

KSGD News Forum

Korean Society for Genetic Diagnostics

Vol.03 / August, 2018

대한진단유전학회 뉴스포럼 | 발행인 김종원 | 편집위원장 고대현 | 편집위원 박혜원 최규태 최종문 | 편집 (주) 트리니티컴즈

Focus on

마이크로바이옴 연구의 현재

박수제 (제주대학교 생물학과)

정기칼럼

체성유전자 변이(somatic variant) 확인을 위한 혈액암 패널의 검증 가이드라인

김혜진 (명지병원 진단검사의학과)

NGS 시대의 암 유전 상담

김지은 (순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과)

Technology Trend

차세대 염기서열 분석 기반 혈액암 패널 및 분석 소프트웨어 개발

혈액암 진단용 NGS 패널 HEMEaccuTest™ 와 분석 소프트웨어 NGeneAnalySys™ 사용 경험

이준형 (화순전남대학교병원 진단검사의학과)

신의료정보

Notable Research

0.000017%안에 담긴 성별 전환 스위치

최규태 (충남대학교병원 진단검사의학과)

학회뉴스



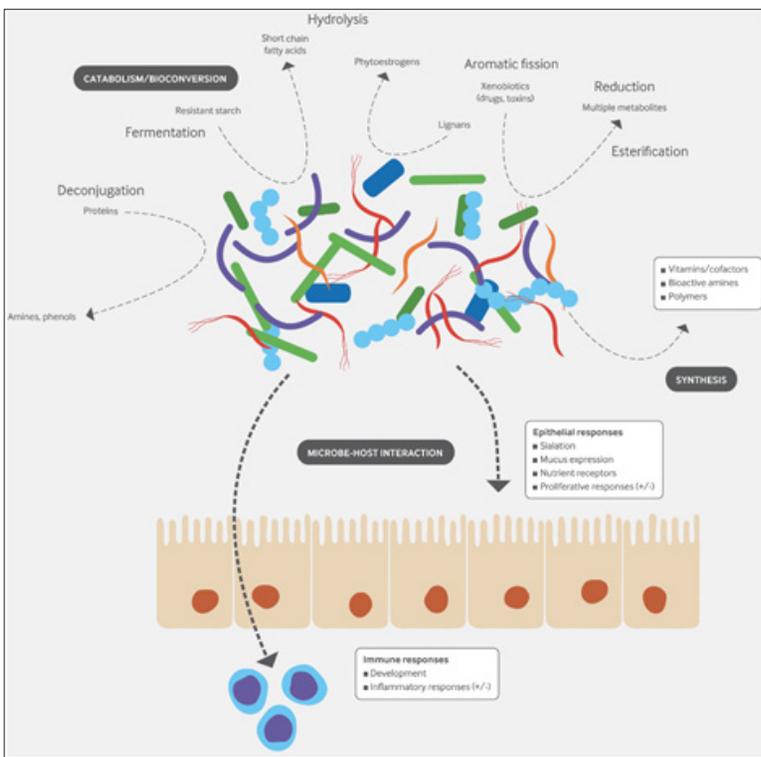
마이크로바이옴 연구의 현재

박수제 (제주대학교 생물학과)

지구 상의 가장 많은 생물량을 차지하는 미생물은 지구 생태계의 주요 구성원이다. 인류가 미생물을 인지한 이후, 매우 밀접한 관계가 확인되고 있다. 인류 역사에 기록된 최악의 범유행 질병인 흑사병을 포함하여, 현재 사스(SARS), 독감(influenza virus) 등 미생물의 역할은 단순히 생태계 내의 '물질순환'의 역할에서 벗어나 인류 경제, 산업 그리고 과학사에 큰 영향력을 행사하고 있다.

현재 미생물 연구는 단순히 개별 미생물에 대한 생리 생화학적 범위에서 벗어나, 온전히 미생물 전체, 미생물군 (microbiota)에 대한 이해도를 높이려 하고 있다.^[1] 이러한 연구는, 초기의 염기서열 분석인 생거법(Frederick Sanger)를 시작으로, 차세대 염기서열 분석기법(Next-Generation Sequencing, NGS)의 발명으로 현재에 빅데이터 기반 연구에 이르고 있다.^[2] 이러한 NGS기법을 통하여 인류는 미국 중심의 Human microbiome project (HMP)와 유럽 중심의 Metagenomics of the human intestinal tract (MetaHIT)를 수행하였고, 인간의 필수 장기 혹은 제2의 유전체로서, 당뇨, 비만, 자폐증 등과 미생물군의 연관성에 대한 중요 정보를 제공하고 있다.^[3] 또한, 이들 연구를 바탕으로 과학수사에 새롭게 적용하고 있다.^[4]

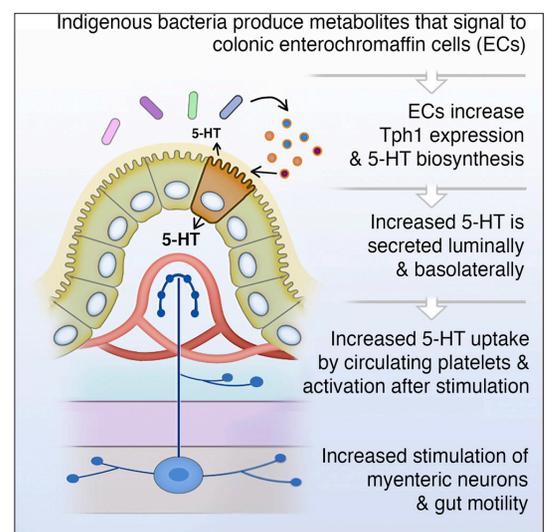
현재 마이크로바이옴(microbiome) 연구에 사용되는 두 용어인, microbiota와 microbiome은 서로 교차되어 사용되고 있다. 다만, 본 글에서는 마이크로바이옴(microbiome)은 microbiota가 지닌 유전체 정보를 포함하는 것으로 보다 넓은 범위를 포함하는 것으로 하고자 한다.^[5]



Reproduced from Young et al (2017)^[13]

게다가 최근 연구결과에 따르면 미생물 특히 장내 미생물은 우울증이나 자폐증과 같은 정신질환에도 영향을 미치는 것으로 확인되고 있다. 미생물의 주요 대사 결과물이 신경세포에도 영향을 미치는 brain-microbiome-gut axis(뇌-미생물-장 축) 이론까지, 미생물은 장과 뇌의 주요 매개체의 역할까지 수행하고 있다.^[10] 물론 이런 연구에 있어서도 논란의 대상에 있기도 한다. 이는 실험대상에 대한 연구 결과에 의한 것으로 판단되고 있으나, 인간의 정신과 미생물 간의 상호작용에 대한 심도 있는 연구는 주요 후속 과제라 할 수 있다.^[11] 주요 연구결과를 통하여, 인간에 존재하는 미생물의 수는 100조로 추정되어 인간 세포의 2배 이상 그리고 그 유전자 수는 100배 이상으로 알려져 왔으나, 최근 연구 결과에 따르면 인간 세포와 비슷한 수치를 보이고 있다.^[12] 그럼에도 불구하고 앞서 언급한 것처럼 이처럼 인간에게 있어 미생물은 기생을 넘어서는 서로 떨어질 수 없는 주요 상호작용 관계를 지니고 있다. 물론 우리 몸 내부(장기, 혈관) 등에서는 이러한 미생물이 발견되어서는 안 되는 역설적인 부분도 존재한다.

일반적으로 다수 연구를 통하여 발표되는 주요 미생물에 대한 정보는 미생물이 지닌 16S ribosomal RNA 유전자, 즉 하나의 유전자에 대한 대용량 분석을 통하여 그들의 군집 구조가 밝혀져 있다. 하지만, 이들 정보는 사실 '존재 여부'로 단순한 정보를 제공한다고 할 수 있다. 이러한 이유로, 특정 미생물의 역할이 연구결과에 따라서 서로 다른 정보를 제공하기도 한다.^[6] 이처럼 핵심적 역할을 수행하는 것으로 예측되는 미생물은, 배양을 통하여 그들의 생리 화학적 특성에 대한 연구가 보다 절실한 이유이기도 하다. 다만, 주요 미생물의 분리 및 배양은 매우 어려운 연구임이 분명하다. 이를 극복하기 위하여, 메타게놈(metagenome)이라는 다수의 미생물의 유전체를 배양을 통하지 않고 그들의 전체 유전자 정보를 온전히 분석하는 그들의 특성 연구(metabolic potential analysis)가 중요하다고 할 수 있다. 이런 접근을 통하여 우리는 '존재 여부'에서 벗어나, '주요 역할'의 정보를 확인할 수 있을 것이다. 질환을 지닌 환자의 장내에서 특정된 SCFA (short chain fatty acid)의 변화 양상을 관찰하여, 주요 미생물의 역할을 규명하거나, microbiota 연구를 통하여 주요 미생물을 특정하여 그 미생물을 분리, 배양 및 생리 생화학적 연구를 통하여 장내 환경에서 그 역할을 규명할 수도 있다.^[8, 9]



Reproduced from Yano et al (2015)^[10]

지구 상(sphere)의 주요 지배자로서, 미생물은 인류의 삶과 그 역할에 깊숙이 관여하고 있으며, 동시에 공동 진화를 통하여 서로 간의 공생관계를 넘어서고 있다. 인류의 질병과 미생물의 관계는 코흐의 법칙이 복잡한 상호작용을 바탕으로 한 미생물 생태계가 존재하고 이들을 이해하는 연구로 그 패러다임이 급격히 변화하고 있다. 개별의 미생물 연구가 아닌 미생물군과 그들이 지닌 유전체 정보 더 나아가 대사적 특성(metabolomics analysis) 연구를 통하여 인류의 건강한 삶을 지속적으로 영위할 수 있는 기회를 얻을 수 있을 것이다.

[참고문헌]

1. Ursell, L.K., Haiser, H.J., Van Treuren, W., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., Dorrestein, P.C., Turnbaugh, P.J., and Knight, R. (2014). The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 146, 1470-1476.
2. Ursell, L.K., Metcalf, J.L., Parfrey, L.W., and Knight, R. (2012). Defining the human microbiome. *Nutr Rev* 70 Suppl 1, S38-44.
3. Cho, I., and Blaser, M.J. (2012). The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 13, 260-270.
4. Hampton-Marcell, J.T., Lopez, J.V., and Gilbert, J.A. (2017). The human microbiome: an emerging tool in forensics. *Microb Biotechnol* 10, 228-230.
5. de Vos, W.M., and Nieuwdorp, M. (2013). Genomics: A gut prediction. *Nature* 498, 48-49.
6. Kang, D.W., Park, J.G., Ilhan, Z.E., Wallstrom, G., Labaer, J., Adams, J.B., and Krajmalnik-Brown, R. (2013). Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS One* 8, e68322.
7. Michail, S., Lin, M., Frey, M.R., Fanter, R., Paliy, O., Hilbush, B., and Reo, N.V. (2015). Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol* 91, 1-9.
8. Tyson, G.W., and Banfield, J.F. (2005). Cultivating the uncultivated: a community genomics perspective. *Trends Microbiol* 13, 411-415.
9. Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K., and Ohno, H. (2013). Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 504, 446-450.
10. Yano, J.M., Yu, K., Donaldson, G.P., Shastri, G.G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C.R., Ismagilov, R.F., Mazmanian, S.K., and Hsiao, E.Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell* 161, 264-276.
11. Kleiman, S.C., Bulik-Sullivan, E.C., Glenn, E.M., Zerwas, S.C., Huh, E.Y., Tsilimigras, M.C., Fodor, A.A., Bulik, C.M., and Carroll, I.M. (2017). The Gut-Brain Axis in Healthy Females: Lack of Significant Association between Microbial Composition and Diversity with Psychiatric Measures. *PLoS One* 12, e0170208.
12. Sender, R., Fuchs, S., and Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol* 14, e1002533.
13. Young, V.B. (2017). The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ* 356, j831.

체성유전자 변이(somatic variant) 확인을 위한 혈액암 패널의 검증 가이드라인

김혜진 (명지병원 진단검사의학과)

최근 차세대 염기서열 분석(Next-Generation Sequencing; NGS) 기술이 발전함에 따라 다양한 암종과 관련한 somatic variants에 대한 mutational profiles이 밝혀지고 있으며 진단, 예후, 그리고 치료에 적극적으로 활용되고 있습니다. 특히, 혈액암과 관련한 targeted gene panel의 임상 검사실 도입에 대한 요청이 여러 기관에서 이뤄지고 있고, 이미 패널을 만들어 검사를 하고 있거나 계획 중에 있습니다. 하지만, 대부분의 기관에서는 NGS 검사법 자체에 대한 어려움과 동시에 까다로운 검증 과정에서부터 많은 장애물에 부딪히게 됩니다. 또한, 기존에 발표되었던 2017년 CAP/AMP 가이드라인¹⁾ 등의 해외 가이드라인을 참고로 할 수 있으나 국내 검사실에 모두 적용하기에는 현실적으로 어려움이 따르므로 좀 더 실제적으로 적용할 수 있는 검증 방법을 모색할 필요가 있습니다.

먼저 패널을 직접 디자인하는 경우 도입 목적에 따라 임상과의 합의를 통해 임상적으로 유의미한 유전자 및 확인하고자 하는 유전자 부위(target region)가 패널에 포함되어야 하며, 반드시 해당 유전자 부위 특성을 파악하여야 합니다. 이는 데이터 분석도구의 결정에도 영향을 미치며 분석 후 여러 여러 사항에 대한 원인 파악에 도움을 줄 수 있습니다. 검증을 위한 샘플의 선정은 실제 패널에서 확인하고자 하는 검체의 종류와 변이의 타입을 포함해야 합니다.

다음으로 검증 과정은 크게 STEP1/STEP2로 나누어 설명할 수 있는데, 각 검증 단계에서는 크게 4가지 검증 항목(정확도에 해당하는 PPA(positive percentage agreement)/PPV(positive predictive value), 정밀도에 해당하는 repeatability/reproducibility, 분석적 민감도를 확인하기 위한 LoD (limits of detection) 및 보고 가능 범위/참고 범위)을 확인할 수 있어야 합니다. 또한 위 항목들은 각각의 유전자 변이 종류에 따라 검증되어야 합니다.

구체적으로 STEP1 검증은 본격적인 검증을 시작하기 전의 Optimization 단계, 즉 위 4가지 검증 항목들에 대해 최소한의 샘플로 전 과정을 미리 검증하면서 문제점을 확인하기 위한 파일럿 테스트 단계입니다. 이 과정에서 variant allele frequency (VAF) 및 minimum & mean depth of coverage에 대한 최소기준 설정이 필요합니다. 혈액암 진단을 목적으로 하는 패널에서 이들 각각에 대한 최소기준은 5%, 250 reads, 500 reads를 만족해야 합니다. 검체는 각 기관에서 패널에 해당하는 유전자 부위와 관련된 Sanger Sequencing을 실시한 양성 혈액암 환자 샘플이 가장 적합합니다. 그러나 현실적으로 샘플 수집의 한계 및 기존의 Sanger Sequencing 데이터로 NGS 패널에서의 target regions을 모두 커버하지 못한다는 한계점 등으로 인해, NA12878과 같은 표준 물질(Reference material, RM), 한 샘플에 여러 개의 양성 환자 샘플을 섞음, 또는 역시 한 샘플에 패널의 여러 유전자 부위에 일정한 VAF를 가진 다양한 변이의

종류가 포함되어 있는 Commercial Positive Control 등을 적절히 이용하여 검증에 필요한 샘플 수 및 run 수를 줄일 수 있을 것입니다. STEP1 검증과정에는 3개의 different run을 시행할 수 있는 샘플 수인 최소 20개의 샘플로 위의 검증 항목에 대해 확인하고, 기존의 검사법과 비교하여 95% 이상의 일치율을 보일 때 다음 단계인 STEP2 검증과정을 진행하게 됩니다.

STEP2 검증에서는 STEP1 검증에서 확인된 각각의 기준에 대한 최소기준 만족 여부를 59개 이상의 샘플 검증과정에 적용하여 분석할 수 있습니다. 검증 전체 과정에서 정밀도를 확인하기 위해서는 변이 별로 최소 3개 이상의 샘플을 가지고 intra-run, inter-run 모두 3번 반복 측정(triplication)하고, LoD 설정에 있어서 각 변이에 따라 역시 최소 3검체 이상을 가지고 RM 등의 물질로 희석하여 여러 단계의 allele frequency(%)를 inter-run에서 triplication하여 확인해야 합니다. Commercial panel을 사용하는 경우, 해당 패널이 제시하는 분석적 특성을 확인하는 절차, 즉 verification으로 STEP2 검증과정을 생략하고, 정해진 분석적 특성들의 기준을 만족하고 기존 검사 결과와 일치율을 확인하여 해당 패널 검사를 관련 환자에게 시행할 수 있습니다. 이후 환자 검사 진행 중 검증과정(ongoing validation)이 필요한데 이는 양성 변이 환자 검체를 이용하여 대체검사로 확인검사(confirmatory test)하는 절차를 거치며 그중 일부는 proficiency test로 진행하는 것입니다.

데이터 분석 파이프라인은 앞서 설명한 전체 검증과정에 포함되어 있으며, read alignment, variant calling, variant annotation and reporting, generation of quality control (QC) matrices가 이에 해당됩니다. 서로 다른 두 개 이상의 데이터 분석 파이프라인을 통해 분석을 권장하며 변이 종류에 따라 다른 분석 도구를 적용하여 비교해 볼 수 있습니다. 또한, 검사실에서는 QC metrics에 대한 최소기준을 가지고 있어야 하며, 전 검증과정에서 최소기준을 만족해야 합니다. 빠르게 변화하고 있는 NGS 기술을 통하여 복잡한 검사 과정과 광범위한 제반 사항들에 대한 높은 장벽이 어느 정도 해결되고 검증과정 또한 조금 더 단순하게 바뀌지 않을까 기대합니다. 다만, NGS를 다양한 암종에 확대하여 적용하는 과정에서 생산되는 수많은 데이터들에서 발생할 변이 해석에 관련한 여러 이슈들 및 추가 확인 검사의 필요성 등에 대한 합의가 필요할 것으로 생각됩니다.

[참고문헌]

1. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, Temple-Smolkin RL, Voelkerding KV, Nikiforova MN. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn. 2017 May;19(3):341-365.

NGS 시대의 암 유전 상담

제가 유방암이 생길 확률이 얼마나 될까요?

김지은 (순천향대학교 부속 서울병원 진단검사의학과)

유전성 유방암 또는 난소암 (이외 관련 암)은 예방적 목적의 난소 절제술, 유방 절제술 또는 추가적 검진 등의 관리가 가능한 암으로 알려져 있습니다. 특히 유전성 암에 대한 유전자 검사가 NGS 기술로 가능해지면서 관련된 BRCA1 및 BRCA2를 포함한 다수의 유전자가 한 번에 비교적 빠른 시간 내에 분석되어 그 결과가 환자들에게 제공되고 있으며 해당 변이에 대한 선별적 가족 검사도 시행되고 있습니다. BRCA1 및 BRCA2 음성인 유전성 유방암 또는 난소암 환자에서 기타 암 발생 고위험 유전자에 대한 추가 분석을 시행하면 5-15% 정도 돌연변이(병적인 변이, likely pathogenic or pathogenic variant)으로 알려져 있으며 패널에 따라 다수의 변이가 검출되기도 합니다. 저희 병원에서 유전상담 클리닉을 연지도 어느덧 1년을 향해 달려가고 있습니다. 주 1회 한 타임으로 운영하며 대부분 협진을 통하거나 환자가 당일 예약하여 방문하고 있습니다. 상담 대상 유전자는 제한이 없으며 의무기록과 데이터로만 접했던 환자분들께 직접 분석한 결과를 설명드리는 것에 매우 보람을 느끼고 있습니다. 하지만 간혹 당혹스러울 때도 있고, 특히나 돌연변이 결과를 받아들이기 어려워하는 환자분들께 조금이나마 걱정을 덜어드리고 싶은 마음이 생기는 것은 어쩔 수 없는 것 같습니다. 특히 발병하진 않았지만 예방적 목적으로 가족 검사를 시행했는데 해당 돌연변이가 양성인 케이스에선 어떤 상담을 해주어야 할까요? BRCA1 또는 BRCA2 가 아닌 유전자에서 돌연변이가 나온 환자는 어떤 대답을 해줘야 할까요?

유방암 및 난소암 환자를 대상으로 25개의 관련 유전자를 포함한 NGS 패널을 시행하여 축적된 데이터(약 95,000명)로 발표된 연구에 의하면, 검사에서 돌연변이가 검출되고 암 발생과 관련성이 높은 것으로 알려진 유전자는 유방암의 경우 ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2, PTEN, 및 TP53 의 8개 유전자, 난소암의 경우 ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, STK11, RAD51C, 및 RAD51D의 11개 유전자로 각각 보고하고 있습니다.^[1] 따라서 패널 결과를 설명드릴 때에 좀 더 근거를 가지고 분명하게 설명을 드릴 수 있을 것 같습니다.

위의 결과를 상담하다 보면 당연히 암 발생 가능성에 대해서 질문을 받을 수밖에 없습니다. 많은 후향적 연구 데이터들은 OR (Odds Ratio) 라는 개념을 발표하는데 환자분께 알기 쉽게 전달할 필요가 있습니다. 예를 들어, TP53 돌연변이가 검출되었으며 OR (95% CI) 값이 5.37 (2.78-10.4)로 추정되는 경우라 하면 유병률(prevalence)이 0.7%인 유방암의 경우 (2016년 1월 기준 대한민국 10만 명당 여성 유방암의 유병률은 약 700 명으로 알려져 있습니다) 다음과 같이 대답할 수 있습니다.

- 1) 환자분은 일반 사람들에 비해 5.37배 정도 더 유방암이 발생할 수 있습니다.
- 2) 일반 사람들이 약 0.7% 확률로 유방암이 발생하는 데 비해, 당신은 약 4% 확률로 유방암이 발생할 수 있습니다.

바람직한 유전상담은 유전자에 대한 지식뿐만 아니라 공감 능력 그리고 적절한 치료 계획을 제시할 수 있는가 등의 많은 요소를 필요로 합니다. 특히 결과를 어려워하고 두려워하는 환자에게 근거 중심의 친절한 설명이야말로 제일 위안이 되지 않을까 생각합니다. 그리고 교과서와 논문에서 보던 데이터를 이해하기 쉽도록 설명하는 것이 제일 어려운 일이기도 합니다. 하지만 이런 노력이야말로 환자의 걱정을 덜어드릴 수 있는 의사의 몫이 아닐까 생각합니다.

[참고문헌]

1. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman AR, Hall MJ. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. JCO Precis Oncol (2017) 1-12.

차세대 염기서열 분석 기반 혈액암 패널 및 분석 소프트웨어 개발

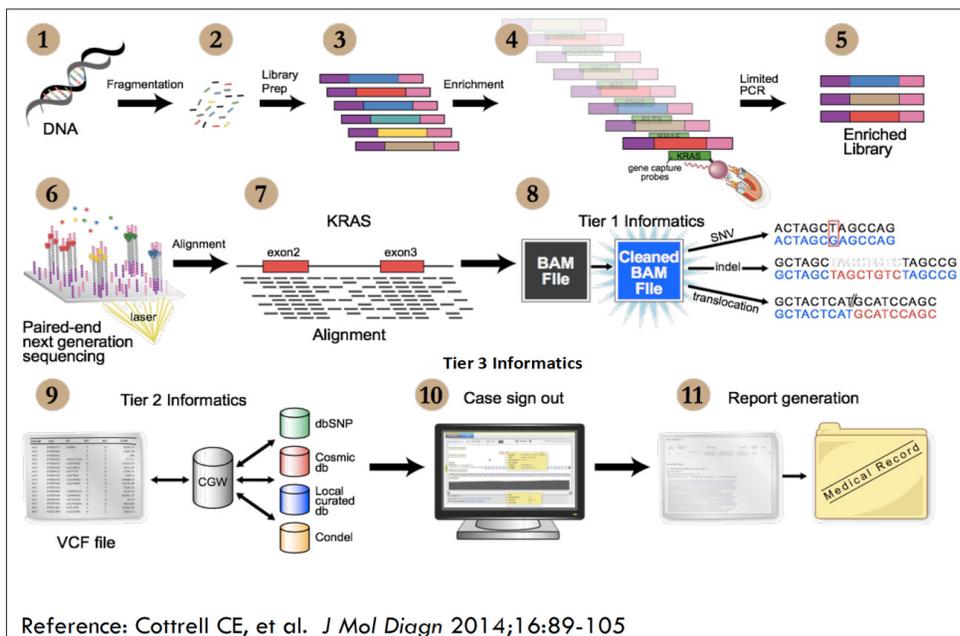
차세대 염기서열 분석(NGS) 기술의 발전

차세대 염기서열 분석(Next Generation Sequencing, 이하 NGS) 기술이 소개된 이후 유전학을 비롯한 거의 모든 분자생물학 분야에서 활발히 사용되고 있다. 의학 분야에서도 NGS 기술을 이용해 질병을 진단하고자 하는 노력이 끊임없이 진행되어 왔으며, 2013년 미국 FDA에서 일루미나사의 MiSeqDx를 최초의 의료용 NGS 장비로 승인한 이래로 현재는 가장 혁신적인 유전자 검사용 의료기술로 자리를 잡아가고 있다. NGS 기술은 기존의 기술과 달리 동시에 수많은 유전자를 정확하게 검사할 수 있는 탁월한 장점을 가지고 있는 대신, 수많은 유전자 마커의 유효성과 안전성을 입증하기 위한 기준 및 방법의 마련이 쉽지 않았다. 이를 위해 정부와 학계를 중심으로 NGS 검사를 위한 가이드라인을 마련하기 위한 노력이 진행되어 왔으며, 최근 NGS 검사를 위한 여러 가지 가이드라인이 마련되어 발표되고 있다. NGS 기반의 유전자 검사는 크게 세 가지

요소로 구성된다.^[1] 첫번째 요소는 분석대상 유전자 영역만을 골라내어 NGS 장비에서 분석이 가능한 형태로 가공해주는 시약이다.

[그림 1. ①~⑤] 두 번째 요소는 실제 염기서열의 해독이 진행되는 NGS 장비이다. [그림 1. ⑥] 마지막 요소는 NGS 장비로부터 생산된 디지털 데이터를 분석하여 유전변이를 찾아주는 알고리즘으로, 생물정보학 분석 파이프라인(bioinformatics pipeline)이다.

[그림 1. ⑦~⑩] 국내에서는 2017년 3월 보건복지부 고시를 통해 NGS를 이용한 유전자 검사에 의료보험수가를 지급하기로 하였으며, 지난 한 해 동안 50여 개의 의료기관이 NGS 실시기관으로 등록하여 유전자 검사를 수행하거나 준비하고 있다. 이와 같이 NGS 기반 유전자 검사는 앞으로 지속적으로 증가할 것으로 예측된다.



[그림 1] NGS 기술을 이용한 유전자 검사의 흐름도 (Cottrell CE, 2014)

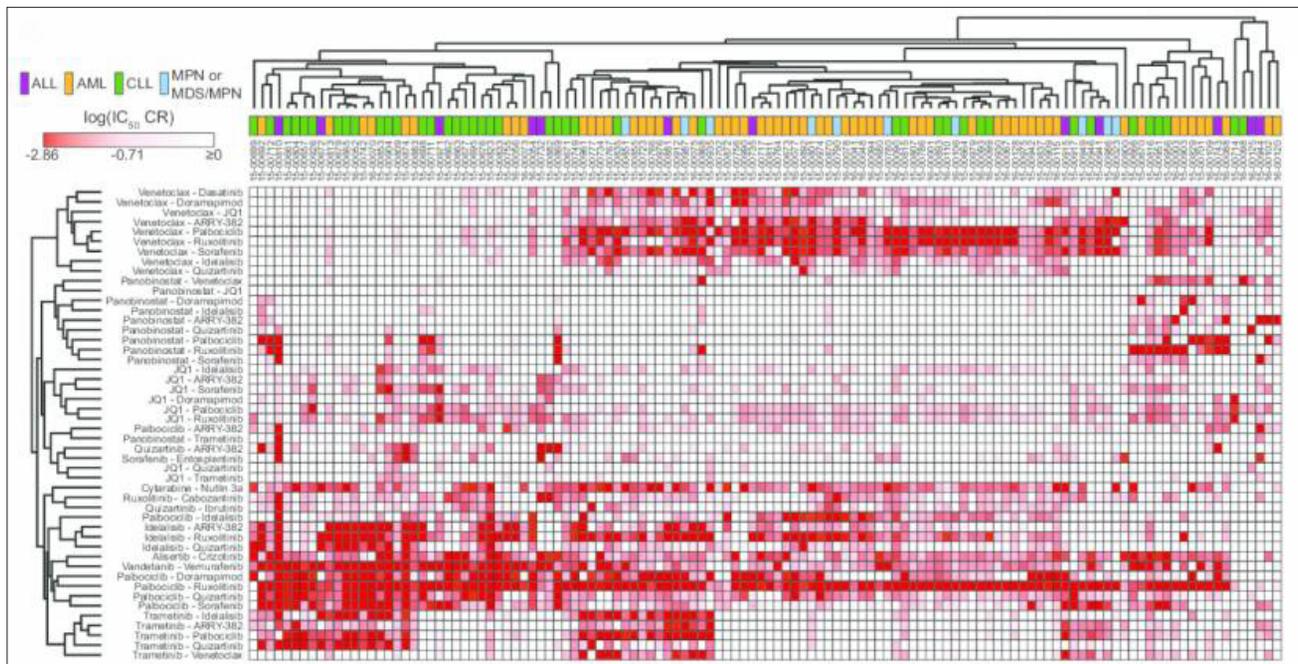
NGS 기반 유전자 검사 패널 및 분석 소프트웨어 개발 필요성

같은 질환이라도 개인별 유전변이 특성에 따라 약물반응성 및 질환의 진행 정도, 예후 예측 등에서 다양한 차이가 나타난다는 것이 밝혀지면서 환자 맞춤형 정밀 의료의 중요성이 증대되고 있다. 이에 따라 개인별 유전변이를 정확하게 검출하고 임상적 의미를 판단할 수 있는 높은 수준의 진단 정밀도와 변이 해석 성능의 필요성이 증가하고 있다. 또한 NGS를 기반으로 생성되는 데이터를 분석함에 있어 분석 파이프라인 구축, 발굴된 변이에 대한 해석 및 결과 리포팅은 필수적으로 요구되고 있으며 이는 질병의 진단 및 환자의 치료에 중요한 영향을 미친다. 이러한 방대한 양의 NGS 데이터를 분석하고 해석함에 있어 사용자로 인해 발생하는 오류 및 의도치 않은 실수, 검증되지 않은 분석 파이프라인의 사용은 질병의 진단 및 환자의 치료에 부정적인 결과를 초래할 수 있다.^[2] 따라서 사용자의 오류를 최소화하고, 성능 또한 검증된 분석 소프트웨어의 개발이 필요하다.

혈액암 진단용 NGS 패널 HEMEaccuTest™

혈액암에서도 환자마다 다양한 변이가 존재하고, 유전자 변이 타입이 환자의 치료 효율, 약물 반응성 및 예후예측에 중요하게 작용함이 알려지고 있다.^[2-5] 질환 별 유전변이의 다양한 조합 및 복잡한 형태의 변이들이 검출됨에 따라 수많은 변이를 동시에 분석할 수 있는 기술이 중요하게 여겨지고 있다. [그림 2]

차세대 염기서열 분석 기반 혈액암 패널 및 분석 소프트웨어 개발



[그림 2] 혈액암 아형에 따른 변이 분포 및 약물 반응성 조사 연구

미국의 루카츠와츠먼 박사의 사례를 살펴봐도 정밀의학 실현을 위해 다양한 유전체 분석기술이 필요함을 보여주고 있다. 와츠먼 박사는 2003년 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 진단을 받고 복합화학요법 치료를 받고 골수이식을 했음에도 2번의 재발을 경험하였으며 2011년 두 번째 재발 이후 치료 가능성은 매우 회의적이었다. 그러나 유전체 분석 임상시험에 참여하게 되면서 50여 개 이상의 돌연변이와 wild type FLT3 발현 증가가 확인됨으로써 신장암에서 FLT3 치료제로 시판되기 시작한 sunitinib을 복용하여 현재까지 완전 관해 상태를 유지하고 있다.^[6] 당시 ALL 환자에게서는 FLT3를 검사하지 않던 상황을 고려하면 유전체 분석 시험을 통한 비예측성 변이를 확인함으로써 환자의 치료 기회가 제공된 정밀의학의 중요한 예로 평가할 수 있다. 혈액암에서의 정밀진단과 치료 효율 증대에 도움이 되고자 개발된 HEMEaccuTest™는 혈액암 관련 유전자 검사를 위한 NGS 패널과 분석 소프트웨어를 패키지 형태로 제공한다. [그림 3]



[그림 3] NGS기반의 혈액암 진단용 HEMEaccuTest™ 와 분석 소프트웨어

급성 골수성 백혈병, 골수형성 이상, 골수 증식 증양, 악성림프종, 다발성골수종 진단에 적용할 수 있는 혈액암 관련 유전자로 구성되어 있으며, 보건복지부 고시 필수 유전자와 WHO, NCCN, ELN 등의 글로벌 가이드라인에서 권고하는 유전자, 임상의학의 자문을 통한 진단 필요 유전자를 포함하고 있어 보험수가 적용이 가능하여 환자 부담률을 낮추고 임상 활용도를 높임으로써 진단 및 치료에 도움을 줄 수 있다.^[7] HEMEaccuTest™는 hybrid capture 방식의 NGS 패널로 amplicon 방식의 NGS 패널의 불필요한 유전자 증폭 및 증폭 과정에서 발생하는 비 특이적 변이 검출 가능성을 제한하고 정확도를 높여 진단에서의 오류를 최소화하도록 설계되었다. 특히, CEBPA, FLT3-ITD, CALR과 같은 반복 서열 및 GC content가 높아 변이 검출에 어려움을 겪는 혈액암 관련 주요 유전자는 보완과정을 통해 검출 성능을 강화하였으며, 철저한 성능검증을 거쳐 실제 임상진단에 활용하고 있다. 패키지로 제공되는 분석 소프트웨어는 혈액암에 특화된 전용 데이터베이스를 구축하고 있어 치료약물에 대한 정보뿐만 아니라 진단과 예후 예측에 관련된 근거를 제공함으로써 환자의 질환 진단과 치료 전략 구축에 도움을 줄 수 있으며 맞춤형 임상 결과지를 함께 제공하고 있다. HEMEaccuTest™는 현재, 국내 주요 병원 및 지역 거점병원을 중심으로 채택되어 진단에 사용되고 있으며, 이를 통해 실제 임상에서의 요구사항을 파악하고 패널 성능과 소프트웨어의 진단 유용성을 강화하고 있다.

Technology Trend

혈액암 패널을 위한 분석 소프트웨어

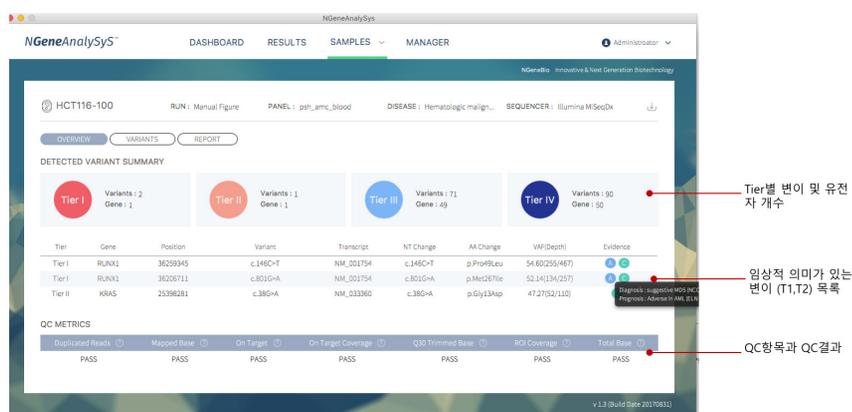
NGeneAnalySys™는 NGS 장비로부터 생산된 FASTQ 파일을 업로드 후 이를 분석하고 해석하는 과정을 거쳐 최종 임상 리포트의 생성까지 하나의 소프트웨어로 가능하도록 구성되어 있다. [그림 4] 사용자는 간단히 NGS 장비와 연동된 서버의 FASTQ 파일을 선택하는 것으로 변이 해석까지의 단계를 수행할 수 있으며, 해석된 결과를 테이블 및 다양한 차트 형태로 출력이 가능하다. 돌연변이 필터 기능을 이용하여 원하는 변이를 선별하여 가공 및 출력할 수 있다.



- 사용자 PC에 Client Tool 설치
- ID와 PW 사용하여 로그인
- NGS 장비에서 생산된 데이터 선택 후, 분석 서버로 업로드
- 업로드 완료 후 분석 진행
- 패널 종류 선택에 의한 자동 분석 진행
- 분석 진행 현황 파악
- 자동 분석 결과 발견된 변이 목록 확인
- 변이의 중요도에 따른 분류 결과 확인 및 수정
- Annotation 정보를 이용한 변이 Filtering 수행
- Clinical Report 작성
- 환자 및 검사 정보 확인
- 발견된 변이 종류 및 중요도 확인
- 검토 결과에 따른 보고서 수정
- 최종 확인 및 리포트 발행

[그림 4] NGeneAnalySys의 단계별 사용 방법

소프트웨어는 최대한 사용자 개입을 최소화하는 한편 직관적인 UI/UX를 통해 사용자의 의도치 않은 입력을 방지할 뿐만 아니라 사용자에 의한 변경 사항에 대한 기록을 통해 사용자 오류를 최소화하고 언제든지 변경 내역을 확인하여 오류를 추적할 수 있다. NGeneAnalySys™는 somatic 분석에 있어서 검증된 파이프라인과 AMP(Association for Molecular Pathology)의 변이 해석 가이드라인의 근거에 따라 4개의 Tier로 변이를 구분하여



[그림 5] NGeneAnalySys의 분석 결과 화면

제공할 뿐만 아니라 FDA의 승인 약물이나 치료법, NCCN(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인을 반영하였다.[8-10]

[그림 5] 데이터 품질검사(QC) 리포트는 분석이 진행되면서 자동으로 생성되며, 사용자는 각각의 QC 항목에 대한 값 및 결과가 기준에 부합하는지 확인할 수 있다. 소프트웨어에 의해 자동으로 분류된 변이를 판독 전문가가 선별하여 임상적 의미와 중요도가 포함되도록 임상 리포트를 구성한다. 사용자에 의해 임상 리포트의 수정이 가능하며, PDF를 포함한 다양한 형태로 출력이 가능하다.

[참고문헌]

1. Validation of a Next-Generation Sequencing Assay for Clinical Molecular Oncology. J Molecular Diagnosis. 2014; 16:89-105
2. Type of blood cancers - and the new molecular diagnostics. <https://www.mlo-online.com/types-of-blood-cancersand-the-new-molecular-diagnostics.php>. Accessed by August 17, 2013.
3. Introduction to Genomics in Hematologic Malignancy. J Clin Oncol. 2017 Mar 20; 35(9): 927-928.
4. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. Blood. 2017; 130(4): 410-423
5. Genomic classification and prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374(23): 2209-2221.
6. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2015; 1(1).
7. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2375-2390.
8. Standards and Guidelines for Validating Next-Generation Sequencing Bioinformatics Pipelines. The Journal of Molecular Diagnostics. 2018; 20(1), 4-27.
9. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 2015; 1-20.
10. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer. The Journal of Molecular Diagnostics. 2017; 19(1), 4-23.

혈액암 진단용 NGS 패널 HEMEaccuTest™ 와 분석 소프트웨어 NGeneAnalySys™ 의 사용 경험

이준형 (화순전남대학교병원 진단검사의학과)

도입배경

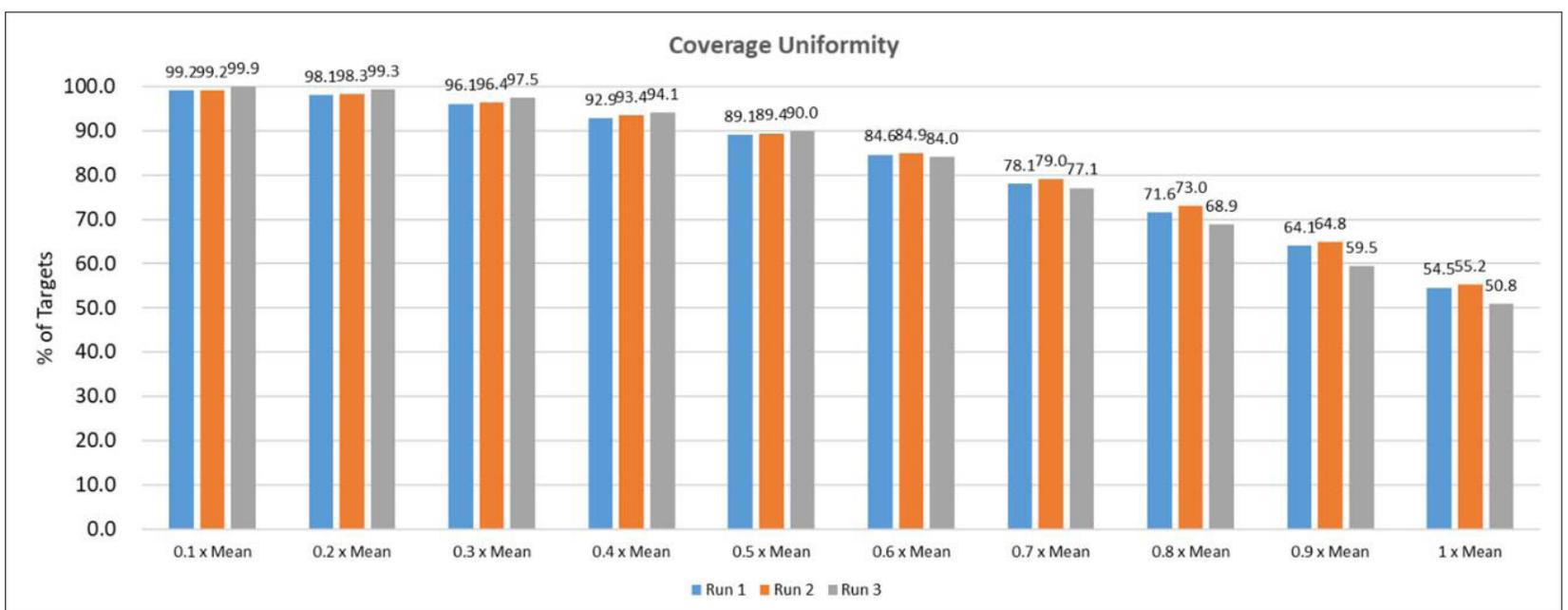
2015년 1월 미국 오바마 대통령의 Precision Medicine Initiative로 시작된 차세대 염기서열 분석(Next-Generation Sequencing, NGS) 검사에 대한 관심이 우리나라로 불어 닥치는 데는 다행히도 그리 오랜 시간이 걸리지 않았다. 2017년 1월 말 보건복지부의 '차세대 염기서열 분석(NGS) 기반 유전자패널 검사의 급여 적용'(보건복지부 고시제2017-15호) 발표로 우리 임상검사실에서도 NGS의 시대가 활짝 열리게 되었다. 본 저자는 이기고에서 혈액암 센터를 운영 중인 대학병원에서 세팅한 NGS 검사 패널과 분석 소프트웨어의 사용 경험을 설명하고자 한다.

고려사항

혈액암을 대상으로 한 NGS 검사를 준비하며 고민했던 문제는 크게 2가지이다. 첫 번째, 검사를 잘 수행할 수 있을 것인가? 즉, 100개가 넘는 많은 수의 대상 유전자들을 한 번의 검사로 잘 커버할 수 있을까였는데, 이전에 접했던 여러 종류의 연구용 검사들에서 일정하지 못한 coverage 때문에 상당한 우려를 갖고 있었다. 두 번째는 검사 결과를 잘 보고할 수 있을 것인가였는데, germline에 비해 변이형 빈도(variant allele frequency)가 훨씬 낮아 수없이 많이 쏟아져 나올 변이들 중 어떻게 위양성 결과를 잘 걸러내고 중요도를 구분해서 보고할 것인가 하는 고민이었다.

NGS 패널 도입 시 성능평가

NGeneBio의 HEMEaccuTest 도입 시 시행한 성능평가 중 가장 중요한 coverage 분석은 핵형 검사에서 정상 핵형을 확인한 정상인 DNA를 이용하여 3회 반복 수행하였다. 이때 단순 depth of coverage는 동시에 검사하는 검체 수와 reagent kit의 용량에 따라 그 결과가 달라지기 때문에, 객관적인 분석을 위해 해당 검사 결과의 평균 depth를 기준으로 분석하는 coverage uniformity를 평가하였다. 3회의 반복 측정(triplication) 결과 target region의 99% 이상이 0.1x mean depth 이상을 만족했으며, 98% 이상에서 0.2x mean depth를 만족했다. 특히 검사실의 검사 담당자가 HEMEaccuTest의 검사방법에 익숙해지고, 부대장비들이 안정화된 3회 차의 run에서는 target region의 99.9%에서 0.1x mean depth를, 99.3%에서 0.2x mean depth를 만족했다. 즉, 평균 depth가 1000x 였다면, target region의 99.9%에서 100x 이상, target region의 99.3%에서 200x 이상의 안정적인 coverage를 보여주어 coverage에 대한 초기의 우려를 불식시켜 주었다.



[그림 1] 검사 도입 시 시행한 Coverage Uniformity 평가 결과 (3회의 반복 측정 결과)

Technology Trend 사용자 경험

Gene	Variant	VAF	Wild	1/5	2/5	3/5	4/5	Mut.	LOD
NRAS	Q61K	5%	0.0%	0.7%	2.9%	3.7%	3.9%	4.2%	1%
IDH1	R132C	5%	0.0%	1.0%	2.7%	2.5%	4.1%	5.8%	1%
EGFR	G719S	16.7%	0.0%	3.8%	7.2%	8.7%	12.2%	17.6%	3.34%
EGFR	T790M	4.2%	0.0%	0.9%	0.8%	2.5%	2.8%	4.1%	0.84%
BRAF	V600E	8%	0.0%	2.7%	2.6%	5.4%	7.5%	10.1%	1.6%
BRAF	V600K	4%	0.0%	1.1%	0.7%	1.4%	2.9%	3.9%	0.8%
JAK2	V617F	5%	0.0%	0.9%	1.2%	2.8%	4.3%	5.6%	1%
KRAS	G13D	25%	0.0%	4.0%	7.5%	11.7%	13.8%	23.7%	5%
KRAS	G12A	5%	0.0%	0.9%	1.9%	2.2%	6.0%	7.1%	1%
KRAS	G12R	5%	0.0%	0.0%	1.0%	2.2%	2.7%	3.6%	2%
FLT3	I836del	5%	0.0%	0.7%	1.6%	2.4%	4.2%	4.3%	1%

[표 1] 검사 도입 시 시행한 정확도 및 검출한계 평가 결과

정확도 및 검출한계 평가는 somatic variant의 commercial reference standard인 Tru-Q1 (5% Tier, HD728; Horizon, USA)을 이용하였다. Tru-Q1과 정상인 DNA를 5단계로 희석한 검체를 반복 측정하였는데, 결과는 표 1 과 같다. HEMEaccuTest 는 Tru-Q1의 insert paper 상의 11가지 변이를 빠짐없이 검출하였고, 추정된 최소 검출한계는 0.8%였다. (반복 측정 횟수의 제한으로 통계적으로 엄밀한 검출한계 평가는 아님)

검사 운영

2018년 7월 말까지 약 100여 개의 혈액암 검체에 대해 HEMEaccuTest를 이용하여 임상검사를 진행하였으며 검사 도입 초기를 제외하고는 별도의 재검 없이 안정적으로 검사를 운용하고 있다. NGS 검사 도입 시 우려했던 somatic variant의 많은 위양성 문제는 GATK4의 Mutect2를 이용하여 해결하였는데, 현재 1차 개발이 마무리되고 최종 기능 개선 단계에 있는 NGeneAnalySys도 variant caller로 GATK4의 Mutect2를 지원하고 있다. 따라서 검출된 somatic variant 중 위양성 변이를 걸러낼 수 있는 다양한 필터링 옵션(read position error, strand bias, str contraction 등)을 제공하여 간단한 클릭 몇 번으로 위양성 변이를 대부분 배제할 수 있게 되었다. 또한 FDA approved drug 등 검출된 변이의 중요도 평가를 위한 다양한 데이터베이스를 갖추고 있어, 이들 임상정보를 최종 검사보고서에 쉽게 추가할 수 있도록 지원함으로써 Tier System 분류 과정이 매우 신속하고 간편화 되었다. 향후 NGeneAnalySys를 이용한다면 보고서 작성을 상당부분 자동화할 수 있게 되어 담당 전문의의 업무 부담을 크게 줄여주고 검사 소요시간(TAT) 중 보고서 작성에 소요되는 시간을 획기적으로 줄여줄 것으로 기대된다.

신의료정보

항목	제목	세부인정사항	고시	
누151-1 Rh-Hr 유전자형검사	RhD 유전자형 검사의 급여기준	누151-1가 RhD 유전자형검사 [핵산증폭]은 혈청학적 검사로 RhD 음성이 확인된 환자 중 RhD 유전자 변이형이 의심되는 경우 실시하며, 동 검사에서 유전자 증폭이 확인된 경우에 한하여 누151-1나 RhD 유전자형검사[염기서열검사]를 인정함.	보건복지부 고시 제2018-135호 (2018년6월29일) 시행	
나580 유전성 유전자 검사	유전성 유전자 검사항 목별 유전자 종류	<p>나. 중합효소연쇄반응-확장 (1) 중합효소연쇄반응-교잡반응 주. 유전성 난청 다중검사 유전자명 (01) GJB2, SLC26A4, 12SrRNA, TMPRSS3, CDH23</p> <p>다. 염기서열분석 (3) 유전성-염기서열분석-20회 초과 40회 이하 유전자명 (79) HEXA Gene (80) SLC2A2 Gene</p>	<p>유전성 난청 다중검사의 급여기준</p> <p>1. 나580나(1)주. 중합효소연쇄반응-교잡반응-유전성 난청 다중검사의 급여기준은 다음과 같이함. - 다 음 - 가. 선천성 난청이 확인된 경우 나. 중이가 정상이지만 난청이 확인된 유소아 다. 난청을 동반하는 증후군 환자 라. CT, MRI에서 내이 기형이 확인된 경우 마. 원인불명의 진행성 난청 환자 바. 가족 중 유전성 난청이 확인된 환자가 있으며, 동일 질환이 의심되어 실시한 경우</p> <p>2. 상기 1. 이외 유전성 난청이 의심되어 실시하는 경우에는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함.</p> <p>3. 상기 1. 또는 2.에 해당되지 않는 경우에는 「국민건강보험 요양급여의 기준에 관한 규칙」 [별표2] 비급여대상 제3호가목 본인의 희망에 의한 건강검진에 따라 비급여대상임.</p>	보건복지부 고시 제2018-135호 (2018년06월29일) 시행

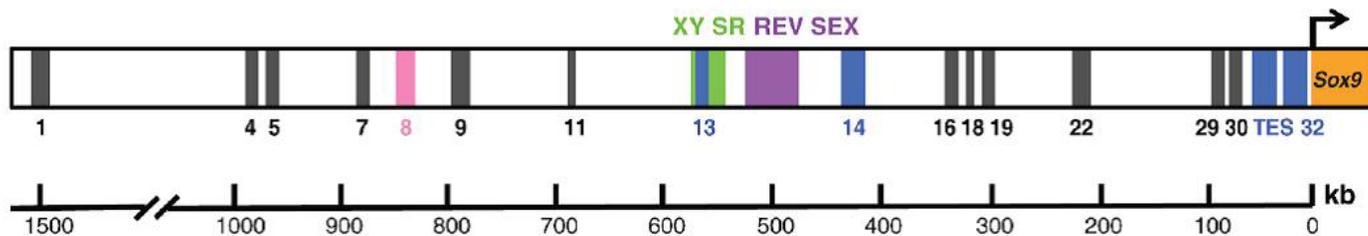
0.000017%안에 담긴 성별 전환 스위치

Sex reversal following deletion of a single distal enhancer of Sox9

최규태 (충남대학교병원 진단검사의학과)

얼마 전 인터넷을 검색하다가 흥미로운 제목의 기사 하나를 발견했습니다. '여자 아기를 남자 아기로 만드는 DNA 스위치 발견'. DNA 스위치 하나를 눌러 '여자만으로 이루어진 세상'을 만들 수 있다면 어떨까? 라는 조금은 엉뚱한 생각으로 시작하는 기사는 최근 <Science>에 발표된 한 논문에 근거하여 작성되었습니다.^[1] 기사 내용이 재미있고 호기심을 자극하여 원 논문을 찾아 읽어보았고, 그 내용을 간략하게 소개하고자 합니다. 포유동물에서 SRY와 SOX9이 성-결정 인자 (Sex-determining factor) 로써 역할을 한다는 것은 이미 널리 알려진 사실입니다. Y 염색체에 있는 SRY 유전자는 지지세포 계통(supporting cell lineage)의 세포가 sertoli 세포로 분화하도록 하여 고환과 남성으로의 발달을 유도하며, SRY의 주요 표적 유전자는 고환 결정(testis determination)에 핵심적인 역할을 합니다.^[2,3] Sox9의 조절 영역은 유전자의 upstream 약 2 Mb

정도 되는 gene desert에 존재하는 것으로 알려져 있습니다. 이 영역에서 sertoli 세포 발현과 관련하여 유일한 enhancer로 알려진 TES는^[4], 제거 (targeted deletion)되었을 때 Sox9 발현 수준이 정상의 약 45%로 감소하는 것이 관찰되었으나, XY 여성 발달(XY female development)을 초래하지는 않았습니다. 연구자들은 이 조절 영역에서 다른 enhancer를 찾기 위해, 13.5일 된 배아(embryonic day 13.5, E13.5)와 15.5일 된 배아 (E15.5)에서 DNaseI-seq을, 10.5일 된 배아(E10.5)와 13.5일 된 배아 (E13.5)에서 ATAC-seq을 각각 시행하여 데이터를 얻었고, 이를 분석해서 33개의 putative enhancer를 찾아냈습니다.^[5] 이후 transgenic assay를 이용한 in vivo validation을 시행하여 의미 있는 16개의 putative enhancer를 선택하였습니다. [Fig. 1]



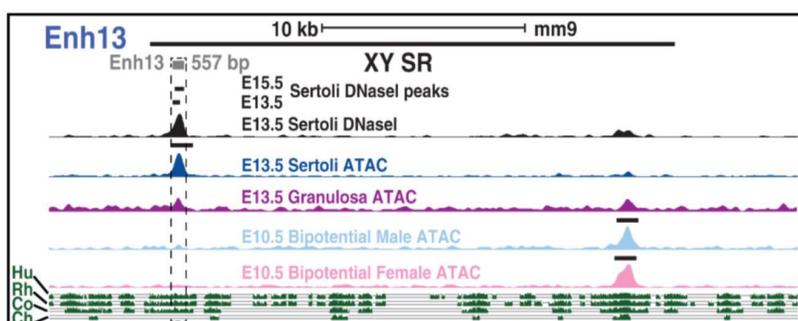
[Fig. 1] A schematic representation of the gene desert upstream of the mSox9 gene and the locations of the putative enhancers identified by ATAC-seq and DNaseI-seq

이 16개의 enhancer로 transgenic mice를 만들고 E13.5에서 분석을 시행한 결과, 생식선 발현과 관계있는 4개의 enhancer를 찾아냈습니다. Enh8 [672 base pairs (bp) long, 838 kb 5'], Enh14 (1287 bp long, 437 kb 5'), Enh32 (970 bp long, 10 kb 5'), Enh13 (557 bp long, 565 kb 5')는 모두 ovary 또는 testis 특이적 activity를 나타냈습니다. 그러나 Enh8는 testis와는 관련성이 거의 없었고, Enh14는 추가 실험 결과 배아에서 redundant한 역할을 하는 것으로 드러났습니다. Enh32는 testis 특이적이었으나 매우 약한 연관성을 나타냈습니다. Enh13은 인간을 비롯한 포유류에서 고도로 보존 (highly conserved)되어 있었고 [Fig. 2.], genome editing을 통해 XY Enh13^{-/-} 배아를 만든 결과 Sox9의 레벨이 testis 발달을 위한 threshold 아래로 감소하는 것을 관찰하였습니다.

이러한 실험 결과에 근거하여, 연구자들은 Enh13이 Sox9의 enhancer로 작용하며, 사람에서 Enh13이 결여되었을 경우 XY sex reversal이 발생할 것이라고 주장하고 있습니다. 30억 bp에 달하는 전체 염기서열 중 0.000017%에 불과한 557bp enhancer에 의해 성별이 바뀔 수 있다는 이 논문의 결론은 전문가뿐 아니라 일반인들에게도 흥미로울 수 있으며, 특히 연구자들은 배아를 이용한 실험 및 DNaseI-seq, ATAC-seq, genome editing 등의 최신 실험기법들을 이 논문을 통해 엿볼 수 있을 것입니다. 관심 있는 회원들은 논문을 찾아 자세히 읽어보는 것을 추천하며, 논문의 말미에 연구자들이 언급한 대로, Enh13 cascade에 대한 추가적인 연구에 관심을 가지고 관련 논문을 찾아보는 것도 좋을 것이라 생각합니다.

[참고문헌]

1. Sex reversal following deletion of a single distal enhancer of Sox9. Science. 360:1469-1473 (2018)
2. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 351, 117-121 (1991)
3. Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. Biol. Reprod. 74, 195-201 (2006)
4. Normal levels of Sox9 expression in the developing mouse testis depend on the TES/TESCO enhancer, but this does not act alone. PLOS Genet. 13, e1006520 (2017)
5. Genome-wide identification of regulatory elements in Sertoli cells. Development 144, 720-730 (2017).



[Fig. 2] The sequence of Enh13 is highly conserved among mammals

제 6회 임상 차세대 염기서열 검사 워크숍 성료

지난 7월 19일부터 21일까지 서울대학교 의과대학에서 열린 제 6회 임상 차세대 염기서열 검사 워크숍(Clinical NGS Workshop)이 성황리에 종료됐다. 3일 간 진행된 이번 워크숍에서는 20개의 연제가 발표됐고, 총 60여 명이 참석해 NGS 검사에 대한 논의를 이어갔다.



'2018 유전상담 연수강좌' 개최

대한진단유전학회는 지난 8월 24일 센터포인트 광화문에서 2018 유전상담 연수강좌를 개최했다. 이번 유전상담 연수강좌에는 약 60여 명이 참석했으며, 특히 다양한 프로그램 구성에 대해 높은 만족도가 나타났다. 발표된 연제는 아래 프로그램 참조.



주제	연자
Introduction of genetic counseling	성균관대의대 진단검사의학과 김종원
Pedigree analysis	국민건강보험 일산병원 진단검사의학과 유종하
Prenatal genetic counseling	단국대의대 산부인과 류현미
Genetic counseling in preimplantation genetic diagnosis	차의과대학 산부인과 이유빈
Neurologic disease	녹십자지놈 기창석
Hearing loss의 Panel 구성 및 검사보고	연세의대 진단검사의학과 이승태
희귀질환 유전자진단 지원사업	서울의대 진단검사의학과 성문우
Cancer genetics	국립암센터 진단검사의학과 공선영
Pediatric genetics	울산의대 소아청소년과 이범희
Genetic counseling clinic 경험	순천향의대 진단검사의학과 김지은 계명의대 진단검사의학과 김도훈

추계 심포지엄 '유전검사와 ELSI' 개최 안내

대한진단유전학회는 오는 10월 10일 서울아산병원에서 추계 심포지엄 '유전검사와 ELSI'를 개최할 예정이다. 지난해에 이어 두 번째 열리는 대한진단유전학회 추계 심포지엄은 유전검사의 발전을 위해 학문적인 토론을 넘어서 사회적, 경제적, 제도적 문제를 여러 분야의 전문가들과 함께 논의하는 행사다. 추계 심포지엄의 세부 일정과 프로그램은 추후 홈페이지 및 회원 메일을 통해 안내될 예정이다.