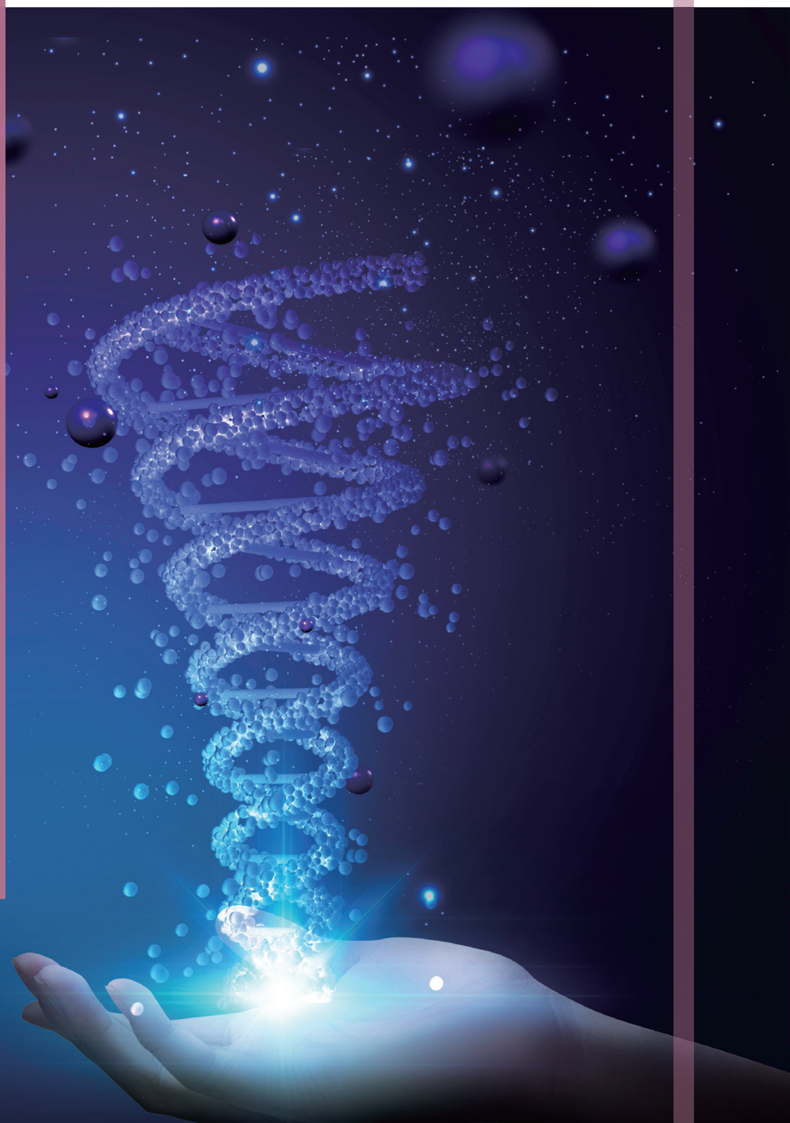
Korean Society for Genetic Diagnostics

KSGD News Forum

Vol.12

December 2020

ksgd.org | 발행인 전창호 | 간행이사 고대현 | 간행위원 박혜원 김영은 서수현 | 편집 Hicomp Int.



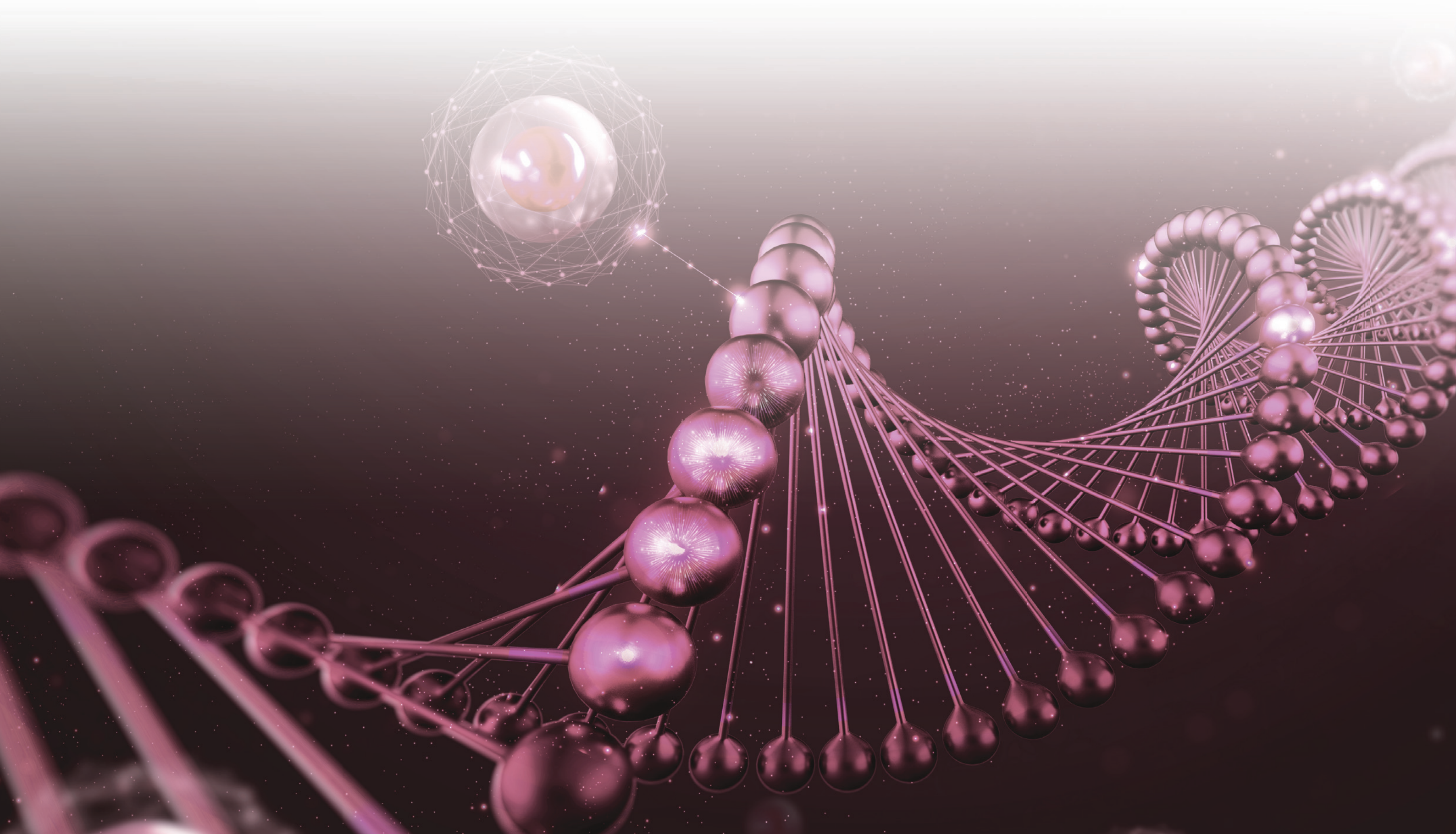
대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics

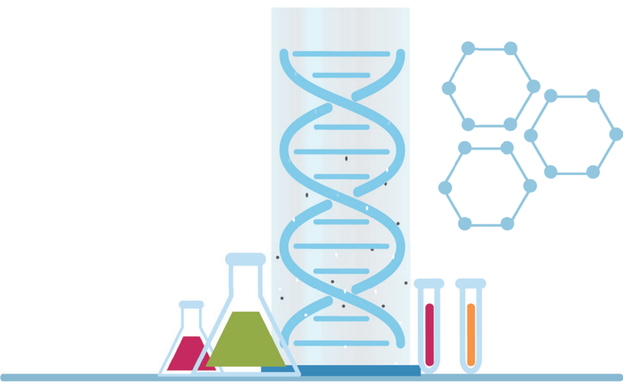
CRISPR/Cas9 유전자 가위를 활용한 유전성 희귀질환의 치료제 개발

최병옥

삼성서울병원 신경과

2020년 노벨화학상은 유전자가위 편집기술을 연구한 여성 과학자 2명에게 돌아갔다. 스웨덴 왕립과학원 노벨위원회는 CRISPR/Cas9 유전자가위 기법을 개발한 에마뉘엘 샤르팡티에와 제니퍼 A. 다우드나를 노벨화학상 수상자로 선정하면서 "유전자가위 기술은 생명과학에 혁명적인 영향을 미쳤고, 유전질환 치료의 꿈을 실현할 수 있게 되었다"고 평가했다. 앞으로 30년내에 유전자 돌연변이를 가진 유전성 희귀질환의 완치까지도 가능한 시대가 된 것이다. 유전자가위 활용은 특히 유전질환에 있어서는 매우 유효한 치료법으로 간주된다. 한국은 유전체 교정 기술 개발의 측면에서는 세계적인 선두 수준을 유지하여 왔으나, 유전체 교정 치료제의 임상적 개발은 해외에 비해 수년 이상 뒤쳐져 있다.





유전자가위는 세포의 유전체상 타겟 서열만 정확하게 절단하는 분자 도구로 유전체교정의 핵심기술이다. 2000년대 중반 1세대 유전자가위인 zinc finger nuclease (ZFN)가 개발된 이래 지난 몇 년간의 지속적인 혁신을 통해 2세대 유전자가위인 TAL effector nuclease (TALEN)을 거쳐 현재는 3세대 유전자가위인 CRISPR/Cas9 및 4세대 프라임 에디팅(prime editing)까지 새로운 유전자가위 편집기술이 개발되었다. 유전체교정 기술은 기초 분자생물학 기술이지만, 해외에서는 산업체의 주도하에 빠르게 임상적용 기술로 개발되고 있다.

유전체교정 기술은 유전질환 원인 유전자의 돌연변이를 고치는 방식의 전통적인 유전자치료 만이 아니라 유전자의 발현을 제거하거나 조절하는 등 다양한 형태의 치료 접근법이 가능하므로, 다양한 유전적 원인을 보유한 샤르코-마리-투스병(Charcot-Marie-Tooth disease, 이하 CMT로 약함)에서는 다양한 방식의 유전자가위 치료가 가능하다. CMT는 인구 2500명중 1명에서 발생하여 전세계 약 300만명의 환자가 있고 이중 가장 흔하게 발생하는 CMT1A 형은 전체의 약 40%로 전세계 약 120만명 이상이 있을 것으로 추정된다. CMT1A는 *PMP22* 유전자의 중복 돌연변이에 의하여 발생한다. 따라서 CMT1A는 *PMP22* 유전자의 중복에 의해 일어나는 보편적인 돌연변이 형태가 존재하므로 유전자가위 치료제를 개발하는데 효용성이 높은 질환이라고 할 수 있다. 유전성 희귀질환의 경우 특정 병인 유전자가 발견되더라도 질환을 일으키는 돌연변이 및 그 발병기작이 다양하여 환자 맞춤형의 유전자가위 치료제 개발이 어렵기 때문이다. 동일한 유전자라도 돌연변이가 다를 경우, 각 변이별 유전자가위 치료제는 개별로 전임상 및 임상시험 등의 개발과정을 거쳐야 하므로, 치료제 개발의 노력에 비해 성공적인 모델로 성장하기 어렵다.

CMT1A는 출생 이후 수초화가 진행되는 동안 지속적인 말초신경 수초화의 결함으로 발생하는 것으로 알려져 있다. CMT1A의 마우스 실험은 C22 마우스를 많이 사용하는데 이는 인간의 *PMP22* 유전자를 삽입하여 만든 모델로 인간 환자에서의 질병 특성을 마우스에서도 비슷하게 나타내고 있기 때문이다. 특히 유전자가위를 사용할 경우에는 인간 *PMP22* 유전자가 있으므로 마우스가 아닌 인간 *PMP22* 유전자를 타겟 하는 유전자가위 실험에서는 특히 유용하다고 할 수 있다. 말초신경의 수초화는 사람에서는 대개 생후 1세에서 5세 사이에 이루어지고 마우스에서는 생후 9일에서 18일 사이에 이루어진다. 그래서 말초신경의 수초화가 이루어지기 전의 유전자가위의 효능을 보기 위해서는 생후 6일된 마우스를 사용하는 것이 좋고 말초신경의 수초화가 이루어진 이후의 마우스에서 효능을 평가하기 위해서는 생후 21일 이후 마우스를 대개 사용하게 된다. 그래서 본 실험에서는 생후 6일된 C22 마우스와 생후 21일된 마우스에서 제작된 유전자가위의 효능을 평가하는 실험을 각각 진행하였다. C22 마우스의 다리에 있

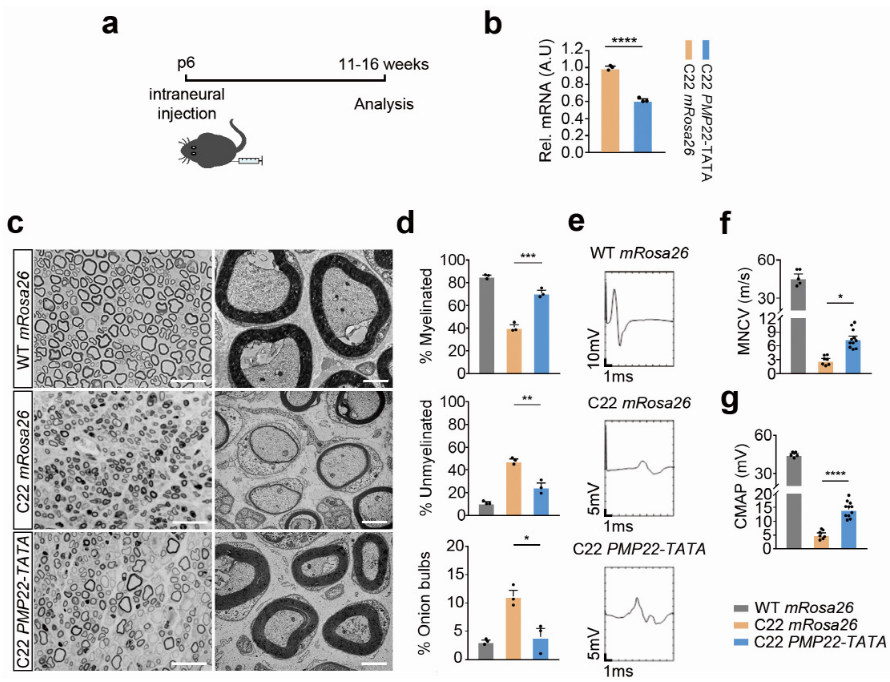


그림1. 생후6일된 C22마우스에 유전자가위를 주사한 실험 결과.
말초신경조직, 신경전도검사에서 모두 호전되었음을 보여주었다.

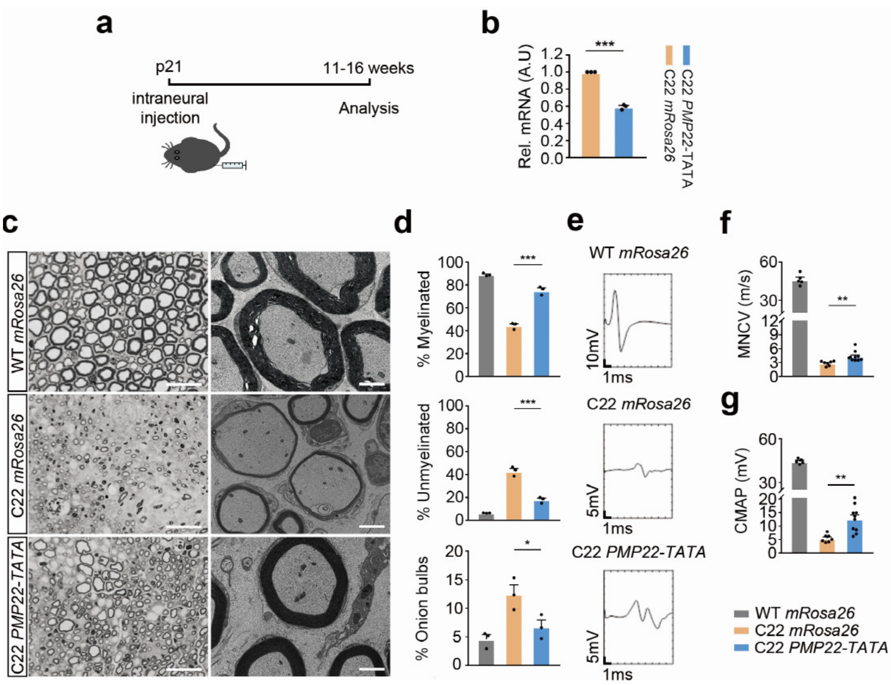


그림2. 생후21일된 C22마우스에 유전자가위를 주사한 실험 결과.
생후 6일에 주사한 경우와 유사한 결과를 보여주었다.

는 좌골 말초신경으로 직접 주사하는 신경내 직접 주사법을 사용하여 *PMP22*-TATA RNP를 전달하였다. 전달방법에는 바이러스를 사용하는 것과 바이러스를 사용하지 않는 비 바이러스 전달법이 있는데 이번 실험에서는 부작용이 현저하게 적은 비 바이러스 방법을 사용하였다.

그 결과 놀랍게도 생후 6일과 21일에 시행된 마우스 실험의 결과는 유사하게 효과가 있는 것으로 밝혀졌다 (그림 1, 2). 그러므로 CRISPR/Cas9 처리가 *PMP22*를 과발현하는 슈반세포의 수초화 결함을 완화하고 CMT1A 마우스 모델에서 CMT1A 신경병증의 행동, 전기 생리학적 및 병리학적 특징을 개선할 가능성이 있음을 입증할 수 있었다. *PMP22* 중복은 CMT1A에서 말초신경병증의 유전적 원인으로 결정되며, 수초화 슈반세포에서 *PMP22* mRNA 수준을 감소시키는 것은 매력적이고 직접적인 치료 방법이 됨을 입증하였다. 사람에서는 대개 10세에서 20세 경에 CMT1A 질병이 발병함을 고려할 때, 이 실험에 사용된 CMT1A 마우스는 적어도 성인 초기에도 치료 효과를 보임을 입증하였다.

출생 후 초기에 유전자가위 편집을 한 경우 신경조직의 형태 분석, 행동 테스트 및 신경전도 연구를 통해 평가된 PMP22 프로모터 표적 CRISPR/Cas9의 TATA-box의 치료 효능을 찾을 수 있다는 것이다. 그런데 6일과 21일 모두에서 유효하기는 하였지만 6 일째에 주사한 것이 좀 더 나은 경향을 보였다. 그러므로 CRISPR/Cas9 요법에 대한 치료적 접근은 조기진단 후 조기치료를 받은 환자에게 더 적절할 수 있다는 것을 알 수 있었다. CRISPR/Cas9에 의해 *PMP22*의 TATA-box를 표적화하는 것이 개발 후기 단계에서도 치료 효과가 있는지 여부를 테스트하기 위해서는 보다 많은 연구 결과가 필요하며, 이는 치료를 위한 시간을 결정하는 데 도움이 될 것이다. *PMP22*를 하향 조절하기 위해, 우리는 TATA-box가 mRNA 번역 효율을 조절하는 것으로 나타났기 때문에 *PMP22* 프로모터의 TATA-box를 표적화하여 유전자가위 치료를 하였다. CRISPR/Cas9 처리를 표적으로 하는 *PMP22*-TATA는 검증된 *PMP22* 프로모터의 TATA-box의 효율적이고 특이적인 편집 결과를 보여주었다.

유전체교정 기술은 21세기 생명 과학 분야에서 가장 주목받는 기술이며, 현재 지속적인 유전체교정 기반 기술의 개발이 빠르게 이루어지고 있고, 동시에 현재의 기술 수준으로 접근 가능한 인간 질병에 대한 치료적 적용 방식을 개발하고 임상시험으로 증명하기 위한 노력이 활발하게 이루어지고 있다. 유전체교정 기술의 질병 치료 응용의 가치는 최근 활발히 발표되고 있는 주요 학술지의 연구 결과만이 아니라 관련 제약기업의 높은 관심에서도 확인할 수 있다. 유전자가위를 이용하는 유전체 교정 치료제 임상시험이 미국 및 유럽에서 시작되었으며, 선진국에서는 3세대 CRISPR/Cas9 유전자가위 기술의 유전체 교정 치료로 임상에 진입하고 있다. 차세대 유전자 치료 기술인 유전자가위 치료제 개발 분야의 세계적인 경쟁력을 확보하기 위해서는 현재 기술 수준으로 접근 가능한 적합한 질병을 선택하고, 적용 가능한 치료 전략의 수립 및 임상적으로 사용할 수 있는 형태의 유전자가위 전달체를 확보하는 등의 현실적인 개발 전략과 함께 FDA와의 원활한 소통을 통해 명확한 IND 승인 가이드라인을 확보하는 것이 필요하다고 할 수 있다.

산전 산후 검사로 사용되는 고해상도 염색체 마이크로어레이 검사 [CytoScan™ Optima, 750K & CytoScan™ Dx Assay]

써모 피셔 사이언티픽

마이크로어레이법(microarray)은 target으로 하는 sequence와 상보적인 sequence의 프로브를 고밀도로 집적시켜 놓아 동시에 수많은 target에 대한 정보를 도출할 수 있는 genetic analysis 기법입니다.

1) 산전 염색체 마이크로어레이 검사 (Prenatal testing)

산모의 양수 또는 태반 검체를 채취하여 태아의 염색체 이상을 확진하는 검사입니다. 대표적인 확진검사인 양수검사(핵형검사)보다 더 적은 검체를 더 높은 해상도로 검사하여 더 다양한 염색체 이상을 보고 할 수 있습니다. 최근 기존 양수 검사와 달리 임산부의 혈액만 채취하면 검사가 가능한 장점 및 주요 염색체 질환을 검사하는 선별검사로 비침습 산전 검사인 NIPT(Non-Invasive Prenatal Test)검사가 시행되고 있습니다. 그러나 NIPT가 감지할 수 없는 mosaic trisomy 또는 microdeletion이 CMA검사에서 가능하다는 연구결과들이 있습니다.[1] 또한 염색체 마이크로어레이 검사는 핵형검사(Karyotyping)나 형광제자리부합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH)에 의해 검출된 모든 이상을 검출 할 수 있었고, 핵형검사에서 정상이었던 검체의 6%에서 관련 CNV를 밝혀내기도 했습니다.[2]

CytoScan™ 750K Array

2) 산후 염색체 마이크로어레이 검사 (Postnatal testing)

2019년 염색체검사(나 600)에서 염색체 마이크로어레이 검사(고해상도)의 급여 기준이 신설되어, 환자의 혈장 검체로부터 추출된 게놈 DNA를 사용하여 고해상도 염색체 마이크로어레이 검사를 시행할 시 다음과 같은 적응증이 있는 경우에는 급여적용이 됩니다.[3]

1) **정신지체** (Mental retardation/Intellectual disability)

2) **발달장애** (Developmental disorders)

3) **자폐** (Autism)

4) **다발성 선천성 기형** (Multiple Congenital malformations)

이에 적합한 제품인 CytoScan Dx Assay 제품을 안내 드립니다.[4]

수허 17-580호

수인 17-4657 호

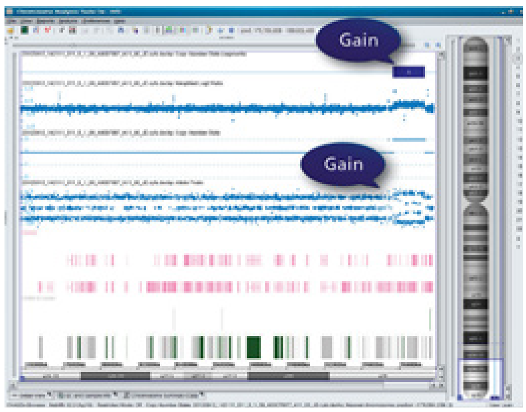
CytoScan Dx Assay는 획득한 게놈 DNA로 마이크로어레이법(microarray)을 이용하여 발달지연, 지적장애, 선천성 기형 또는 이형특징과 관련된 복제수 변이(copy number variations, CNV)를 출생 후에 정성하는 체외진단용 의료기기(허가번호: 수허 17-580호) 입니다.

이와 함께 운용되는 GCS3000 Dx instrument는 검사 과정 중 절반의 단계(hybridization, staining, washing, scanning)를 자동화하여 검사 결과의 정확도를 높이는 건 물론이고 검사에 소요되는 인력 및 시간을 최소화할 수 있습니다. 더불어 염색체 정밀 진단에 특화된 소프트웨어가 탑재되어 있고, OMIM 등 유전자 관련 데이터베이스와 연동되어 검사 결과를 해석하기가 용이합니다.[5]

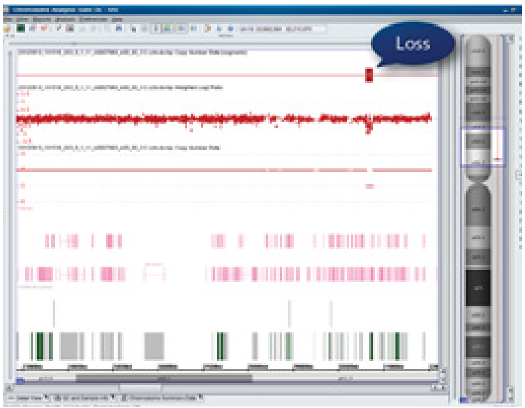
DNA 복제수를 판별하는데 사용되는 세포유전학적 마이크로어레이(CMA)는 발달 지연 및 지적 장애(DD/ID), 또는 다수의 선천성 기형을 가진 경우 환자의 산후 평가를 위한 제1차 진단 도구로 현재 널리 권장되는 유용한 도구입니다. 이러한 진단기법은 이미 American Academy of Neurology (AAN), the American College of Medical Genetics (ACMG), and the International Collaboration for Clinical Genomics (ICCG/ISCA) 에서 권장되며 환자의 유전적 원인을 확인하는데 있어서 도움이 되는 유전체 진단 검사로서 FDA의 승인을 받은 검사 기법입니다.[6-9]

CytoScan Dx assay는 기존에 사용하던 핵형분석 방법보다 더 진보된 방식으로 높은 해상도에서 게놈 전체의 복제수를 판별하고 단 한 번의 분석으로 기존의 FISH 분석보다 더욱 포괄적인 유전자 분석이 가능합니다.[10] 유전적 영역과 비유전적 영역에서 약 2,696,550 개의 기능성 마커가 포함되어 있고, 유전자 복제수(Copy Number) 및 단일염기다형성(SNP) 프로브를 모두 제공함으로써, 유전자 복제수 변이(CNV) 검출을 도와주는 정보를 제공할 뿐만 아니라 동시에 단일염기다형성(SNP) 패턴으로 대립 유전자의 불균형 문제를 식별할 수 있습니다. 선별된 195만 개의 고유한 비-다형성 마커(non-polymorphic markers)들은 RefSeq 유전자, OMIM 유전자 및 지각된 세포 유전 관련 영역에 중점을 두었을 뿐만 아니라 전체 게놈 커버리지를 제공하도록 선택되었습니다. 고밀도의 프로브들은 다수의 인접 마커를 기반으로 하여 복제수 변이 이형접합성 상실 (Loss of Heterozygosity, LOH)를 분석하는 데에 있어서 해석의 정확도를 향상 시킵니다.
[CytoScan Dx 결과 분석 예시] [11]

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



Case #1: Previously missed clinically relevant aberrations can now be identified



Case #2: The power of high resolution detects small aberrations

Case #3: SNP probes are informative for copy-neutral aberrations such as LOH

[참고문헌]

1. S. Korostelev, et al. Association of non-invasive prenatal testing and chromosomal microarray analysis for prenatal diagnostics.
   Gynecological Endocrinology 30(Issue sup1): 13-16 (2014)
2. Ronald J. Wapner, et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis.
   N Engl J Med 367:2175-2184 (2012)
3. 보건 복지부 고시 제2019-166호 (행위)
4. CytoScan Dx Assay Package Insert
5. GeneChip® System(GCS) 3000Dx SYSTEM
6. Michelson D. J., et al. Evidence report: genetic and metabolic testing on children with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 77(17):1629–1635 (2011).
7. Miller D. T., et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. American Journal of Human Genetics 86(5):749–764 (2010).
8. Manning M., Hudgins L. Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Genetics in Medicine 12(11):742–745 (2010).
9. FDA K130313
10. Plaza-Pinto, I. et al. A non-syndromic intellectual disability associated with a de novo microdeletion at 7q and 18p, microduplication at XP, and 18q partial trisomy detected using chromosomal microarray analysis approach. Mol Cytogenet. 10.1186/1755-8166-7-44. eCollection 2014.
11. CytoScan Dx Assay clinical trials.

CytoScan Dx Assay 사용자 경험

서을주
서울아산병원

염색체마이크로어레이검사(chromosomal microarray analysis, CMA)는 2010년 전문가 그룹에 의하여 발달지연, 정신지체, 자폐스펙트럼장애, 다발성 기형을 가진 환자에서 가장 처음(first-tier) 시행할 수 있는 진단검사로 권장되었고 플랫폼은 최소한 400 kb 이상의 CNV를 검출할 수 있어야 한다는 가이드라인이 제시되었다. College of American Pathologists (CAP)의 proficiency testing에서는 300 kb 이상의 CNV를 보고하도록 하고 있다.

염색체마이크로어레이검사에 이용되는 플랫폼은 array comparative genomic hybridization (array CGH) 기반과 SNP 기반의 2가지가 있다. CytoScan Dx Assay (ThermoFisher Scientific)은 SNP 기반으로서 750,000개의 SNP 마커와 1.9 million non-polymorphic 마커로 총 2.69 million 마커를 포함하며 25 kb 이상의 copy-number loss와 50 kb 이상의 copy-number gain을 검출하도록 고안되어 있다. CytoScan Dx Assay는 상기 환자의 진단 목적으로 최초로 FDA 승인을 받았고 국내 식품의약품안전처의 승인도 획득하였다.

2019년 7월 보건복지부 고시에 의해 염색체마이크로어레이검사, 고해상도의 검사항목이 신설되면서 요양급여 적용기준 및 세부사항이 발령되었다.

서울아산병원에서는 2019년 9월 CytoScan Dx Assay의 염색체마이크로어레이검사를 개설하였고 1년 이상 검사를 진행해 오면서 검사과정과 정도관리의 중요성, 진단적 유용성, 아쉽게 느낀 부분을 기술해보고자 한다.

CytoScan Dx Assay의 CMA 검사는 genomic DNA 준비, 제한효소처리, adapter ligation, PCR 및 purification과 정량, fragmentation, labeling, hybridization, wash, 스캐닝까지 4일에 걸쳐 수행되고 각 단계마다 30분 내지 2시간씩의 수작업이 필요하며 높은 수준의 숙련도를 요구한다. 검사과정의 정도관리로서 DNA quality와 정량, PCR 증폭 크기 확인과 purification 정량, fragmentation 크기 확인이 매우 중요하여, 반드시 각 단계를 점검하면서 검사를 진행해야 한다. 또한 스캐닝 후 데이터 QC metrics (MAPD, SNPQC) 점검에서 기준을 통과해야만 신뢰성있는 데이터로 간주하고 CNV 분석과 해석을 진행할 수 있다. 본 검사실의 경험으로는 스캐닝 전의 단계별 정도관리에서 문제가 없었다면 높은 quality의 QC metrics를 얻을 수 있었다. CytoScan Dx Assay는 검사의 난이도가 높고 단계별 QC 점검이 까다롭지만, CNV 검출의 성능면에서는 검사 도입시 검증평가 뿐만 아니라 정기적으로 시행하는 재현성평가에서 우수한 결과를 보였다.

데이터 분석은 함께 제공되는 Chromosome Analysis Suite Dx (ChAS Dx) Software를 이용하고, 유전자정보 제공 및 다른 DB와 연계가 편리한 면은 있지만, 환자에서 검출된 CNV 각각을 가이드라인에 따라 분류하고 해석하는데 시간이 많이 소요된다. 현재까지 서울아산병원에서 시행한 CMA 검사의 분석 통계를 보면, 환자당 평균 12.8개의 CNV를 가지고 있고 copy-number loss가 8.1개, copy-number gain이 4.8개였는데, loss와 gain의 검출 기준이 각각

25 kb, 50 kb 이상이므로 copy-number loss 가 더 많았던 것으로 판단된다. CNV 분류상 pathogenic/likely pathogenic CNV의 빈도는 28.1%이었고 VUS (variants of uncertain significance)는 11.4%이었다. CAP 보고 기준인 300 kb보다 작은 pathogenic CNV가 2건(98 kb loss, 65 kb loss) 있었고, 각각 KBG syndrome과 Rubinstein-Taybi syndrome으로 진단되었다. SNP 기반의 CMA에서 큰 장점인 absence of heterozygosity (AOH) 또는 uniparental disomy (UPD)의 검출에 있어서는 5 예에서 Prader-Willi syndrome 등 임상적으로 중요한 질환이 확인되었다.

Pathogenic/likely pathogenic CNV를 가진 환자들의 35%는 염색체검사에서 염색체 이상이 인지되었지만 많은 경우에서는 CMA 결과를 참고해야만 핵형을 정확히 파악할 수 있었으며 특히 염색체 전좌를 가진 보인자인 부모로부터 유래된 경우가 많았다.

CytoScan Dx Assay에서 검사과정상 어려운 점은 난이도가 높은 hands-on 작업이 많은 것으로, 이를 해결할 수 있는 자동화 시스템이 필요할 것으로 보인다. ChAS Dx Software의 데이터 분석에서는 ISCN 2016 명명법의 추가, 동시 분석 가능 건수와 분석 속도의 개선, 다양한 보고서 출력양식 지원, 데이터베이스로서의 기능, 2020 ACMG/ClinGen 해석 가이드라인의 적용 등 여러 기능들이 추가되면 CNV 해석과 결과보고 과정에 도움이 될 것이다.

High-resolution의 CytoScan Dx Assay는 수십 kb의 pathogenic CNV 검출을 포함하여 높은 진단율을 보였고, 중요한 AOH 및 UPD도 검출할 수 있어 임상적으로 유용한 CMA 검사법으로 생각된다.

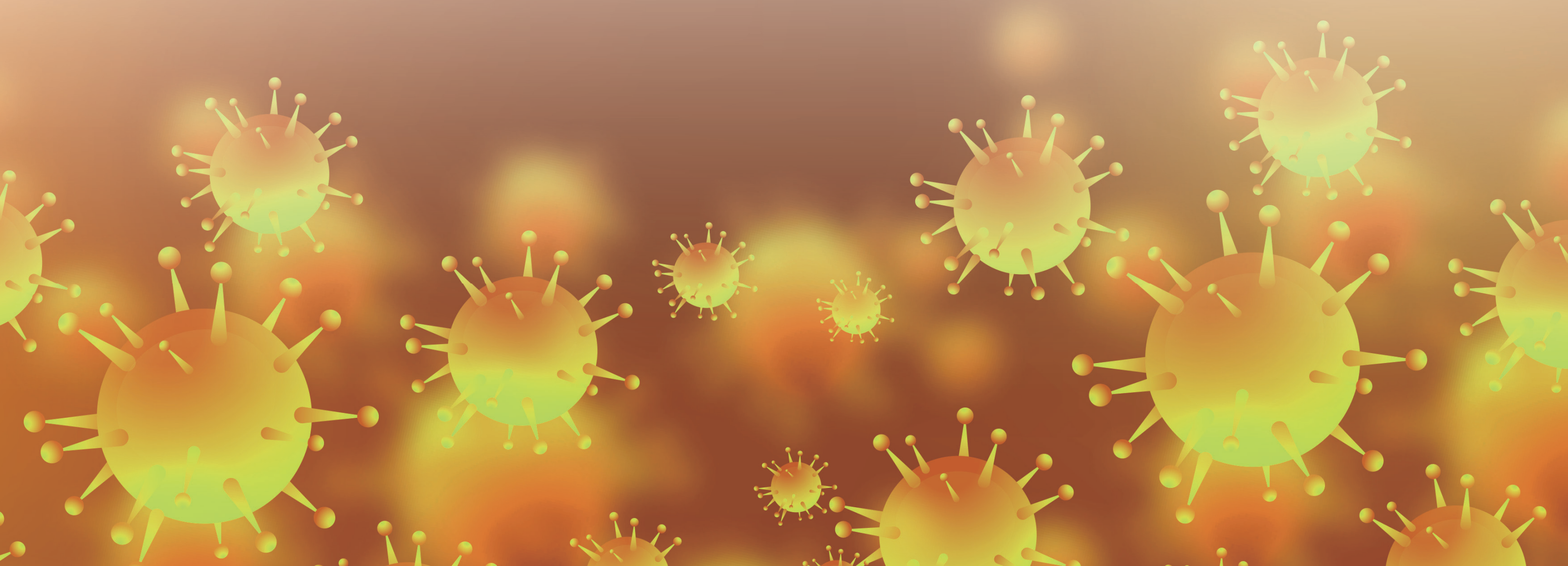

CytoScan Dx Assay
mental retardation
developmental disability
Autism spectrum
deformitas multiplex

Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure

김영은
한양대학교병원 진단검사의학과

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2)가 2019년 중국의 우한에서 발견된 이후 전세계는 코로나바이러스감염증-19 (코로나19, Covid-19) 팬데믹을 겪고 있습니다. [1] 유럽의 이탈리아와 스페인에서는 2020년 2월부터 감염이 고조되기 시작하면서 팬데믹 초기에 심각한 영향을 받았고, 2020년 6월 15일까지 61,507명이 사망했습니다. 코로나19는 다양한 질환 경과를 보이는데, 감염된 환자 대부분은 무증상이거나 가벼운 증상만 나타납니다. 하지만 acute respiratory distress syndrome과 양쪽 폐를 침범하는 interstitial pneumonia에 의한 severe respiratory failure가 나타나는 경우 사망에 이를 수 있으며, 조기에 더 오랜 기간 mechanical ventilation이 필요합니다.

호흡부전을 유발하는 심각한 코로나19의 병인은 명확하게 밝혀지지 않았으나, 주로 고령과 남성에서 높은 사망률이 보고되고 있습니다. 고혈압, 당뇨, 비만과 관련된 심혈관 질환 역시 연관성이 보고되고 있으나 아직까지 어떤 임상적 위험 요소가 어느 정도의 기여를 하는지는 모릅니다. 이에, 연구자들은 코로나19의 발병에 연관된 유전인자를 확인하기 위해 genomewide association analysis (GWAS)를 시행하였습니다.

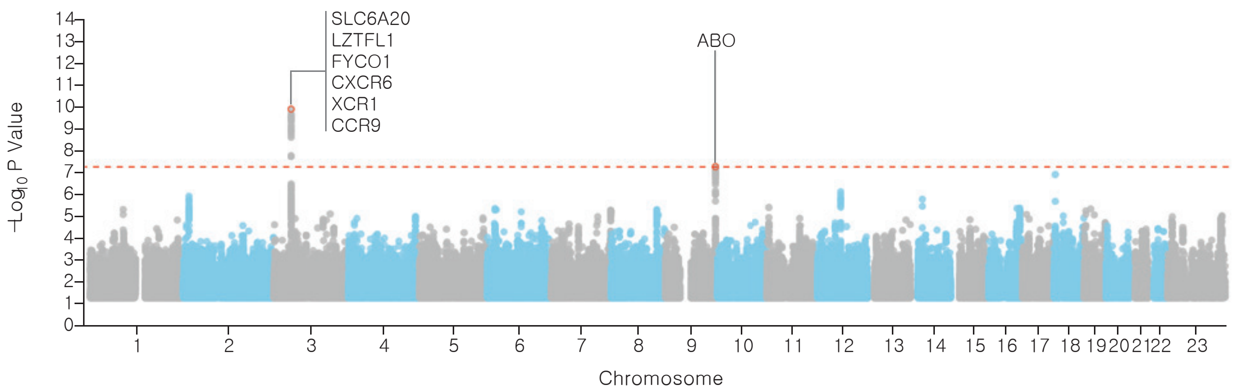


이 연구는 유럽에서 SARS-CoV-2 판데믹이 발생한 이탈리아와 스페인의 7개 병원에 입원했던 코로나 19 환자로, 그 중 호흡부전과 같은 심각한 수준의 질환 경과를 보인 1980명을 대상으로 하였습니다. 이들은 모두 PCR 검사로 확진되었으며, 입원 기간 동안 산소 공급이나 mechanical ventilation 처치를 필요로 하는 호흡 부전을 보인 환자들입니다. 대조군으로는 총 2381명을 모집하였으며, 998명은 무작위로 선택된 blood donor (이탈리아, 밀라노), 396명은 건강한 자원자와 소화기 센터를 방문한 외래 환자 (이탈리아), 987명은 건강한 blood donor (스페인)이었습니다.

Chemagic 360 (PerkinElmer)를 이용하여 DNA를 추출하였으며, Global Screening Array (GSA), version 2.0 (Illumina)를 이용하여 genotype을 시행하였고, 여기에 포함된 712,189개의 변이를 이용하여 quality control을 시행하였습니다. Single nucleotide polymorphism (SNP) imputation은 Trans-Omics for Precision Mecidine (TOPMed) program (freeze 5)로 만든 194,512 haplotypes을 이용하였으며 genome build GRCh38을 사용하였습니다.

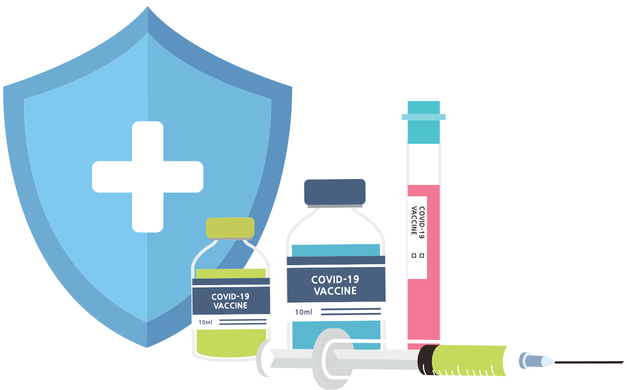
Quality control과 outliers를 제외한 다음 이탈리아에서는 835명의 환자의 1255명의 대조군이, 스페인에서는 775명의 환자의 950명의 대조군이 최종 분석에 포함되었습니다. 연구진은 총 8,582,968 single nucleotide polymorphism (SNP)를 분석하였으며 두 개의 환자-대조군 패널에서 메타 분석을 시행하였습니다.

분석 결과 3p21.31에 위치한 rs11385942과 9q34.2에 위치한 rs657152가 genomewide level에서 확연한 연관성($P<5x10^{-8}$)을 보였습니다(odds ratio, 1.77; 95% confidence interval [CI], 1.48 to 2.11; $P=1.15\times10^{-10}$; and odds ratio, 1.32; 95% CI, 1.20 to 1.47; $P=4.95\times10^{-8}$, respectively) [Fig 1].



[Fig 1] GWAS Summary (Manhattan) Plot of the Meta-analysis Association Statistics Highlighting Two Susceptibility Loci with Genomewide Significance for Severe Covid-19 with Respiratory Failure

이 중 3p21.31에는 *SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1* 유전자가 있습니다. Risk allele인 rs11385942는 *CXCR6*유전자의 expression을 감소시키고, *SLC6A20*유전자의 expression을 증가시키며, *LZTFL1* 유전자는 인간의 폐세포에 강하게 발현하는 것으로 알려져 있습니다. 산소 공급만 받은 환자군보다 mechanical ventilation을 받은 환자군에서 해당 allele이 더 자주 관찰되었습니다 (odds ratio, 1.70; 95% CI, 1.27 to 2.26; $P = 3.30\times10^{-4}$). 또한 homozygous rs11385942 risk allele을 가진 19명의 환자들은 heterozygous나 해당 allele을 가지지 않은 환자군에 비해 더 어린 경향을 보였습니다(median age, 59 years [interquartile range, 49 to 68] vs. 66 years [interquartile range, 56 to 75]; P=0.005).



연관성이 보인 9q34.2 위치는 ABO좌와 일치합니다. 연구 대상자 간 비교에서 A 혈액형 그룹이 다른 혈액형 그룹에 비해 위험도가 더 높게 나타났으며(odds ratio, 1.45; 95% CI, 1.20 to 1.75; $P=1.48\times10^{-4}$), O 혈액형 그룹은 다른 그룹에 비해 위험도가 낮은 것으로 분석되었습니다(odds ratio, 0.65; 95% CI, 0.53 to 0.79; $P=1.06\times10^{-5}$). 산소공급만 받은 환자군과 mechanical ventilation을 받은 환자 군 간의 ABO 혈액형 분포에 차이는 없었습니다.

Table 1.Overview of Patients Included in the Final Analysis.*

Characteristic	Italian Hospitals			Spanish Hospitals			
	A (N=503)	B (N=140)	C (N=192)	A (N=45)	B (N=228)	C (N=201)	D (N=301)
Median age (IQR) — yr	64 (54–76)	67 (57–75)	66 (56–74)	69 (59–75)	65 (56–72)	69 (60–79)	67 (57–75)
Female sex — no. (%)	159 (32)	39 (28)	51 (27)	13 (29)	78 (34)	50 (25)	124 (41)
Respiratory support — no. (%)							
Supplemental oxygen only	0	70 (50)	67 (35)	7 (16)	105 (46)	106 (53)	255 (85)
Noninvasive ventilation	399 (79)	25 (18)	89 (46)	6 (13)	7 (3)	16 (8)	0
Ventilator	104 (21)	45 (32)	33 (17)	31 (69)	116 (51)	77 (38)	46 (15)
ECMO	0	0	3 (2)	1 (2)	0	2 (1)	0
Hypertension — no./total no. (%)	166/503 (33)	71/140 (51)	109/192 (57)	26/45 (58)	113/228 (50)	112/199 (56)	114/301 (38)
Coronary artery disease — no./total no. (%)	21/503 (4)	25/140 (18)	25/192 (13)	4/45 (9)	14/228 (6)	35/199 (18)	15/301 (5)
Diabetes — no./total no. (%)	63/503 (13)	18/140 (13)	34/192 (18)	10/45 (22)	50/228 (22)	57/199 (29)	65/301 (22)

[Table 1] Susceptibility Loci Associated with Severe Covid-19 with Respiratory Failure.

염색체 3p21.31에 있는 유전자 중 *SLC6A20* 유전자는 sodium-imino acid (proline) transporter (SIT1)를 코딩하는 유전자로 SARS-CoV-2 세포 표면 수용체인 angiotensin-converting enzyme 2와 상호작용합니다. 이 위치는 chemokine 수용체인 chemokine receptor 9 (CCR9)과 C-X-C motif chemokine receptor 6 (CXCR6)를 코딩하는 유전자들 역시 포함하고 있습니다. 특히 CXCR6는 lung-resident memory CD8 T cells의 특이적인 위치를 조절함으로써 인플루엔자 바이러스를 포함한 호흡기 병원체에 대응하는 면역체계를 유지하는데 중요한 역할을 합니다.

ABO 혈액형과 코로나19와의 연관성은 이전에도 보고된 바 있었으며, 해당 연구를 통해 O형이 다른 혈액형에 비해 코로나19의 위험이 낮다는 사실이 재차 확인되었습니다. ABO 혈액형의 생물학적 기전은 protein-linked N-glycan에 대한 항체를 중화하는 ABO 혈액형 자체의 역할일 가능성도 있고 혹은 von Willebrand factor의 안정화와 같은 다른 요인이 관여할 가능성도 있습니다.

결론적으로, 해당 연구는 3p21.31 위치의 유전자들이 코로나19 환자에서 호흡부전 유발과 연관된 유전적 인자로 작용한다는 것을 밝혔으며, ABO 혈액형이 관련되어 있을 가능성을 시사합니다. 향후 이러한 요소들이 임상적인 위험도 예측에 미치는 유용성과 코로나19의 병인을 이해하기 위해 더 많은 연구가 필요합니다.

[참고문헌]

[1] Zhu N et al, A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020;382:727-33.

[2] Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020;383(16):1522-1534.

최신 보험정보

항 목	제 목	세부인정사항 표1 1) (p21)	고 시 / 비 고
누658 핵산증폭	코로나바이러스감염증-19 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 취합검사의 급여 기준	1. 코로나바이러스감염증-19 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 취합검사는 코로나19 관련 임상증상이 없는 신규 입원(입원예정) 환자의 감염여부를 판단하기 위해 식품의약품안전처장이 긴급사용을 승인한 검사 시약을 사용한 경우에 한해 인정하며 세부 기준은 다음과 같음 - 다 음 - 가. 급여대상 상급종합병원, 종합병원, 병원(요양병원, 정신의료기관은 제외)에 신규로 입원(입원예정 포함)하는 코로나19 관련 임상증상이 없는 환자에게 선별목적으로 취합검사를 실시한 경우「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 50% 적용함 나. 수가산정방법 상기도 검체로 실시한 경우에 한하여, 검사단계에 따라 표와 같이 수가를 적용하며, 신종 감염병 관리의 목적으로 청구코드는 한시적으로 기재함 다. 산정횟수 급여대상에 해당하는 경우 상기 수가산정방법에 따라 단계별로 1회 산정 라. 상기 다. 에도 불구하고 상급종합병원, 종합병원, 병원(요양병원, 정신의료기관은 제외) 에 입원한 환자에게 산정횟수를 초과하여 취합검사를 실시한 경우는 전액 본인부담으로 함 마. 기타 상기 급여대상 중 허가병상이 150병상 미만인 병원은 취합검사가 어려운 경우 코로나바이러스감염증-19[실시간역전사중합효소연쇄반응법]확진검사(청구코드 D6584, 세부코드(04)) 1회 실시를 인정하며 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따른 본인부담률을 50% 적용함 2. 동 검사를 요양급여로 실시할 수 있는 기관은 질병관리본부 예규 「감염병 체외진단용 의료기기 긴급사용에 관한 규정」에 따라 지정을 받은 요양기관으로 함	보건복지부 고시 제2020-205호 (2020년 9월 21일 시행) **비 고** (유효기간) 코로나바이러스감염증-19[실시간역전사중합효소연쇄반응법]취합검사의 급여기준은 별도 안내시까지 한시적으로 적용한다.

항 목	제 목	세부인정사항		고 시
사람유전자 분자유전검사 - 나580 유전성 유전자 검사	유전성 유전자검사 항목별 유전자 종류 *SBF1 Gene* 검사의 급여기준	다. 염기서열분석 (3) 20회 초과 40회 이하 (86) *SBF1 Gene* ((별첨) 세부 기준 참조)	나580다(3) 유전성 유전자검사 염기서열분석 20회 초과 40회 이하 [*SBF1 Gene*]는 샤르코마리투스병(CMT, Charcot-Marie-Tooth disease)이 의심되는 환자를 대상으로 다음 중 어느 하나에 해당하여 시행 시, 1회 요양급여를 인정함. - 다 음 - 가. *GJB1 Gene, MFN2 Gene, MPZ Gene, PMP22 Gene* 4종의 유전성 유전자검사 모두에서 음성으로 확인된 경우 나. 신경생리검사에서 탈수초성 변화가 있으면서, *SBF1 Gene* 유전자 돌연변이 가족력이 확인된 경우	보건복지부 고시 제 2020 - 220호 (2020년 10월 1일 시행)
사람유전자 분자유전검사 - 나583 비유전성 유전자 검사	비유전성 유전자 검사 항목별 유전자 종류	나. 중합효소연쇄반응-확장 (1) 중합효소연쇄반응 - 교잡반응 (32) *KMT2A-AFF1 Fusion Gene*		보건복지부 고시 제 2020 - 135호 (2020년 7월 1일 시행)

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누591 핵산증폭	나. 정성그룹2 신설	(08) Gardnerella vaginalis [실시간중합효소연쇄반응법] (09) Mycoplasma genitalium [실시간중합효소연쇄반응법] (10) Mycoplasma hominis [실시간중합효소연쇄반응법 (11) Neisseria gonorrhoeae [실시간중합효소연쇄반응법]	보건복지부 고시 제 2020-243호 (2020년 11월 1일 시행)
누623 핵산증폭	(01) Candida albicans [실시간중합효소연쇄반응법] 급여기준	1. 진균검사 중 누623 핵산증폭- Candida albicans검사는 칸디다 질염 의심환자 중 다음중 하나에 해당하는 경우 요양급여를 인정함 - 다 음 - 가. 질분비물 도말 결과 음성 나. 질분비물 진균배양 결과 음성 2. 칸디다 질염이 의심되는 환자에서 상기 1.에 해당되지 않는 경우에는 국민건강보험법 시행규칙 별표6에 따라 본인부담률을 100분의 80으로 적용함	
누642 핵산증폭	나. 정성그룹2 신설	(02) Trichomonas vaginalis [실시간중합효소연쇄반응법]	
누693 핵산증폭	나. 정성그룹2 신설	(01) Treponema pallidium [실시간중합효소연쇄반응법]	

항 목	제 목	세부인정사항	고 시
누-625	신설	Aspergillus [실시간중합효소연쇄반응법]	보건복지부 고시 제 2020 - 253호 (2020년 12월 1일 시행)

1) 표1

유형	산정기준	적용수가	청구코드
1단계 (그룹검사)	2~5인 취합 검사시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4- 코로나바이러스감염증-19 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 25% (181.99점)	D6588
2단계 (그룹검사)	1단계 검사결과 양성 그룹에 대한 개별검사 실시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4- 코로나바이러스감염증-19 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 소정점수의 75% (545.96점)	D6589

American Society of Human Genetics 2020
비대면 (Virtual Meeting) 학회참관기

서수현 (분당서울대병원 진단검사의학과)

2020년은 COVID-19로 인해 대부분의 학회들이 온라인으로 전환된 인상깊은 해입니다. 원래의 계획대로라면 San Diego에서 열릴 예정이었던 American Society of Human Genetics (ASHG) 2020 역시 올해는 Virtual meeting으로 개최되었습니다. San Diego로 떠나지 못한 아쉬움을 뒤로하고, 컴퓨터 앞에 앉아 학회장에 접속해보았습니다.

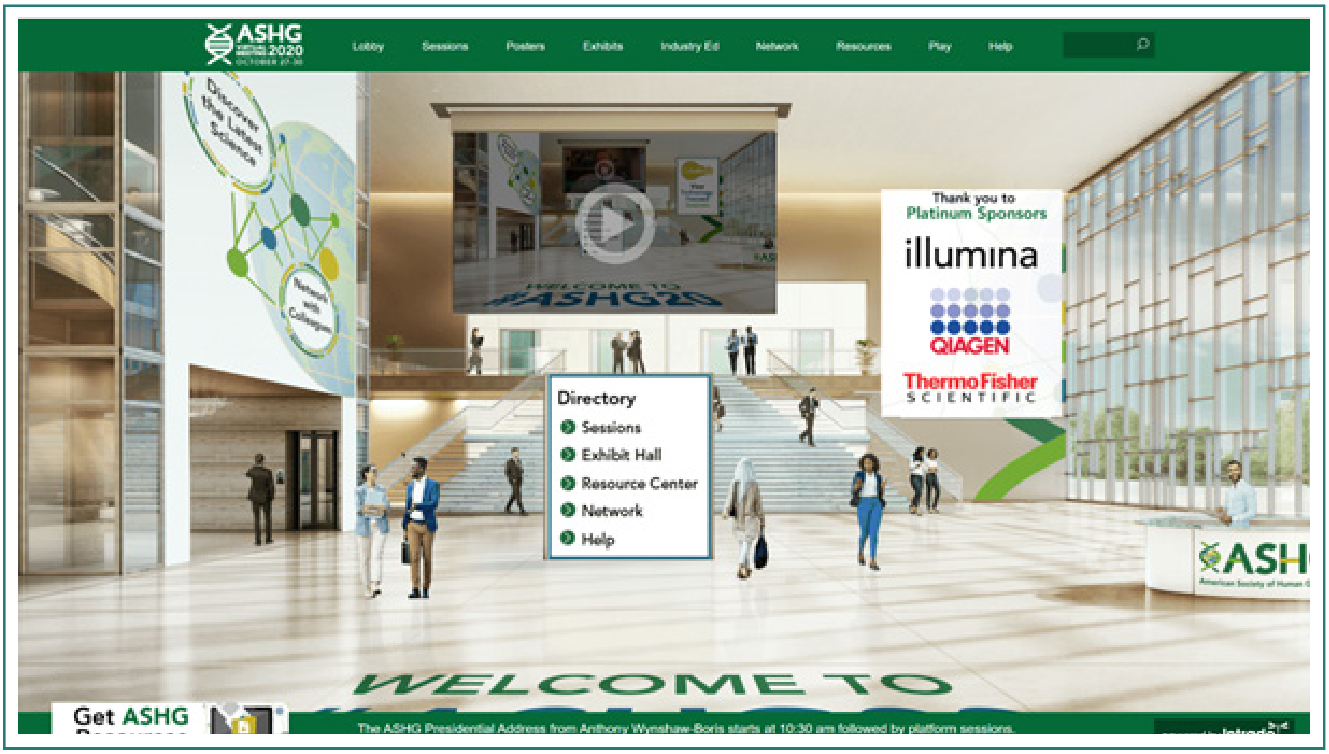


Figure 1. ASHG 2020 Virtual Meeting 시작 페이지.

이번 Virtual meeting은 기존 ASHG annual meeting에 비하면 조금 작은 규모로 진행된 듯하나 다양한 주제를 폭넓게 다루며 내용면에서 실망시키지 않았습니다. “The Big Tent of Genetics/Genomics and Our World”라는 주제의 Presidential address를 시작으로 4일에 걸친 일정동안 5개의 Concurrent Platform Session에서 총 180개의 talks (6 concurrent sessions at a time, 6 talks each), 4개의 Plenary Abstract Session로 구성된 16개의 talk, 4개의 Concurrent Invited Session에서 총 76개의 talk를 다뤘으며, Presidential symposium도 “The Big Tent of Genetics and Genomics: Research, Translation and Advocacy “를 주제로 90분간 패널 토론이 진행되었습니다. 각각의 강의는 실시간 생방송으로 송출되었으며 동영상 옆에 위치한 Q&A 창을 통해 실시간 연자에게 질문을 할 수 있는 시스템이었습니다. 실시간 강연이 이루어진 후에는 on-demand로 다시 보기가 가능하여 시차로 인해 실시간으로 참여하기 어려운 지역에서도 강의를 바로 들을 수 있게 배려하였습니다.

ASHG 2020 VIRTUAL MEETING

ASHG 2020 학회참관기

다양한 세션 중 Late Breaking COVID-19 Research Update 세션이 관심을 끌었습니다. 이 세션에서는 현재까지 가장 큰 규모의 trans-ancestry exome sequencing study를 통해 3p21.31 locus가 COVID-19의 severity와 연관이 있다는 결과가 발표되었고, the COVID-19 Host Genetics Initiative의 연구 결과에서도 meta-analysis를 통해 3번 염색체가 질병의 severity와 연관된다는 결론이 발표되어 3번 염색체가 susceptibility locus로 주목을 받으며 향후 연구 결과에 대한 관심을 일으켰습니다. 이 외에도 ASHG와 ESHG의 합동 세션으로 염기변이의 해석과 secondary finding에 대한 가이드라인을 비교하여 서로 의견을 나누는 자리도 마련되어 전세계적으로 통합된 기준을 마련하고자 하는 노력도 확인할 수 있었습니다.

ASHG의 규모를 느낄 수 있는 또 하나의 공간인 Exhibit & Poster hall의 경우, 최근 몇 년간의 오프라인 미팅에서 전시되었던 포스터 및 부스의 수와 비교하면 규모가 작아진 느낌이었습니다. 그래도 1800개 이상의 포스터 발표는 온라인으로 쉽게 접근 가능하여 관심있는 포스터 토픽을 찾아 들어가거나 검색을 통해 확인하는 것이 용이하였고, 각종 exhibits 역시 각 업체의 virtual booth를 방문해 관심있는 정보를 확인하고 특정 시간에는 interactive chatting을 통해 직접 문의도 가능했습니다. 그래도 넓은 공간을 가득 메운 사람들이 적극적으로 의견을 교환하는 모습을 직접 볼 수 없다는 점은 아쉬움으로 남았습니다.

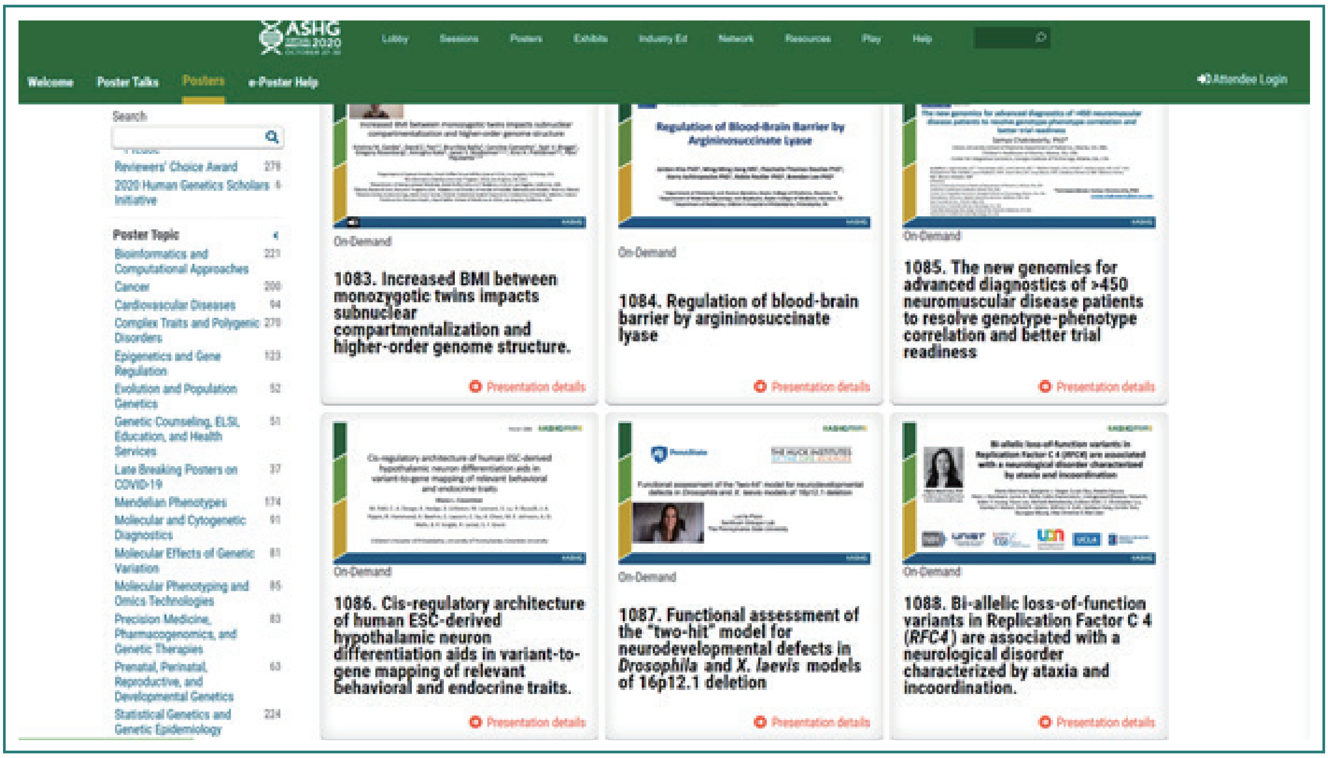


Figure 2. ASHG 2020 Virtual Meeting의 포스터 발표 화면

실시간으로 참여하여 강의를 들어보니 간혹 연결이 끊겨 연자와 좌장 사이 커뮤니케이션이 잘 안 되는 일도 발생하였으나 전반적으로 큰 문제 없이 진행된 4일간의 여정이었던 것 같습니다. 80여 개의 나라에서 총 6,370명의 인원이 등록하여 학회에 참여했다고 확인된 만큼, 8천명 이상이 참석했던 작년 오프라인 미팅에 비해서는 적은 수가 참여한 것이지만 온라인이라는 특수 상황을 고려하면 이번 virtual meeting은 나름 성공적이었다고 생각됩니다.

해외 학회에 참석하여 경험할 수 있는 해당 도시의 풍경과 맛집이 없이 컴퓨터 앞에 앉아 지루한 부분도 있었지만 전 세계에서 모여든 연구자들로부터 전해지는 설렘과 기대는 여전했습니다. 2021년에는 상황이 좋아져 예정대로 Montreal, Canada에서 열릴 ASHG에 참여할 수 있길 기대해봅니다.

ASHG VIRTUAL MEETING 2020 OCTOBER 27-30

대한진단유전학회 2020년도 제4차 추계심포지엄
비대면 라이브(Live) 생중계 온라인 개최

대한진단유전학회(회장 전창호)는 2020년도 제4차 추계심포지엄을 12월 10일(목) 서울 삼성동 소노펠리체컨벤션에서 개최하였다. 코로나 확산 방지를 위하여 현장에는 사회자, 연자, 좌장만 참석하고 심포지엄 내용은 라이브(Live) 생중계로 방송되었다.

전창호 대한진단유전학회장은 개회사에서 “올해 마지막 순간을 진단유전학회와 함께 하게 되어 감사하다고” 첫 포문을 열었으며, “코로나로 인해 모든 학회의 행사가 위축된것에 대한 유감을 표하며, 추계심포지엄에서는 유전자 검사의 윤리적 사회적 법적측면, NGS 검사실 및 DTC 검사의 인증제와 임상검사실의 검사지침을 살펴보고, COVID-19를 위시한 호흡기 감염과 CNS 감염의 최신 분자 진단과 NGS 데이터 분석의 최신동향에 대해 준비하였다. 하루동안 펼쳐치는 추계심포지엄의 내용이 분자진단 업무에 도움이 되길 바란다고 전하면서 2020년 잘 이겨내어서 희망찬 2021년을 맞이하여 더 발전된 학술대회를 약속하겠다” 고 개회사를 마무리했다.

온라인으로 참여한 회원 수는 총 285명이었으며, 작년 오프라인으로 개최한 추계심포지엄보다 13명 더 많이 참여하였다. 이번 온라인 추계심포지엄은 대한의사협회 평점(6점)과 대한임상병리사협회 평점(1점) 및 대한진단검사의학회 책임전문의 평점(1점)이 부여되며, 온라인으로 진행되는 특성상 행사당일 참석한 시간만 평점이 인정되었다.

온라인 추계심포지엄에서는 세션마다 참가자가 실시간 댓글로 질의를 하고, 전문가들의 강연이 끝나고 실시

간 댓글로 Q&A가 활발히 이뤄졌다. 라이브로 진행되는 만큼 시간 안배가 중요하였는데, 발표자로 참석해주신 연자들이 모두 시간 준수에 협조해주셔서 순조롭게 라이브 생중계가 진행되었다.

이번 추계심포지엄 프로그램으로는 COVID-19 관련 특강과 4개의 Symposium 세션으로 구성하였으며, 각 세션에서는 유전자 검사의 최근 ELSI 이슈 및 NGS 검사실과 DTC 검사의 인증제, 감염성 질환 분자진단의 동향, 임상검사실의 검사지침, NGS 데이터 분석의 최신동향 등과 같이 다양한 분야의 내용을 폭넓게 다루었다.

특히 이번 하이라이트인 COVID-19 특강에서는 연세대 세브란스병원 이혁민 교수가 'COVID-19 분자진단의 최신동향'이라는 주제로 특강을 하였다.

이번 추계심포지엄은 실시간 생중계임에도 불구하고 안정적인 행사 진행으로 이번 온라인 학술대회보다 원활하게 개최되었다. 대한진단유전학회 추계심포지엄 준비위원회는 온라인 추계심포지엄 개최 진행을 위해 만반의 준비를 하였으며, 심포지엄 홈페이지를 온라인으로 구축하여 증명서 발급 등을 온라인에서 바로 처리 가능하도록 하는 등 회원들의 편의제공을 위해 힘썼다.

라이브 생중계로 진행된 이번 학술대회 강연내용은 대한진단유전학회 온라인 강연장 홈페이지(webinar.ksgd.org)에서 확인할 수 있으며, 4주간 참가 회원들에게 영상물을 제공한다.

※ 행사문의 : 사무국 ksgd.office@gmail.com

대한진단유전학회 현판식 행사 개최

대한진단유전학회는 설립 이래 처음으로 전담사무국이 생기면서 유관기관인 대한진단검사의학재단 사무실에 새보금자리를 마련하였습니다.

지난 2020년 12월 10일(목) 현판식 행사를 가졌습니다. 현판식은 추계심포지엄 장소에서 전창호 회장님을 비롯한 임원진이 참석한 가운데, 대한진단유전학회의 발전과 성공을 기원하면서 화기애애한 분위기 속에서 현판식 행사를 마쳤습니다.

보금자리를 마련해주신 대한진단검사의학재단 권계철 이사장님 이하 재단 이사진께 감사의 인사를 드립니다.

2006 11월16일
대한진단검사의학회 내 유전 및 분자진단연구회로 설립

2011 7월15일
대한유전분자진단학회로 창립

2016 4월1일
대한진단유전학회로 명칭 변경 및 사업장 독립

2020 3월1일
전담 사무국 설치

연간 후원사 안내

P 플래티넘 PLATIUM

한국로슈진단

- 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 있습니다.
로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자와 의료진 모두를 위한 맞춤의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있습니다. 또한 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 '한국 최고의 직장(Best Employer in Korea)' 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며. , 2019년에는 Great Place To Work Institute주관 '대한민국 일하기 좋은 100대기업 대상'을 수상했습니다.

G 골드 GOLD

써모피셔사이언티픽

- 대표제품 Ion Torrent™ Ion S5 XL(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.

B 브론즈 BRONZE

아스트라제네카

• 대표제품 타그리소 / 린파자

• 회사소개 아스트라제네카는 현재 치료제가 극복하지 못한 난치병 치료의 한계를 뛰어넘고, 환자들의 삶을 변화시키는 의약품을 제공하기 위해 과학적 혁신을 추구하는 글로벌 바이오 제약회사입니다. 세 개의 주요 질환 분야인 암, 심혈관 및 신진대사 질환(CVMD), 그리고 호흡기 뿐만 아니라 자가면역질환, 전염병 및 신경과학질환 등의 치료제의 발굴, 개발, 공급에 집중하고 있습니다. 모든 일의 중심에 과학이 있고, 내리는 모든 결정에 과학을 앞세웁니다. 또한, 지금껏 알려지지 않은 것에 도전하고 한계를 넘기 위한 선택을 하며 매 순간 새로운 문을 엽니다.

엔젠바이오

• 대표제품 BRCAaccuTest PLUS / HEMEaccuTest / SOLIDaccuTest / NGeneAnalySys

• 회사소개 엔젠바이오는 `15년 10월에 설립한 유전체분야소프트웨어 연구개발 및 판매를 하는 정밀의료 회사이며, 다년간의 NGS 기술역량과 경험을 기반으로 한 바이오 및 IT 전문 인력들이 암 체외진단 및 동반진단 분야 등에서 효과성과 안전성이 입증된 유전체분야진단시약 제조/개발과 서비스를 제공하고 있습니다.

바이오세움

• 대표제품 -

• 회사소개 ㈜바이오세움은 PCR을 기반으로하는 체외진단용 의료기기를 개발 및 생산하며 다양한 품목군으로 구성된 70여개 제품이 있습니다. 당사 제품은 종양, 감염성, 유전질환, HLA typing 관련 제품과 백혈병, 감염성관련 정량 진단 제품을 개발, 제조하는 전문 의료기기 제조회사입니다. 품질, 서비스, 연구 등 모든 부분에서 고객만족의 극대화를 최고의 가치로 삼고 있으며 GMP 프로세스를 준수하고 있습니다.

녹십자지놈

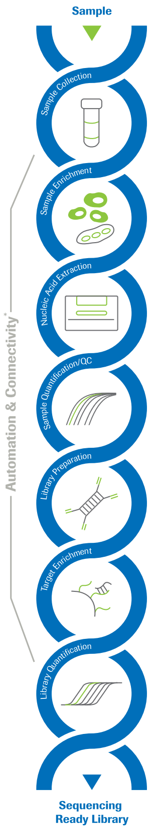
• 대표제품 DES/CMA/NGS패널/G-NIPT

• 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.

Roche

Roche Sample Prep Solutions for RNA-Seq

Sequence what matters



KAPA RNA Hyper/Library Prep

NGS workflow에서 가장 첫번째 단계는 샘플의 잠재력을 풀어내는 열쇠와 같은 단계입니다. 소중한 NGS Sample로부터 더 많은 정보를 얻어내기 위해서, 샘플이 성공적으로 library 제작까지 잘 진행되는 것이 매우 중요합니다. 로슈의 Sample Prep solution은 다양한 샘플 타입과 RNA-Seq application에서 증명되었고, 간단하며 완성형입니다.

Benefits:

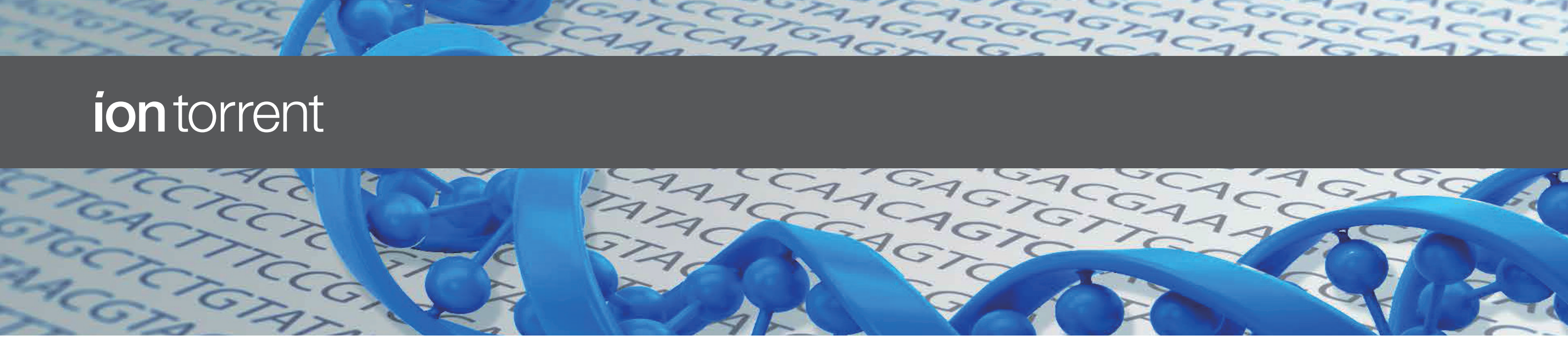
- RNA Enrichment를 포함하여 Single-day Libaray 제작 가능
- 자동화가 가능한 RNA enrichment 와 Library 제작 프로토콜
- 다양한 샘플타입과 input 양에서도 신뢰가능한 성능
- 적은 input 양과 degraded 된 어려운 샘플에서도 높은 Success rate
- RNA부터 Sequencing 에 바로 사용 가능한 library 제작까지 모든 과정을 아우르는 Service &Support

Cat. No	KAPA Code	Description	Kit Size
8098107702	KK8541	KAPA RNA HyperPrep Kit	96rxn
8098123702	KK8581	KAPA mRNA HyperPrep Kit	96rxn
8098140702	KK8561	KAPA RNA HyperPrep Kit with RiboErase (HMR)	96rxn

*Products in development
Data on file. PMR-200714T113719
For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures.

Roche Diagnostics Korea Co., Ltd.
4F, Seokyung Bldg., 1000-3 Daechi-dong, Gangnam-gu, Seoul 06174, Korea

Unlock the Potential of Every Sample



Oncomine™ Pan-Cancer Cell-Free Assay
: 액체 생검을 통한 종양 변이 프로파일 모니터링

주요장점

- **최적화된 콘텐츠** —다중 생물표지자 분석을 위한 SNV, indel, CNV, fusions
- **유연한 샘플 input 양**
- **극소량의 변이체까지도 분석가능 (LOD 0.1%)**
- **단, 2일의 워크플로우** —혈액 샘플 채취부터 변이체데이터 확보까지 빠른 NGS 연구 워크플로우

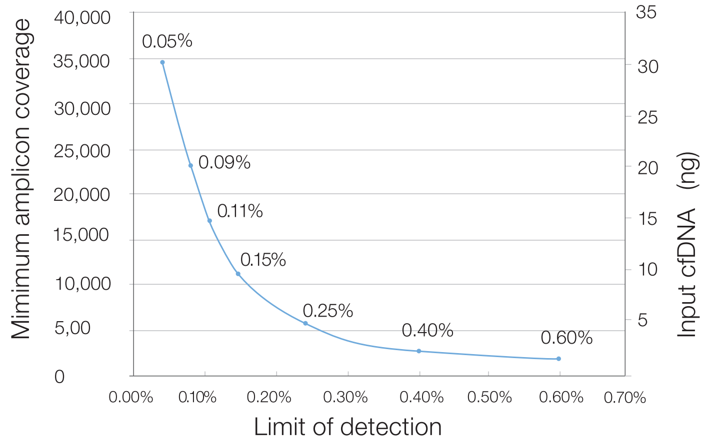


Figure 1. Amplicon coverage and input material determine limit of detection using Oncomine cfNA Research Assays.

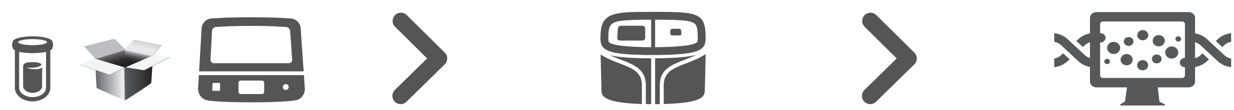
Pan-cancer

Oncomine Pan-Cancer Cell-Free Assay

Hotspot genes					Tumor suppressor genes	CNV genes		Gene fusions	
AKT1	*EGFR*	*FLT3*	*KRAS*	*PDGFRA*	*APC*	*CCND1*	*ERBB2*	*ALK*	*FGFR3*
ALK	*ERBB2*	*GNA11*	*MAP2K1*	*PIK3CA*	*FBXW7*	*CCND2*	*FGFR1*	*BRAF*	*MET*
AR	*ERBB3*	*GNAQ*	*MAP2K2*	*RAF1*	*PTEN*	*CCND3*	*FGFR2*	*ERG*	*NTRK1*
ARAF	*ESR1*	*GNAS*	*MET*	*RET*	*TP53*	*CDK4*	*FGFR3*	*ETV1*	*NTRK3*
BRAF	*FGFR1*	*HRAS*	*MTOR*	*ROS1*		*CDK6*	*MET*	*FGFR1*	*RET*
CHEK2	*FGFR2*	*IDH1*	*NRAS*	*SF3B1*		*EGFR*	*MYC*	*FGFR2*	*ROS1*
CTNNB1	*FGFR3*	*IDH2*	*NTRK1*	*SMAD4*					
DDR2	*FGFR4*	*KIT*	*NTRK3*	*SMO*					

- 52 genes
- Single library from DNA and RNA
- 272 amplicons
- >900 hotspots and indels
- Extended coverage of *TP53*
- 96 fusions
- 12 CNVs
- *MET* exon 14 skipping

Figure 2. Gene content of Oncomine cfNA Research Assays. Additional genes included in new assays are in boldface.



Sample prep
- Cell-free purification (MagMAX nucleic acid isolation kits)
- Library preparation (Oncomine cfNA Research Assays)
- Template preparation (Ion Chef System)

Sequencing
- High-throughput sequencing (Ion GeneStudio S5 series)

Informatics
- Variant Caller for optimized analysis (Torrent Suite Software, Ion Reporter Software)
- Labels, guidelines, and global clinical trials (Oncomine Reporter)

Figure 3. A 2–3 day comprehensive NGS workflow for liquid biopsy provides streamlined detection and analysis of genes and key mutations.

Find out more at **thermofisher.com/liquidbiopsy**

ThermoFisher SCIENTIFIC

린파자는 새로 진단된 *BRCA* 변이* 진행성 난소암 여성을 위한 1차 유지요법으로 허가된 PARP 억제제입니다[1]

린파자정제 린파자정 100 mg 및 150 mg은 다음의 적응증으로 허가 받았습니다 :

난소암

1차 백금기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 **새로 진단된 진행성 *BRCA* 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지요법**

2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 **백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법**

*Somatic 또는 germline *BRCA* 변이 환자 포함.[1]

Reference 1. 식품의약품안전처 린파자정 제품설명서(Oct 29 2019).

Prescribing Information

보건의료전문가용

린파자정 150 밀리그램/100 밀리그램(올라파립) [성분함량] – 린파자정 100 밀리그램 1정(414 mg) 중 유효성분: 올라파립(별규) 100 mg 첨가제: 만니톨, 무수콜로이드성이산화규소, 오파드라이노란색(03B220046), 코포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨 – 린파자정 150 밀리그램 1정(618 mg) 중 유효성분: 올라파립(별규) 150 mg 첨가제: 만니톨, 무수콜로이드성이산화규소, 오파드라이초록색(03B21726), 코포비돈, 푸마르산 스테아릴나트륨 **[성상]** – 린파자정 100 밀리그램: 노란색 내지 어두운 노란색의 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정 – 린파자정 150 밀리그램: 초록색 내지 회녹색의 양면이 볼록한 타원형의 필름코팅정 **[효능·효과]** – 난소암 • 1차 백금기반 항암화학요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 새로 진단된 진행성 *BRCA* 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암 성인 환자의 유지요법 • 2차 이상의 백금기반요법에 반응(부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암(난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법 - 유방암 • 이전에 항암화학요법 치료 경험이 있는 g*BRCA* 변이 HER2–음성 전이성 유방암 성인 환자의 치료. 환자는 수술 전 보조요법, 수술 후 보조요법 또는 전이성 조건에서 항암화학요법을 받았을 수 있다. **[용법·용량]** 이 약은 300 mg (150 mg 2정)씩 1일 2회 경구투여한다(1일 총 용량 600 mg). 투여 기간: 진행성 *BRCA* 변이 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 일차 복막암은 2년간 또는 질병이 진행될 때까지 치료를 지속할 수 있다. 2년차에 완전반응(방사선적 질병 증거가 없음)을 나타내는 환자들은 투여를 중단한다. 2년차에 질병의 증거가 있으나, 주치의가 치료를 지속함으로써 추가적 이익을 나타낼 수 있다고 판단하는 환자는 2년 이후에도 치료를 받을 수 있다. 백금민감성 재발성 고도 상피성 난소암, 난관암 또는 *BRCA* 변이 HER2–음성 전이성 유방암 환자들의 경우, 기저 질환의 진행시까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. 린파자캡슐(50 mg)과 린파자정제(100 mg 및 150 mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자캡슐(50 mg)을 린파자정제(100 mg 및 150 mg)와 대체하여 사용해서는 안 된다. 투여 누락: 만약 환자가 이 약의 투여를 누락한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다. 용량 조절: 1) 이상반응이 발현되는 경우: 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 250 mg (150 mg 정제 1정과 100 mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 500 mg에 해당)이다. 추가적인 감량이 필요한 경우, 200 mg (100 mg 정제 2정)씩 1일 2회(총 일일 용량 400 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 2) CYP3A 억제제와 병용하는 경우: 강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법을 고려한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 100 mg (100 mg 정제 1정)씩 1일 2회(총 일일 용량 200 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150 mg (150 mg 정제 1정)씩 1일 2회 (총 일일 용량 300 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다 (4. 상호작용 항 참고). 투여 방법: 이 약은 통째로 삼켜야 하며, 씹거나, 부수거나, 녹이거나 분할해서는 안 된다. 이 약은 음식 섭취 여부와 관계없이 투여할 수 있다. 진단: 새로 진단된 진행성 난소암의 유지 요법: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 유방암 감수성 유전자(*BRCA*) 변이가 확인되어야 한다(배선 또는 종양 검사에 의해 확인). *BRCA* 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. 전이성 HER2–음성 유방암: 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전 배선(g)*BRCA* 변이가 확인되어야 한다. *BRCA* 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험법을 사용하여 확인되어야 한다. **[사용상 주의사항]** 1. 경고 1) 골수이형성증후군/급성골수성백혈병: 장기간 생존 추적조사를 포함하여 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자의 골수이형성증후군/급성골수성백혈병 발생률은 1.5% 미만이었으나 대부분의 사례는 치명적 결과를 가져왔다. 모든 환자는 이전에 백금기반 항암화학요법을 투여받아 골수이형성증후군/급성골수성백혈병 발생에 대한 잠재적 기여 인자를 가지고 있었다. 또한 많은 환자가 DNA를 손상시킬 수 있는 다른 치료를 받았다. 대부분의 보고는 g*BRCA* 변이(germline *BRCA* mutation)를 동반한 환자들에게서 나타났고, 일부 환자들은 하나 이상의 원발성 암 또는 골수이형성 병력이 있었다. 이 약 투여 중 골수이형성증후군 또는 급성골수성백혈병이 확인된 경우, 이 약을 중단하고 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다. 2) 폐렴: 폐렴은 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 1.0% 미만에서 나타났다. 폐렴에 대한 보고는 일관된 임상 양상을 나타내지 않았고, 다수의 선행요인(폐의 암 및/또는 전이, 기저 폐질환, 흡연 이력, 및/또는 이전의 화학요법 및 방사선요법)에 의해 교란되었다. 임상시험에서 이 약을 다른 요법과 병용하였을 때, 치명적 결과를 나타낸 사례가 있었다. 환자에게 호흡곤란, 기침 및 열과 같은 호흡기 증상이 새로이 나타나거나 악화된 경우, 또는 비정상적인 흉부 방사선 소견이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고 즉시 검사를 시작하여야 한다. 폐렴이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절하게 환자를 치료해야 한다. 3) 배태자 독성: 이 약의 약물 기전(PARP 저해)에 의해, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫트를 대상으로 수행한 비임상시험에서 올라파립은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 1일 2회 300 mg 이하 용량 투여 시 배태자 생존에 유해한 효과를 보이고 주요한 태자 기형을 유발하였다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여받는 동안 임신을 하면, 환자에게 이 약이 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험을 알려야 한다. 가임여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 남성 환자와 가임여성 파트너는 이 약 투여기간 및 투여 완료 후 3개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

[수입(수입자)] 서울시 강남구 영동대로 517 아셈타워 21층

※ 문헌개정연월일: 2019년 10월 29일. 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 폐사의 홈페이지(http://www.astrazeneca.co.kr)를 방문하시거나 전화번호 02-2188-0800으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품정보를 참조하시기 바랍니다.

aLYT20191106

AstraZeneca
서울특별시 강남구 영동대로 517 아셈타워 21층
TEL. 02-2188-0800 | FAX. 02-2188-0852

MSD
서울시 중구 한강대로 416 서울스퀘어 22, 23층
TEL. 02-331-2000 | http://www.msd-korea.com

KR-5870 | Exp. 20220413

대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics

ksgd.org 02-772-9004 ksgd.office@gmail.com 04323 서울시 용산구 한강대로 372 센트레빌아스테리움 A동 505호