

KSGD News Forum

Korean Society for Genetic Diagnostics

Vol.07 / Sep, 2019

대한진단유전학회 뉴스포럼 발행인 전창호 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 최종문 서수현 | 편집 (주) 트리니티컴즈

Focus on

럭스터나, 유전성 망막질환의 유전자 치료제
최초로 미국 FDA 승인

신주영 (서울특별시립 보라매병원 안과)

Technology Trend

유전체 질환 진단을 위한 새로운 기준 제시하는
써모 피셔 사이언티픽의 고해상도 염색체 마이크로어레이 검사
[CytoScan Dx Assay]

자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 원인이 되는 유전학 발견
(Uncovering The Genetics Behind Autism Spectrum Disorder)
Dr. Kristiina Tammimies (Karolinska Institutet (KIND), Stockholm, Sweden)

학회 참관기

AMP Global 2019 학회 참관기

신새암 (연세의대 세브란스병원)

Notable Research

Analyzing and Reanalyzing the Genome
: Findings from MedSeq Project

서수현 (분당서울대학교병원 진단검사의학과)

최신보험정보

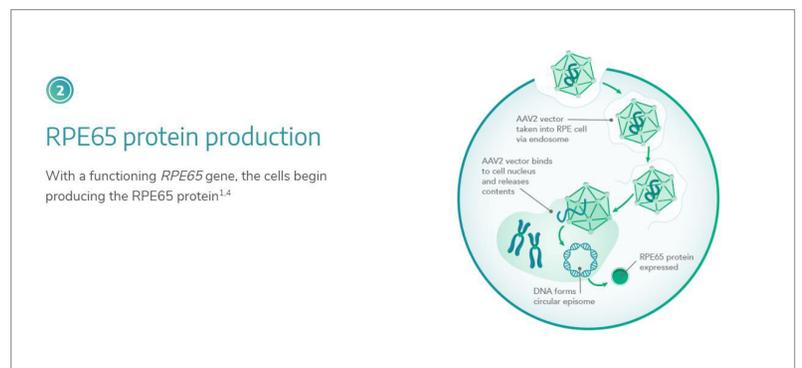
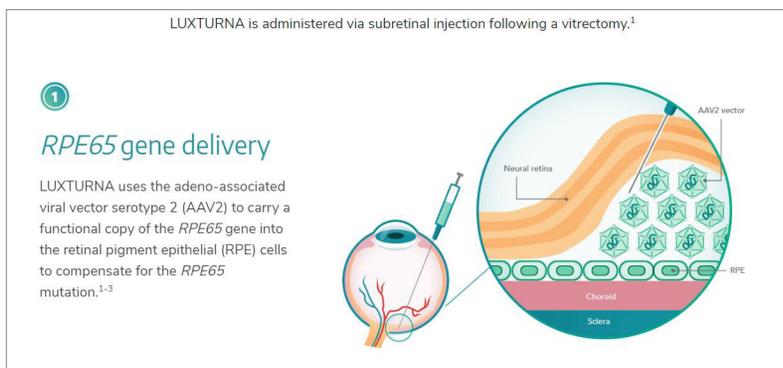
학회뉴스



럭스터나, 유전성 망막질환의 유전자 치료제 최초로 미국 FDA 승인

신주영 (서울특별시립 보라매병원 안과)

지난 2017년 12월, 유전성 망막질환을 치료하는 유전자 치료제인 럭스터나[Luxturna(Voretigene Neparvovec), Spark Therapeutics, USA]가 유전자 치료로는 최초로 미국 FDA에 의해 승인됐다. 럭스터나는 아데노 바이러스 벡터에 정상적 RPE65 유전자를 실어 돌연변이 RPE65 유전자를 가진 환자의 세포에 삽입하여 유전자의 원래 기능을 가지는 단백질을 유도하는 방식으로 작용하는 유전자 치료제로 망막 하에 수술적으로 주사한다. 유전성 망막질환은 다양한 유전자들의 변이로 인해 발생하는데, 그중 RPE65 유전자는 시각회로에서 All-Trans-Retinol을 11-Cis-Retinol로 만드는 효소를 만든다. RPE65 유전자에 돌연변이가 나타나면 망막세포 내의 RPE65 단백질이 감소하고, 결국 망막세포가 파괴돼 시력이 소실되어 실명에 이르게 된다. 이번에 FDA 승인을 받은 럭스터나는 정상적인 RPE65를 생성할 수 있는 DNA를 바이러스 벡터 안에 담아 이를 수술적으로 망막 하에 주입하여 정상적인 RPE65 생성용 DNA가 망막색소상피세포 핵 안으로 들어가 환자의 염색체와 독립적으로 존재하는 상태에서 정상적인 RPE65 단백질을 생산하게 하여 결과적으로 망막세포의 파괴를 막고 시력을 회복시키는 방법으로 치료하고자 만들어진 약물이다.



이미지 출처: <https://luxturna.com>

• 럭스터나 임상시험에서 기능적 회복 확인, 그러나

럭스터나의 3상 임상시험 결과는 2017년 Lancet지, 2019년에 Ophthalmology지에 보고되었는데, RPE65 유전자의 돌연변이가 있으며 빛간섭단층촬영 등의 검사에서 망막세포가 어느 정도 남아 있는 것이 확인된 만 3세 이상의 환자를 대상으로 한 치료군 21명, 대조군 10명의 임상연구였다. 본 임상시험을 위해 시력이 매우 나쁜 환자에서의 기능 평가를 하는 검사인 다양한 조도에서 흰색 바닥에 검은색 화살표 경로를 따라가는 Multi-Luminance Mobility Test가 개발되었고, 망막하 주사 치료 1년 후 치료군에서 이 검사 결과가 더 향상되었다. 또한 시야각의 총합이 치료군에서 유의하게 증가하였다. 하지만 시력에 있어서는 큰 호전을 보이지 않았다. 안전성에 있어서는 유리체 절제술 및 망막하 주사에서 발생할 수 있는 안구의 부작용 이외에 특별한 다른 부작용이 보고되지는 않았다. 두 명에게서 치료를 요하는 심각한 부작용이 있었는데, 안내염 치료에 합병된 안압 상승으로 시신경위축 1례, 중심와 기능 상실 1례가 있었다. 그 외 최장 4년까지의 경과 관찰 기간 동안 심한 면역반응 등은 관찰되지 않았다.



Multi-luminance mobility test, 이미지 출처: <https://luxturna.com>

그러나 이 임상시험에서는 대상자가 RPE65 돌연변이를 가진, 특정 시력 이하의, 만3세 이상의 환자를 대상으로 하였다라는 점, 연구자들이 개발한 시기능 평가방법으로 개선이 평가되었다는 점, 평가 시점이 치료 후 1년에서 최장 4년이었던 점 등에 주의하여 결과를 해석

해야 한다. 그럼에도 불구하고 현재 아예 치료 방법이 없는 심각한 희귀한 유전질환을 대상으로 조금이라도 호전 효과를 기대할 수 있다는 점에서 럭스터나는 빠른 미국 FDA의 승인을 받을 수 있었다. 임상 시험에서 치료 후 시기능의 개선 정도도 정상적인 시력 수준으로의 회복이 아닌 아주 작은 수준이지만 워낙 시력이 안 좋은 사람에게는 이러한 작은 개선이라도 삶의 질에는 영향을 미칠 수 있기 때문에 그 가치를 평가받았다. 그러나 이러한 명확한 대상자를 가진 임상시험을 기반으로 이루어진 승인이기에 럭스터나의 적응증도 굉장히 엄격하다. RPE65 유전자 두 개 모두 돌연변이가 확인되어야 하며 이미 변성이 진행된 환자가 아닌 잔여 망막 세포가 있는 환자에서 치료효과를 기대해 볼 수 있기때문에 빛간섭단층촬영 등의 검사에서 망막세포가 어느정도 남아 있는 것이 확인되어야 한다.

• 럭스터나의 성공으로 다른 유전성 망막질환의 치료제 개발도 기대돼

앞서 언급한 것처럼 유전성 망막질환은 다양한 유전자의 돌연변이로 인해 발생하고 유전 양상도 우성, 열성 등 매우 다양하지만 임상 양상은 비슷하게 나타날 수 있다. 그래서 단일 유전자 돌연변이로 발생하는 질환에 비하여 원인 유전자를 찾기도 매우 어려울 뿐만 아니라 한 종류의 유전자 치료제로 모든 유전성 망막질환을 치료할 수 없다는 문제점 또한 가지게 된다. 하지만 망막질환은 비교적 접근이 쉽고 국소적인 치료가 가능하다는 점, 면역 회피로 인하여 면역 반응 유발이 적다는 점, 전신적 부작용 위험이 적다는 점, 영상 촬영 등의 용이성 등으로 인하여 유전자 치료제 개발의 타깃이 되어 왔고, 럭스터나가 그 첫 번째로 시장에 도입되었다. 럭스터나 외에도 CNGB3, REP1, CHM, ND4, RS1, MERTK, RPGR, ABCA4, ABCA5 등 다양한 유전성 망막질환의 원인 유전자를 타깃으로 하는 치료제가 개발되어 현재 임상시험을 진행하고 있다.

유전성 망막질환 외에도 Spinal Muscular Atrophy 치료제인 Zolgensma도 미국 FDA의 승인을 받는 등 많은 유전성 희귀질환들에 대해 유전자 치료제가 나올 것으로 보인다. 유전자 치료제는 현재 치료법이 없는 희귀·유전질환이나 기존 치료법에 대한 미충족 수요가 높은 퇴행성·난치성 질환의 근본 원인을 치료할 수 있다는 점에서 각광을 받고 있다. 또한 시장성에 대한 기대 상승으로 세계적인 대규모 제약회사의 투자 확대, 유전체 편집기술의 발전, 전달체(Vector) 및 전달시스템(Delivery System) 관련 기술의 진보와 미국시장의 개방이 향후 유전자 치료제 시장 성장에 큰 기여할 것으로 생각된다.

하지만 국내에서 럭스터나 치료를 받을 수 있는 사람은 얼마나 될까? 특정 희귀 유전자 돌연변이가 있는 환자를 대상으로 하는데다가 양안 모두 치료할 경우 10억 원 가량이 드는 초고가의 약제이다. 이러한 고가의 약제를, 환자의 기대치에는 못 미칠 수 있을 만한 작은 시기능 개선만이 확인된 적은 대상자수의 임상시험의 불확실한 결과를 가지고도 사용해 볼 것인가에 대한 조심스러운 지적도 있다. 럭스터나의 개발이 과학적으로는 큰 성과에 해당할 수 있겠으나 실제적으로 도움을 줄 수 있을지 그리고 시장성이 있을지 의심을 받는 것도 이러한 이유에서다. 하지만 유전자 치료제의 승인으로 많은 유전성 망막질환 환자들이 조금이라도 나아질 수 있다는 희망을 얻었고, 앞으로 더 다양한 유전자 치료제의 개발과 임상시험이 지속적으로 이루어질 거라고 기대한다.

[참고문헌]

- [1] <https://luxturna.com>
- [2] Darrow JJ. Luxturna: FDA documents reveal the value of a costly gene therapy. Drug Discov Today. 2019;24(4):949-54.
- [3] Dias MF, Joo K, Kemp JA, Fialho SL, da Silva Cunha A, Jr., Woo SJ, et al. Molecular genetics and emerging therapies for retinitis pigmentosa: Basic research and clinical perspectives. Progress in retinal and eye research. 2018;63:107-31.
- [4] Russell S, Bennett J, Wellman JA, Chung DC, Yu ZF, Tillman A, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10097):849-60.
- [5] Maguire AM, Russell S, Wellman JA, Chung DC, Yu Z-F, Tillman A, et al. Efficacy, Safety, and Durability of Voretigene Neparvovec-rzyl in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy: Results of Phase 1 and 3 Trials. Ophthalmology.. 2019. Article in press.

유전체 질환 진단을 위한 새로운 기준 제시하는 써모 피셔 사이언티픽의 고해상도 염색체 마이크로어레이 검사 [CytoScan Dx Assay]

CytoScan Dx Assay는 인체 말초혈액로부터 획득한 게놈 DNA로 마이크로어레이법(Microarray)을 이용하여 발달장애, 지적장애, 선천성 기형 또는 이형특징과 관련된 DNA 복제수변이(Copy Number Variations, CNV)를 출생 후에 정성하는 체외진단용 의료기기 (허가번호: 수허 17-580호)입니다.

DNA 복제수를 판별하기 위해 사용되는 세포유전학적 마이크로어레이(CMA: Chromosomal Microarray Analysis)검사인 CytoScan Dx Assay는 정신지체, 발달장애, 자폐 또는 다발성 선천성 기형을 가진 환자의 산후 평가를 위한 제1차 진단 도구로서 American Academy of Neurology (AAN), Child Neurology Society (CNS), American College of Medical Genetics (ACMG)에서 권장되며^{[4][5]} 정신지체, 발달장애, 자폐 또는 다발성 선천성 기형을 가진 환자의 유전적 원인은 확인하는데 있어서 도움이 되는 유전체 진단 검사로서 FDA 승인받은 검사입니다.^[6]



수허 17-580호



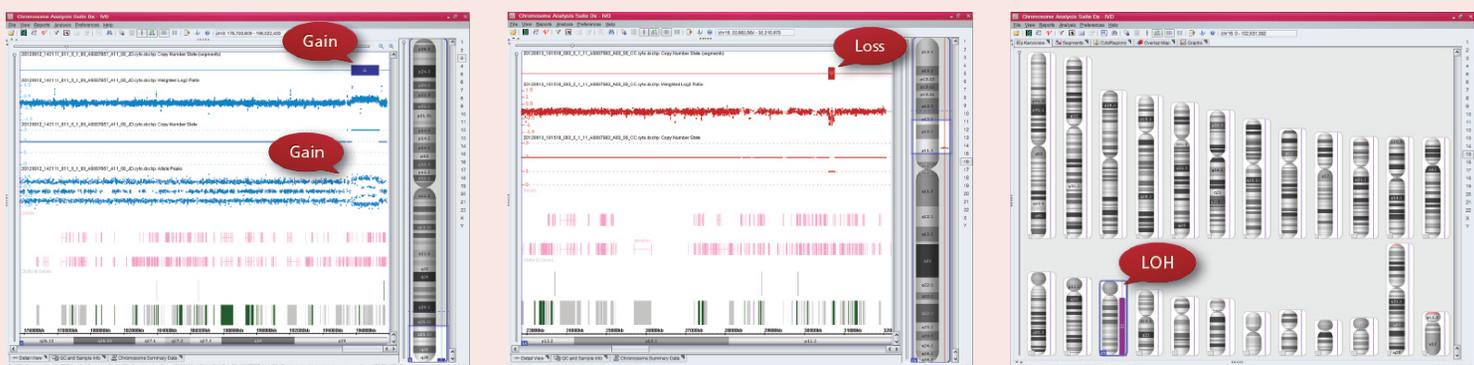
수인 17-4657호

CytoScan Dx는 기존의 핵형분석 방법보다 더 진보된 방식으로 높은 해상도에서 게놈 전체의 복제수를 판별하고 단 한 번의 분석으로 기존의 FISH 분석보다 더욱 포괄적인 유전자 분석이 가능합니다.^[7]

유전적 영역과 비유전적 영역에서 약 2,696,550개의 기능성 마커가 포함되어 있고, 유전자 복제수(CN) 및 단일염기다형성(SNP) 프로브를 모두 제공함으로써 유전자 복제수 변이(CNV) 검출을 도와주는 정보를 제공할뿐만 아니라 동시에 단일염기다형성(SNP) 패턴으로 대립 유전자의 불균형 문제를 식별할 수 있습니다.

선별된 195만 개의 고유한 비다형성 마커(Non-Polymorphic Markers)들은 RefSeq 유전자, OMIM 유전자 및 지각된 세포 유전 관련 영역에 초점을 두고, 전체 게놈 커버리지를 제공하도록 선택되었습니다. 고밀도의 프로브들은 다수의 인접 마커를 기반으로 하여 복제수변이 이형접합성 상실 (Loss of Heterozygosity, LOH)를 분석하는 데에 있어서 해석의 정확도를 향상시킵니다.

[CytoScan Dx 결과 분석 예시]



최근 염색체검사(나600)에서 염색체 마이크로어레이 검사(고해상도)의 급여 기준이 신설되어, 환자의 혈장 검체로부터 추출된 게놈 DNA를 사용하여 고해상도 염색체 마이크로어레이 검사를 시행하는데 다음과 같은 적응증이 있는 경우에는 급여적용이 됩니다.^[8]

- 1) 정신지체 (Mental Retardation/Intellectual Disability)
- 2) 발달장애 (Developmental Disorders)
- 3) 자폐 (Autism)
- 4) 다발성 선천성 기형 (Multiple Congenital Malformations)

발달장애는 아동기에서부터 시작하는 정신과적 장애들의 집합으로, 2014년 보건사회연구원에서 발간한 ‘2014년 장애인 실태조사’ 보고서에 의하면 발달장애로 분류되는 지적장애와 자폐성장애는 각각 207,704명과 19,868명(추정 수)이었습니다.^[9]

자폐 스펙트럼 장애의 유병률은 10,000명당 0.7~72.6명의 분포를 보이며, 평균 유병률은 10,000명당 20.6명입니다.^[10] 2016년 발표된 미국질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 따르면 2012년 미국에서의 자폐 스펙트럼 장애의 유병률은 인구 1,000명 당 14.6명이었으며 64명 당 1명이었습니다.^[11]

우리나라의 자폐 스펙트럼 장애 아동의 유병률 전수 조사 연구에서 자폐 스펙트럼 장애의 유병률이 2.64%로 외국과 비슷한 수준입니다. 자폐 스펙트럼 장애의 유병률은 전 세계적으로 급격한 증가 추세를 보이고 있습니다.^[12]

자폐 스펙트럼 장애의 원인 중 가장 중요한 것은 유전적 요인입니다. 지금까지 자폐 스펙트럼 장애와 관련이 있다고 보고된 유전자만 해도 수백 개가 됩니다. 단일한 유전자의 변이가 자폐증상을 초래할 수도 있지만 대부분의 경우는 다수 유전자 변이가 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있습니다.^[13]

고해상도 염색체 마이크로어레이 검사인 CytoScan Dx Assay가 발달장애 및 자폐증 등에 대한 유전적 요인에 대해서 조기 진단을 가능하게 하는 새로운 기회와 기준을 제공할 수 있기를 기대합니다.

[참고문헌]

- [1] 수허 17-580호 CytoScan Dx Assay
- [2] CytoScan Dx Assay Package Insert
- [3] Michelson D. J., et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 77(17):1629-1635 (2011).
- [4] Miller D. T., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of Human Genetics* 86(5):749-764 (2010).
- [5] Manning M., Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genetics in Medicine* 12(11):742-745 (2010).
- [6] FDA K130313
- [7] Plaza-Pinto, I. et al. A non-syndromic intellectual disability associated with a de novo microdeletion at 7q and 18p, microduplication at XP, and 18q partial trisomy detected using chromosomal microarray analysis approach. *Mol Cytogenet.* 10.1186/1755-8166-7-44. eCollection 2014.
- [8] 보건 복지부 고시 제2019-166호 (행위)
- [9] 보건사회연구원 (2014). 2014년 장애인 실태조사
- [10] Fombonne E. *Epidemiology of Pervasive Developmental Disorders. Pediatr Res.* 2009;65(6):591-598. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7203.
- [11] Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring. Network, 11 Sites, United
- [12] Johanna Inhyang Kim et al., Reliability and Validity of a New Comprehensive Tool for Assessing Challenging Behaviors in Autism Spectrum Disorder,
- [13] Psychiatry Investigation. *Psychiatry Investig.* 2018 Jan; 15(1): 54-61.
Vijayakumar NT, Judy MV. Autism spectrum disorders: Integration of the genome, transcriptome and the environment. *J Neurol Sci.* 2016;364:167-176. doi:10.1016/j.jns.2016.03.026.

자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 원인이 되는 유전학 발견 (Uncovering The Genetics Behind Autism Spectrum Disorder)

Dr. Kristiina Tammimies (Karolinska Institutet (KIND), Stockholm, Sweden)

※ 자폐 스펙트럼 장애(ASD) 연구에 대한 Kristiina Tammimies 박사의 인터뷰 내용을 번역/재구성한 내용입니다.

[자폐 스펙트럼 장애(ASD) 진단을 위한 CMA 연구]

Dr. Kristiina Tammimies는 자폐 스펙트럼 장애(Autism Spectrum Disorder, ASD)를 가진 환자 표본에서 오늘날 가장 널리 사용되는 두 가지 유전자 검사 기술, 염색체 마이크로 어레이(Chromosome Microarray, CMA) 및 엑솜 시퀀싱 (Whole Exome Sequencing, WES)의 진단율을 연구하고 비교했습니다.

현재, 자폐 스펙트럼 장애(ASD)는 환자가 다른 어린이나 성인 및 부모와의 인터뷰에서 상호 작용하는 방식에 대한 임상 조사 관찰(Clinical Investigation-Observance)을 통해 진단됩니다. 이는 행동 평가 방식으로, 두 가지 주요 테스트는 ADI™ -R(Autism Diagnostic Interview™ -Revised) 및 ADOS™ -2(Autism Diagnostic Observation Schedule™ Second Edition)입니다.

이 연구에 참여한 어린이들은 2008년과 2013년 사이 캐나다 Newfoundland와 Labrador에서 모집되었습니다. 처음에는 258명의 환아를 상태의 복잡성에 따라 3개의 그룹으로 나누었습니다. 연구에 따르면 CMA 분석 진단율은 9.3% 인 반면 WES의 진단율은 8.4%로 CMA와 WES의 진단율은 거의 같았습니다. 두 테스트를 함께 사용했을 때 15.8%의 결합된 진단율을 확인하였습니다. 이 연구에서는 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 진단 방법으로서 CMA와 WES가 모두 가치가 있다는 점을 확인하였습니다.

연구에서 “알려지지 않은 유의미한 변이체(Variants of Unknown Significance)”라는 레이블이 붙은 많은 결과가 있었으며 향후 더 많은 증거를 얻음으로써 이러한 변종 중 일부는 병원성으로 분류될 것입니다. 기술 및 표현형에 대한 증거의 향상에 따라 진단율 또한 향상되고 있습니다.

자폐 스펙트럼 장애(ASD) 환자의 진단을 위해 특히 초기에 유전적 소견을 볼 수 있다면 임상 치료에 매우 유익할 것입니다. 또한, 대부분의 가족은 자폐 스펙트럼 장애(ASD)에 대한 분자적 원인이 있는지 알고 싶어합니다. 여전히 유전자 검사가 모든 개인을 도울 수 있는 방법을 연구하는 초기 단계에 있지만, 앞으로 자폐 스펙트럼 장애(ASD)의 유전학적 원인을 식별할 수 있다면 환아들은 분자 검사를 기반으로 한 새로운 임상 시험에 더 빨리 등록할 수 있을 것입니다.

[마이크로 어레이 사용 경험]

Dr. Kristiina Tammimies는 박사학위 논문에서 또 다른 신경 발달 장애인 난독증에 관한 연구를 하였습니다. 2012년부터 유전학과 자폐 스펙트럼 장애(ASD)에 대해 연구를 시작했습니다. 이후, 자폐 스펙트럼 장애(ASD) 연구에 중점을 두고 있으며 현재 Karolinska Institute에서 자폐 스펙트럼 장애(ASD)와 다른 신경 발달 장애에 대한 유전학 연구를 활발히 진행하고 있습니다.

Dr. Kristiina Tammimies는 박사 과정 초기에 Applied Biosystems™ Gene Expression Arrays를 사용했기 때문에 오랫동안 Microarray 기술에 익숙했습니다. CNV(Copy Number Variant) 연구를 시작했을 때 다른 Applied Biosystems™ 플랫폼을 알게 되었고 그 이후로 연구를 위해 Applied Biosystems™ CytoScan™ HD 제품군을 사용하고 있습니다.

Dr. Kristiina Tammimies는 많은 유전자 loci가 CNV에 의해 영향을 받는다는 것을 알기 때문에 Applied Biosystems 마이크로 어레이 플랫폼을 첫 번째 스크리닝 라인에서 사용하고 있습니다. 마이크로 어레이를 사용하면 결과를 빠르게 얻을 수 있으며, 이러한 신속성은 검사의 다음 단계를 계획하는데 도움이 되는 중요한 요소로 작용하고 있습니다. Dr. Kristiina Tammimies는 현재 첫번째 스크리닝 검사로 마이크로 어레이를 사용하고 있으며, 이러한 검사 결과를 바탕으로 WES / WGS 환자의 우선 순위를 정하고 있습니다.

[참고문헌]

Kristiina Tammimies et al., Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder, JAMA The Journal of the American Medical Association 314(9):895-903 · September 2015

AMP Global 2019 학회 참관기

신새암 (연세의대 세브란스병원)



2017년 4월에 독일 베를린에서 AMP Global 초 회 학회가 “Advancing Patient Care Through Molecular Medicine”를 주제로 개최된 바 있습니다.^[1]

저는 이때 학회를 참가할 기회가 있었는데 Liquid Biopsy, Cancer Genetics, Hematopathology 등 관심있었던 주제들에 대해서 많이 배울 수 있어 좋은 기억으로 남아 있었습니다. 그리고 2년 후인 올해 5월에 홍콩에서 2회 AMP Global이 개최될 예정이라는 것을 알고 초록을 제출하고 참가하게 되었습니다. AMP Global 2019의 주제는 “Evidence-Based Precision Medicine” 이었습니다.^[2] 학회가 개최된 Asia World-Expo는 방탄소년단, 동방신기 등 한류스타들의 공연도 많이 개최되는 센터로 공항에서 가까웠습니다.^[3] 이번 학회에도 Constitutional Genetics 및 Hematopathology, Infectious Diseases, Informatics, Solid Tumors 과 같은 다양한 주제들로 구성되어 있었습니다.

학회 전날에는 Pre-Congress Workshop이 개최되었습니다. NGS를 포함한 다양한 분자진단기법의 이론과 임상 적용에 대해서 강의가 진행되었습니다. 본 학회 전일에 개최된 워크샵임에도 많은 참석자들이 참가하여 열심히 강의를 들었습니다. Liquid Biopsy, Tumor Mutation Burden, Immunotherapy, Big Data and Data Sharing 등 현재 화두가 되고 있는 주제에 대한 개론을 들을 수 있었습니다. 미국이나 유럽 등 학회에 갔다면 오랜 비행 시간 때문에 지쳐 있었겠지만 이번에는 이동 시간이 길지 않아서 저도 좋은 컨디션으로 공부를 할 수 있었습니다.

5월 16일 목요일에 AMP Global 2019이 시작되었습니다. 세션의 제목은 각각 General Session 및 Breakout Session, Abstract Session, Roundtable Discussion으로 구성되어 있었습니다. 본 학회의 강의 중 개인적으로 인상깊었던 강의는 생식세포 및 체세포 염기변이 (Germline/Somatic Sequence Variant)의 변이 해석에 대한 Birgit Funke 박사님과 AMP Chair인 Marilyn M. Li 교수님의 강의였습니다.^{[4][5]}

임상검사 목적의 NGS검사 시행이 점차 증가하면서 많은 염기변이를 해석하고 있지만 이를 보다 개선하고 표준화하는 노력이 중요하며 앞으로도 진단검사의학 전문의들이 많은 노력을 지속해야 한다는 생각을 하였습니다. 학회에서 열심히 공부를 한 후에 밤에는 홍콩의 아름다운 야경을 구경 하였습니다.

AMP Global은 굉장히 큰 학회는 아니지만 진단유전분야에서 현재 관심을 가져야 할 주제들을 많이 다룬다는 느낌이었습니다. 시대 흐름에 맞게 새로운 진단유전검사를 도입하고 지속적인 질 관리를 위해 항상 공부해야 하는 진단검사의학 전문의에게 유익한 학회로 생각되며 다음에도 기회가 된다면 다시 참가할 생각입니다.



[참고문헌]

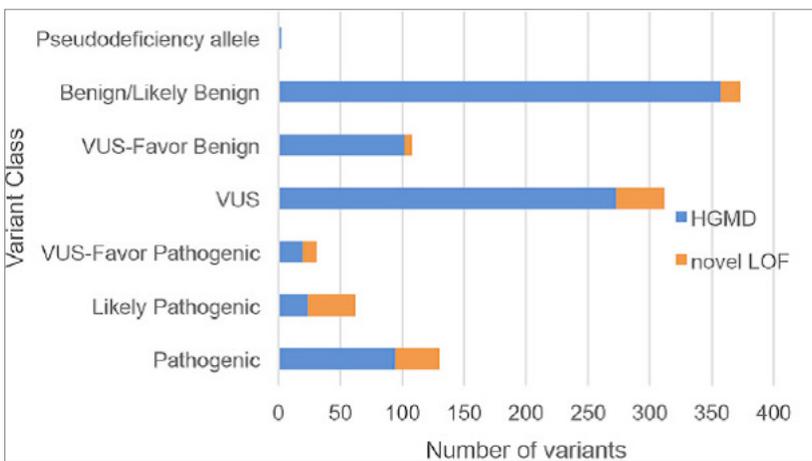
- [1] <http://gcmp.amp.org/>
- [2] <https://amp-global-congress.com/>
- [3] <https://www.asiaworld-expo.com/>
- [4] Kelly MA, Caleshu C, Morales A, Buchan J, Wolf Z, Harrison SM, et al. Adaptation and validation of the ACMG/AMP variant classification framework for MYH7-associated inherited cardiomyopathies: recommendations by ClinGen's Inherited Cardiomyopathy Expert Panel. Genet Med 2018;20:351-9.
- [5] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:4-23.

Analyzing and Reanalyzing the Genome: Findings from MedSeq Project

서수현 (분당서울대학교병원 진단검사의학과)

MedSeq Project는 Whole Genome Sequencing을 임상에 적용한 첫 Randomized Trial이며, 심근병증 환자 및 건강한 사람들 집단을 대상으로 Whole Genome Sequencing을 시행 후 그 결과를 적용함으로써 얻을 수 있는 임상적 유용성을 보기 위해 미국 National Institutes of Health (NIH)의 후원으로 진행되었습니다. 이 프로젝트는 지난 호 Notable Research로 실렸던 BabySeq Project와 함께 건강한 사람들 집단에서 Genetic Risk가 있는 Variant가 얼마나 검출될 수 있는지를 보여주고 있으며, 2014년 20명의 Whole Genome Sequencing 결과가 보고된 것을 시작으로 이 프로젝트에서 도출된 많은 결론들이 다각도로 분석되어 출판되었습니다.

최근 AJHG에 보고된 MedSeq Project 결과에서는 50명의 건강인과 50명의 심근병증 환자들을 대상으로 시행한 Whole Genome Sequencing 결과를 종합하여 Monogenic Disease뿐 아니라 Pharmacogenomic Trait, Rare Blood Antigens 그리고 Complex-Trait Risk에 대한 정보를 제공하였으며, 첫 분석이 이루어진 후 평균 13개월 후 재분석을 시행했을 때 추가로 얻을 수 있는 데이터의 유용성에 대해 보고하였습니다.^[1] 초기 분석은 2013년 7월부터 2015년 2월 사이에 이루어졌으며, 기본적인 분석은 Previously-Reported Disease-Associated Variants와 Novel Variants with A Predicted LoF Effect에 해당되는 Variants 중 Gene-Disease Evidence를 리뷰하여 추려진 1,354개의 유전자에서 검출된 변이들을 대상으로 리뷰를 시행했다고 합니다. 그리하여 처음에는 개인별 평균 5,300만개의 염기변이들이 검출된 상태에서 Filtration을 거치며 최종적으로는 개인별 평균 67개(Range 50-81)로 추려지며 1,820개의 Unique Variant가 남게 됩니다. 이 중 Gene-Disease Validity 혹은 Platform Specific하게 발생하는 Artifact를 제외한 1,018개의 Variant를 대상으로 Classification을 시행해 36.6% (373/1,018)는 Benign/Likely Benign, 44.3% (451/1,018)는 VUS, 6.1% (62/1,018)는 Likely Pathogenic, 12.8% (130/1,018)가 Pathogenic으로 분류되었으며 VUS는 VUS-FP(Favor Pathogenic), VUS, VUS-FB(Favor Benign)으로 세분화시켜 VUS-FP 및 LP, P로 분류되는 염기변이 총 217개를 Reportable Variant로 보았습니다. [Fig 1]

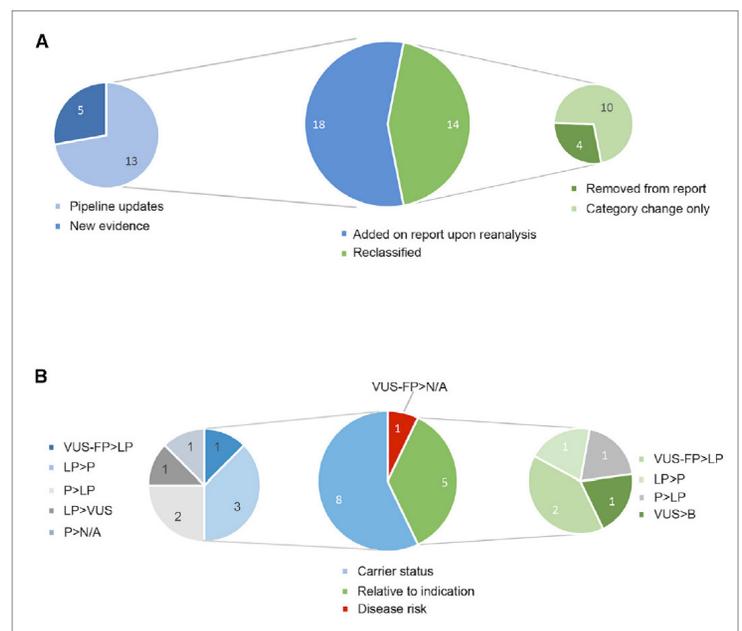


[Fig 1] Final Variant Classifications

이후 평균 13개월(Range 6-23개월)의 시간이 지난 후, 업데이트된 데이터베이스들을 이용해 VCF File에서 새로 Annotation을 시행하여 분류한 결과, 총 315개의 추가적인 변이가 검출되었고 이 중 13개가 Reportable Variant로 분류되었습니다. 또한 기존에 VUS 이하의 카테고리 분류되었으나 추가적인 근거로 인해 Reportable Variant로 재분류된 경우가 5건이 있었습니다.[Fig 2A] 또한 기존 분석으로 Reportable Variant로 분류되었던 Variant 중, Classification이 변경된 경우가 14건이 있었으며 [Fig 2B], 최종적으로 총 100명의 검사 대상자 중 22%인 22명에서 Genetic Variant에 대한 분류가 업데이트 되었습니다.

최종 결과를 정리해보면 첫 분석에서 총 50명의 심근병증 환자 중 48%인 24명에서

질병을 설명할 수 있을 염기변이를 찾을 수 있었으며, 심근병증을 제외한 다른 Monogenic Disease Risk Finding은 100명 중 21명에서 확인 되었습니다. 또한 대부분의 환자 (94%)에서 열성유전질환의 Carrier로 밝혀져, 단 두 명을 제외한 98%의 검사대상자가 Monogenic Disease Risk나 Carrier-Status Variants를 가지고 있었습니다. Pharmacogenomics 결과를 보았을 때에는, 총 95%의 검사대상자에서 Non-Standard Dosing을 추천하는 결과가 검출 되었으며, Blood Antigen Studies 결과로는 31%에서 Rare Blood Antigen이 검출되었습니다.



[Fig 2] Summary of Genome Reanalysis Findings and Variant Reclassification

NGS의 Clinical Service가 활성화되면서 일정 시간이 지난 후 이를 재분석하는 것에 대한 관심도 증가하고 있습니다. 이는 Genomic Variant의 Classification을 시행할 때 사용되는 여러 Database들이 시간이 지남에 따라 업데이트되면 염기변이의 해석이 달라질 수 있다는 논리에 근거하고 있습니다. 최근 NEJM에 실린 Correspondence Article에서도 Clinical Exome Sequence Data를 5년에 한번 재분석할 수 있도록 설정한 Semiautomated Reanalysis Process를 이용했을 때 Molecular Diagnostic Yield가 높아졌음을 보여주었습니다.^[2] 단, 이러한 재분석에 대한 수가가 책정되지 않은 상태에서 시행되는 재분석은 현실적이지 않을 것이라는 우려도 있습니다. ACMG에서 제시한 재분석에 관한 권장 사항에서도 유전체검사 결과의 재분석 서비스에는 수가 책정이 동반되어야 Long-Term Success of Clinical Genomic Testing으로 유지될 수 있다고 언급되었듯이 현실적인 재분석 시스템 및 수가에 대한 고민이 필요한 시점인 것 같습니다.^[3]

[참고문헌]

- [1] Machini K, Ceyhan-Birsoy O, Azzariti DR, et al. Analyzing and Reanalyzing the Genome: Findings from the MedSeq Project. Am J Hum Genet 2019;105:177-188.
- [2] Liu P, Meng L, Normand EA, et al. Reanalysis of Clinical Exome Sequencing Data. N Engl J Med 2019;380:2478-2480.
- [3] Deignan JL, Chung WK, Kearney HM, et al. Points to consider in the reevaluation and reanalysis of genomic test results: a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2019;21:1267-1270.

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누658 핵산증폭	덴기바이러스 [실시간 역전사중합효소연쇄반응법] 검사의 급여 기준	누658다 핵산증폭-정성그룹3-덴기바이러스[실시간역전사중합효소연쇄반응법]검사는 질병관리본부의 「바이러스성 모기매개 감염병 관리지침-덴기열」에서 정한 덴기열 추정 감염지역을 방문한 이후 급성열성 증상이 있는 경우에 실시 시 요양급여를 인정하며, 그 이외 실시한 경우는 비급여토록 함	보건복지부 고시 제2019-111호 (2019년07월01일 시행)

학회뉴스

2019 NGS 워크숍 및 유전상담 연수강좌 성료



2019 NGS 워크숍(Clinical NGS Workshop)과 유전상담 연수강좌가 성공적으로 마무리됐다. 지난 7월 19일부터 20일까지 이틀 간 진행된 NGS 워크숍은 신청인원 중 총 38명을 선정해 제한된 인원로 진행됐으며, 총 20개의 연제로 프로그램을 구성했다.

또한 지난 8월 23일 서울대학교 암연구소 이견희홀에서 진행된 유전상담 연수강좌에는 총 55명의 회원이 참석했다. 12개의 연제로 구성된 이번 연수강좌는 유전상담의 기초적 내용과 더불어 질환별 사례, 신설 클리닉 경험 등 풍성한 프로그램 구성으로 참석 회원들에게서 호평을 받았다.

2019 대한진단유전학회 추계심포지엄 개최 안내

대한진단유전학회는 오는 10월 10일 백범김구기념관 컨벤션홀에서 2019 추계심포지엄을 개최한다. 올해로 3회를 맞이한 대한진단유전학회 추계심포지엄은 유전자 검사에 관한 윤리적, 법적, 사회적 문제에 대한 진지한 검토와 대안 모색을 위한 토론을 목적으로 하는 학술행사다. ‘유전 - ELSI (Ethical, Legal and Social Implications): 검사실 인증과 규제’를 주제로 열리는 이번 추계심포지엄의 상세 프로그램은 학회 홈페이지(www.ksgd.org)를 통해 업데이트될 예정이다.



Accurate Monitoring for CMV viral load

cobas CMV Testing¹⁾

FDA 승인된 CMV 정량 검사법²⁾

- Solid Organ Transplant Patient (SOT)
- Hematopoietic Stem Cell Transplant Patient (HSCT)

WHO 표준화된 검사법

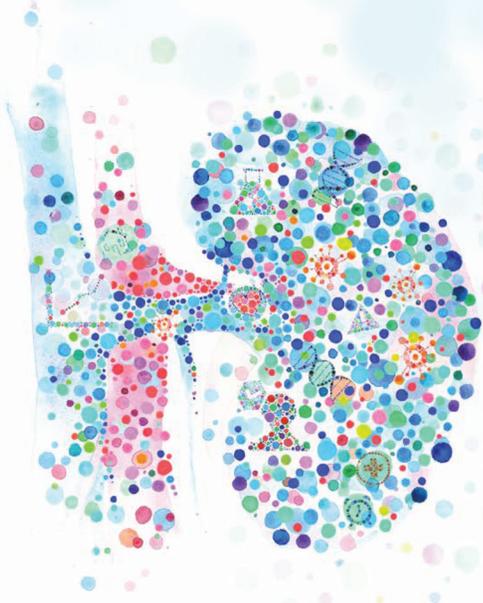
- 1st Human CMV WHO International Standard³⁾

pp65 Antigenemia 보다 민감한 검사법⁴⁾

- 2018 International Consensus Guidelines in SOT (Ref.)⁵⁾

약제내성 검증 마친 검사법

- Ganciclovir, Valganciclovir, Cidofovir, Foscarnet 약제내성 검체 검출한계-직선범위 검증완료³⁾



Reference :
 1) 0517-688 cobasCMV
 2) FDA PMA P160011
 3) cobasCMV Package Insert
 4) Beckmann et al. J Med Virol 2011; 83:2143-50.
 5) International Consensus Guidelines in SOT 2018

ProMA000764