

# KSGD

## News Forum

# Vol.32

December 2025

ksgd.org | 발행인 남명현 | 간행이사 임지숙 | 간행위원 김영은 김진주 박혜원 장우리 최종문 | 편집 (주)메디씨티.

### Focus on

대규모 단일세포전사체 데이터 활용법  
디지털 바이오 연구환경을 위한 K-BDI 소개  
유전자 편집 기술의 발전과 진단검사의학적 활용  
Long-read sequencing의 유용성과 임상적 이용  
유전체 편집 기술과 출생의 윤리

### Technology Trend

DXAI 분석 플랫폼  
AVITI의 핵심 원리: RCA 기반 증폭과 Avidity 화학

### 학회뉴스

#### 기획이슈

동반진단의 국내외 현황 및 NGS 검사에 대한 적용 방안

### Notable Research

#### Gene 心

학회 20주년, 빛나는 청춘을 기념하며  
KSGD & AMP affiliation

#### 최신 보험 정보

#### 연간 후원사 안내

Merry CRISP-mas!



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics

## 표지 소개

표지이미지:Merry CRISP-mas!

Source: 손그림으로 밑그림을 완성하고 Chat gpt로 이미지 구현

From: 씨젠의료재단 박혜원

# CONTENTS

01	Focus On   대규모 단일세포전사체데이터 활용법	04
02	Focus On   디지털 바이오 연구환경을 위한 K-BDI 소개	08
03	Focus On   유전자 편집 기술의 발전과 진단검사의학적 활용	12
04	Focus On   Long-read sequencing의 유용성과 임상적 이용	18
05	Focus On   유전체 편집 기술과 출생의 윤리	24
06	Technology Trend	28
07	학회뉴스	36
08	기획이슈	42
09	Notable Research	48
10	Gene 心	54
11	최신 보험 정보	58
12	연간 후원사 안내	60

대규모 단일세포전사체 데이터 활용법: 심장아틀라스를 중심으로

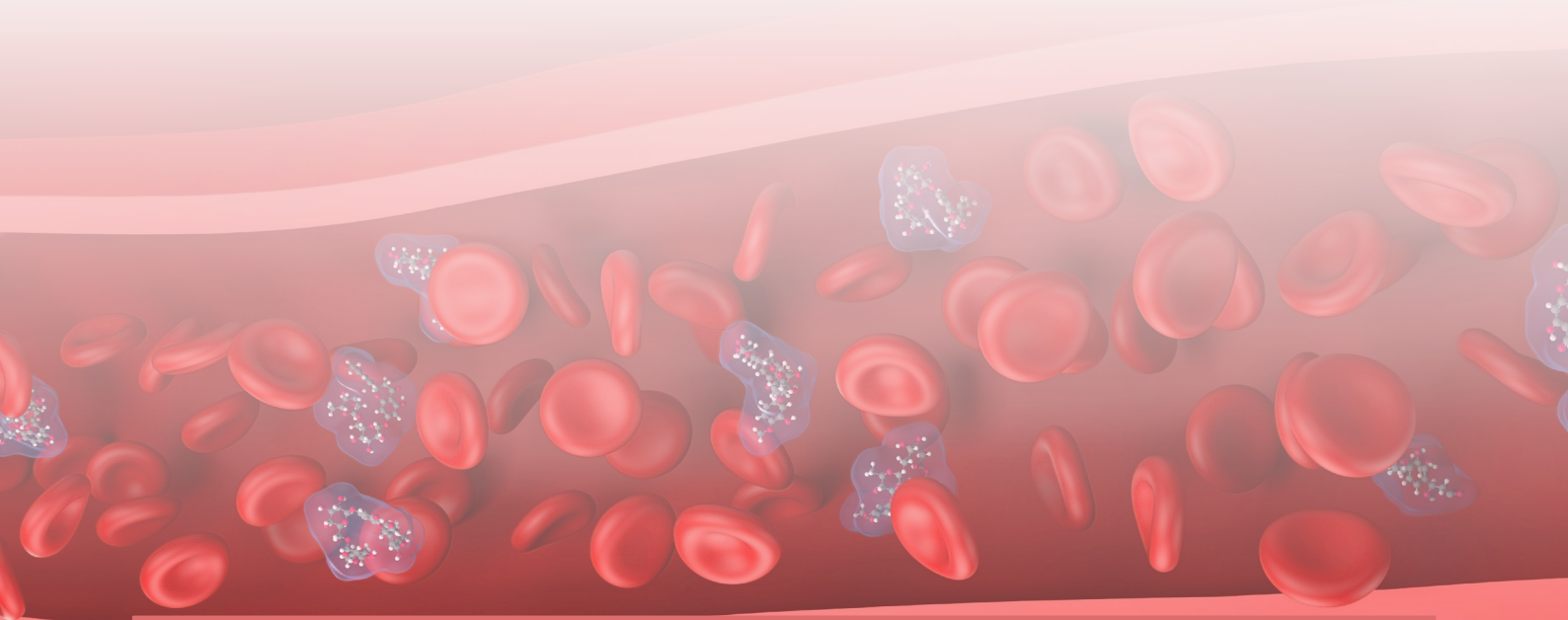
## Application of a large-scale single cell transcriptomics data: Focusing on the cardiac atlas

김 준 일

승실대학교 의생명시스템학부

### 서론

단일세포에서 RNA의 정량을 측정하는 첫 번째 논문이 2009년에 나온 이후로 단일세포전사체 기술은 빠르게 생물학의 표준 분석 방법 중의 하나가 되었다. 지난 십여 년 동안 연구자들은 여러 생명체의 정상적인 장기와 질환 장기에서 대규모 단일세포전사체 데이터를 축적해왔고 이를 바탕으로 세포의 구성과 유전자 조절 그리고 세포 간 상호작용에 대한 많은 사실들을 알게 되었다. 또한 여러 실험실에서 생산한 단일세포전사체 데이터를 통합적으로 분석하여 하나의 데이터 세트로는 알 수 없었던 집단 수준(population level)에서의 유전자 발현 분석을 통한 분자적인 기전에 대해서 알 수 있게 되었다. 본 기고문에서는 저자의 연구팀에서 수행한 공공데이터베이스에서 수집한 심장샘플에서 얻은 대규모 단일세포전사체 아틀라스를 중심으로 데이터의 활용 방법에 대해서 소개하고자 한다.





## 본론

### 1) 대규모 단일세포전사체 데이터의 통합분석

전 세계 여러 연구자들이 공공데이터베이스에 올려놓은 단일세포전사체 데이터를 활용하기 위한 첫 번째 단계는 데이터의 통합과 배치 효과 제거이다. 이 단계에서 가장 먼저 생각해 봐야 하는 것은 전사체 데이터에 포함된 성분들이 어떤 것이 있으며 어떤 성분들을 기준으로 데이터를 묶어줄 것인가 하는 문제이다. 전사체 데이터는 1) 세포유형을 나타내는 마커유전자, 2) 질병 등 외부 환경에 따라서 발현이 변하는 유전자, 3) 샘플이나 시퀀싱 기술에 따라 달라지는 유전자의 발현 패턴 등으로 성분을 나눌 수 있다. 이 성분들 중에서 3) 샘플이나 시퀀싱 기술에 따라 달라지는 유전자의 발현 패턴은 배치효과로써 제거해야 할 대상이고 2) 질병 등 외부 환경에 따라서 발현이 변하는 유전자는 우리의 주 관심 대상이지만 분석의 편의를 위해서 해당 유전자들의 발현 패턴은 1차적으로 제거해주는 데 이 부분은 배치효과 제거라고 부르지 않고 데이터 통합이라고 부를 수 있다. 이렇게 두 가지 성분이 제거되면 남는 것은 1) 세포유형을 나타내는 마커유전자인데 해당 유전자들의 발현 패턴에 따라서 먼저 세포유형들을 성공적으로 나눌 수 있다면 데이터 통합 및 배치효과 제거가 성공적으로 마무리된 것이고 각각의 세포유형에 대해서 우리의 주 관심 대상인 2) 질병 등 외부 환경에 따라서 발현이 변하는 유전자들을 찾을 수 있게 된다. 저자의 연구팀은 심장샘플에서 얻은 2,598,232 개의 세포로 구성된 데이터(이하 심장아틀라스)를 통합하여 14 개의 주요 세포유형(adipocyte, cardiomyocyte, endothelial cell, epicardial cell, fibroblast, lymphatic endothelial cell, B cell, NK/T cell, mast cell, myeloid cell, neuronal cell, pericyte, red blood cell, smooth muscle cell)으로 묶을 수 있었고 각 주요 세포유형은 다시 재분석을 통해서 하위유형으로 묶을 수 있었다.

### 2) 세포궤적분석

앞서 설명한 데이터 통합과정이 성공적으로 완료된다면 같은 세포유형에 속한 세포들을 많이 모을 수 있고 같은 유형의 세포이지만 다양한 발현 패턴을 보이는 세포들을 다시 분류할 수 있을 것이다. 여기에서 분석방법은 두 가지로 나뉘어진다. 첫번째는 세포의 하위유형을 묶어보고 하위유형과 질환 등 외부 환경이 어떤 관련이 있는지 분석해보는 것이다. 심장아틀라스에서 심근세포(cardiomyocyte)의 경우 14가지 하위유형으로 나눌 수 있었고 이 중에는 스트레스와 관련된 유전자 그룹이나 근육수축과 관련된 유전자 그룹이 강화된 세포하위유형이 특히 심부전과 관련이 있다는 것을 발견하였다. 두번째는 세포를 구분하여 묶기보다는 연속적으로 변하는 스펙트럼 상에 펼쳐놓는 방법으로 가짜시간분석(pseudotime analysis) 또는 세포궤적분석(cellular trajectory analysis)라고 한다. 이 분석을 위해서는 중요한 가정이 들어가는데 바로 통계물리학에서 얘기하는 에르고딕 가정(ergodic assumption)이다. 우리는 하나의 샘플에서 여러 개의 세포를 얻었지만 그 여러 개의 세포가 마치 하나의 세포가 동일한 과정으로 변해가는 것과 같다는 가정이다. 예를 들어서 여러 사람이 운동장에서 달리기를

하고 있을 때 각 사람의 사진을 찍은 이후에 동영상으로 연결하게 되면 마치 한 사람이 달리는 것처럼 만들 수 있는 것처럼 하나의 샘플에서 얻은 서로 다른 세포이지만 마치 하나의 세포가 연속적으로 변해가는 과정을 재구성해볼 수 있을 것이다. 이런 분석법을 이용해서 정상적인 심근세포가 질병 상황에서 연속적으로 변해가는 과정을 재구성해볼 수 있고 이렇게 재구성된 세포의 궤적을 따라서 유전자의 발현 패턴이 변해가는 것도 동시에 알 수 있게 된다.

### 3) 유전자조절네트워크

앞선 분석을 통해서 세포의 궤적을 따라서 변하는 유전자의 발현 패턴을 얻을 수 있다면 유전자들 간의 발현변화의 선후관계도 알 수 있을 것이고 선후관계를 바탕으로 인과관계 즉, 조절관계가 있는지도 유추해볼 수 있다. 저자의 연구실에서 개발한 방법인 TENET은 이러한 방법 중에 하나로 세포의 궤적에 따라서 변하는 유전자 간의 전이엔트로피를 활용하여 유전자 간의 유의한 인과관계를 찾아내고 간접적인 인과관계를 제거하는 단계를 거쳐서 유전자조절네트워크를 재구성할 수 있는 방법이다. 여기서 전이엔트로피는 인과관계를 계산하는 방법 중에 하나인데 하나의 변수로 다른 변수의 미래에 대한 정보량이 줄어든다면, 다시 말해 예측이 더 쉬워진다면 두 변수 간의 인과관계가 있다는 원리로 계산되는 방법이다.

심장아틀라스에서는 심근세포, 섬유아세포(fibroblast), 혈관내피세포(endothelial cell) 등에서 찾은 심부전과 관련된 세포의 궤적을 조절할 수 있는 유전자조절네트워크를 TENET을 활용하여 각각 만들 수 있었고 재구성된 각각의 유전자조절네트워크에서 핵심적인 전사인자를 수집했을 때 대부분 심부전이나 심장질환과 관련이 있는 전사인자라는 것을 알 수 있었다. 이것은 심부전과 관련된 세포의 궤적으로부터 시작해서 유전자 발현 간의 인과관계를 알아내고 핵심 전사인자를 찾는 과정이 잘 작동한다는 것을 의미한다. 저자의 연구팀에서는 여기에서 더 나아가서 유전자조절네트워크를 활용하여 약물의 효과를 예측하는 분석을 수행하였고 1) 벌크 RNA 시퀀싱 데이터에서 얻은 차등발현유전자, 2) 단일세포전사체에서 얻은 차등발현유전자, 3) 유전자조절네트워크 분석으로 수집된 유전자로 유전자군을 좁혀나갈 수록 약물 예측이 더 잘 된다는 것을 알 수 있었고 이는 유전자조절네트워크 분석이 임상적인 측면에서도 잘 작동할 수 있다는 것을 시사한다.

#### 4) 세포 간 상호작용 분석을 통한 심혈관질환 치료타겟 발굴

단일세포전사체를 많이 수집했을 때의 가장 큰 장점은 여러 샘플들 간의 비교가 가능하다는 점이다. 샘플 수가 많다는 것은 어떤 데이터든 간에 유리한 점이겠지만 단일세포전사체 데이터는 하나의 샘플 안에 여러 세포 유형의 발현량을 모두 알 수 있기 때문에 세포유형들 간의 관계도 알아낼 수가 있다. 과정은 다음과 같다. 1) 먼저 앞선 통합분석에서 세포유형을 잘 나눠 냈기 때문에 각 샘플 별로 세포유형 별로 가짜 벌크(pseudo-bulk) 데이터를 만든다. 가짜 벌크 데이터의 장점은 세포유형의 발현 패턴을 보존하면서 노이즈가 많이 섞여있는 단일세포전사체 데이터의 약점을 극복할 수 있다는 점이다. 2) 두 번째로 가짜 벌크 데이터를 활용하여 전사체 데이터에 포함된 모든 유전자에 대해서 모든 세포유형 간의 연관성 분석(correlation analysis)을 수행한다. 3) 마지막으로 연관성 분석의 결과들을 질환과의 관련성을 기준으로 추려내게 되면 세포 간 상호작용에서 핵심적인 유전자 쌍들을 알아낼 수 있다.

다시 심장아틀라스로 돌아가면 심장 섬유아세포의 심부전 관련 유전자조절네트워크에서 얻은 핵심전사조절 인자들은 이미 대부분 알려진 유전자였기 때문에 신규 유전자를 발굴하기 위해서 유전자조절네트워크의 타겟 유전자 중에서 세포 간 상호작용과 관련 있는 유전자를 찾고자 하였다. 따라서 위에 소개된 방법과 같이 심장 섬유아세포에서의 타겟 유전자 중에서 심근세포의 심부전 관련 유전자 발현 패턴과 강한 상관관계를 보이는 유전자를 고를 수가 있었다. 이 중에서 하나의 유전자를 선별하여 기능분석을 하기 위해서 신규 녹아웃 마우스를 만들어서 해당 유전자가 심부전과 관련이 있음을 검증할 수 있었다.

#### 결론

본 기고문을 통해 저자의 연구팀이 공공데이터베이스의 심장 샘플을 활용하여 구축한 대규모 단일세포전사체 아틀라스의 강력한 활용 방안들을 소개하였다. 이 아틀라스는 수많은 세포를 통합하여 세포 유형 분류와 배치 효과 제거를 통하여 심장 세포 구성에 대한 새로운 관점을 제시할 수 있었다. 단순한 세포 분류를 넘어 세포가 질병 상황에서 연속적으로 변해가는 과정을 재구성하고 심근세포와 섬유아세포의 궤적 분석을 통해 심부전과 관련된 유전자 발현 패턴을 추적할 수 있었다. 나아가 저자의 연구실에서 개발한 TENET을 통해 궤적을 따라 변하는 유전자 발현 간의 인과관계를 추론하여 유전자조절네트워크를 재구성하여 임상적으로는 약물 효과를 예측하는 정확도를 높여줄 수 있다는 점을 확인하였다. 마지막으로 세포 간 상호작용 분석을 통해 신규 치료 타겟 발굴 가능성을 제시하였다. 결론적으로 대규모 단일세포전사체 데이터의 체계적인 통합 분석은 세포의 복잡한 역동성과 유전자 조절 메커니즘을 밝혀내며, 심혈관 질환과 같은 난치병의 분자적 기전 이해와 신규 치료 타겟 발굴에 결정적인 역할을 할 것으로 기대된다.

# 디지털 바이오 연구환경을 위한 K-BDI 소개

## 이 준 학

한국과학기술정보연구원(KISTI) 디지털 바이오컴퓨팅연구단장

### 서론: AI 바이오 시대의 도래

인공지능(AI) 기술의 급속한 발전은 생명의료 분야에서도 패러다임을 바꾸고 있다. 바이오가 AI, 데이터 등 디지털 기술과 융합되면서 전 세계적으로 바이오 연구 및 산업의 생산성이 향상되고 있다. 첨단 디지털 기술의 도입을 통해 기존 바이오 연구개발이 안고 있던 불확실성과 오랜 연구 기간, 고비용의 한계도 점차 극복되고 있다. 최근 글로벌 연구 현장에서는 단순히 유전체와 임상 데이터를 축적하는 데에서 나아가, 이를 어떻게 안전하게 공유하고 고도화된 AI 연구에 활용할 수 있는지가 국가 경쟁력을 가르는 핵심 기준이 되고 있다.

Microsoft Research의 KOSMOS는 12시간 동안 자율적으로 연구를 수행하며 1,500편의 논문을 읽고 42,000 줄의 분석 코드를 실행하여 과학 보고서를 작성하는 'AI 과학자'다. 베타 테스터들은 KOSMOS가 하루 만에 수행하는 작업이 연구자 6개월 분량에 해당한다고 평가했다. Stanford 대학에서 개발한 Biomni는 25개 바이오 의학 세부 분야를 아우르는 범용 AI 에이전트로서, 유전자 우선순위 결정, 약물 재창출, 희귀질환 진단, 마이크로바이옴 분석 등의 작업을 사전 정의된 템플릿 없이 자율적으로 수행한다. 이러한 AI 시스템들의 등장은 바이오 데이터를 활용한 연구에서 AI가 핵심적인 역할을 담당하는 시대가 멀지 않았음을 보여준다.

미국은 2024년 11월 'Genesis Mission'을 발표하며, 맨해튼 프로젝트와 아폴로 프로그램에 버금가는 규모의 AI 기반 과학 연구 이니셔티브를 시작했다. 이 프로그램은 에너지부(DOE)의 슈퍼컴퓨터와 NIH, NASA, NSF 등 연방 기관의 방대한 과학 데이터셋을 통합해 AI가 실험 설계를 자동화하고, 시뮬레이션을 가속화하며, 단백질 접힘부터 핵융합 플라즈마 역학까지 예측 모델을 생성하는 혁신적인 연구 플랫폼을 구축하고자 한다. 이는 연구 개발 생산성을 10년 내에 두 배로 향상시키겠다는 야심찬 목표를 담고 있다.

우리 정부는 「디지털 바이오 혁신전략」, 「첨단바이오 이니셔티브」 등을 통해 바이오와 AI를 국가 전략기술로 명시하고, 대규모 바이오 빅데이터 구축과 AI 기반 분석 플랫폼 개발을 추진하고 있다. 이러한 정책적 흐름 속에서 KISTI 디지털 바이오컴퓨팅연구단은 데이터-슈퍼컴퓨팅-AI를 결합한 디지털 바이오 연구환경을 구축하고 있으며, 그 핵심 플랫폼이 바로 K-BDI(Korea Bio Data Intelligence)이다.



## 국가 디지털 바이오 인프라: K-BDS와 K-BDI

디지털 바이오 연구 생태계에서 K-BDS(Korea Bio Data Station)과 K-BDI는 서로 보완적인 역할을 수행한다.

- K-BDS는 국가 차원의 바이오 데이터 저장소로서, 정부 R&D를 통해 생산되는 유전체·전사체·단백체·영상 데이터 등을 국제 표준 형식으로 수집·품질 관리하여 제공한다. 연구자·사업·부처별로 흩어져 있던 데이터를 통합하는 역할을 수행한다.

- K-BDI는 이렇게 축적된 고품질 바이오 데이터를 바탕으로, AI 학습용 데이터·AI 모델·응용 서비스를 한곳에서 개발·공유·활용할 수 있게 설계된 AI 기반 질환 데이터 분석 플랫폼이다.

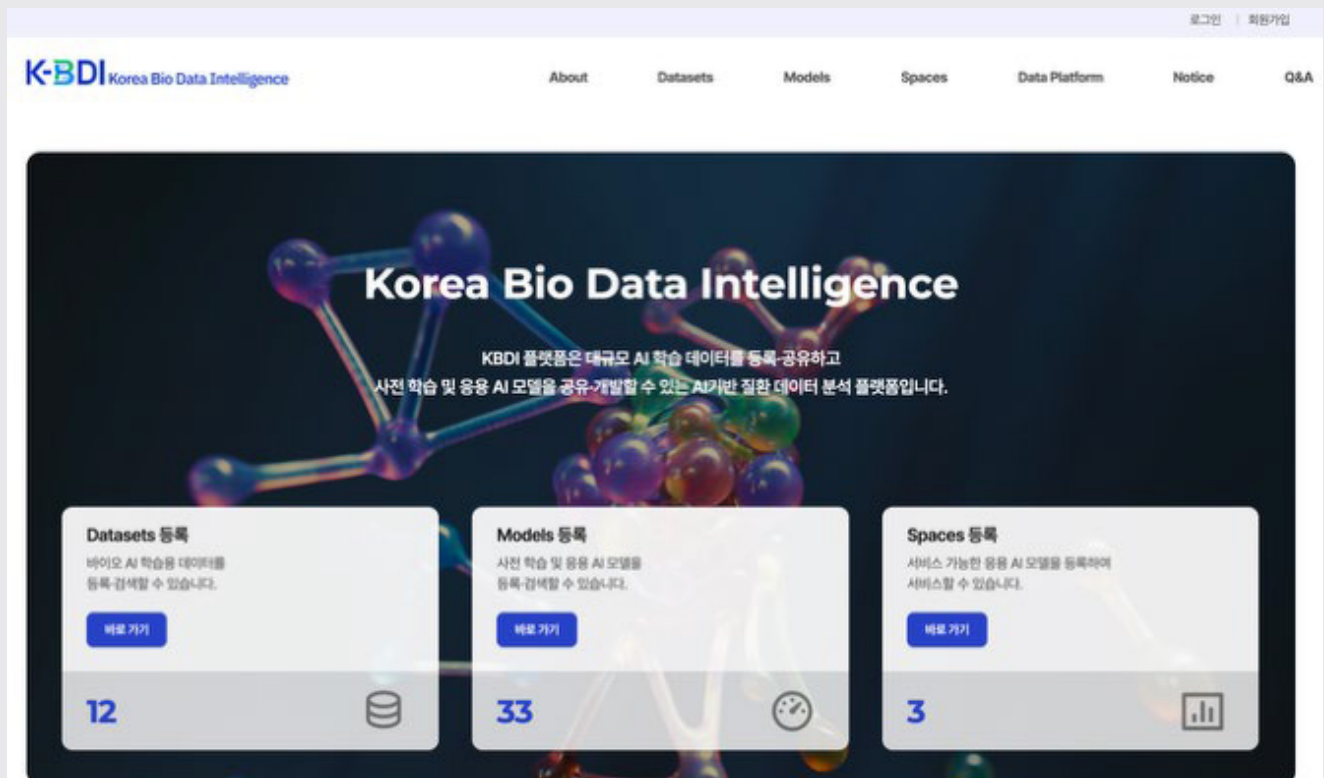
특히 K-BDI는 국내외 연구자 누구나 웹 브라우저만으로 접속해 고성능 GPU 자원을 활용할 수 있는 클라우드 기반 개방형 플랫폼으로 구축되고 있으며, 난치암·대사질환·치매·천연물 신약 등 국민 건강과 직결된 4대 중점 질환 분야를 우선 대상으로 삼고 있다.

## K-BDI의 구조와 주요 기능

K-BDI는 이름 그대로 “Bio Data Intelligence”를 지향한다. 플랫폼의 핵심 구성 요소는 다음 세 가지 축으로 요약할 수 있다.

1. Datasets: AI 학습에 적합하게 정제·표준화된 바이오 데이터셋
2. Models: 사전 학습(pre-trained) 및 응용 AI 모델
3. Spaces(Services): 연구자가 직접 만든 AI 모델을 웹 서비스 형태로 제공하는 공간

이 세 요소는 클라우드 기반 인프라 위에서 긴밀히 연결되어, 데이터를 업로드하고 AI 모델을 학습·미세 조정(fine-tuning)한 뒤 그 결과를 응용 서비스로 등록해 다른 연구자가 재사용할 수 있도록 하는 선순환 구조를 구현하는 것을 궁극적인 목표로 한다.



K-BDI는 학습 데이터와 AI 모델을 체계적으로 관리·공유하는 저장소를 제공한다. 이를 통해 유전체·전사체·영상·의료영상 등 다양한 모달리티를 포함한 바이오 데이터를 활용할 수 있으며, 질환별·연구과제별 메타데이터와 함께 관리된다. 또한, 사전 학습이 완료된 모델과 이를 바탕으로 미세 조정한 응용 모델은 ‘Model’ 저장소에 등록되어 공유될 수 있다. 이러한 구조를 통해 한 번 구축한 데이터와 모델이 과제 종료 후에도 플랫폼 내에서 재사용·재학습될 수 있으며, “한 연구실에서 끝나는 데이터·모델”이 아니라 국가적 공동 자원으로 지속적으로 운영·재활용될 수 있는 체계를 마련하는 것이 목표다.

이와 더불어 K-BDI는 웹 터미널과 Jupyter Notebook 기반 AI 모델 개발 환경을 제공한다.

이를 통해 GPU 클러스터와 병렬 분산 스토리지에 바로 접근할 수 있도록 설계되어, 별도의 시스템 구축 없이 AI 모델의 사전 학습 및 미세 조정 작업을 수행할 수 있다. 플랫폼 구축 초기에는 12개의 H100 GPU와 수백 코어 CPU, 수페타바이트급 스토리지로 시작했으며, 추가로 18개의 H200 GPU와 CPU 클러스터를 확충하여 AI 모델 활용 수요에 대응하고 있다.

K-BDI의 가장 큰 특징 중 하나는 “응용 AI 모델 서비스(Spaces)” 기능이다. 연구자가 K-BDI에서 개발한 모델을 서비스 형태로 패키징하면, 다른 사용자는 복잡한 코드 없이 웹 페이지에서 데이터를 업로드하고 모델을 실행하여 분석 결과를 얻을 수 있다.

K-BDI에는 과학 논문 작성 도우미, 드 노보 펩타이드 서열 분석 모델(NovoB) 등, 진단·연구 전 주기를 아우르는 다양한 서비스가 탑재되고 있으며, 향후 사업이 진행되고 국가 R&D 사업들의 성과물들이 수집되는 대로 그 서비스를 확장해 나갈 예정이다.

## 진단유전학 분야에서의 활용 가능성

진단유전학 분야에서 K-BDI 플랫폼은 다양한 방면에서 활용될 수 있을 것으로 예상된다. 진단유전학에서는 유전체·임상·영상 데이터를 활용해 K-BDI를 통해 변이 해석용 AI 모델을 개발·공유하고, 여러 기관이 같은 환경에서 공동 분석·재현 연구를 수행할 수 있다. 또한 LLM을 활용해 유전자검사 보고서와 임상기록 요약, ACMG 근거 정리, 문헌 검색을 자동화하여 진단 의사 결정을 보조하는 도구도 구축할 수 있을 것으로 예상된다.

구체적으로, VUS(Variant of Uncertain Significance) 재분류를 위한 대규모 변이-표현형 연관 분석, 희귀질환 진단을 위한 다 기관 데이터 통합 분석, 암 유전체 분야에서의 체세포 변이 해석 및 치료 반응 예측, 약물유전체(pharmacogenomics) 기반 개인 맞춤 처방 지원 등이 대표적인 활용 영역이 될 수 있다. 특히 단일 기관에서는 충분한 샘플 수를 확보하기 어려운 희귀질환이나 특정 변이에 대해, K-BDI를 통한 다 기관 협력 연구가 진단 정확도 향상에 기여할 것으로 기대된다.

## 향후 과제

K-BDI와 같은 AI 기반 바이오 데이터 분석 플랫폼이 본격적으로 활용되기 위해서는 몇 가지 과제가 남아 있다. 첫째, 인체 유래 데이터를 활용한 AI 연구·활용에 대한 법·제도적 가이드라인이 보다 명확하게 정립되어야 한다. 둘째, 대규모 AI 연구 수행을 위한 GPU, 스토리지 등 전용 인프라의 충분한 확충이 필요하다. 셋째, 데이터 관리를 넘어 AI 모델 자체의 품질 검증과 편향성 평가 체계를 마련해야 한다. 특히 바이오 데이터 기반 AI 모델은 예측 결과가 환자의 치료와 건강에 직접적인 영향을 미치므로, 특정 집단이나 환자군에 대한 편향이나 안전성 문제를 사전에 검증하는 체계가 필수적이다.

## 맺음말

AI와 데이터는 더 이상 보조 수단이 아니라, 바이오 혁신을 현실로 만드는 핵심 엔진이다. 진단유전학 분야에서도 AI 기반 분석 기술의 도입은 필수적인 흐름이 되었으며, K-BDI와 같은 통합 플랫폼은 연구자들에게 고품질 데이터와 분석 환경을 제공함으로써 연구 성과의 질적 향상과 확산에 기여할 것으로 기대된다. 이제 한국 바이오 데이터 정책은 양적 확대를 넘어 질적 도약을 이뤄야 한다. 데이터 활용 환경, AI 연구·활용 인프라, 보안 체계, 모델 검증 체계를 동시에 구축해야만 글로벌 플랫폼과 경쟁할 수 있는 실질적 경쟁력을 확보할 수 있을 것이다.

# 유전자 편집 기술의 발전과 진단검사의학적 활용

## 이 광 섭

연세의대 진단검사의학과

### 유전자 편집 기술의 발전

크리스퍼 (CRISPR, *Clustered Regularly Interspersed Short Palindromic Repeats*)는 원래 세균 유전체에서 발견된 독특한 반복 서열로, 주로 침입한 파지(virus)의 염기서열과 유사한 'spacer'를 포함하고 있다. 이 서열이 전사되어 생성된 crRNA가 인접 유전자에서 발현되는 Cas 효소와 결합해 외래 DNA를 절단한다는 사실이 밝혀지면서, 이는 세균의 적응 면역 체계 중 하나로 이해되었다 [1].

이후 Jennifer Doudna와 Emmanuelle Charpentier는 crRNA의 서열을 교체하면 원하는 표적을 절단하는 '유전자 가위'로 사용할 수 있음을 제시하였고, 이 공로로 2020년 노벨 화학상을 수상하였다 [2]. 초기 CRISPR-Cas9 시스템은 표적 DNA에 존재하는 PAM(*protospacer adjacent motif*, 대표적으로 5'-NGG-3') 인식 후 이중가닥을 절단하는 방식으로 작동하며, 이를 이용한 유전자 knockout 연구가 폭발적으로 확산되었다.

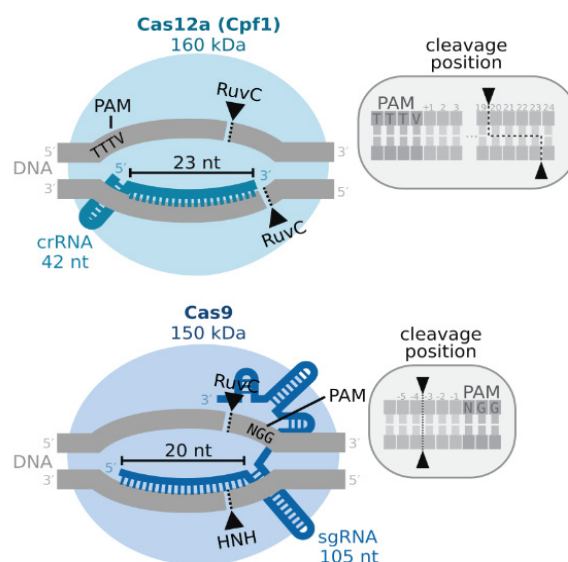


그림 1 Cas9과 Cas12a 작용



이후 Cas9의 구조와 작동 기전이 정교하게 규명되면서 nickase Cas9을 기반으로 한 염기편집기(Base Editor)와 역전사효소를 결합한 프라임편집기(Prime Editor) 등 더욱 정밀한 편집 도구들이 개발되었다. Streptococcus pneumoniae에서 발견된 SpCas9이 가장 널리 쓰이는 반면, Cas12a는 ‘sticky end’ 형태의 절단을 만들어내는 특성을 지니며, Cas13은 RNA를 표적으로 한다는 점에서 독자적인 활용 영역을 가진다 (그림 1).

## 대규모 유전자 편집 연구의 확장

유전자 편집 기술의 고도화를 위해 다양한 연구가 진행되어 왔다.

대표적으로

- PAM 제약을 줄인 **PAM-less** 혹은 **PAM-flexible Cas** 개발
- 수만 종의 guide RNA를 기반으로 한 **gRNA 효율 예측 모델** 개발
- 오프타겟 반응을 최소화하기 위한 **Cas 단백질 엔지니어링**
- Cas 활성 및 편집 효율을 추정하는 **AI 기반 모델링** 등

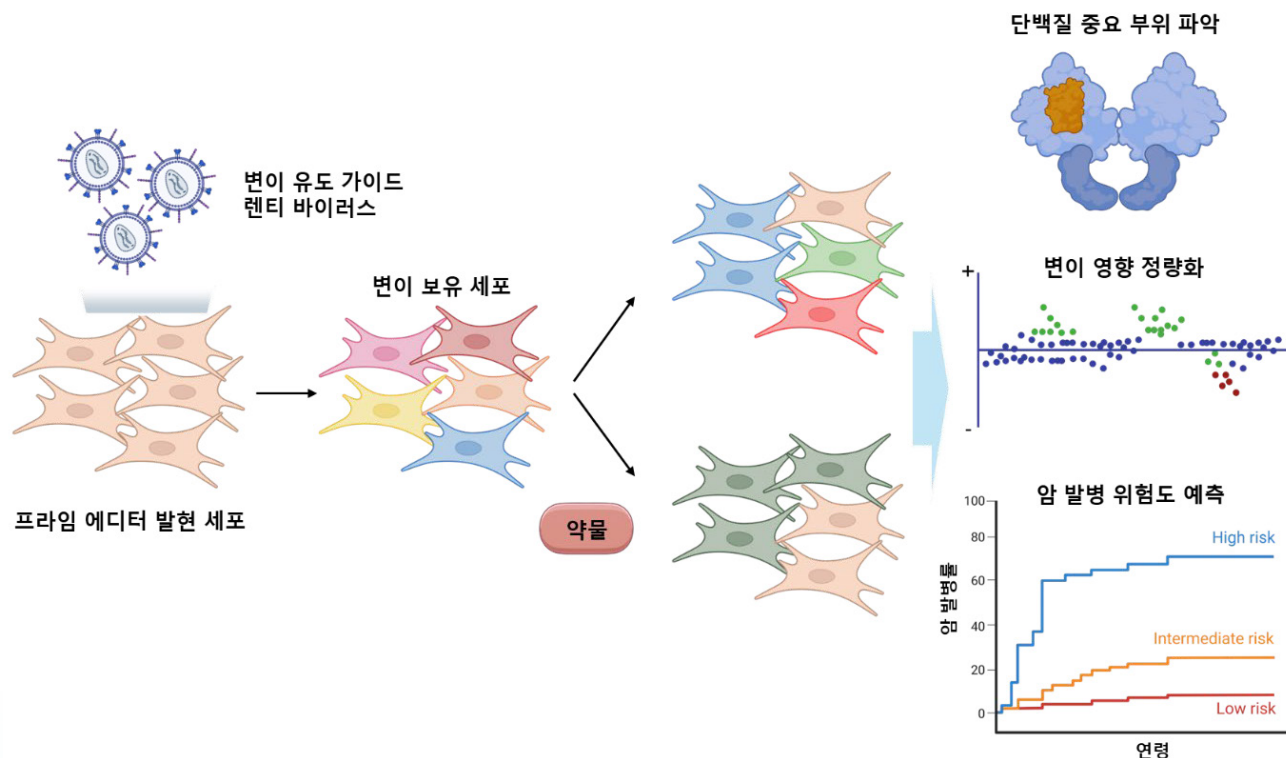
이러한 연구는 대부분 대규모 pooled 실험을 통해 축적한 데이터를 기반으로 하며, 이는 CRISPR 기술을 연구 도구에서 치료 기술로 확장하는 핵심 기반이 되고 있다.

프라임편집기의 경우 특히 모든 형태의 염기 치환이 가능하고 정확도가 높아, 최적의 pegRNA를 설계하기 위한 PRIDICT, DeepPrime 등 다양한 예측 알고리즘이 제시되었다. 프라임편집기 자체도 PE1~PE7까지 지속적으로 개량되었으며, 예를 들어 MLH1 동역학을 조절하는 모듈을 결합한 PE4, La binding domain을 추가하여 편집 효율을 대폭 향상시킨 PE7 등이 대표적이다.

## 진단검사의학에서의 유전자 편집 기술

유전자 편집 기술은 유전자 치료제 개발뿐 아니라 기초 의생명 연구와 임상 유전학 분야에서도 매우 중요하게 활용되고 있다. 대표적 예가 CRISPRa/CRISPRi 시스템을 이용한 유전자 기능 연구이다. 절단 활성이 없는 dead Cas9(dCas9)에 전사 억제 혹은 활성화 도메인을 부착하고, 특정 유전자들을 표적하는 대규모 guide RNA 라이브러리를 도입하면, 약물 반응성·세포 생존·표현형 변화와 연관된 유전자를 효율적으로 스크리닝할 수 있다.

특히 진단검사의학 분야에서는 유전자 변이의 기능을 직접 측정하는 연구가 임상적 가치가 크다. 실제로 수 천 가지 변이를 세포 수준에서 동시에 생성하고, 각 변이가 세포 생존이나 특정 분자 지표에 미치는 영향을 NGS 기반으로 정량화하는 Saturation Genome Editing(SGE)이 주목받고 있다. 이는 임상 유전학에서 해결



**그림 2** Saturation genome editing 실험의 개요

이 어려웠던 불확실한 임상적 의의(Variants of Uncertain Significance, VUS)를 기능적으로 재분류할 수 있는 강력한 도구가 된다. 기본 원리는 ‘유전자 기능을 심각하게 떨어뜨리는 변이를 지닌 세포는 그렇지 않은 세포에 비해 선택 압력 하에서 생존이 불리하다’는 점을 이용하는 것이다. 또 다르게는 세포 내 특정 신호 경로의 활성화, 전사체 변화, 수용체 변화 등 분자 바이오마커를 readout으로 삼아 변이의 기능적 영향을 정량화하기도 한다. 최종적으로는 NGS를 통해 각 변이의 비율 변화를 측정하고 통계적 모델링을 통해 non-functional, hypomorphic, functional 등으로 분류한다 (그림 2).

## 실험 설계 시 고려해야 할 요소

SGE 및 관련 기능 연구를 수행하기 위해서는 다음 요소의 선택이 매우 중요하다 (표 1).

표 1 Saturation genome editing 실험의 개요

단계	내용
적절한 세포주와 유전자 편집기 선택	Cas9-HDR 방법: 표적 위치의 guide RNA와 함께, 표적 위치에 상동성을 가지며 원하는 변이를 포함한 oligonucleotide를 전달해야 함(그림 3).
	프라임편집 방법: 프라임편집 guide RNA를 전달해야 하며, 이는 표적 서열, primer-binding sequence, 변이를 포함하는 reverse-transcription template로 구성됨.
라이브러리 전달	변이 유도 guide RNA 라이브러리는 벡터 또는 바이러스 형태로 전달 가능함.
세포 표현형 탐색	세포 성장 차이에 영향을 주는 유전자 변이는 NGS 변이 비율 차이를 통해 스크리닝 가능하며, 세포 염색 후 FACS 등을 통해 표현형을 분류하여 변이 분율 차이를 확인할 수 있음.
정확성 검증	All of Us, ClinVar, gnomAD, UK Biobank 등의 인구 데이터로 변이 분류의 정확성을 검증함.

### 1. 편집 도구 선택

- Cas9과 HDR 기반의 교정 방식이 널리 사용되지만, 유전자의 특성에 따라 Base editor, Prime editor가 더 적합할 수 있다.
- 오프타겟 감소, 편집 정밀도 향상 등 목적에 따라 엔지니어링된 Cas 변형체 선택이 필요하다.

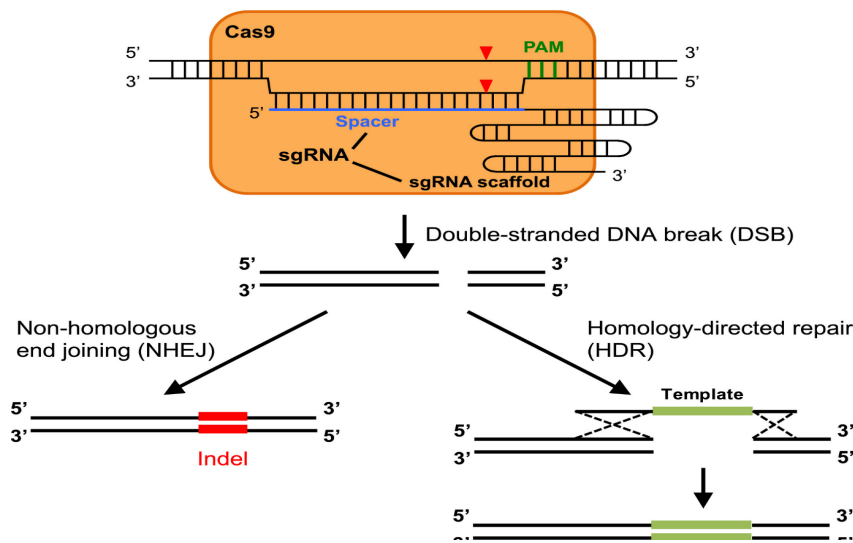
### 2. 세포주 선택

- 표적 유전자의 발현량
  - 유전자 카피 수(LOH 여부)
  - 해당 pathway 내 다른 유전자 변이
  - 세포의 특정 환경 의존성(핵심 유전자 essentiality)
- 이는 편집 후 변이의 기능 차이를 얼마나 민감하게 구분할 수 있는지를 결정한다.

## 3. 표현형 판별 시스템 개발

- 생존 기반 스크리닝
- 단백질 발현량/활성 변화 측정
- 특정 신호전달 pathway의 리포터 시스템

이러한 측정법의 정밀도는 변이 기능 분류의 정확도를 좌우한다.



**그림 3** Cas9-HDR 시스템의 개요. Homology를 가지는 서열과 함께 원하는 변이를 함께 가지는 DNA template를 같이 주입하면 원하는 변이를 가지는 유전자 편집이 가능함.  
(Shan S, Saoltis PS, Soltis DE, Yang B. Considerations in adapting CRISPR/Cas9 in nongenetic model plant systems. *Appl Plant Sci.* 2020;8(1):e11314. Published 2020 Jan 12. doi:10.1002/aps3.11314)

## VUS 연구의 현재와 미래

현재까지 *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *TP53*, *RAD51C*, *MSH6*, *DDX4X*, *CHEK2*, *CDK12*, *LDLR*, *VHL* 등이 다양하게 유전자 편집 기술을 이용하여 연구되었다. SGE의 대표적인 연구인 Findlay의 *BRCA1* 연구는 Cas9-HDR 방식을 이용하여 functional domain을 구성하는 13개 exon에 대해 single-nucleotide variant를 전수 조사하였으며 약 4,000개의 변이에 대한 function score를 도출해냈다 [3]. 이후 2024년 Mayo Clinic의 Fergus Couch 그룹이 *BRCA2*에 대한 동일 방식의 연구를 발표하며 기존의 evidence들과 결합하여 수천 개의 VUS를 재판별하였다 [4]. 이러한 연구는 영국에서 가장 활발히 진행되고 있으며 고해상도 기능지도(high-resolution functional map)가 여러 그룹을 통해 구축되고 있다.



개개의 변이를 평가했던 전통적인 기능연구와 다르지만, 그 정확도는 대부분 95-99%에 달한다. 하지만, 연구팀마다 편집 시스템과 readout을 분석하는 통계적 방법이 다르기 때문에 결과를 해석하는 데 있어서 주의를 요한다. 검사실에서는 동일 변이에 대한 여러 연구의 일치도, 수행된 연구의 신뢰도(변이가 높은 비율로 유도되었는지 여부, 라이브러리 구성의 적절성, 적절한 참조 서열을 가지고 있는 세포주의 사용) 등을 종합적으로 판단하여 적용해야 한다. SGE 결과만으로 판정을 내리기 보다는, 유전역학(가족력, segregation) 등을 모두 고려하여 최종 판정을 내릴 수 있도록 해야 하며, 보고된 적이 없는 변이의 경우 추가 검사에 대한 결정을 SGE 결과를 참조하여 판단할 수도 있겠다.

2025년도에는 이미 이러한 대용량 기능 연구들을 어떻게 가이드라인과 임상 해석에 접목할 것인가에 대한 논의가 시작되었다. 국내에서 검사 빈도가 높은 유전자들에 대해서 이러한 국제적인 논의에 참여할 수 있다면 향후 우리의 현실에 맞게 가이드라인을 수정, 보완하는데도 큰 도움이 될 것이다. 진단검사의학과 전문의는 NGS, 변이 해석뿐만 아니라, 실험의 원리와 한계, 통계적 방법에 대한 이해를 바탕으로 데이터의 신뢰도를 판단할 수 있어야 하며, ACMG 근거의 수준에 대한 주도적인 해석 능력을 필요로 할 것이다.

## 맺음말

유전자 편집 기술은 이제 단순한 연구 도구를 넘어, 임상 유전학에서 변이의 기능적 해석을 정량적으로 제공하는 핵심 플랫폼으로 자리 잡고 있다. 특히 SGE와 같은 대규모 기능 분석은 임상 현장에서 가장 어려운 문제 중 하나였던 VUS 해석에 새로운 가능성을 제시하고 있으며, 향후 진단검사의학 분야에서 더욱 넓은 영역으로 활용이 확대될 것으로 기대된다.

### [References]

1. Barrangou R, Fremaux C, Deveau H, et al. CRISPR provides acquired resistance against viruses in prokaryotes. *Science*. 2007;315(5819):1709-1712. doi:10.1126/science.1138140
2. Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, Hauer M, Doudna JA, Charpentier E. A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*. 2012;337(6096):816-821. doi:10.1126/science.1225829
3. Findlay GM, Daza RM, Martin B, et al. Accurate classification of BRCA1 variants with saturation genome editing. *Nature*. 2018;562(7726):217-222. doi:10.1038/s41586-018-0461-z
4. Huang H, Hu C, Na J, et al. Functional evaluation and clinical classification of BRCA2 variants. *Nature*. 2025;638(8050):528-537. doi:10.1038/s41586-024-08388-8

# 분자진단에서 long-read sequencing의 유효성과 임상적 이용

성 문 우

서울대학교병원 진단검사의학과

분자진단의 발전은, 기존 기술의 개선이든 완전히 새로운 기술이든, 기술의 발전과 궤적을 같이 한다. 2000년대 후반 이후 염기서열분석 기술의 발전은 놀라운 속도로 분자진단 영역을 확장하고 변화시켰다. 지금까지 염기서열분석 기술은 여러 상이한 원리에 입각하여 개발되었고, 읽기의 속도, 정확도 및 길이 측면에서 다양한 스펙트럼과 한계를 갖고 있기에, 역사 속으로 사라진 기술을 대신하여 살아남은 현재의 기술이 향후 가까운 미래에도 여전히 지속될지는 단언하기 어렵다. 하지만 현재 염기서열분석 기술의 주류가, 읽기의 속도와 정확도에 의해 주로 결정되었음에 동의한다면, 그리고 현존하는 기술로 극복할 수 없는 분자진단의 한계를 인정한다면, 분자진단 영역에서 향후 기술 발전의 주요 이슈는 읽기의 길이로 옮겨갈 가능성이 높다.

염기서열분석 시장을 사실상 독점하고 있는 Illumina의 기술-sequencing by synthesis-는 경쟁사를 압도하는 높은 정확도 및 대용량의 short-read sequencing (SRS)이라고 특징지을 수 있다. 대표적인 NovaSeq 6000 장비의 경우, 제조사 설명으로는 35 bp부터 최대 250 bp의 길이까지 읽을 수 있지만, 일반적으로 300-500 bp의 길이로 분절된 DNA 조각의 양쪽 150 bp를 읽는 paired-end sequencing으로 데이터를 생산한다. 따라서 SRS로 직접 분석할 수 있는 DNA 이상 역시 150 bp의 read length 또는 paired reads의 300-500 bp 에 제한되고, 이러한 물리적 제한을 넘어선 DNA 이상에 대해서는 DNA 이상 유형과 사용하는 생물정보학적 도구에 따라 검출 성능이 크게 좌우된다. 예를 들어, 유사서열이 없는 유전자에서 발생한 결실과 같은 단순한 구조변이는 크기에 관계없이 SRS로 쉽게 검출될 가능성이 높다. 하지만 유사서열이 존재하는 유전자나 반복부위에서 발생한 구조변이, 또는 두 개 이상의 구조변이가 연관되어 존재하는 복합 구조변이 등은 아예 이를 검출하는 것이 불가능하거나 설령 검출하더라도 구조를 정확하게 파악하지 못함으로써 이로 인한 기능적 영향을 알기 어려울 가능성이 높다. 그에 비해 적어도 수십 kb (PacBio HiFi sequencing) 내지 수백 kb (ONT Nanopore sequencing)에 이르는 DNA 절편의 염기서열을 분석할 수 있는 long-read sequencing (LRS)기술은 1) 구조변이, 2) 반복증폭(repeat expansion), 3) 유사유전자(pseudogene), 4) phasing 분석에서 short-read sequencing에 비해 월등한 장점을 갖고 있다. 그 외에도 앞서 언급한 두 LRS 기술은 5) 메틸화(methylation) 여부에 대한 정보도 추가로 제공할 수 있다(표 1).

표 1 Long-read sequencing을 우선 고려할 수 있는 상황[16]

유형	장점
구조변이	정확한 절단점 분석
반복증폭	복합구조변이 분석
	유사유전자 관련 구조변이 분석
	Allele 별 반복수 결정
	Motif 분석 및 interruption 서열 확인
	반복부위의 메틸화 분석
유사유전자	정확한 mapping 및 염기서열분석
Phasing	가족검사 없이 수십 kb ~ 수백 kb까지 phase 분석
메틸화	각인질환에서 기전 분석

LRS의 장점을 자세히 살펴보면, 우선 구조변이 검출에서 PacBio 및 ONT 모두 구조변이 유형(Del, Dup, Ins)에 관계없이 Illumina SRS보다 개선된 민감도를 보여주며, 이는 특히 Ins 유형의 구조변이에서 두드러진다[1, 2]. 또한 두 개 이상의 구조변이가 trans로 존재하거나 또는 deletion-deletion, deletion-inversion, deletion-inversion-deletion, duplication-triplication/inversion-duplication 과 같은 복합 구조변이는 SRS로 정확한 구조를 파악하기가 어렵다[3-5].

반복증폭 locus는 대개 GC가 많은 부위이고 반복부위의 길이가 수백 bp에 달하는 경우가 많기 때문에 low coverage, misalignment 등의 문제가 있어 SRS로는 분석하기가 어려운 것으로 알려져 있고, 대증폭(large expansion)을 보이는 일부 반복증폭 질환은 특히 그러하다[6]. 이에 비해 LRS는 대증폭을 포함하여 다양한 길이의 증폭을 직접 분석하는 것이 가능할 뿐 아니라, 종종 반복부위의 병인성 판별에 중요한 interruption sequence를 포함한 motif 분석과 함께 반복부위에 동반되는 methylation 정보까지 제공할 수 있다[7, 8].

인간 유전체의 상당수 유전자(엑손 기준으로 약 12%)가 유사유전자 존재 등의 이유로 SRS 기술로 염기서열분석이 어려운 problematic or dead zone에 속하고, *SMN1*, *IKBKKG*, *STRC*, *OTOA*, *NEB*, *PMS2* 등이 대표적인 예이다[9]. PacBio의 LRS에서처럼 읽는 길이를 14 kb정도로 증가시키는 것만으로도 dead zone을 엑손 기준으로 40% 정도 감소시킬 수 있고, 임상적으로 중요한 유전자 기준으로 60% 가까이 감소시킬 수 있다(unpublished data). 실제 유사유전자와 연관된 위양성 또는 위음성 변이를 LRS로 확인한 다양한 사례가 보고되어 있다[10, 11].

특정 유전자에서 발견된 두 개 이상의 변이가 동일한 대립유전자에 존재(cis)하는지 아니면 서로 다른 대립유전자에 존재(trans)하는지 구분(phasing)하는 것은 열성 질환에서는 환자의 진단을 위해 당연히 필수적이지만, 우성 질환에서도 변이의 임상적 영향을 평가하는 데 중요할 수 있다. 두 변이의 phase를 구분하는 가장 쉬운 방법은 부모를 포함한 가족검사이다. 하지만 경우에 따라 가족검사가 불가능할 수도 있고, 부모에서 검출되지 않는 de novo 변이에 대한 phasing이 필요한 경우도 있다. 이런 경우, allele-specific long-range PCR을 고안해서 확인할 수도 있지만 LRS는 적어도 수십 kb 떨어진 두 변이의 phase를 직접 확인할 수 있고, 변이에 인접한 polymorphic DNA marker를 이용하면 수백 kb 이상도 phase를 확인할 수 있다[5, 12].

PacBio와 ONT의 LRS는 염기서열 정보 외 메틸화와 같은 염기의 modification 정보도 추가적으로 제공할 수 있다. Fragile X 증후군과 같은 일부 반복증폭 질환은 GC 부위의 메틸화 여부가 진단에 중요하고, 이런 질환의 경우 LRS만으로 증폭, motif 정보 및 메틸화 정보를 동시에 분석할 수 있다[13]. 또 Prader-Willi 증후군(PWS)과 같은 각인 질환에서 병인이 되는 유전자 이상의 유형



(deletion, uniparental disomy, imprinting center defect, epimutation 등)을 구분하는 것은 유전 위험도를 평가하고 유전상담에 중요하다. PWS의 유전자 기전을 구분하기 위해 microarray, MS-MLPA, sequencing 등 여러 검사가 필요하지만, LRS는 이러한 정보를 동시에 제공할 수 있다 [14].

상기한 LRS의 잠재적 유용성에도 불구하고, LRS를 임상 연구 및 진단에 적용하기 위해서는 다음과 같은 몇 가지 사항에 대한 고려가 필요하다. 우선 비용이 고려되어야 한다. LRS는 SRS 대비 여전히 고가의 비용이 필요하다. SRS 기반의 유전자패널 또는 whole exome sequencing (WES)에서 음성이라도 SRS- whole genome sequencing (WGS)을 먼저 고려하게 되는 이유다. 다음으로 SRS 대비 LRS의 임상적 유용성에 대한 검증이 부족하다. 그나마 출간된 LRS의 임상적 유용성에 관한 연구도 SRS-WES 시행 후 LRS- WGS을 시행하는 등 동일한 WGS 수준에서 SRS와 LRS를 직접 비교한 경우는 드물다[15]. 따라서 유전자 패널 또는 WES 검사를 시행한 후 미진단 희귀질환 환자에 대해 다음 검사로 무엇을 고려할지는 질환과 임상 상황에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 표1에서와 같은 상황이라면 LRS-WGS를 다음으로 고려할 수도 있다. 하지만 그런 상황이 아니라면 SRS-WGS을 먼저 고려하고 결과에 따라 LRS-WGS를 추가로 시행하는 것이 적절할 수도 있다. 마지막으로 검증되고 표준화된 분석도구 및 파이프라인의 부재이다. SRS는 지금까지 수많은 데이터 분석과 경험을 통해 표준화된 분석도구와 파이프라인, 그리고 데이터베이스가 잘 구축되어 있다. 하지만 LRS는 분석 도구도 충분하지 않고 표준화된 분석 파이프라인이 구축되어 있지 않고, 정상 및 환자 데이터베이스도 최근에 구축되는 단계이다.

현존하는 LRS 기술 역시 한계를 갖고 있다. PacBio HiFi sequencing은 읽기 정확도를 크게 개선시켜 SRS 기술에 근접하는 것으로 평가되지만, 이는 읽기 길이를 희생한 결과로 평균 길이는 15-20 kb 정도이다. 따라서 더 길게 읽어야 하는 상황, 예컨대 일부 유사 서열이 매우 긴 범위에 걸쳐 존재하는 유전체 부위에서 발생하는 DNA 이상을 검출해야 하는 경우 적용이 어려울 수 있다. ONT Nanopore sequencing은 현존하는 염기서열분석 기술 중 가장 긴 읽기 길이를 가진 기술로 수 Mb에 이르는 것으로 알려져 있어, 3.3 kb의 D4Z4 반복수 감소로 인해 발생하는 Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD)와 같은 질환에 이용되기도 한다. 하지만 염기 수준의 정밀한 분석을 위해서 SRS 및 PacBio HiFi sequencing 대비 읽기 정확도에 대한 확고한 개선이 필요하다.

요약하자면, LRS는 앞서 설명한 여러 우수한 장점과 잠재력에도 불구하고 비용, 분석의 표준화 및 용이성 등의 한계로 인해, 현 시점에서는 SRS를 대체하는 기술이라기보다 SRS의 한계를 보완하는

기술로 이해하는 것이 적절하다고 할 수 있다. 다시 말하자면, LRS의 임상 적용에서 중요한 것은 LRS 자체라기보다 이를 고려하고 이로부터 이점을 얻게 될 그 ‘어떤 상황’이다.

## [References]

1. Pei Y, Tanguy M, Giess A, Dixit A, Wilson LC, Gibbons RJ, et al. A Comparison of Structural Variant Calling from Short-Read and Nanopore-Based Whole-Genome Sequencing Using Optical Genome Mapping as a Benchmark. *Genes (Basel)* 2024;15.
2. Kosugi S and Terao C. Comparative evaluation of SNVs, indels, and structural variations detected with short- and long-read sequencing data. *Hum Genome Var* 2024;11:18.
3. Mastorosa FK, Miller DE, Eichler EE. Applications of long-read sequencing to Mendelian genetics. *Genome Med* 2023;15:42.
4. Jung H, Yang TP, Walker S, Danecek P, Garcia-Salinas OI, Neville MDC, et al. Complex de novo structural variants are an underestimated cause of rare disorders. *Nat Commun* 2025;16:9528.
5. Gupta P, Nakamichi K, Bonnell AC, Yanagihara R, Radulovich N, Hisama FM, et al. Familial co-segregation and the emerging role of long-read sequencing to re-classify variants of uncertain significance in inherited retinal diseases. *NPJ Genom Med* 2023;8:20.
6. Leit o E, Schröder C, Depienne C. Identification and characterization of repeat expansions in neurological disorders: Methodologies, tools, and strategies. *Rev Neurol (Paris)* 2024;180:383-92.
7. Yau WY, Sullivan R, O'Connor E, Pellerin D, Parkinson MH, Giunti P, et al. Diagnostic yield and limitations of whole-genome sequencing for hereditary cerebellar ataxia. *Brain Commun* 2025;7:fcaf188.
8. Rafehi H, Fearnley LG, Read J, Snell P, Davies KC, Scott L, et al. A prospective trial comparing programmable targeted long-read sequencing and short-read genome sequencing for genetic diagnosis of cerebellar ataxia. *Genome Res* 2025;35:769-85.
9. Mandelker D, Schmidt RJ, Ankala A, McDonald Gibson K, Bowser M, Sharma H, et al. Navigating highly homologous genes in a molecular diagnostic setting: a resource for clinical next-generation sequencing. *Genet Med* 2016;18:1282-9.
10. Fleming A, Galey M, Briggs L, Edwards M, Hogg C, John S, et al. Combined approaches, including long-read sequencing, address the diagnostic challenge of HYDIN in primary ciliary dyskinesia. *Eur J Hum Genet* 2024;32:1074-85.
11. Watson CM, Dean P, Camm N, Bates J, Carr IM, Gardiner CA, et al. Long-read nanopore sequencing resolves a TMEM231 gene conversion event causing Meckel-Gruber syndrome. *Hum Mutat* 2020;41:525-31.
12. Kucuk E, van der Sanden B, O'Gorman L, Kwint M, Derks R, Wenger AM, et al. Comprehensive de novo mutation discovery with HiFi long-read sequencing. *Genome Med* 2023;15:34.
13. Tsai YC, de Pontual L, Heiner C, Stojkovic T, Furling D, Bassez G, et al. Identification of a CCG-Enriched Expanded Allele in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1 Using Amplification-Free Long-Read Sequencing. *J Mol Diagn* 2022;24:1143-54.
14. Akbari V, Dada S, Shen Y, Dixon K, Hejla D, Galbraith A, et al. Long-read sequencing for detection and subtyping of Prader-Willi and Angelman syndromes. *J Med Genet* 2024.
15. Hiatt SM, Lawlor JMJ, Handley LH, Latner DR, Bonnstetter ZT, Finnila CR, et al. Long-read genome sequencing and variant reanalysis increase diagnostic yield in neurodevelopmental disorders. *Genome Res* 2024;34:1747-62.
16. Olivucci G, Iovino E, Innella G, Turchetti D, Pippucci T, Magini P. Long read sequencing on its way to the routine diagnostics of genetic diseases. *Front Genet* 2024;15:1374860.



# 유전체 편집 기술과 출생의 윤리

## 이 일 학

연세의대 의료법윤리학과

### 개요

인간유전체 편집 기술은 질병 치료를 포함하여 의학연구에서 새로운 가능성을 열었으나, 인간 사회가 이전에 경험하지 못했던 근본적인 윤리적, 사회적 질문들을 던졌다. 특히, 생식세포 유전자 편집 기술은 수태 시점부터 자녀의 특성을, 비록 제한적이지만, 규정하는 것이 가능하게 함으로써, 또 다른 윤리적 논의를 촉발한다. 이 글은 유전체 편집과 관련된 윤리적 문제들을 개관하고, 부모의 윤리적 권한과 책임, 그리고 이러한 문제들을 다루는데 있어 ELSI(Ethical, Legal, and Social Implications) 연구(윤리적, 법적, 사회적 함의 연구)의 중요성을 살펴볼 것이다.

### 1. 유전체 편집을 둘러싼 윤리적 문제들

유전체 편집 기술의 발전은 '맞춤 아기'라는 개념을 현실화할 수 있다는 점에서 우려와 함께 기대를 낳는다. 기존의 기술이 착상 전 유전자 진단 등을 통해 특정 배아를 선택하는 것이었다면, 유전체 편집은 특정 배아를 편집하는 행위로 나아간다. 안전성 문제 외에도, 유전체 편집은 크게 치료, 예방, 그리고 능력 향상의 범주에서 윤리적 분석이 이루어진다.

#### 1.1. 혐오와 불편함: '비자연성'에 대한 항변

유전체 편집에 대한 반대 의견 중 하나는 '비자연성' 주장이다. 주로 감정적 불편함에 호소하는 것으로 합리적인 판단보다는 도덕적 이해가 과학의 속도를 따라가지 못할 때 발생하는 불안함에서 기인하는 경우가 많다. 그러나 이러한 비자연성에 대한 항변은 단순히 과학적 지식의 부족에서 오는 것이 아니라, 삶이 놓여 있는 조건과 우리가 부여한 가치에 기반한 것으로 이해되어야 한다. 이는 인간의 생식 과정에 의학이 개입하는 정도에 대한 근본적인 질문을 던지는 것이다.

#### 1.2. 치료, 예방, 그리고 능력 향상의 경계

유전체 편집의 윤리적 스펙트럼은 유전적 이상을 치료하는 것에서부터, 질병 위험 요소를 예방하는 것, 나아가 인간의 능력을 향상시키려는 시도까지 확장된다. 이 경계에 따라 윤리적 평가나 입장에 차이가 생긴다. 대부분



의 사람들은 유전적 이상을 치료하거나 질병 위험 요소를 제거하여 질병을 예방하는 것을 긍정적으로 생각한다. 그러나 '예방'이 곧 질병이 발생하지 않을 것을 보장하지는 않으며, 유전적 예방을 질병 치료와 완전히 별개의 범주로 볼 수 있는가에 대한 논의도 존재한다. 한편 유전체 편집을 통한 능력 향상 시도는 아직 달성하기 어렵지만, 이는 '나의 이미지'대로 아이를 만들려는 행위, 즉 우생학적 관점과 연결될 수 있다는 점에서 윤리적 논란을 낳는다. 이는 단순히 질병을 치료하거나 예방하는 것을 넘어, 인간의 본질과 사회적 가치를 재고하게 한다.

## 2. 부모의 윤리적 권한과 책임: 세 가지 원칙

유전체 편집을 통한 자녀 출산의 윤리적 논의는 주로 부모의 권한과 책임에 초점을 맞춘 세 가지 원칙, 즉 출산-선행의 원칙, 출산-자기결정권 원칙, 그리고 사전주의 원칙을 중심으로 전개된다.

### 2.1. 출산-선행의 원칙

이 원칙은 재생산을 결정한 부모는 선택 가능한 아이들 중 최선의 삶을 살 것으로 예상되는 아이를 선택해야 할 중요한 도덕적 이유를 갖는다는 것이다. 유전학적 관점에서 볼 때, 가장 높은 복리를 누릴 것으로 예상하는 아이, 즉 가장 유리한 아이를 선택하는 것을 의미한다. 착상 전 유전자 진단 등의 발달로 인해 이 원칙의 설득력은 커졌으며, 특정 질환에 관련해서는 그 구속력이 매우 크다고 여겨진다. 그러나 유전자 조작이 가능한 상황에서 이 원칙이 여전히 유효한지, 그리고 기술의 확률 및 지식의 확실성과 결합될 때 그 구속력이 어떻게 변하는가에 대한 고려가 필요하다.

### 2.2. 출산-자기결정권 원칙

이 원칙은 부모가 자녀를 갖기로 결정하고 선택이 가능하다면, 자율적으로 선택한 한도 내에서 어떤 출산 옵션이라도 도덕적으로 허용될 수 있다는 것이다. 자율적 판단은 외부의 강요 없이, 자신의 목표와 수단을 이해하고 내린 판단을 의미하지만, 타인에게 피해를 주거나, 실현 가능성이 없거나, 사회적으로 수용 가능한 가치를 벗어나는 경우 등에는 한계가 따른다. 이 원칙의 가장 큰 논란은 태어날 아기가 직접적인 영향을 받는 당사자라는 점이다. 태어날 아기의 이익을 고려할 때, 부모의 자율성에 한계가 있어야 하는가, 그리고 세대 간 정의의 문제와 비존재의 문제 (태어나지 않은 아기와 태어난 아기는 다르고 이 둘의 이익은 비교할 수 없다는 문제)가 복잡하게 얽힌다. 또한, '의미 있는 삶'에 대한 판단을 누구의 관점에서 할 것인가도 중요한 논점이다.

### 2.3. 사전주의(事前注意) 원칙

사전주의 원칙은 인간의 유전자 풀에 영향을 미칠 수 있는 기술에 대해 조심스러운 접근을 요구한다. 그러나 이 원칙이 지나치게 적용될 경우, 진보와 혁신이 불가능해질 수 있다는 비판에 직면하기도 한다.

따라서 중요한 것은 기술에 수반된 모호함을 인식하고 관련 문제를 투명하게 공유하며 적절한 대책을 수립할 정책을 마련하는 것이다.

### 3. 유전체 편집 시대, ELSI 연구의 기여와 사회적 맥락

유전체 편집에 대한 윤리적 판단은 문화적, 사회적 가치에 따라 크게 달라질 수 있으며, 사회적 제도와 환경 속에서 이루어져야 한다. 이를 위한 연구의 전략으로서 ELSI 연구는 새로운 기술의 개발 과정에서 고려해야 할 사회적, 법적, 제도적, 윤리적 문제를 연구하는 활동이다. 유전체 연구 분야에서 ELSI 연구는 내재적인 것으로 간주된다. ELSI 연구의 윤리적 과제는 과학 연구의 형식적인 요식 행위나 과학 기술에 대한 사회의 오해를 정교화하여 진보의 장애물이 되지 않도록 스스로를 관리하는 것이다. ELSI 연구는 기술 개발의 허용 여부, 허용 범위 결정, 그리고 허용 후의 행위 원칙 수립 등 근본적인 질문에 답을 제공함으로써, 기술이 사회에 미치는 영향을 최소화하고 공익에 기여할 수 있도록 돕는다.

사회적, 법적, 윤리적 측면을 유전체학 발전 과정과 보조를 맞추어 수행되는 ELSI 연구는 유전체 편집이 본질적으로 '편집'의 개념처럼, 편집자가 속한 맥락의 문제, 즉 가치 지향적인 행위이며, 사회적 맥락 안에서 이루어진다는 점에서 그 가치를 갖는다. 편집은 원래의 초안을 '변화시키는' 것이며, 이는 저자가 아닌 다른 사람들의 가치를 부여하는 행위와 같다. 따라서 유전체 편집 기술이 사회에 수용되기 위해서는 과학적 진실을 사회 전반에 '번역'하고, 시스템과 전문가에 대한 신뢰, 그리고 정의와 같은 사회적 제도의 확립이 필수적이기 때문이다.

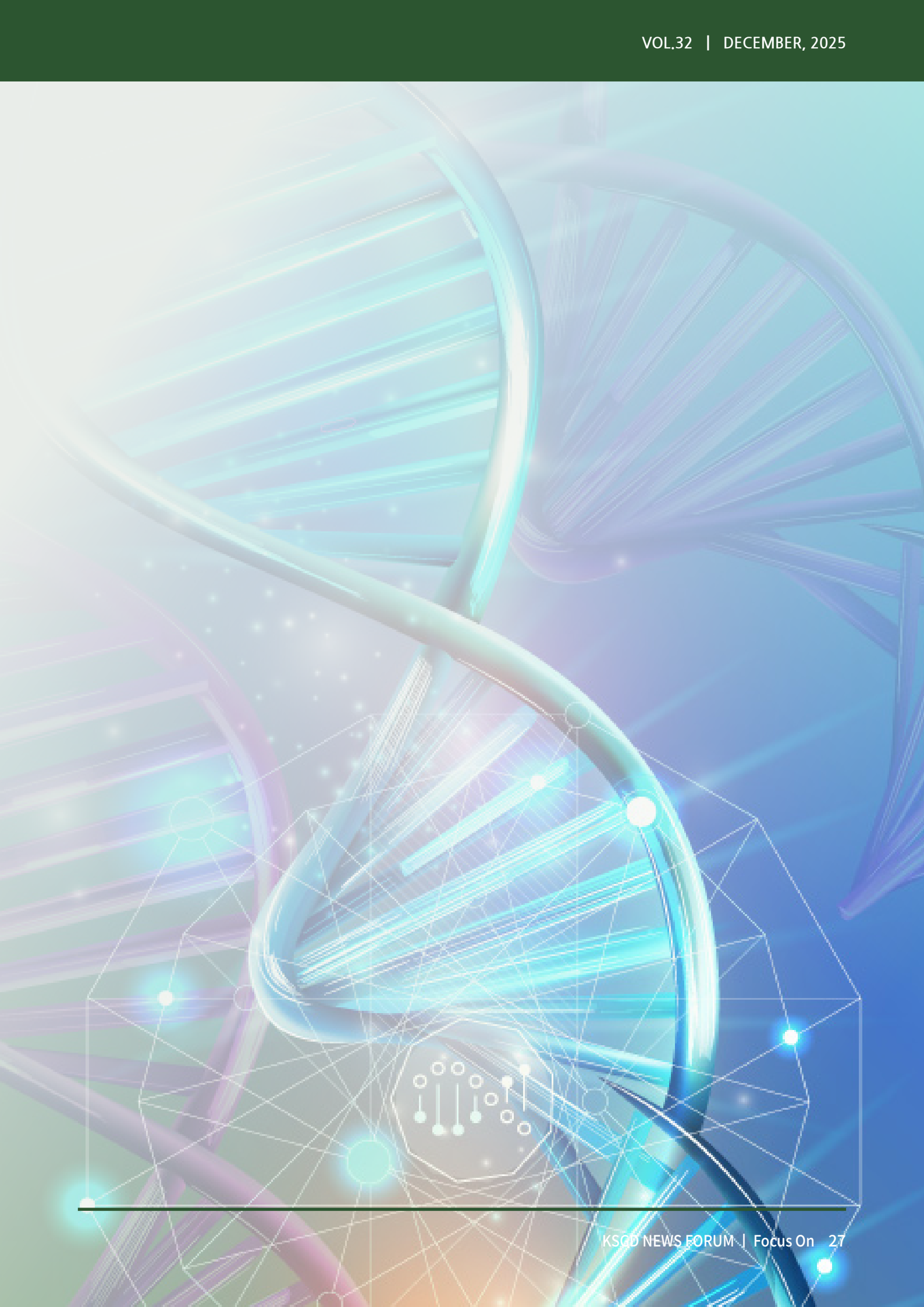
### 결론: 진보와 윤리의 조화

유전체 편집 기술은 "인류가 수태 이전에 다양하게 선택하려 했던" 노력의 연장선에 있지만, 생식세포 편집은 선택을 넘어 유전적 구성을 직접 유도한다는 점에서 근본적인 윤리적 개입으로 여겨진다. 우리는 이 기술의 모호성을 인식하고, '잘못된 출생'을 근거로 소송이 가능한 분위기 속에서 부모의 선택이 어디까지 허용되어야 하는지를 심도 있게 논의해야 한다.

ELSI 연구는 바로 이러한 논의의 핵심 축이 되어야 한다. 과학적 진보와 윤리적 이해의 간극을 좁히기 위해, 사전주의 원칙이 혁신을 저해하지 않도록 균형을 잡고, 모든 사회 구성원이 기술의 영향을 투명하게 공유할 수 있는 정책적 기반을 마련해야 한다.

#### [References]

1. Savulescu, J., & Kahane, G. (2009). The moral obligation to create children with the best chance of the best life. *Bioethics*, 23(5), 274-290.
2. Sheehan, M. (2009). Making Sense of the Immorality of Unnaturalness. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 18(02), 177-12.
3. Sandel, M. (2004). The case against perfection. *The Atlantic Monthly*, 293(3), 51-62.
4. Bartsch, D. (2017). New genome editing ante portas: precaution meets innovation. *J Consum Prot Food Saf*, 12, 297.
5. Braun, M., & Dabrock, P. (2017). Mind the gaps! Towards an ethical framework for genome editing. *EMBO reports*, 19(2), 197-200.



## DxAI 분석 플랫폼

### 디엑숨

NGS (Next Generation Sequencing, 차세대염기서열분석)는 기존 유전자 검사보다 훨씬 방대한 유전 정보를 단기간에 분석할 수 있는 기술로, 질환 진단, 치료 반응 예측, 재발 위험 평가 등 정밀의료의 핵심입니다. 디엑숨의 DxAI(Dx Analysis & Interpretator)는 최신 시퀀싱 기술과 유전체 데이터 분석에서 요구되는 정확하고 빠른 분석과 변이 판독 복잡성을 극복하기 위해 대부분의 과정을 자동화한 차세대 분석 플랫폼입니다.

#### DxAI 분석 플랫폼의 핵심 원천 기술 - Piseq

NGS 장비, 실험 그리고 염기서열의 특수성(Low Frequency, PCR오류)에서 발생하는 다양한 오류를 잡고 정확한 변이를 탐지하기 위해 UMI(Unique molecular identifier)가 탄생하였고 널리 사용되지만 UMI 서열로 인한 낮은 경제성, 고정된 별도의 처리 과정이 필요합니다. 또한 특정 기업의 원천 기술로 적지 않은 라이선스 비용이 요구됩니다.

디엑숨에서는 이를 극복하기 위해 Piseq(Position Indexing sequencing)이라 불리는 시퀀싱 기술을 개발하였습니다. (특허 제10-2881167호) 각 read의 Start와 End의 일부 서열이 전체 read group에서 차별화된 group형성이 가능하다는 점을 착안하여 시종조합(Start-End Pairs,SEP) 개념을 도입하였고 시종 조합 내에서 동일하지 않은 변이는 앞선 과정에서 발생하는 오류로 판단하여 제외하도록 하였습니다. 그리고 5가지 항목(Read Count, Base Quality, Mapping Quality, Homopolymer Length, Sense/Anatisense Consensus)이 고려된 Pi-score 시스템을 적용하여 각 변이에 대한 특징을 반영한 변이 탐지가 가능하도록 개발되었습니다. UMI 서열과 다르게 별도 서열 없이 사람 유전자의 서열을 그대로 이용하기 때문에 동일 생산 대비 더 많은 염기 서열이 참조유전체에 정렬되어 더 정확한 결과를 도출할 수 있으며 더 적은 생산으로 UMI와 동일한 수준의 결과를 도출합니다. 또한 라이선스 비용이 요구되지 않습니다.

우수한 경제성, 최적의 해상도, 그리고 높은 정확도를 갖춘 Piseq은 NGS 검사 비용을 절감하면서도 정확한 결과를 제공합니다. 이를 통해 환자는 더 적은 부담으로 개인 맞춤형 치료법을 결정할 수 있으며, 정밀의료 기반의 의료 서비스를 효과적으로 받을 수 있습니다.



## 토탈 분석 플랫폼

환자의 진단에 있어 SNP/INDEL 뿐만 아니라 MSI, IGHV, HPV, CNV, Fusion Gene 등의 암 종에 따른 추가적인 분석이 요구됩니다. 이는 환자의 치료 결정에 주요한 결정 요소로 작용하기 때문에 변이와 동반하여 판독에 활용되어야 합니다.

디엑스 소프트웨어는 이를 염두해두고 다양한 보조 분석 도구들을 도입하였으며 다중 스레드 처리 기술을 도입하여 한 번에 포괄적 분석 결과를 도출하도록 개발되었습니다. 또한 기능적으로 분석 도구 도입이 쉽게 가능하도록 높은 확장성을 지니고 있어 요구되는 개발에 유연하게 적응하고 있습니다.

## 다양한 원내 환경 및 요구사항 맞춤형 구축 가능

환자를 진료하는 병원은 가장 많은 개인 정보를 보유하고 있습니다. 따라서 병원마다 별도의 보안 체계를 갖추고 있으며 제한된 검사 시간 등 소프트웨어의 도입에 다양한 요구사항이 존재합니다. 또한 변이를 판단함에 있어 전문의에 따라 판단하는 기준이 조금씩 다르며 활용 가능한 다양한 정보 데이터베이스가 존재합니다. UMI의 경우 분석 과정이 공개되어 있지만 고정된 파이프라인만 가능하기 때문에 이러한 다양성과 신속성에 적응하는 것이 불가능합니다.

반면 DxAI의 알고리즘은 다양한 환경에 맞출 수 있도록 공개된 분석 도구를 접목한 파이프라인으로 구성되어 있으며 전문의 별 맞춤형 분석, 참조 데이터베이스 적용 등 분석 파이프라인의 확장성을 염두해두고 개발되었습니다. 또한 폐쇄 환경, 다양 보안 제약 조건에 맞춰 유연한 변경이 가능하도록 개발되었습니다.

그 외에 디엑스 소프트웨어는 단독 서버, 단일 소프트웨어 설치를 요구하며 자체 개발한 다중 스레드 처리 기술을 적용하여 원내에 요구하는 검사시간에 부합하도록 최적의 성능과 신속한 결과 도출을 제공하고 있습니다.

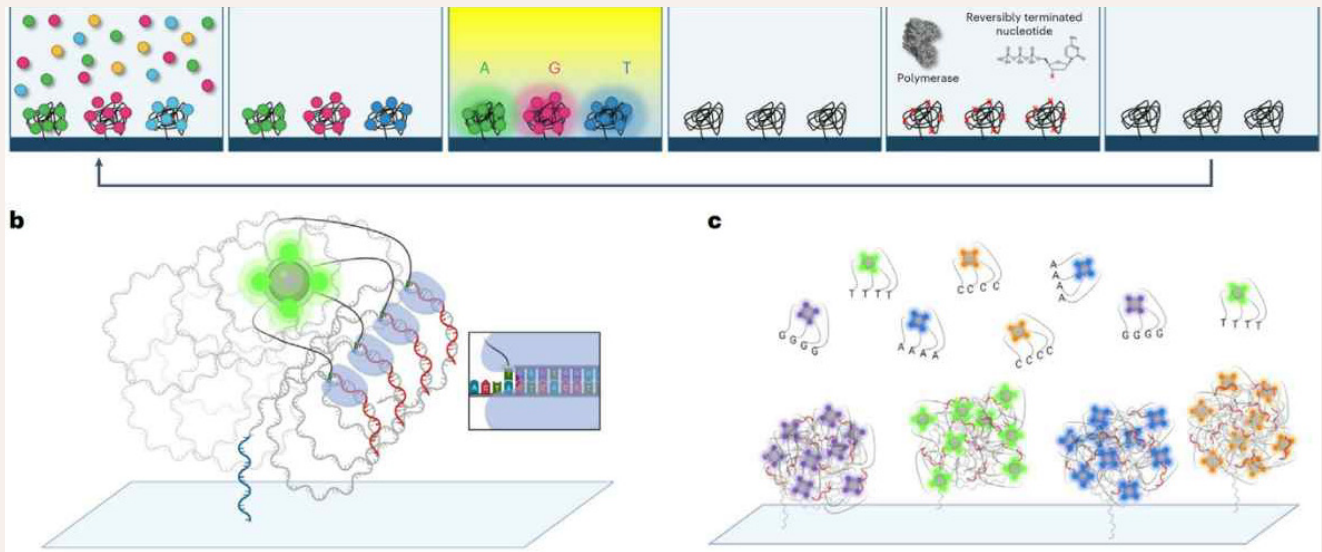


# AVITI의 핵심 원리: RCA 기반 증폭과 Avidity 화학

## 엑스퍼젠&파우바이오

AVITI의 높은 염기 정확도와 데이터 퀄리티는 RCA(Rolling Circle Amplification) 기반의 PCR-free 증폭과 Avidity Chemistry에서 비롯됩니다. AVITI는 라이브러리를 원형화(circularization)하여 플로우셀 표면에서 RCA로 직접 폴로니(polony)를 형성하므로, PCR 증폭 과정에서 유래한 오류가 연쇄적으로 증폭되는 문제를 근본적으로 억제합니다. 그 결과 템플릿 오류의 전파가 감소하고, Optical duplication과 amplification에서 유발된 index hopping 같은 artifact도 줄어듭니다(그림. 1). 이는 브리지 증폭에 의존하는 시퀀싱 방식과 대비되는 특징입니다. 실제 비교 연구에서도 AVITI 시퀀싱은 기존 SBS 기반 장비 대비 유의하게 낮은 오류율과 더 높은 read 퀄리티 스코어를 보여주었습니다.

Avidity 기반 시퀀싱은 형광 염료로 표지된 코어(dye-labeled core)에 여러 개의 뉴클레오타이드 리간드가 다가 결합(multivalent binding)을 형성하도록 설계하여, 폴리머레이스-폴리머-뉴클레오타이드 복합체가 polony에 매우 안정적으로 결합하도록 합니다. 이 다가결합은 리포팅 뉴클레오타이드의 필요 농도를 마이크로몰( $\mu\text{M}$ )에서 나노몰( $\text{nM}$ ) 수준으로 낮추고 해리율을 유의하게 줄여, 신호 대비 잡음 비율을 개선하면서 동일 염기서열에 대해 강하고 선명한 신호를 제공합니다.



**그림 1** Avidity sequencing workflow and scheme

이러한 화학적·광학적 이점을 통해 AVITI는 동일 성능을 더 적은 시약으로 달성할 수 있으며, 이는 운영 비용 절감으로 직결됩니다. 또한 Avidity 기반 시퀀싱이 높은 정확도(Qscores)와 호모폴리머 구간에서의 안정적 오류 프로파일, 그리고 시약 소비 절감 효과를 동시에 얻을 수 있습니다.

## Q40 시퀀싱이 제시하는 새로운 기준: 더 높은 정확도로 비용을 절감하고 희귀 변이 검출을 향상시키는 방법 제시

NGS 기술의 발전은 임상 연구의 가능성을 다시 정의하고 있습니다. 암 연구자들은 난이도 높은 샘플에서도 검출 수준을 높여 미세잔존질환(MRD) 및 조기 내성 발생의 모니터링을 위해 노력하고 있으며, 이때 시퀀싱 데이터의 정밀도와 신뢰성이 무엇보다 중요해지고 있습니다.

지금까지 NGS 플랫폼은 Q30(99.9% 정확도) 수준의 결과를 제공해 왔으며, coverage depth의 향상과 오류 수정 기법의 발전을 통해 다양한 응용이 가능해졌습니다. 최근 들어 NGS의 근본적인 기술력 향상으로 Q40 시퀀싱(99.99% 정확도)이 등장하면서 품질이 비약적으로 향상되었고, 이러한 원시 데이터의 정확도의 상승이 변이 검출에 어떤 영향을 미치는지에 대한 관심이 높아졌습니다.

푸단대학교(Fudan University)의 최근 연구는 지금까지 발표된 연구 중에서도 Q40 시퀀싱을 DNA 및 RNA 시퀀싱 모두에 걸쳐 가장 포괄적으로 탐구한 사례 중 하나입니다(그림. 2). 연구진은 Element Biosciences의 AVITI™ 시스템을 이용해 Q40 데이터를 생성하고, 이를 기존 Q30 결과와 비교하여, 임상적으로 중요한 희귀 변이의 검출 능력이 향상됨으로써 시퀀싱 비용이 절감될 수 있음을 입증했습니다.

민감도, 정밀도, 비용 효율성이 핵심인 전임상 및 임상 종양학 연구 분야에서 이러한 결과는 저빈도 체세포 돌연변이를 탐지하고 질병의 진행도를 추적하기 위한 시퀀싱 데이터 활용 방식의 중대한 발전을 의미합니다.

## 검증된 표준 샘플을 활용한 벤치마킹

연구진은 시퀀싱 정확도의 향상이 downstream 분석 정밀도에 미치는 영향을 평가하기 위해 대조 샘플 세트(reference standard set)를 사용하여 다양한 검증을 진행했습니다.

1. **생식세포 변이 분석(Germline variant calling precision):** NIST RM 8398 표준의 전장 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing)을 이용해 변이 검출 정밀도를 평가했습니다.
2. **멘델 일관성(Mendelian consistency):** Quartet control 세트를 이용해 확인했습니다.
3. **RNA 검출 및 발현 정량 분석:** MAQC 샘플과 ERCC 합성 스파이크인 풀을 포함한 잘 특성화된 RNA controls로부터 생성된 bulk RNA-seq 데이터를 활용했습니다.
4. **체세포 변이 검출 정확도(Accuracy of somatic variant detection):** HCC1295/BL 혼합 reference 샘플을 사용했습니다.

비교를 위해 동일한 샘플을 Element Biosciences AVITI와 Illumina NovaSeq 6000 플랫폼에서 시퀀싱했으며, 공정한 성능 비교를 위해 모든 데이터셋은 동일한 커버리지 수준으로 다운샘플링 되었습니다.

## 더 낮은 커버리지에서도 더 높은 정확도 제공 - AVITI의 효율성

생식세포 변이 분석 결과, AVITI 데이터셋에서 더 낮은 중복률(duplication rate)을 관찰했으며, 이는 이전에 보고된 Avidite Base Chemistry™의 특성과 일치하는 결과였습니다. 그러나 단순히 중복률 감소만으로 향상된 결과를 모두 설명할 수는 없었습니다.



핵심적인 발견은 10×에서 120×까지 다운샘플링된 커버리지 수준에서 InDel 및 SNV 정확도를 비교했을 때 나타났습니다. AVITI Q40 데이터는 Illumina Q30 데이터와 동일한 수준의 정확도를 단 66.6%의 상대적 커버리지로 달성했습니다.

연구진은 이러한 효율성 향상이 가지는 실질적 의미를 강조하며, 시퀀싱 depth 필요량의 감소는 응용 분야에 따라 샘플당 약 30~50%의 비용 절감 효과로 이어질 수 있음을 시사했습니다.

### Germline SNV 및 InDel 변이 탐지 성능 평가 (Q30 vs Q40)

유전 질환 연구와 대규모 인구 집단 연구에서는 생식계열 변이의 높은 정확도가 필수적이지만, 연구진은 Q40 시퀀싱 정확도의 가장 혁신적인 영향은 종양학 분야, 특히 희귀 체세포 변이의 탐지에서 나타날 수 있음을 언급했습니다. 이를 평가하기 위해, 저빈도 돌연변이(low frequency mutations)를 모사한 대조 샘플을 사용하여 AVITI Q40 시퀀싱과 Illumina Q30 시퀀싱의 성능을 비교했습니다. 생식계열 변이 분석 결과와 일관되게, AVITI는 훨씬 낮은 시퀀싱 커버리지만으로 동일한 민감도와 정밀도를 달성하는 데 충분하다는 점이 보고되었습니다. 또한 낮은 커버리지 수준에서도 복제수 변이(CNV) 탐지 성능이 유의미하게 향상됨이 관찰되었습니다.

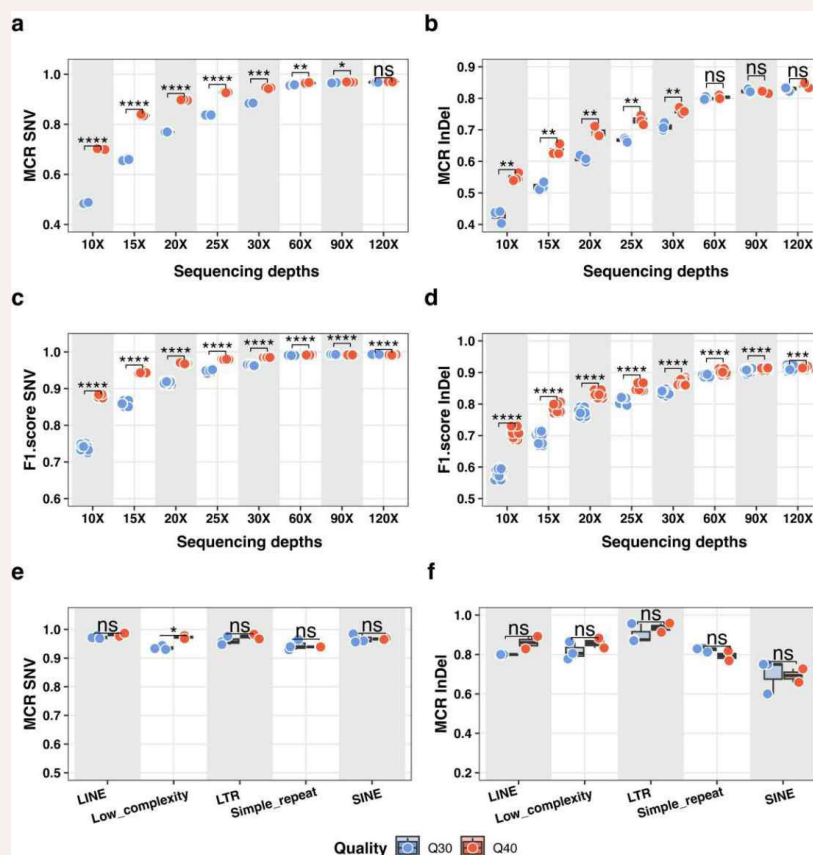


그림 2 Germline SNV and InDel calling performance (Q30 vs. Q40).

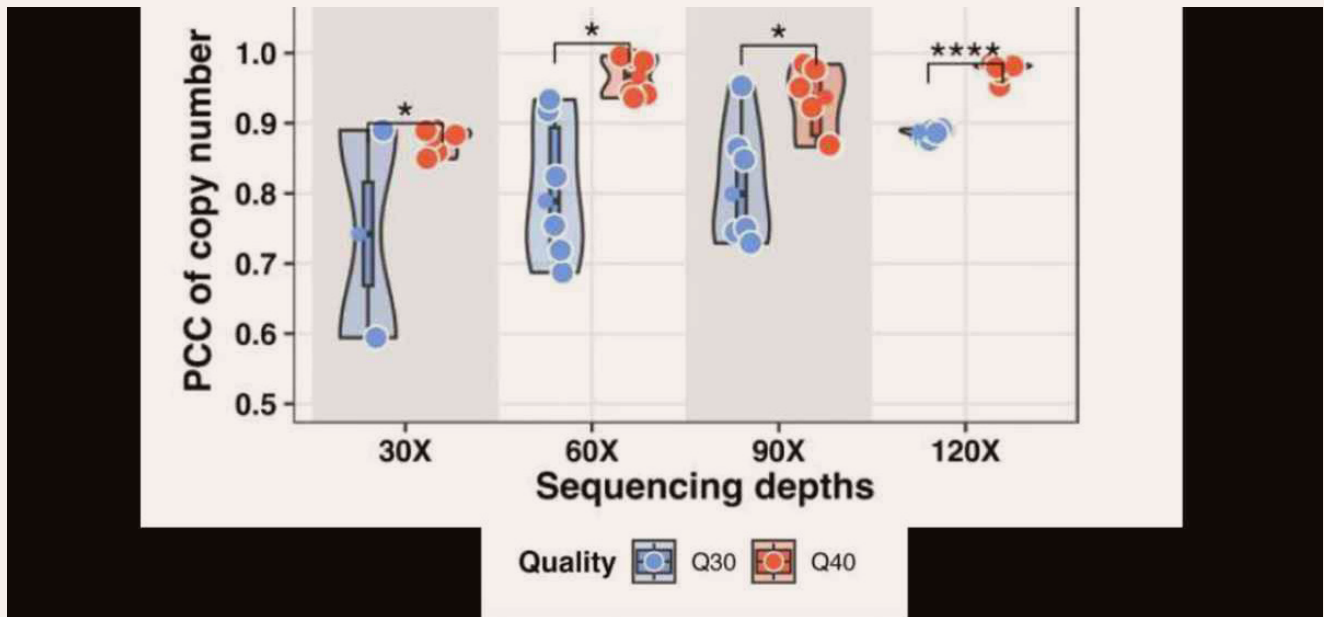


그림 3 Somatic CNV calling performance (Q30 vs Q40)

### 종양 프로파일링과 조기 암 진단의 미래

이러한 연구 결과의 중요성은 최소 침습을 통해 종양 유래 DNA를 검출하려는 액체생검(liquid biopsy)의 지속적인 발전으로 더욱 커지고 있습니다. 종양학 분야의 응용이 변이 대립유전자 빈도(variant allele frequency, VAF) 0.1% 이하를 목표로 하게 되면서, 시퀀싱 민감도에 대한 요구 수준은 점점 더 높아지고 있습니다. 현재의 방법들은 시퀀싱 노이즈를 억제하고 탐지 정확도를 향상시키기 위해 UMI(unique molecular identifiers)에 크게 의존하지만, 약 1:1000 수준의 낮은 변이 빈도를 신뢰성 있게 검출하기 위해 필요한 분자 및 alignment coverage를 확보하려면 매우 높은 시퀀싱 depth가 필요합니다. 이는 샘플당 비용을 크게 증가시키고 응용 확장성을 제한합니다.

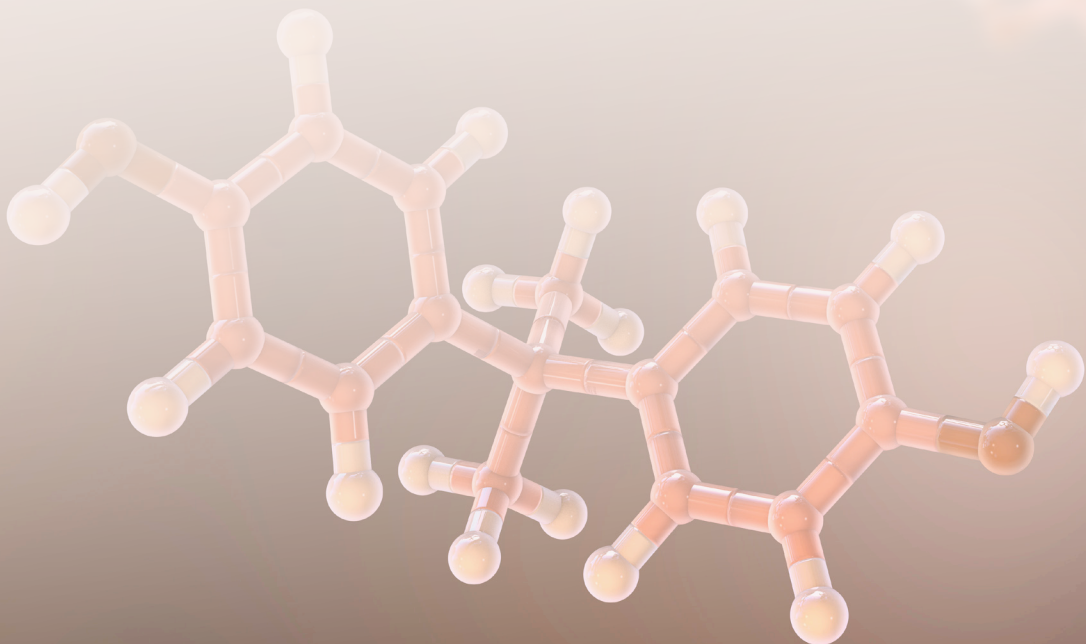
AVITI의 높은 염기 정확도는 이러한 한계를 극복할 새로운 방향을 제시합니다. 원시 리드(raw read)의 정확도가 높아지면, 각 UMI당 훨씬 적은 수의 리드만으로도 신뢰도 높은 consensus 서열을 생성할 수 있게 되어 전체 시퀀싱 요구량과 비용을 모두 줄일 수 있습니다. 연구진은 이러한 시퀀싱 정확도의 향상이 액체생검 기술을 연구 단계 이상의 일상적 임상 검사 적용으로 확장시키는 핵심 요인이 될 수 있다고 평가합니다.

해당 분야에서의 지속적인 혁신은 임상 연구에서의 고성능 시퀀싱 기술의 채택을 한층 더 가속화할 것으로 예상됩니다. Element Biosciences는 최근 UltraQ™ 화학 기술을 통해 Q50 이상의 시퀀싱 성능을 구현하며 정확도 면에서의 기술적 리더십을 확장했습니다. 향후 민감도, 확장성, 비용 효율성의 지속적인 향상은 초고정확도 시퀀싱을 종양학 및 기타 정밀의학 응용 전반에서 폭넓게 활용하기 위한 중요한 역할을 하게 될 것입니다.

임상 유전체 분야는 ‘정확성’, ‘속도’, ‘멀티오믹스’라는 세 가지 축에서 빠르게 진화하고 있습니다. AVITI 시스템은 높은 처리량과 개선된 에러 프로파일, 그리고 AVITI24가 제시하는 빠른 멀티오믹스·공간분석 워크플로우를 통해 임상 진단과 연구를 잇는 가교 역할을 할 수 있습니다. 구체적으로는 (1) 희귀질환의 삼자(Trio) WGS 워크플로우 최적화, (2) 액체생검·저빈도 변이 모니터링의 민감도 향상, (3) 종양 미세환경 기반 프로파일링을 통한 맞춤형 치료 마커 발굴 등에서 현장에서 요구하는 가치를 제공할 수 있을 것으로 기대됩니다.

#### [References]

1. Arslan, S., Garcia, F. J., Guo, M., et al. (2024). Sequencing by avidity enables high accuracy with low reagent consumption. *Nature Biotechnology*, 42(1), 132-138. <https://doi.org/10.1038/s41587-023-01750-7>
2. Duan, S., Liu, Y., Guo, X., et al. (2025). Q40 sequencing reduces costs and enhances detection of low-frequency somatic variants (Version 1). *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-7283107/v1>



## 대한진단유전학회, 【제9차 ELSI-희귀질환진단 심포지엄】 및 20년사 발간 기념식 성료

대한진단유전학회(회장 남명현)는 지난 11월 27일 엘리에나 호텔에서 【제9차 ELSI-희귀질환진단 심포지엄】 및 20년사 발간 기념식을 성황리에 개최하였다. 이번 행사는 학회 창립 20주년을 맞아 지난 20년간의 발자취를 정리한 20년사를 발간하고, 이를 기념함과 동시에 학회의 미래 발전 방향을 모색하는 자리로 마련되었다.



### 제9차 ELSI-희귀질환진단 심포지엄 프로그램 및 Memorial Lecture 진행

학회의 20주년을 기념하는 특별한 순서와 권위 있는 강연들이 행사의 의미를 더했다. 남명현 대한진단유전학회장의 개회사로 문을 연 이번 심포지엄은 'From Promise to Progress: 진단유전 20년의 기약과 도약'을 슬로건으로 임상유전체 실무와 관련된 ELSI 이슈들에 대해 다양한 분야의 현황과 경험을 소개하고, 여러 분야 전문가들이 함께 참여하여 다각적 관점을 제시하였다.



본 학술대회는 ▲신생아 전장유전체검사의 ELSI 쟁점과 제도적 과제 ▲From Genome to Therapy: New Horizons in Rare Disease ▲임상분자진단을 위한 CLSI 권고사항과 품질관리 등 현재 주요 쟁점이 되고 있는 분야를 심도 있게 다루었으며, 현재 이슈가 되고 있는 신생아 전장유전체 검사의 ELSI 쟁점에 대한 패널 토론(▲신생아 전장유전체검사의 ELSI 쟁점) 시간을 마련하여, 관련 전문가들의 현장의 경험과 의견을 공유하는 시간을 가졌다.



또한 학회원들의 기초 교육에 대한 수요를 반영하여 이번 심포지엄에서는 Education Session을 별도로 마련하였다. ▲분자유전 검사의 기초 ▲NGS 검사의 검사실 도입 ▲Microbiome과 희귀질환: 진단에서 적용까지 등의 세션을 통해 실무와 이론을 균형 있게 소개하는 자리를 가졌다.

Industry Workshop 세션에서는 ▲Beyond Short Reads: SBX Technology and the Complete, High-Quality Genomic Map ▲NGS Dx 시스템 자동화의 진화 - Genexus Purification System Dx 와 Integrated Sequencer Dx의 통합 솔루션 ▲Feasibility, Acceptability and Clinical Outcomes of Genomic Newborn Screening in a Prospective Australian Cohort ▲Performance and Clinical Applications of the New-Generation Sequencing System: Element Biosciences AVITI 24 NGS & Multi-Omics System 등 최신 기술과 솔루션이 소개되었다.



이어 진행된 Memorial Lecture에서는 김종원(성균관 의대) 전임 회장이 기념 강연자로 나서 "From Firsts to Frameworks: Building Clinical Genetic Testing in Korea (1990-2025)"라는 주제로 그간의 경험을 공유 하며, 진단유전학 분야의 발전 과정과 현재의 위치를 조명하는 강연을 진행하여 많은 후학들에게 울림있는 메시지를 전달하였다.





## 20주년사 발간 기념식: '빛나는 청춘'을 맞이하다

심포지엄 중간에는 학회 20주년의 한 해를 마무리하고, 지난 발자취를 돌아보는 20주년사 발간 기념식이 진행되었다. 기념식은 조현찬(한림의대 명예교수; 녹십자의료재단 학술고문) 초대 회장의 축사로 문을 열었으며, 학회의 창립과 그간의 학술활동에 대한 감사의 뜻을 담아 감사패를 전달하였다.



기념식에서는 20년이라는 시간 동안 학회를 이끌어오신 역대 회장들과 각 분야에서 헌신해 주신 임원진, 그리고 보이지 않는 곳에서 묵묵히 학회를 뒷받침해온 회원들의 노고에 깊은 감사를 전하며, 함께 축하의 의미를 되새길 수 있었다.







이번 심포지엄은 '빛나는 청춘'을 맞이한 대한진단유전학회의 20년 여정을 돌아보고, 그 성장을 학회원 모두와 함께 축하하는 뜻깊은 자리였다. 20년사 발간을 통해 학회의 정체성을 회원들과 함께 공유하며, 지난 세월 동안 학회를 이끌어온 선배 회원들의 헌신과 노고를 되새기는 시간이기도 하였다. 대한진단유전학회는 앞으로도 학회원들의 적극적인 참여와 연대 속에서 함께 성장하는 학술 공동체로서의 역할을 이어가며, 변화하는 의료 환경 속에서도 진단유전학의 전문성과 공공성을 확장해 나갈 것이다.



# 대한진단유전학회 20년사



20살의 봄, 빛나는 청춘을 맞이하며

KOREAN SOCIETY FOR GENETIC DIAGNOSTICS  
2006 - 2025

# 동반진단의 국내외 현황 및 NGS 검사에 대한 적용 방안

## 종양분과위원회

김영곤 삼성서울병원 | 신재암 연세대병원 | 이지수 서울대병원  
김재력 서울아산병원 | 김홍경 중앙대병원 | 하창희 건국대병원 | 허진호 일산병원

### 배경

정밀의료가 현대 의학의 패러다임으로 자리 잡으면서, 환자 개개인의 고유한 생물학적 특성에 기반한 맞춤형 치료의 중요성이 커지고 있다. 맞춤형 치료의 대상 선정에 있어서 동반진단 (Companion Diagnostics, CDx)이 핵심적인 역할을 담당하며 각종 논의에서 중요하게 다루어지고 있기에, 본 기고를 통해 그 의미와 국내외 적용 현황, 관련된 이슈, 문제점 및 해결방안을 논의해보고자 한다.

동반진단은 학술적 배경이 아닌 신약 허가 절차에서 유래한 제도상의 용어이며, 미국 식품의약국(FDA)은 동반진단을 "특정 약물 또는 생물학적 제제의 안전하고 효과적인 사용에 필수적인 정보를 제공하는 수단"으로 정의한다[1]. FDA의 정의에 따르면, 동반진단의 핵심 기능은 크게 세 가지로 분류된다:

1) 특정 치료제로부터 혜택을 받을 가능성이 가장 높은 환자를 식별하고, 2) 치료로 인해 심각한 부작용 위험이 증가할 수 있는 환자를 식별하며, 3) 치료 반응을 모니터링하여 용량을 조절하는 것이다[1].

이러한 정의는 유럽 EMA, 일본 PMDA, 호주 TGA 등 주요 규제기관에서도 대체로 유사하게 채택되어 있다 [2,3].

실용적 관점에서 동반진단의 정의는 "특정 약제의 적응증을 결정하는 진단검사"로 생각할 수 있으며 현재까지는 대부분 종양학 분야에서 항암제 치료 대상 선정을 위해 사용되고 있다. 최초의 동반진단 사례로는 유방암 치료제 Herceptin(trastuzumab) 대상 선정을 위한 면역조직화학염색(IHC) 검사 HercepTest를 들 수 있다. 이는 약물과 동반진단 검사가 함께 설계되고 테스트된 최초의 사례로, HercepTest 를 통해 HER2 양성 환자를 선별하여 Herceptin은 임상시험에서 안전성과 유효성을 확립하였다. 이와 같이 신약과 함께 개발 및 허가가 진행되는 경우에 대해 Original CDx라는 용어가 사용되고 있으며, 기존의 동반진단 검사와의 동등성 시험을 통해서 허가 받는 방법에 대해 Follow-on CDx 또는 Equivalent CDx와 같은 용어가 사용되고 있다.



후자의 예시로 HercepTest와의 동등성 시험을 통해 허가된 다양한 IHC, FISH, CISH 기반의 검사법들을 들 수 있으며, 현재는 해당 검사법들 또한 Herceptin 적응증 판단에 활용될 수 있다.

## 국내외 현황

표적 치료제를 포함한 신약개발이 가장 활발히 이루어지고 있는 미국에서 동반진단과 관련된 제도의 정비가 가장 선도적으로 이루어지고 있다. 미국에서는 2014년 발표한 FDA 가이드라인 [6]을 통해, 원칙적으로 동반진단 의료기기와 신규 치료제 간의 동시 개발 및 동반 승인 원칙을 명확하게 제시하였다. 이는 동반진단이라는 용어의 의미를 가장 잘 설명하는 원칙으로, 특정 검사 결과를 통해 적응증이 제한되는 치료제의 경우 치료제만 먼저 허가될 수 없고 반드시 동반진단 검사법에 대한 허가가 동시에 진행되어야 함을 의미한다. 또한 미국에서는 동반진단 의료기기 (IVD-CDx) 외에 Laboratory developed test (LDT) 검사에 대해서도 single-site assay CDx (SSA-CDx) 라는 개념을 도입하여 동반진단 허가를 시행하고 있다. 가장 대표적인 SSA-CDx로 Guardant Health와 Foundation Medicine 사의 ctDNA NGS 검사들을 들 수 있으며, Foundation Medicine 사의 제품군 (FoundationFocus® CDxBRCA Assay, FoundationOne® CDx, FoundationOne® Liquid CDx) 을 통해 전체 표적치료제의 약 73% 처방이 가능한 것으로 알려진 만큼, 양사는 Original CDx 외에 Follow-on CDx를 통해서도 다양한 약제에 대해 동반진단 허가를 획득한 것으로 보여진다.

유럽에서도 European Medicines Agency (EMA)에서 2022년 발표한 가이드라인에 따라 치료제와 동반진단의 동시허가를 필수 조건으로 제시하고 있으며, SSA-CDx 또한 동반진단 허가의 범위에 포함하고 있다. 일본 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)에서는 2013년 세계최초로 동반진단 가이드라인을 발표하며 의약품과 동반진단 의료기기의 동시 개발 및 동시 허가 신청을 필수 요건으로 제시하였으며 2022년 업데이트된 가이드라인을 통해 SSA-CDx 또한 허가 범위에 포함하고 있다. 자국 내 환자들이 미국 소재의 검사실 기반의 CDx (SSA-CDx)를 받을 수 있도록 해당 검사의 해석 소프트웨어 등 일부분을 동반진단의료기기로서 허가하고 국가 보장 보험 급여 승인도 우회 경로로 인정했다는 점이 확인되었다.

국내에서는 식약처에서 2015년 체외동반진단기기(In vitro Companion Diagnostics Devices) 허가·심사 가이드라인을 발표한 이후 지속적으로 가이드라인을 업데이트 해왔고, 2022년에는 동반진단의료기기(IVD-CDx) 허가·심사 가이드라인(민원인 안내서)을 발간하며 심사 시 고려사항을 시나리오별로 제시했다. 하지만 홈페이지를 통해 현재까지 허가된 동반진단 의료기기의 목록을 손쉽게 확인할 수 있는 미국 등과 달리 [5] 국내에서는 동반진단 허가 현황을 한눈에 확인할 수 있는 자료는 제공되지 않고 있다. 일부 문헌 및 보도자료를 통해 부분적인 자료들을 확인할 수 있으며, 최근 발표된 문헌 [6]에 따르면 2012년 이후 동반진단 의료기기 허가 누적건수는 지속적으로 증가하는 양상이나, 연도별 신규 허가 건수는 매년 지속적인 증가세를 보이지 않았다는 것을 확인할 수 있다. 또한 신약개발이 활발히 이루어지는 미국에서와는 달리 국내에서 허가되는 동반진단은 대부분 자체 개발보다 수입허가를 통해 이루어지고 있다.

국내 동반진단 허가 현황과 미국 등 제도 정비를 선도하고 있는 국가와의 가장 큰 차이점은 1) 의약품과 동반진단 의료기기의 동시허가를 필수가 아닌 권고사항으로 규정하여 엄격하게 지켜지고 있지 않은 점, 2) SSA-CDx를 허가 대상으로 포함하지 않은 점을 들 수 있다. 이로 인해 일부 표적치료제가 수입 허가 과정에서 구체적 동반진단 의료기기에 대한 명시 없이 ‘잘 밸리데이션 된 검사실에서 검사되어야 한다’ 또는 ‘숙련도가 입증된 검사실에서 정확하게 실시되어야 한다’와 같은 기준으로 허가가 이루어진 바 있다.[6] 이와 같은 표적치료제에 대해 적절한 동반진단 검사가 시행되었는지에 대해서는 건강보험심사평가원 (심평원)에서 전문가들의 의견을 취합하여 급여 인정여부를 판단하고 있다. 반면, 식약처 허가 과정에서 동반진단 검사법이 명시된 치료제에 대해서는 명시된 동반진단 검사가 사용된 경우 Level II 수가를, 명시된 동반진단 검사는 아니지만 이에 준하는 검사로 선택된 경우 그보다 낮은 Level I 수가를 산정하고 있다.

## NGS 시대, 유연한 규제의 필요성

동반진단 검사가 표적 치료제의 안전하고 효과적인 사용을 위해 필수적인 검사이며, 적절한 규제를 통해 관리되어야 한다는 점에서 반론의 여지가 있을 수 없다. 다만 특정 종류의 검사법이 아닌, 특정 업체의 제품 또는 검사법에 대해 이루어지는 의료기기 허가의 본질적 특성으로 인해 동반진단 제도가 선점 업체의 진입장벽 구축 수단으로 활용된다는 부정적 시각 또한 존재해 온 것이 사실이다. 가령 특별히 기술적으로 검출이 어렵지 않은 특정 missense 변이 검출을 적응증으로 하는 표적 치료제의 경우, 다양한 검사법을 통해 해당 변이 유무를 신뢰성 있게 판단하는 것이 어렵지 않음에도 불구하고 동반진단으로 먼저 허가된 특정 회사의 검사 결과를 통해서만 표적 치료제 처방을 인정받는 점을 들 수 있다. 타그리소 (Osimertinib)의 국내 식약처 허가 시에는 EGFR T790M 변이를 검출하는 방법으로 특정 동반진단 검사법이 명시되지 않았음에도 미국 FDA 허가된 동반진단 의료기기인 로슈 사의 COBAS EGFR Mutation V2 검사를 통해 T790M 변이 검출이 필요하다는 일부의 해석이 있었고, 이에 따라 NGS 등 다른 검사 결과를 바탕으로 타그리소가 처방된 경우 삭감 여부, COBAS EGFR Mutation V2 검사를 추가로 시행해야 되는지 여부가 논란이 되었던 적이 있다. Real-time PCR 검사법인 COBAS EGFR Mutation V2의 민감도/특이도가 NGS 검사보다 우월하지 않은 부분은 해당 검사의 제조사에서 제공되는 자료를 통해서도 확인할 수 있는 부분으로, 언급된 상황의 불합리함에 대해 꾸준히 제기된 임상 현장의 의견을 받아들여 현재는 각 기관의 LDT로 시행되는 NGS 검사 결과를 바탕으로 처방되는 표적치료제가 급여 인정되는 것은 물론, 해당 처방 내역이 공식적인 문헌으로 발표되고 있는 상황이다. [7]

이와 같이 특정 표적치료제 적응증 판단을 위해 성능이 비슷한 다양한 검사가 활용될 수 있고, NGS와 같이 한 가지 검사법으로 다양한 표적치료제 적응증 판단에 활용될 수 있는 상황에서 특정 치료제와 특정 동반진단 의료기기의 일대일 매핑을 기반으로 하는, 지나치게 엄격한 동반진단 규제가 불러올 수 있는 비효율성에 대해 미국 FDA와 일본 PMDA에서도 인식하고 있는 것으로 보인다. FDA에서는 2020년 발표한 가이드라인을 통해 하나의 동반진단 의료기기를 하나의 약제가 아닌 특정 그룹의 약제에 대해 허가하는 broader labelling 개념을 소개하며 이를 적용하기 위해 고려되어야 할 점들을 제시하였다. 일본에서는 보다 적극적인 개념으로 약물 비의존 동반진단의료기기(Drug-Agnostic CDx) 가이드라인을 발표하였다. 이는 동일한 질병, 바이오마커, 검체 유형에 대해 여러 동반진단기기가 각각 다른 치료제와 함께 승인되었더라도, 검사 결과가 과학적으로 동등하다면 서로 교환해서 사용할 수 있다는 개념으로 검사 원리가 서로 다른 동반진단기기라도, 동등성 연구 등 과학적 근거가 있으면 결과를 상호 교환적으로 인정하도록 하는 제도이다.

동반진단 제도를 선도적으로 도입했던 국가들에서 유연성 확보를 위해 후향적인 제도 개선방안을 논의하고 있는 점은 국내에서 동시허가 원칙이 다소 느슨하게 적용될 수밖에 없었던 이유를 설명한다고 볼 수 있으며, NGS 검사가 보편화된 현 상황에서는 오히려 다행스러운 상황으로 생각할 수도 있다.

분자유전학적 표지자 탐색을 위해 NGS 검사가 점점 더 널리 활용되고 있으며 향후에도 그 비중이 증가할 것으로 예상된다. 현재 국내 NGS 검사는 대부분 각 기관의 LDT 형태로 시행되고 있으며, 염기서열분석 장비, 시약, 분석 소프트웨어 등 다양한 구성요소를 갖는 NGS 검사의 특성상 특정 한가지 요소에 대해 동반진단 의료기기 규정하는 것은 불가능하다. 미국 등 해외에서와 같이 SSA-CDx의 형태로 LDT 자체에 대해 동반진단 허가를 고려할 수 있으나, 이는 미국에서도 기존의 Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 인증과 중복 규제의 논란이 존재하는 제도로, 국내 LDT에 적용을 논의할 경우 동일한 논란을 피할 수 없다. 특히 SSA-CDx를 획득한 미국 Foundation Medicine사와 Guardant Health사에서 운영 중인 NGS 검사도 결국 타기관 LDT와 다르지 않은 염기서열 분석장비, 시약, 생물정보학적 분석 파이프라인을 사용한다는 점을 고려하면, 해당 제도가 특정 회사에서 정당하지 않은 진입장벽 확보 수단으로 활용될 위험성을 배제할 수 없다.

### 맺음말

미국의 동반진단 허가 사례 중 난소암 환자의 PARP inhibitor 사용 여부를 결정하는 Myriad사의 MyChoice CDx HRD (homologous recombination) 검사는 NGS 기반 검사이기는 하나, 단순한 변이 프로파일링 결과가 아닌 특정 조건을 만족하는 복제수 변이 개수를 기반으로 자체적인 척도를 개발한 검사이다. 신약과 동시에 개발되어 대규모 임상 시험을 통해 약제 효율성을 예측하는 컷오프 값이 도출되었고, 특허로 등록되었다. 해당 약제의 반응성은 다른 검사로는 신뢰성 있게 예측하기 어려우며, 다른 예측 알고리즘이 개발된 경우 MyChoice HRD 검사와의 동등성 시험을 거쳐야만 난소암 환자의 PARP inhibitor 사용에 활용될 수 있다. 이와 같이 학술적, 기술적으로 동반진단 본연의 의미에 맞는 가치를 갖는 검사의 경우 동반진단 허가를 통해 일종의 독점권이 부여되는 것에 대해 누구도 이의를 제시하지 않을 것이다. 그러나 과학적으로 정확도, 신뢰도 측면에서 타 검사법에 대해 우월하다고 볼 수 없고, 다른 여러 가지 검사법이 대체제로 활용될 수 있는 검사법에 대해 동반진단 허가를 먼저 획득했다는 이유만으로 독점적 권리가 주어지는 경우 공정성의 훼손은 물론, 허가 검사의 추가 검사를 위한 환자 치료 지연, 환자의 비용 부담 증가, 보험 재정의 부담으로 이어질 수 있는 점에 대해 충분히 고려되어야 한다.



이와 같은 배경에서 해외에 비해 다소 유연성 있게 적용되고 있는 국내 동반진단 제도 운영 현황을 무조건적으로 비판적으로 바라볼 필요는 없으며, 성급한 선진국 따라잡기를 추진하기에 앞서 미국, 일본에서 각각 추진되고 있는 broader labelling, drug-agnostic CDx 의 진행 방향에 대해서도 진행상황을 주시할 필요가 있다. 동반진단의 한 단면은 특정 검사법을 시판하는 업체에 일정 기간 독점권을 부여하는 것임을 염두에 두어야 하며, 허가 대상이 되는 검사가 그럴 만한 자격을 갖춘 검사인지에 대해 전문가 자문 의견을 구하는 과정이 충분히 선행되어야 할 것이다. 또한 이미 허가된 동반진단 검사의 동등성 시험에 대해서는 과도하게 높지 않은 기준을 적용하여, 과학적으로 대등한 성능을 갖춘 검사라면 어렵지 않게 환자 진료에 사용될 수 있는 길을 열어주어야 할 것이다. 국내 현황에 맞는 합리적인 운영을 통해 동반진단 허가 제도가 환자와 의료진, 산업계 모두에게 도움을 주는 제도가 되기를 희망한다.

#### [References]

1. Companion Diagnostics [<https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>]
2. Questions and answers on implementation of the medical devices and in vitro diagnostic medical devices Regulations ((EU) 2017/745 and (EU) 2017/746) [<https://www.ema.europa.eu/en/news/medical-devices-new-guidance-industry-notified-bodies>]
3. 동반진단의료기기의 국내외 규제 정책의 비교 연구 및 시사점 [<https://koreascience.or.kr/article/JAKO202514261207063.page>]
4. US Food and Drug Administration. "In vitro companion diagnostic devices. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff." Center for Devices and Radiological Health, editor (2014).
5. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [<https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-in-vitro-and-imaging-tools>]
6. Kim SM, Ryu GH, Choi Y-L. Comparative Study on the Current Global Regulatory Frameworks for Companion Diagnostic Medical Devices and the Domestic Regulatory System: Implications and Insights. *Journal of Bio-medical Engineering Research*. 2025;46(2):163-77
7. 김은경, et al. 차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널 검사 급여 후 사용 현황 및 관련 특성 분석. 2023.



# Selection of germline genetic testing panels in patients with cancer: ASCO guideline

## 장 우 리

인하의대

미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)가 발표한 「암 환자 대상 생식세포 유전자 검사 패널 선택 기준(Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline)」은 혈액암을 제외한 성인 고형암 환자에서 생식세포 다중 유전자 패널(multigene panels) 검사 활용에 대한 포괄적인 임상 지침을 제시합니다. ASCO 전문가 패널은 기존의 여러 임상 가이드라인과 합의문, 그리고 생식세포 및 체세포 유전자 검사에 관한 연구들을 체계적으로 검토하여 이를 바탕으로 본 권고안을 마련하였습니다.

암 환자에서 생식세포 유전자 검사는 암의 유전적 원인을 규명하고, 환자 및 가족의 암 발생 위험을 예측하며, PARP 억제제 등 특정 표적 항암 요법의 적응증을 결정하는 데 필수적입니다. 다중 유전자 패널 검사는 단일 유전자 검사보다 효율적이며, 환자의 병력이나 가족력이 둘 이상의 유전자 변이를 시사할 때 특히 유용합니다. 일반적인 다중 유전자 패널에는 *BRCA1/2*, 린치 증후군 유전자(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) 등 암 상대 위험도가 높은 유전자와, *ATM*, *CHEK2* 등 중간 위험도를 가진 유전자가 포함됩니다.

## I 본 가이드라인은 다음의 4가지 임상 질문에 대한 권고 사항을 제안하고 있습니다.

Q1. 생식세포 다중 유전자 패널 검사를 시행할 때 가족력 수집의 중요성 및 가족력에서 가장 중요한 요소는 무엇인가?

Q2. 생식세포 유전자 검사가 필요할 때, 언제, 어떤 방식으로 다중 유전자 패널 검사를 활용해야 하는가?

Q3. 특정 암 환자에서 생식세포 유전자 검사를 위해 일반적으로 권고되는 유전자는 무엇인가?

Q4. 종양 유전자 검사(예: 종양 유전체 프로파일링)를 받을 예정이거나 이미 받은 환자 중에서 어떤 환자들이 생식세포 유전자 검사를 받아야 하는가?

### Q1. Family history collection

가족력 수집은 유전자 검사 결과와 무관하게 고위험 환자를 식별하고, 병원성 변이를 가진 사람에서 맞춤형 선별 및 예방 전략을 결정하는 데 중요한 역할을 합니다. 예를 들어, *ATM* 또는 *BRCA* 병원성 변이가 있는 환자에게 췌장암 가족력이 있다면 췌장 선별 검사를 권고할 수 있으며, *CHEK2* 변이가 있는 여성에게 유방 자기공명영상(MRI) 선별 검사의 필요성을 결정할 수 있습니다. 모든 환자에서 1촌(형제, 자매, 부모, 자녀) 및 2촌(조부모, 이모, 삼촌, 손주, 조카, 이복형제) 친척의 암에 대한 병력과 과거력을 기록해야 합니다. 암 상세 정보는 확인된 각 암에 대한 원발암의 종류, 진단 시 연령, 다발성 암, 양측성 암 여부 등을 포함합니다. 추가적으로 유전성 암 유전자 검사를 받은 친척이 있는지, 그 결과는 어떠한지 확인하고 환자의 인종에 대한 정보도 수집합니다. 가능하다면 매년 가족력을 업데이트하는 것이 권장됩니다.

## Q2. Germinal multigene panel testing

다중 유전자 패널 검사를 고려할 때, 환자의 병력 및 가족력과 연관성이 제한적이거나 불분명한 유전자를 포함하는 패널 검사를 시행하는 것에 대한 잠재적 이점과 불이익을 반드시 평가해야 합니다. 광범위한 패널은 임상적으로 중요한 고침투율 또는 중등도 침투율 유전자에서 예상치 못한 병원성 변이를 발견함으로써, 환자가 인지하지 못하는 가족력을 보완하는 역할을 할 수 있습니다. *BRCA1/2* 및 린치 증후군 유전자(*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*)는 유병률이 높고 임상적 조치 가능성이 매우 높으므로, 생식세포 유전자 검사 시 암 종류와 관계없이 다중 유전자 패널에 포함되는 것이 합리적입니다. 그러나 환자의 병력 및 가족력과 무관한 유전자를 포함하는 광범위한 패널은 명확한 임상적 중요성이 없는 결과로 인하여 불필요한 환자 불안을 야기하고, 임상적 의의가 불분명한 변이(variants of uncertain significance, VUS)에 대한 오해석을 증가시켜 과잉 선별 검사 및 예방적 수술을 유발할 수 있습니다. 표 1은 환자의 병력에 근거하여 임상적으로 최소한으로 검사해야 할 유전자 목록을 제시하고 있습니다. 이 최소 목록을 넘어서는 광범위 패널의 사용은 반드시 잠재적 이익이 불이익보다 크다는 임상적 판단하에 신중하게 이루어져야 합니다.

표 1 Genes Recommended for Testing and Inclusion in Multigene Panels for Selected Cancers

Cancer Type and Specific Population	More Strongly Recommended (higher relative risk of cancer or highly actionable)	Less Strongly Recommended (moderate relative risk of cancer or potential impact for therapy/change in medical management)
Breast cancer	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>PALB2</i> <i>CDH1</i> , <sup>a</sup> <i>PTEN</i> , <sup>a</sup> <i>STK11</i> , <sup>a</sup> <i>TP53</i> <sup>a,c</sup>	<i>ATM</i> , <i>BARD1</i> , <i>CHEK2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> <i>NF1</i> <sup>a,b</sup>
Colorectal cancer	<i>APC</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MUTYH</i> , <sup>d</sup> <i>NTHL1</i> , <sup>d</sup> <i>PMS2</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLE</i> <i>BMPR1A</i> , <sup>a</sup> <i>SMAD4</i> , <sup>a</sup> <i>STK11</i> , <sup>a</sup> <i>TP53</i> <sup>a,c</sup>	<i>AXIN2</i> , <i>CHEK2</i> , <i>MBD4</i> <i>GREM1</i> , <sup>a</sup> <i>MSH3</i> , <sup>a</sup> <i>PTEN</i> , <sup>a</sup> <i>RNF43</i> <sup>a</sup>
Endometrial cancer	<i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> <i>PTEN</i> , <sup>a</sup> <i>STK11</i> <sup>a</sup>	NA
Gastric cancer	<i>APC</i> , <i>CTNNA1</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> <i>BMPR1A</i> , <sup>a</sup> <i>CDH1</i> , <sup>a</sup> <i>SMAD4</i> , <sup>a</sup> <i>STK11</i> <sup>a</sup>	NA
Gastrointestinal stromal tumors	<i>KIT</i> , <i>PDGFRA</i> If SDH-deficient or SDH-mutant tumor: <i>SDHA</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> If NF1-mutated tumor: <i>NF1</i>	If tumor is not SDH-deficient, SDH-mutated, or NF1-mutated: <i>NF1</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i>
Medullary thyroid carcinoma	<i>RET</i>	NA
Non-small cell lung cancer—if <i>EGFR</i> tumor pathogenic variant (such as p.T790M) found with no previous EGFR-TKI therapy	<i>EGFR</i> <i>STK11</i> <sup>a</sup>	<i>TP53</i> <sup>a,c</sup>
Adrenocortical tumors	<i>APC</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MEN1</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>TP53</i>	NA
Melanoma, cutaneous	<i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i>	<i>BAP1</i> , <i>MC1R</i> , <i>MITF</i> , <i>POT1</i> , <i>TERT</i> <i>PTEN</i> <sup>a</sup>
Melanoma, uveal	<i>BAP1</i>	NA
Ovarian cancer (epithelial)	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PALB2</i> , <i>PMS2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i>	<i>ATM</i>
Pancreatic adenocarcinoma	<i>ATM</i> , <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CDK4</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>EPCAM</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PALB2</i> , <i>PMS2</i> <i>STK11</i> , <sup>a</sup> <i>TP53</i> <sup>a,c</sup>	<i>APC</i>
Phaeochromocytomas and paragangliomas	<i>FH</i> , <i>MAX</i> , <i>RET</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>TMEM127</i> <i>NF1</i> <sup>a</sup> , <i>VHL</i> <sup>a</sup>	<i>EGLN1</i> , <i>EPAS1</i> , <i>KIF1B</i> , <i>MET</i> , <i>SDHAF2</i>
Prostate cancer	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>EPCAM</i> , <i>HOXB13</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i>	<i>ATM</i> , <i>CHEK2</i> , <i>PALB2</i>
Renal cell carcinoma	<i>BAP1</i> , <i>FH</i> , <i>FLCN</i> , <i>MET</i> , <i>SDHA</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> <i>PTEN</i> <sup>a</sup> , <i>VHL</i> <sup>a</sup>	<i>TSC1</i> <sup>a</sup> , <i>TSC2</i> <sup>a</sup>
Sarcoma (soft tissue or osteosarcoma)	<i>TP53</i> <sup>a,c</sup>	<i>NF1</i> <sup>a</sup> , <i>RB1</i> <sup>a</sup>

### Q3. Genes to be included in multigene panels

본 가이드라인은 평생 암 위험을 중등도 이상으로 증가시키는 유전자, 또는 생식세포 변이 발견 시 명확한 임상적 조치가 가능한 유전자를 중심으로 암 유형별 유전자 검사 권장 목록을 제시하고 있습니다.

더 강력하게 권장되는 유전자(more strongly recommended genes)는 해당 암에 대하여 상대적 위험이 매우 높거나(4배 이상), 위험은 낮더라도 예방적 수술 등의 조치 가능성이 매우 높은 유전자입니다. 이 유전자들은 해당 암 환자 또는 가족력이 있는 모든 환자에서 검사해야 합니다. 반면, 덜 강력하게 권장되는 유전자(less strongly recommended genes)는 중등도의 상대적 위험(4배 미만)을 갖거나 임상적 조치 가능성이 상대적으로 낮은 유전자들입니다. 이 유전자들은 의사와 환자의 선택에 따라 다중 유전자 패널 검사 포함 여부를 결정할 수 있습니다.

### Q4. Germline testing in association with somatic genetic tumor testing

본 가이드라인은 체세포 종양 검사 결과를 바탕으로 생식세포 유전자 검사 시행 여부를 결정하는 접근 방식에 대한 권고안을 제시합니다. 본 가이드라인 발표 이전에 유럽종양학회 정밀의학 워킹그룹(European Society for Medical Oncology Precision Medicine Working Group, ESMO PMWG)에서 체세포 종양 검사 결과를 바탕으로 생식세포 유전자 검사를 진행할지 여부를 결정하는 네 가지 접근 방식(A. Permissive, B. Intermediate-permissive, C. Intermediate-conservative; D. Conservative approaches)을 발표한 바 있습니다. ASCO는 이 지침을 바탕으로 하여 A와 B를 혼합한 하이브리드 접근 방식을 채택했습니다. 종양 유전자 검사에서 표 2에 명시된 유전자에서 병원성 변이가 확인되면, 환자의 기존 생식세포 유전자 검사 기준 충족 여부와 관계없이 생식세포 유전자 검사를 시행하도록 권고합니다. 단, 일부 유전자(*APC*, *PTEN*, *RB1*, *TP53*)는 연령 제한이 적용되어 30세 미만의 환자에서만 검사를 권장합니다. 아울러, 좀 더 보수적인 접근을 원하는 경우 선택 가능한 추가 기준과 관련 종양 유형을 표 2와 표 3을 통해 제시하였습니다.

**표 2** Genes for Which Pathogenic Variants Identified via Tumor Testing Should Prompt Germline Genetic Testing

Population	Genes to Be Tested
All patients with tumor pathogenic variants in these genes should be offered germline testing	<i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>BRIP1</i> , <i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>MUTYH</i> , <sup>a</sup> <i>PALB2</i> , <i>PMS2</i> , <i>RAD51C</i> , <i>RAD51D</i> , <i>RET</i> , <i>SDHAF2</i> , <i>SDHB</i> , <i>SDHC</i> , <i>SDHD</i> , <i>TMEM127</i> , <i>TSC2</i> , <i>VHL</i> <sup>b</sup> Test only if patient <30 years of age: <i>APC</i> , <i>PTEN</i> , <i>RB1</i> , <i>TP53</i> <sup>c</sup>
Any patient with tumor pathogenic variants in these genes may also be offered germline testing However, if a conservative testing approach is preferred, testing for these genes may be limited to patients who meet the criteria in Table 3	<i>ATM</i> , <i>BAP1</i> , <i>BARD1</i> , <i>CHEK2</i> , <sup>d</sup> <i>DICER1</i> , <i>FH</i> , <i>FLCN</i> , <i>NF1</i> , <i>POLD1</i> , <i>POLE</i> , <i>SDHA</i> Test only if patient <30 years of age: <i>CDKN2A</i> , <i>SMARCA4</i> Do not test if a conservative testing approach is preferred: <i>PTCH1</i> , <i>SMAD3</i> , <sup>e</sup> <i>SMARCB1</i> , <i>SUFU</i>



표 3 Tumors Relevant to Each Gene If a Conservative Testing Approach Is Preferred

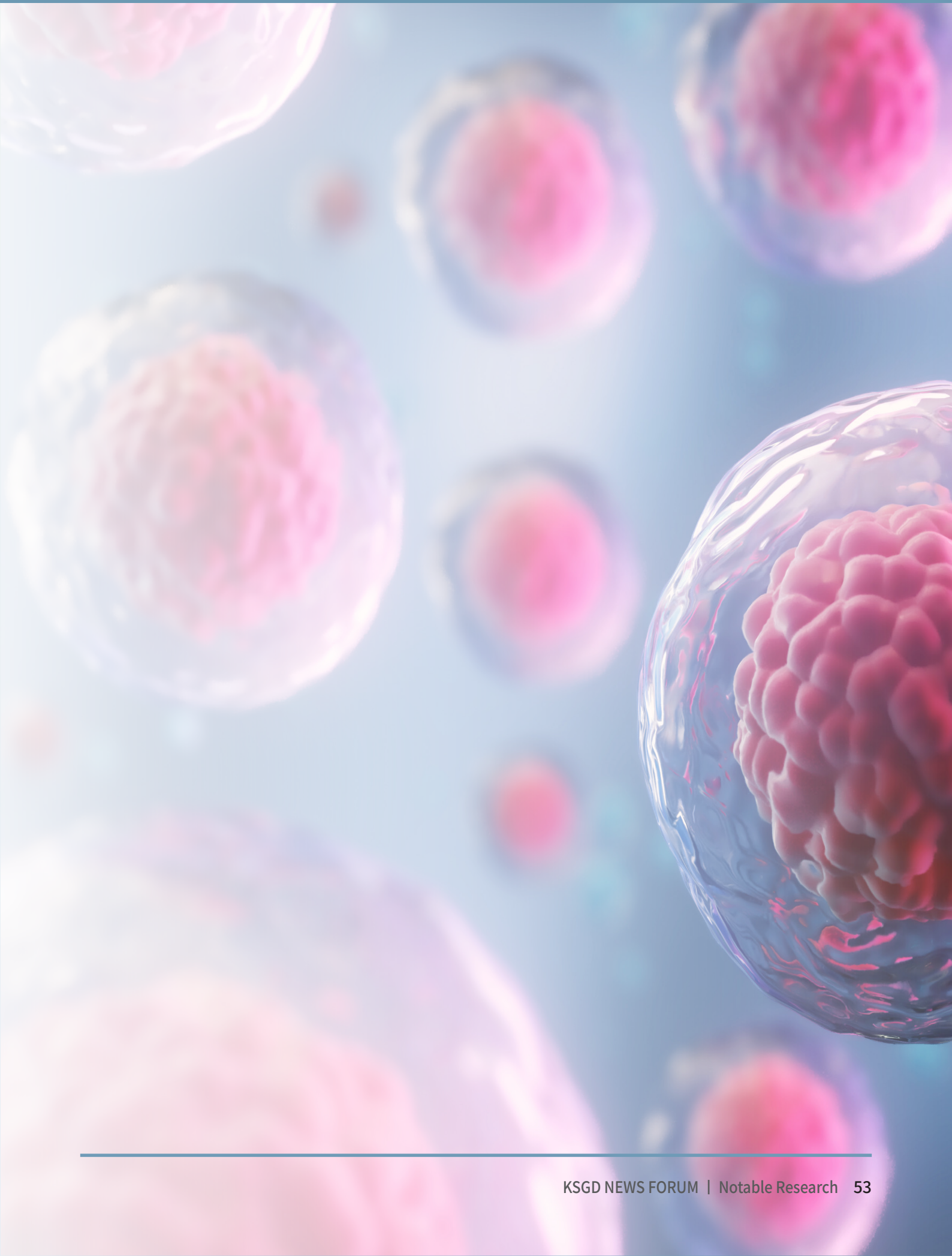
Gene	Relevant Tumors (ie, only test if a pathogenic or likely pathogenic variant is found in these cancers)
ATM	Breast cancer, gastric cancer, epithelial ovarian cancer, pancreatic adenocarcinoma, or prostate cancer
BAP1	Melanoma, renal cell carcinoma, malignant mesothelioma
BARD1	Breast cancer
CDKN2A	Melanoma or pancreatic adenocarcinoma
CHEK2	Breast cancer, colon cancer, prostate cancer, thyroid cancer CHEK2 c.1100del testing should occur regardless of tumor type
DICER1	Pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, embryonal rhabdomyosarcoma, ovarian Sertoli-Leydig cell tumors, ovarian sarcoma, neuroblastoma, thyroid cancer
FH	Paraganglioma, pheochromocytoma, or renal cell carcinoma
FLCN	Renal cell carcinoma
NF1	Breast cancer, GIST, paraganglioma, pheochromocytoma
POLD1	Colorectal cancer
POLE	Colorectal cancer
SDHA	GIST, PPGL, renal cell carcinoma
SMARCA4	SCCOHT and malignant rhabdoid tumors (malignant rhabdoid tumors)

변이 대립 유전자 빈도(variant allele frequency, VAF) 자체만으로는 생식세포 유래 변이 여부를 확정하거나 배제하기에 충분하지 않습니다. 일반적으로 종양 유전자 검사에서 확인된 변이의 VAF가 30% 미만일 경우 생식세포 유래일 가능성은 낮다고 보지만, 반드시 종양의 순도나 검사의 기술적 요인 등을 종합적으로 고려해야 합니다. 창시자 돌연변이(founder mutations)는 대다수가 생식세포 유래이므로, 환자의 인종 또는 종양 종류와 관계없이 반드시 생식세포 유전자 검사로 확인해야 합니다. 또한 이전 연구들에서 종양 유전자 검사가 생식세포 병원성 변이를 약 8-10% 놓치는 것으로 보고되었기 때문에, 종양 유전자 검사만으로는 생식세포 변이를 완전히 배제할 수 없습니다. 따라서 병력 및 가족력 기준에 따라 생식세포 검사 대상인 환자는 종양 유전자 검사 결과가 음성이거나 불확실하더라도 반드시 생식세포 유전자 검사를 받을 것을 권고합니다.

암 환자에서 생식세포 유전자 검사의 필요성이 증대되고 있으나, 여전히 검사가 필요한 환자에게 충분하게 시행되지 못하는 실정입니다. 이 ASCO 가이드라인은 유전성 암 증후군의 효율적인 진단 및 관리 전략 확립에 기여할 것으로 기대됩니다.

[References]  
Tung N, Ricker C, Messersmith H, Balmaña J, Domchek S, Stoffel EM, Almhanna K, Arun B, Chavarri-Guerra Y, Cohen SA, Cragun D, Crew KD, Hall MJ, Idos G, Lopez G, Pal T, Pirzadeh-Miller S, Pritchard C, Rana HQ, Swami U, Vidal GA. Selection of Germline Genetic Testing Panels in Patients With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2024 Jul 20;42(21):2599-2615. doi: 10.1200/JCO.24.00662. Epub 2024 May 17. PMID: 38759122.





# GENE 心

## 학회 20주년, 빛나는 청춘을 기념하며



대한진단유전학회가 창립 20주년을 맞아 역사관을 개설하고 20년사를 발간했다. 20년사에는 2006년 소수의 회원으로 출발한 학회가 진단유전학 분야와 함께 성장해온 발자취가 담겨 있다. 20주년 기념 영상과 20년사는 학회 홈페이지 역사관에서 회원 누구나 열람할 수 있다.

Source: [https://kskd.org/forum/07\\_02.php](https://kskd.org/forum/07_02.php)

From: 간행위원회

## KSGD & AMP affiliation



대한진단유전학회는 2025년 미국 분자병리학회(AMP)와의 공식 제휴를 통해 국제적 학술 네트워크 구축의 바탕을 마련하였다. 이번 협력을 이끈 김지은 국제이사는 앞으로 이러한 협력을 바탕으로 학회가 국제 무대에서 더욱 성장하고 새로운 역사를 만들어가기를 기대한다고 밝혔다.

Source: <https://www.amp.org/membership/amp-around-the-globe/>

From: 간행위원회

# GENE 心 에서는 회원분들의 응모를 받습니다.



뉴스포럼의 새로운 코너 **GENE 心** 에서는  
진단유전 관련 이미지를 게재합니다.  
진단유전과 관련된 흥미롭거나,  
유익한 이미지를 게재하고  
현재 유전분야의 동향 및 단면을 제시하고,  
기록으로 남기고자 합니다.







## GENE 心 코너에서는

대한진단유전학회 회원분들의 응모를 받습니다.  
진단유전 관련 사진 또는 이미지와 출처,  
간략한 설명을 보내주시면,  
선정되신분께는 소정의 상품권이 지급됩니다.  
사진과 이미지의 주제와 형식은 자유이고,  
단순히 재미있는 이미지도 환영하므로,  
많은 관심과 참여를 부탁드립니다.



### | 제출 사항

- ① 진단유전 관련 사진 또는 이미지
- ② 간략한 제목 및 설명
- ③ 출처
- ④ 보내주신 분 소속과 성함

### | 보내주실 곳

ksgd.office@gmail.com



## Q 최신 보험 정보

항목	제목	세부내용	비고	고시
사람유전자 분자유전자 검사-나583 비유전성 유전자 검사	나583다(1) IDH1 Gene 검사의 급여기준	나583다(1) 비유전성 유전자검사-염기서열 분석-염기서열반응 2회 [IDH1 Gene]는 신경 교종 진단 및 예후 예측을 목적으로 하거나, 급성 골수성 백혈병 예후 예측 및 약제 선택을 목적으로 한 경우에 요양급여를 인정함	(제·개정 사유) 나583다(1) IDH1 Gene 급여기준 신설	보건복지부 고시 제2025 - 194호 (2025년 12월 1일부터 시행)







## P 플래티넘 PLATINUM



- 대표제품 cobas 5800/6800/8800 system, AVENIO Edge system, navify Mutation Profiler
- 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 체외진단시스템, 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 선두기업이다. 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 와 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, 피확대 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.kr](http://www.roche-diagnostics.co.kr)에서 확인할 수 있다.

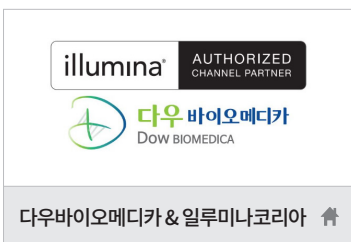


- 대표제품 진단/병리 검사
- 회사소개 1983년 국내 최초 검사 전문기관으로 설립된 SCL(재단법인 서울의과학연구소)은 체계적인 정도관리시스템과 혁신적인 검사 프로세스 도입을 통해 세계적 수준의 검사기관으로 자리매김했다. 1992년 PCR 분석법 개발 및 24시간 노스톱 검사시스템 도입을 비롯해 1998년 국내 최초로 세계적 정도관리기관인 CAP(College of American Pathologists)로부터 인증을 획득한 후 현재까지 검사의 질 향상을 위해 지속적인 노력을 이어왔다. 특히 아시아 최대 자동화 시스템을 비롯해 SCL은 자동화운영·진단혈액·분자진단·진단면역·특수분석 등 12개 검사부서에서 400여 종의 최신 장비를 통해 4,000여 개 검사 항목을 시행할 수 있는 체계적인 검사시스템을 구축했다. 뿐만 아니라 SCL은 검사실과는 별도로 기술혁신센터, 의료기기임상시험센터 등 연구파트를 구축해 연구기술력 역량 강화를 위해 힘써왔다. 전문의를 포함한 전문 연구인력을 대거 포진시켜 신규 검사법 개발은 물론, 임상시험지원, 인체유래물은행에 이르기까지 SCL 연구기술력 향상에 주력하고 있다. SCL은 국내뿐만 아니라 오랜 기간 쌓아온 연구·분석 역량을 바탕으로 해외 의료기관과 공조체계를 구축하여 감염병 확산 방지에도 기여하고 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 120,000명의 직원들과 함께 연 매출 \$380억 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 At Illumina, our goal is to apply innovative technologies to the analysis of genetic variation and function, making studies possible that were not even imaginable just a few years ago. It is mission critical for us to deliver innovative, flexible, and scalable solutions to meet the needs of our customers. As a global company that places high value on collaborative interactions, rapid delivery of solutions, and providing the highest level of quality, we strive to meet this challenge. Illumina innovative sequencing and array technologies are fueling groundbreaking advancements in life science research, translational and consumer genomics, and molecular diagnostics.



- 대표제품 NGS System & Library Prep Solutions
- 회사소개 엑스퍼젠(주)는 2022년도에 설립한 생명과학 기자재 판매 회사로, 다년간 생명공학 연구 장비 및 시약 공급 지원의 노하우를 바탕으로 보다 혁신적인 솔루션과 제품들을 발굴하여 공급하고자 합니다. 엑스퍼젠은 Jumpcode Genomics, Element Biosciences, Watchmaker Genomics의 공식 대리점입니다.

S

실버 SILVER

Dxome

디엑숨

- 대표제품 체외진단의료기기(NGS)
- 회사소개 (주)디엑숨은 암과 감염성 질환 검사를 위한 분자 진단 제품을 개발 및 제조하는 회사입니다. 주요 관심사는 NGS (Next Generation Sequencing) 분석을 기반으로 한 암 진단 제품을 개발하는 것입니다. 분자 검사에 독자적인 구성 요소를 도입하여 맞춤형, 모니터링 및 조기진단 분야에서 견고한 제품 포트폴리오를 구축하고 있습니다. 궁극적으로는 임상 환경에서 사용하기에 적합한 최고 수준의 제품을 개발하고, 암의 개인 맞춤형 치료를 가능하게 하기 위한 정보를 임상에게 제공하는 것을 목표로 합니다.

Lynparza<sup>®</sup>  
olaparib

한국아스트라제네카&amp;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.

B

브론즈 BRONZE

NGeneBio

엔젠바이오

- 대표제품 BRCAAccuTest<sup>™</sup>PLUS / HEMEAccuTest<sup>™</sup> / ONCOAccuPanel<sup>™</sup> / HLAAccuTest<sup>™</sup> / NGeneAnalySys<sup>™</sup>
- 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 분야에서 가시적인 성과를 창출하며 기술 및 사업 확장을 지속하고 있습니다.

GC지놈

GC지놈

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



# Welcome to a new space in NGS with SBX<sup>1</sup>

SBX technology utilizes a proprietary biochemical conversion process to expand and encode the sequence of a DNA template into a surrogate polymer, called an **Xpandomer**. These molecules are then passed through a high-density complementary metal oxide semiconductor (CMOS)-based sensor module with millions of biological pores, enabling accurate sequencing of hundreds of millions of bases per second.



## A new space to set the pace: faster time to data

- Ultra-rapid **real-time sequencing** and **greater control over run times**
- **Higher rates of data generation enabled** by a novel circuit design and sensor array with a high density of microwells
- **High accuracy single-molecule sequencing** with improved signal-to-noise ratios on a massively parallel scale



**Ultra-rapid** sequencing leading to staggering rates of data generation



**Scalable** throughput with CMOS-based sensor module for analyzing a wide range of batch sizes – minimizing penalties of reduced batches



**Flexible-read** sequencing supporting a broad range of applications

The SBX technology is in development and not commercially available.  
The content of this material reflects current study results or design goals.

1. Wang, Y., Zhao, Y., Bollas, A. et al. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications. Nat Biotechnol 39, 1348–1365 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41587-021-01108-x>

2. Average coverage and concordant duplex base call quality score, F1 metrics assessed over the GIAB high-confidence region, data on file

MC-KR-01861



**Harness the power of space with ultra-rapid, scalable, and flexible-read sequencing for all your sequencing needs**

This is just the beginning. Sign up to the Kakao Channel to stay current on the latest SBX updates in Korea

# Sharpen your focus with Ion Torrent next-generation sequencing solutions

Unlike other next-generation sequencing (NGS) approaches, Ion Torrent™ NGS solutions enable the speed, scalability, and precision you need to spend more time finding answers and less time looking for them.

Whether you want to leverage the full breadth of our application portfolio or need to get up and running quickly with minimal training and resources, we have an NGS system that fits your needs.

## Ion Torrent NGS systems

### Genexus System

Specimen to report in as little as a single day with a hands-off, automated workflow\*



The Ion Torrent™ Genexus™ System\*\* is the first turnkey NGS solution that automates the specimen-to-report workflow and delivers results in as little as a single day with just two user touchpoints.\*

### Ion GeneStudio S5 System

Scalable, targeted NGS to support small and large projects



The Ion GeneStudio™ S5 System combined with the Ion Chef™ System is a scalable, targeted NGS workhorse with wide application breadth and throughput capability, and the ultimate in customization flexibility.

## Ordering information

Product	Cat. No.
Genexus Integrated Sequencer	A45727
Genexus Purification System	A48148
Ion GeneStudio S5 System	A38194
Ion GeneStudio S5 Plus System	A38195
Ion GeneStudio S5 Prime System	A38196
Ion Chef System	4484177

\* Specimen-to-report workflow will be available after the Ion Torrent™ Genexus™ Purification System is released for sale in 2021.

\*\* The Genexus System comprises the Ion Torrent™ Genexus™ Integrated Sequencer and the Genexus Purification System.

Find out more at [thermofisher.com/iontorrent](https://thermofisher.com/iontorrent)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

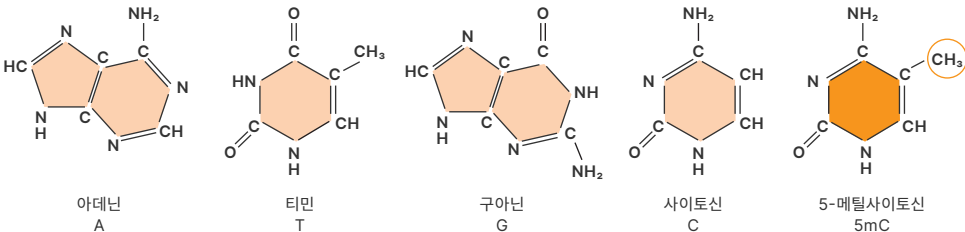
For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved. All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified. COL016919 0821

# One assay. Dual insights.

뛰어난 정확도, 간편성 및 확장성을 기반으로 종합적인 유전자 발현 데이터를 얻어보세요. Illumina 5-base solution은 기존의 DNA 메틸화 분석과는 근본적으로 다른 접근 방식을 제시합니다. 새로운 chemistry, 최적화된 알고리즘 그리고 간소화된 워크플로우로 단 하나의 리드아웃을 가지고 유전체와 후성유전체를 동시에 연구할 수 있습니다.

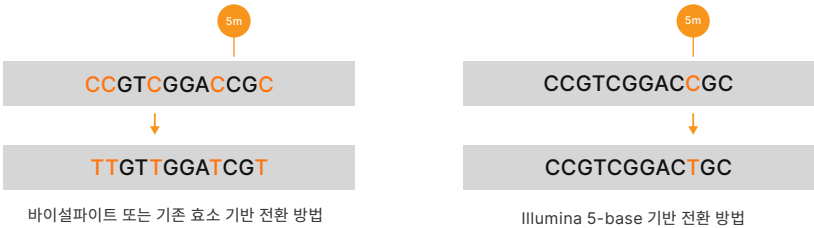
## 하나의 assay로 유전자 변이 데이터와 메틸화 데이터 제공

DNA는 본질적으로 멀티오믹스 정보를 제공하며, 그중에서 변형된 염기는 후성유전적 정보를 담고 있습니다. Illumina 5-base solution은 5-메틸사이토신(5mC)과 변형되지 않은 A, T, G 및 C 염기를 검출하여 멀티오믹스 통찰력을 제시합니다.



## 바로 5mC을 T로 전환하는 새로운 chemistry

가장 일반적인 DNA 메틸화 검출 방법은 바이셀파이트나 효소를 기반으로 메틸화되지 않은 C를 T로 전환하는 것입니다. 이러한 방법은 뉴클레오타이드 다양성을 낮추어 리드의 정렬을 어렵게 할 수 있습니다. 또한 바이셀파이트 처리는 DNA를 손상시킬 수 있어 데이터 갭을 초래할 수 있습니다. Illumina 5-base chemistry는 간단하게 단 한 단계를 통해 5mC을 바로 T로 전환하며, DNA 손상 없이 라이브러리 복잡성을 유지해 줍니다.



## 다른 메틸화 검출 방법 대비 Illumina 5-base solution의 장점

지표	바이셀파이트	기존 효소 기반	Illumina 5-base
DNA 손상 확률	높음 X	중간 X	낮음 ✓
뉴클레오타이드 다양성	낮음 X	낮음 X	높음 ✓
워크플로우 복잡성	높음 X	높음 X	낮음 ✓
메틸화 검출 정확도	높음 ✓	높음 ✓	높음 ✓
변이 검출 정확도	낮음 X	낮음 X	높음 ✓

✓ 장점      X 단점

높은 효율성



### 간소한 멀티오믹스 워크플로우

- 단 한 단계를 통해 간편하게 5mC을 T로 전환
- 하루 안에 손쉽게 라이브러리 준비 가능\*

\* 전장 유전체 시퀀싱 워크플로우에 해당



### 모든 리드의 효과적인 활용

- 높은 커버리지 균일성을 갖춘 결합된 메틸롬 및 유전체 정보 제공
- 높은 매핑 효율성으로 최대 시퀀싱 아웃풋 확보



### 간편해진 데이터 해석 절차

- Illumina Connected Multiomics를 통한 편리하고 명확한 시각화 및 분석 기능
- DRAGEN™ Secondary Analysis를 통한 정확도 높은 유전체 및 후성유전체 동시 주석 기능





# Beyond NGS: All-in-One Platform.

NGS와 Multiomics, 하나의 장비로 완성하다.

## Performance Mode (NGS)

NGS 시퀀싱이 필요할 때는,  
최고의 비용 효율성과 퀄리티

 900Gb Output

 Q50 Quality with UltraQ™



## Discovery Mode (Multiomics)

생물학적 맥락이 필요할 때는,  
세포 이미징과 RNA&Protein을 동시에

 Single Cell & Multiomics

 RNA & Protein 동시 분석

연구 목적에 맞추어 완벽하게 변신하는 AVITI24™로  
NGS 데이터 퀄리티와 함께 Multiomics 시대를 가장 먼저 경험해보세요.



FOR RESEARCH USE ONLY

Element Biosciences 공식 대리점 엑스퍼젠(주)  
02-2658-8082 | info@xpertgen.com | www.xpertgen.com

 Element  
Biosciences

Distributed by  
XpertGen



## Revolutionizing Cancer Care With **Next-Generation Sequencing**

Unlock the potential of liquid biopsy with DxLiquid – groundbreaking solution that utilizes circulating tumor DNA (ctDNA) to provide unparalleled insights into tumor genomics. Our NGS-based solution provides clinicians with the data needed to personalize cancer treatment and monitor disease progression in real-time. By identifying key genomic alterations across multiple cancer types, DxLiquid drives improved patient outcomes through more tailored and informed decision-making.



CNV



SNP & InDel



Fusion



MSI



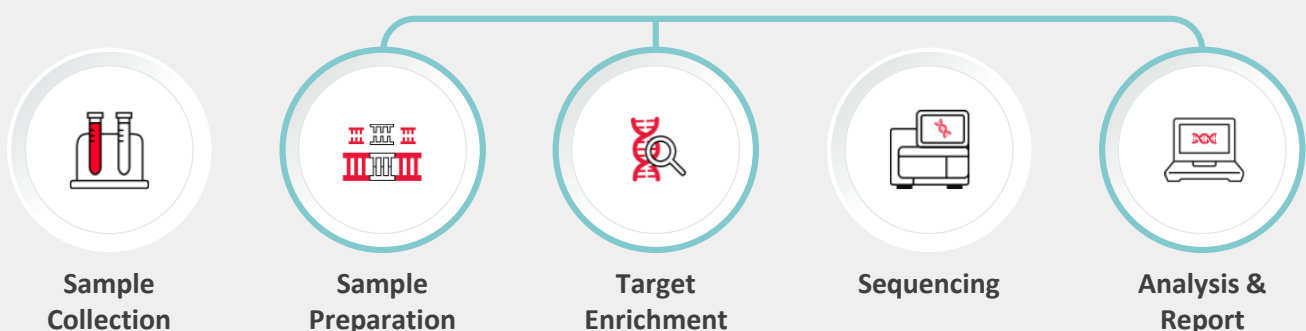
TMB

Product	Number of Genes
<b>Single-Cancer Panels</b>	
Breast	49
Colon	41
Esophagus	27
Kidney	16
Lung	47
Lymphoma	116
MRD30	30
Ovarian	9
Pancreatobiliary	41
Prostate	18
<b>Multi-Cancer Panels</b>	
Pan100	105
TMB500	540

\*Genes may be updated. All DxLiquid products are available in 24 or 96 tests per kit. For more details or inquiries regarding custom panels, please contact [sales@dxome.com](mailto:sales@dxome.com).

## Streamlining Non-Invasive Testing **Optimized Workflow**

### Dxome Solution





**대한진단유전학회**  
Korean Society for Genetic Diagnostics