)⁹ v ameriški državni medicinski knjižnici (NLM – National Library of Medicine). Kot primer opisa bibliografskih enot navajamo podatkovno zbirko Medline¹⁰ kjer so vsakemu povzetku dodane ključne besede iz slovarja MeSH (*angl. Medical Subject Headings*),¹¹ ki je preveden tudi v slovenščino.¹² Za opis kliničnih podatkov pa poleg že omenjenega terminološkega slovarja SNOMED-CT obstaja še cela množica posebnih slovarjev, ki jih lahko uporabljamo pri farmakogenomiki kot so npr: imena genov pri človeku, imena zdravil in zdravilnih učinkovin, oznake za stranske učinke zdravil.¹¹

- Druga veja so tehnični standardi, kjer je zaradi razumljivosti in enostavnosti najbolj priljubljen standard XML (*angl. eXtensible Markup Language* – razširjeni označevalni jezik), ki omogoča izdelavo lastnih označevalnih jezikov.¹³ Zaželeno je, da podatki zapisani v XML obliki vključujejo tudi semantično razlago vsebine. V ta namen obstajajo različni načini preverjanja veljavnosti s shemami. Najbolj znana shema je shema XML, ki jo razvija konzorcij W3C, obstaja pa še več drugih.¹³

Združevanje podatkov iz različnih virov

Iskanje po različnih podatkovnih zbirkah je sestavni del raziskovanja tudi v farmakogenomiki. Npr. za iskanje tridimenzionalne strukture proteina moramo združiti podatke iz vsaj treh različnih genetskih podatkovnih zbirk kot so GenBank, dbSNP, in OMIM ter iz literature. Za pridobivanje informacij o delovanju in medsebojnem učinkovanju zdravil moramo raziskovati po različnih, večinoma za javnost zaprtih zbirkah. Najlažje si pri organizaciji informacij pomagamo tako, da izdelamo svojo podatkovno zbirko, ki vsebuje zelene podatke iz različnih virov. Pri tem se moramo zavedati, da takšno združevanje v začetni fazi in tudi dolgoročno zahteva veliko človeških in finančnih virov, saj je potrebno izdelati in stalno vzdrževati vmesnike, ki podatke iz originalnih virov pretvarjajo v našo obliko. Morda je prihodnost v izdelavi javno dostopnih spletnih vmesnikov, ki za posamezno iskalno zahtevo preiščejo več virov in vrnejo rezultat v poenoteni obliki.

Odkrivanje znanja iz literature

Najbolj zanimiva bibliografska podatkovna zbirka za odkrivanje znanja je Medline/PubMed,¹⁰ v kateri obstaja skoraj 20 milijonov zapisov o biomedicinskih publikacijah. Kot smo že omenjali je pridobivanje informacij iz pisanih člankov enostavno za človeškega bralca, veliko težje pa za računalnike. Po drugi strani pa lahko računalniki veliko hitreje pregledajo veliko količino besedila

kot ljudje. Avtomatizacija iskanja informacij s tehnikami procesiranja naravnega jezika (*NLP – Natural Language Processing*) iz literature je bistveni del sistemov za odkrivanja znanja, ki se najbolj uporabljajo predvsem na področju genetike. Sistemi za odkrivanje znanja se lahko uporabljajo za odkrivanje novih povezav, npr. če poznamo dve različni povezavi s skupnim imenovalcem (*če je koncept X povezan s konceptom Y in hkrati koncept Z povezan s konceptom Y, potem lahko sledi, da je koncept X povezan s konceptom Z*) ali za izbiro ožje skupine podatkov iz velike množice (npr. podatki o izražanju mRNA pri mikromrežah). Sistem lahko uporabljamo tudi za zožanje ali odkrivanje novih potencialno zanimivih raziskovalnih področij. Tudi v Sloveniji smo z javno dostopnim sistemom Bitola¹⁴ razvitim na Inštitutu za biomedicinsko informatiko v samem vrhu omenjenih raziskav.

Upravljanje z laboratorijskimi podatki

Kot je pronicljivemu bralcu verjetno znano, so dobri eksperimentalni podatki, prav tako kot teoretični, ključni za uspešno raziskovalno delo in jih ne smemo zanemarjati. Še vedno velja pregovor, da slabi vhodni podatki ne morejo dati dobrih rezultatov (*angl. garbage in garbage out*). Podobno velja tudi v farmakogenomiki, kjer je samo dober oz. odličen laboratorijski informacijski sistem lahko osnova za dobre teoretične rezultate. Dober informacijski sistem lahko definiramo kot zanesljiv, varen (tako s stališča zaščite podatkov kot s stališča nepooblaščenih vpogledov v podatke), povezljiv in vedno dostopen sistem, ki ima vse dele in postopke tudi ustrezno dokumentirane.

Zaščita zaupnosti in zasebnosti osebnih kliničnih podatkov

Uporaba informacijske tehnologije v farmakogenomiki omogoča lažjo in hitrejšo obdelavo podatkov, hkrati pa je njihova morebitna zloraba lažja. Zelo pomembno je, da se pred vsako objavo npr. na spletu zakrijejo vsi osebni podatki oz. se javno objavlja samo razosebljene podatke.

Seveda je istočasno potrebno ustrezno zaščititi informacijski sistem, v katerem so shranjeni vsi podatki, in sicer tako z informacijskimi kot tudi s fizičnimi ukrepi. Za varovanje podatkov priporočamo uporabo pravil (certificiranje je zelo drago), skladnih s priporočili za upravljanje z informacijsko varnostjo glede na družino standardov ISO27000.¹⁵

Razprava

Terapevtski pristop prihodnosti je nedvomno v optimalni obravnavi vsakega posameznega bolnika na osnovah njegovih individualnih specifičnih lastnosti, med njimi tudi na osnovi specifičnega genetskega zapisa. Tako uporaba farmakogenomskih znanj za prilagajanje terapije obeta spremembe v smislu prehoda iz izdelave in uporabe zdravil za množično in splošno uporabo v zdravila za individualno terapijo. Kljub nedvomnim koristim takega pristopa za zdravje bolnika ter konkretnim primerom, kjer je učinkovitost farmakogenomskega pristopa jasno dokazana, pa nekateri dejavniki zavirajo oz. omejujejo hitrejši in obsežnejši prehod farmakogenomskih znanj v klinično prakso:

- obstoječe doktrine na principu "trial-and-error" ter zadržki zdravnikov do sprejemanja novih tehnologij in smernic zdravljenja
- farmacevtska industrija (k posamezniku usmerjeno zdravljenje pomeni manjši trg za posamezno zdravilo)
- farmakogenomski podatki so problematični s stališča zavarovalnic in zdravstvenih sistemov, ki bi jih utegnili zanimati posameznikovo tveganje za razvoj posameznih bolezni in farmakološkega odziva na specifično terapijo. Kako torej zagotoviti informacijsko varnost in opredeliti etična merila?

Izzivi za prihodnost

Hitro uvajanje izsledkov farmakogenomskih raziskav v klinično prakso lahko učinkovito doprinese k dvigu vseh vidikov kakovosti zdravljenja in preventive (strokovni, ekonomski in družbeni vidik). Navajamo nekaj možnih izzivov za prihodnost:

- Prenos farmakogenomskih znanj v klinično prakso hitreje ter v čim večji meri tudi v slovenskem prostoru. Razvoj smernic za razvoj, uporabo in posredovanje farmakogenomskih podatkov.
- Za "reorganiziranje" mišljenja zlasti izkušenih zdravnikov, ki že vrsto let zdravijo po obstoječih doktrinah "trial-and-error", bodo potrebni zelo prepričljivi dokazi o smiselnosti prilagajanja terapije na osnovi posameznikovega genetskega profila s terapevtskega in farmakoekonomskega vidika.
- Izboljšati izobraženost (skupaj z uvedbo v izobraževalni proces na fakultetah) zdravnikov in drugih zdravstvenih delavcev s področja farmakogenomike, farmakokinetike in farmakodinamike, zlasti s klinično aplikativnega vidika, da se novih znanj ne bomo bali in zaradi nevednosti zavirali napredka, ki bi ga ta znanja prinesla v klinično obravnavo bolnikov.
- Genetski zapis posameznika bo del zdravstvene dokumentacije oz. elektronskega zdravstvenega zapisa. Pojavlja se vprašanje, v kakšni obliki naj bo shranjen, na kakšen način naj bo dostopen (s certifikatom na osebni izkaznici oz. kartici zdravstvenega zavarovanja), kdo in kdaj naj ima dostop do njega?
- Prenos farmakogenomskih podatkov v povzetke temeljnih značilnosti zdravila (SmPC - angl. *Summary of Product Characteristics*) ter v navodila za uporabo zdravil.
- Za uspeh farmakogenomike tudi v Sloveniji je potrebno čim prej sprejetje ustreznih

informacijskih standardov na državnem nivoju (uskklajenih z EU), na področju molekularne biologije, še bolj pa na področju zbiranja kliničnih podatkov. Nekatere aktivnosti v smislu podpore strategiji eZdravje2010 se na Ministrstvu za zdravje že dogajajo, bi jih pa bilo potrebno pospešiti in to najprej na področjih, kjer vlada veliko soglasje, kot je npr. pri uporabi standarda SNOMED-CT za klinične izraze v kliničnih informacijskih sistemih.

Literatura

- Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al.: The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101(1): 113-121.
- Goetz MP, Kamal A, Ames MM: Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83(1): 160-166.
- Leskošek B: A clinical research information system: An example of prospective observational study in oncology. *Proceedings of the American medical informatics association AMIA*, sprejeto v objavo 2008.
- Altman RB, Klein TE: Challenges for biomedical informatics and pharmacogenomics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42:113-133.
- Mednarodna klasifikacija bolezni, 10. revizija. Ljubljana 2005: IVZ.
- SNOMED-CT - Wikipedia Web Page. http://en.wikipedia.org/wiki/SNOMED_CT, 16.06.2008.
- Altman RB: PharmGKB: a logical home for knowledge relating genotype to drug response phenotype. *Nat Genet* 2007; 39(4): 426.
- PharmGKB Web Page. <http://pharmgkb.org>, 16.06.2008.
- Unified Medical Language System (UMLS) Web Page. <http://www.nlm.nih.gov/research/umls/umlsmain.html>, 16.06.2008.
- Medline/PubMed Web Page. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, 16.06.2008.
- Medical Subject Headings (MeSH) Web Page. <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, 16.06.2008.
- MeSH v slovenščini, interno gradivo. Inštitut za biomedicinsko informatiko Ljubljana, 2007.
- Specifikacija za XML - Wikipedia Web Page. <http://en.wikipedia.org/wiki/XML>, 16.06.2008
- Hristovski D, Peterlin B: BITOLA - Biomedical Discovery Support System. <http://www.mf.uni-lj.si/bitola>, 16.06.2008
- Družina standardov ISO27000 - Wikipedia Web Page. http://en.wikipedia.org/wiki/ISO/IEC_27000-series, 16.06.2008.