Korean Society for Genetic Diagnostics

# KSGD News Forum

**Vol.27** 

ksgd.org | 발행인 이경아 | 간행이사 임지숙 | 간행위원 김영은 김진주 문수영 박혜원 장우리 | 편집 Hicomp Int.

#### Focus on

Exon-level array의 진단적 유용성

#### Technology Trend

만성골수성백혈병과 BCR::ABL1 정량검사

#### Notable Research

Genomic newborn screening for rare diseases

#### 학회뉴스

대한진단유전학회 종양분과위원회 신설

#### Gene 心

#### 임상지침 권고안

- 차세대염기서열분석을 통한 급성림프모구성 백혈병의 미세잔존질환 검사에 대한 권고안 해석과 결과 보고
- 혈액암의 체세포 변이 해석 및 보고 지침

최신 보험정보

연간 후원사 안내





# Exon-level array의 진단적 유용성

서을주

울산의대

#### 서론

염색체마이크로어레이검사(chromosomal microarray analysis, CMA)는 발달지연, 정신지체, 자폐스펙트럼장애, 다발성 기형을 가진 환자에서 가장 처음(first-tier) 시행할 수 있는 진단검사로 임상검사실에서 활용되고 있고, 우리나라는 2019년 7월 보건복지부 고시에 의해 고해상도 염색체마이크로어레이검사 검사항목이 요양급여로 적용되기 시작하였다.

CMA 플랫폼은 array comparative genomic hybridization (array CGH) 기반과 SNP 기반의 2가지가 있으며, array 에 탑재된 probe의 설계, 즉 전체 염색체 및 유전자 부위에 분포된 밀도와 배치에 따라 해상도가 결정된다. 국내 식품의약 품안전처에 승인된 CytoScan Dx Assay (ThermoFisher Scientific)은 SNP 기반으로서 750,000개의 SNP probe와 1.9 million non-polymorphic probe의 총 2.69 million probe를 포함하며 25 kb 이상의 copy-number loss와 50 kb 이상의 copy-number gain을 검출하도록 고안된 고해상도 플랫폼이다. CytoScan Dx Assay가 현재 임상검사실에서 사용되는 CMA 중에서 가장 높은 해상도를 보이지만, exon의 평균 크기가 150 bp이기 때문에 exon-level에서 single 또는 multiple exon CNV 검출은 불가능하다.

유전 질환에서 유전적 원인과 빈도는 다양하며, missense 변이가 50% 이상으로 가장 흔하고, nonsense, frameshift 외에 exon deletion/duplication도 10% 정도를 차지한다. Exon-level에서 CNV 분석은 targeted approach의 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA), quantitative PCR이 있고 genome-wide approach로서 exon-level array가 있다. 본 글에서는 최근 상품화된 exon-level array의 설계 디자인을 소개하고, 유전 질환에서 진단 사례들을 통하여 임상적 유용성에 대해 다루고자 한다.



#### Exon-level array 설계

염색체마이크로어레이검사 플랫폼은 유전자 부위나 유전 자 종류에 따라 probe의 분포 차이가 있지만 염색체 전체 영역을 검색하도록 고안되었다. 그러나 exon-level array 는 대부분의 probe가 단백 코딩 유전자의 엑손 영역에 집 중되어 있다.

2022년 ThermoFisher Scientific 사에서 론칭한 exon-level array인 CytoScan™ XON Assay를 살펴보면, 300,000개의 SNP probe와 6.5 million copy number probe의 총 6.85 million probe를 탑재하여 CytoScan Dx Assay의 2-3배 probe수를 가지고 있다. 단백 코딩 유전자를 포함하여 총 26,000개 유전자를 커버하고 특히 임상적으로 중요한 유전자 7,000여개는 level 1으로 분류하여 target exon 주변의 intron 영역까지 커버한다(Fig. 1).

CytoScan™ XON Assay의 분석적 성능은 2023년 ThermoFisher Scientific 사의 user seminar에서 발표된 바 있었고, 최근 Won 등의 보고(Won D, et al. 2024)에 의하면 small exon-level copy number 변이 분석에서 72.7%의 민감도와 100%의 특이도를 나타냈다.

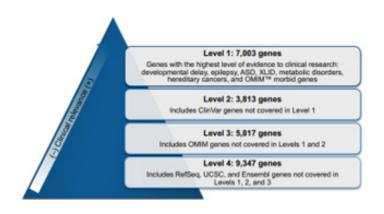
#### 임상적 진단 사례

#### 사례 1)

Penon-Portmann 등은 신경 발달 장애, 간질, 소두증, 양측 구순열 및 구개열, 성장 지연, 안면 기형의 소견을 가진 8세 여 아를 증례 보고(Penon-Portmann M, et al. 2023)하였다. CMA에서 8번 염색체 전체의 동형접합성을 보였고 exome sequencing에서는 *TRAPPC9* 유전자의 exon 2에서 동형접합 결실이 의심되었다. Exon-level oligo CGH array (ExonArrayDx, GeneDx)를 이용하여 추가 검사를 시행한 결과, 어머니는 정상이었지만 아버지는 *TRAPPC9* 유전자 exon 2의 이형접합 결실을 가지고 있고 환자는 동형접합 결실이 확인되었다(Fig. 2). 따라서 환자는 8번 염색체의 부계 단친 동종이염색체성(paternal uniparental isodisomy)에 의해서 부계로부터 유래한 *TRAPPC9* 유전자 exon 2의 동형접합 결실을 가진 *TRAPPC9*-related neurodevelopmental disorder로 진단되었다.

#### 사례 2)

Alport 증후군이 의심되는 환자에서 CytoScan Dx Assay



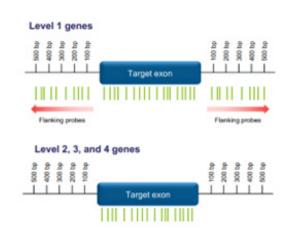
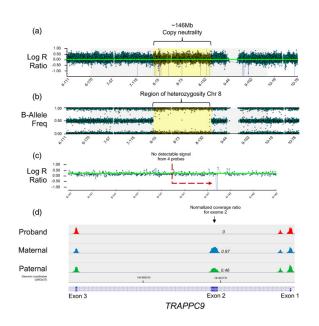


그림1 CytoScan™ XON Assay (ThermoFisher Scientific)의 probe 분포



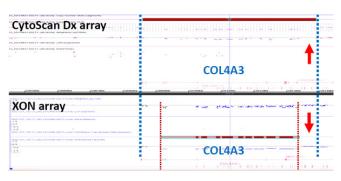


그림 2 (a) 8번 염색체 전체 146Mb는 정상 copy number. (b) 8번 염색체 전체가 동형접합. 8번 염색체 isodisomy 소견. (c) 적색 화살표는 *TRAPPC9* 유전자 exon 2에 해당하는 4개의 probe 영역. (d) Exon-level oligo CGH array 결과, *TRAPPC9* 유전자 exon 2에서 환자는 동형접합 결실(0), 어머니는 정상(0.97), 아버지는 이형접합 결실(0.46) (Penon-Portmann M, et al. 2023)

(ThermoFisher Scientific)를 이용한 CMA 검사에서 CO-L4A3 exon 2-26 구간의 copy number loss 소견을 보였으나 CytoScan™ XON Assay (ThermoFisher Scientific)에서는 COL4A3 exon 2-23의 결실을 나타내었다. 이러한 불일치소견은 Fig. 3의 적색 화살표에서 보여주듯이 CytoScan Dx Assay의 경우 exon 24, 25, 26 구간에 probe가 분포하지 않기때문이며, 모든 exon을 커버하는 CytoScan™ XON Assay는 정확한 exon-level CNV 분석이 가능하였다.

#### 사례 3)

Elander 등은 양측 감각신경성난청을 가진 11명의 소아 환자에서 whole exome sequencing (WES)와 XON array를 시행하였고, 6명에서 상염색체열성 감각신경성난청 유전자의 주요 변이를 찾았다(Elander J, et al. 2022). XON array의 exon-level CNV 결과와 통합 해석한 결과, 5명은 동형접합 변이로 확인

되었고 1명은 *PCDH15* 유전자에서 frameshift와 copy number loss의 복합 이형접합체를 가지고 있었다.

#### 결론

앞서 기술한 유전 질환의 임상적 진단 사례들을 정리해보면, 1) whole exome/genome sequencing, NGS panel 또는 CMA 에서 exon deletion/duplication이 의심될 경우, 해당 exon의 deletion/duplication 유무를 확인하기 위해, 2) 상염색체열성 유전자에서 한 개의 이형접합 변이만 찾은 경우, 복합 이형접합체의 가능성이 있는 exon deletion/duplication을 검출하기 위해, 3) 상염색체열성 유전자에서 동형접합 변이로 보이는 경우, exon deletion, region of homozygosity (ROH), UPD 등을 감별하기 위해 exon-level array를 활용할 수 있다.

Exon의 deletion/duplication을 MLPA 등의 검사법으로 확인

할 수 있지만, 상품화된 MLPA 키트들은 일부 유전자에 국한되어 있어 whole exome/genome sequencing에서 검출되는다양한 유전자에 적용하기 어렵다. 따라서, exon-level array는 MLPA와 비교하여 전체 단백 코딩 유전자에 대해 엑손 수준에서 deletion/duplication 뿐만 아니라 ROH도 확인이 가능한 범용성과 적시에 신속히 시행할 수 있는 효율성을 갖고 있다.

유전 질환은 단일염기변이부터 exon deletion/duplication, large CNV까지 다양한 유전적 원인이 관여하고 정확한 진단을 위해 여러 유전자검사들이 동시에 또는 단계적으로 필요할 수 있다. 위에 정리한 사례들처럼 exon deletion/duplication, ROH 등의 확인이 필요한 경우 exon-level array는 진단적 가치가 높은 유용한 검사법이다.

#### [References]

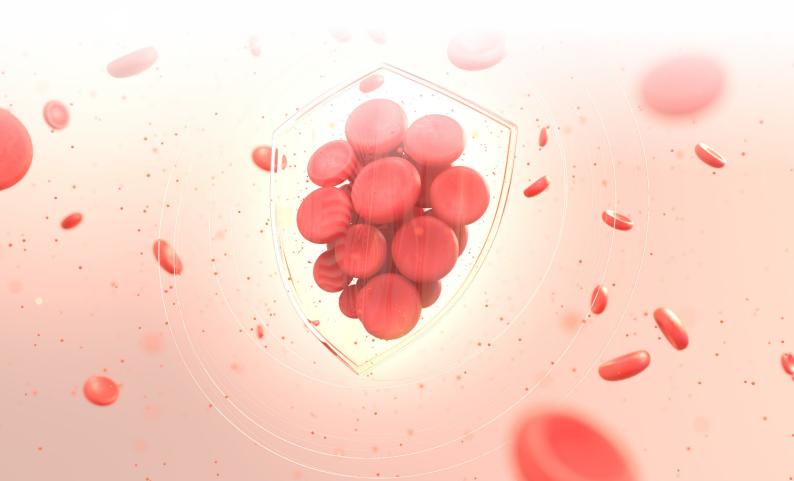
- [1] Won D, Yeom E, Shin S, Lee ST, Rak Choi J. Comparison of exon-level copy number variants in CytoScan XON assay and next-generation sequencing in clinical samples. Clin Chim Acta. 2024;560:119703.
- [2] Penon-Portmann M, Hodoglugil U, Arun P W, Yip T, Slavotinek A, Tenney JL. *TRAPPC9*-related neurodevelopmental disorder: Report of a homozygous deletion in *TRAPPC9* due to paternal uniparental isodisomy. Am J Med Genet A. 2023;191(4):1077-1082.
- [3] Elander J, Ullmark T, Ehrencrona H, et al. Extended genetic diagnostics for children with profound sensorineural hearing loss by implementing massive parallel sequencing. Diagnostic outcome, family experience and clinical implementation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2022;159:111218.
- [4] CytoScan XON Product bulletin

# 만성골수성백혈병과 BCR::ABL1 정량검사

#### 김한웅 부사장

다이아제닉스

매년 9월 22일은 만성골수성백혈병(CML, Chronic Myeloma Leukemia) 환자들에게 완치의 희망을 주기 위해 지정된 '만성골수성백혈병의 날'이다. 최근 여러 임상에서는 CML의 치료목표로 완치 수준인 무치료관해(TFR, Treatment Free Remission) 도달을 제시하고 있다'. 국내를 포함한 다수의 연구에서 상당수의 환자가 완치 수준인 TFR에 도달한 임상근거들은 환자들에게 매우 희망적인 소식이 아닐 수 없다². TFR도달을 통해 약물 부작용 및 매일 약물을 복용해야 하는 번거로움을 덜어주어 환자의 삶의 질이 크게 개선될 수 있으며, 나아가 환자와 국가의 치료비 부담을 줄여줄 수 있는 등 많은 이점이 있다. 하지만 TKI치료중단은 재발 등의 부작용이 있을 수 있기 때문에 신중하게 고려되어야 하고, NCCN 가이드라인은 이를위해 더욱 민감한 BCR::ABL1 정량검사와 더욱 잦은 모니터링을 권고하고 있다³. 본 기고글에서는 NCCN 가이드라인을 포함한 BCR::ABL1 정량검사에 대한 여러가지 요구사항에 대해 살펴보고자 한다.



#### BCR::ABL1 정량검사에서의 고려사항

#### International Scale (IS) Calibrator의 유무

BCR::ABL1 정량검사는 오랫동안 각 실험실의 결과를 표준화하기 위한 노력이 계속되어 왔다. 미국국립보건원(NIH)은 BCR::ABL1 정량검사에서 International Scale (IS)을 사용할 것을 권고하였다<sup>4</sup>. 초기에는 Central Lab과의 검체교환을 통한 실험실 고유의 변환계수(conversion factors)를 제공하는 방법으로 결과를 표준화 하였으나, 검사결과의 일관성이 떨어지고 개별 CF값을 얼마나 자주 재검증해야 되는지 등에 대한 문제가 제기되었다<sup>5</sup>. 이에, 각 실험실의 검사결과를 표준화하기 위해 WHO는 International Genetic Reference Panel for quantitation of BCR::ABL MRNA을 제작하게 되었다. NIBSC(National Institute for Biological Standards and Control)는 WHO의 표준물질의 공급이 매우 제한적이기 때문에 IS Calibrator가 포함된 Asuragen QuantideX® qPCR BCR::ABL IS Kit등의 상용화 제품을 사용하도록 권고하고 있다<sup>6</sup>.

#### International Scale (IS) Calibrator의 종류

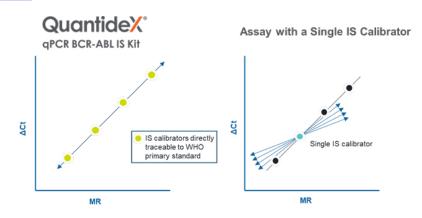
상용화된 제품에 포함된 IS Calibrator는 크게 RNA와

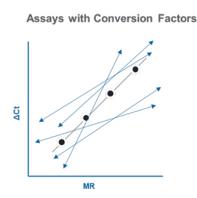
DNA 두 종류로 나뉜다. RNA기반의 정량검사에서는 RNA Calibrator를 사용하는 것이 일반적이다. Calibrator가 RNA인 경우 검체와 동시에 동일 조건으로 역전사(Reverse Transcription) 및 중합효소연쇄반응(PCR) 과정을 거치게 되어, RT나 PCR 효율로 인한 bias를 최소화할수 있다. Asuragen사는 RNase에도 분해되지 않게 RNA를 안정화하는 고유기술인 Armored RNA기술을 활용하여 RNA형태의 IS Calibrator를 생산하여 제품에 포함하고있다. Abbott나 Roche 또한 HIV, HCV 검사에서 Asuragen의 Armored RNA기술을 통해 RNA-based calibrator를 제작한다.

#### International Scale (IS) Calibrator의 개수

FDA는 BCR::ABL 정량검사에 대한 허가심사 가이드라인에서 반드시 Multipoint Calibrator를 포함하도록 규정하고 있다<sup>7</sup>. Calibrator를 1개만 사용하는 경우 [그림1]과같이 Ct값에 따라 IS 값의 편차를 유발할 가능성이 있다. Multipoint Calibrator를 사용하면 모든 범위의 Ct값에서일관된 IS 결과를 얻을 수 있다. Asuragen QuantideX® qPCR BCR::ABL IS Kit는 WHO의 표준물질과 동일하게 4개의 IS Calibrator를 키트에 포함하고 있다.







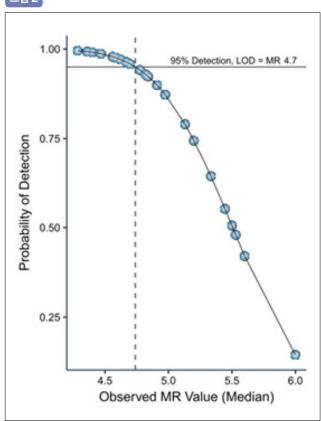
#### 국제 가이드라인 민감도 기준

NCCN가이드라인은 TFR도달로 인한 TKI치료중단의 개념 이 도입되면서 BCR::ABL정량검사에 대한 요구사항을 구체 적으로 제시하였다<sup>3</sup>. DMR (MR4.0 or *BCR::ABL1*≤0.01% IS)을 2년 이상 유지한 환자에서 TKI치료중단을 고려하되. 이 경우 검사결과를 2주안에 제공할 수 있어야 하고 특히 민감도가 최소 MR4.5 (BCR::ABL1≤0.0032% IS)이상인 qPCR검사를 하도록 권고하였다. 또한, TKI치료를 중단한 직후 6개월 간은 매달, 이후 6개월은 두 달에 한번, 이후에 는 세 달에 한번 검사를 하고, 이 기간 중 MMR (MR3.0 or BCR::ABL1≤0.1% IS)을 유지하지 못한 경우 다시 MMR 에 도달하기까지 매달 검사할 것을 권고하였다. 다시 말해 NCCN가이드라인은 민감도가 MR4.5이상으로 매우 높고. 검체처리량 및 처리속도가 우수한 제품을 요구한다. Asuragen의 Quantidex BCR::ABL IS 제품은 5개 기관이 참 여한 다기관 임상에서 1,687개의 Human RNA 임상검체 에서 95% 신뢰구간 내에서 MR4.7의 매우 높은 민감도를 입증하였다<sup>8</sup>. 제조사에서 주장하는 민감도가 Cell Line으로 측정한 결과인지, 임상검체에서 측정한 결과인지도 참고할 만하다.



BCR::ABL1 정량검사에서 검사자의 편의성에 영향을 줄 수 있는 검사방법의 첫번째 특징은 Singleton 검사여부이다. Duplicate검사의 경우 시약사용량이 두배로 증가함은 물론 검체를 나누어 분주하는 과정이 추가된다. Singleton 검사결과의 신뢰성을 담보하기 위해서는 반드시 검사결과의 정확도와 재현성이 검증되어야 한다. Asuragen의 Quantidex BCR::ABL IS Kit는 Multisite Precision 실험 (arm1: n=3 sites x 5 days x 25 samples x 2 replicates = 750) (Arm2: n=3 operators x 3 runs x 25 samples x 2 replicates = 450)에서 1,200개의 Replicate 검사에서 [표1]과 같이 매우 높은 정확도와 재현성을 보였다<sup>8</sup>.





#### 검사 편의성 2 (Multiplex디자인)

검사자의 편의성에 영향을 줄 수 있는 검사방법의 또다른 특징은 Multiplex PCR 여부이다. BCR::ABL1과 ABL1을 Singleplex PCR하는 경우 시약사용량이 두배로 증가함은 물론 분주 과정이 추가된다. 뿐만 아니라 BCR::ABL1과 ABL1의 역전사 및 중합효소연쇄반응이 다른 Well에서 이루어지게 되므로 검사자의 매우 정교한 Pipetting이 요구된다. Multiplex PCR의 경우 BCR::ABL1과 ABL1의 RT 및 PCR이 같은 Well에서 같은 조건으로 이루어지게 되어 결과의 정확도 뿐만 아니라 사용자 편의성도 개선할 수 있다.

丑1

ingle-Site and Multisite Precision

Target MR	Mean MR	SD	Target %IS	Mean %IS	% CV	N	
Multisite precision							
1	0.74	0.06	10	18.1906	13.7	240	
2	1.69	0.07	1	2.0787	15.8	240	
3	2.70	0.09	0.1	0.2031	20.9	240	
3.5	3.22	0.13	0.032	0.0628	29.4	240	
4	3.72	0.13	0.01	0.0197	29.9	240	

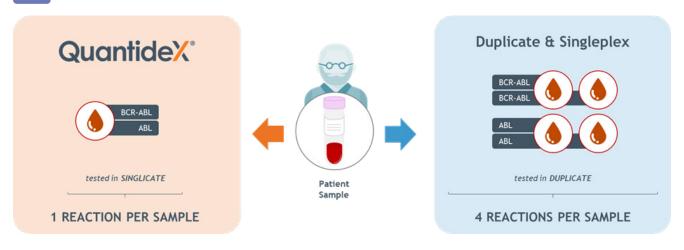
#### qPCR vs digital PCR

BCR::ABL1 정량검사에서 특별하게 고려해야할 점은, 결과값이 상대정량값(MR or %IS)으로 제공되야 한다는 점이다. NCCN가이드라인은 qPCR검사를 하도록 권고하고있고, 국내에 급여화 되어 처방되는 TKI치료제 imatinib(1세대), dasatinib(2세대), nilotinib(2세대), bosutinib(2세대), radotinib(3세대), ponatinib(3세대), ascinimib(4세대) 모두 qPCR검사결과를 기반으로 허가를 받은 치료법이다. Digital PCR은 일반적으로 검사비용이 qPCR에 비해비싸고 검사과정이 복잡하며 시간당 검체처리량이 낮은 단점이 있다. 나아가 현재까지 BCR::ABL1에서 digital PCR검사가 qPCR검사보다 민감도가 높다는 실험적 근거는 없다. 상용화된 ddPCR.검사는 분석적성능실험에서 Asuragen의 Quantidex BCR::ABL IS Kit과 동일한 MR4.7의민감도를 보였다 여러 종류의 ddPCR검사법을 비교한 연구에서는 ddPCR은 음성검체에서 위양성을 나타내었다.

#### 요약

현재 국내에는 8개 회사의 제품이 BCR::ABL1 정량검사에 식약처의 수입 혹은 제조허가를 받았고(2024년8월기준), 각 제품마다 검사방법이나 분석적성능 등 각기 다른 특징을 갖고 있다. 검사법의 선택에는 여러가지 고려사항이 있을 수 있다. 대표적인 고려사항을 정리하면 IS Calibrator의 종류 및 개수, 임상지침에서 요구하는 민감도 충족여부, 사용자 편의성(Multiplex, Singleton design) 등이 있다. Asuragen의 Quantidex BCR::ABL IS Kit는 이러한 고려사항을 모두 충족하는 제품으로 FDA에서 허가를 받은 최초의 제품이며 국내에서는 2024년 4월에 식약처의 수입허가를 받았다.

#### 그림 3



#### 丑2

		_						
제조원	Asuragen	A사	B사	C사	D사	E사	F사	G사
식약처 허가	수입	수입	제조	제조	수입	제조	수입	제조
(허가일)	2024	2013	2012	2019	2023	2019	2021	2023
FDA 허가	0	Х	Х	Х	0	Х	0	Х
CE 허가	0	0	Х	0	0	Х	0	0
PCR	qPCR	qPCR	qPCR	qPCR	qPCR	qPCR	ddPCR	dPCR
IS CAL	4	1	Х	Х	Х	Х	2	Х
(개수/종류)	RNA	DNA	Х	Х	Х	Х	RNA	Х
Multiplex	0	Х	Х	0	0	0	0	0
Singleton	0	Х	0	0	0	0	Х	0
Well per sample	1	4	2	2	1	N/A	2-8	1
Max samples per run	49	8	42	26	1	N/A	10-42	1
민감도 (in Human RNA)	MR4.7	N/A	N/A	N/A	MR4.5	N/A	MR4.7	N/A
민감도 (in Cell Line)	MR5.4	MR4.16	N/A	MR4.77	N/A	N/A	N/A	MR4.6

(식약처 허가증에서 확인되지 않는 경우 N/A로 작성)

#### [References]

- [1] Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016;128(1):17-23.
- [2] Park S, Choi EJ, Lee H, et al. Treatment-free remission of chronic myeloid leukemia in real-world practice by the detection limit of MR4.3. Leuk Res. 2021;105:106578.
- [3] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myeloid Leukemia (version 3.2022).
- [4] Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. Blood. 2006;108(1):28-37.
- [5] White HE, Matejtschuk P, Rigsby P, et al. Establishment of the first World Health Organization International Genetic Reference Panel for quantitation of BCR-ABL mRNA. Blood. 2010;116(22):e111-e117.
- [6] https://www.nibsc.org/science\_and\_research/advanced\_therapies/genomic\_reference\_materials/bcr-abl\_ (who).aspx
- [7] FDA, 21CFR866.6060
- [8] Brown JT, Beldorth IJ, Laosinchai-Wolf W, et al. Analytical Validation of a Highly Sensitive, Multiplexed Chronic Myeloid Leukemia Monitoring System Targeting BCR-ABL1 RNA. J Mol Diagn. 2019;21(4):718-733.
- [9] Shelton DN, Bhagavatula P, Sepulveda N, et al. Performance characteristics of the first Food and Drug Administration (FDA)-cleared digital droplet PCR (ddPCR) assay for BCR::ABL1 monitoring in chronic myelogenous leukemia. PLoS One. 2022;17(3):e0265278.
- [10] Alikian M, Whale AS, Akiki S, et al. RT-qPCR and RT-Digital PCR: A Comparison of Different Platforms for the Evaluation of Residual Disease in Chronic Myeloid Leukemia. Clin Chem. 2017;63(2):525-531.

	Lower
	4.40
Hemoglobin (Hgb)	13.0 -
Hematocrit (Hct)	38-
Mean Corpuscular Volume (MCV)	81-
MCH Mean Corpuscular Hemoglobin	H) 27.3 -
MCHC - Mean Corpuscular	
Hemoglobin Concentration	
Platelets (Thrombocytes)	150 -
	12.1
White Blood Count (WBC) (Leukocytes)	4.3 - 1
	1.80 -
Neutrophils	1.00

# Genomic newborn screening for rare diseases

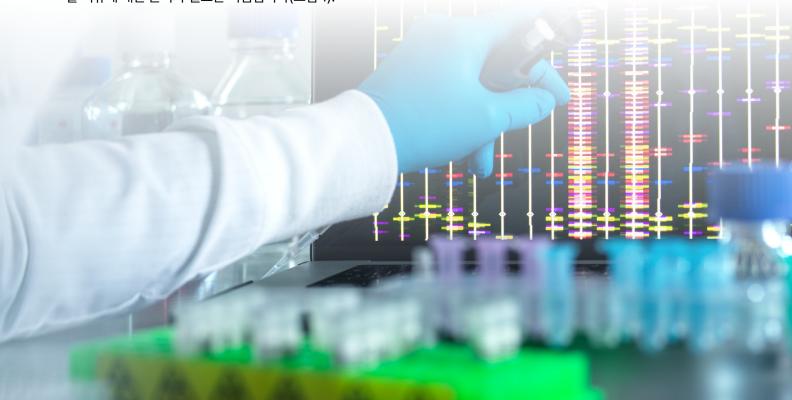
장우리

인하의대

희귀 질환은 전 세계 공중 보건의 최우선 과제중 하나로, 전 세계적으로 약 3억명의 희귀질환 환자가 존재하는 것으로 추정되고 있습니다. 또한, 희귀 질환은 고소득 국가에서 아동 사망과 장애의 주요 원인으로, 미국의 경우 소아 및 성인 희귀 질환 환자의 입원 비용이 전체 의료비의 절반을 차지하고 있습니다.

희귀 질환 연구 및 진단검사에 유전체 시퀀싱을 도입하면서 희귀질환의 진단율이 증가하고, 질병의 근본적인 메커니즘을 밝히게 되었습니다. 시퀀싱 비용의 감소, 변이 해석의 발전, 결과보고까지의 시간을 단축함으로써 희귀 질환의 선별검사로서 유전체 시퀀싱에 대한 기대가 커지고 있습니다.

신생아 선별검사(newborn screening, NBS) 프로그램에 유전체 시퀀싱을 도입하면, 질환을 조기에 진단하여 치료함으로 써 합병증 및 사망률을 감소시킬 수 있습니다. 그러나, 이는 동시에 여러 기술적, 윤리적, 법적, 경제적 이슈를 비롯하여 유전체 정보 보안과 관련된 문제를 야기시킬 수 있습니다. 전세계적으로 여러 대규모의 유전체 검사 기반 신생아 선별검사 관련연구가 시작되면서, NBS 프로그램에 유전체 검사를 도입하는 것에 대한 타당성을 검토하고, 성공적인 도입을 위해 고려해야할 이슈에 대한 논의가 필요한 시점입니다(그림 1).



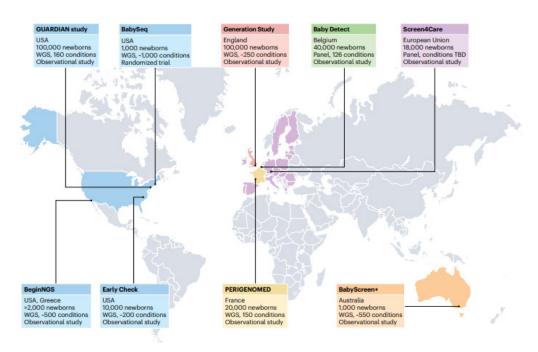


그림 1 Large-scale genomic newborn screening studies launching internationally.

#### Genomics and rare diseases

시퀀싱 기술의 발전으로 희귀 질환 환자를 포함한 수천 명의 개인 유전체데이터를 생성할 수 있게 되었고, 이것은 괄목할 만한 희귀 질환의 진단과 치료의 발전으로 이어졌습니다(그 림 2).

#### Genomic testing as a diagnostic tool

지난 10년동안 유전체 시퀀싱은 희귀질환 진단의 혁신적 인 발전을 이끌었으며, 새로운 유전자의 발견 또한 놀라운 속도로 이루어지고 있는데, 매년 수백 건의 질병과 연관된 새로운 유전자가 보고되고 있습니다. 이 놀라운 발전은 연 구 뿐만 아니라 실제 임상 진단에도 적용되어 희귀질환에 서 유전체 시퀀싱은 현재 1차 검사로 사용중인 염색체 마이 크로어레이 검사보다 진단율이 최소 2배 이상 높고, 특히나 중증 신생아에서 1차 검사로 유용하다는 연구 결과들이 전 세계적으로 발표되었습니다.

#### **Treatments for rare diseases**

현재, 치료 가능한 희귀 유전질환은 10% 미만으로 치료법 으로는 대사장애에 대한 식이요법이나 보충제 투약 등의 ' 전통적인' 치료법, 낭포성 섬유증에서 예방적 항생제, 기도 청소 및 식이요법개입, 중증면연결핍증에서 골수이식, 암 소인 증후군에서 종양감시 등이 있습니다. 희귀질환에서 새로운 치료법의 개발은 막대한 비용이 들고 특히 새로운 치료법의 안전성과 유효성을 입증하기 위한 적절한 규모의 코호트를 모집하는 것이 불가능한 실질적인 어려움이 있습 니다. 그러나 질환의 유전학적 메커니즘에 대한 이해도가 높아지면서 저분자성 물질, 올리고뉴클레오타이드, 유전자 및 단백질 대체치료, 유전자 편집, 줄기세포치료 등의 정밀 치료법이 증가하고 있고, 낭성 섬유증, 척수성 근위축증, 혈 우병 B, 연골무형성증, 극희귀질환(심지어 'N-of-1') 등에 서 환자 예후를 변화시키고 있습니다.

# Current challenges in rare disease diagnosis and treatment

현재 희귀질환 의심 환자의 30-50%만이 유전체 검사로 진단되고 있습니다. 또한, 유전체 검사의 불공평한 보급, 대규모 학술 센터에서만 가능한 정밀 치료법의 제공 등은 희귀질환의 진단과 치료에서 여전히 큰 장벽으로 남아 있으며, 유전체 검사에서 치료 가능한 질환이 신속하게 진단되더라도 이미 병이 진행되어 치료를 통해 되돌릴 수 없는 경우도 많습니다.

#### **Newborn screening and genomics**

진단 프로그램과 달리 선별검사 프로그램은 질병의 초기 단계에 있는 환자나 발병 위험도가 높은 무증상 환자를 조기진단하여 치료, 예방 및 관리하는 것을 목표로 합니다. 유전체 검사 기술은 선별 질환의 범위를 확대하고, 개인 맞춤형치료의 기회를 높여, 바야흐로 '정밀 공중 보건' 시대의 도래를 예견하고 있습니다.

#### **Newborn screening**

미국 질병통제예방센터는 NBS 프로그램을 전세계적으로 10대 공중보건업적의 하나로 선정하였습니다. 현행 NBS 프로그램은 대사이상 질환에 대한 화학검사, 청력검사, pulse oximetry 등으로 구성되어 있습니다. 유전자 검사는 전통적으로 확진 검사, 자녀 계획을 위한 2차 검사로 사

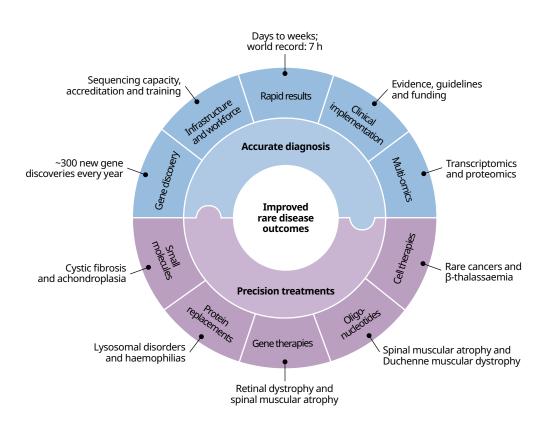


그림 2 The impact of genomic sequencing on rare disease diagnosis and treatment.

용되었으나, 최근 일부 국가에서 1차 검사에 통합되기 시작 하였는데, 대표적으로 척수성 근위축증에 대한 유전자 검 사가 그 예입니다.

#### Opportunities offered by genomic newborn screening

현재 NBS 프로그램에는 치료 가능한 희귀 질환 중 5% 미만 의 질환이 포함되어 있습니다. NBS 프로그램에 유전체 시 퀀싱 검사를 적용하면, 기존의 화학적 검사방법으로 검출 가 능한 것 보다 더 다양한 종류의 희귀 질환을 선별할 수 있습 니다. 또한, 새로운 치료법이 개발되면, 최소의 비용으로 신 속하게 해당 질환을 선별할 수 있으며, 현 선별검사의 단점 중 하나인 미숙아, 중증 신생아, 만삭아 등 다양한 임상상황 에 따른 차이가 없이 동등한 검사 결과를 보입니다.

또한, 유전체 데이터는 대상자의 전생애에 걸쳐 건강 이익 을 위해 활용될 수 있습니다. 적절한 동의를 득한 후, 보관 되어 있는 유전체 데이터를 이용하여 희귀질환 연구를 진 행하고, 성인 발병 질환에 대한 위험, 열성 유전 질환에 대 한 보인자 상태, 약물유전체 변이도 확인할 수 있습니다.

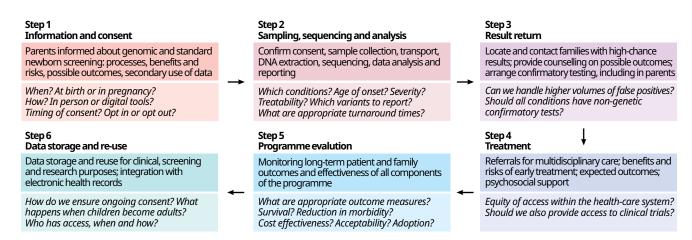
#### Challenges in genomic newborn screening

그러나 유전체 신생아 선별 검사는 이득을 줄 수도 또 피해

를 야기할 수도 있습니다. 선별검사의 잠재적 피해에는 선 별 검사 자체, 추가 검사 및 치료 과정에서 발생할 수 있으 며, 심리적 불편감, 경제적 부담, 신체적 불편함 등이 포함 될 수 있습니다. 또한 유전체 검사 서비스에 대한 부담 증 가, 전반적인 비용 상승, 검사 관련 자원의 재배치 등은 국 가 의료 시스템에 부담이 될 수도 있습니다. NBS 프로그램 에 유전체 시퀀싱 검사를 적용하면 현행 NBS 프로그램의 전 검사 과정에 걸쳐 다음과 같은 추가적인 요구사항이 발 생합니다. 즉, 부모의 동의를 얻어 참여를 유도할 수 있는 충분한 인프라가 필요합니다. 또한, 저렴한 비용으로 신속 하게 대량의 유전체 검사를 시행하고, 무증상 신생아를 위 한 복잡한 다학제적 치료가 보장되어야 하며 개인정보 보 호와 보안을 유지하면서 데이터 저장 및 사용을 위한 적절 한 시스템을 설계하고, 성능 모니터링과 평가를 적절하게 수행해야 합니다(그림 3).

#### Current evidence for the implementation of genomic newborn screening

모든 신생아를 대상으로 시행하는 유전체 시퀀싱은 2009 년부터 미국 의회에서 논의되었으며, 2010년에는 Newborn Sequencing in Genomic Medicine and Public



Stages in newborn screening programmes. Steps in the newborn screening pathway (darker boxes) and key considerations for incorporating genomic sequencing into NBS programmes for each stage (lighter boxes) are shown

Health 컨소시엄이 결성되었습니다. 검사 설계 및 성능, 진단율, 임상적 유용성 및 비용 효율성, 그리고 부모 및 의료서비스 제공자의 견해와 우려와 관련된 중요한 문제를 다루는 연구들이 시작되었습니다.

# Views of the public, parents and health professionals

일반 대중, 특히 부모들은 전반적으로 신생아 유전체 선별 검사(genomic NBS, gNBS)에 긍정적인 의견을 보입니다. 많은 연구에서 참여한 대부분의 부모들은(>70%) 치료가능한 소아 발병 질환에 대한 정보를 제공받는 것을 선호했고, 상당수에서는 치료 불가능한 소아 발병 질환 및 성인 발병 질환 정보에도 관심을 보였습니다. 특히, 검사의 민감도를 높이는 것 보다는 선별 검사 결과가 명확하고 확실한 것을 더 선호하는 경향을 보였습니다. 의료 전문가 및 관련학회의 입장은 보다 신중한 편으로, NBS 프로그램에서 유전체 시퀀싱을 도입하는 것이 현재로서는 시기상조이지만,향후 10년 내에 도입될 것이라 예측하고 있습니다. 전문가들은 검사 도입의 타당성, 실질적 및 윤리적인 문제가 먼저해결되어야 한다는 의견입니다.

#### Test design and performance

인구 집단 차원의 gNBS 제공을 위해서는 대규모 검사를 수행하고 신속하게 결과를 제공할 수 있는 검사실 시스템을 개발하고, 낮은 위양성률을 유지할 수 있어야 합니다. gNBS 패널에 포함시킬 유전자와 질환을 선별하는 연구들도 시행되었는데, 분석적 및 임상적 타당성, 발병연령, 침투도, 치료 효능 등을 고려하여 최종 388개에서 954개에 이르는 유전자가 선별되었으며, 선별 질환의 차이는 추후 표준화 과정이 필요함을 시사합니다. 검사실에서는 gNBS에 특화된 파이프라인을 이용하여 수일내로 결과를 보고하는 것이 가능함을 확인하였으나 이러한 연구는 주로 보관된 검체로 수행되어, 실시간으로 대규모의 검사가 가능한지는 아직 입증되지 않았습니다. gNBS의 성능평가는 주로 표준 NBS 및 진단적 전장 유전체 시퀀싱

(WGS)과 비교하는 연구로, 대부분 후향적으로 진행되었습니다.

#### **Prospective cohort studies**

지금까지 미국에서는 세 개의 gNBS 전향적 코호트 연구 결과가 보고되었습니다: First 1,000 Days of Life and Beyond Longitudinal Cohort Study; North Carolina Newborn Exome Sequencing for Universal Screening (NC NEXUS) study; BabySeq.

가장 종합적으로 평가된 연구인 BabySeg 프로젝트에서는 127명의 정상 신생아와 32명의 중증 신생아로 구성된 두 코호트에서 유전체 분석을 시행하였습니다. 15명(9.4%)이 소아 발병 질환의 위험이 있었고, 3명(3.5%)은 성인 발병 질환의 위험이 있었으며, 88%의 신생아는 열성 유전 질환 의 보인자, 5%에서 약물유전체 변이가 확인되었습니다. 표 준 NBS 결과(청력 검사 포함)와의 비교에서 NBS를 통해 진단되었으나 엑솜 시퀀싱으로는 진단되지 않은 유아 2명, 반대로 엑솜 시퀀싱으로 진단되었으나 NBS로는 진단되지 않은 유아 15명이 확인되었습니다. 특히, 출산 전에는 검사 에 관심을 보였으나, 출산 후 연구에 참여하지 않는 경우가 많아, 연구 등록률이 10% 미만으로 낮았습니다. 연구 등록 을 거부한 이유는 연구의 복잡성, 부담감, 무관심, 보험 문 제, 불확실하거나 부정적인 결과에 대한 걱정 등 다양했습 니다. 연구에 참여한 부모들은 gNBS의 위험보다는 이득을 더 높게 평가하였으며, 대부분 예방, 치료 가능한 소아 발병 질환(86.6%), 성인 발병 질환(84.6%)에 대한 정보를 받는 것에 긍정적이었습니다. 다른 연구 결과와 마찬가지로, 현행 NBS 프로그램에 포함된 질환보다 더 다양한 질환에 대한 정 보를 받는 것을 선호하는 결과를 보였습니다.

#### **Cost-effectiveness**

현재까지 비용 효율성에 대하여 평가한 연구는 없습니다. BabySeq 코호트를 기반으로 한 개념증명연구에 따르면, gNBS는 비후성 심근병증에서는 비용 효율적이지 않은 것 으로 나타났습니다.

#### Lessons from genomic screening in adults

유전체 시퀀싱은 건강한 성인을 대상으로 한 인구 집단 차원 의 선별검사로도 제안되었습니다. 선별검사의 실행 가능성을 입증한 연구를 통해 선별 파이프라인 개발, 온라인 의사결정 지원 및 동의 방법, 챗봇, 전자 의료 기록과의 통합, 심리사회 적 및 실행 결과 측정에 대한 경험을 배울 수 있습니다.

#### **Future directions**

gNBS가 공중보건프로그램으로 도입되기 위해서는 여전 히 많은 근거가 필요합니다.

#### The current landscape

국제적으로 북미, 유럽, 호주 등 여러 보건 시스템에서 gNBS에 대한 대규모 전향적 연구들이 이제 막 시작되고 있으며, 코호트 크기는 1,000명에서 100,000명의 신생 아까지 다양합니다. 현행 NBS 프로그램에 통합되는 모 델부터 별도로 시행하는 gNBS 모델까지 다양한 검사 모 델을 평가할 예정이며, 치료 가능한 소아 발병 질환을 평 가 외에도 일부 연구에서는 치료 불가능한 질환, 성인 발 병 질환들을 포함하여 평가하고 있습니다. 대부분은 다기 관 연구이지만, 일부는 다국적 컨소시엄을 구성하여 다양 한 환경에서의 시행 경험 뿐만 아니라 환자와 가족의 결과 에 대한 데이터를 수집합니다. 새로 설립된 International Consortium for Newborn Sequencing은 세계 각 국의 연구자들의 공동 연구를 통한 국제 표준화를 목표로 하고 있습니다.

#### Key research priorities

이러한 대규모 연구를 통해 환자 및 가족에서 단기 및 장기 예후, 비용 효율성, 실행 가능성, 수용 가능성 등의 광범위 한 지표를 종합적으로 평가할 수 있습니다. 서비스의 형평 성, 도입과 같은 장기적인 목표를 어떻게 달성할 것인지와 장기 예후를 평가하기 위해 필요한 동의 과정과 인프라 구 축에 대한 계획은 연구 초기에 고려해야 합니다. 또한, 환 자와 가족에 대한 평가 결과는 의료기술평가에서 핵심적인 요소입니다. 다양한 질환과 보건의료 환경의 결과를 비교 하기 위하여 표준화된 지표를 사용하여 결과의 임상적 타 당성과 유용성을 확인하는 것이 중요합니다. 보건의료 시 스템 관점에서는 표준 NBS 프로그램 검사 시간내에 대규 모로 시행되는 gNBS 모델의 검사 전, 검사중, 검사 후 구성 요소의 실행 가능성과 수용 가능성에 대한 평가를 우선적 으로 고려해야 합니다. 우리는 gNBS를 시행함으로써 인구 집단 차원에서 조기 진단과 치료에 대한 공평한 접근성이 확대될 것을 기대합니다. 대규모 gNBS 연구는 형평성 문 제를 특별히 고려하여, 공평한 결과를 최적화하기 위한 전 략을 의도적으로 설계하고 배치하여 평가해야 합니다.

#### Conclusions and perspective

향후 유전체 시퀀싱 검사는 고도로 전문화된 검사에서 인 구 집단 차원에서 이용 가능한 보건의료자원으로 전환될 가능성이 있습니다. 대규모 연구를 통해 gNBS 도입에 따 른 개인 및 사회적 이득이 확인된다면, 신생이 유전체 선별 검사의 광범위한 사용을 기대할 수 있을 것입니다.

#### [References]

[1] Stark, Z., Scott, R.H. Genomic newborn screening for rare diseases. Nat Rev Genet 24, 755-766 (2023). https://doi.org/10.1038/s41576-023-00621-w

# 대한진단유전학회 종양분과위원회 신설

대한진단유전학회는 지난 8월 20일 이사회의 승인을 거쳐 종양분과위원회를 신설했다.

이번 결정은 빠르게 발전하는 종양 유전학 분야의 중요성과 국내 종양 유전학 분야 활성화에 대한 학회의 의지를 반영한 것이다. 신설된 위원회를 통해 국내 종양 유전학 분야의 연구와 임상 양측에서 중요한 기여가 이루어질 것으로 기대된다.







# 우리는 대면이 필요하다



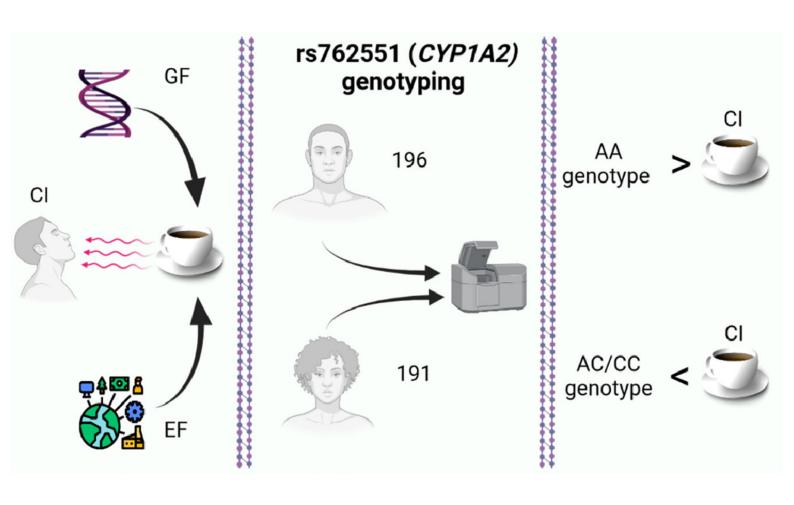
이 그림은 금번 제 19차 학술대회 plenary lecture [Clinical Whole Genome Sequencing: Shifting Paradigm]의 강의 슬라이드 그림으로, 의사가 WGS 검사 결과를 설명하는 장면을 묘사하였다. 그림은 AI 도구 DALLE3로 생성하였다.

Source: 제 19차 학술대회 plenary lecture

[Clinical Whole Genome Sequencing: Shifting Paradigm]의 강의 슬라이드 첫페이지

From: 성균관의대 김종원

## CYP1A2 유전자가 당신의 커피 경험을 좌우한다



커피 대사에 관여하는 CYP1A2 유전자의 functional SNP (rs762551) 의 AA genotype인 사람은 카페인의 fast metabolizer 로 C-allele carrier (slow metabolizer)보다 카페인 성분을 빠르게 분해하여 심박동수 증가, 불안, 불면과 같은 부작용이 적다고 합니다.

저녁 9시에 아메리카노를 마시고 잠드는 저는 fast metabolizer 인 것 같은데 여러분들은 어떠신가요?

Source: Nutr Res. 2022;105:77-81

From: 연세의대 김진주

# GENE (의 에서는 회원분들의 응모를 받습니다.



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





## GENE 🖎 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

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

#### |보내주실 곳

ksgd.office@gmail.com

# 차세대염기서열분석을 통한 급성림프모구성 백혈병의 미세잔존질환 검사에 대한 권고안: 해석과 결과 보고

#### 김미영

울산의대 서울아산병원

차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)를 이용한 면역글로불린(immunoglobulin, IG) 또는 T-세포 수용체 (T-cell receptor, TCR) 유전자의 클론성 재배열 검출은 급성림프모구성백혈병(acute lymphoblastic leukemia, ALL)의 미세잔 존질환(minimal residual disease, MRD)의 검출 및 정량에 매우 예민하고 특이도가 높은 검사법이다.

이 검사는 최근 국내 임상검사실에서도 시행되고 있는데, EuroClonality-NGS에서 ALL의 IG, TCR 유전자 재배열 MRD검사의 시행에 대한 표준화된 검사법을 제시하였지만, 결과의 해석과 보고에 관한 가이드라인은 아직 제시되지 않았다. 본 권고 안은 해당 검사의 결과 해석 및 보고에 대한 방향을 제시하고자 작성되었다. 이 권고안은 크게 index sequence 선정 검사에 대한 부분과 MRD 측정 검사에 대한 부분으로 나뉜다.



#### 1 유전자 재배열 검사에서 index sequence 선정 검사의 결과 해석 및 보고

Index sequence는 백혈병 클론의 특징적인 유전자 재배 열로 MRD 측정의 대상이 된다. ALL의 lineage에 따라 적 절한 primer set를 적절한 순서로 적용하여 백혈병 클론에 대한 대표성이 있는 index sequence를 선정하며, 다음과 같은 사항을 고려하여야 한다.

#### (1) Index sequence 선정 기준 설정

최소 total read와 total read 중의 %, sequencing error 를 고려한 mismatch의 정도, 유전자의 조합을 고려하여 index sequence 선정에 대한 기준을 마련한다. 치료 중 또는 재발시에 clonal escape가 있을 수 있어 가능하다 면 여러 개의 유전자의 index sequence를 추적 관찰하는 것이 안전하나, 이는 비용효과성을 고려해야 한다. 또한 선 정 기준에 완전히 부합하지 않더라도, 백혈병 클론과 관련 이 있을 가능성이 있는 sequence를 (suspected) index sequence로 선정할 것인지 결정하여야 한다. 한 유전자 에서 index sequence가 2개 이상 발견되는 MRD 모니 터링 시 두 index sequence의 양을 합산할지 여부도 정 해야 하는데, 아직 이에 대한 학술적인 근거는 확립되어 있 지 않다.

다클론 재배열 중 특정 sequence가 상대적인 비율이 높 아 백혈병 클론의 클론성 재배열로 오인되었을 가능성과 전체 세포 중의 비율을 계산하기 위해 spiking한 양성 대 조 세포(positive control cell)의 재배열을 모두 배제하여 야 한다.

#### (2) Index sequence 선정 검사 결과 보고

결과 보고서에 포함되어야 할 주요 항목은 임상 정보, 검 체 정보, DNA 양, 추정되는 총 유핵 세포 수, 각 유전자의 read count, index sequence 유무 및 비율, primer set 정보, V/J 유전자 조합, index sequence 서열이 있다. 현 미경, 유세포분석, 면역조직화학 등을 통한 백혈병 세포 비 율을 추가할 수도 있다. 선정된 index sequence의 대표 성 여부 및 대표성이 적절히 높지 않을 경우 MRD 과소평가 가능성을 언급하 수 있다. 마지막으로 검사 방법, 선정 기 준, 검사의 한계를 기술할 수 있다.

#### 2 MRD 측정 검사 결과 해석과 보고

#### (1) 기존에 검출된 index sequence의 검출, 정량 및 해석

: 기존에 검출된 index sequence와 동일한 또는 허용되 는 mismatch 범위 내의 재배열을 찾아 그 비율을 보고하 며, 일반적으로는 전체 유핵 세포 중에서의 비율을 계산한 다. 이 때에 검출한계와 최저정량한계를 고려하여 해석하 여야 한다.

#### (2) 새로이 출현한 클론성 재배열의 해석

: 클론 진화에 의해 새로이 출현한 클론성 재배열이 관찰 될 수 있다. 그러나, index sequence의 기준을 만족하 더라도 실제로는 B세포의 감소에 따라 다클론성 재배열이 index sequence의 기준을 만족할 수 있으므로 이를 배 제할 방법을 마련하여야 한다. 한 예로 초진 또는 재발 당 시 확인된 다클론성 재배열의 염기서열과의 일치 여부를 확인하고, 전체 유핵 세포에서의 비율을 함께 고려하는 방 법이 있다.

#### (3) MRD 측정 결과 보고

: 결과 보고에 앞서 검출한계, 최저정량한계를 고려하여 보 고 방식을 정한다. 가능한 널리 적용되는 예민도를 만족할 수 있는 검출한계, 최저정량한계를 확보하는 것이 중요한

데, 예를 들면 소아 B-ALL은 0.01%, 성인 B-ALL은 0.1%를 MRD 음성과 양성을 구별하는 기준으로 삼는 경우가 많다. 결과는 음성, 양성이나 정량 값 보고 불가, 양성이며 정량 값 보고 가능등으로 보고할 수 있다. 또한 검출한계 미만인 경우도 해당 index sequence의 read 수가 '0'이 아닌경우에는 read 수를 참고할 수 있도록 함께 보고할 것인지여부도 결정해야 한다.

보고서에 포함될 항목은 index sequence 선정 보고서의 항목을 포함하여, 추가로 index sequence 검출 여부 및 (전체유핵 세포 중) 비율, MRD 판정 여부 등이며, 이전 검사 결과

와 비교 시 시계열 데이터를 제시하고 이를 그래프로 표현하기도 한다. 마지막으로 검사 방법, 판정 기준, 한계 등이 포함될 수 있다.

본 권고안은 국내 임상검사실에서 시행하고 있는 ALL 환자에서의 차세대염기서열분석 IG, TCR 유전자 재배열 검사를 이용한 MRD 검사의 결과해석 및 보고에 고려하고 갖추어야 할 사항을 제시하여, 진료에 유용한 정보를 제공하고자 작성되었다. 다만, 이미 가이드라인으로 인정된 것을 종합한 내용이 아니기 때문에, 활용시에는 이를 염두에 두고, 각 검사실의 상황에 맞게 적용하여야 한다.

#### [References]

- [1] van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. Analysis of minimal residual disease by IG/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. Leukemia. 2007;21(4):604-11
- [2] Brüggemann M, Kotrová M, Knecht H, Bartram J, Boudjogrha M, Bystry V, et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia; a EuroClonality-NGS validation study. Leukemia. 2019;33(9):2241-2253.
- [3] Kim M, Park C-J. Minimal Residual Disease Detection in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Pediatr Hematol Oncol. 2020;27:1-6.
- [4] van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. Leukemia. 2003;17(12):2257-317.
- [5] Jo I, Chung NG, Lee S, Kwon A, Kim J, Choi H, et al. Considerations for monitoring minimal residual disease using immunoglobulin clonality in patients with precursor B-cell lymphoblastic leukemia. Clin Chim Acta. 2019 Jan;488:81-89.



# 혈액암의 체세포 변이 해석 및 보고 지침

#### 김현영

성균관의대 삼성서울병원

혈액암에서 체세포 유전자 변이는 진단, 예후, 치료 측면에 서 중요한 정보를 제공한다. 따라서 혈액암에서 발견되는 수많은 체세포 변이 중 임상적으로 의미 있는 변이를 확인 하는 것은 매우 중요하다. 이를 위해 2017년 미국분자병리 학회(Association for Molecular Pathology, AMP)/미 국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO)/미국병리학회(College of American Pathologists, CAP) [AMP/ASCO/CAP] 에서는 체세포 변 이의 해석 및 보고를 위한 가이드라인을 발표하였다. 이 가 이드라인은 인구 집단 내 빈도, 기능적 연구, 전산 예측, 체 세포 변이의 발생 빈도 등 변이의 발암성을 결정하는 데 활 용할 수 있는 근거 자료를 바탕으로, 진단, 예후, 치료와 관

련된 임상적 중요성을 바탕으로 한 등급(Tier) 기반의 변이 해석 및 보고 분류 체계를 제시하였으며, 현재 체세포 변이 해석의 기본 지침으로 널리 활용되고 있다[1]. 그러나 기존 가이드라인은 변이의 발암성 분류에 대해 명확하고 세분화 된 기준을 제시하지 않아 기관마다 적용에 차이가 있었다. 이에 보다 표준화된 발암성 분류를 위해 2022년 임상유전 체자원(Clinical Genome Resource, ClinGen)/암유전 체컨소시엄(Cancer Genomics Consortium, CGC)/암 변이해석컨소시엄(Variant Interpretation for Cancer Consortium, VICC) [ClinGen/CGC/VICC]에서 체세포 변이의 발암성 분류에 대한 새로운 가이드라인을 제시하였 다[2].

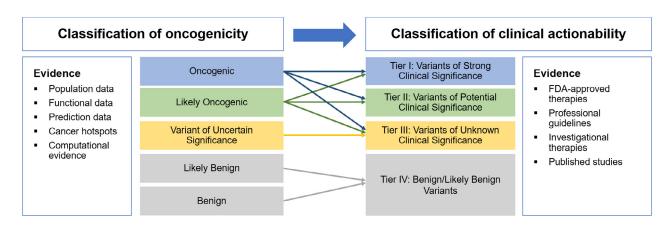


그림 1 혈액암에서 발암성 및 임상적 적용 가능성에 기반한 체세포 변이 분류 개요도

이 외에도 기존 가이드라인은 주로 고형암에 초점을 맞추 고 있어, 변이의 치료적 분류 외에 진단 및 예후적 분류가 중요한 혈액암에 적용하기에는 제한적인 측면이 있으며, 이러한 문제를 보완하기 위해, 혈액암에서 체세포 변이의 해석 및 보고에 대해 벨기에와 스페인에서 생물학적 발암 성 및 임상적 적용 가능성을 모두 고려한 가이드라인이 제 시된 바 있다[3, 4]. 본 임상 지침에서는 혈액암 체세포 변 이 해석 및 보고를 위해 변이의 발암성은 2022 ClinGen/ CGC/VICC 가이드라인을, 임상적 적용 가능성(clinical actionability)은 2017 AMP/ASCO/CAP 가이드라인을 기반으로 하여 제시하였다.

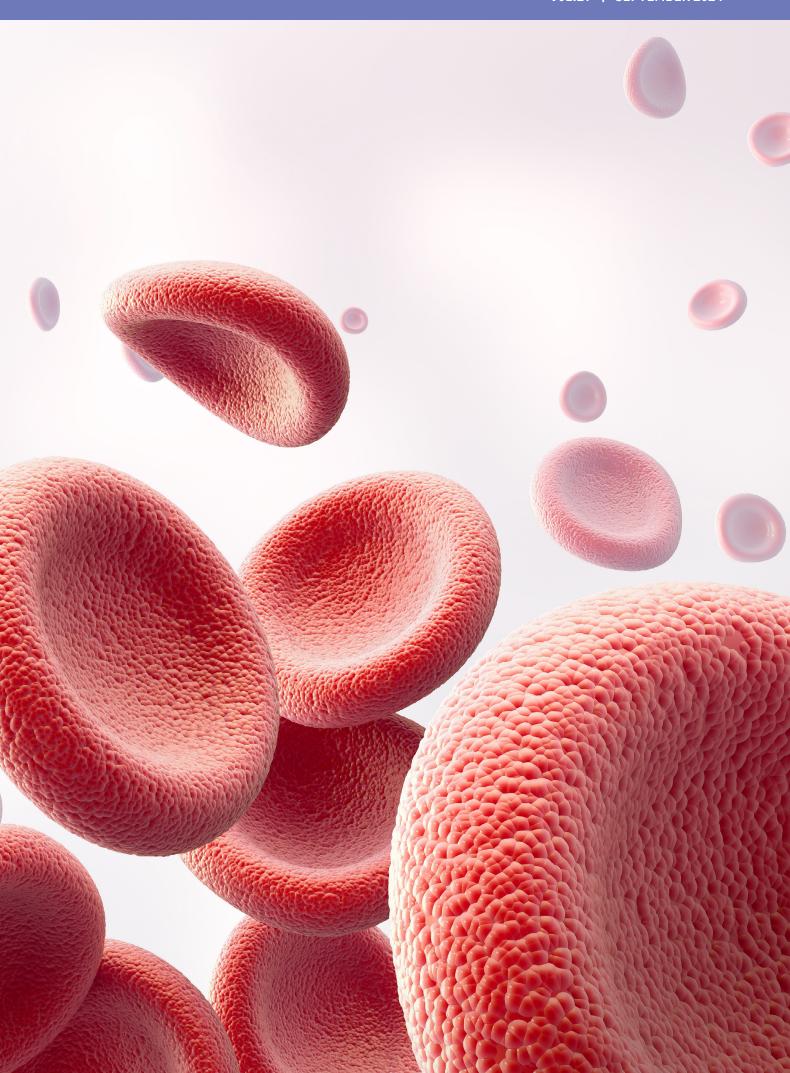
혈액암에서 체세포 변이의 발암성 해석은 인구 집단 내 빈 도, 기능적 연구, 변이 특성에 기반한 예측 데이터, 전산적 근거, Cancer Hotspots과 같은 주요 체세포 변이 데이터 베이스에서의 변이의 발생 빈도 등을 바탕으로 이루어지 며, 이를 통해 매우 강한(very strong), 강한(strong), 보 통(moderate), 약한(supporting) 수준의 4가지 근거로 분류한다. 각 근거에는 각각 ±8, ±4, ±2, ±1점의 점수가 부여되며(발암성 변이의 근거인 경우에는 +, 양성 변이의 근거인 경우에는 -), 이를 합산하여 합산 점수가 10점 이 상인 경우 발암성(oncogenic), 6점-9점인 경우 준발암성 (likely oncogenic), 0점-5점인 경우 의미불명변이(variant of uncertain significance, VUS), -6점--1점인 경 우 준양성(likely benign), -7점 이하인 경우 양성(benign) 변이로 분류한다. 특히 기존 데이터베이스는 고형암 중심의 변이 정보를 주로 포함하고 있어 혈액암에서 주로 관찰되는 유전자 변이에 대한 정보는 부족한 실정으로, 미 국종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 가이드라인과 혈액암에 대한 WHO 분 류[5]에서 골수성혈액암에서 의미있게 검출되는 주요 유전 자의 변이 형태를 제시하고 있으므로 이를 참고하면 많은 도움을 받을 수 있다.

임상적 적용 가능성은 발견된 변이가 환자의 진료지침에 영향을 미칠 수 있는지에 대한 개념이다. 특정 변이가 특정 치료에 민감성, 저항성, 또는 독성을 나타내거나, 유전자의 기능을 변화시켜 약물의 표적이 될 수 있으며, 임상시험의 포함 기준이거나 질병의 예후에 영향을 미치거나, 암의 진 단 및 조기 진단에 기여한다면 해당 변이는 유의미한 변이 로 해석될 수 있다. 따라서 발암성 변이가 관찰될 경우, 해 당 변이의 임상적 적용 가능성은 평가 시점의 근거와 환자 의 조직학적 소견을 바탕으로 진단, 예후, 치료 및 예방적 측면에서 고려되어야 한다. 혈액암에서 체세포 변이의 임 상적 적용 가능성의 해석은 2017 AMP/ASCO/CAP 가이 드라인에 따라 체세포 변이 평가의 진단, 예후, 치료적 근거 수준에 따라 Level A, B, C, D의 4가지로 구분되고, 이를 바탕으로 한 Tier I, II, III, IV의 4등급 시스템(four-tiered system)으로 분류된다. Level A, B는 강한 임상적 의미를 갖는 경우이며 Tier I 변이로 분류되고, Level C, D는 잠재 적 임상적 의미를 갖는 경우이며 Tier II 변이로 분류된다. 임상적 중요성이 알려지지 않은 경우 Tier Ⅲ 변이로, 양성 또는 준양성 변이인 경우 Tier IV로 분류된다. 검출된 변이 중에서 Tier I, II, III 변이는 임상적 중요도 순으로 보고해야 하며, Tier IV 변이의 보고는 권장하지 않는다. 고형암에서 체세포 변이의 주요 임상적 목적이 표적치료제 선정에 있 는 반면, 국내에서 혈액암 체세포 변이의 주요 확인 목적은 진단적 측면에 크게 중점을 두고 있는 것으로 나타났다. 하 지만 향후 혈액암에서 표적치료제의 도입이 증가할 경우, 변이의 치료적 가치도 높아질 것으로 예상된다. 또한 클론 성조혈증(clonal hematopoiesis)과 관련된 유전자 변이 는 고형암에서는 임상적 의미가 낮아 변이 해석 시 제외되 는 경우가 많지만, 혈액암에서는 임상적으로 중요한 의미 를 가질 수 있으므로 해석에 주의가 필요하다.

그러나 이러한 가이드라인에도 불구하고, 국내 8개 기관을 대상으로 시행된 혈액암 체세포 변이 해석 및 보고 현황에 대한 설문조사에서 모든 기관이 기존 가이드라인을 혈액암 변이 해석에 그대로 적용하기 어렵다고 답변하였다. 그 주요 이유로는 혈액암 관련 데이터베이스의 부재, 치료적 의미의 적용 어려움, 중첩되는 특성을 갖는 질환군에서의 변이 해석의 어려움, 변이에 대한 가이드라인이 잘 정립되지 않은 특정 혈액암에서의 근거 부족 등이 제시되었으며, 따라서 혈액암 변이 해석 표준화를 위한 보다 많은 노력이 필요함을 시사하였다. 본 지침은 Laboratory Medicine Online에 개제될 예정이다.

#### [References]

- [1] Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017;19:4-23.
- [2] Horak P, Griffith M, Danos AM, Pitel BA, Madhavan S, Liu X, et al. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). Genet Med 2022;24:986-98.
- [3] Froyen G, Le Mercier M, Lierman E, Vandepoele K, Nollet F, Boone E, et al. Standardization of Somatic Variant Classifications in Solid and Haematological Tumours by a Two-Level Approach of Biological and Clinical Classes: An Initiative of the Belgian ComPerMed Expert Panel. Cancers (Basel) 2019;11.
- [4] Palomo L, Ibáñez M, Abáigar M, Vázquez I, Álvarez S, Cabezón M, et al. Spanish Guidelines for the use of targeted deep sequencing in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol 2020;188:605-22.
- [5] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022;36:1703-19.



# **익 최신 보험정보**

항목	제목	세부인정사항	비고	고시
사람유전자 분자유전검사 -나580 유전성 유전자검사	나580 유전성 유전자검사 일반원칙	1. 나580 유전성 유전자검사는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」에 따라 법적(legal), 윤리적(ethical), 사회적(social) 규범을 준수하고, 「IOM의 유전자검사 관련 보고서」*1) 에 따라 분석적 타당성(Analytic validity), 임상적 타당성 (clinical validity), 임상적 유용성(clinical utility)을 만족해야 하며, 다음과 같은 기준에 따라 요양급여를 인정함. 다만, 이미 진단된 질환에서 단순히 유전자 이상을 확인하기 위하여 시행한 경우는 인정하지 아니함.  - 다 음 - 가. 해당 유전자 검사와 연관된 질환이 임상적으로 의심되어야하고, 유전성 유전자검사결과가 치료방법의 결정에 필요한 경우에 인정함. 나. 해당 유전자검사가 특정 약물의 심각한 부작용을 의미 있게 예측할 수 있는 경우 인정함. 다. 단순히 질병 발생의 위험률을 보기 위해 시행하지 아니하며, 임상적 소견과 의미있는 가족력*2)이 진료기록부상 확인되는 경우 인정함. 2. 해당 유전자를 검사함에 있어 여러 방법으로 검사를 시행한 경우라도 1종만 인정함. 3. 위 1. 이외 나580 유전성 유전자검사를 실시하는 경우에는 전액 본인이 부담함. 4. 위 1. 3.에도 불구하고 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 세부인정사항을 별도로 정한 항목은 해당 고시에서 정한 기준을 따름. *1) An Evidence Framework for Genetic Testing, 2017.IOM *2) 가족력의 가계도상 가족관계(표1)	표1. 가족력의 가계도상 가족관계      구분 가족구성원  1차 (First-de-gree relatives, FDR)  2차 (Sec-ond-degree relatives, SDR)  3차 (Third-de-gree relatives, TDR)  중조부모, 증조부모, 증조부모, 증조부모, 증조, 사촌  [가계도]	보건복지부 고시 제2024 - 128호 (2024. 7. 1.부터 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
사람유전자 분자유전검사 -나580 유전성 유전자검사	나580다(3) MLH1 Gene, MSH2 Gene 검사의 급여기준	나580다(3) 유전성 유전자검사-염기서열분석-20회 초과 40 회 이하 (19) MLH1 Gene, 나580다(3) 유전성 유전자검사- 염기서열분석-20회 초과 40회 이하 (20) MSH2 Gene 검사는 다음과 같은 경우 요양급여를 인정함.  - 다 음 - 가. 유전성 비용종증 대장암이 의심되는 환자로서 아래 사항을 모두 충족하는 경우 1) 한 가계 내에서 조직학적으로 증명된 유전성 비용종증 대장암(Hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)의 관련암 환자가 3명 이상이고, 2) 이들 중 1명은 나머지 2명에 대하여 1차(first-degree) 관계여야 하며, 3) 이들은 가계 내에서 연속된 2차(second-degree)에 걸쳐 존재하고, 4) 이 중 1명은 진단 시 연령이 50세 미만일 경우에 인정 나. 아래에 해당되는 경우로서, '부적합 결합 DNA교정 유전자에 대한 면역조직(세포)화학검사 결과 관련 유전자의 발현 이상'이 확인되거나, 'DNA를 이용한 현미부수체 불안정성 검사 결과 고빈도 현미부수체 불안정성(Microsatellite instabillity-High, MSI-H)'으로 확인된 경우 1) 50세 미만에 대장암 진단을 받은 경우 2) '이시성(metachronous) 또는 동시성 (synchronous) 대장암'이거나 '이시성 또는 동시성 (synchronous) 대장암'이거나 '이시성 또는 동시성 (synchronous) 명리소견이 하나라도 있는 경우 4) 본인이 대장암이면서, 가계도 상 확인되는 1차(first-degree) 관계 가족구성원 중 1명 이상이 50세 이전에 HNPCC 관련암으로 진단된 경우 5) 본인이 대장암이면서, 가계도 상 확인되는 1차(first-degree) 관계 가족구성원 중 1명 이상이 50세 이전에 HNPCC 관련암으로 진단된 경우	보건복지부 고시 제2024 - 128호 (2024. 7. 1.부터 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
사람유전자 분자유전검사 -나580 유전성 유전자검사	나580다(3) MLH1 Gene, MSH2 Gene 검사의 급여기준	다. 위 가. 나.의 급여대상 중 다른 조건은 충족되나 가족의 사망 등으로 가계도 확인이 불가한 경우는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 80%로 적용함.  라. 위 가. 나. 다.와 관련한 '가계도' 및 '가족력의 가계도상 가족관계'는 「나580 유전성 유전자검사 일반원칙」을 따름. ※ 참고 - HNPCC 관련 암은 대장암, 소장암, 자궁내막암, 위암, 난소암, 췌장암, 담도암, 요관암, 신우암, 교모세포종, 피지선종, 각질가시세포종 - MSI-H 특징적인 병리소견은 종양 내 고도의 림프구 침윤소견, 크론양 염증반응, 점액성암, 인화세포암, 수질암	보건복지부 고시 제2024 - 128호 (2024. 7. 1.부터 시행)



#### 플래티넘 PLATIUM



한국로슈진단 👚

• 대표제품 cobas 5800/6800/8800 system, AVENIO Edge system, navify Mutation Profiler

• 회사소개 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체 액, 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 분 석기기 및 시약은 물론 병원의 현장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴 리오를 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 맞춤의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한 국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 걷기대회, 사회공헌 협약을 통한 국내 저소득층 어린이 지원, 피학대 아동 지 원, 소아당뇨환자 지원 등의 꾸준한 사회공헌 활동을 통해 기업의 사회적 책임을 다하기 위해 노력하고 있다. 에이온휴 잇(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 선정되 었다. 보다 자세한 정보는 홈페이지 www.roche-diagnostics.co.kr에서 확인할 수 있다.



서울의과학연구소 👚

• 대표제품 진단/병리 검사

• 회사소개 1983년 국내 최초 검사 전문기관으로 설립된 SCL(재단법인 서울의과학연구소)은 체계적인 정도관리시스템과 혁신 적인 검사프로세스 도입을 통해 세계적 수준의 검사기관으로 자리매김했다. 1992년 PCR 분석법 개발 및 24시간 논스 톱 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 시스템 을 비롯해 SCL은 자동화운영·진단혈액·분자진단·진단면역·특수분석 등 12개 검사부서에서 400여 종의 최신 장비 를 통해 4,000여 개 검사 항목을 시행할 수 있는 체계적인 검사시스템을 구축했다. 뿐만 아니라 SCL은 검사실과는 별 도로 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 의료기 관과 공조체계를 구축하여 감염병 확산 방지에도 기여하고 있다.



#### 골드 GOLD



써모피셔사이언티픽 👚

• 대표제품 Ion Torrent Genexus System(차세대 염기서열 분석기, 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, 깨끗 하며, 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.



다우바이오메디카 & 일루미나코리아 👚

• 대표제품 체외진단용 의료기기 & Next Generation Sequencing System

• <mark>회사소개</mark> 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 지원 의 노하우를 바탕으로 보다 혁신적인 솔루션과 제품들을 발굴하여 공급하고자 합니다. 엑스퍼젠은 Jumpcode Genomics, Element Biosciences, Watchmaker Genomics의 공식 대리점입니다.



한국아스트라제네카&한국MSD ⋒

- 대표제품 키트루다 / 린파자 (AZ Alliance product)

• 회사소개 MSD는 1891년 설립 이래 130년 이상 전 세계 사람들의 삶에 의미 있는 변화를 만들기 위해 혁신 의약품, 백신을 개발 해 온 연구 중심의 바이오 제약회사로 더 건강한 세상을 만들어 가고 있습니다. 연구 중심의 바이오 제약회사로서 암 과 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.



아이디티코리아 👚

- 대표제품 qPCR, CRISPR, NGS 등 시약 박스 및 브로셔
- 회사소개 아이오와 주 코럴빌에 본사를 둔 Integrated DNA Technologies, Inc.(IDT)는 학술 연구, 생명 공학, 임상 진단 및 제 약 개발 분야를 담당하는 맞춤형 핵산 공급 업체이다. IDT의 주요 사업은 연구용 맞춤형 DNA 및 RNA 올리고뉴클레 오티드 (올리고) 제조는 물론 올리고의 GMP/OEM 서비스까지 생물학 및 의학 분야의 발전을 가능하게 하는 미션을 가지고 있다.



다이아제닉스 👚

- 대표제품 분자진단 제품 및 Single Cell Sequencing 제품 등
- 회사소개 (주)다이아제닉스는 1985년 (주)미주만으로 시작하여 Roche Diagnostics, Ortho Clinical Diagnostics 등의 다국 적 진단기업 제품을 국내에 최초로 도입하며 국내 체외진단의료기기 시장을 선도해왔습니다.현재는 진단업계에서 의 약 40년의 업력 및 노하우를 통해, 분자진단, 분자유전학, 수혈의학, 미생물 등의 분야에서 다양한 포트폴리오를 구 축하고 있습니다. 대표적인 제품으로는 Revvity(구 퍼킨엘머), Asuragen 등이 있습니다.혁신적인 제품을 국내에 공 급하기 위해 우수한 영업인원 및 전국 대리점 체계를 갖추고 있으며 제품의 국내 도입 및 사용과 유지보수에 이르기 까지 전 과정을 독자적으로 수행할 수 있도록 인허가부서를 비롯하여 학술지원, 기술지원 체계를 구축하고 있습니다.





아이엠비디엑스 🧌

• 대표제품 AlphaLiquid®100 NGS 패키지

• <mark>회사소개</mark> IMBdx는 혈액 내 암세포에서 나온 DNA의 분석을 통해 암을 진단하고 개인맞춤형 정밀의료를 구현할 수 있는 기술 력과 임상 경험을 가진 국내 유일의 액체생검 전문기업입니다. 회사명이 In My Blood Diagnostics 의 약자인 것에 서 의미하듯이 혈액을 이용한 액체생검에 높은 전문성을 보유하고 있으며, 자체 보유한 특허기술을 적용하여 암을 정복해가고 있습니다. 더 나아가 AlphaLiquid® 플랫폼을 통해 암과 맞서 싸우는 전세계의 환자와 그들의 가족 그리 고 그들을 돌보는 의료진에게 IMBdx만의 독창적인 액체생검 기술과 전문성으로 유용한 정보를 제공하고, 암의 진단 과 모니터링, 치료 방식을 혁신하고 있습니다.



엔젠바이오 ∰

• 대표제품 BRCAaccuTest™PLUS / HEMEaccuTest™ / ONCOaccuPanel™ / HLAaccuTest™ / NGeneAnalySys™

• 회사소개

NGS 정밀진단 선도기업 엔젠바이오는 BT 기술과 IT 기술 결합을 통한 정밀진단 플랫폼 구축으로 국내·외 정밀진단 기술을 선도하는 글로벌 정밀의료 혁신 기업입니다. 엔젠바이오는 2017년 국내 최초 NGS 기반 유전성 유방암 및 난 소암 정밀진단 제품 상용화를 시작으로 혈액암, 고형암, 희귀유전질환, 조직적합항원 정밀진단 제품 등 다양한 제품 포트폴리오를 구축하고 있습니다. 또한 엔젠바이오는 임상검사실에서 방대한 유전체 데이터를 정확하고 손쉽게 분 석할 수 있도록 분석 소프트웨어를 상용화해 제품과 함께 제공하고 있습니다. 정확한 설계, 정교한 검증 및 고도화 된 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 분 야 확대를 추진하고, 항암제 관련된 동반진단(CDx), 질병의 예후와 예측에 필요한 액체 생검, 감염병 진단 분야에서 도 가시적인 성과를 창출하며 기술 및 사업 확장을 지속하고 있습니다.



디엑솜 👭

• 대표제품 체외진단의료기기(NGS)

• 회사소개 ㈜디엑솜은 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 요소 를 도입하여 맞춤의학, 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 임상의에게 제공하는 것을 목표로 합니다.



애질런트 테크놀로지스 👚

• 대표제품 SureSelect, Magnis, 4150/4200TapeStation

• 회사소개 Agilent is a global leader in life sciences, diagnostics and applied markets, recognized for uncompromising integrity in all we do. Agilent supports scientists in 110 countries in cutting-edge life science research; patient diagnostics; and testing required to ensure the safety of water, food and pharmaceuticals. Our advanced instruments, software, consumables, and services enable our customers to produce the most accurate and reliable results as well as optimal scientific, economic, and operational outcomes. We play a role in advancing important research and testing, with our scientists creating some of the world's most leading-edge technology and our field engineers working side by side with customers to help them maximize productivity. Together with our customers, we're bringing great science to life.



한국애보트 👚

• 대표제품 Alinity m, m2000systems, VIP 2000, Bioview system

• 회사소개 Abbott의 모토는 '전 세계 사람들이 더욱 건강한 생활을 영위할 수 있도록 돕는데 기여하자'에서 출발했으며, 이를 토 대로 현재까지 오랜 전통을 확립해 나아가고 있습니다. 사람들이 최신 치료법의 혜택을 받을 수 있도록 진단 테스트 를 개발하고, 최첨단 제품을 창출함으로써 모든 분야에서 과학 및 혁신의 선두에 자리하고 있습니다. 또한 세계 수준 급 제품의 제공함으로써, 한국에서 사람들이 더욱 건강하고 풍요로운 삶을 살아갈 수 있게 도와줄 수 있는 수많은 선 도적인 제품을 제공합니다. 현재 서울 본사에는 진단의학, 분자진단, 제약, 혈관, 당뇨 사업부가 위치해 있으며, 또한 안산 물류센터를 비롯하여 대구, 대전, 부산, 광주 지역에 지방사무소를 두고 있습니다.



진씨커 👚

• 대표제품 초정밀 CRISPR/Cas9 시스템 기반 액체생검 암 진단키트

• 회사소개 주식회사 진씨커는 CRISPR 유전자가위 기술을 기반으로 하는 초정밀 유전자 진단 전문 기업으로, '액체생검의 암진 단 표준화 (Standardization of Liquid Biopsy Diagnosis)'를 표방합니다. 당사는 고유의 독보적인 CRISPR 유전자 가위 원천기술을 바탕으로, 액체생검 기반의 조기암 진단을 비롯하여 예후 예측, 모니터링에 이르는 암 전<mark>주기 진단</mark> 플랫폼 구축을 위한 제품 개발 및 제조, 분석 서비스를 제공하고 있습니다. 이를 통<mark>해 액체생검 분야의 난제를</mark> 극복하 고 새로운 의료진단 패러다임을 제시하여 미래의 정밀의료 (Precision Medicine) <mark>산업분야의 연구개발 선두주</mark>자로 자리매김하고자 정진하고 있습니다.

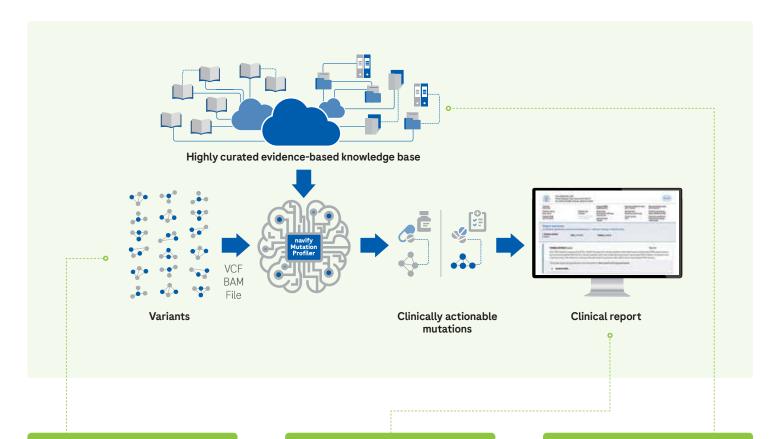
# navify® Mutation Profiler



### The power to do more

#### 클라우드 기반의 3차 데이터 분석을 통해 더 높은 수준의 정밀의학 진료가 가능합니다.

- 혁신적인 임상 NGS (차세대 염기서열 분석, next generation sequencing) 보고 솔루션인 navify® Mutation Profiler가 유전체 분석실에서 임상적으로 유의미한 유전자 돌연변이를 더욱 효율적으로 찾도록 도와줍니다.
- navify® Mutation Profiler를 사용하여 유전체 분석실에서는 환자 개개인마다 적용 가능한 맞춤형 치료 전략들에 대해 간결하고 전문적인 보고서를 자동으로 생성하여 임상 전문의에게 간편하고 신속하게 제공할 수 있습니다.



# **Simpler**Report Curation

- **사전 설정된 임상 및 돌연변이 요약 정보**를 통해 해석 시간을 단축함
- 보고서 생성 워크플로우의 자동화 기능을 지원함
- API를 통한 LIS와 EMR의 통합으로 보고서
   작성 소요 시간을 극도로 절감하고 재현성
   향상함

# **Smarter**User Interface

- 수 백만 개의 돌연변이 주석을 **직관적인 인터페이스**로 나타내어 효율적인 환자 개인 맞춤형 의료 제공을 도움
- NGS lab에 돌연변이 분류를 공유하는 데 참여할 수 있는 옵트인 옵션 제공함

## **Up-to-date**

Recommendations

- AMP 가이드라인에 따라 분류된 수천가지의 주요한 돌연변이들 중에서 임상적 유의성 을 가진 돌연변이들을 폭 넓게 큐레이션 하여 최신의 지식을 기반으로 제공함
- 분석 결과를 토대로 해당 지역의 의약품 승인 기관, 임상시험, 진료 가이드라인이 제공하는 가장 최신 정보에 따라 적용 가능 한 치료제 옵션을 제안함

New

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



체외 수인 22-4428호

#### 전자동 NGS 솔루션: Ion Torrent Genexus System

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

#### Genexus System을 활용한 Oncomine Solution

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



#### Immuno-oncology research

Ion Torrent™ Oncomine™ TCR Beta-LR Assay GX



#### Solid tumor-FFPE tissue testing solution

- Ion Torrent™ Oncomine™ Comprehensive Assay v3 GX
- Ion Torrent™ Oncomine™ BRCA Research Assay GX

#### Liquid biopsy research solution

Precision Assay GX



#### Heme-oncology research solution

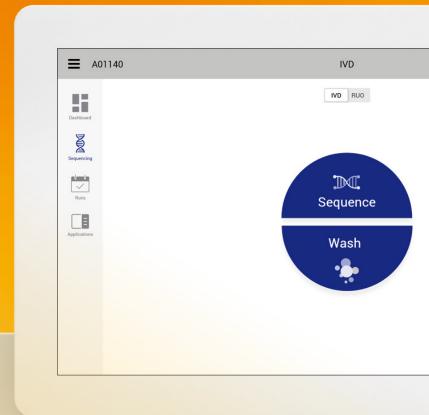
Reseach Assay GX V2

#### thermofisher.com

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

# Empowering genomics-based research and in vitro diagnostics

Discover NovaSeq<sup>™</sup> 6000Dx



For In Vitro Diagnostic Use. Not available in all regions and countries. ⊚2023 Illumina, Inc. All rights reserved. M-KR-00136

NovaSeq<sup>™</sup> 6000Dx

# **AVITI** 24 ™ Sequencing Reimagined

Biological research demands a deep understanding of its complexities, from genes to cells. With **AVIT124**, you get access to a comprehensive suite of tools right in your lab. Say goodbye to operational headaches, excessive costs, and outsourcing.

Explore exomes, genomes, panels, RNA-seq, immune repertoire, and single-cell profiling—all in one powerful platform. AVITI24 redefines sequencing, making groundbreaking discoveries more accessible than ever.









Assay design

Extraction

Lib

Assay Marketplace Assay Designer Designer Pro FUSI VAR LIQU IMM

#### Assay design

#### Assay Marketplace

- Web-based design tool
- Predesigned and functionally tested primers
- Fastest turnaround

#### Assay Designer Service

- · Consultation with an expert designer
- Includes de novo primers and in silico design review

#### Designer Pro Service

- Highest level service
- · Includes wet-lab optimization

#### Library prep

#### Solid tumor panels

- VARIANTPlex Complete Solid T
- VARIANTPlex Pan Solid Tumor
- VARIANTPlex Expanded Solid 1
- VARIANTPlex Core Solid Tumo
- FUSION*Plex* Pan Solid Tumor
- FUSION*Plex* Core Solid TumorFUSION*Plex* Lung v2
- FUSIONPlex Sarcoma v2
- LIQUIDPlex Universal Solid Tun

#### Genetic disease panels

- VARIANTPlex Expanded Carrier
- VARIANTPlex CFTR v2

Customize panel content or design

For research use only. Not for use in diagnostic procedures.







rary prep

**ON**Plex

**UNO**Verse

Data analysis

**IANT**Plex **JID**Plex

Archer Analysis

#### **Data analysis**

umor

umor

or

**Blood cancer panels** 

- VARIANTPlex Myeloid
- VARIANTPlex Core Myeloid
- VARIANTPlex AML Focus
- VARIANTPlex MPN Focus
- FUSIONPlex Pan-Heme
- FUSIONPlex Heme v2
- FUSIONPlex Myeloid
- FUSIONPlex ALL
- FUSIONPlex Lymphoma

#### Immune profiling panels

- IMMUNO Verse TCR panel
- IMMUNO Verse BCR panel

- **Archer Analysis** 
  - Easy-to-use data analysis platform with optimized bioinformatics workflows
  - Supports all Archer assays and enables a broad range of applications
  - · Available as a private-cloud hosted service, or as a virtual machine for local deployments

from scratch with assay design services





# QuantideX® qPCR BCR-ABL IS Kit

# The Original BCR-ABL Assay

The First FDA Cleared BCR-ABL Kit

Multiple International Scale (IS) Calibrators

Sensitivity beyond Deep Molecular Response

HUMAN RNA CELL LINE

Limit of Detection MR4.7 MR5.4



(T) 02-3411-9217

(F) 02-3412-9217

(E) inquiry@diagenex.com

서울특별시 강남구 헌릉로 569 길

29 베이팜하우스 2층

