

KSGD

News Forum

Vol.20

December 2022

ksgd.org | 발행인 서울주 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 김영은 임지숙 | 편집 Hicomp Int.

Focus on

임상에서 유전자검사 후 이차적 발견의 결과 고지 의무에 대한 논의 동향

Technology Trend 01

하루 안에 결과 도출하는 전자동 NGS 시스템, 제넥서스 (Ion Torrent Genexus Integrated Sequencer system)와 임상 연구 솔루션

Technology Trend 02

액체 생검을 이용한 NGS 기반의 암 전주기를 아우르는 진단 플랫폼 'AlphaLiquid®'

Technology Trend 03

Long-read capture with Twist target enrichment system

Notable Research

Systematic evidence-based review:
The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies

최신 보험정보

학회참관기

ASHG Annual Meeting 2022

연간 후원사 안내



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics

임상에서 유전자검사 후 이차적 발견의 결과 고지 의무에 대한 논의 동향¹⁾

김한나

연세의대 의료법윤리학과

1. 들어가며

유전자 염기서열 분석 기술이 발전되고, 임상과 비임상에서 유전자검사가 점차 증가함에 따라, 국내 주요 학회 전문가들을 중심으로 이차적으로 발견된 유전체 염기서열 변이에 대한 표준적인 보고 지침이 개발되고 있다. 이 지침이 임상에서 유전자 검사를 상용화하는데 기여할 것으로 예상되는 가운데, 지침과 규범을 먼저 마련한 국가들을 중심으로 의사의 의무에 대한 논의가 등장하고 있다.¹⁾ 이에 이번 소고에서는 관련 논의를 간략히 소개하고자 한다.

1) 이 원고를 검토해주신 서울주교수님 (서울아산병원), 김수민 교수님 (연세대학교 의과대학)께 감사드립니다.

2) Marchant G, Barnes M, Evans JP, et al. From Genetics to Genomics: Facing the Liability Implications in Clinical Care. J Law Med Ethics. 2020 Mar;48(1):11-43.

2. 임상에서 유전자 검사 후 고지에 대한 의무

아직까지 임상에서 유전자 검사를 통해 이차적으로 발견된 유전적 변이를 공개·보고하는 것에 대한 국제적으로 통일된 가이드라인이나 법률은 부재하며, 국가·지역 별로 기준을 수립하는 단계이다.³⁾

이러한 상황에서 의사의 전문성에 기반한 도덕적 의무와 윤리적 가치는 현재 국가 수준에서 발간하는 임상 지침에 근간을 이루고 있다고 볼 수 있다.^{4),5)} 예컨대 지침을 구성하는 요소를 구체적으로 살펴보면, 의사가 유전자 검사의 이차적 발견을 환자에게 보고하는 주된 과학적 근거는 유전적 침투도(penetrance)와 의학적 조치의 필요도(medical actionability, 정확한 해석은 아님)이며, 이에 따라 환자에게 보고하는 범위를 제한한다. 그러나 이러한 의학적 정확성은 충분한 설명에 근거한 동의, 알 권리 및 모를 권리, 해악금지의 도덕 원칙에 대한 이해, 정보 공개에 대한 의무, 연구할 권리, 정보 보호 및 기밀성 등 윤리적, 법·정책적 권고에 더 잡는다(Jiang, 2022).

그런데 지난 2020년 영국 대법원에서 판결된 ABC 대 성조지 대학병원 NHS 트러스트 등(ABC v St

George's Healthcare NHS Trust & Ors) 판례는 유전적 위험성을 고지하는 것과 관련된 전문직의 도덕적 의무가 법적 의무로 전환되고 있다는 단초를 제공한다.⁶⁾ 최종 판결문에서 판사는 보건 의료 전문가(healthcare professionals, HCP)는 기밀 유지와 관련하여 타인의 권리 및 이익을 환자 및 이익의 권리와 이익 사이에서 균형을 잡을 법적 의무가 있다고 결론내렸다. 구체적으로, 유전질환을 포함하여 심각한 위해가 있을 위험성(risk of serious harm)이 인정되는 개인에게 피해를 방지하기 위하여 건강과 질병 정보를 공개할 수 있다는 것이다. 그리고 이 판례에서 판사는 HCP가 비록 문서화하지는 않았으나 합리적인 기준에 따라 기밀성과 관련된 균형을 재조정하였으므로, 비밀누설금지의 의무를 위반한 것이 아니라고 보았다.

이 재판이 진행되는 동안 영국을 중심으로 유전적으로 질병이 발생할 위험이 있는지 혈연관계에 있는 친척에게 고지하는 것을 HCP의 법적 의무로 보는 것이 맞는지, 법적 의무라면 이 사례를 보다 확장하여 어떻게 이해할 수 있는 지에 대한 활발한 논의들이 진행되었다.^{7),8),9),10)} 또한 2017년 영국 의학협의회(General Medical Council)에서 발행

3) Jiang S. A Scoping Review of Global Guidelines for the Disclosure of Secondary Genomic Findings to Inform the Establishment of Guidelines in China. *China CDC Wkly.* 2022 Aug 12;4(32):697-705.

4) Koplin JJ, Savulescu J, Vears DF. Why genomics researchers are sometimes morally required to hunt for secondary findings. *BMC Med Ethics.* 2020 Jan 31;21(1):11.

5) Saelaert M, Mertes H, Moerenhout T. et al. Ethical values supporting the disclosure of incidental and secondary findings in clinical genomic testing: a qualitative study. *BMC Med Ethics.* 2020 Jan 30;21(1):9.

6) EWHC 455 (QB) (2020). <https://www.bailii.org/ew/cases/EWHC/QB/2020/455.html>

7) Lucassen A, Gilbar R. Alerting relatives about heritable risks: the limits of confidentiality. *BMJ.* 2018 Apr 5;361:k1409.

8) Dove ES, Chico V, Fay M, et al. Familial genetic risks: how can we better navigate patient confidentiality and appropriate risk disclosure to relatives? *J Med Ethics.* 2019 Aug;45(8):504-507.

9) Middleton A, Milne R, Roberts L, et al. Should doctors have a legal duty to warn relatives of their genetic risks? *Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2133-2135.

10) Anna M, Christine P, Jonathan R, et al. Professional duties are now considered legal duties of care within genomic medicine. *Eur J Hum Genet.* 2020 Oct;28(10):1301-1304.

한 「기밀성: 환자정보 관리 지침(Confidentiality: good practice in handling patient information)」에서 환자들이 학대, 방치 등의 고통을 받은 것으로 알게 되었거나 그럴 것으로 간주되는 성인의 정보를 공개하기 위하여 관련된 요청과 법에서 요구하는 방식으로 정보를 공개할 것, 그리고 공개 목적을 벗어 나지 않는 범위에서 공개를 할 때마다 환자에게 알려야 한다는 법적 요구사항을 명시하였다.

그렇다면 우리 사회에서도 향후 임상에서 유전자 검사 결과를 고지하는 것, 상담하는 것이 의사의 법적 의무로 확립될 것인가, 만약 그렇게 된다면 그 의무는 어떻게 구체화될 것인가? 이에 대해 아직까지 심도있는 국내 연구가 없으나, 밋셀 등(2017)의 연구는 영국에서 판례를 통해 결과고지의 의무가 어떻게 구체화될 것인지를 세 가지로 구분하여 제공한다.¹¹⁾

첫째, 현 의학적 문제와 관련이 없는 유전적 위험이 발견되면 이를 환자에게 고지하는 것이 법적으로 의무화될 것이다. 둘째, 의료정보에 대한 환자의 기밀성은 전통적으로 중요한 가치였지만, 환자와 유전적으로 혈연관계에 있는 친족의 권리와 이익에 대한 사회적 인지가 점차 높아지게 되면 이들에게 유전적인 위험성을 고지하는 것이 법적 의무화될 가능성 또한 커질 것이다. 셋째, 연구와 임상적 활동의 경계가 점차 모호해짐에 따라 환자와 직접적으로 연락하지 않는 연구자나 의료 전문가에게도 결과 고지

에 대한 의무가 있다는 인식이 증가할 것이라는 점이다.

3. 나가며

국내 의료현장에서 질병 발견에 대한 분쟁은 영상의학 판독 결과, 각종 검사 결과를 비롯하여 다양하게 존재했다. 가장 최근인 지난 2020년에는 영상검사, 소변검사를 통하여 이미 심각한 질병 상태가 추정됨에도 불구하고, 일반인이 인식할 수 있도록 그 결과를 고지하지 않고 추가 검사의 필요성을 간략하게 기재하거나 추가 검사를 시행하지 않은 점을 통상적으로 요구되는 의료와 진단상의 의무를 수인한도를 넘어설 만큼 불성실하게 진료한 것으로 평가하여 의사의 주의의무 위반을 했다고 보아 불법행위 책임을 인정한 서울고등법원 판례도 있었다.¹²⁾

그러나 이 판례를 비롯하여 기존 판례에서는 이미 발병한 질병과 관련된 검사결과 고지를 다루었지만, 지금까지 질병이 발병하기 전 단계, 또는 혈연관계에게 고지해야 하는 지 등과 같은 쟁점과 직접적으로 관련된 사건은 없었다.

따라서 환자에게 유전자 검사결과를 환자에게 고지하는 것에 대한 의무화를 어떻게 국내 맥락에 맞추어 이해하고 적용할 것인지에 대한 많은 논의가 필요할 것이다. 더 나아가, 본래의 목적이 아닌 유전자 검사를 통하여 이차적으로 질병의 위험을 발견하고 고지하는 것에 대해서는 아직까지 국가·지역 별로도

11) Mitchell C, Ploem C, Chico V, et al. Exploring the potential duty of care in clinical genomics under UK law. Med Law Int. 2017 Sep; 17(3): 158-182.

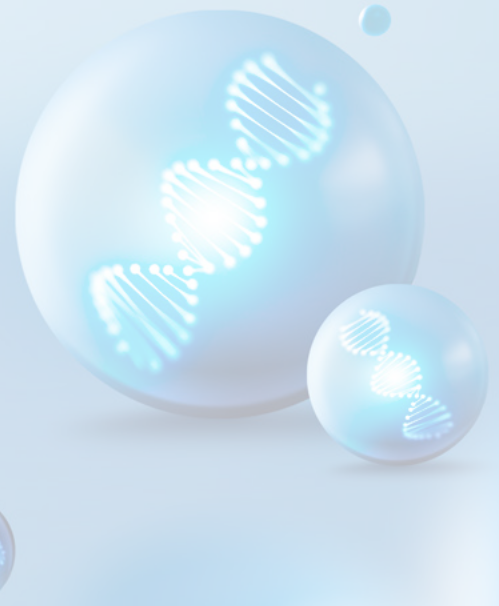
12) 서울고등법원 2020. 11. 19. 선고 2019나2001570 판결.

다양한 입장이다. 그 이유는 아직 유전자 분석 기술을 비롯하여 그 분석 결과의 해석이 완전하지 않으며, 발전하고 있는 영역이기 때문이다. 그럼에도 불구하고 이번에 학회에서 개발하는 임상 가이드라인은 의사가 이차적 발견 내용을 환자에게 충분히 고지하였는지를 평가하는 주요 근거가 될 것이다.

또한 우리나라도 의료법 및 형법 상 환자정보에 대한 기밀성을유지해온상황에서,유전적분석결과가환자 본인 뿐 아니라 그 친족까지도 질병의 위험이 있을 것으로 예상되는 경우, 환자의 비밀유지권, 친족의 알권리, 의사의 비밀누설금지의무가 충돌한다고 볼 수 있다. 유전자검사와 고지, 상담이 사회적으로 자리잡을수록 기밀성과 관련된 법률 개정에도 대한 논의가 이어져야 할 것이다.

medical actionability

*Confidentiality:
good practice in handling patient
information*



하루 안에 결과 도출하는 전자동 NGS 시스템, 제넥서스 (Ion Torrent Genexus Integrated Sequencer system)와 임상 연구 솔루션

써모피셔사이언티픽

2020년 말 출시된 써모 피셔 사이언티픽 Ion Torrent Genexus (제넥서스) Integrated Sequencer은 2021년 출시된 핵산추출 기기 Genexus purification system과 함께 운용하면 핵산추출-농도 측정 및 희석-NGS 염기 서열 분석-임상 보고서의 E2E (End To End Solution) 솔루션이 단 2번의 터치, 20분 이내의 작업으로 신속하게 24시간 이내에 결과가 제공되는 최초의 전자동 NGS 시스템이다(Fig 1). 이를 통해 연구자들이 암, 유전질환, 생식의학 및 미생물 등의 연구에서 보다 신속하고 간편하게 NGS 실험 결과를 도출해 낼 수 있게 되었다.



Fig 1. Ion Torrent Genexus Purification System(좌)은 핵산 추출, 정제 및 정량을 자동화한다. 혈장 샘플 또는 FFPE 샘플의 용해물 등을 NGS 시스템에 곧바로 넣을 수 있는 샘플로 적합하게 준비시켜 준다. 제넥서스 (Ion Torrent Genexus Integrated Sequencer)(중)는 4개의 lane으로 나뉘어진 Ion GX5 chip(우)을 사용하여, 최대 4번의 run을 2주에 걸쳐 나누어 할 수 있는 경제적인 NGS 운용으로 1일 이내 NGS 결과 도출이 가능하다.



현재의 임상 NGS 검사의 트렌드는 신속하게 다양한 바이오마커(Biomarker) 기반으로 환자를 선별하여 최적의 치료 옵션을 제공하는 것이 주요한 목표이다. 실제 NGS 검사 현장에서는 샘플 QC, 담당자 교육, NGS 실험과 데이터 분석의 전문가 확보, NGS 실험에 필요한 최소 시료수 확보 등의 이유로 빠른 NGS 검사 결과를 얻는 과정에 과부하가 걸리는 상태가 자주 발생한다. 24시간 내에 원하는 NGS 결과를 특별한 교육 없이 최소의 인력으로 가능하게 하는 제넥서스가 지원된다면, 2주간 GX5 chip의 4개 lane과 잔존 시퀀싱 시약을 나누어 사용할 수 있으므로 최대 4번까지 나눌 수 있는 run 단위로 빠른 NGS 결과 도출과 실험 단가의 경제성까지 확보할 수 있다. 데이터 분석에는 추가 서버가 기본적으로 필요 없으나, 커스텀 연구에서는 필요하다면 추가 서버와 클라우드 서버를 활용한 별도의 분석으로 유연하게 연구를 진행할 수도 있다.

써모 피셔 사이언티픽은 임상연구를 지원하는 application을 꾸준히 개발, 출시하고 있다(Fig 2).

올해 COVID-19 대응을 위해 SARS-CoV-2 전장 유전체의 변이 추적 검사에 활발히 사용된 SARS-CoV-2 Insight Research Assay는 COVID-19 역학조사와 연구분야 등에서 활약했다. 제넥서스에서 최초로 출시된 Oncomine Myeloid Assay GX v2는 v1 패널과 비교해서 새롭게 7개의 유전자 추가, 높은 GC ratio로 검사가 어려웠던 CEBPA, ASXL1 등의 유전자들에 대한 프라이머 재디자인, 융합유전자 분석 타깃 증가 등으로, AML/MDS/MPN/CML/CMML/JMML 등의 주요 골수성 혈액 암의 포괄적 연구에 적합하다. Oncomine TCR Beta-LR Assay GX는 혈액 또는 급냉 조직 내 림프구의 TCR beta chain CDR1, 2, 3 영역에서 VDJ rearrangement 염기서열 분석으로 면역반응 림프구 군의 종류와 상대 분포 확인이 가능하고, T Cell의 다양성과 variable gene polymorphisms 식별 및 희귀 클론을 측정하도록 설계되었다. 그리고 고형암을 대상으로 하는 500개 이상 유전자의 변이와 융합 변이, TMB, MSI, HRD 분석까지 가능한 Oncomine Comprehensive Assay Plus GX의 출시가 임박

했다. 액체 생검 분야에도 적용 가능한 Oncomine Precision Assay는 50개 유전자 타깃의 제넥서스에서 출시된 패널인데, LOD 0.1% 수준의 변이와 융합 변이에 대해 솔루션으로 제공된다. 국내외에 이미 널리 알려진 Oncomine BRCA Research assay의 GX 버전은 BRCA1/2 유전자의 모든 엑손 영역과 엑손-인트론 스플라이싱 영역도 커버하는 패널이다. 그 밖에 유전성 질환 연구에 대해서는 ampliseq.com에서 커스텀 디자인이 가능한데, 유전자 리스트가 없더라도 각종 질환에 대해 추천되는 유전자들을 바탕으로 질환별 유전성 패널을 디자인할 수 있다. (주)셀렉믹스에서 개발된 종합 호흡기 질환 바이러스 패널, 7000여 개 유전자를 분석하여 리포트를 제공하는 clinical exome panel, 전장 exome을 분석하는 exome panel은 제넥서스를

포함한 Ion Torrent 플랫폼에서도 적용 가능하다. 그 외 custom 디자인을 통한 AmpliSeq targeted RNA 분석 연구도 가능하며, PD-L1을 포함한 395개 유전자의 발현량을 통해 immune response에 관련한 target RNA expression를 분석하는 Oncomine Immune Response Research Assay와 human transcriptome을 분석하는 Ion AmpliSeq Transcriptome Human Gene Expression Kit도 사용하고, 전용 분석 소프트웨어 Affymetrix Transcriptome Analysis Console로 분석 가능하다.

그 외 전염성 질환 등을 포함한 다양한 미생물 분석에 대한 연구와 개발도 진행 중으로, AmpliSeq technology를 사용한 16S metagenome 분석, 항생제 내성 유전자 분석, 특정 병원균 동정도

Ion AmpliSeq Custom Panels	모든 생물종에 대해 원하는 유전자 또는 영역으로 패널 디자인	Oncomine TCR Beta-LR Assay GX	T-Cell Receptor (혈액) 4 samples / lane	Oncomine Comprehensive Assay Plus GX (2023년 출시예정)	고형암(500개+ 유전자) TMB, MSI, HRD 분석과 MET Exon 14 skipping 등 포함
Ion AmpliSeq On-Demand Panels	유전질환 전용으로 디자인 완료된 5,000개 이상의 유전자를 마음대로 조합	Oncomine Myeloid Assay GX	혈액암 패널 (복지부 필수유전자 포함) 8 samples / lane		
Ion AmpliSeq HD Custom Panels	0.1% 비율 변이 분석의 액체 생검 전용 패널을 마음대로 디자인	Oncomine Myeloid Assay GX v2	혈액암, 700 > fusions 유전자 추가 업그레이드 8 samples / lane		
Oncomine Precision Assay	AmpliSeq HD, 조직과 액체생검 호환 (50개 유전자) cfDNA 1 sample / lane FFPE 4 samples / lane	Ion AmpliSeq SARS-CoV-2 Insight Research Assay	코로나19 바이러스 전장유전체 분석 업그레이드 버전 32 samples / chip		
Oncomine Comprehensive Assay v3 GX	고형암(161개 유전자) NTRK1, 2, 3 gene fusion, 6 samples / chip	Oncomine BRCA Research Assay GX	BRCA 1/2 유전자 모든 코딩영역 이상을 커버 16 samples / lane		

TMB : Tumor Mutation Burden
MSI : Microsatellite Instability
HRD: Homologous Recombination Deficiency

Fig 2. 제넥서스의 임상연구 Applications

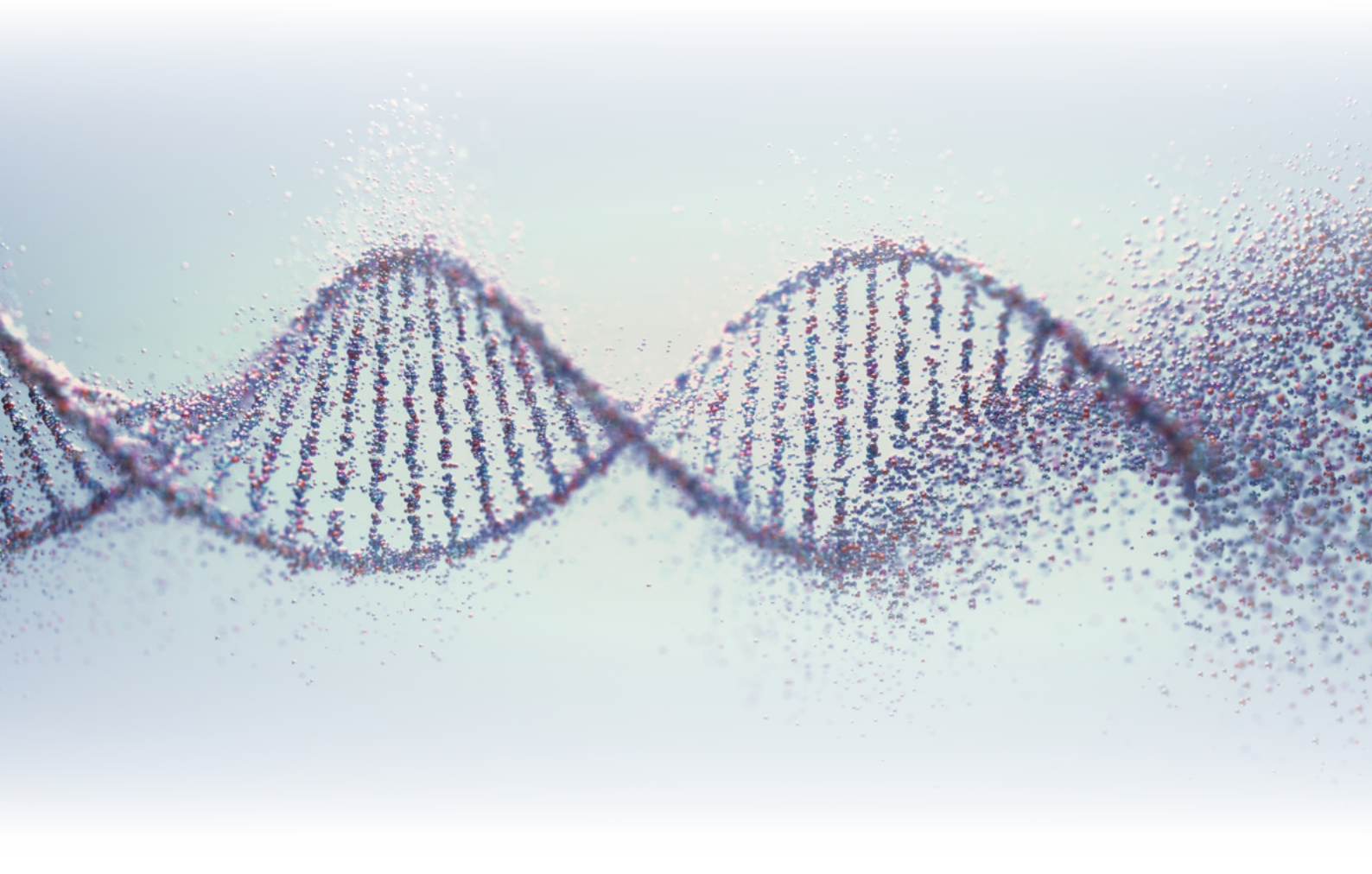


Genexus 제넥서스에서 염기서열 분석하고 로컬/클라우드 서버에서의 2차 분석을 통해 연구할 수 있다.

참고로 Ion Torrent Genexus(연구목적제품)에 이어서 Ion Torrent Genexus Dx Integrated Sequencer는 22년 9월 식약처에서 의료기기로 승인받았다.

고객을 도와 세상을 건강하고, 깨끗하고, 안전하게 만든다는 기업이념을 가진 써모 피셔 사이언티픽의 노력은 앞으로도 쉽고 빠른 NGS 임상 연구를 지원하기 위한 제넥서스 Dx를 통해 계속될 것이다.

※ 본 제품은 연구 목적의 제품으로 의료기기에 해당하지 않습니다.
단, Genexus Dx Integrated Sequencer system (체외 수인 22-4428호)은 제외.

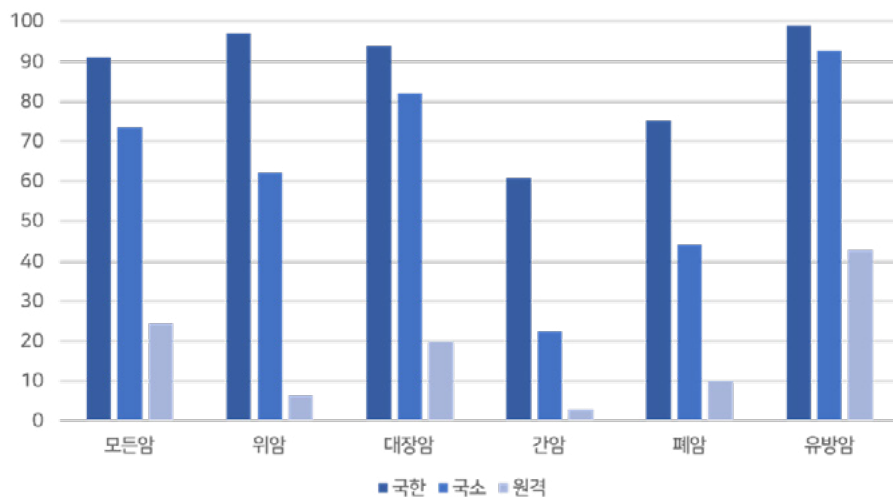


액체 생검을 이용한 NGS 기반의 암 전주기를 아우르는 진단 플랫폼 'AlphaLiquid®'

아이엠비디엑스

암은 치료법과 검진법의 발달에도 불구하고 수년간 우리나라 사망원인 1위를 차지하고 있는 중요한 질환입니다. 조기에 발견할 경우 암으로 인한 사망을 현저히 줄일 수 있을 뿐만 아니라 상당한 의료비용 절감 효과도 기대할 수 있어 조기진단이 매우 중요하나 초기에는 증상이 없는 경우가 대부분이어서 효과적인 진단법이 필수적입니다.

주요 암종 요약 병기별 5년 상대생존률 (2015-2019)



(단위: %)

	모든암	위암	대장암	간암	폐암	유방암
국한	91.0	97.0	93.9	60.7	75.0	98.9
국소	73.4	62.1	82.1	22.4	44.1	92.7
원격	24.4	6.4	19.8	2.8	10.0	42.6

출처: 국가암정보센터(<https://www.cancer.go.kr/>)

암을 진단, 치료, 모니터링 하기 위해서는 수술이나 시술을 통해 암 조직을 떼어내 검사하는 조직 생검 (Tissue biopsy)의 사용이 필요합니다. 이는 환자에게 고통을 동반하고 위험부담이 따를 수 있는 절차이며, 수술이나 항암 요법, 방사선 치료 후에는 검사를 수행하기 어렵습니다. 특히, 암은 종양 이질성(Tumor Heterogeneity)의 특성이 있어 국소적인 부위에서 얻은 조직에 대한 결과는 부정확한 정보를 제공할 수 있고, 효과적인 치료를 못 할 가능성이 존재합니다.

액체 생검 (Liquid biopsy)은 혈액, 뇌척수액, 흉수 등의 체액을 이용한 검사로 대표적으로 순환 종양 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA)가 있습니다. ctDNA는 원 발암 유래 및 암환자의 상태를 전체적으로 반영하며, 다른 바이오마커와 비교하였을 때 돌연변이 및 기타 유전적 변화 등과 같은 종양 특유의 종합적인 유전적 정보를 포함하고 있고, 종양의 현재 상태를 실시간으로 보여준다고 알려져 있습니다.¹ 그렇기 때문에 ctDNA를 활용하면 혈액 채취만으로 비침습적으로 빠르게 암을 조기에 진단하고 암의 진행 상태 및 치료 효과를 모니터링할 수 있습니다. 또한, 조직 생검의 획득이 어려운 환자에서 종양 프로파일링 및 치료제 매칭이 필요하거나 항암치료 중 내성 유전자의 확인이 필요한 경우, 그리고 조기 암 검진을 위한 스크리닝이 필요한 경우에도 사용할 수 있습니다. 그러나 ctDNA는 혈액 내 소량존재하기 때문에 분석할 때 민감도가 중요하게 고려됩니다.

[Ultrasensitive ctDNA 액체 생검 플랫폼, AlphaLiquid®100]

IMBDx의 AlphaLiquid®100은 폐암, 위암, 대장암, 유방암, 전립선암 등 주요 고형암과 흑색종, 육종과 같은 희귀암에도 적용할 수 있는 Pan-cancer panel입니다. 타겟 프로브 교합-캡처(hybrid capture) 차세대 염기 서열 분석(NGS, Next Generation Sequencing)을 기반으로 한 이 검사는 혈액에서 미량의 ctDNA를 검출하고, 14개의 상동 재조합 복구(HRR, Homologous recombination repair) 유전자들을 포함한 118개의 유전자에 걸쳐 단일 염기서열 변이(SNVs, Single nucleotide variants), 삽입, 결손 변이(InDels, Insertions & Deletions), 유전자 복제 수 변이 (CNAs, Copy number alterations), 융합(fusion) 및 현미부수체 불안정성(MSI, Microsatellite Instability), 종양 돌연변이 부담(TMB, Tumor Mutation Burden)를 평가할 수 있습니다.

AlphaLiquid®100은 자사만의 특화된 실험 방법 및 분석 알고리즘을 사용하여 타사 대비 높은 민감도와 검출한계(Limit of detection, LOD) 성능으로 더 정확한 분석 결과를 제공합니다. 이 결과들을 바탕으로 지속적인 암 모니터링을 통해 치료제의 치료 효과 및 저항성을 분석하여 더 나은 치료 계획을 수립할 수 있습니다. 또한, 현재까지 6,000개가 넘는 임상샘플들로 성능이 검증되어 신뢰도 높은 결과를 확인할 수 있습니다.

Variant Type	Reportable Range	Allelic Fraction/ Copy Number	Analytical Sensitivity	Analytical Specificity
SNVs	≥ 0.03%	≥ 0.1%	95%	100%
		≥ 0.5%	99%	
Indels	≥ 0.01%	≥ 0.1%	95%	100%
		≥ 0.5%	99%	
CNAs	≥ 2.20 copies	≥ 2.4 copies	99%	100%
Fusions	≥ 0.05%	≥ 0.2%	95%	100%

표1. AlphaLiquid®100 검사 성능

AlphaLiquid®100 검사 과정은 아래 ‘그림1’ 과 같이 streck사의 액체 생검 전용 채혈 튜브 또는 IMBDx의 cfDNA 검사 전용 튜브를 사용하여 1개 이상의 (10 mL 이상) 튜브에 혈액을 채취하여 보관한 후 혈액 내의 cfDNA를 추출합니다. 그리고 나서 AlphaLiquid®100을 사용하여 DNA 라이브러리를 제작한 후 차세대 염기서열 분석(NGS)을 합니다. NGS 장비에서 얻은 데이터의 분석을 통해 ctDNA의 변이 유전자와 그 양상을 분석하여 환자의 ctDNA 변이 특성, 임상적 의의, 변이 유전자와 관련된 치료제 등을 임상리포트를 통해 확인할 수 있습니다. 이와 같은 검사는 임상 서비스를 이용하거나 AlphaLiquid®100 플랫폼을 도입하여 검사 진행이 가능합니다.



그림1. AlphaLiquid®100 검사 진행 과정

[임상적 유용성 - 맞춤형 치료제 스크리닝]

한 48세의 여성 전이성 유방암 환자는 표준 치료법(standard therapies)에 실패 후 AlphaLiquid®100을 이용한 cfDNA 분석을 통해 희귀한 BRCA1 체세포 돌연변이(p.E1446*)를 가지고 있음을 확인하였습니다. ClinVar 에서 Tier III VUS(Variant of unknown significance)로 예측되었던 이 변이는 IMBDx에서 자체개발한 병원성 스코어링(pathogenicity scoring) 알고리즘으로 분석한 결과 병원성(Pathogenic) 변이로 확인되었습니다. 이 환자는 PARP inhibitor 치료에 잘 반응하였으며, 이 후 돌연변이 대립 유전자 빈도(mutant allele fraction)의

감소를 보였습니다 (그림2). 이 임상 결과는 AlphaLiquid®100을 이용하여 ctDNA 분석을 통해 새로운 치료 타겟을 발굴할 수 있는 가능성을 보여줍니다.

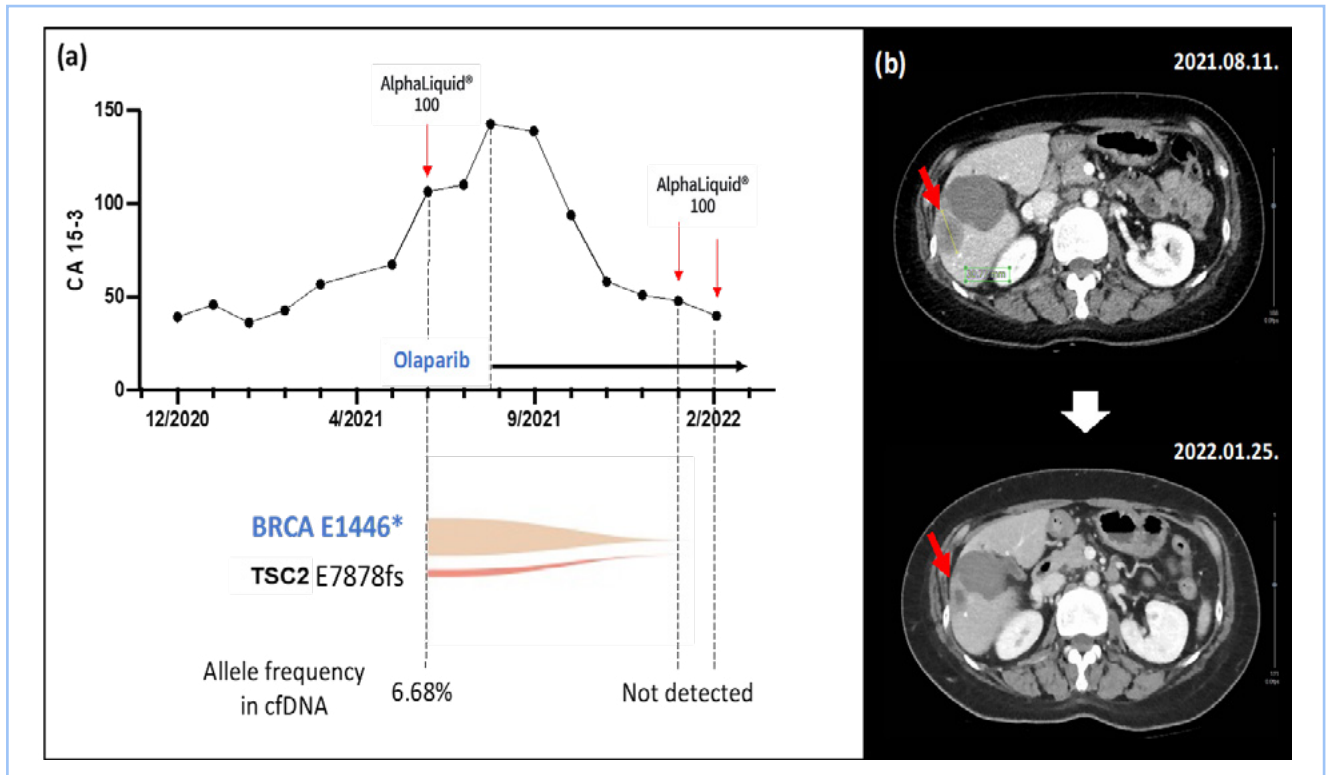
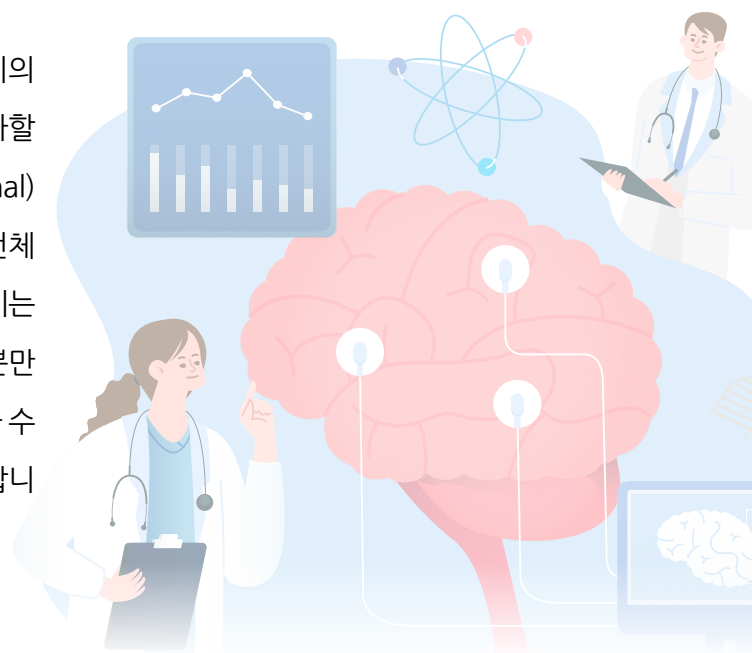


그림2. ctDNA 종양 반응 맵을 사용한 BRCA1 p.E1446*의 CA15-3 수준 및 변이 대립 유전자 빈도의 시간적 변화.³

[임상적 유용성 - 치료 반응 실시간 모니터링]

전이암 환자의 경우 단일 종양 생검을 분석할 때 체세포 변이의 공간적 이질성이 암의 돌연변이 프로파일을 불완전하게 평가할 수 있는데, AlphaLiquid®100을 이용한 종단(longitudinal) ctDNA 프로파일링은 이를 극복하고 종양의 전체적인 유전체 프로파일을 실시간으로 표현하는데 도움을 줄 수 있습니다. 이는 새로운 돌연변이(de-novo mutations)를 검출할 수 있을 뿐만 아니라 아래 그림3. 에서 볼 수 있듯이 영상의학적 판단 보다 수 개월 앞선 시점에서 ctDNA 재발의 조기 발견을 가능하게 합니다. 이를 통하여 새로운 치료제 선택에 도움을 드립니다.



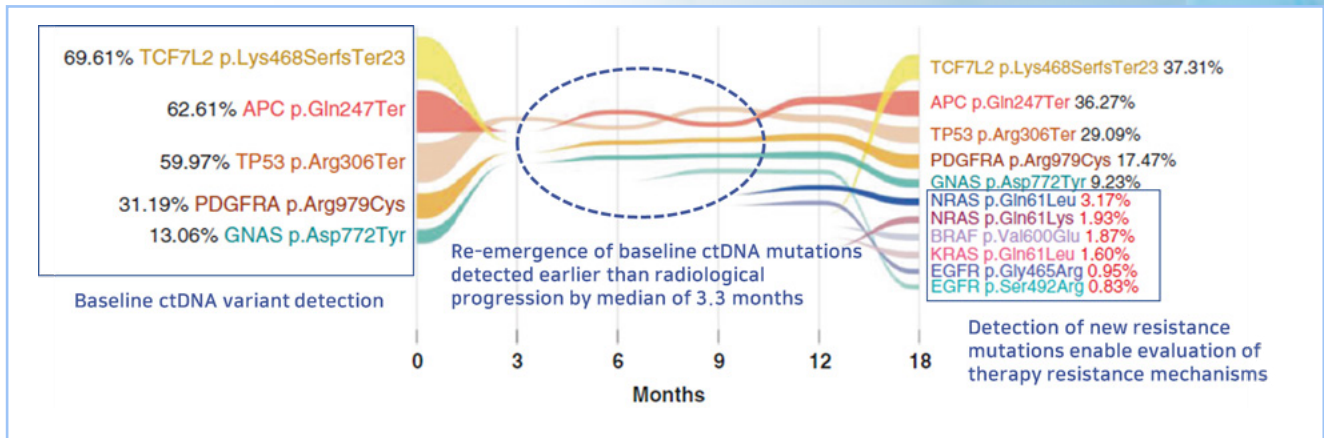


그림3. ctDNA 변이들로 표현한 종양 반응 맵을 사용한 종양 부담(tumor burden)의 동적 변화²

AlphaLiquid®100 외에도 암의 전주기에서 중요한 부분을 커버할 수 있는 2가지 검사가 있습니다. 첫번째는 암 수술 후 재발을 조기에 모니터링하기 위한 개인 맞춤형 액체 생검 플랫폼인 AlphaLiquid® Detect로 수술 당시 암 조직에서 종양 특이적 유전자 변이를 검출하고, 개인 맞춤형 유전자 패널을 제작하여 수술 후 미세 잔존 질환(MRD, Minimal Residue Disease)을 모니터링 할 수 있습니다. 극 미량의 ctDNA(0.005%)를 검출할 수 있도록 디자인된 기술을 적용하여 환자의 재발 여부를 조기에 진단할 수 있습니다. 두번째는 암의 조기 진단을 위한 액체 생검 플랫폼인 AlphaLiquid® Screening로 혈액 내에 존재하는 순환 유리 DNA (cfDNA)의 메틸레이션 변화 등 다양한 특성을 분석하여 빠르고 정확하게 암의 진단이 가능한 플랫폼입니다. (그림 4)

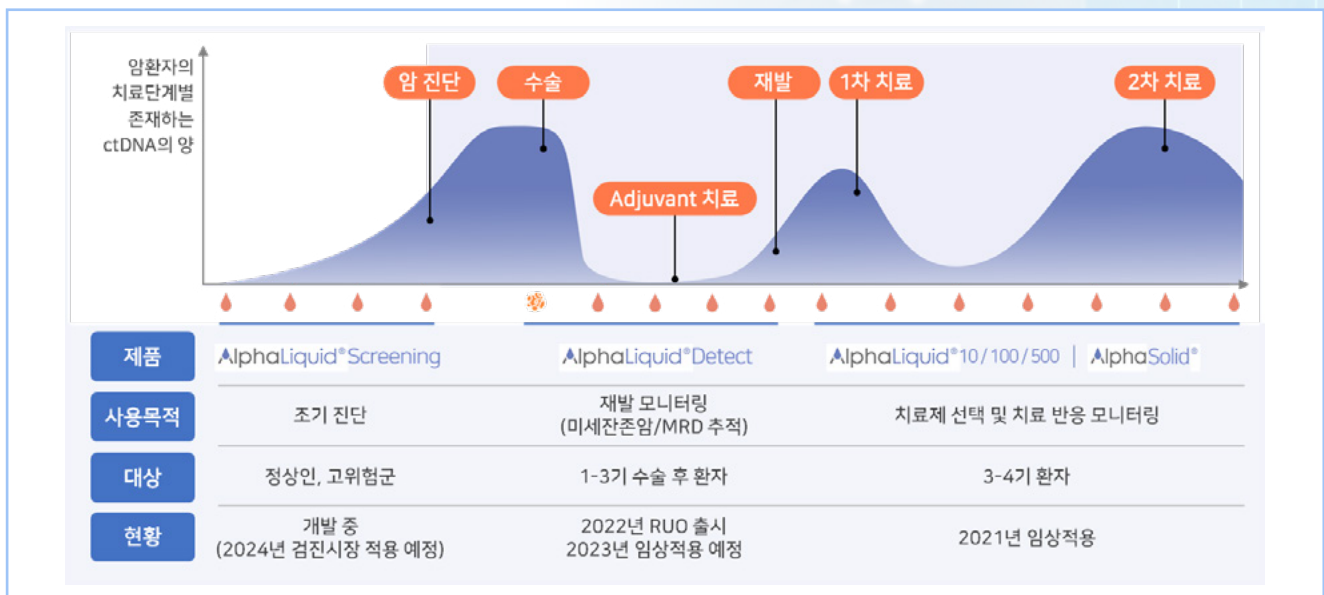


그림4. 암의 전주기를 커버하는 AlphaLiquid® 플랫폼



[참고 문헌]

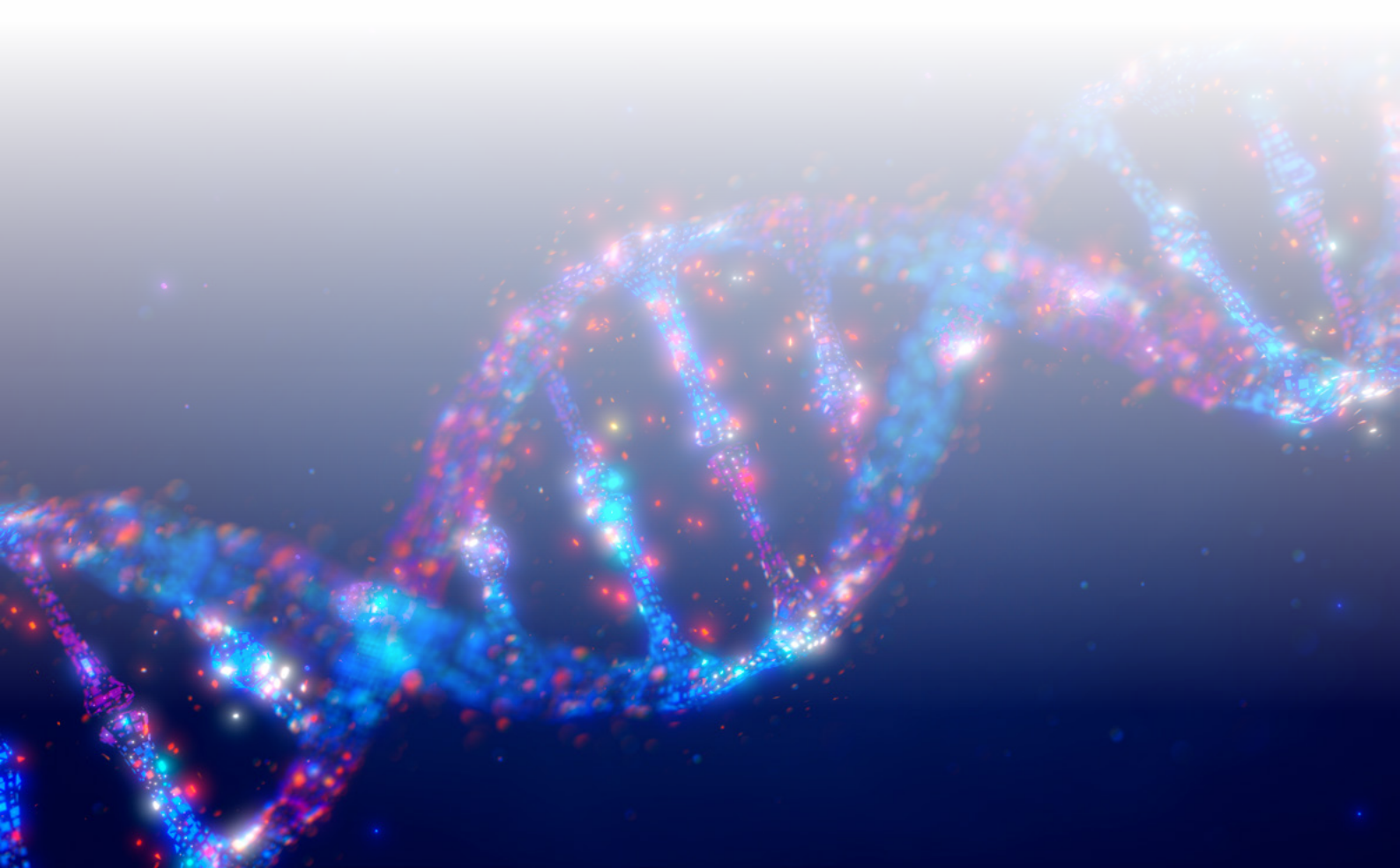
1. Sutton TL, Walker BS, Wong MH. Circulating Hybrid Cells Join the Fray of Circulating Cellular Biomarkers. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(4):595-607.
2. Kim S, Lim Y, Kang JK, et al. Dynamic changes in longitudinal circulating tumour DNA profile during metastatic colorectal cancer treatment. *Br J Cancer*. 2022;127(5):898-907.
3. Yoon JK, Ahn J, Kim S, et al. Efficacy of PARPi in treatment-refractory, metastatic breast cancer with uncommon somatic BRCA mutations detected in circulating tumor DNA. *NPJ Breast Cancer*, In submission

Long-read capture with Twist target enrichment system

(주)엘앤씨바이오 / 트위스트바이오사이언스

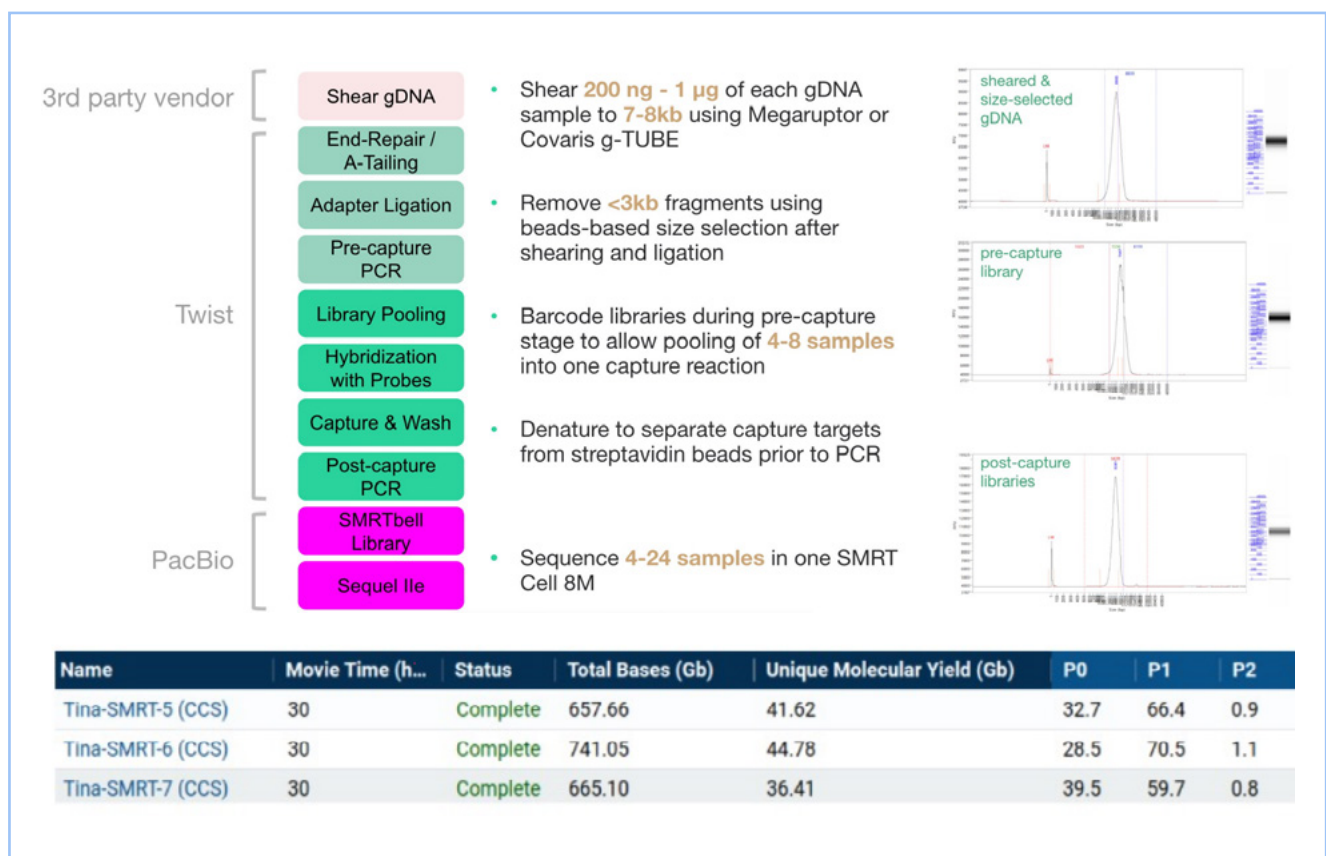
1. Introduction

Targeted resequencing은 Whole genome sequencing분석보다 접근성이 높은 규모와 비용으로 유전자 영역의 high resolution분석을 가능하게 한다. long-read PacBio HiFi sequencing이 임상적으로 활용 가능한 복잡한 유전자 loci를 정확하고 포괄적으로 조사하는 것으로 나타났지만, 연구는 주로 PCR amplicon기반 방법을 사용하여 단일 유전자에 초점을 맞추었다. 여기에서는 HiFi read로 sequencing된 유전자 패널에 Twist Bioscience의 target enrichment workflow를 활용하는 방법을 소개한다. 이 포스터는 협업을 통해 개발된 2개의 alliance panel (50개 유전자로 구성된 약리유전체학 패널과 약 400개의 판독이 어렵고, 의학적으로 관련성이 있는 'dark genes')의 특징과 성능을 보여준다.



2. Methods

본 연구에서는 0.2~22 MB의 다양한 표적 크기를 가진 유전자 패널을 설계하였다. probe는 전용 알고리즘을 사용하여 최적화되었으며 복잡한 영역을 균형 있게 capture하는 동시에 표적 외(off-target) 염기서열의 capture를 줄일 수 있다. Twist사의 long read hybrid capture protocol1에 따라, mechanical fragmentation 방법(ex: Diagenode Megaruptor 또는 Covaris g-TUBE)를 사용하여 절단(shearing)된 200~1000ng로 단편화된 gDNA를 준비한다. End-repair 및 A-tailing하고 truncated Y-shaped adapters를 adapted gDNA에 결합(ligation)한다. PCR 중에 sample barcoding을 위한 10bp (unique dual indices, UDI)을 첨가하였다. 4~8개의 sample은 overnight 동안 hybridization하기 위해 pooling하였다. Capture 후 라이브러리는 SMRTbell® prep kit 3.0을 사용하여 SMRTbell 라이브러리 준비를 수행하고 30시간 movie time으로 PacBio Sequel II에 sequencing을 수행한다. Target 크기에 따라 최대 400개 sample을 5~10 kb의 8M HiFi read length로 한 SMRT Cell에서 multiplexing 및 sequencing을 수행할 수 있다.



SMRT Link was used to generate HiFi reads, remove PCR duplicates, and demultiplex, and a PacBio WGS pipeline was used to call variants for individual samples. The PacBio human WGS workflow is publicly available on

GitHub: <https://github.com/PacificBiosciences/pb-human-wgs-workflow-snakemake>

3. Long Read Pharmacogenomics (PGx) Panel

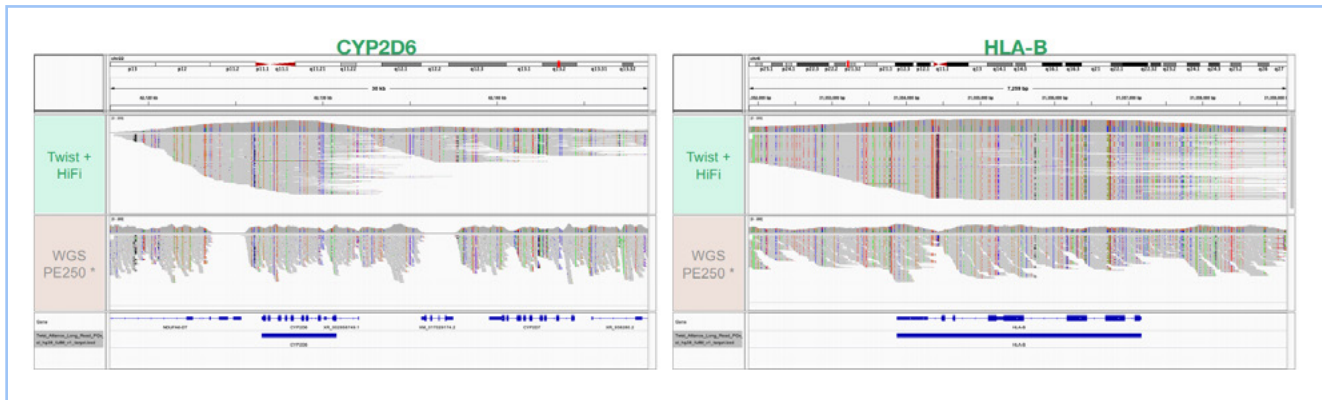
HLA 유전자 및 CYP2D6을 비롯하여 약물에 반응하는 유전자는 low sequence complexity 또는 highly homologous pseudogenes를 가지고 있기 때문에 array나 short read sequencing을 통한 유전자형 분석이 어려운 것으로 알려져 있다. 또한, CYP2D6는 일반적으로 유전자 일부, 또는 전체 유전자의 duplications 및 rearrangements를 가지고 있기 때문에 마찬가지로 어렵다. 연구진은 50개 유전자 약물유전학 패널을 개발하기 위해 노력하였다. nuclear contents가 추가되어 전체 mitochondria genome을 커버하기 때문에 이종조성(herteroplasmy)의 동시 검출이 가능하다.

Panel of 50 Clinically Significant Genes (<i>full gene coverage in bold</i>)					
CYP	HLA	Mitochondrial	Others		
CYP1A2 CYP2B6 CYP2C19 CYP2C8 CYP2C9 CYP2D6 CYP3A4 CYP3A5 CYP4F2	HLA-A HLA-B HLA-DQA1 HLA-DRB1	Entire mitochondrial genome is targeted to cover variants in mt-RNR1	ABCB1 ABCG2 ADD1 ADRA2A ANKK1 APOL1 BCHE CACNA1S CFTR COMT CTBP2P2 DPYD DRD2	F2 F5 G6PD GBA GRIK4 HTR2C IFNL3 MTHFR NAGS NAT2 NUDT15	OPRD1 OPRK1 OPRM1 POLG RYS1 SLC6A4 SLCO1B1 TPMT UGT1A1 UGT2B15 VKORC1 YEATS4

24개의 GET-RM Coriell sample에 대해 Sequel IIe system에서 1개의 SMRT Cell 8M을 통해 염기서열을 분석하였다. Sample은 평균 150k의 HiFi reads를 가지며, mean read length는 최대 5.3kb였다. 다운스트림 분석에서 duplicate의 2%만 제거되었다. 모든 target에서 190x mean target coverage가 확인되었다. 모든 sample에서 target 영역의 96%가 20x coverage를 초과했으며 93%가 30x coverage를 초과하였다.

Panel Size	Number of Genes	Samples per SMRT Cell 8M	HiFi Reads per Sample	Mean Target Coverage	Depth of Coverage	Fold Enrichment	Duplicate Rate	Mean HiFi Read Length
2 Mb	50 genes	24	150k	190x	96% ≥20x 93% ≥30x	784	2%	5.3 kb

Short-read WGS data(bottom track)가 gap과 다양한 coverage를 보인 반면, Targeted regions (top track)의 coverage는 gap이 없이 균일성을 보였다.



* Short-read WGS PE250:

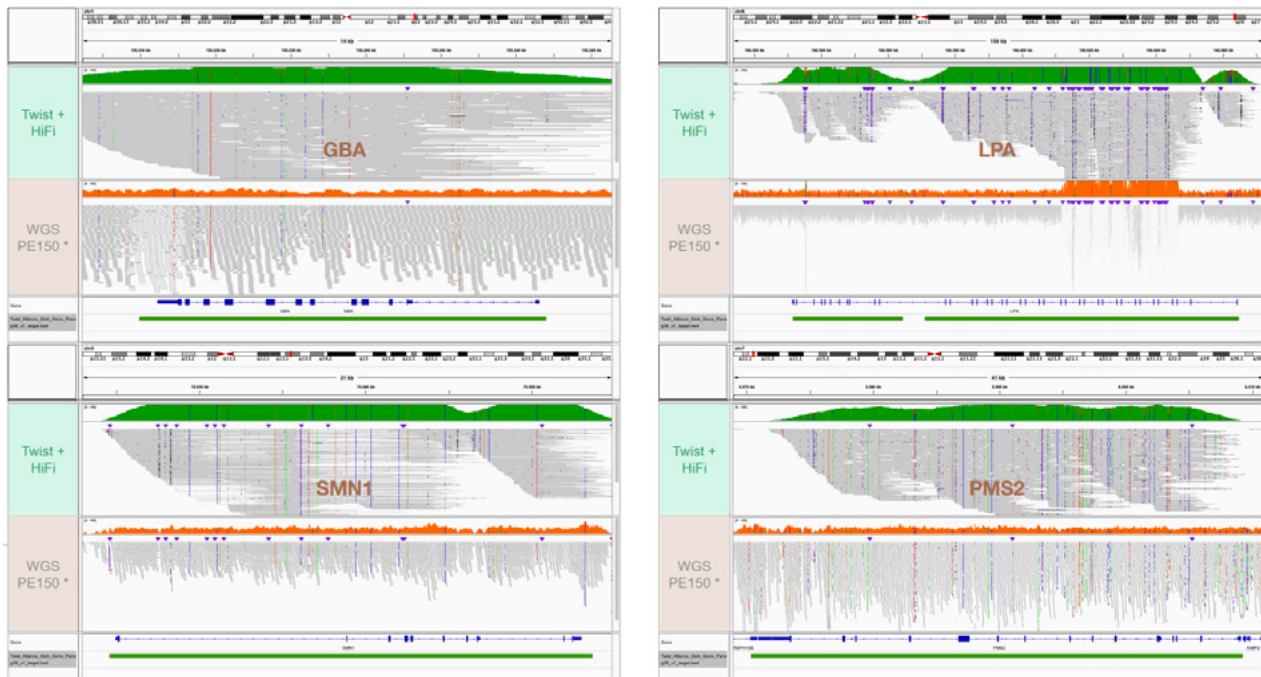
https://ftp-trace.ncbi.nlm.nih.gov/ReferenceSamples/giab/data/AshkenazimTrio/HG002_NA24385_son/NIST_Illumina_2x250bps/novoalign_bams/

4. Long-Read Dark Genes Panel

의학적으로 관련성이 있는 389개의 유전자가 갖는 반복적 특성과 다형성 복합도는 임상 환경에서 정확한 분석에 어려움이 있다. 하지만 HiFi assemblies²를 통해 최대 70%까지 해결할 수 있다. 이 패널은 "NGS dead zone"에 있는 short-read로 sequencing이나 맵핑이 어려운 여러 유전자를 포함하여 염기서열 검출이 어려운 389개의 유전자와, 대한 full gene coverage를 제공한다^{3,4}. 이러한 유전자는 심혈관 질환, 신경병증, 면역결핍, 시력 관련 질환 등 다양한 질환에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있으며, 암 유발 유전자(예: PTEN)도 여기에 포함된다.

A4GALT, ABCG8, ABO, ABR, ADAMTS10, ADAMTS12, AFP, AGL, AGRN, ALOXE3, ANKRD11, ANO7, APOBEC1, APOBEC3H, APOC1, APOC2, APOC4, ARHGEF10, ASIP, ATPAF2, AXIN1, B3GAT3, BAX, BFSP2, BLOC1S3, BRAF, BSG, BTRC, C1R, C3, CABIN1, CALR3, CANT1, CASP10, CBR3, CBS, CCL3L1, CD247, CD320, CD4, CD55, CDH15, CDH17, CEL, CFC1, CFC1B, CFD, CFHR1, CFHR3, CHL1, CHMP1A, CHRNA4, CLCN7, CLIP2, CNR2, COL18A1, COL6A1, COL6A2, COX14, COX6B1, CR1, CREB3L3, CRYAA, CTDPI1, CYB5R3, **CYP2D6**, CYP2G1P, CYP4F12, CYP4F3, D2HGDH, DAXX, DAZL, DCLRE1C, DEAF1, DGCR6, DIP2C, DLGAP2, **DMPK**, DNMT3L, DOK7, DPP6, DPY19L2, DRD4, DSPP, DUX4, DUX4L1, ECHS1, EEH1A2, EHMT1, EIF2B5, EIF4E, ELANE, ENO3, ESPN, ESRRA, ETVB, ETHE1, ETVL2, F7, FAM20C, FAT1, FCGR1A, FCGR2B, FCGR3A, FGF3, FGFRL1, FKBP8, FLAD1, FLG, FLT4, FOXN1, FSCN2, FTCD, FUT1, FUT3, **FXN**, G6PC3, GAK, GALNT9, GALR1, GALT, **GBA**, GCGR, GCSH, GDF3, GIP, GIPC3, GNPTG, GOLGA3, GP1BA, GP6, GPI, GPIHBP1, GRIN1, GRK1, GSTM1, GTF2I, GTF2IRD2, GUSB, GYPA, GYPB, GYPE, H19, HBG1, HBM, HCN2, HCN3, HES7, **HLA-B**, **HLA-DQB1**, **HLA-DRB1**, HMGCL, HMX1, HNF1A, HOMER2, HOXB8, HPD, HSD11B2, HYAL1, HYDIN, IFITM3, IFNL3, IGH1A1, IGHG1, IGHG2, IGHM, IGHV3-21, IGKC, IGV1-5, IKKBK, IKZF1, IMPA1, INPP5D, INPP5E, INSL3, INSR, JAG2, KANSL1, KATNAL2, KCNE1, KCNJ18, KCNV2, KDM2B, KIR2DL1, KIR2DL3, KIR3DL1, KISS1, KISS1R, KLF11, KLF14, KLF4, KMT2C, KNG1, KRTAP1-1, LAMB1, LBR, LCE3B, LHFPL5, LIPN, LIX1, LMF1, LMNB2, **LPA**, LRIG2, LRPAP1, LZTFL1, MAFA, MAN1B1, MAP2K3, MARVELD2, MASP2, MBOAT7, MC1R, MDK, MEST, MLC1, MLPH, MOGS, MPG, MRC1, MST1R, MUC1, MUC16, MUC3A, MUC4, MUC5B, MUSK, MYO9B, MYOT, MYT1, NACA, NAIP, NAPRT, NBEAP1, **NCF1**, NCF1C, NCR3, NDUFA6, NDUFAF1, NDUFB1, NDUFB3, NDUFB4, NDUFB5, NDUFB6, NDUFB7, NDUFB8, NDUFB9, NDUFB10, NDUFB11, NDUFB12, NDUFB13, NDUFB14, NDUFB15, NDUFB16, NDUFB17, NDUFB18, NDUFB19, NDUFB20, NDUFB21, NDUFB22, NDUFB23, NDUFB24, NDUFB25, NDUFB26, NDUFB27, NDUFB28, NDUFB29, NDUFB30, NDUFB31, NDUFB32, NDUFB33, NDUFB34, NDUFB35, NDUFB36, NDUFB37, NDUFB38, NDUFB39, NDUFB40, NDUFB41, NDUFB42, NDUFB43, NDUFB44, NDUFB45, NDUFB46, NDUFB47, NDUFB48, NDUFB49, NDUFB50, NDUFB51, NDUFB52, NDUFB53, NDUFB54, NDUFB55, NDUFB56, NDUFB57, NDUFB58, NDUFB59, NDUFB60, NDUFB61, NDUFB62, NDUFB63, NDUFB64, NDUFB65, NDUFB66, NDUFB67, NDUFB68, NDUFB69, NDUFB70, NDUFB71, NDUFB72, NDUFB73, NDUFB74, NDUFB75, NDUFB76, NDUFB77, NDUFB78, NDUFB79, NDUFB80, NDUFB81, NDUFB82, NDUFB83, NDUFB84, NDUFB85, NDUFB86, NDUFB87, NDUFB88, NDUFB89, NDUFB90, NDUFB91, NDUFB92, NDUFB93, NDUFB94, NDUFB95, NDUFB96, NDUFB97, NDUFB98, NDUFB99, NDUFB100, NDUFB101, NDUFB102, NDUFB103, NDUFB104, NDUFB105, NDUFB106, NDUFB107, NDUFB108, NDUFB109, NDUFB110, NDUFB111, NDUFB112, NDUFB113, NDUFB114, NDUFB115, NDUFB116, NDUFB117, NDUFB118, NDUFB119, NDUFB120, NDUFB121, NDUFB122, NDUFB123, NDUFB124, NDUFB125, NDUFB126, NDUFB127, NDUFB128, NDUFB129, NDUFB130, NDUFB131, NDUFB132, NDUFB133, NDUFB134, NDUFB135, NDUFB136, NDUFB137, NDUFB138, NDUFB139, NDUFB140, NDUFB141, NDUFB142, NDUFB143, NDUFB144, NDUFB145, NDUFB146, NDUFB147, NDUFB148, NDUFB149, NDUFB150, NDUFB151, NDUFB152, NDUFB153, NDUFB154, NDUFB155, NDUFB156, NDUFB157, NDUFB158, NDUFB159, NDUFB160, NDUFB161, NDUFB162, NDUFB163, NDUFB164, NDUFB165, NDUFB166, NDUFB167, NDUFB168, NDUFB169, NDUFB170, NDUFB171, NDUFB172, NDUFB173, NDUFB174, NDUFB175, NDUFB176, NDUFB177, NDUFB178, NDUFB179, NDUFB180, NDUFB181, NDUFB182, NDUFB183, NDUFB184, NDUFB185, NDUFB186, NDUFB187, NDUFB188, NDUFB189, NDUFB190, NDUFB191, NDUFB192, NDUFB193, NDUFB194, NDUFB195, NDUFB196, NDUFB197, NDUFB198, NDUFB199, NDUFB200, NDUFB201, NDUFB202, NDUFB203, NDUFB204, NDUFB205, NDUFB206, NDUFB207, NDUFB208, NDUFB209, NDUFB210, NDUFB211, NDUFB212, NDUFB213, NDUFB214, NDUFB215, NDUFB216, NDUFB217, NDUFB218, NDUFB219, NDUFB220, NDUFB221, NDUFB222, NDUFB223, NDUFB224, NDUFB225, NDUFB226, NDUFB227, NDUFB228, NDUFB229, NDUFB230, NDUFB231, NDUFB232, NDUFB233, NDUFB234, NDUFB235, NDUFB236, NDUFB237, NDUFB238, NDUFB239, NDUFB240, NDUFB241, NDUFB242, NDUFB243, NDUFB244, NDUFB245, NDUFB246, NDUFB247, NDUFB248, NDUFB249, NDUFB250, NDUFB251, NDUFB252, NDUFB253, NDUFB254, NDUFB255, NDUFB256, NDUFB257, NDUFB258, NDUFB259, NDUFB260, NDUFB261, NDUFB262, NDUFB263, NDUFB264, NDUFB265, NDUFB266, NDUFB267, NDUFB268, NDUFB269, NDUFB270, NDUFB271, NDUFB272, NDUFB273, NDUFB274, NDUFB275, NDUFB276, NDUFB277, NDUFB278, NDUFB279, NDUFB280, NDUFB281, NDUFB282, NDUFB283, NDUFB284, NDUFB285, NDUFB286, NDUFB287, NDUFB288, NDUFB289, NDUFB290, NDUFB291, NDUFB292, NDUFB293, NDUFB294, NDUFB295, NDUFB296, NDUFB297, NDUFB298, NDUFB299, NDUFB300, NDUFB301, NDUFB302, NDUFB303, NDUFB304, NDUFB305, NDUFB306, NDUFB307, NDUFB308, NDUFB309, NDUFB310, NDUFB311, NDUFB312, NDUFB313, NDUFB314, NDUFB315, NDUFB316, NDUFB317, NDUFB318, NDUFB319, NDUFB320, NDUFB321, NDUFB322, NDUFB323, NDUFB324, NDUFB325, NDUFB326, NDUFB327, NDUFB328, NDUFB329, NDUFB330, NDUFB331, NDUFB332, NDUFB333, NDUFB334, NDUFB335, NDUFB336, NDUFB337, NDUFB338, NDUFB339, NDUFB340, NDUFB341, NDUFB342, NDUFB343, NDUFB344, NDUFB345, NDUFB346, NDUFB347, NDUFB348, NDUFB349, NDUFB350, NDUFB351, NDUFB352, NDUFB353, NDUFB354, NDUFB355, NDUFB356, NDUFB357, NDUFB358, NDUFB359, NDUFB360, NDUFB361, NDUFB362, NDUFB363, NDUFB364, NDUFB365, NDUFB366, NDUFB367, NDUFB368, NDUFB369, NDUFB370, NDUFB371, NDUFB372, NDUFB373, NDUFB374, NDUFB375, NDUFB376, NDUFB377, NDUFB378, NDUFB379, NDUFB380, NDUFB381, NDUFB382, NDUFB383, NDUFB384, NDUFB385, NDUFB386, NDUFB387, NDUFB388, NDUFB389, NDUFB390, NDUFB391, NDUFB392, NDUFB393, NDUFB394, NDUFB395, NDUFB396, NDUFB397, NDUFB398, NDUFB399, NDUFB400, NDUFB401, NDUFB402, NDUFB403, NDUFB404, NDUFB405, NDUFB406, NDUFB407, NDUFB408, NDUFB409, NDUFB410, NDUFB411, NDUFB412, NDUFB413, NDUFB414, NDUFB415, NDUFB416, NDUFB417, NDUFB418, NDUFB419, NDUFB420, NDUFB421, NDUFB422, NDUFB423, NDUFB424, NDUFB425, NDUFB426, NDUFB427, NDUFB428, NDUFB429, NDUFB430, NDUFB431, NDUFB432, NDUFB433, NDUFB434, NDUFB435, NDUFB436, NDUFB437, NDUFB438, NDUFB439, NDUFB440, NDUFB441, NDUFB442, NDUFB443, NDUFB444, NDUFB445, NDUFB446, NDUFB447, NDUFB448, NDUFB449, NDUFB450, NDUFB451, NDUFB452, NDUFB453, NDUFB454, NDUFB455, NDUFB456, NDUFB457, NDUFB458, NDUFB459, NDUFB460, NDUFB461, NDUFB462, NDUFB463, NDUFB464, NDUFB465, NDUFB466, NDUFB467, NDUFB468, NDUFB469, NDUFB470, NDUFB471, NDUFB472, NDUFB473, NDUFB474, NDUFB475, NDUFB476, NDUFB477, NDUFB478, NDUFB479, NDUFB480, NDUFB481, NDUFB482, NDUFB483, NDUFB484, NDUFB485, NDUFB486, NDUFB487, NDUFB488, NDUFB489, NDUFB490, NDUFB491, NDUFB492, NDUFB493, NDUFB494, NDUFB495, NDUFB496, NDUFB497, NDUFB498, NDUFB499, NDUFB500, NDUFB501, NDUFB502, NDUFB503, NDUFB504, NDUFB505, NDUFB506, NDUFB507, NDUFB508, NDUFB509, NDUFB510, NDUFB511, NDUFB512, NDUFB513, NDUFB514, NDUFB515, NDUFB516, NDUFB517, NDUFB518, NDUFB519, NDUFB520, NDUFB521, NDUFB522, NDUFB523, NDUFB524, NDUFB525, NDUFB526, NDUFB527, NDUFB528, NDUFB529, NDUFB530, NDUFB531, NDUFB532, NDUFB533, NDUFB534, NDUFB535, NDUFB536, NDUFB537, NDUFB538, NDUFB539, NDUFB540, NDUFB541, NDUFB542, NDUFB543, NDUFB544, NDUFB545, NDUFB546, NDUFB547, NDUFB548, NDUFB549, NDUFB550, NDUFB551, NDUFB552, NDUFB553, NDUFB554, NDUFB555, NDUFB556, NDUFB557, NDUFB558, NDUFB559, NDUFB560, NDUFB561, NDUFB562, NDUFB563, NDUFB564, NDUFB565, NDUFB566, NDUFB567, NDUFB568, NDUFB569, NDUFB570, NDUFB571, NDUFB572, NDUFB573, NDUFB574, NDUFB575, NDUFB576, NDUFB577, NDUFB578, NDUFB579, NDUFB580, NDUFB581, NDUFB582, NDUFB583, NDUFB584, NDUFB585, NDUFB586, NDUFB587, NDUFB588, NDUFB589, NDUFB590, NDUFB591, NDUFB592, NDUFB593, NDUFB594, NDUFB595, NDUFB596, NDUFB597, NDUFB598, NDUFB599, NDUFB600, NDUFB601, NDUFB602, NDUFB603, NDUFB604, NDUFB605, NDUFB606, NDUFB607, NDUFB608, NDUFB609, NDUFB610, NDUFB611, NDUFB612, NDUFB613, NDUFB614, NDUFB615, NDUFB616, NDUFB617, NDUFB618, NDUFB619, NDUFB620, NDUFB621, NDUFB622, NDUFB623, NDUFB624, NDUFB625, NDUFB626, NDUFB627, NDUFB628, NDUFB629, NDUFB630, NDUFB631, NDUFB632, NDUFB633, NDUFB634, NDUFB635, NDUFB636, NDUFB637, NDUFB638, NDUFB639, NDUFB640, NDUFB641, NDUFB642, NDUFB643, NDUFB644, NDUFB645, NDUFB646, NDUFB647, NDUFB648, NDUFB649, NDUFB650, NDUFB651, NDUFB652, NDUFB653, NDUFB654, NDUFB655, NDUFB656, NDUFB657, NDUFB658, NDUFB659, NDUFB660, NDUFB661, NDUFB662, NDUFB663, NDUFB664, NDUFB665, NDUFB666, NDUFB667, NDUFB668, NDUFB669, NDUFB670, NDUFB671, NDUFB672, NDUFB673, NDUFB674, NDUFB675, NDUFB676, NDUFB677, NDUFB678, NDUFB679, NDUFB680, NDUFB681, NDUFB682, NDUFB683, NDUFB684, NDUFB685, NDUFB686, NDUFB687, NDUFB688, NDUFB689, NDUFB690, NDUFB691, NDUFB692, NDUFB693, NDUFB694, NDUFB695, NDUFB696, NDUFB697, NDUFB698, NDUFB699, NDUFB700, NDUFB701, NDUFB702, NDUFB703, NDUFB704, NDUFB705, NDUFB706, NDUFB707, NDUFB708, NDUFB709, NDUFB710, NDUFB711, NDUFB712, NDUFB713, NDUFB714, NDUFB715, NDUFB716, NDUFB717, NDUFB718, NDUFB719, NDUFB720, NDUFB721, NDUFB722, NDUFB723, NDUFB724, NDUFB725, NDUFB726, NDUFB727, NDUFB728, NDUFB729, NDUFB730, NDUFB731, NDUFB732, NDUFB733, NDUFB734, NDUFB735, NDUFB736, NDUFB737, NDUFB738, NDUFB739, NDUFB740, NDUFB741, NDUFB742, NDUFB743, NDUFB744, NDUFB745, NDUFB746, NDUFB747, NDUFB748, NDUFB749, NDUFB750, NDUFB751, NDUFB752, NDUFB753, NDUFB754, NDUFB755, NDUFB756, NDUFB757, NDUFB758, NDUFB759, NDUFB760, NDUFB761, NDUFB762, NDUFB763, NDUFB764, NDUFB765, NDUFB766, NDUFB767, NDUFB768, NDUFB769, NDUFB770, NDUFB771, NDUFB772, NDUFB773, NDUFB774, NDUFB775, NDUFB776, NDUFB777, NDUFB778, NDUFB779, NDUFB780, NDUFB781, NDUFB782, NDUFB783, NDUFB784, NDUFB785, NDUFB786, NDUFB787, NDUFB788, NDUFB789, NDUFB790, NDUFB791, NDUFB792, NDUFB793, NDUFB794, NDUFB795, NDUFB796, NDUFB797, NDUFB798, NDUFB799, NDUFB800, NDUFB801, NDUFB802, NDUFB803, NDUFB804, NDUFB805, NDUFB806, NDUFB807, NDUFB808, NDUFB809, NDUFB810, NDUFB811, NDUFB812, NDUFB813, NDUFB814, NDUFB815, NDUFB816, NDUFB817, NDUFB818, NDUFB819, NDUFB820, NDUFB821, NDUFB822, NDUFB823, NDUFB824, NDUFB825, NDUFB826, NDUFB827, NDUFB828, NDUFB829, NDUFB830, NDUFB831, NDUFB832, NDUFB833, NDUFB834, NDUFB835, NDUFB836, NDUFB837, NDUFB838, NDUFB839, NDUFB840, NDUFB841, NDUFB842, NDUFB843, NDUFB844, NDUFB845, NDUFB846, NDUFB847, NDUFB848, NDUFB849, NDUFB850, NDUFB851, NDUFB852, NDUFB853, NDUFB854, NDUFB855, NDUFB856, NDUFB857, NDUFB858, NDUFB859, NDUFB860, NDUFB861, NDUFB862, NDUFB863, NDUFB864, NDUFB865, NDUFB866, NDUFB867, NDUFB868, NDUFB869, NDUFB870, NDUFB871, NDUFB872, NDUFB873, NDUFB874, NDUFB875, NDUFB876, NDUFB877, NDUFB878, NDUFB879, NDUFB880, NDUFB881, NDUFB882, NDUFB883, NDUFB884, NDUFB885, NDUFB886, NDUFB887, NDUFB888, NDUFB889, NDUFB890, NDUFB891, NDUFB892, NDUFB893, NDUFB894, NDUFB895, NDUFB896, NDUFB897, NDUFB898, NDUFB899, NDUFB900, NDUFB901, NDUFB902, NDUFB903, NDUFB904, NDUFB905, NDUFB906, NDUFB907, NDUFB908, NDUFB909, NDUFB910, NDUFB911, NDUFB912, NDUFB913, NDUFB914, NDUFB915, NDUFB916, NDUFB917, NDUFB918, NDUFB919, NDUFB920, NDUFB921, NDUFB922, NDUFB923, NDUFB924, NDUFB925, NDUFB926, NDUFB927, NDUFB928, NDUFB929, NDUFB930, NDUFB931, NDUFB932, NDUFB933, NDUFB934, NDUFB935, NDUFB936, NDUFB937, NDUFB938, NDUFB939, NDUFB940, NDUFB941, NDUFB942, NDUFB943, NDUFB944, NDUFB945, NDUFB946, NDUFB947, NDUFB948, NDUFB949, NDUFB950, NDUFB951, NDUFB952, NDUFB953, NDUFB954, NDUFB955, NDUFB956, NDUFB957, NDUFB958, NDUFB959, NDUFB960, NDUFB961, NDUFB962, NDUFB963, NDUFB964, NDUFB965, NDUFB966, NDUFB967, NDUFB968, NDUFB969, NDUFB970, NDUFB971, NDUFB972, NDUFB973, NDUFB974, NDUFB975, NDUFB976, NDUFB977, NDUFB978, NDUFB979, NDUFB980, NDUFB981, NDUFB982, NDUFB983, NDUFB984, NDUFB985, NDUFB986, NDUFB987, NDUFB988, NDUFB989, NDUFB990, NDUFB991, NDUFB992, NDUFB993, NDUFB994, NDUFB995, NDUFB996, NDUFB997, NDUFB998, NDUFB999, NDUFB1000, NDUFB1001, NDUFB1002, NDUFB1003, NDUFB1004, NDUFB1005, NDUFB1006, NDUFB1007, NDUFB1008, NDUFB1009, NDUFB1010, NDUFB1011, NDUFB1012, NDUFB1013, NDUFB1014, NDUFB1015, NDUFB1016, NDUFB1017, NDUFB1018, NDUFB1019, NDUFB1020, NDUFB1021, NDUFB1022, NDUFB1023, NDUFB1024, NDUFB1025, NDUFB1026, NDUFB1027, NDUFB1028, NDUFB1029, NDUFB1030, NDUFB1031, NDUFB1032, NDUFB1033, NDUFB1034, NDUFB1035, NDUFB1036, NDUFB1037, NDUFB1038, NDUFB1039, NDUFB1040, NDUFB1041, NDUFB1042, NDUFB1043, NDUFB1044, NDUFB1045, NDUFB1046, NDUFB1047, NDUFB1048, NDUFB1049, NDUFB1050, NDUFB1051, NDUFB1052, NDUFB1053, NDUFB1054, NDUFB1055, NDUFB1056, NDUFB1057, NDUFB1058, NDUFB1059, NDUFB1060, NDUFB1061, NDUFB1062, NDUFB1063, NDUFB1064, NDUFB1065, NDUFB1066, NDUFB1067, NDUFB1068, NDUFB1069, NDUFB1070, NDUFB1071, NDUFB1072, NDUFB1073, NDUFB1074, NDUFB1075, NDUFB1076, NDUFB1077, NDUFB1078, NDUFB1079, NDUFB1080, NDUFB1081, NDUFB1082, NDUFB1083, NDUFB1084, NDUFB1085, NDUFB1086, NDUFB1087, NDUFB1088, NDUFB1089, NDUFB1090, NDUFB1091, NDUFB1092, NDUFB1093, NDUFB1094, NDUFB1095, NDUFB1096, NDUFB1097, NDUFB1098, NDUFB1099, NDUFB1100, NDUFB1101, NDUFB1102, NDUFB1103, NDUFB1104, NDUFB1105, NDUFB1106, NDUFB1107, NDUFB1108, NDUFB1109, NDUFB1110, NDUFB1111, NDUFB1112, NDUFB1113, NDUFB1114, NDUFB1115, NDUFB1116, NDUFB1117, NDUFB1118, NDUFB1119, NDUFB1120, NDUFB1121, NDUFB1122, NDUFB1123, NDUFB1124, NDUFB1125, NDUFB1126, NDUFB1127, NDUFB1128, NDUFB1129, NDUFB1130, NDUFB1131, NDUFB1132, NDUFB1133, NDUFB1134, NDUFB1135, NDUFB1136, NDUFB1137, NDUFB1138, NDUFB1139, NDUFB1140, NDUFB1141, NDUFB1142, NDUFB1143, NDUFB1144, NDUFB1145, NDUFB1146, NDUFB1147, NDUFB1148, NDUFB1149, NDUFB1150, NDUFB1151, NDUFB1152, NDUFB1153, NDUFB1154, NDUFB1155, NDUFB1156, NDUFB1157, NDUFB1158, NDUFB1159, NDUFB1160, NDUFB1161, NDUFB1162, NDUFB1163, NDUFB1164, NDUFB1165, NDUFB1166, NDUFB1167, NDUFB1168, NDUFB1169, NDUFB1170, NDUFB1171, NDUFB1172, NDUFB1173, NDUFB1174, NDUFB1175, NDUFB1176, NDUFB1177, NDUFB1178, NDUFB1179, NDUFB1180, NDUFB1181, NDUFB1182, NDUFB1183, NDUFB1184, NDUFB1185, NDUFB1186, NDUFB1187, NDUFB1188, NDUFB1189, NDUFB1190, NDUFB1191, NDUFB1192, NDUFB1193, NDUFB1194, NDUFB1195, NDUFB1196, NDUFB1197, NDUFB1198, NDUFB1199, NDUFB1200, NDUFB1201, NDUFB1202, NDUFB1203, NDUFB1204, NDUFB1205, NDUFB1206, NDUFB1207, NDUFB1208, NDUFB1209, NDUFB1210, NDUFB1211, NDUFB1212, NDUFB1213, NDUFB1214, NDUFB1215, NDUFB1216, NDUFB1217, NDUFB1218, NDUFB1219, NDUFB1220, NDUFB1221, NDUFB1222, NDUFB1223, NDUFB1224, NDUFB1225, NDUFB1226, NDUFB1227, NDUFB1228, NDUFB1229, NDUFB1230, NDUFB1231, NDUFB1232, NDUFB1233, NDUFB1234, NDUFB1235, NDUFB1236, NDUFB1237, NDUFB1238, NDUFB1239, NDUFB1240, NDUFB1241, NDUFB1242, NDUFB1243, NDUFB1244, NDUFB1245, NDUFB1246, NDUFB1247, NDUFB1248, NDUFB1249, NDUFB1250, NDUFB1251, NDUFB1252, NDUFB1253, NDUFB1254, NDUFB1255, NDUFB1256, NDUFB1257, NDUFB1258, NDUFB1259, NDUFB1260, NDUFB1261, NDUFB1262, NDUFB1263, NDUFB1264, NDUFB1265, NDUFB1266, NDUFB1267, NDUFB1268, NDUFB1269, NDUFB1270, NDUFB1271, NDUFB1272, NDUFB1273, NDUFB1274, NDUFB1275, NDUFB1276, NDUFB1277, NDUFB1278, NDUFB1279, NDUFB1280, NDUFB1281, NDUFB1282, NDUFB1283, NDUFB1284, NDUFB1285, NDUFB1286, NDUFB1287, NDUFB1288, NDUFB1289, NDUFB1290, NDUFB1291, NDUFB1292, NDUFB1293, NDUFB1294, NDUFB1295, NDUFB1296, NDUFB1297, NDUFB1298, NDUFB1299, NDUFB1300, NDUFB1301, NDUFB1302, NDUFB1303, NDUFB1304, NDUFB1305, NDUFB1306, NDUFB1307, NDUFB1308, NDUFB1309, NDUFB1310, NDUFB1311, NDUFB1312, NDUFB1313, NDUFB1314, NDUFB1315, NDUFB1316, NDUFB1317, NDUFB1318, NDUFB1319, NDUFB1320, NDUFB1321, NDUFB1322, NDUFB1323, NDUFB1324, NDUFB1325, NDUFB1326, NDUFB1327, NDUFB1328, NDUFB1329, NDUFB1330, NDUFB1331, NDUFB1332, NDUFB1333, NDUFB1334, NDUFB1335, NDUFB1336, NDUFB1337, NDUFB1338, NDUFB1339, NDUFB1340, NDUFB1341, NDUFB1342, NDUFB1343, NDUFB1344, NDUFB1345, NDUFB1346, NDUFB1347, NDUFB1348, NDUFB1349, NDUFB1350, NDUFB1351, NDUFB1352, NDUFB1353, NDUFB1354, NDUFB1355, NDUFB1356, NDUFB1357, NDUFB1358, NDUFB1359, NDUFB1360, NDUFB1361, NDUFB1362, NDUFB1363, NDUFB1364, NDUFB1365, NDUFB1366, NDUFB1367, NDUFB1368, NDUFB1369, NDUFB1370, NDUFB1371, NDUFB1372, NDUFB1373, NDUFB1374, NDUFB1375, NDUFB1376, NDUFB1377, NDUFB1378, NDUFB1379, NDUFB1380, NDUFB1381, NDUFB1382, NDUFB1383, NDUFB1384, NDUFB1385, NDUFB1386, NDUFB1387, NDUFB1388, NDUFB1389, NDUFB1390, NDUFB1391, NDUFB1392, NDUFB1393, NDUFB1394, NDUFB1395, NDUFB1396, NDUFB1397, NDUFB1398, NDUFB1399, NDUFB1400, NDUFB1401, NDUFB1402, NDUFB1403, NDUFB1404, NDUFB1405, NDUFB1406, NDUFB1407, NDUFB1408, NDUFB1409, NDUFB1410, NDUFB1411, NDUFB1412, NDUFB1413, NDUFB1414, NDUFB1415, NDUFB1416, NDUFB1417, NDUFB1418, NDUFB1419, NDUFB1420, NDUFB1421, NDUFB1422, NDUFB1423, NDUFB1424, NDUFB1425, NDUFB1426, NDUFB1427, NDUFB1428, NDUFB1429, NDUFB1430, NDUFB1431, NDUFB1432, NDUFB1433, NDUFB1434, NDUFB1435, NDUFB1436, NDUFB1437, NDUFB1438, NDUFB1439, NDUFB1440, NDUFB1441, NDUFB1442, NDUFB1443, NDUFB1444, NDUFB1445, NDUFB1446, NDUFB1447, NDUFB1448, NDUFB1449, NDUFB1450, NDUFB1451, NDUFB1452, NDUFB1453, NDUFB1454, NDUFB1455, NDUFB1456, NDUFB1457, NDUFB1458, NDUFB1459, NDUFB1460, NDUFB1461, NDUFB1462, NDUFB1463, NDUFB1464, NDUFB1465, NDUFB1466, NDUFB1467, NDUFB1468, NDUFB1469, NDUFB1470, NDUFB1471, NDUFB1472, NDUFB1473, NDU

Panel Size	Number of Genes	Samples per SMRT Cell 8M	HiFi Reads per Sample	Mean Target Coverage	Depth of Coverage	Fold Enrichment	Duplicate Rate	Mean HiFi Read Length
22 Mb	389	4	893k	75x	93% $\geq 10\times$ 90% $\geq 20\times$	54	3%	5.2 kb



* Short-read WGS PE150:

https://storage.googleapis.com/brain-genomics-public/research/sequencing/grch38/bam/novaseq/wgs_pcr_free/30x/HG001.novaseq.pcr-free.30x.dedup.grch38.bam

5. Conclusions

연구진은 Twist사의 long-read capture method가 다양한 크기의 multiple gene panel로 실행된 Coriell sample을 사용하여 효율적으로 유전자 표적의 포괄적인 커버리지를 가능하게 함을 입증하였다. 여기서 강조하는 것은 CYP2D6, HLA, SMN1, LPA와 같은 복잡한 영역입니다. 이 long-read capture protocol은 Twist custom 또는 fixed gene panel과 함께 long-read sequencing을 사용하여 관심 유전자를 효율적으로 capture할 수 있다. Contents(target 영역)를 추가하기 위해서는 hybridization 과정 중에 이차 패널(spike-in)을 쉽게 첨가할 수 있다. 입증된 방법을 통해 long read length로 확장이 가능하고 비용을 절감할 수 있는 hybrid capture를 가능하게 하여, coverage bias를 최소화하고, 정확도를 최대화하며 모든 변이 유형을 완벽하게 capture할 수 있다. 여기에는 short-read 및 Sanger sequencing으로 접근할 수 없는 structural variation과 haplotype phasing정보가 포함된다.

6. Reference

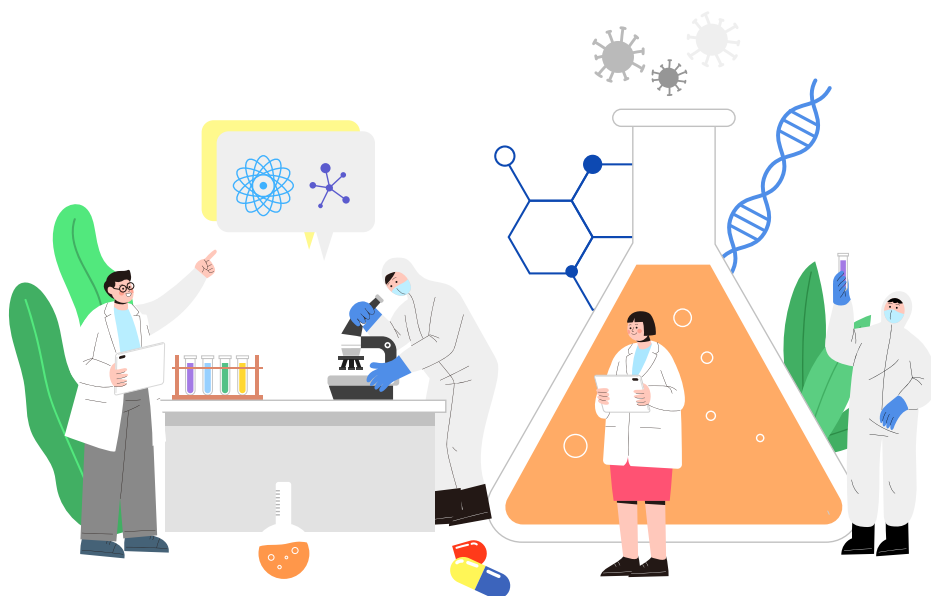
1. Twist Long Read Library Preparation and Standard Hyb v2 Enrichment <https://www.twistbioscience.com/resources/protocol/long-read-library-preparation-and-standard-hyb-v2-enrichment>
2. Sedlazeck et al. Curated variation benchmarks for challenging medically relevant autosomal genes. *Nature Biotech* (2022)
3. Mandelker et al Navigating highly homologous genes in a molecular diagnostic setting: a resource for clinical next-generation sequencing. *Genetics in Medicine* (2016)
4. Wenger et al. Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome. *Nature Biotech* (2019)

7. Acknowledgements

The authors would like to thank Stuart A. Scott and his group at Stanford University for the content curation of Pharmacogenomics Panel and Fritz Sedlazeck and his group at Baylor College of Medicine Human Genome Sequencing Center (BCM-HGSC) for Dark Genes Panel. The authors would also like to thank the technical assistance of Sarah Kingan, Nina Gonzaludo, John Harting, Xiao Chen, Christine Lambert, and Primo Baybayan at PacBio.

* 원문자료는 아래 링크에서 다운로드 받으실 수 있습니다.

https://drive.google.com/file/d/1Sje2_am3LsBuf4kmb2ofgLIRLhU9VFID/view?usp=sharing



Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies

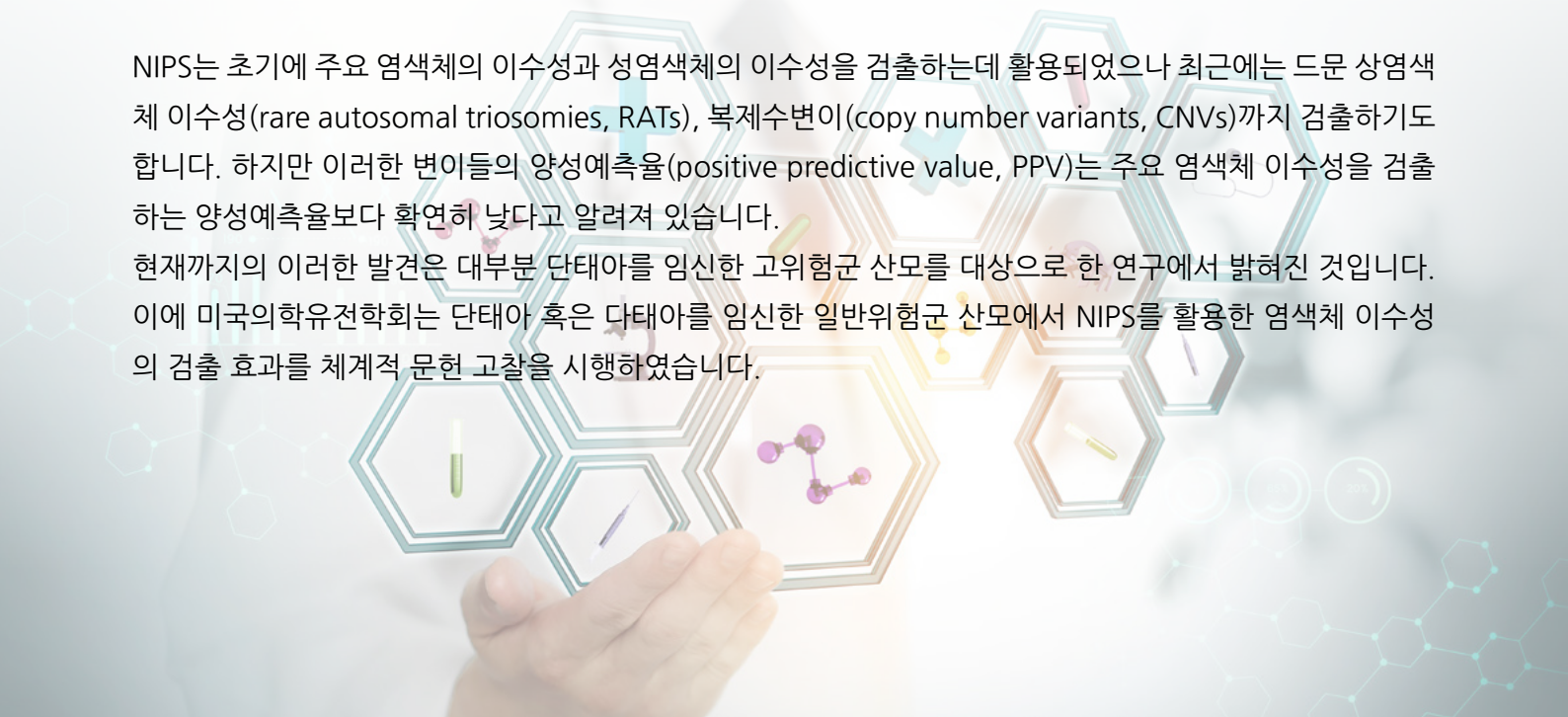
김영은

한양대학교병원 진단검사의학과

Cell-free DNA(cfDNA)를 이용하여 태아의 주요 염색체 이수성을 확인하는 비침습적 산전 선별검사(Non-invasive prenatal screening, NIPS)는 산전 진단에서 널리 활용되고 있으며, 염색체 13, 18, 21번의 이수성을 확인하는 방법 중 가장 민감하고 특이적인 검사로 알려져 있습니다. NIPS가 도입되기 전에는 산모의 혈청을 이용하여 산전 선별검사를 시행하였고, 임신 10주 이후 다운 증후군의 진단율은 80-95% 가량이었으나, 더 정확한 NIPS가 도입된 이후 거의 99%에 달하는 진단율을 보였습니다. NIPS 소견에 따라 확진을 위한 진단검사를 시행하는데 대상자 중 일부는 위양성(false positive)로 확인되며, 그 정도는 이수성을 보인 염색체의 종류, 변이의 유형, 해당 질환의 유병률 등에 따라 상이합니다. 어떤 경우는 NIPS 검사로 인하여 산모의 암, 산모의 성염색체 이수성, 산모 염색체 미세결실/중복과 같은 예기치 못한 부수적인 소견이 발견되기도 합니다. 또한 모든 선별검사는 위양성과 위음성 가능성이 존재하지만 NIPS의 주요 염색체 이수성에 대한 진단율이 높아짐에 따라 의료진과 환자가 해당 검사를 최종진단 목적의 검사로 오인하기도 합니다. 이에 최근 미국 의학유전학회(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)에서는 “모든 산모에게 기존의 산전 선별검사보다 더 민감한 NIPS를 시행할 수 있음을 고지해야 한다”고 함과 동시에, 미국산부인과 학회에서는 NIPS를 최종 진단목적의 검사로 활용할 수 없음을 강조하고 있습니다.

NIPS는 초기에 주요 염색체의 이수성과 성염색체의 이수성을 검출하는데 활용되었으나 최근에는 드문 상염색체 이수성(rare autosomal trisomies, RATs), 복제수변이(copy number variants, CNVs)까지 검출하기도 합니다. 하지만 이러한 변이들의 양성예측율(positive predictive value, PPV)은 주요 염색체 이수성을 검출하는 양성예측율보다 확연히 낮다고 알려져 있습니다.

현재까지의 이러한 발견은 대부분 단태아를 임신한 고위험군 산모를 대상으로 한 연구에서 밝혀진 것입니다. 이에 미국의학유전학회는 단태아 혹은 다태아를 임신한 일반위험군 산모에서 NIPS를 활용한 염색체 이수성의 검출 효과를 체계적 문헌 고찰을 시행하였습니다.



1) Trisomy 21 (T21)

총 35개의 논문을 대상으로 분석하였으며, 각 연구에서 도출된 결과에 따라 메타 분석의 포함 여부를 결정하였습니다. 17개의 연구를 바탕으로 메타 분석한 결과 특이도는 99.89%-100%였습니다. 14개 연구를 바탕으로 도출된 음성예측도(negative predictive value, NPV)는 100%이며, 위양성율(false positive rate, FPR)은 0.04%였습니다. 진단오즈비(diagnostic odds ratio, DOR)에 대한 메타 분석 결과는 108,000(95% CI 44,000-265,000)이었으며, 이는 NIPS에서 T21 의심소견을 보인 수진자의 태아가 실제 양성일 가능성이 NIPS에서 T21이 음성을 보인 수진자에 비해 100,000배 이상 높다는 의미입니다. 일반위험군 산모에서 NIPS의 T21에 대한 전반적인 정확도는 99.94%로 높았습니다. 민감도는 나라와 대상 인구집단의 수 등에 따라 다소 상이하였으나, 일반위험도와 다양한 위험도가 섞인 집단에서 전반적으로 높은 편이었습니다.

2) Trisomy 18 (T18)

총 21개 논문을 대상으로 분석을 시행하였으며, 하위 집단에 따라 상이한 결과를 보였습니다. 민감도는 나라와 출판 년도에 따라 상당한 차이를 보였으나 임상적으로 유의미한 수준은 아니었습니다. 전반적인 민감도는 98.83%, 특이도는 99.93%로 높았으며 NPV와 정확도 또한 각각 100%, 99.91%로 높은 소견이었습니다. 하지만 PPV는 T21에 대한 NIPS의 PPV에 비해 확연히 낮은 결과를 보였습니다.

3) Trisomy 13 (T13)

총 19개 연구를 대상으로 메타 분석을 시행하였으며, 민감도, 특이도, 정확도, DOR은 높은 것으로 확인되었습니다. FPR 또한 0.04로 낮은 결과를 보였습니다.

하지만 PPV는 37.23%로 T18과 T21보다는 확연히 낮은 소견이었습니다.

4) 다태아(twin)임신에서 NIPS의 성능

총 11개의 논문을 대상으로 메타 분석을 시행하였습니다. 일반위험도의 다태아임신에서 NIPS의 진단적 성능은 T21, T18, T13에 대해서 전반적으로 뛰어났습니다. 해당 연구의 메타 분석에 포함되지 않은 4개의 추가 연구에서 다양한 위험도를 보이는 3053명 중 11건의 twin과 1건의 triplet에서 NIPS 양성 이 보고되어 2.7%의 빈도로 나타났습니다. 확진 검사 결과 1건의 twin에서 위양성으로 보고되었으며, 일란성 혹은 이란성에 관계없이 T21, T18, T13 확진검사에서는 위양성이 보고되지 않았습니다.

전반적으로 다태아임신에서 NIPS의 성능은 단태아 임신 시 T21, T18, T13의 검출 성능과 견줄만한 수준이었습니다. 다른 염색체의 이수성이나 미세 결실은 드물게 보고되었고 확진 여부를 확인할 수 없어 이에 대한 성능은 확인할 수 없었습니다. 또한 triplet 혹은 그 이상의 다태아 임신에 관한 논문은 아주 드물었습니다.

5) 성염색체 이수성(Sex chromosomal aneuploidy, SCAs)

총 33개 논문에서 SCA 관련 자료를 보고하였으며 이 중 28개를 메타 분석에 포함하였습니다. 그 결과, NIPS의 SCA에 대한 민감도, 특이도, NPV, 정확도는 높은 편이었으나 PPV는 50% 미만으로 확연히 낮은 소견을 보였습니다. 각 SCAs를 따로 고려했을 때 민감도, 특이도, 정확도, NPV, DOR은 유사하게 높은 소견이었으나 PPV는 30% (45,X)부터 74% (47,XXY; 47,XYY)까지 다양한 분포를 보였습니다. DiNonno와 동료들의 연구에서 1만건 이상의 NIPS를 분석한 결과, 35세 미만에서 45,X의 PPV는

92.5% (95% CI = 87.5-94.9%), 35세 이상에서 88.5% (95% CI = 80.1-93.6%)로 보고하였습니다.

6) 드문 상염색체 이수성 (rare autosomal trisomies, RATs)

총 18개 연구에서 RATs를 확인한 결과를 보고하였으나, 양성 결과를 보고한 문헌에서도 확진 검사가 시행되지 않거나 추적 관찰 결과를 확인하지 않았기에 정확한 성능을 파악하기에는 어려움이 있습니다.

7) 복제수변이 (copy number variants, CNVs)

총 17개 연구에서 미세결실이나 미세중복과 같은 CNV를 NIPS로 확인한 결과를 보고하였습니다. 각 연구에 포함된 대상자수는 상대적으로 적으며 민감도 또한 아주 다양했습니다. Tekesin과 동료들은 7건에서 DiGeorge syndrome (22q11.2 deletion) 양성 소견을 보고하였으나 확진 검사는 진행하지 않았습니다. Yin과 동료들은 양수검사로 12건의 NIPS 양성 증례 중 10건에서 실제 양성임을 확인했다고 보고한 반면, Zheng과 동료들은 3건의 CNV 양성 증례 모두 확진에서 음성이었다고 보고하였습니다. 전반적으로 보고된 CNV의 민감도는 69.44%에서 80.56%였습니다. 일반적으로 CNV의 크기가 클수록 민감도가 높아지는데, 5Mb 이상의 경우 민감도는 90% 이상이었으며, 반면 5Mb보다 작은 경우는 68.42%로 나타났습니다. Ye와 동료들은 2Mb 이상의 CNV 민감도는 81.58%인 반면 2Mb 이하인 경우는 21.43%로 보고한 바 있습니다.

질환에 따른 PPV는 Liang과 동료들에 따르면, 전체 32명 중 DeGeorge syndrome에서 93%, Prader-Willi/Angelman syndrome에서 75%, cri-du-chat syndrome에서 50%로 보고되었습니다. 한 대규모

연구에서는 (N=80,449) 초음파에 이상 소견이 없는 42,000명 이상에서 PPV는 22q11.2 deletion에서 18.5%, 1p36 deletion에서 50%, cri-du-chat syndrome에서 50%, Prader-Willi syndrome에서 0%, Angelman syndrome에서 10%로 보고한 바 있습니다. 초음파에서 이상이 있는 경우 PPV는 확연히 높아서 22q11.2, 1p36 deletion, cri-du-chat syndrome에서 100%로 보고 하였습니다.

8) 확진 진단검사의 활용 정도

총 10개 연구에서 NIPS 시행 후 확진 목적의 진단 검사를 활용하는 내용을 확인할 수 있었습니다. 염색체 7번의 이수성 선별은 31,250 환자를 대상으로 시행되었고 이 중 35명이 고위험군으로 분류되었습니다. 이 중 25명 (71%)가 확진 진단검사를 선택하였습니다. 반면 일반적인 선별검사를 시행한 2998명 중에서 278명이 고위험군으로 분류되었고 이중 98.5%가 확진 진단검사를 받았으며 오직 4명만이 받지 않았습니다. 다른 연구에서도 NIPS를 시행 후 양수천자를 하는 비율이 55% 감소하였다고 보고했습니다. 전반적으로 NIPS 시행 후 확진 진단검사 시행 빈도는 31%부터 79%까지 감소하는 경향이었습니다.

전세계적으로 cfDNA를 이용한 NIPS는 단태아나 다태아를 임신한 산모에서 T21, T18, T13를 확인하는데 높은 정확도와 낮은 위양성율을 보이는 가장 효과적인 선별검사입니다. 비록 성염색체 이수성이나 다른 상염색체 이수성, 복제수 변이를 검출하는 데 있어서는 다소 부정확하지만, 현 시점에서 이 모든 변이들을 한 번에 확인할 수 있는 진단검사는 NIPS가 유일합니다. NIPS 분석 과정에서 산모의 부수적 이상이 발견되는 경우는 드물지만 이 경우 산전 상담

에 어려움이 발생할 수 있습니다. NIPS의 정확성에도 불구하고 cfDNA를 이용하는 선별검사이므로, 양성 결과가 나올 경우 여전히 확진을 위한 진단검사가 필요합니다.

Table 1 Performance of NIPS in a general-risk population for trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 calculated in random-effects meta-analyses

Test Statistic	No. of Studies	Result (%) (95% CI)	I ² (%)
Trisomy 21			
Sensitivity	17	98.80 (97.81-99.34)	0.0
Specificity	14	99.96 (99.92-99.98)	75.9
PPV	28	91.78 (88.43-94.23)	68.3
NPV	14	100 (99.99-100)	0.0
FPR	14	0.04 (0.02-0.08)	75.9
Accuracy	14	99.94 (99.91-99.96)	80.2
DOR ^a	14	110,000 (44,000-260,000); <i>P</i> < .0001	55.7
Trisomy 18			
Sensitivity	6	98.83 (95.45-99.71)	0.0
Specificity	7	99.93 (99.83-99.97)	94.9
PPV	17	65.77 (45.29-81.68)	88.5
NPV	7	100 (100-100)	0.0
FPR	7	0.07 (0.03-0.17)	75.9
Accuracy	6	99.91 (99.73-99.97)	95.7
DOR ^a	6	29,000 (4800-180,000); <i>P</i> < .0001	94.9
Trisomy 13			
Sensitivity	7	100 (0-100)	0.0
Specificity	8	99.96 (99.92-99.98)	81.5
PPV	18	37.23 (26.08-49.93)	71.9
NPV	8	100 (100-100)	0.0
FPR	8	0.04 (0.02-0.08)	81.5
Accuracy	8	99.95 (99.90-99.97)	82.2
DOR ^a	7	29,000 (8900-94,000); <i>P</i> < .0001	0

Results do not include studies without adequate data to include in meta-analyses.

DOR, diagnostic odds ratio; FPR, false positive rate; NIPS, noninvasive prenatal screening; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

^aData presented as odds ratio.

Table 1. Performance of NIPS in a general-risk population for trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 calculated in random-effects meta-analyses

Table 1 Performance of NIPS in a general-risk population for trisomy 21, trisomy 18, and trisomy 13 calculated in random-effects meta-analyses

Test Statistic	No. of Studies	Result (%) (95% CI)	I ² (%)
Trisomy 21			
Sensitivity	17	98.80 (97.81-99.34)	0.0
Specificity	14	99.96 (99.92-99.98)	75.9
PPV	28	91.78 (88.43-94.23)	68.3
NPV	14	100 (99.99-100)	0.0
FPR	14	0.04 (0.02-0.08)	75.9
Accuracy	14	99.94 (99.91-99.96)	80.2
DOR ^a	14	110,000 (44,000-260,000); <i>P</i> < .0001	55.7
Trisomy 18			
Sensitivity	6	98.83 (95.45-99.71)	0.0
Specificity	7	99.93 (99.83-99.97)	94.9
PPV	17	65.77 (45.29-81.68)	88.5
NPV	7	100 (100-100)	0.0
FPR	7	0.07 (0.03-0.17)	75.9
Accuracy	6	99.91 (99.73-99.97)	95.7
DOR ^a	6	29,000 (4800-180,000); <i>P</i> < .0001	94.9
Trisomy 13			
Sensitivity	7	100 (0-100)	0.0
Specificity	8	99.96 (99.92-99.98)	81.5
PPV	18	37.23 (26.08-49.93)	71.9
NPV	8	100 (100-100)	0.0
FPR	8	0.04 (0.02-0.08)	81.5
Accuracy	8	99.95 (99.90-99.97)	82.2
DOR ^a	7	29,000 (8900-94,000); <i>P</i> < .0001	0

Results do not include studies without adequate data to include in meta-analyses.

DOR, diagnostic odds ratio; FPR, false positive rate; NIPS, noninvasive prenatal screening; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

^aData presented as odds ratio.

Table 2. Diagnostic performance statistics of NIPS in twin gestations

[참고 문헌]

- [1] Systematic evidence-based review: The application of noninvasive prenatal screening using cell-free DNA in general-risk pregnancies. Genet Med. 2022;24:1379-1391

최신 보험정보

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누680 핵산증폭	누680가 다중그룹1-(05) 호흡기병원체 (바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스, 누680나 다중그룹2-(05) 호흡기병원체 (바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스 및 누680라 다중그룹4-(01) 호흡기병원체 (바이러스, 폐렴원인균) 및 약제내성 유전자 검사의 급여기준	누680가 다중그룹1-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스, 누680나 다중그룹2-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스 및 누680라 다중그룹4-(01) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균) 및 약제내성 유전자 검사의 급여기준은 다음과 같이하하며, 동 기준 이외에 시행한 경우에는 비급여토록 함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 당해 요양기관이 아닌 곳에서 출생하여 신생아중환자실로 새로 입원하는 환자 2) 신생아중환자실에 입원중인 환아가 호흡기 바이러스에 의한 감염 혹은 패혈증으로 의심되는 경우 3) 중환자실에 입원중인 환자의 폐렴이 호흡기 바이러스에 의한 감염으로 의심되는 경우 나. 급여횟수: 입원기간 중 최대 2회 이내	고 시 보건복지부 고시 제2022 - 225호 (2022년 10월 1일 부터 시행)
사람유전자 분자유전검사 - 나580 유전성 유전자 검사	유전성 유전자 검사 항목별 유전자 종류	[분류항목] 다. 염기서열분석 (4) 40회 초과 80회 이하 [유전자명] (43) MYBPC3 Gene	보건복지부 고시 제2022 - 225호 (2022년 10월 1일 부터 시행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누680 핵산 증폭	각 분류항목별 세부 검사항목	[분류항목] 라. 다중그룹4 [유전자명] (01) 호흡기 병원체(바이러스, 폐렴원인균) 및 억제내성유전자	보건복지부 고시 제2022 - 225호 (2022년 10월 1일 부터 시행)
누591 핵산증폭	누591가(17) B군 사슬알균 [루프매개등온 핵산증폭법], 누591나(07) B군 사슬알균 [중합효소 연쇄 반응-교잡반응법] 의 급여기준	누-591가 핵산증폭-정성그룹1 (17) B군 사슬알균[루프매개등온핵산증폭법]과 누-591나 핵산증폭-정성그룹2 (07) B군 사슬알균[중합효소연쇄반응-교잡반응법]은 B군 사슬알균 집락화를 확인하는 검사로, 진통이 있는 임신 35-37주 고위험군 임산부를 대상으로 다음 중 어느 하나에 해당하는 경우에 요양급여를 인정함. - 다 음 - 가. 과거 임신 시 37주 이전의 조기진통, 조산 또는 양막파열의 병력이 있는 경우 나. 과거 출산아 중 B군 사슬알균감염을 진단받은 환아를 출생한 이력이 있는 경우 다. 임신 중 B군 사슬알균 세균뇨를 진단 받은 경우	보건복지부 고시 제2022 - 249호 (2022년 11월 1일 부터 시행)
	각 분류항목별 세부 검사항목 신설	[분류항목] 가. 정성그룹 1 [유전자명] B군 사슬알균 [루프매개등온핵산증폭법]	

ASHG Annual Meeting 2022 참관기

박혜원

씨젠의료재단



코로나19 팬데믹으로 인해 2 년 간 온라인 학회로 대체되었던 ASHG (American Society of Human Genetics) 연례 회의가 코로나19 유행 감소세와 각국의 거리두기 정책 완화로 인해 3 년 만에 LA에서 개최되었다. 초록을 제출하고 학회에 등록할 때까지만 해도 현지에서 코로나가 확진될 경우라든가 출국 전 PCR 검사 양성일 경우 어찌할 지 고민이 많았다. 다행히 10월 1일부로 해외 입국자 격리 의무 해제 및 입국 후 코로나검사가 중단되어 비교적 가벼운 마음으로 다녀올 수 있었다.



사진1. 포스터홀 입장을 기다리는 참가자들

첫 날부터 학회는 세계 각국에서 모인 연구자들로 문전성시를 이루었다. 13,700 평방미터의 학회장이 발 디딜 틈 없이 꽉 찬 모습을 보고 팬데믹 기간 동안 목말랐던 연구자들의 학구열을 느낄 수 있었다.

학회는 LA 컨벤션 센터에서 5 일 간 개최되었다. 세계 최대의 유전 학회인 만큼 다양한 주제의 강연을 들을 수 있었다. 국내 학회와 마찬가지로 최첨단 기술에 대한 강의나 학술적으로 인기 있는 발표가 많았으나, 평소 들어볼 수 없었던 내용의 강의들도 준비되어 있어 흥미로웠다.

이번 학회의 presidential symposium은 'African Genomics'였다. 나의 짧은 식견과 편견으로 아프리카의 연구자들에게 새로운 내용을 배울 것이

없지 않을까 반신반의하였으나 생각 외로 아프리카에서 유전학자들이 다양한 활동들을 하고 있어 인상적이었다. 물론 최신 장비나 첨단기술을 응용한 연구는 별로 없었으나 아프리카 각국의 기반 시설, 연구 예산, 전문 인력을 최대한 효율적으로 운용하여 자국민들에게 유용한 검사를 제공하고 지역 특색에 맞는 데이터베이스를 구축하려는 노력을 경주하는 모습에 깊은 감명을 받았다. 또한 프로그램에는 연자가 두 명으로 표기되어 있었으나 현장에서 강의한 연자가 두 명이었고, 실제로는 여러 명의 아프리카 연구자들이 화상 강의를 통해 다양한 분야에서 전개되는 아프리카 보건 사업과 연구 내용을 소개해주었다. 코로나19로 발전한 화상강의 시스템과 온라인 학회가 팬데믹이 끝난 후에도 제3세계 과학자들이 학회에 참여

할 수 있게끔 경제 지리적 장벽을 낮추는 데 일조할 수 있겠다는 생각을 하였다. 또한 연제와 연자 선정에서 학문과 사업의 경계가 약화된 것

또한 연제와 연자 선정에서 학문과 사업의 경계가 약화된 것 또한 국내 학회와의 차이점으로 느껴졌다. 교육 세션, 코랩(CoLab) 세션 등 다양한 세션들의 호스트로 각종 장비 및 시약 업체가 참여하여 교육과 강의를 제공하였다. 기업에 소속된 Ph.D.들이 총출동하여 자신들의 신기술과 학문적 업적을 상세히 설명해주었다. 평소 접해보지 못한 여러 특허 기술들이 끝없이 소개되어 눈이 핑핑 돌 지경이었다. 추가적인 이점으로 배경에 구애받지 않는 연자 선정 덕분에 연자풀의 저변이 넓어져 LA 컨벤션 센터의 4개 층을 꽉 채우는 동시강연이 가능한 것이 아닌가 생각하였다. 다양한 신생 기술이 사업화되어 공존하고 시험받는 분위기에서 다음 세대를 책임질 헤게모니가 탄생할 것이라 생각하니 새삼 부러운 기분이 들었다.

전술하였지만 LA 컨벤션 센터 4개층에서 동시에 진행되는 대규모의 세션 또한 평소에 접하기 힘든 신선한 경험이었다. 수많은 세션을 동시에 진행하면서 얻을 수 있는 장점은 한 학회에서 소화할 수 있는 주제를 다양화하여, 학문적 헤게모니를 잡지 못한 소수의견에도 목소리를 낼 수 있는 기회를 줄 수 있는 것이라 생각한다. 다만, 본인이 관심있었던 주제들이 같은 시각에 너무 멀

어진 장소에서 진행되어 대부분 듣지 못하고 놓치게 되는 것은 단점이었다. 국내 학회는 대부분 강의실이 붙어있어 한 세션에서도 관심 있는 연제에 따라 양쪽으로 오가며 강의를 듣는 것이 가능한데 본 학회에서는 그것이 불가능하였다.

학회 운영에서도 기존 학회들과의 차별점을 볼 수 있었는데, 코로나19 유행 이후 처음으로 열리는 학회인 만큼 명찰 목걸이의 색을 세 가지로 나누어 제공한 것이 그것이다. 빨간 색 명찰목걸이는 '50cm 이상 거리를 유지해 주십시오'; 노란 색 목걸이는 '근거리 대화와 악수까지 가능'; 초록색 목걸이는 '친밀한 대화와 허그도 가능'이라는 설명 밑에 구분되어 놓여 있었다. 학회 참석자들은 본인의 기호에 따라 목걸이를 선택하고 착용함으로써 직관적으로 자신의 의사를 표시하여 의도하지 않은 접촉을 당하거나 상대방에게 실수를 저지르는 것을 미연에 방지할 수 있었다. 이런 명찰 목걸이 아이디어는 비단 코로나19 팬데믹 상황에만 적용할 것이 아니라 서로 다른 문화권에서 참여하는 세계적인 학회에서는 팬데믹이 종료된 이후에도 응용해 볼 수 있겠다는 생각이 들었다.

학회에 등록할 때 놀랐던 점이 한 가지 더 있었는데 개인정보의 성별 표시란에 남/녀 외에도 본인의 생물학적 성 정체성과 성적 지향성 등을 기준으로 성별 표시란의 선택지가 굉장히 많았다. 개인적으로는 성별 선택란의 드롭박스가 열 몇

개나 필요한 지는 약간 의문이지만 이러한 분류가 전 세계적인 대세로 국제 학회에서도 점차 확대되고 있는 만큼 국내에서 개최하는 국제 학회에서도 도입을 고려해야 하겠다.

마지막으로 인상적이었던 것은 아시안(주로 한국, 일본, 대만) 참가자만 마스크를 쓰고 다니고 있었던 점이었다. 자유로운 사람들의 모습을 보며 잠시나마 마치 팬데믹이 발생했던 적이 없었던 듯한 느낌을 받았다. 국내 상황이 진정되어 마스크 없이 지낼 수 있는 날이 곧 오기를 바라며 글을 마친다.



사진2. 학회장인 LA 컨벤션 센터의 낮과 새벽. 학회장은 새벽부터 교육세션에 참석하려는 연구자들로 북적였다.



P 플래티넘 PLATINUM

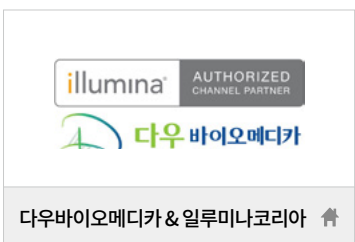


- **대표제품** KAPA Hyper Exome/Choice/Explorer, cobas CMV, cobas 6800/4800 system
- **회사소개** 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있다. 진단검사사업부(Core Lab & Point of care Solutions), 분자진단사업부(Molecular Lab), 조직진단사업부(Pathology Lab), 임상 의사결정 지원 사업부(Clinical Decision Support), 당뇨관리사업부(Diabetes Care)의 5개 사업본부로 구성되어 있으며 로슈진단은 병원 및 검사실의 대용량 분석용 체외진단 시스템, 생명과학분야의 연구용 분석기기 및 시약은 물론 병원의 현장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴리오를 갖추고 있으며 국내는 물론 세계 체외진단(IVD)업계의 선두 기업이다. 2019년 클라우드 기반의 임상결정 지원 데이터 플랫폼 네비파이 튜머보드(Navify Tumor Board)를 출시하며 디지털 헬스케어 영역에 본격 진출했다. 특히, 로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자 및 의료진 모두를 위한 맞춤형의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 걷기대회, 사회공헌 협약을 통한 국내 저소득층 어린이 지원, 피학대 아동 지원, 소아당뇨환자 지원 등의 꾸준한 사회공헌 활동을 통해 기업의 사회적 책임을 다하기 위해 노력하고 있다. 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 '한국 최고의 직장(Best Employer in Korea)' 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며, 2019년, 2020년에는 Great Place To Work Institute 주관 '대한민국 일하기 좋은 100대기업'에 선정되었다. 보다 자세한 정보는 홈페이지 www.roche-diagnostics.co.kr에서 확인할 수 있다.

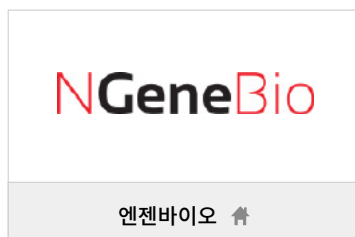
G 골드 GOLD



- **대표제품** Ion TorrentTM IonS5XL(차세대 염기서열분석기, NGS), CytoScan® Dx (마이크로어레이, CMA)
- **회사소개** 써모피셔 사이언티픽 (ThermoFisher Scientific)은 전 세계 50여 개 국가, 약 70,000명의 직원들과 함께 연 매출 \$200억 이상을 달성하는 세계적인 과학 회사입니다. 써모피셔 사이언티픽은 고객들이 세상을 더욱 건강하고, 깨끗하며, 안전하게 만들 수 있도록 돕는다는 사명을 가지고, 생명과학 분야 연구 촉진, 복잡한 분석 난제 해결, 환자 진단 개선 및 의약품 개발, 실험실 생산성 향상에 주력하고 있습니다.



- **대표제품** 체외진단용 의료기기 & Next Generation Sequencing System
- **회사소개** ▶다우바이오메디카회사소개:Dow Biomedical is a market developer & distributor of in-vitro diagnostics products. Through partnership with global leaders, we are introducing cutting-edge technology products to our customers. Dow intends not to compete in the established market segments but to develop specialty areas which may be required for development. Dow is proud to have contributed to improvement of medicare for human health through providing innovative technology products. ▶일루미나코리아 회사소개: There is a dramatic 'DNA revolution' happening today and Illumina is leading it. Our technology and the solutions we continue to bring to market are transforming our understanding of the genome and will ultimately transform health care.



- **대표제품** BRCAaccuTest PLUS / ONCOaccuPanel/ HLAaccuTest / NGeneAnalySys
- **회사소개** NGS 정밀진단 선도기업 엔젠바이오는 BT 기술과 IT 기술 결합을 통한 정밀진단 플랫폼 구축으로 국내 외 정밀진단 기술을 선도하는 글로벌 정밀의료 혁신 기업입니다. 엔젠바이오는 2017년 국내 최초 NGS 기반 유전성 유방암 및 난소암 정밀진단 제품 상용화를 시작으로 혈액암, 고형암, 희귀유전질환, 조직적합항원 정밀진단 제품 등 다양한 제품 포트폴리오를 구축하고 있습니다. 또한 엔젠바이오는 임상검사실에서 방대한 유전체 데이터를 정확하고 손쉽게 분석할 수 있도록 분석 소프트웨어를 상용화해 제품과 함께 제공하고 있습니다. 정확한 설계, 정교한 검증 및 고도화된 기술 등을 통해 임상적 유효성을 확보하였으며, 최상의 정밀의료 서비스를 위해 진단제품과 검사 서비스 모두 엄격한 품질관리시스템을 통해 관리하고 있습니다. 또한 지속적인 핵심 기술 상용화 및 확장을 통해 진단 영역의 다양한 분야 확대를 추진하고, 항암제 관련된 동반진단(CDx), 질병의 예후와 예측에 필요한 액체 생검, 감염병 진단 분야에서도 가시적인 성과를 창출하며 기술 및 사업 확장을 지속하고 있습니다.



아이엠비디엑스 🏠

- 대표제품 알파리퀴드100 NGS 패키지
- 회사소개 IMB Dx는 혈액 내 암세포에서 나온 DNA의 분석을 통해 암을 진단하고 개인맞춤형 정밀의료를 구현할 수 있는 기술력과 임상 경험을 가진 국내 유일의 액체생검 전문기업입니다. 회사명이 In My Blood Diagnostics의 약자인 것에서 의미하듯이 혈액을 이용한 액체생검에 높은 전문성을 보유하고 있으며, 자체 보유한 특허 기술을 적용하여 암을 정복해가고 있습니다. 더 나아가 AlphaLiquid® 검사를 통해 전세계에 있는 암 환자와 그들의 가족, 그들을 돌보는 의료진에게 유용한 정보를 제공하고, 암의 진단과 모니터링, 치료 방식을 혁신하고 있습니다.



실버 SILVER



트위스트바이오사이언스&엘앤씨바이오 🏠

- 대표제품 TwistBioscience사: NGS Panel, Genes, Oligo pools, variant libraries, Covid19 control, Twist Biopharma
- 회사소개 저희 (주)엘앤씨바이오는 TwistBioscience사 단독 대리점입니다. Twist사의 독보적인 DNA 합성기술을 바탕으로 한 NGS panel, Genes, Oligo pools, Variant libraries 서비스 및 항체&단백질 합성 서비스인 Biopharma를 통해 국내 유수의 연구진에게 최신 기술정보와 제품을 제공하고 있습니다.



한국애질런트 🏠

- 대표제품 SureSelect, Magnis, 4150/4200TapeStation
- 회사소개 Agilent is a leader in life sciences, diagnostics and applied chemical markets. The company provides laboratories worldwide with instruments, services, consumables, applications and expertise, enabling customers to gain the insights they seek. Agilent's expertise and trusted collaboration give them the highest confidence in our solutions.



한국아스트라제네카&한국MSD 🏠

- 대표제품 키트루다 / 린파자 (AZ Alliance product)
- 회사소개 MSD는 1891년 설립 이래 130년 이상 전 세계 사람들의 삶에 의미 있는 변화를 만들기 위해 혁신 의약품, 백신을 개발해 온 연구 중심의 바이오 제약회사로 더 건강한 세상을 만들어 가고 있습니다. 연구 중심의 바이오 제약회사로서 암과 HIV 및 에볼라를 포함한 감염질환, 새로운 동물질환 등 생명을 위협하는 질환의 예방과 치료를 위해 최선을 다하고 있습니다. 앞으로도 생명을 구하고 삶의 질을 높이는 '삶을 위한 발명(Inventing for life)'을 이어갈 것입니다. 생명을 구하고 더 나은 삶을 만드는 것, "Inventing for life"가 MSD의 유일한 비전이자 미션입니다.



브론즈 BRONZE



녹십자지놈 🏠

- 대표제품 DES/CMA/NGS패널/G-NIPT
- 회사소개 GC녹십자지놈은 GC녹십자의 유전체분석 부문 자회사로서 산전 유전체 및 유전자 검사와 암유전체 분석, 개인별 약물반응 예측 등 유전체 분석을 통한 질병 진단 서비스 사업을 진행하고 있습니다. GC녹십자지놈은 향후 유전체 분석정보를 활용한 맞춤 치료를 실현하여 건강산업의 패러다임을 바꿔나가고, 유전체 분석 시장의 리더로 성장해 나갈 것입니다.



시스멕스코리아 🏠

- 대표제품 SafeSEQ (Ultra-Sensitive NGS Liquid Biopsy Technology)
- 회사소개 시스멕스(Sysmex)는 체외 진단 의료장비 및 진단시약을 제공하는 글로벌회사로, 전세계 혈액 검사 의학 분야를 선도하는 헬스케어 회사다. 일본 고베에 본사를 두고, 170여개 국가에 제품을 제공하고 있다. 시스멕스코리아(Sysmex Korea)는 2013년 4월부터 한국에서 본격적으로 사업을 전개하고 있다. 국내에 많은 의료기관에 진단검사 관련 기기 및 시약을 공급하고 있으며, 특히 혈액검사 분야에서는 글로벌마켓 점유율 No.1인 업체로, 헬스케어 분야의 최신의료기술을 지원하고 있다.

NAVIFY® Mutation Profiler

Empowering next-generation sequencing clinical labs with actionable information

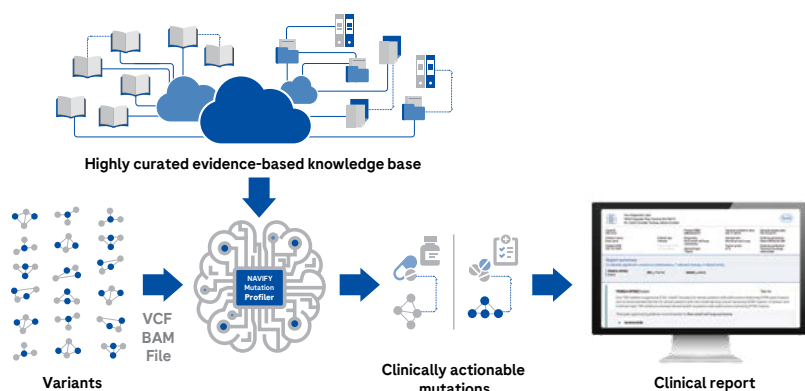
The emergence of next-generation sequencing (NGS) has played a major role in the shift toward precision medicine. But the amount of patient-specific data that NGS generates and the evergrowing body of knowledge in which it has to be interpreted has proven as much of a challenge for healthcare facilities as an opportunity.

NAVIFY Mutation Profiler is a clinical NGS reporting solution that can help labs accurately and efficiently interpret the clinical significance of mutations, empowering clinicians to deliver more personalized healthcare.

NAVIFY Mutation Profiler drastically reduces curation time, increasing reproducibility and automating the workflow for report generation.

With NAVIFY Mutation Profiler, labs are enabled to inform on potential personalized treatment strategies in a concise professional report for the oncologist.

Clinical Decision Support apps such as NAVIFY Therapy Matcher app and NAVIFY Clinical Trial Matcher app* extend the functionality of NAVIFY Mutation Profiler.



Benefits

- A richly curated and up-to-date knowledge base of genetic variants with clinical significance for thousands of the most common variants classified in accordance with AMP guidelines
- Links findings to actionable therapy options that are supported by local drug-approval agencies, clinical studies and medical guidelines
- Pre-configured clinical and variant summaries that help reduce the time of interpretation
- Lab and variant analytics; with the option to opt-in for variant classification sharing
- Integrations with the LIS and EHR via APIs
- Aligned to HIPAA and GDPR regulations; and ISO 27001, ISO 27017, ISO 27018, and ISO 13485 certified

NAVIFY Mutation Profiler safeguards and manages sensitive patient data.

Enable your clinical labs to support better-informed patient treatment strategies while adhering to global, regional and country regulations that govern the privacy and security of sensitive patient data.

New

Ion Torrent™ Genexus™ Dx Integrated Sequencer System (IVD) 출시



체외 수인 22-4428호

전자동 NGS 솔루션 : Ion Torrent Genexus System

- 두 번의 조작과 20분의 Hands-on time
- 단 하루 만에 샘플 준비부터 NGS 결과 리포트까지 제공
- 연구에 맞춰 적은 수의 샘플로도 경제적으로 실험 수행 가능

Genexus System을 활용한 Oncomine Solution

써모 피셔 사이언티픽의 Ion Torrent™ Genexus™ Dx Integrated Sequencer는 간단한 작동법과 빠른 속도로 임상 연구를 위한 다양한 어플리케이션을 지원합니다.



thermofisher.com

Thermo Fisher Scientific 써모 피셔 사이언티픽 솔루션스 유한회사
서울시 강남구 광평로 281 수서 오피스빌딩 12층, 06349 | 대표번호 : 1661-9555

본 제품은 연구 목적의 제품으로 의료기기에 해당하지 않습니다.

단, Ion Torrent™ Genexus™ Dx Integrated Sequencer System(체외 수인 22-4428호)은 제외

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Pankaj B. Agrawal, MD, MMSC
Neonatologist,
Genomics Researcher,
Boston Children's

CHROMOSOMAL MICROARR
ENE PANELS WHOLE EXOME SEQUE
MOSOMAL MICROARRAY MULTIGENE
E EXOME SEQUENCING CHROMOSOMAL
LTIGENE PANE LS WHOLE EXOM
OMAL MICROAR RAY MULTIGEN
QUENCING CHR OMOSOMAL MI
ELS WHOLE EX OME SEQUENC
RAY MULTIGEN EPANELS WHO
SOMAL MICROA RRAY MULTIGE
UENCING CHROMOSOMAL MICROAR
G CHROMOSOMAL MICROARRAY M
ROMOSOMAL MICROARRAY MULTIGE
MAL MICROARR AY MULTIGENE P
CROARRAY MU LTIGENE PANEL S WHO
HROMOSOMAL MICROARRAY M ULTIGENE
CING CHROMO SOMAL MICROA RRAY MU
SEQUENCING C HROMOSOMALM ICROARR
OME SEQUENCI NG CHROMOSO MAL MICR
OLE EXOME SEQ UENCING CHRO MOSOMAL
GENE PANELS WHOLE EXOME SEQ UENCING C
ANELS WHOLE EXOME SEQUENCING CH ROMOSOMA
HOLE EXOME SEQUENCING CHROMO SOMAL MICR
EXOME SEQUENCING CHROMOS OMAL MICRO
XOME SEQUENCING CHRO MOSOMAL MI

OLE EXOME SEQUENCIN G CHROMOS
HOLE EXOME SEQUENCING CH ROMOSOMA
NCING CHROMOSOMAL MICROAR RAY MULTIG
RRAY MULTIGENE PANELS WHOLE EXOME SEQU
HOLE EXOMES EQUENCING C HROMOSOM
ENE PANELS WHOLE EXOM E SEQUENCIN
ROARRAY MU LTIGENE PANE LS WHOLE E
XOME SEQUEN CING CHROMO SOMAL MICR
AY MULTIGEN E PANELS WH OLE EXOMES
CHROMOSOM AL MICROARR AY MULTIGEN
MAL MICROAR RAY MULTIGE NE PANELS V
RAY MULTIGE NE PANELS W HOLE EXOME
GENE PANELS WHOLE EXOME SEQUENCIN
MAL MICROAR RAY MULTIGE NE PANELS V
E SEQUENCIN G CHROMOSO MAL MICROA
TIGENE PANE LS WHOLE EX OME SEQUEN
ULTIGENE PA NELS WHOLE EXOME SEQU
CROARRAY M ULTIGENE PAN EL S WHOLE
MICROARRAY MULTIG ENE PANEL
SEQUENCING C HROMOSOM
M HROMOSOM
ENE PANEL

정밀진단 패널과 분석 플랫폼의 결합

NGS 기술 기반의 유전자 검사 패널과 자동화된 빅데이터 분석 기술을 통해 유전성 유방암/난소암에 대한 유전자 변이 분석 및 정보를 제공합니다.



NGS 기술 기반으로 **BRCA1&2 유전자 전지역의 변이 탐지 및 분석 가능**



국내 최초 식약처 NGS 기술기반 체외진단 의료기기 **3등급 품목 허가 및 유럽 CE-IVD 인증**



NGS 기반의 체외진단 의료기기 개발 기술 및 다양한 임상시험 경험 확보



4건의 유방암 관련 특허 보유 및 다수의 논문*



국내 10여 곳의 대형병원에 검사 세팅, 해외 12 국가에서 평가/사용 중



BRCAaccuTest™ PLUS

*유방암/난소암 관련 논문

(1) Sci Rep 12, 1842 / (2) in vivo 36 (4) 1903-1910 / (3) Clinica Chimica Acta Volume 505, June 2020, Pages 49-54 / (4) <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e23>

AlphaLiquid[®]100

진행성 암환자를 위한 간편하고 정확한 ctDNA 액체생검 플랫폼 Comprehensive Genomic Profiling (CGP) Test

알파리퀴드[®]100 검사는 3~4기 진행성 고형암 환자의 혈액 내 ctDNA(circulating tumor DNA)를 분석하여 118개 종양 유전자 변이를 확인하고, 환자 개개인에게 적합한 치료전략을 수립할 수 있도록 도움을 드리는 검사입니다. 혈액만으로 진행되는 비침습적 검사로서 반복적인 검사가 가능하며, 종양이질성 반영, 치료반응 모니터링, 내성유전자 발굴 등 조직검사와 비교하여 다양한 장점을 가지고 있습니다.

01

Test specifications



Requirement

전혈 10 ml 이상



Alterations

SNV, InDel, CNA, Fusion, MSI, TMB, HRR



Indication

프로파일링, 치료제 매칭, 치료반응 모니터링, 내성 유전자 발굴



Sensitivity

95% ~ 99% (reportable >0.1% LoD)



Tissue Concordance

90 - 95%



Turnaround time

7~10 days

02

액체생검 전문기업 IMBdx 만의 머신러닝 기반 자체 분석 알고리즘으로 극미량의 ctDNA에 존재하는 유전자의 변이를 감지할 수 있습니다.

Analytical Performance*

(* Based on 30ng input cfDNA)

Variant	Reportable Range	Allelic Fraction / Copy Number	Analytical Sensitivity	Analytical Specificity
SNVs	≥ 0.03%	≥ 0.1%	95%	≥ 99.9%
		≥ 0.5%	99%	
Indels	≥ 0.01%	≥ 0.1%	95%	≥ 99.9%
		≥ 0.5%	99%	
Fusions	≥ 0.05%	≥ 0.2%	95%	100%
Copy Number Amplification	≥ 2.2 copies	≥ 2.4 copies	99%	100%
Copy Number Loss	≤ 1.8 copies	≤ 1.6 copies	99%	100%

For More Information:

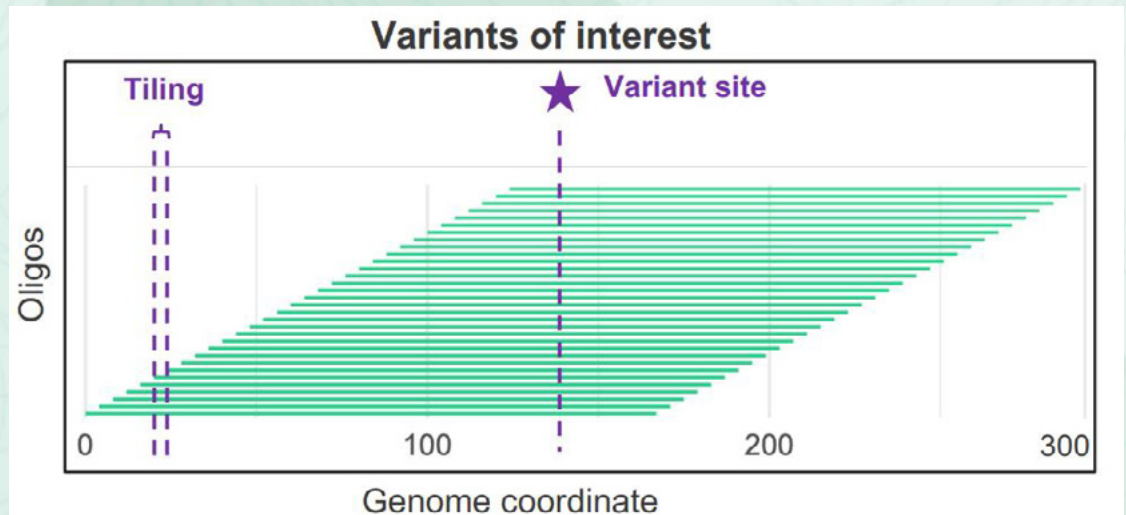
Tel: +82.2.6951.2906 | Email: support@imbdx.com | Visit: www.imbdx.com

IMBdx, Inc. 21F Bldg A, 131 Gasandigital 1-ro, Geumcheon-gu, Seoul, Republic of Korea (08506)
© 2022 IMBdx, Inc. All Rights Reserved.

IMBdx

Accurate VAF;

0 % (WT)
0.10 %
0.25 %
0.5 %
1.0 %
2.0 %
5.0 %



- Synthetic Variants : 163 - 171 bp.
- Variants Tile :160 oligos per site).
- Variants: **228 SNVs / 215 indels / 15 SVs**
- **Curated/ Clinical Variants: 147**
- Background cfDNA: Donor-Derived.
- QC by NGS, ddPCR

VARIANT CLASSIFICATION TABLE

Variant Class	No. of Variants
Single Nucleotide Variants	228
Insertions	47
Deletions	168
Structural Variants	15

Comprehensive Detection of Cancer Variants

- 458 unique naturally occurring cancer variants
- 132 clinically relevant variants
- Covers **84 different genes** involved in cancer



Is Your NGS Workflow Working for You?

One easy, integrated solution

Are you...

- Struggling to deliver successful sequencing data?
- Having difficulty getting run-to-run reproducibility?
- Experiencing laboratory operational inefficiencies?

Your next-generation sequencing (NGS) workflow does not have to be complicated. A simplified, integrated NGS solution can offer improved genomic sequencing repeatability, productivity, and results.

www.agilent.com/en/product/next-generation-sequencing

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

© Agilent Technologies, Inc. 2021



NGS work의 quality control 을 위한
이상적 시스템
자동화 Library prep 장비 **Magnis**와
샘플 QC 장비 **4150TapeStation**에
대해 동영상을 통해 알아보세요.



대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics