

KSGD News Forum

Vol.24

December 2023

Focus on

Technology Trend 1

Technology Trend 2

Notable Research

학회뉴스

Opinion

Gene 心

최신 보험정보

연간 후원사 안내



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics

Cover: Image created by Bing Image Creator
Prompt: make christmas tree image with DNA sequencing
comprise with A,C,T,G with the Dan's DNA design style.

From: 용인세브란스병원 김진주

CONTENTS

01	Focus on	04
02	Technology Trend 1	08
03	Technology Trend 2	14
04	Notable Research	20
05	학회뉴스	24
06	Opinion	28
07	Gene 心	36
08	최신 보험정보	40
09	연간 후원사 안내	46

신이식에서 공여자 유래 세포유리핵산 (dd-cfDNA) 검사

Donor-derived cell-free DNA in Kidney transplantation

오은지

가톨릭의대 서울성모병원

신이식은 말기 신질환 환자의 궁극적인 치료 옵션이며, 면역 억제 요법의 발전에도 불구하고 신이식 환자의 30%가 급성 또는 무증상 거부 반응을 경험한다. 이식 후 거부반응의 정확한 진단을 위해서는 신장 기능 평가와 생검이 표준 방법이나, 최근 공여자유래 세포유리 핵산 (Donor derived-cell free DNA, dd-cfDNA) 검사가 소개되어 이식 환자에서 급성거부반응 조기진단 보조 및 치료방향 결정에 도움을 주는 검사로 이용되고 있다 (보건복지부 고시 제2023-57호) [1-5]. 본 연재에서는 cfDNA 검출의 배경과 방법, 신장이식에서의 유용성, 해석 시 고려사항에 대해 다루고자 한다.



1. 배경

현재 신이식 환자에서 거부반응 예측을 위해 사용하는 모니터링 검사 (혈장 크레아티닌, 면역억제제 혈중 농도, 단백질, 혈뇨, 공여자 특이 항체(DSA), 초음파 촬영 등)는 이식 거부반응에 특이적이지 않고 거부반응의 조기예측이 어렵다. 생검은 침습적인 방법으로서 약 1%에서 주요 합병증이 발생하고, 3.5% 이상에서 혈뇨가 발생할 위험이 있으며, 약 25%에서 부적절한 표본으로 진단이 어려울 수 있다. 또한 무증상 거부반응 (Subclinical rejection) 배제 및 생검 시기 결정에 도움을 줄 수 있는 혈액검사가 필요하다. 이식편 손상 (거부반응, 급성 세뇨관 괴사, 허혈, 외상, 감

염 등)으로 인해 이식세포사멸에 의한 nucleosome에 의한 cfDNA이 혈류로 방출되는데, 괴사 (necrosis)에 의해 ~10,000bp 크기, 세포사멸 (apoptosis)의 의해 50-500bp 크기의 cfDNA가 방출되며 반감기는 30분-2시간이다. 이식환자의 혈액에서 검출되는 공여자 유래 cfDNA (dd-cfDNA)는 장기손상, 거부반응, 무증상 거부반응, 이식실패에서 증가하며, 치료에 대한 반응을 반영한다 (Figure 1). 그러나, dd-cfDNA는 환자 혈액의 총 cfDNA 중 극히 일부이며, 이식된 장기에 따라 거부반응 검출을 위한 dd-cfDNA%는 다르게 보고되어 있어 해석에 주의가 필요하다.

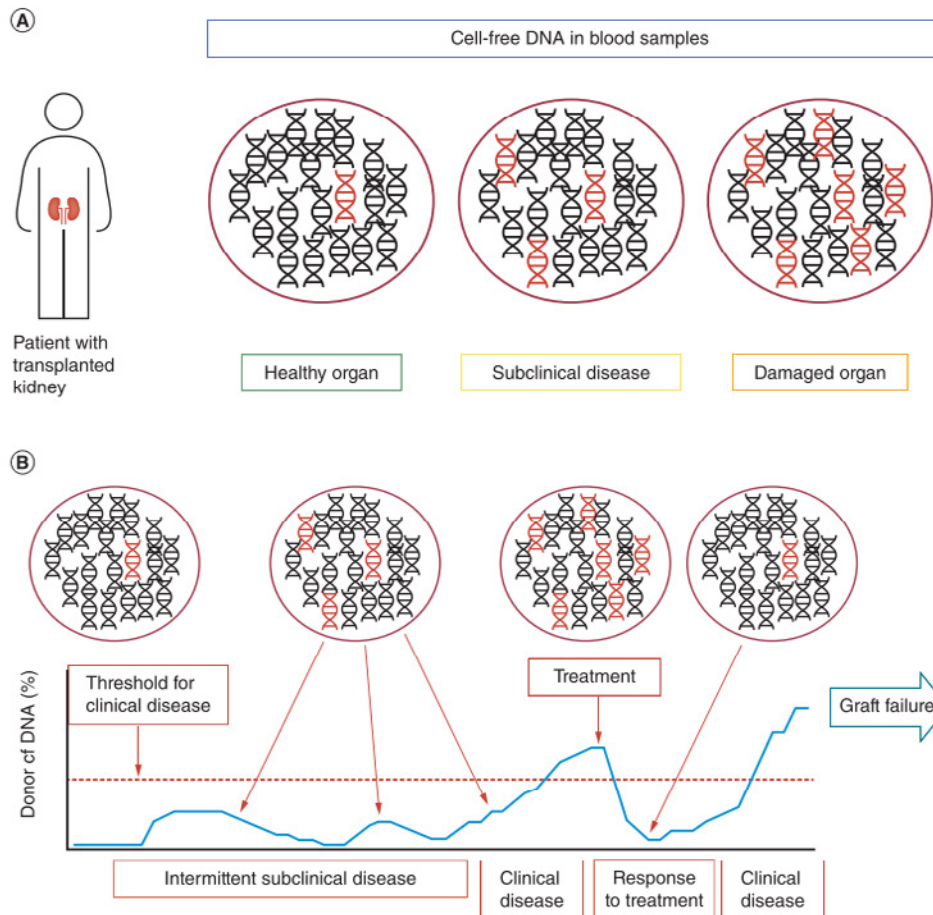


그림 1 dd-cfDNA as a transplant biomarker. **(A)** Increases in DNA derived from the donor organ were observed following organ damage. Increases are also observed in subclinical disease. **(B)** Measuring dd-cfDNA levels in transplant recipients longitudinally to screen for: (1) subclinical disease, (2) clinical disease, (3) response to treatment and (4) graft failure [figure from [1] Edwards, R. L., et al. (2022). Biomark Med 16(5): 401-415.]

2. dd-cfDNA 검사방법

초기 dd-cfDNA의 검출은 남성 공여자의 장기를 이식받은 여성수혜자의 혈액에서 Y 염색체 DNA를 확인하였다. 이후 HLA 유전자형에 기반한 PCR 방법이 소개되었으나, 이는 공여자와 수혜자의 HLA typing 결과가 동일한 경우에는 구분이 어렵다.

최근 이용되고 있는 dd-cfDNA 정량화는 수혜자와 공여자의 이종 대립유전자를 구별할 수 있는 유전자 마커(예: 단일 염기다형성 (single nucleotide polymorphisms, SNP))를 기반으로 한다. 이식 환자의 혈장검체에서 cfDNA를 추출한 후 공여자유래 cfDNA (dd-cfDNA)구분을 위해서, 선별된 SNP 마커를 증폭하고 정량PCR (qPCR), 차세대 염기서열분석 (NGS), digital droplet-PCR (dd-PCR) 등으로 정량 분석하여 총 cfDNA에 대한 dd-cfDNA 비율 (dd-cfDNA%) 또는 총 cfDNA와 dd-cfDNA 각각의 절대 정량값 (cp/mL)을 확인한다. NGS는 추가 정보를 얻을 수 있는 수천 개의 표적을 동시에 시퀀싱할 수 있는 장점이 있으나, 상대적으로 처리 시간이 길고, 민감도가 가변적이며 고비용 검사이다. 연구자에 따라 15만-60만개의 SNP를 분석하기도 하나, 임상적 유용성 연구가 비교적 많이 보고되어 있는 Allosure/AlloSeq 키트 (CareDX)는 202개의 SNP를 분석하고 전용 소프트웨어를 이용하여 dd-cfDNA% 결과를 도출한다. dd-PCR과 qPCR은 더 빠르고 저렴한 검출이 가능하나, 표적 SNP 수가 검사성능에 영향을 미칠 수 있으며, 대규모 임상적 유용성 연구가 없는 실정이다.

3. 신이식에서 dd-cfDNA 검사의 임상적 유용성

신이식 후 처음 2주까지 dd-cfDNA%는 급격히 감소하며, 2주 이후에 T세포 매개 거부반응(T cell-mediated rejection, TCMR) 또는 항체 매개 거부반응(Anti-body-mediated rejection, ABMR) 환자에서 cut-off (0.7-1.0%)이상의 dd-cfDNA%의 상승이 관찰된다. 신이식 환자에서 dd-cfDNA 검사의 임상적 유용성 평가결과는 연구자에 따라 차이가 있으나, 0.43-1.0% cut-off를 이용할 때 민감도 59-89%, 특이도 69-85%, 양성 예측값

(Positive Predictive Value, PPV) 12-77%, 음성 예측값(Negative Predictive Value, NPV) 75-98%로 보고되어 있다 [6].

dd-cfDNA 증가는 eGFR에 비해 거부반응 검출이 우수하나, 거부반응 이외의 이식편 손상 (Graft injury)에서도 상승된다. DSA 음성, 면역억제제 부족에 의한 면역활성화, BK 바이러스 활성화 등에 인한 무증상 이식편 손상을 조기검출하는데 도움이 된다. 따라서, 높은 에피토프 불일치, 면역력이 높은 환자, 약물 순응도가 낮은 신이식 환자, BK nephropathy가 의심되는 환자에서 dd-cfDNA 모니터링이 도움이 될 수 있다.

4. 신이식에서 dd-cfDNA 검사의 이용과 고려사항

국내 일부 검사실에서 도입되어 사용 중인 AlloSeq 검사에서 권장하는 검사요건과 방법은 다음과 같다.

1. 검체

cfDNA 전용 튜브에 채취 후 실온보관 후 분리된 혈장을 이용하며, 용혈 (> 50 mg/dL)이 없어야 한다.

2. 공여자-수혜자 관계가 dd-cfDNA% 결과에 이용되므로 정확한 정보 (related or unrelated)가 필요하다.

3. 검사의뢰 금기 (contraindication)

- 신장 이외의 장기 이식 수혜자
- 일란성(일란성) 쌍둥이로부터 이식받은 수혜자
- 골수 이식 수혜자
- 임신 중인 수혜자
- 만 18세 미만인 수혜자
- 이식 후 14일 미만인 수혜자

4. 검사제한 (limitation)

- 백혈구가 포함된 수혈 후 30일(세척되거나 백혈구제거 RBC 수혈은 허용됨)
- 생검 후 24시간 이내

5. Allosure/Alloseq 결과해석

- cfDNA 1% 이상일 경우, 조직검사의 active rejection에 대한 양성 예측값(PPV), 음성 예측값(NPV)은 61%, 84%

- cfDNA 1% 이상일 경우, 조직검사의 항체 매개 거부에 대한 PPV, NPV 는 44%, 96%
- 이식 후 안정적인 수혜자의 참조 집단에서 관찰된 중앙값은 0.21% 이며, 안정적인 신장이식 수혜자의 75%는 0.40% 이하값을 보임.
- 보고가능범위 0.12-16% (unrelated) 0.18-16% (related)
- 이전 검체 결과에 비해 61% 이상 증가된 dd-cfDNA 값은 생물학적 및 분석적 변동성 이상으로 간주됨.

일관성 쌍둥이 이식에서는 dd-cfDNA 수준을 검출할 수 없거나 재이식 환자의 경우처럼 두 개 이상의 다른 게놈의 존재를 구분할 수 없는 등 아직 해결되지 않은 한계가 있다. 또한, dd-cfDNA%는 수혜자의 백혈구 감소증, 백혈구 증가증 및 염증성 질환으로 인한 총 cfDNA 수치의 변화에 영향을 받아 위양성 또는 위음성으로 보고될 수 있다.

5. 결론

신이식 환자에서 이식 후 dd-cfDNA 수치의 상승이 거부 반응과 이식편 손상을 예측한다는 보고가 많은 연구에서 발표되고 있다. 그러나, 진단을 위한 cut-off 수치가 낮고 연구자마다 차이가 있으므로, 지속적인 추가연구가 필요하다. 특히, dd-cfDNA% 측정과 절대값 dd-cfDNA (cp/mL) 측정에 대한 임상적 유용성 비교 연구가 필요하다. 또한, 세포매개성거부반응 진단과 면역억제제 모니터링, BK nephropathy 진단을 위한 dd-cfDNA 역할에 대한 추가 연구도 요구된다. 검사과정에서는 검체처리, 배송 등 검사 전 오류가 없는지 확인해야 하며, 결과를 해석할 때는 다른 생물학적 변수 (화자의 염증, 감염 등)에 의한 영향을 고려하여야 한다. 마지막으로, 다른 검사와 마찬가지로 검사방법과 해석의 표준화가 진행되어야 할 것이다.

[References]

1. Edwards RL, Menteer J, Lestz RM, Baxter-Lowe LA. Cell-free DNA as a solid-organ transplant biomarker: technologies and approaches. *Biomark Med* 2022;16:401-15.
2. Delville M, Lamarthée B, Pagie S, See SB, Rabant M, Burger C, et al. Early Acute Microvascular Kidney Transplant Rejection in the Absence of Anti-HLA Antibodies Is Associated with Preformed IgG Antibodies against Diverse Glomerular Endothelial Cell Antigens. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:692-709.
3. Bu L, Gupta G, Pai A, Anand S, Stites E, Moinuddin I, et al. Clinical outcomes from the Assessing Donor-derived cell-free DNA Monitoring Insights of kidney Allografts with Longitudinal surveillance (ADMIRAL) study. *Kidney Int* 2022;101:793-803.
4. Bromberg JS, Brennan DC, Poggio E, Bunnapradist S, Langone A, Sood P, et al. Biological Variation of Donor-Derived Cell-Free DNA in Renal Transplant Recipients: Clinical Implications. *J Appl Lab Med* 2017;2:309-21.
5. Bloom RD, Bromberg JS, Poggio ED, Bunnapradist S, Langone AJ, Sood P, et al. Cell-Free DNA and Active Rejection in Kidney Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology* 2017;28:2221-32.
6. Oellerich M, Budde K, Osmanodja B, Bornemann-Kolatzki K, Beck J, Schütz E, Walson PD. Donor-derived cell-free DNA as a diagnostic tool in transplantation. *Frontiers in Genetics* 2022;13.

정밀의료를 선도하는 혁신적 AI 초정밀 유전자검사 플랫폼, “알파리퀴드®”

IMBdx

I. 정밀의료를 선도하는 혁신적 AI 초정밀 유전자검사 플랫폼, “알파리퀴드®”

1. 액체생검이란?

액체생검은 혈액, 뇌척수액, 흉수 등의 체액을 이용해 암을 진단하고 치료 효과를 모니터링하는 검사법이다. 암세포에서 떨어져 나와 혈액 속을 떠다니는 DNA 조각인 ‘순환 종양 DNA(ctDNA, circulating-tumor DNA)’를 탐지하고 분석하여 유전자 변이를 확인하는 방법을 통해 암을 진단하고 진행 상태를 파악하는 것은 물론, 기존 항암제에 저항성을 가지거나 특정 항암제의 표적이 될 수 있는 유전자 변이를 확인하는 등 맞춤형 정밀치료를 가능하게 한다. 액체생검은 다음과 같이 기존 암검진의 한계를 개선한 검사법이다.

① 보다 간편하고 안전하게 지속적인 진단 및 모니터링 가능

수술이나 시술을 통해 암 조직을 떼어내 관찰하는 조직검사는 감염이나 내부 출혈 등의 위험이 있고 검사 후 회복에 상당한 시간이 소요된다. 특히 환자가 고령이거나 항응고제를 복용하는 등 외과적 시술이 어려운 환자는 조직검사를 받기 어려울 수 있다. 또한 조직검사와 영상검사는 각 검사가 가지는 위험성으로 인해 반복적인 검사가 어려워 치료 경과를 확인하기 어렵다는 한계가 있다. 반면, 액체생검은 외과적 수술의 불편함이나 영상검사로 인한 방사능 노출 위험이 없고 간편하게 반복적으로 검사할 수 있어 지속적인 모니터링이 가능하다.

② 간단한 채혈만으로 더욱 체계적이고 종합적인 검사 가능

조직검사는 단일 부위의 정보만을 제공하기 때문에 암이 발생한 전체적인 부위의 종양 이질성을 반영할 수 없다. 또한 EGFR, ALK, ROS1, BRAF 등 단일 바이오마커 검사를 각각 진행한 경우 새로운 검사를 위한 조직이 부족할 수 있다. 영상검사 역시 각각의 장기마다 시행해야 하는 번거로움이 있다. 액체생검은 혈액 내 ctDNA(암세포에서 혈액으로 흘러나온 DNA 조각)를 분석하는 검사이기 때문에 한 번의 검사로 종합적인 유전자 분석이 가능하다. 특히 조직검사가 어렵거나 불가능한 전이성, 진행성 암 환자에게는 매우 유용하여 의료계에서 그 수요가 늘어나는 추세이다.

<액체생검이 필요한 경우>

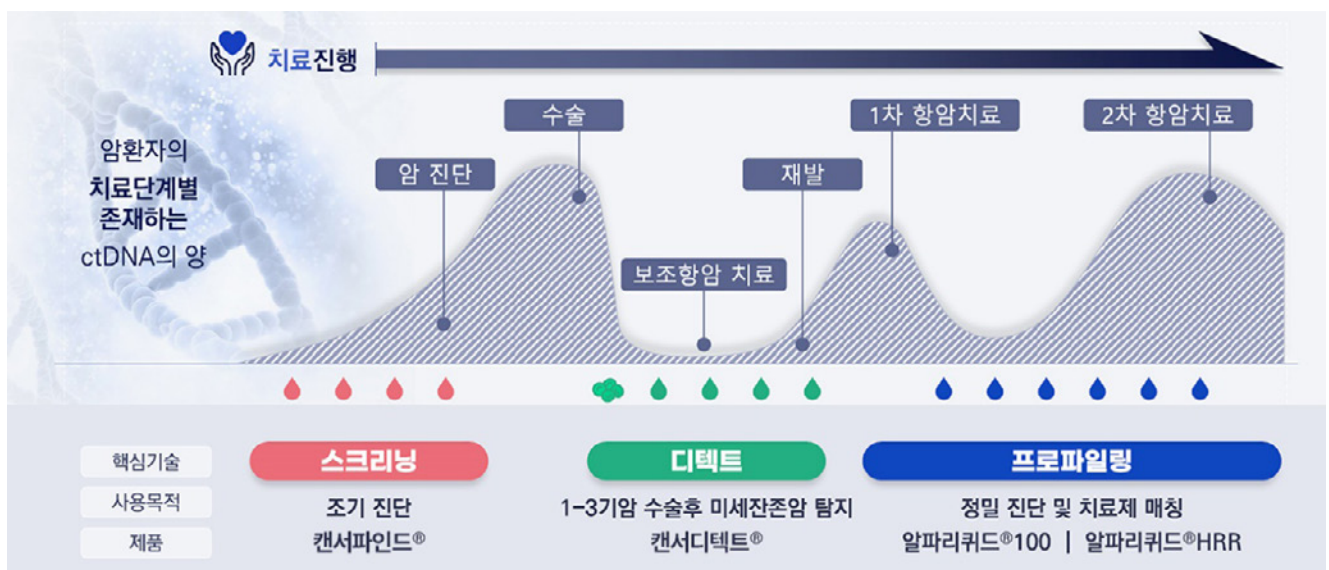
- 조직 획득이 어려운 환자에서 종양 프로파일링 및 치료제 매칭이 필요한 경우
- 치료 방안 수립을 위해 항암 치료에 대한 반응을 모니터링 해야 하는 경우
 - 항암 치료 중 내성 유전자의 확인이 필요한 경우
 - 암 수술 후 재발에 대한 조기검진을 원하는 경우
 - 조기 암 검진을 위한 스크리닝이 필요한 경우
 - 영상검사나 침습적인 조직검사가 어려운 경우

2. 알파리퀴드® 플랫폼 소개

한 눈에 보는 알파리퀴드®

아이엠비디엑스(IMBdx, <https://www.imbidx.com/>)는 암 전주기를 대상으로 하는 인공지능(AI) 초정밀 유전자검사 진단 플랫폼인 알파리퀴드® 플랫폼을 자체적으로 개발하여 임상 환경에 제공하고 있다. 알파리퀴드® 플랫폼 기술을 적용하여 진행성 암의 바이오마커를 확인해 정밀 의료를 실현하는 알파리퀴드® 100 & HRR, 1-3기 암 수술 후 미세잔존암(Minimal Residual Disease, MRD)에 의한 조기 재발을 진단하는 캔서디텍트®, 일반인에 대한 암 검진이 가능한 캔서파인드®를 개발했다.

최첨단 유전자 분석 기술을 바탕으로 한 알파리퀴드® 플랫폼은 현재 국내 주요 종합병원에서 사용되고 있다. 자체 개발 및 보유한 특허 기술로 생화학적 실험의 효율성을 크게 향상시키고, 유전자 분석에 AI 기술을 접목함으로써 유전체 정보를 지속적으로 업그레이드하고 있어 높은 분석 정확도를 보인다. 또한 국내 종합병원 암 환자 1만여 명의 샘플을 분석하는 임상 검증을 통해 실제 진단에서 활용되고 있다.



	No.	제품명	대상군	용도	패널구성 /검출변이	개발 단계	상용화 현황
프로파일링	1	알파리퀴드® 100	3-4기 고형암 환자	프로파일링, 치료제 선택, 모니터링	118개 유전자 (SNV, InDel, Fusion, CNV, MSI, bTMB)	완료	2021년 임상적용
	2	알파리퀴드® HRR	3-4기 전립선암, 난소암 환자	림파자 처방 여부	15개 HRR 유전자 (WNV, InDel)	완료	2022년 임상적용
재발조기탐지	3	캔서디텍트®	1-3기 고형암 수술 후 환자	MRD 추적 및 재발 조기탐지	개인맞춤형 패널 (SNV/InDel)	완료	3Q22 RUO 출시 2023년 임상적용
조기진단	4	캔서파인드®	일반인 /고위험군	암 조기진단	전장유전체 메틸레이션 시퀀싱	완료	2023년 임상적용

II. 진행성 암 환자의 정밀 치료를 위한 알파리퀴드® 100 & HRR

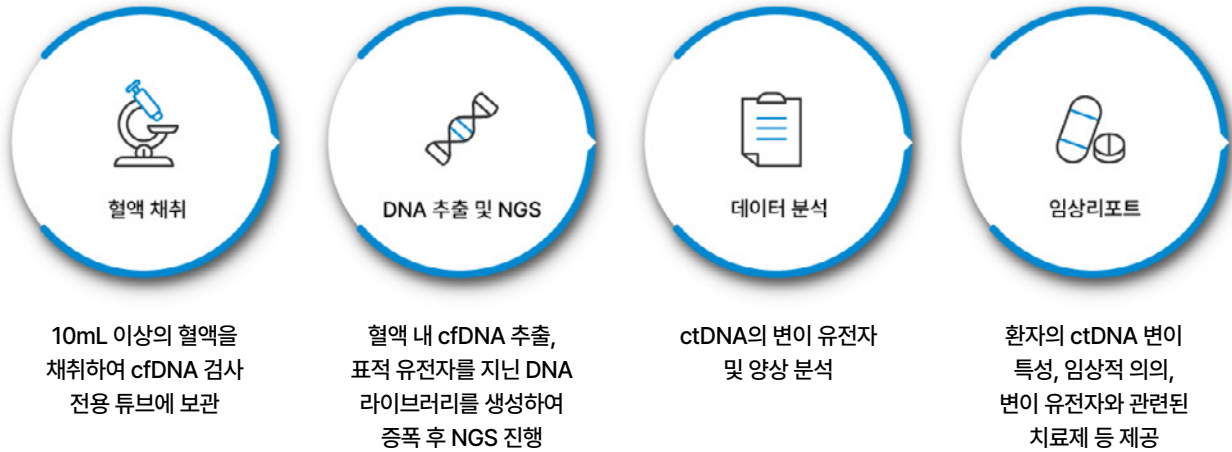
알파리퀴드® 100

알파리퀴드® 100은 한 번의 채혈로 118개 암 관련 유전자를 동시에 검사하여 개인 맞춤형 정밀 치료를 가능하게 하는 종합 유전체 프로파일링(Comprehensive Genomic Profiling, CGP) 검사이다. 기존 항암제에 저항성을 가진 바이오마커와 특정 표적치료제의 타깃이 될 수 있는 바이오마커를 확인하고 치료 효과를 모니터링해 적합한 표적치료제를 선택하는 데 도움을 준다. 폐암, 위암, 대장암, 유방암, 전립선암 등 주요 암과 흑색종, 육종 등 희귀암을 포함한 3-4기 고형암 환자가 이용할 수 있는 검사이다.

알파리퀴드® 100은 글로벌 경쟁사 대비 1/3 가격 수준으로 저렴한 편이지만, 높은 민감도와 낮은 검출한계(Limit of detection, LOD) 성능을 갖춘 제품으로 유사한 타 검사 대비 정확한 분석 결과를 제공한다. 유전자 변이의 30%는 혈액 속 DNA 중 0.2% 이하의 ctDNA에 존재하지만 기존 제품의 검출한계는 0.2~0.5%에 불과했다. 알파리퀴드® 100은 자체 개발한 차세대 High Quality Sequence (HQS) 기술 최적화를 통해 높은 효율로 SNV, InDel, Fusion, CNV, MSI, bTMB 등 다양한 변이 양상을 분석할 수 있고, 97.6%의 조직일치도로 0.1%의 ctDNA까지 검출할 수 있다. 또한 Cis/Trans형 구분 알고리즘을 통해 기존 액체생검에서 구분이 불가능한 변이에 대해서도 정확하게 구분된 분석 결과 안내가 가능하다.

모든 검사는 국내 순수 기술력을 바탕으로 시행된다. 40건 이상의 국내 최다 임상연구를 진행했고 20편 이상의 논문을 출간했다. 차세대 염기서열 분석(Next Generation Sequencing, NGS) 기반 액체생검 중 국내 최초로 2021년 임상에 도입되어 NGS 패널 검사 급여기준에 따라 사용되고 있다. 2020년 유럽 CE 인증을 획득해 유럽시장과 CE 인증 커버 지역에서 판매가 가능하다.

<알파리퀴드® 100 검사 진행 과정>

**III. 수술 후 재발 조기탐지를 위한 캔서디텍트®**

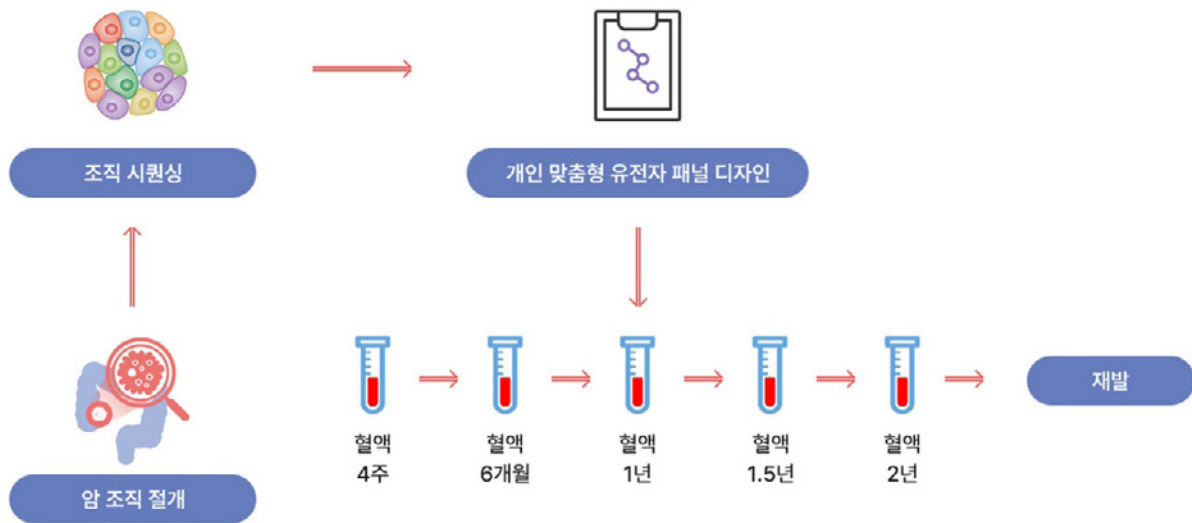
캔서디텍트®는 1-3기 암 수술 후 환자의 재발을 모니터링하는 100% 개인 맞춤형 AI 초정밀 유전자검사 플랫폼이다. 치료받은 암 환자의 30% 이상은 5년 이내 재발한다. 조기 진단 시 환자의 완치율은 90%에 달하기 때문에 재발을 미리 발견한다면 불필요한 항암을 방지할 수 있다.

캔서디텍트®는 수술 당시 절제한 암 조직을 분석해 종양 특이적 유전자 변이를 검출하고 이를 바탕으로 개인 맞춤형 유전자 패널을 제작하여 미세잔존암을 모니터링한다. 혈액 속 DNA 중 0.001% 비율에 달하는 극저빈도 종양 신호까지 검출할 수 있는 기술력을 갖추고 있어 극미량의 ctDNA를 탐지해 미세잔존암을 찾아낸다. 업계 최초 하이브리드 캡처 NGS 기술을 기반으로 엑손 전 영역의 100여개 변이에 대한 모니터링이 가능하다.

수술 후 1개월부터 정기적인 검사를 진행하여 SNV, InDel 등 유전자 변이 여부를 관찰하기 때문에 기존 영상검사 대비 수개월 이른 시점에 재발 여부를 진단할 수 있다. 말초혈액단핵세포(Peripheral Blood Mononuclear Cell, PBMC) 없이도 분석 가능한 변이를 선별할 수 있는 알고리즘 기술을 보유하고 있어 PBMC가 없는 상황에서도 평균검사기간은 영향을 받지 않는다.

캔서디텍트®는 처음 시작된 암 이외에도 약물 저항성 유전자 변이를 가진 암 세포가 일으키는 재발도 검출할 수 있다. 또한, 개인 맞춤형 유전자 패널은 채취한 조직에서 발견된 환자 특이적 바이오마커 이외에도 치료의 타겟이 될 수 있는 추가적인 바이오마커까지 분석할 수 있다. 재발을 진단할 뿐만 아니라 항암 치료의 진행 여부를 판단하고 항암제 투여량 조절을 결정하는 등 추후 항암 치료를 계획하는 데도 도움을 줄 수 있다.

<캔서디텍트® 검사 진행 과정>



IV. 다중암 조기진단을 위한 캔서파인드®

캔서파인드®는 일반인과 고위험군을 대상으로 암을 진단하고 암의 원발 부위를 추정하는 환자 편의적 암 조기진단 플랫폼이다. 한 번의 혈액검사로 8개 암종(대장, 위, 간, 췌장, 폐, 유방, 난소, 전립선)을 동시에 검사할 수 있다.

초기 암은 크기가 매우 작아 혈액 속 ctDNA의 양이 0.001% 미만 수준으로 적다. 암을 조기진단하기 위해서는 극소량의 ctDNA를 검출하고 정상 DNA에 변이가 발생하는 과정에서 달라지는 유전체 특징을 넓은 영역에서 종합적으로 분석하는 것이 중요하다. 영상검사로는 1cm 이하의 작은 암은 발견할 수 없으며, 기존의 혈액 기반 유전성 암 검사는 암세포가 아닌 혈액 세포를 통해 유전자 변이를 검사하기 때문에 위험성에 대한 예측이 가능할 뿐 검사 시점에서의 암 존재 여부를 확인할 수 없다. 단백질 암 표지자 검사 역시 암이 아니더라도 암 표지자가 증가할 수 있어 위양성이 높고 정확도가 떨어진다.

캔서파인드®는 최첨단 AI NGS 분석기법을 활용한 유전체 정밀 분석을 통해 극소량의 ctDNA를 탐지하고 신속하고 정확하게 암을 진단한다. 전장유전체 메틸레이션 시퀀싱과 시그니처 양상불 머신러닝 모델 분석이 적용되었는데, 암종마다의 차이를 잘 반영하는 것으로 알려진 메틸레이션(후성유전학적 특징), 복제수(유전적 특징), DNA 절편 특징 등 유전체의 다중 특징을 종합 분석한다. 암세포에서 유래한 DNA의 다중 특징을 직접적으로 실시간 분석하기 때문에 영상검사, 분변검사 등은 물론 기존의 혈액검사 대비 높은 수준의 민감도(87.7%)와 특이도(96.1%)를 보인다.

캔서파인드®를 통해 아이엠비디엑스는 8개 암종을 대상으로 하는 유전자 검사기관으로 질병관리청 승인을 받았으며, 조기진단 관련 국가 암정복 과제에 캔서파인드가 활용되고 있다.

<캔서파인드® 검사 진행과정>



1. 혈액채취

20mL 혈액 채취,
세포유리 DNA 전용튜브에
보관



2. 유전체 데이터 최첨단 분석

혈액 내 세포유리DNA 추출,
NGS 기술과 AI 모델 통해
유전체 이상 분석



3. 결과 보고서

의뢰 2주 후 암 유래 DNA
유무 및 원발부위 예측
정보에 대한 결과보고서 제공

엔젠바이오, 병원성 예측 기계학습 알고리즘 개발 및 분석 소프트웨어 적용

엔젠바이오

I. 유전자 특이적 기계학습을 통한 BRCA1/2 유전자 돌연변이 병원성 예측

유전자에 돌연변이가 발생하면 해당 유전자의 기능이 변경될 수 있어, 돌연변이의 병원성을 예측할 때, 유전자 기능에 대한 검증 결과는 중요한 근거로 활용됩니다. 이 기능 검증은 주로 시험관 내에서 반응하는 in-vitro 및 생체 내에서 반응하는 in-vivo 기반의 실험을 통해 이루어집니다. 그러나 최근 차세대 염기서열 분석법(NGS)의 발전으로 인해 수많은 돌연변이가 보고되면서 기존 방법으로는 검증하기 어려운 점들이 발생하였습니다. 이에 돌연변이와 병원성을 예측할 수 있는 컴퓨터 시뮬레이션 기법인 in-silico 방법이 주목받고 있습니다. 인공지능(AI) 연구의 발전으로 유전자 기능 검증 뿐만 아니라 돌연변이의 병원성 예측까지 가능해 졌으며, 돌연변이와 병원성 간의 관계를 규명하기 위해 다양한 시도들이 이루어지고 있습니다.

II. 돌연변이의 임상적 해석에 대한 새로운 접근방법

유전자 기능 검증 및 병원성 예측은 in-vitro 또는 in-vivo 기반의 실험을 통해 이루어져왔습니다. 주로 사용되는 기술 중 하나는 MAVE (multiplexed assays for variants effect, 다중 돌연변이 효과 분석법)으로 특정 유전자의 모든 예상 돌연변이들을 각각의 라이브러리로 만든 후, 유전자를 발현시켜 얻은 단백질로부터 단백질의 기능적 지도를 작성하고, 돌연변이가 발행하였을 때의 기능을 평가하는 방법입니다. 하지만 in-vitro 또는 in-vivo 기반의 실험은 여러 요인들을 모두 고려하여 실험을 설계하고 실제로 수행하기에 많은 시간과 비용이 소요되고, NGS 발전으로 인해 탐지되는 돌연변이의 수도 증가하였기 때문에 모든 돌연변이에 대한 기능 검증을 수행하기에 많은 어려움이 있습니다. 이러한 어려움을 극복하기 위해 최근에는 in-silico 알고리즘을 통해 유전자 기능 검증을 수행하고 있으며, 알고리즘의 사용 및 해석에 한계점이 존재하여 적절한 가이드라인 및 추가적인 유전자 특이적 교정(gene-specific calibration)이 필요합니다.

III. 유전성 유방암-난소암 증후군 예측을 위한 질병 특이적 및 유전자 특이적 기계학습 연구

기존의 REVEL, BayesDel, ClinPred와 같은 in-silico 알고리즘들은 대부분 유전체 전체를 다루는 기계학습 모델(genome-wide model, GW model)로 질병에 따라 돌연변이의 병원성을 예측하고 질병과의 관계를 해석하는 방식이 다르기 때문에, 질병 특이적 기계학습 모델 (disease-specific model, DS model) 또는 유전자 특이적 기계학습 모델 (gene-specific model, GS model)을 사용해서 돌연변이에 대한 질병 특이적인 병원성을 예측해야 합니다. DS model은 특정 질병 관련 데이터를 활용하여 종양의 발생이나 예후를 예측하는데 사용되며, GS model은 특정 유전자와 관련된 데이터를 기반으로 해당 유전자의 생물학적 현상이나 질병을 예측하는데 사용됩니다.

이러한 방법에 따라 자사는 특정 질병과 관련된 데이터를 활용하여 학습된 DS model과 특정 유전자와 관련된 데이터를 사용하는 GS model을 통해 유전성 유방암-난소암 증후군(HBOC)에 특이적인 변이의 병원성을 예측하는 연구를 수행하였습니다. GS model은 BRCA1과 BRCA2 돌연변이 데이터를 대상으로 학습되었으며, DS model은 BRCA1과 BRCA2를 포함한 총 26개의 유전자 돌연변이 데이터를 사용하여 평가하였습니다. <그림 1>

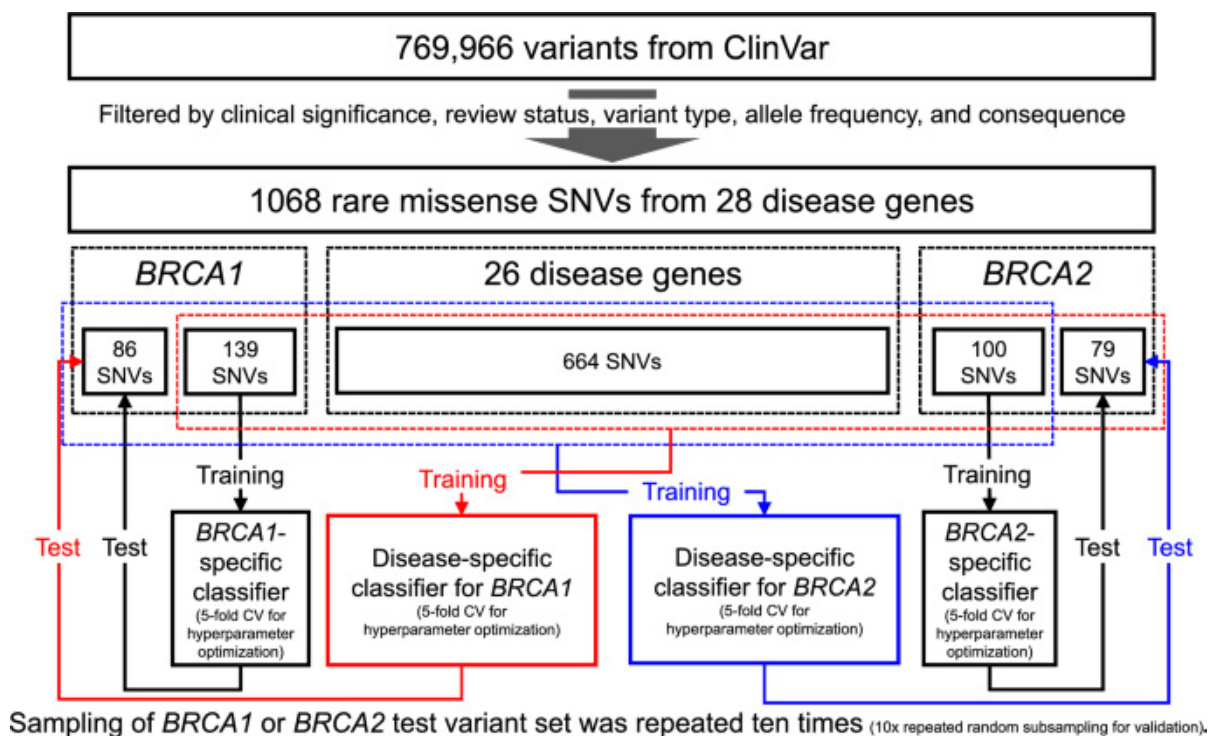


그림 1 GS/DS 두가지 모델의 학습 전략

각 모델의 학습을 위해, ClinVar에서 <희귀 돌연변이 조건>을 기준으로 선별된 1,068개의 희귀 돌연변이를 학습 데이터로 활용하였습니다. 이 돌연변이들을 대상으로 인구 집단 별 돌연변이 분포, 염색체 또는 유전자 내의 돌연변이 위치, 종간의 해당 위치의 유전자 서열 보존 정보, 및 스플라이싱(splicing)에 따른 영향 등 총 55개의 학습 요소를 활용하여 학습을 진행하였으며, 각 모델은 특정 유전자 또는 질병에 특화된 예측을 수행하여, GW model보다 높은 예측력을 기대할 수 있습니다.

IV. 기계학습을 활용한 돌연변이 병원성 예측 성능 평가

학습한 모델들을 평가하기 위해 AUPRC (Area under the Precision-Recall Curve)를 활용하였고, Recall(재현율, False로 예측한 돌연변이 중 실제 False인 비율)과 Precision(정밀도, True로 예측한 돌연변이 중 실제 True인 비율)을 고려하여 계산한 값이 1에 가까울수록 더 정확한 예측모델임을 의미합니다. HBOC 관련 26개 유전자 데이터 셋과 BRCA1과 BRCA2 유전자 데이터 셋을 활용하여 10번의 반복 학습을 진행한 결과 대부분의 기계학습 모델들의 평균 AUPRC값이 0.85를 초과하여 높은 성과를 보였습니다. 특히, 성능이 좋은 모델의 경우 0.95이상의 값으로 나타나 임상적 의미가 명확하지 않은 희귀 돌연변이에 대해서도 비교적 정확한 병원성 예측이 가능했습니다.

HBOC 관련 26개 유전자 데이터 셋 (disease-specific model, DS model)과 BRCA1과 BRCA2 유전자 데이터 셋 (gene-specific model, GS model)의 결과 모두 기존 GW model (genome-wide model, GW model)기반의 알고리즘 대비 더 정확하게 병원성 예측을 보였습니다. 특히 DS model과 GS model 간의 예측 성능 차이는 크게 나타나지 않았으며, 더 적은 데이터를 사용한 GS model이 비슷한 성능을 가졌다는 것에서 GS model의 활용성이 높게 평가되었습니다. <그림2> 해당 연구 결과는 올해 6월에 science report에 논문으로 출판되었습니다.

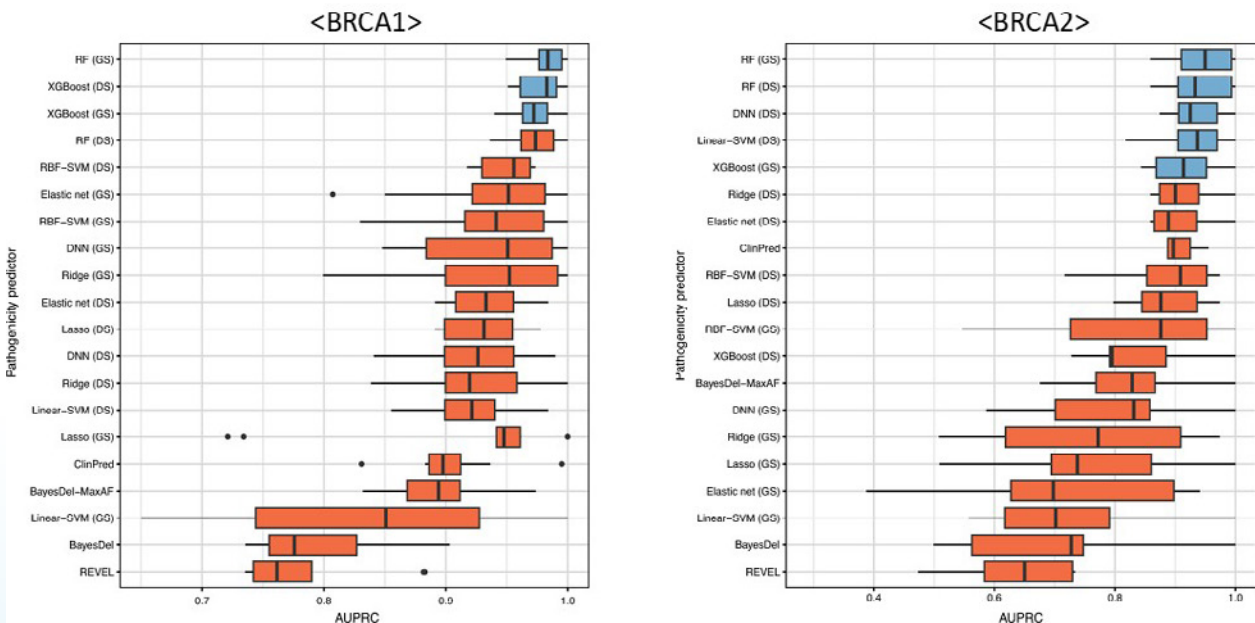


그림 2 학습된 기계학습 모델들의AUPRC 분포.

V. 유전성 유방암 및 난소암 환자의 BRCA1/2 유전자 검사를 할 수 있는 NGS 기술 기반의 암 정밀진단 패널

자사가 제공하는 BRCAAccuTest™ PLUS는 NGS 기술 기반으로 유방암과 난소암 환자의 BRCA1/2 유전자의 변이 여부를 스크리닝 하여 개인의 선천적 유방암, 난소암 발생 위험도를 확인하고 가족력 분석에 따른 유전적인 특성을 확인할 수 있으며, 국내 최초 식품의약품안전처 체외진단 의료기기 3등급 품목허가와 아시아 최초로 CE-IVD 인증을 받아 임상적 유용성이 입증된 체외진단용 정밀진단 패널입니다.

앰플리콘 방식으로 쉽고 빠른 실험 단계로 5시간 안에 라이브러리 제작이 가능하며, BRCA1/2 유전자의 전체 엑손 지역을 균일하게 커버하도록 디자인되어 0.5X mean coverage도 95%수준을 유지합니다. 또한, 특허 받은 알고리즘을 적용한 분석 파이프라인을 통해 CNV 변이 검출의 정확도를 높였습니다. <그림3>

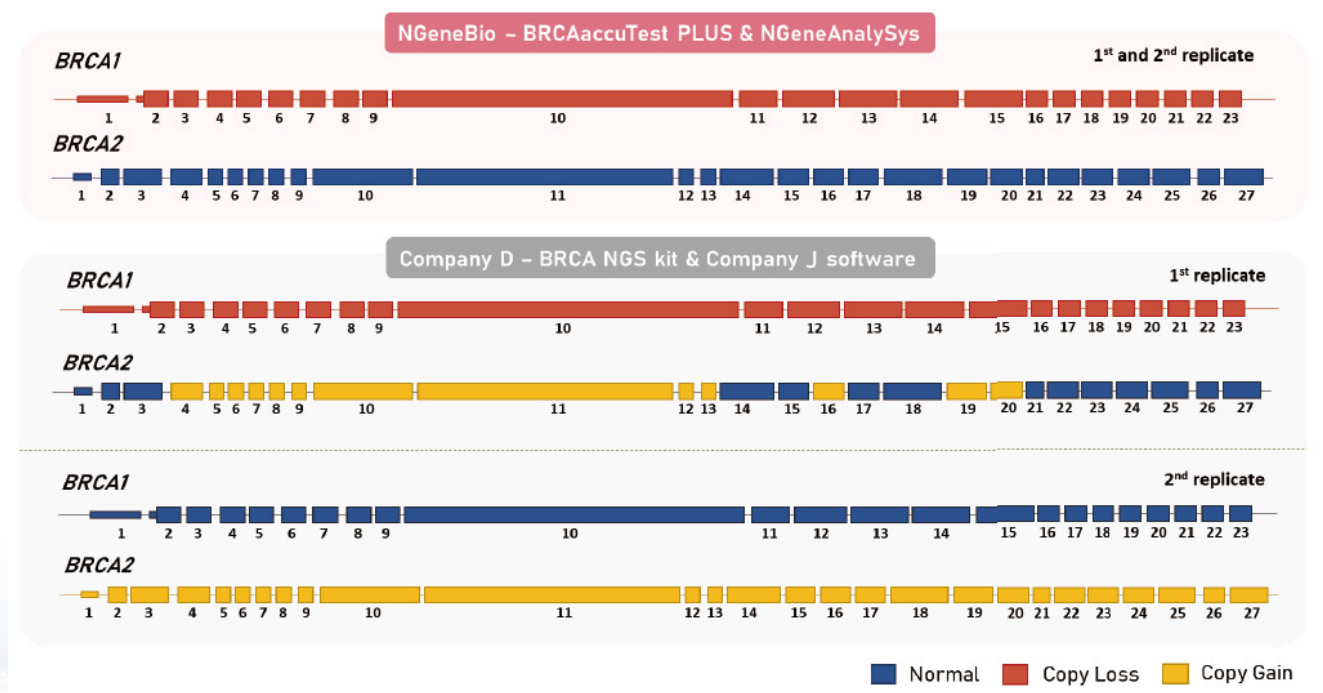


그림 3 타사 제품과 자사 제품의 CNV 비교 테스트 결과

VI. 분석 소프트웨어 NGeneAnalySys™를 이용한 BRCA1/2 유전자의 병원성 정보 제공

질병 유전체 자동 분석 소프트웨어인 NGeneAnalySys™는 BRCAaccuTest™ PLUS 패널을 통해 생성된 BRCA1과 BRCA2 돌연변이를 신속하게 탐지, 자동 분석 및 해석, 임상 보고서 작성까지 원스톱으로 가능하도록 구현되었으며, 2015년에 발표된 ACMG 가이드라인을 기반으로 판정된 병원성 정보를 포함하여 종합적이고 신뢰성 있는 정보를 사용자에게 제공하고 있습니다. <그림 4>

</

그림 4 NGeneAnalySys 소프트웨어.

BRCA1/2 유전자의 희귀 변이 중에서는 변이에 대한 임상적 정보가 제한적이어서 ACMG가이드라인 기반의 병원성 결과에서는 병원성 여부를 명확히 확인할 수 없는 경우도 존재할 뿐만 아니라 다양한 해석 서비스에서 ACMG 가이드라인의 적용 기준이 달라져 병원성 판정 결과가 다르게 나타나는 변이도 존재합니다 <표1>

그러나 BRCA1/2 유전자 데이터를 활용한 유전자 특이적 기계학습 모델(gene-specific model, GS model)에서는 이와 같은 해석의 어려움이나 다양성이 있는 변이에 대해서도 병원성 예측이 가능한 장점을 가지고 있습니다.

표 1 예시 돌연변이들에 대한 ACMG, Insilico 알고리즘, Alpha missense, 그리고 자사 머신 러닝 예측 결과 표

Variant	Population frequency	ClinVar 결과	해석서비스(ACMG)		Insilico		Alpha missense	NGeneBio 예측 결과
			1	2	REVEL	Meta SVM		
chr13-32890650-G-A (BRCA2)	$2.3e^{-5}$	B	B (BS3, BP4, BP6, PM2)	B (BP1, BP4, BP6, PM2)	Benign Strong	Benign moderate	B (9.2%)*	B (3.6%)
chr13-32936732-G-C (BRCA2)	$7.9e^{-5}$	P	P (PS1, PS3, PM1, PM2, PM3)	P (PP5, PS1, PS3, PM5, PP3, PM1, PM2)	Pathogenic moderate	Pathogenic moderate	P (93.4%)	P (85.3%)
chr17-41244000-T-A (BRCA1)	NA	Conflicting	VUS (PM2)	VUS (PM2, PM5, BP4)	Benign supporting	Benign supporting	B (18.9%)	B (13.3%)
chr17-41244007-C-A (BRCA1)	NA	Conflicting	VUS (PM2)	Likely benign (BP4, BP1, PM2)	Uncertain	Benign moderate	B (7.9%)	B (6.1%)
chr17-41197723-A-T (BRCA1) (functional study result : LOF, moderate)	NA	NA	VUS (PS3, BS3, PM2, PM1)	VUS (PM2, PM1, PP3)	Pathogenic supporting	uncertain	P (64.5%)	P (68.2%)

이와 같이 NGeneAnalySys™ 분석 소프트웨어에서는 기존에는 예측이 어려웠던 변이들에 대해서도 유전자 특이적 기계 학습 모델 (gene-specific model, GS model)을 활용하여 병원성을 예측할 수 있으며, 나아가 NGeneAnalySys에서는 ACMG 가이드라인 기반의 병원성 정보 외에도 유전자 특이적 기계 학습 모델 (gene-specific model, GS model)을 통한 기계 학습 기반의 병원성 정보를 함께 제공할 예정입니다.

종합적으로 암 및 유전 질환에서의 돌연변이 병원성 파악의 어려움을 극복하기 위해 실험적인 방법의 한계를 극복하고, 비교적 간편한 in-silico 알고리즘이 개발되고 있습니다. 자사는 BRCA1/2에 밀접하게 관련이 있는 유방암-난소암 증후군(Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome, HBOC)의 돌연변이 병원성을 예측하는 기계 학습 방법을 개발하여 기존 in-silico 알고리즘에 비해 탁월한 성능을 보였으며, 해당 결과는 NGeneAnalySys™ 소프트웨어에 통합되어 사용자가 BRCA1/2 돌연변이의 병원성을 높은 정확도로 판별할 수 있도록 할 것입니다.

[References]

1. Accurate classification of BRCA1 variants with saturation genome editing
2. Evaluation of in silico algorithms for use with ACMG/AMP clinical variant interpretation guidelines
3. Accurate proteome-wide missense variant effect prediction with AlphaMissense
4. Gene-specific machine learning for pathogenicity prediction of rare BRCA1 and BRCA2 missense variants

Scalable single-cell profiling of chromatin modifications with sciCUT&Tag

박혜원

씨젠의료재단

 Cleavage under targets and tagmentation (CUT&Tag) 기술은 면역침전법을 사용한 검사를 빠르게 대체하고 있다. 저자들은 CUT&Tag 기술에 바코드법을 결부시켜 고해상도와 대량 처리가 가능한 sciCUT&Tag (single-cell combinatorial indexing CUT&Tag) 기술을 개발하여 Nature Protocol에 게재하였기에 소개하고자 한다. CUT&Tag 법은 Tn5 cut and-paste transposase

fused to a protein A 잔기(pA-Tn5)를 이용하여 genomic loci에 항체표적을 설정하여 PCR용 어댑터로 태그하는 검사법으로, 이를 변형한 여러 가지 방법이 발표되어 왔다. 저자들은 이전에 발표했던 CUT&Tag 법을 개선하여 sciCUT&Tag 법을 새로 발표하였다.

자세한 내용은 첨부된 원문을 참고하기 바라며, sciCUT&Tag 실험 개요를 간단히 설명하면 다음과 같다(그림1 참조). 먼저 세포를 1차 항체로 처리하여 배양하고

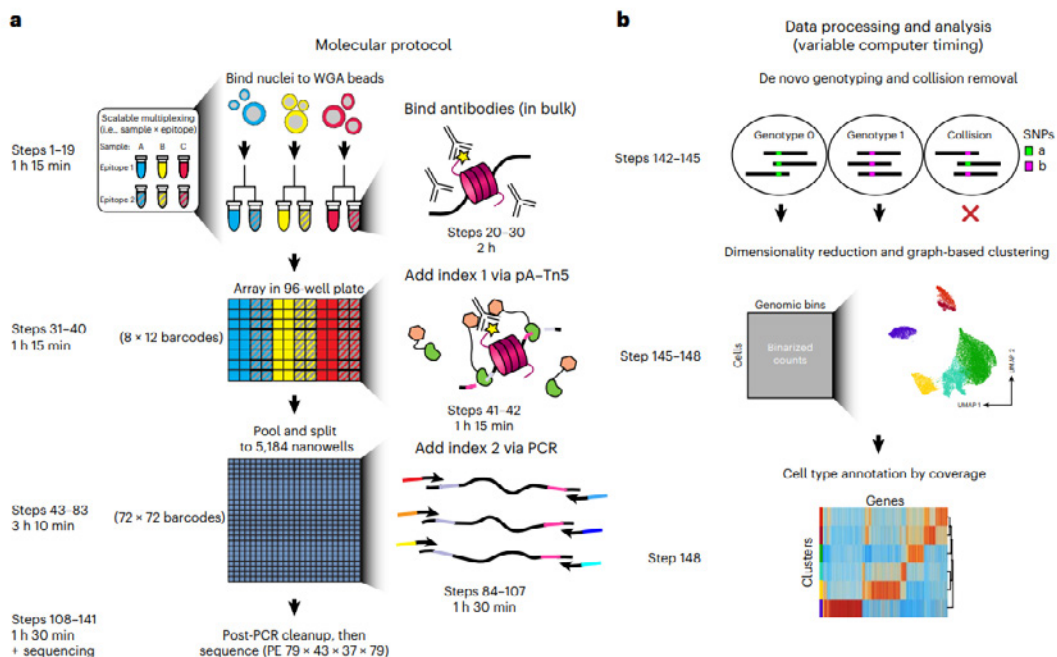


그림 1 sciCUT&Tag 실험 작업흐름 개요.

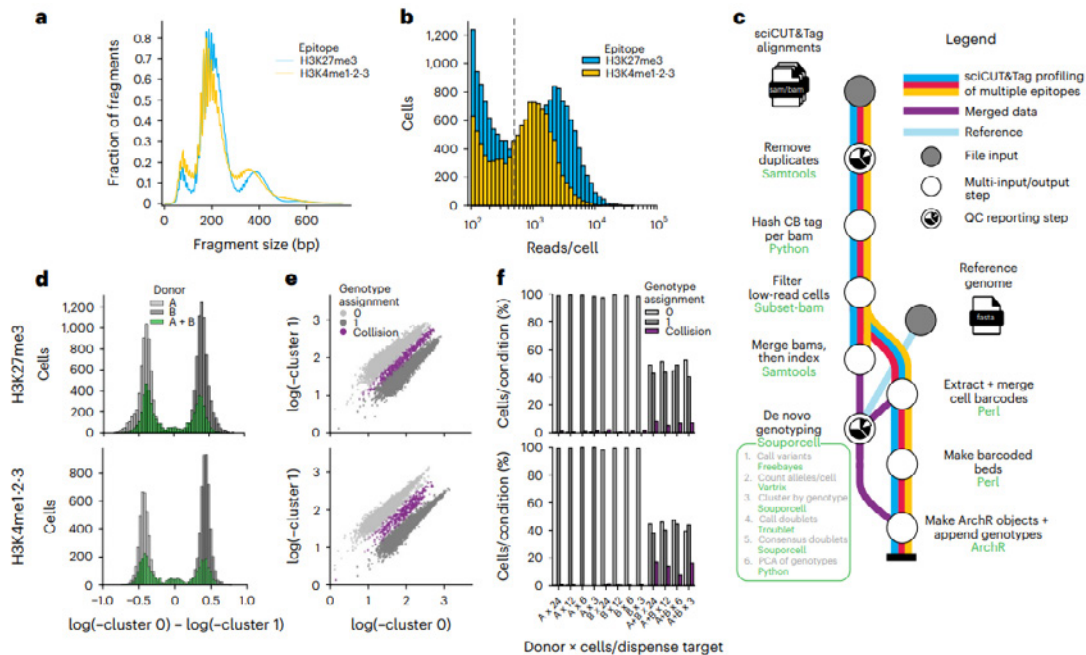


그림 2 sciCUT&Tag에서 SNP 기반 collision removal에 의한 유전형 분석법 검증

washing 후 2차 항체로 처리하여 재배양한다. 96 웰 플레이트에 분주한 후 pA-Tn5로 태깅한다. 96웰 검체를 풀링하여 TaKaRa ICCELL8 장비로 5,184웰 칩에 재분주하고 PCR 증폭을 시행하여 2차 바코드(여러 가지 색의 선분으로 표시됨)를 태깅한다. 서로 다른 검체에서 유래한 세포들은 각각 파랑, 노랑, 빨강으로 나타내었다. 실험이 끝나면 sciCUT&Tag 데이터를 처리한다(그림 1-b). 한 웰에서 여러 가지 SNP 바코드를 가진 유전형들이 검출될 경우 collision removal 시행하여 noise를 제거한다. 한 검체 내에서 세포아형들을 식별하여 도표기반 클러스터링으로 표시(차원 축소)한다. 처리된 세포아형들은 특정 세포 유형으로 지정된다.

특기할 점은, nanowell dispenser를 활용하여 96웰 플레이트에서 Tn5 태깅을 시행한 핵들을 재부유시켜 5,184 나노웰에 재분주, PCR 시행하여 서열분석용 라이브러리를 제작하였으며, 이러한 nanowell dispenser를 사용함으로써 처리량과 분주 정확도(웰 당 12-24 개의 핵 분주)-개별 세포 프로파일 정확도-를 획기적으로 상승시켰다는 것

이다. 또한 이로 인해 데이터 분석 단계에서 collision removal 적용을 용이하게 하여 크로마틴 에피토프 프로파일링을 정확하고 효율적으로 시행할 수 있었다.

혼합 PBMC를 이용하여 시행한 sciCUT&Tag에서 SNP 기반 collision removal에 의한 유전형 분석법을 검증하였다(그림 2 참조). 그림 2-a에 H3K27me3(파란색)과 H3K4me1-2-3(노란색)의 조각 크기 분포가 표시되었다. 500 reads 이하의 바코드는 분석에서 제외된다. 그림 2-c는 SNP 기반 collision removal로 유전형분석을 시행하기 위해 Souporecell24에 구축된 Nextflow26 파이프라인 모식도를 나타낸다. H3K27me3(위)와 H3K4me1-2-3(아래)의 검체별 유전형 할당 클러스터 확률에 대한 세포수를 2-d에 나타내었고, 2-e에서 클러스터 확률에 따라 할당된 두 가지 유전형을 서로 다른 색상으로 표현하였다. 기증자 세포와 타겟 유전형을 각각 검사한 것과 혼합하여 검사한 경우 collision removal이 일어나는 빈도를 2-f에 표시하였으며, 단일 유전형 검체를 검사한 경우 collision removal이 거의 일어나지 않고, 혼합검체의 경우 collision

removal이 유의하게 높이 발생하여 효과적으로 유전형을 구분할 수 있음을 검증하였다.

sciCUT&Tag을 여타 single-cell CUT&Tag법에 비교하였을 때 다음과 같은 장점이 있다: 첫째, 처리속도가 여타 single-cell CUT&Tag 법에 비해 최소 4배 이상 빨라졌다 (전 과정이 1.5일에 완료). 둘째, 로딩조건을 최적화하였을 경우, 칩당 최대 4만 개의 세포를 로딩하여, 라이브러리 프림과 서열분석 비용을 세포 당 0.11 달러까지 줄일 수 있어 높은 가성비를 자랑한다. 셋째, 동일한 풀에 있는 핵들을 여러 번 반복 분석하여 single cell profile을 더 특이적으로 검출할 수 있다. 넷째, 비용 절감과 더불어 해상도가 증가

하였다.

다만, 저자들이 sciCUT&Tag법에서 약속한 높은 성과를 위해서는 장비-특히 nanowell dispenser (여기서는 TaKaRa ICELL8의 nanowell dispenser)-가 상당히 중요함을 알 수 있는데 해당 장비의 가격을 알 수는 없었지만, 0.11 달러라는 비용은 조금 많이 과장된 것으로 생각된다. 하지만 sciCUT&Tag법이 기존 검사법들에 비해 많은 이점을 가졌기에, 비교유전체 분석과 드문 세포형(形) 혹은 세포의 상태를 규명할 때 보다 넓은 범용성을 가진 검사법으로서 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

[References]

1. Janssens, D.H., Greene, J.E., Wu, S.J. et al. Scalable single-cell profiling of chromatin modifications with sciCUT&Tag. Nat Protoc (2023). <https://doi.org/10.1038/s41596-023-00905-9>



대한진단유전학회 2023년도 제7차 ELSI-희귀질환진단 심포지엄 개최

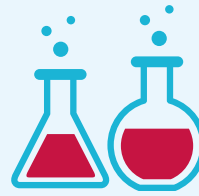


대한진단유전학회(회장 이경아)는 지난 11월 9일과 10일 양일에 걸쳐 앰배서더 서울 풀만 호텔에서 임상·연구·윤리·규제(Practical, ethical and regulatory issues for the evolving clinical WGS landscape)를 슬로건으로 [제7차 ELSI-희귀질환진단 심포지엄]을 개최하였다.



본 심포지엄은 각각 ▲유전자검사기관 종사자 교육, ▲임상유전체 자료 활용 국제표준 개발 현황, ▲유전정보의 활용 및 보호를 위한 제도 개선 방향, ▲유전체분석에서의 이차발견(secondary findings), ▲희귀질환의 진단분석 경험, ▲WGS 데이터를 이용한 질환 연구 및 최신 기술 동향, ▲임상전장유전체 검사를 위한 생물정보학적 고려사항, ▲임상전장유전체검사와 희귀질환: 법적, 윤리적 이슈, ▲패널 토론: 임상전장유전체검사의 실무적, 윤리적, 규제적 이슈를 주제로, 임상유전체 검사의 실무와 관련된 이슈들에 대해서 다양한 분야에서의 현황과 경험을 소개하고, 연구, 실무, 윤리, 규제 등의 측면에서 다각적 관점을 제시하였다. 임상전장유전체검사에 대한 다양한 강의로 심도있게 구성하고자, 이번 추계학회는 처음으로 이틀로 기획되었다.





추계학술대회의 취지에 맞게
임상전장유전체검사의 ELSI
의 측면을 다루는 것은 물론,

실제 분석 경험, 최신 연구 및 기술 동향, 생물정보학적 고려사항 등과 같은 실무적 세션과, 유전자 검사기관 종사자 교육과 희귀질환 진단 관련 교육 세션도 추가되었다. 심포지엄의 마지막 시간에는 패널 토론을 진행하여 임상전장유전체검사를 의료 현실에 적용하는 데 있어서, 선행되어야 할 고려 사항 및 과제들을 짚어보고 앞으로의 전망을 논의하는 자리를 가졌다.

기술의 발달로 유전자 검사의 범위가 확장되고 있는 시점에서, 금번 심포지엄은 다양한 입장의 실무자들이 안고 있는 부담과 궁금증을 덜고, 진단검사 의학을 넘어서 다른 의료 전문가, 산업계, 생물정보학 분야 등 다양한 분야의 관련 전문가들의 강의를 통해, 좀 더 확장된 시야를 가지고 접근할 수 있는 기회가 되어 의미가 있었다.



Clinical NGS의 표준화를 위해 결정해야 할 것들

최종문
씨젠의료재단

Clinical NGS의 검사 표준화는 언제쯤 실행될 수 있을까? clinical NGS에서 데이터 처리 과정은 환자의 진단 및 치료에 영향을 줄 수 있는 중요한 단계이나, 너무나 빠른 분석 파이프라인의 발전으로 인해 표준화와는 먼 방향으로 대세가 흘러온 것이 사실이다. 특히 우리나라에서는 식약처에서 clinical NGS와 관련된 검사 분야 별 지침서를 내놓는 등 전세계적으로 봐도 유래가 없을 정도로 많은 표준화 노력을 기울이고 있으나, 아직도 파이프라인과 변이 분석 방식, 그리고 데이터 통합 방식 면에서 많은 협의가 필요한 상태다. 변화하는 임상적 필요성과 데이터베이스, 분석 방식의 발전과 맞춰 표준화 방식도 변화가 필요한 시점이다. 이 글을 통해 NGS 표준화와 관련된 문제점을 알아보고, 적절한 해결책을 알아보기로 하자.

표준화와 관련하여서 검체 수집, 처리, 시퀀싱, 데이터 분석, 정도관리(quality control, QC), 데이터 스토리지 및 전송 등의 정책과 관련하여 다양한 요소들이 논의될 필요가 있다. 이번엔 모든 관련 사항을 한꺼번에 논의하는 것은 지면 관계상 불가능할 것 같고, 시급한 몇 가지 문제, 그 중에서 참조 서열(reference sequence), NGS 성능 평가, 그리고 데이터 공유와 관련된 표준화라는 구체적인 주제에 대해서만 언급하고자 한다.

1. 참조 서열(reference sequence)의 선정

NGS 검사가 사람을 대상으로 하는 경우 일반적으로 그 분석을 위해 reference sequence를 선정해야 한다. Reference sequence는 유전자 단편 정보의 위치를 추정하는 일종의 지도로서 사용된다 (그림 1) 이 때 우리는 이 지도를 hg19 (혹은 GRCh37)를 쓸지 hg38 (혹은 GRCh38)을 쓸지 선택을 해야 한다. 최근에 T2T (Telomere to Telomere)의 CHM13이 더 정확한 맵핑(mapping) 결과를 얻을 수 있다는 연구가 등장하고 있으나, 면역세포 시퀀싱 등 일부 특수한 어플리케이션이 아닌 이상 당장 적용해야 할지 여부는 좀 더 지켜봐도 괜찮을 것 같은 상태다. 현실적인 범위 내에서 희귀질환이나 고형암 등에 적용 가능한 범위로 한정한다면, hg19나 hg38 중 하나를 선택하게 된다. hg38은 hg19보다 더 최신 버전으로 구조적으로도 더 정확하고, 다수의 인구집단을 좀 더 잘 대변할 수 있다는 특성이 있다 [1]. 그럼에도 불구하고 많은 검사실에서 hg19를 쓰고 있다. hg19는 사소한 문제점 몇 가지를 제외하면 지금까지 비교적 잘 작동해왔고, hg38로 바꾸기에는 상당히 고통스러운 과정을 거쳐야 한다. 기존에 hg19를 기준으로 보고한 병원 전산망에 남겨진 데이터들을 hg38로 변환하기 위해서는 genomic coordinate를 lift-over 시키거나, HGVS nomenclature로 표현된 DNA레벨의 서열이 hg38에서도 동일한 서

열을 가지는지 확인해야 하는데, 전자도, 후자도 기술적으로 만만치 않다. 불가능하다는 말은 아니다. 실제 UCSC liftOver tool을 이용하면 ClinVar에 보고된 변이의 99% 이상을 정상적으로 hg19에서 hg38로 전환이 가능하다 [2]. 다만, 많은 병원들이 생물정보학 전문가의 지원 없이 NGS 검사를 수행하고 있고 의료의 보수적 특성까지 고려한다면 아마 목에 칼이 들어오는 그 순간까지 hg38로의 변환은 이루어지지 않을 것이다. 연구자에 따라서는 변환 문제가 그리 간단하지 않다고 보는 시각도 존재한다. 또한 hg38이 오히려 정확하지 않다는 비판도 있다 [3]. 예를 들어 21번 염색체에 잘못된 중복과 조립이 존재하며, 이로 인해 KCNE1, CBS, CRYAA, TRAPPC10, DNMT3L, KMT2C와 같은 임상적으로도 중요한 유전자 변이 호출에 영향을 준다는 것이다. 이러한 hg38의 미덥지 못한 부분을 고려한다면 hg19에서 hg38로 가는 과정은 건너뛰고 T2T project의 결과를 기다리는게 나을 수도 있다.

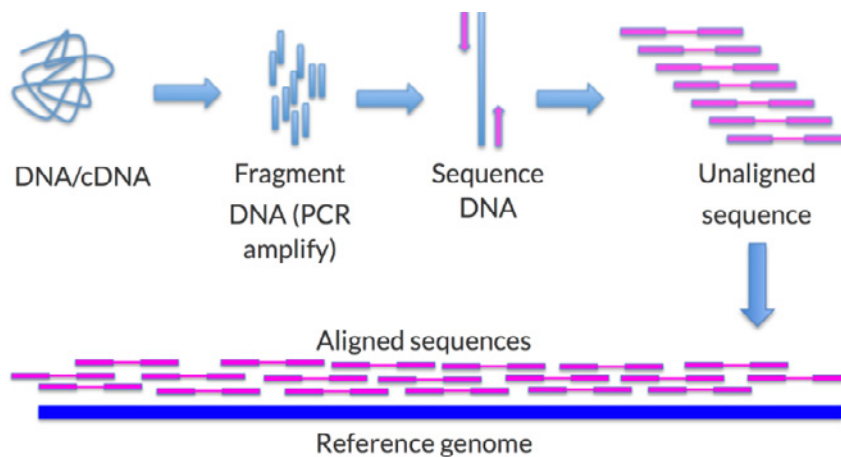


그림 1 NGS의 reference 기반 mapping 방식 (출처: rockefelleruniversity.github.io)

1.1 Clinically relevant transcript

일단 transcript 선정 문제부터 확인해보자. 이전에는 임상적으로 의미가 있는지 없는지 관계없이 longest transcript를 주로 써왔다. 이 방식은 coding 영역의 변이가 intron으로 잘못 오인되어 검사 대상에서 제외되는 문제를 줄여줄 수 있으나, 완전히 방지하는 것은 불가능하며, 실제 임상적으로 연관성이 높지 않을 수 있다는 문제도 있다. 이를 해결하고자 유럽 생물정보학 연구소 (EMBL's European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI)와 미국 국립생물공학정보센터 (National Center for Biotechnology Information, NCBI)에서 각각 연구를 지속하다가 2022년 두 기관에서 MANE 및 MANE Plus transcript라는 새로운 표준을 제시하였다 [4]. 실제 임상적으로 의미가 있는 transcript를 기라성 같은 유럽과 미국의 중요 연구 기관 소속 유전학자들이 지혜를 모아 만들었는데, 당연히 MANE이 이전 방식보다 훌륭하게 작동할 것이고, 의심할 여지없이 대세로 자리 잡을 것처럼 보인다. 그러나 불행하게도 hg19는 MANE transcript에 100% 호환되지 않는다. MANE transcript는 현재 coding sequence는 hg19, hg38 모두 지원하긴 한다. 그런데 UTR 영역에서는 hg38만 지원되며, hg19의 경우 앞으로도 지원할 계획이 없다고 한다. UTR 영역의 임상적으로 중요한 영역으로 점차 인식되고 있음을 감안한다면 hg19를 계속 유지하기가 쉽지 않다고 생각된다. 현재 많은 기관에서도 사용 중인 유명 annotation tool 중 하나인 Ensembl의 VEP (Ensembl Variant Effect Predictor)에서도 hg19를 쓸 경우 MANE transcript 표시가 제대로 지원되지 않으며 이 문제를 해결하기 위해서는 커스텀으로 파이프라인 수정 작업을 필요로 한다.

1.2 Reference sequence에 따른 데이터베이스 통합 문제

변이의 인구집단 중 비율을 표시하는데 쓰는 gnomAD 데이터베이스도 version(v)2까지만 hg19에 대응된다. v3부터는 hg38에 대해서만 매칭이 되며 현재는 v4까지 나온 상태이다. v4에서 방대한 양의 인구집단 데이터가 추가되었음을 고려한다면, hg19를 선택했을 때 손해가 더 뼈아프게 다가온다.(그림 2)

	ExAC	gnomAD v2	gnomAD v3	gnomAD v4*		
	#	#	#	#	%	Fold increase from v2
Admixed American	5,789	17,720	7,647	30,019	3.72%	1.7x
African	5,203	12,487	20,744	37,545	4.65%	3x
Ashkenazi Jewish	-	5,185	1,736	14,804	1.83%	2.9x
East Asian	4,327	9,977	2,604	22,448	2.78%	2.3x
European^	36,667	77,165	39,345	622,057	77.07%	8.1x
Middle Eastern	-	-	158	3,031	0.38%	19.2x
Remaining Individuals^	454	3,614	1,503	31,172	3.93%	8.8x
South Asian	8,256	15,308	2,419	45,546	5.64%	3x
Total	60,706	141,456	76,156	-	807,162	-

*v4 includes all v3 samples.
 ^ Due to small sample size, Amish are included in remaining individuals, and based on population proximity Finns are included in European totals. Both are presented separately in the v4 browser as before.

그림 2 gnomAD 데이터베이스. hg19는 v2까지만 지원된다. v4와 v2는 검사한 사람 수 면에서 약 5.7배 차이난다. (출처: <https://gnomad.broadinstitute.org/stats>)

1.3 Reference sequence의 세부 버전 표준화

Reference sequence 문제와 관련하여 좀 다른 부분에서 접근해보자. 우리는 보통 우리가 hg19를 reference sequence로 선정했다고 검사 결과지 하단에 적는다. 그런데 그게 진짜 동일한 hg19일까? hg19는 2009년에 등장한 이후 2013년까지 총 13번의 업그레이드가 이루어졌다. 그 뒤에도 일부 변형된 reference sequence가 등장했다. 예를 들면 hs37d5나 b37같은 것이 이에 해당한다. 이를 이용하여 매핑 할 경우 최신 hg19 버전인 hg19.p13보다도 정확한 변이 호출이 가능할 수 있다고 보고된다.

hs37d5에서 가해진 대표적인 변형은 decoy sequence의 추가다. Decoy sequence는 오류를 일으키기 쉬운 염기서열을 미끼 서열에 정렬되도록 유도하여 변이 호출이 왜곡되는 것을 줄이는 방식으로 작동한다. 이를 이용해 많은 오류를 줄일 수 있고 customizing도 얼마든지 가능하다. 그러나 기존 버전으로 정상적으로 검출되던 변이가 decoy version으로는 검출

되지 않는 경우도 존재하기에 사용에 매우 주의해야 한다. 즉 우리가 결과지 하단에 적는 hg19라는 이름은 사실은 서로 조금씩 버전이 다를 수도 있고, 인간의 염기서열이 아닌 그 무언인가가 포함되어 있을 수 있으며, 심지어 특정 검사실에서만 쓰는 버전으로 업그레이드되어 사용되고 있을 수도 있다.

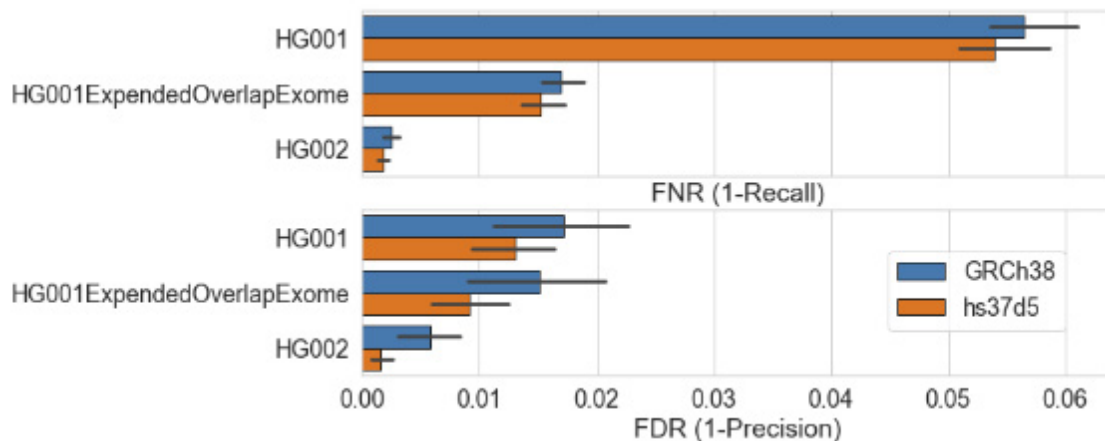


그림 3 Reference sequence의 선택에 따른 성능 차이의 극단적인 예시. hg19의 variant 중 하나인 hs37d5는 hg38보다도 더 정확한 결과를 보여준다. 그림에서와 같이 false negative rate (FNR), false discovery rate (FDR) 면에서 더 우수한 결과를 보인다. hs37d5는 revised Cambridge Reference Sequence (rCRS)의 미토콘드리아 서열이나 인간 헤르페스 바이러스 서열에 대한 decoy sequence를 비롯한 더 정확한 변이 호출을 위한 변형이 가해졌다. 정통 hg19를 쓸지 동일 assembly를 기반으로 하면서 표준 hg38보다 정확한 hs37d5를 쓸지 고민될 수밖에 없다. (출처: https://github.com/yihchii/blog-post_appendix/blob/master/Appendix_HG001_WES_sample_quality.md)

2. NGS 성능 평가 표준화

각 검사실마다 검체 처리 방식과 데이터 분석 방식에 따라 서로 천차만별의 검사 성능을 가질 수 있다. 그 중간 중간에 사용하는 장비, 시약, 분석 방식이 서로 다르기에 모두에게 동등한 방법으로 검사를 수행하라고 하는 것은 사실상 불가능하다. 이러한 상황에서 우리는 성능 평가를 통해 해당 시스템의 신뢰도를 평가하여 검사실 결과의 신뢰성에 대해 평가하곤 한다. 문제는 신뢰도 평가 자체가 사실 보통 일은 아니라는 것이다. 결과를 이미 알고 있는 검체에 대해 검사를 수행하고, 실제 결과가 일치하는지 여부를 확인하곤 한다. 검체 당 알고 있는 변이의 수가 적은 경우 다양한 영역에 대해 성능 평가가 어렵기에 한 번에 여러 영역에서 변이를 확인할 수 있는 표준 물질, 특히 germline pipeline의 구성에 있어서는 전통적으로 표준물질 NA12878을 사용하는 편이다. NA12878과 같은 표준 물질에서 검출되는 변이의 숫자는 패널 구성에 따라 수 천개에 달할 수도 있다. 또한 평가하는 방식에 따라 같은 결과라 할지라도 그 검사의 정확도도 서로 다르게 평가될 수 있다. 예를 들어, NGS에서도 검출이 어려운 영역의 변이에 대해서도 평가를 시행할지 여부, 그것을 어떻게 결정할지에 대한 정책, 평가할 영역의 최소 coverage 기준치, multiple alternative allele에 대한 평가 정책 등 다양한 요소가 영향을 줄 수 있으며, 그 결정 사항에 따라 실제 검사 정확도가 5~10% 정도 차이가 날 수 있다. 미국 국립표준기술연구소 (National Institute of Standards and Technology, NIST)에서 Genome in a bottle (GIAB)라는 프로젝트 (<https://www.nist.gov/programs-projects/>)

genome-bottle)를 통해 검사 성능 표준화 방식을 연구하고 있다. 이 프로젝트에서는 NA12878을 비롯한 유대인 trio 데이터에서 long read sequencing을 비롯한 다양한 시퀀싱 방법으로 얻은 데이터를 종합하여 이전보다 보다 정확한 염기서열 정보를 구성하였고, NGS 파이프라인에 대한 표준적인 평가 방법을 제시하고 있다. 실제 hap.py라는 파이썬 코드를 제공하고 있고, 이를 이용하면 복잡한 고려사항과 코딩 없이도 검사실 파이프라인의 정확도를 평가할 수 있다. 다만 성능평가 결과가 NGS 검사에 대한 평소 본인 생각보다 다소 좋지 않게 나올 수 있다. 실제, high-confidence region이라는 영역 내에서만 germline NGS 검사의 성능을 평가하기를 GIAB에서는 권장하고 있는데 평가하고자 하는 패널에 NGS 검출에 까다로운 영역이 다수 포함된 경우 이 권고안을 무시하면 상당히 낮은 성능 평가 결과를 보게 될 것이다.

GIAB 프로젝트는 검사 운영과 파이프라인의 세부 조정에 큰 도움을 줄 수 있다. 예를 들어 적절한 수준의 검사 정확성을 보장하기 위한 평균 coverage를 산출한다거나, GATK 하드 필터링 기준을 평가할 때 유용하다. 또한 타 검사실 간 비교 시에도 보다 공정한 성능평가 결과를 보장해 줄 수 있을 것이다.

3. 검사실 간 NGS 데이터 공유

최근 유전체 정보, EMR (electronic medical record) 정보와의 통합, 클라우드 시스템 구축 등 유전체 분석 관련 보건의료 데이터 통합에 여러 연구가 도전하고 있다. 아울러 기존에 수행한 NGS 검사 결과에 대한 재분석 요구는 날로 높아지고 있다. 기존 분석한 NGS 검사 결과에 대해 재현 및 교환 가능한 형태로 데이터를 저장하고 전송하기 위해서는 어떠한 요소가 결정되어야 할까?

3.1 공유 파일 형식에 대한 표준화

만약 A 병원의 환자가 시행한 NGS 데이터를 B 병원에서 다시 분석하고자 할 때, 병원 간 NGS 데이터 공유를 위해서는 몇 가지 고려해야 할 사안이 존재할 것이다. 먼저 데이터를 전송할 때 어떠한 형태로 보내는 것이 좋을지 생각해보자.

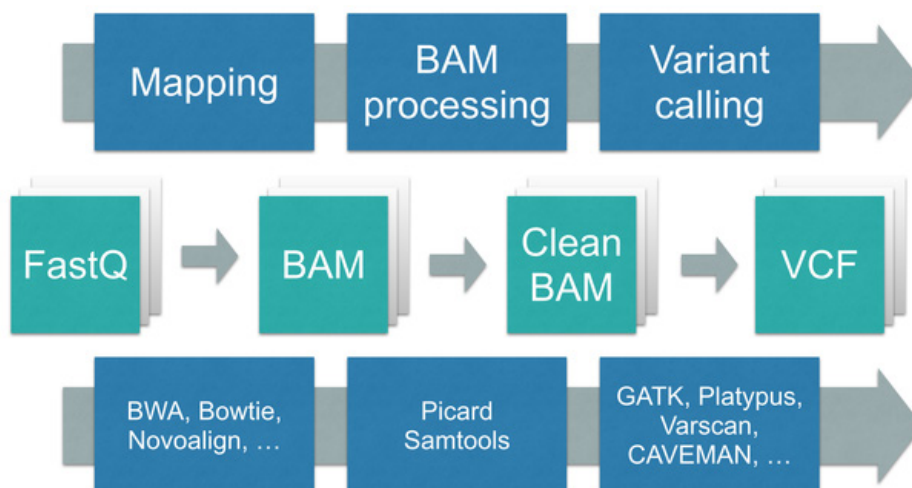


그림 4 분석 어플리케이션에 따라 큰 차이는 있으나, FASTQ, BAM, VCF는 대체로 분석 파이프라인 상 공통 분모에 해당한다. 어느 파일을 공유하는 게 편할까? (출처: PLoS One. 2015 Jul 16;10(7):e0132868.)

표 1 NGS 데이터 종류 및 파일 공유 시 장단점

파일형태	장점	단점
FASTQ	높은 데이터 호환성	Mapping 단계부터 processing 필요
		저장 공간 문제 발생
BAM	Mapping 단계 생략 가능	Reference가 다른 경우 데이터 손실 가능성 존재
VCF	전처리 단계 최소화	Pipeline 오류가 있는 경우 영향 큼

파일 공유 시 BAM 파일과 FASTQ 파일을 같이 공유할 필요는 사실 그리 크지 않다. BAM과 FASTQ는 서로 상호 전환이 가능하며, 파일 사이즈 면에서도 큰 차이는 없다. VCF 파일의 경우 FASTQ나 BAM에 비해 상대적으로 크기가 10배 이상 작으므로, VCF를 포함하여 공유하더라도 전체 데이터 용량에 미치는 영향은 크지 않다. 그러므로 VCF 파일은 항상 공유하고, 추가적으로 변이에 대한 evaluation 목적으로 BAM를 쓸 것인지, FASTQ를 쓸 것인지에 대한 문제가 남는다. Mapping 자체는 기관마다 그 결과물 차이가 크지 않을 것으로 예상되지만, reference sequence의 차이는 서로 치명적인 차이를 만들 수 있기에, FASTQ 파일 레벨에서 공유하는 것이 좀 더 안전하다. 반면, 이 방법은 BAM파일까지 processing하는데 상당한 컴퓨팅 리소스를 소모하게 될 것이다. 그러므로 FASTQ를 BAM으로 전환 시 발생할 수 있는 정보 손실과 기관 간에 염기서열 mapping 방식의 차이의 정도를 조사할 필요가 있다. 구체적으로 각 기관마다 사용하는 reference sequence의 구체적인 버전과 decoy 서열에 매핑된 read를 최종 BAM파일에서 제거하는지 여부에 대한 정책, duplicated read의 제거(de-duplication) 여부 등의 요소 등에 대해 조사할 필요가 있다. 만약 기관 간에 해당 방식이 서로 협의가 불가능한 수준의 분석 방식에 심각한 차이를 보인다면, 시간과 분석 자원이 더 든다 하더라도 FASTQ 파일 레벨에서 공유하는 것이 안전하다고 생각한다.

3.2 파일 전송과 관련된 문제

NGS 데이터는 그 크기가 커서 보관 및 전송에 어려운 점이 존재한다. 또한 그 과정 중에서 파일이 변형, 손상되는 일이 발생할 수 있어, 적절한 데이터 처리를 위해서는 MD5(Message-Digest algorithm 5)나 SHA256 (Secure Hash Algorithm 256) 해시(hash: 단방향 암호화기법) 알고리즘을 활용한 무결성 검증이 도움이 될 수 있다. 또한 의료 보안 문제와 관련하여 최근 미국에서 도입 중인 HIPPA (Health Insurance Portability and Accountability Act) 표준을 따를지 여부에 대해서도 결정할 필요가 있다.

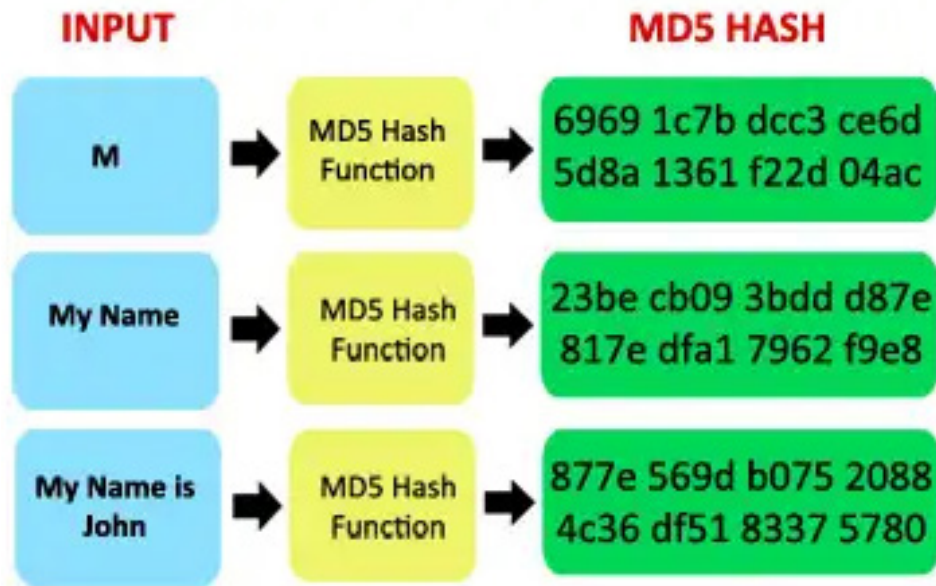


그림 5 NGS 파이프라인의 input 데이터에 변형이 생기는 경우 다른 병원에서 파이프라인이 정상적으로 작동할 지에 대해서는 보장할 수 없다. USB나 외장 하드 등으로 병원 간 데이터를 전송하거나, 웹으로 전송하고자 할 때 대용량 파일 전송 중 파일 무결성을 확인하는 방법 중 하나가 MD5 hash를 확인하는 것이다. MD5 hash를 확인하는 툴을 통해 hash를 생산하고, 보내기 전에 작성한 hash와 보낸 후의 hash가 서로 일치해야 파일이 변형 및 손상되지 않았다고 판단할 수 있다. 이 과정은 데이터를 수신하고자 하는 의료 기관과 협의가 필요하다. (출처: <https://blog.systoolsgroup.com/md5-algorithm-for-forensics/>)

4. 표준화 없이 버티면 어떻게 될까?

솔직히 말하면 표준화 문제에 대한 솔직한 해결책을 말할 수 있는 사람은 많지 않다고 생각한다. 이번 주제에서 표준화 과정에 제시된 난제만 해도 쉬운 것이 없어 보인다. 그러나 표준화 없이 버티면 생기는 문제에 대해서는 확실히 말할 수 있을 것 같다. hg19의 사용을 지속하면 연동 가능한 최신 데이터베이스의 숫자가 점차 줄어들 것이며, transcript 선정에 어려움을 계속 느껴야 할 것이다. 또한, 성능 평가에 대한 표준화가 늦으면, 파이프라인 성능 개선에 기준을 잡지 못할 것이며, 마지막으로 유전체 데이터의 공유에 대한 표준 선정이 늦을수록 관련 연구 사업을 수행하는데 어려움을 느끼게 될 것이다.

표준화의 방식은 여러 가지가 존재할 수 있다. 사용하는 파이프라인과 reference sequence를 간간하게 다 지정해가며, 서로 이탈하지 않도록 종용하는 방식과, 적정 성능을 이룰 수만 있으면 그 어떠한 새로운 툴이나 방식도 허용하는 방식, 혹은 그 중간도 가능할 것이다. 개인적으로 생각하는 가장 이상적인 방식은 느슨한 단계에서 표준화를 하되, 그 중 임상적으로 큰 영향을 미칠 수 있는 과정에 대해서는 서로 공유하고 같이 고민해보는 것이다.

NGS 검사는 불행히도 표준화와는 거리가 먼 분야로, 임상에 필요에 의해 급격하게 도입되었다. 이를 통해 우리는 유전 분야에서 다른 국가에 비해 상대적으로 앞서 나갈 수 있었으며, 높은 검사 역량을 보유할 수 있었다. 이제는 그 대가를 치를 때다. 우리는 그 동안 작성한 레포트에 보고한 변이를 앞으로 어떠한 방법을 통해 변경된 유전체 지도에서 표현할 수 있을지, 앞으로는 어떤 데이터를 추가해야 향후 발생하는 변화에 대해서도 유연하게 대처할 수 있을지 고민해야 한다. 또한 쌓여 있는 데이터를 어떻게 상호 교환이 가능한 형태로 전환할지 협의해야 할 것이다.

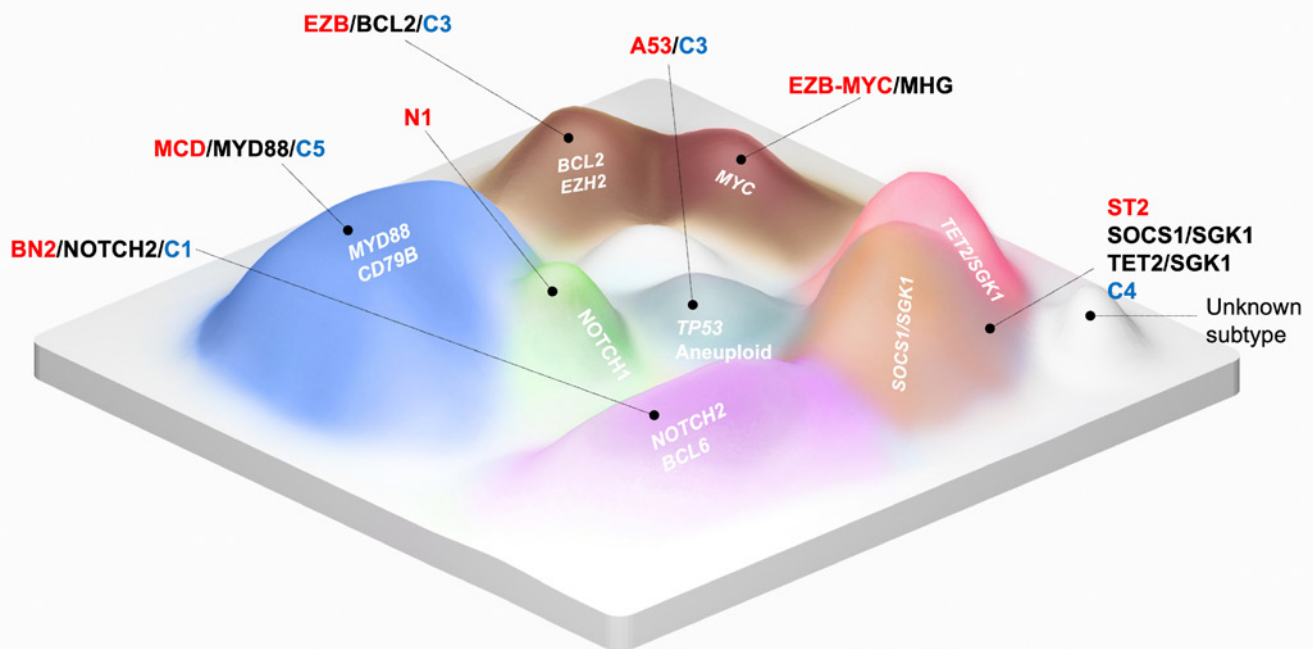
[References]

1. Guo Y, Dai Y, Yu H, Zhao S, Samuels DC, Shyr Y. Improvements and impacts of GRCh38 human reference on high throughput sequencing data analysis. *Genomics*. 2017 Mar;109(2):83-90. doi: 10.1016/j.ygeno.2017.01.005. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28131802.
2. Luu PL, Ong PT, Dinh TP, Clark SJ. Benchmark study comparing liftover tools for genome conversion of epigenome sequencing data. *NAR Genom Bioinform*. 2020 Aug 6;2(3):lqaa054. doi: 10.1093/nargab/lqaa054. PMID: 33575605; PMCID: PMC7671393.
3. Behera S, LeFaive J, Orchard P, Mahmoud M, Paulin LF, Farek J, Soto DC, Parker SCJ, Smith AV, Dennis MY, Zook JM, Sedlazeck FJ. FixItFelix: improving genomic analysis by fixing reference errors. *Genome Biol*. 2023 Feb 21;24(1):31. doi: 10.1186/s13059-023-02863-7. PMID: 36810122; PMCID: PMC9942314.
4. Morales J, Pujar S, Loveland JE, Astashyn A, Bennett R, Berry A, Cox E, Davidson C, Ermolaeva O, Farrell CM, Fatima R, Gil L, Goldfarb T, Gonzalez JM, Haddad D, Hardy M, Hunt T, Jackson J, Joardar VS, Kay M, Kodali VK, McGarvey KM, McMahon A, Mudge JM, Murphy DN, Murphy MR, Rajput B, Rangwala SH, Riddick LD, Thibaud-Nissen F, Threadgold G, Vatsan AR, Wallin C, Webb D, Flicek P, Birney E, Pruitt KD, Frankish A, Cunningham F, Murphy TD. A joint NCBI and EMBL-EBI transcript set for clinical genomics and research. *Nature*. 2022 Apr;604(7905):310-315. doi: 10.1038/s41586-022-04558-8. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35388217; PMCID: PMC9007741.



GENE 心

Paradigm shift in the diagnosis of lymphoma



백혈병 뿐 아니라 형태학적 소견으로 진단되던 림프종의 아형 판정도 유전자 결과에 따라 아형을 제시하는 시대로 바뀌어가고 있다.
림프종 아형을 유전 소견으로 명명하는 날도 멀지 않은 것 같다.

Source: Mod Pathol. 2023 Jan;36(1):100007
From: 용인세브란스병원 김진주

UK Biobank 50만명 데이터 공개



50만명의 WGS 데이터에 운동과 수면 패턴 정보까지 있다고 합니다.
사람이 운동을 안하는 건 시간이 없어서가 아닐 겁니다.

Source: 영국 가디언 11월 30일 기사의 사진
From: 이원의료재단 문수영

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

최신 보험정보

항목	제목	세부인정사항	고시
누658 핵산증폭	SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소연쇄반응법] 검사의 급여기준	1. 누658다 핵산증폭-정성그룹3-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법] 검사는 다음과 같은 경우에 요양급여로 인정함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 코로나19 감염이 의심되거나 치료효과 판정을 위해 실시하는 아래의 경우 가) 진단 시 1회 코로나바이러스감염증-19 관련 임상증상이 있는 코로나19 먹는치료제 대상군* * 검사 시점 시 유효한 중앙방역대책본부, 「코로나바이러스감염증-19 치료제 사용안내」지침에 따름 나) 추적관찰 시 질병관리청「코로나바이러스감염증-19 대응지침」에 따른 위중증인 코로나19 확진환자에게 의학적 필요성이 있는 경우 2) 코로나19 관련 임상증상이 없으나, 의사의 소견에 따라 선별목적으로 실시하는 아래의 경우 1회 인정 가) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** *「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고 나) 「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원하여 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자 다) 상급종합병원, 종합병원, 병원의 중환자실*, 혈액암 병동, 장기이식 병동에 입원·전실하는 환자 *「의료법 시행규칙」 제34조 [별표4]에서 정한 시설·장비를 갖춘 중환자실 라) 상급종합병원, 종합병원, 병원의 입원환자 중 혈액투석이 필요하여 인공신장실을 이용하는 환자 마) 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 폐쇄병동에 한함), 재활의료기관으로 입원하는 환자 바) 사회복지시설 중 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설, 「장애인복지법」 제58조제1항제1호에 따른 장애인 거주시설, 「정신건강증진 및 정신질환자 복지서비스 지원에 관한 법률」 제22조에 따른 정신요양시설에 입소하는 입소자 나. 검사방법 단독검사와 취합검사로 구분하며 표1의 급여대상별 적용가능검사에 따라 선택하여 실시함	보건복지부 고시 제 2023 - 160호 (2023년 8월 31일부터 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
누658 핵산증폭	SARS-CoV-2 [실시간역전사중합효소 연쇄반응법] 검사의 급여기준	다. 수가산정방법 검사방법 및 급여대상에 따라 아래와 같이 수가를 적용하며, 상기 가. 급여대상 2)의 경우 상기도검체로 실시한 경우에 한하여 인정함. 급여대상 가. 2)의 다), 라), 마), 바)에 해당되는 취합검사와 단독검사의 청구코드는 표2와 같이 구분하여 신종 감염병 관리의 목적으로 한시적으로 기재토록 함 라. 본인부담률 상기 가. 급여대상 2)의 다), 라), 마), 바)는 입원 환자(입소자) 및 입원(소) 예정자로 입원진료에 준하여 「국민건강보험법」 제44조 및 동법 시행령 [별표2] 제1호 가목에 따라 해당 검사비용의 본인부담률은 20%로 적용하며, 해당 수가의 세부코드를 '97'로 기재하여 청구함 마. 기타 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사와의 동시 실시는 요양급여를 인정하지 않음 2. 상기 1.의 급여대상 이외에 환자가 원하여 시행하는 경우 등은 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함.	보건복지부 고시 제 2023 - 160호 (2023년 8월 31일부터 시행)

표 1

급여대상	검사방법
1) 코로나19 감염이 의심되거나 치료효과 판정을 위해 실시하는 경우(진단 시, 추적관찰 시)	단독검사
2) 가) 코로나19 관련 임상증상이 없는 중증응급환자 또는 응급수술(시술포함)이 필요한 중증응급의심환자	단독검사
나) 코로나19 관련 임상증상이 없는 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자	
다) 코로나19관련 임상증상이 없는 상급종합병원, 종합병원, 병원의 중환자실, 혈액암 병동, 장기이식 병동에 입원, 전실 환자	단독검사
라) 코로나19 관련 임상증상이 없는 상급종합병원, 종합병원, 병원의 입원환자 중 혈액투석이 필요하여 인공신장실을 이용하는 환자	취합검사
마) 코로나19 관련 임상증상이 없는 요양병원, 정신의료기관(상급종합병원, 종합병원은 폐쇄병동에 한함), 재활의료기관 입원 환자	단독검사
바) 코로나19 관련 임상증상이 없는 「노인복지법」 제31조제2호에 따른 노인의료복지시설, 「장애인복지법」 제58조 제1항 제1호에 따른 장애인 거주시설, 「정신건강증진 및 정신질환자 복지서비스 지원에 관한 법률」 제22조에 따른 정신요양시설 입소자	취합검사

표 2

검사방법	유형	산정기준	적용수가	청구코드
단독검사	-	1인 검사 시	누-658 다. 핵산증폭-정성그룹3-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]	D6583 세부코드(05) D6583세부코드(97)*
취합검사	"1단계 (그룹검사)"	25인 취합 검사 시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4 소정점수의 25%	D6588세부코드(00), (97)*
	"2단계 (개별검사)"	1단계 검사결과 양성 그룹에 대한 개별검사 실시	누-658 라. 핵산증폭-정성그룹4 소정점수의 75%	D6589세부코드(00), (97)*

※ 표1, 표2 참고

* 해당 검사비용의 20%를 본인부담 하는 경우의 청구코드로 가. 급여대상 2)의 다), 라), 마), 바)에 해당하는 경우에 한하여 기재

항목	제목	세부인정사항	고시
누658 핵산증폭 누680 핵산증폭	코로나바이러스 감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사의 급여기준	1. 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사는 빠르게 코로나19 음성을 확인하여 신속한 치료방향 등을 결정하기 위해 선별목적으로 실시하는 검사로 응급 대응 성능 (1시간 내 검사완료)을 고려하여 식품의약품안전처장의 허가·인증·신고된 시약을 사용한 검사에 한하여 다음과 같은 경우에 요양급여를 인정함. - 다 음 - 가. 급여대상 응급진료가 불가피하여「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관에 내원한 환자로, 코로나19 감염 판별이 필요한 경우 1) 응급실* 내원환자로서, 중증응급환자** 또는 6시간 이상 지연할 수 없는 응급수술(시술 포함)이 필요한 중증응급의심환자** *「응급의료에 관한 법률」에 따라 지정된 응급의료기관의 응급실 **「응급의료에 관한 법률 시행규칙」 제18조의3(응급환자의 중증도 분류)에 따른 「한국 응급환자 중증도 분류기준」고시 참고 2) 응급으로 자연분만 혹은 제왕절개술이 필요한 환자 나. 인정횟수 1) 응급실(응급분만) 내원 시 1회 급여를 인정함 2) 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사와 SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법] 검사의 동시 실시는 불인정함 다. 산정방법 1) 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사는 누658다 핵산증폭-정성그룹 3 (06) 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사를 산정함 2) 전자동통합검사 플랫폼을 이용하여 실시하는 경우, 누658다주(02) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사를 산정함 3) SARS-CoV-2를 포함한 2종 이상의 분석물질에 대하여 다중검사키트(multi-plex, panel)를 이용하여 검사를 실시한 경우 누680 핵산증폭의 해당 항목으로 산정하며, 「건강보험 행위 급여·비급여 목록표 및 급여 상대가치점수」제1편 제2부 제2장 제1절 검체검사료의 주항을 적용함 라. 상기 가. 이외에 응급실 내원환자에게 동 검사를 실시한 경우는 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함. 2. 코로나바이러스감염증-19 응급용 선별검사는 응급검사인 점을 고려하여 검사위탁은 불가함.	보건복지부 고시 제2023-160호 (2023년 8월 31일부터 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
누680 핵산증폭	누680가 다중그룹1-(13) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 급여기준	누680가 다중그룹1-(13) SARS-CoV-2를 포함한 호흡기 바이러스 검사의 요양급여기준은 다음과 같이 함. - 다 음 - 가. 급여대상 코로나바이러스감염증-19 또는 인플루엔자 관련 임상증상이 있는 코로나19 먹는 치료제 대상군*. 단, 인플루엔자 유행주의보 발령 시에만 급여 적용 * 검사 시점 시 유효한 중앙방역대책본부, 「코로나바이러스감염증-19 치료제 사용 안내」지침에 따름 나. 산정횟수 진단 시 1회. 다만, 환자상태 등을 고려하여 의사의 판단 하에 1회 추가 인정 다. 상기 가., 나. 에도 불구하고 아래의 경우에는 요양급여를 인정하지 않음 - 아 래 - 1) 누658다 핵산증폭-정성그룹3-SARS-CoV-2[실시간역전사중합효소연쇄반응법]과 같은 날 중복으로 시행 2) 코로나바이러스감염증-19 확진환자에게 추적관찰 목적으로 시행 라. 상기 가. 이외에 시행한 경우는 요양급여비용 전액을 본인이 부담토록 함	보건복지부 고시 제2023-160호 (2023년 8월 31일부터 시행)
	누680가 다중그룹1-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스, 누680나 다중그룹2-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스 및 누680라다중그룹4-(01) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균) 및 약제내성 유전자 검사의 급여기준	1. 누680가 다중그룹1-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스, 누680나 다중그룹2-(05) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균), (06) 호흡기 바이러스 및 누680라 다중그룹4-(01) 호흡기병원체(바이러스, 폐렴원인균) 및 약제내성 유전자 검사의 급여기준은 다음과 같이 하며, 동 기준 이외에 시행한 경우에는 비급여토록 함. - 다 음 - 가. 급여대상 1) 당해 요양기관이 아닌 곳에서 출생하여 신생아중환자실로 새로 입원하는 환자 2) 신생아중환자실에 입원중인 환자가 호흡기 바이러스에 의한 감염 혹은 패혈증으로 의심되는 경우 3) 중환자실에 입원중인 환자의 폐렴이 호흡기 바이러스에 의한 감염으로 의심되는 경우 나. 급여횟수: 입원기간 중 최대 2회 이내 2. 상기 1.에도 불구하고 ‘누658 핵산증폭 누680 핵산증폭의 코로나바이러스감염증-19[핵산증폭법] 응급용 선별검사의 급여기준’ 1.다.3) SARS-CoV-2를 포함한 2종 이상의 분석물질에 대하여 다중검사키트(multiplex, panel)를 이용하여 검사를 실시한 경우 해당 급여기준을 따름.	
누658 핵산증폭	각 분류항목별 세부 검사항목	다. 정성그룹 3 (06) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사 다주. 정성그룹 3-통합자동진단키트 이용 (02) 코로나바이러스감염증-19 [핵산증폭법] 응급용 선별검사	

항목	제목	세부인정사항	고시
나-598-1 차세대 염기서열분석 (NGS) 기반 유전자 패널검사	차세대염기서열분석 (NGS)기반 유전자 패널 검사의 급여기준	차세대 염기서열분석 기반 유전자 패널검사(Next Generation Sequencing (NGS) Technology base Genetic Panel Test)는 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」별표 3에 따라 승인된 요양기관에서 실시한 경우 다음과 같이 인정함 - 다 음 - 가. 급여대상 질환 및 필수유전자 1) 급여 대상 질환은 표1과 같고 필수유전자가 지정된 경우 유전자 패널에 반드시 포함하여 구성하고 실시하여야 함. 2) RNA fusion gene 검사 시는 급성백혈병에서만 필수유전자를 아래와 같이 함. - ABL1, BCR, CBFB, ETV6, KMT2A, PML, RARA 나. 수가 산정 방법 1) 유전성 유전자 검사 가) Level I : 유전자수 2~30개 이거나 유전자 길이가 150kb 이하인 경우 나) Level II : 유전자수 31개이상 이거나 유전자 길이가 150kb 초과한 경우로서 유전성 망막색소변성, 유전성 난청, 샤르코마리투스병에 한하여 인정 2) 비유전성 유전자 검사 가) Level I : 유전자수 5~50개 이거나 유전자 길이 150kb 이하인 경우 나) Level II : 유전자수 51개이상 이거나 유전자 길이 150kb 초과한 경우 3) 인정횟수 가) 유전성 유전자검사의 경우 질환별로 1회 인정. 나) 비유전성 유전자검사의 경우, 진단시 1회 인정을 원칙으로 함. 다만, 재발 및 치료불응 시에 한하여 추가 1회를 인정함. 다. 상기 가.1) 급여대상 질환의 본인부담률은 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」 별표2에 따라 아래와 같이 적용함 - 아 래- 1) 상기 가.1) 급여대상 질환-고형암 중 비소세포성 폐선암은 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 50%를 적용 2) 상기 가.1) 급여대상 질환-고형암 중 다.1)을 제외한 진행성, 전이성, 재발성*의 경우에는 본인부담률 80%를 적용 3) 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암을 제외한 질환은 본인부담률 80%를 적용 4) 상기 다.1)~3) 이외 산정특례 암환자의 경우에는 본인부담률 90%를 적용함. 다만, 본인부담률 90% 적용 시 치료 등 의학적 타당성에 대한 의사소견서를 첨부하여야 함 라. 상기 가.1) 급여대상 질환 중 고형암의 조직 유형에 대하여는 「요양급여비용 청구 방법, 심사청구서·명세서서식 및 작성요령」에 의하여 작성·청구토록 함. * 진행성, 전이성, 재발성 고형암 : 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」을 따름. 다만, 별도의 명시가 없는 경우에는 암병기 3기, 4기로 하고, 병기설정이 어려운 일부 암은 「한국표준질병사인분류(KCD)」, 신생물의 형태 분류에 따라 행동양식 분류부호 /3 이상으로 함	보건복지부 고시 제2023-226호 (2023년 12월 1일부터 시행)

표 1

급여 대상 질환	필수유전자
유전성 망막색소변성*	PRPF31, RHO, RP1, RP2, USH2A, PRPH2, RPGR
유전성 난청*	GJB2, POU3F4, SLC26A4, TECTA
샤르코마리투스병*	GJB1, MFN2, MPZ, PMP22
상기 세가지 (*) 질환을 제외한유전성 질환	없음
고형암	HER2, EGFR, ALK, KRAS, NRAS, BRAF, BRCA1, BRCA2, KIT, PDGFRA, IDH1, IDH2, MYC(C-myc), N-myc(MYCN)
형질세포종	NRAS, KRAS, TP53
급성 골수성 백혈병	CEBPA, FLT3, JAK2, KIT, NPM1, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2
급성림프구성 백혈병	TP53, RB1, JAK2, NRAS, IKZF1
골수형성이상, 골수증식종양	ASXL1, CALR, CSF3R, DNMT3A, JAK2, MPL, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SRSF2, TET2
악성림프종	MYD88, BRAF, TP53

P 플래티넘 PLATINUM



- **대표제품** KAPA Hyper Exome/Choice/Explorer, cobas CMV, cobas 6800/4800 system
- **회사소개** 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있다. 진단검사사업부(Core Lab & Point of care Solutions), 분자진단사업부(Molecular Lab), 조직진단사업부(Pathology Lab), 임상 의사결정 지원 사업부(Clinical Decision Support), 당뇨병관리사업부(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 환자가 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 맞춤형의 시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 경기대회, 사회공헌 협약을 통한 국내 저소득층 어린이 지원, 파학대 아동 지원, 소아당뇨환자 지원 등의 꾸준한 사회공헌 활동을 통해 기업의 사회적 책임을 다하기 위해 노력하고 있다. 에이온휴잇(Aon Hewitt)이 선정한 '한국 최고의 직장(Best Employer in Korea)' 본상을 2015년, 2016년, 2017년 3회 연속 수상했으며, 2019년, 2020년에는 Great Place To Work Institute 주관 '대한민국 일하기 좋은 100대기업'에 선정되었다. 보다 자세한 정보는 홈페이지 www.roche-diagnostics.co.kr에서 확인할 수 있다.

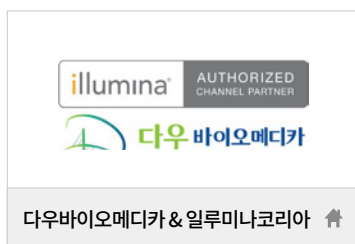


- **대표제품** 진단/병리 검사
- **회사소개** 1983년 국내 최초 검사 전문기관으로 설립된 SCL(재단법인 서울의과학연구소)은 체계적인 정보관리시스템과 혁신적인 검사 프로세스 도입을 통해 세계적 수준의 검사기관으로 자리매김했다. 1992년 PCR 분석법 개발 및 24시간 온스톱 검사시스템 도입을 비롯해 1998년 국내 최초로 세계적 정도관리기관인 CAP(College of American Pathologists)로부터 인증을 획득한 후 현재까지 검사의 질 향상을 위해 지속적인 노력을 이어왔다. 특히 아시아 최대 자동화 시스템을 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 방지도 기여하고 있다.

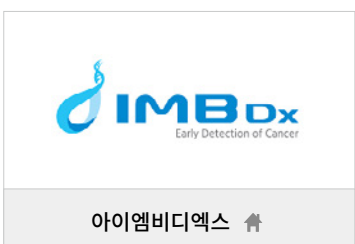
G 골드 GOLD



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



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



- **대표제품** AlphaLiquid®100 NGS 패키지
- **회사소개** IMBdx는 혈액 내 암세포에서 나온 DNA의 분석을 통해 암을 진단하고 개인맞춤형 정밀의료를 구현할 수 있는 기술력과 임상 경험을 가진 국내 유일의 액체생검 전문기업입니다. 회사명이 In My Blood Diagnostics의 약자인 것에서 의미하듯이 혈액을 이용한 액체생검에 높은 전문성을 보유하고 있으며, 자체 보유한 특허기술을 적용하여 암을 정복해가고 있습니다. 더 나아가 AlphaLiquid® 플랫폼을 통해 암과 맞서 싸우는 전세계의 환자와 그들의 가족 그리고 그들을 돌보는 의료진에게 IMBdx만의 독창적인 액체생검 기술과 전문성으로 유용한 정보를 제공하고, 암의 진단과 모니터링, 치료 방식을 혁신하고 있습니다.



실버 SILVER

NGeneBia

엔젠바이오

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

Lynparza[®] olaparib

한국아스트라제네카&한국MSD

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



브론즈 BRONZE

GC Genome

GC지놈

- 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.

Agilent

한국애질런트

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

Dxome

디엑숨

- 대표제품 체외진단의료기기(NGS)
- 회사소개 저희 디엑숨은 2017년 6월 설립이래 "Everything About Dx" 라는 기본가치를 바탕으로 NGS(Next Generation Sequencing) 분석을 기반으로 한 진단사업을 제공하여 삶의 질을 향상시키는데 기여하고자 합니다. 우리회사는 혈액으로 암을 진단하는 액체생체검사(Liquid biopsy) 분야 ctDNA(cell-free tumor DNA)를 이용한 암의 조기진단, 치료후 예후 진단, 항암치료제 효과를 분석하는 검사 방법을 주력으로 연구개발에 매진하고 있습니다.

Abbott

한국애보트

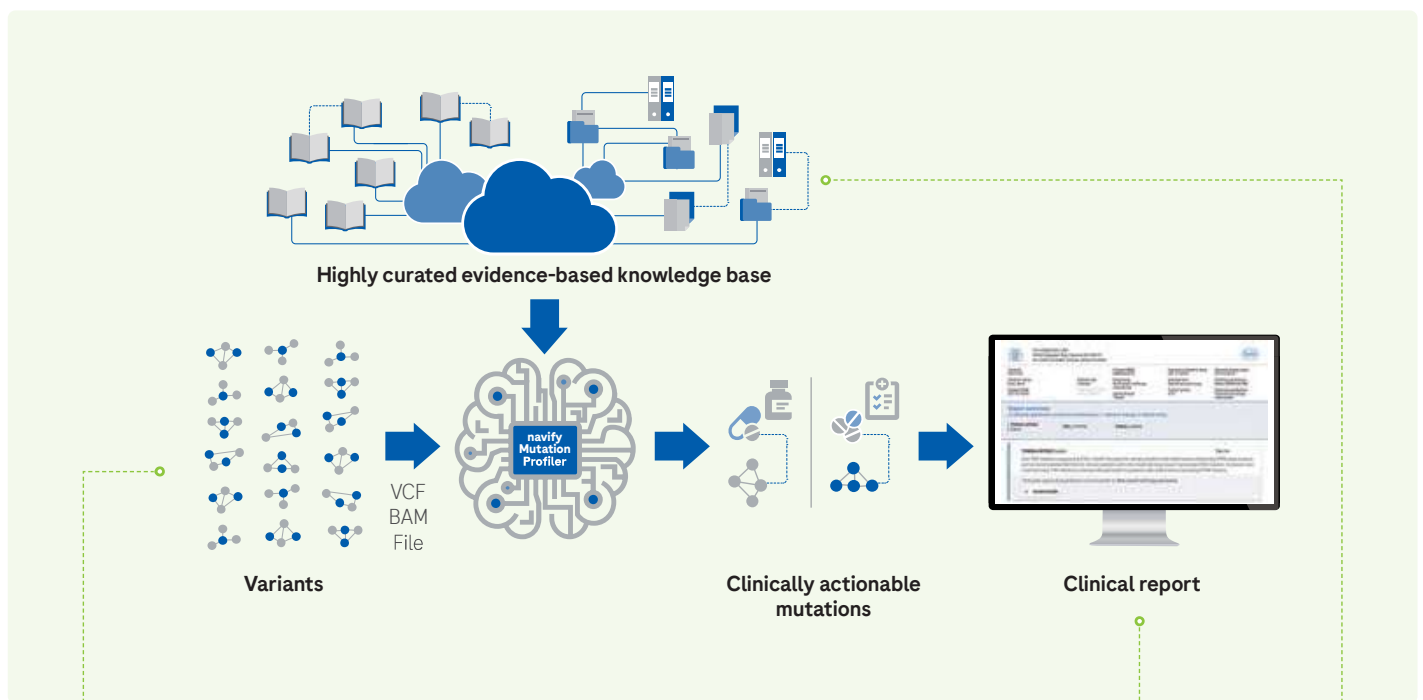
- 대표제품 Alinity m, m2000systems, VIP 2000, Bioview system
- 회사소개 Abbott의 모토는 '전 세계 사람들이 더욱 건강한 생활을 영위할 수 있도록 돕는데 기여하자'에서 출발했으며, 이를 토대로 현재까지 오랜 전통을 확립해 나가고 있습니다. 사람들이 최신 치료법의 혜택을 받을 수 있도록 진단 테스트를 개발하고, 최첨단 제품을 창출함으로써 모든 분야에서 과학 및 혁신의 선두에 자리하고 있습니다. 또한 세계 수준급 제품의 제공함으로써, 한국에서 사람들이 더욱 건강하고 풍요로운 삶을 살아갈 수 있게 도와줄 수 있는 수많은 선도적인 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.

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 정보를 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 인터페이스로 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 유의성을 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 가능한 치료제 옵션을 제안함

FDA cleared



CytoScan[®] Dx Assay

Blood test by Chromosomal Microarray Analysis (CMA)

- ✓ 발달 지연 및 지적 장애 (ID/DD), 또는 다수의 선천성 기형을 가진 경우 환자의 산후 평가를 위한 세포유전학적 마이크로어레이 (CMA)
- ✓ 약 270만개의 기능성 마커 포함
- ✓ 높은 해상도에서 게놈 전체의 복제수 판별 가능
- ✓ 단 한 번의 분석으로 포괄적인 유전자 분석 가능



해당 제품은 **의료기기**이며, 사용 방법과 주의사항을 잘 읽고 사용하십시오.
CytoScan Dx Assay: 수허 17-580호

ThermoFisher
SCIENTIFIC

Empowering genomics-based research and in vitro diagnostics

Discover
NovaSeq™ 6000Dx



체외진단 의료기기

-품목명: 차세대염기서열분석장치 (N01060.01)
-형명(제품명/모델명): NovaSeq 6000Dx / 20068232
-인증번호: 체외 수인 23-4040호
-사용목적: 차세대염기서열분석
(NGS, Next-Generation Sequencing)법을 이용하여
DNA 라이브러리의 염기서열을 분석하는 데 사용되는
체외진단의료기기

본 제품은 체외진단용 의료기기이며,
사용시 주의사항과 사용방법을 잘 읽고 사용하십시오.

의료기기 광고심의필: 32023-ET1-18-0260
(유효기간 26.05.18)

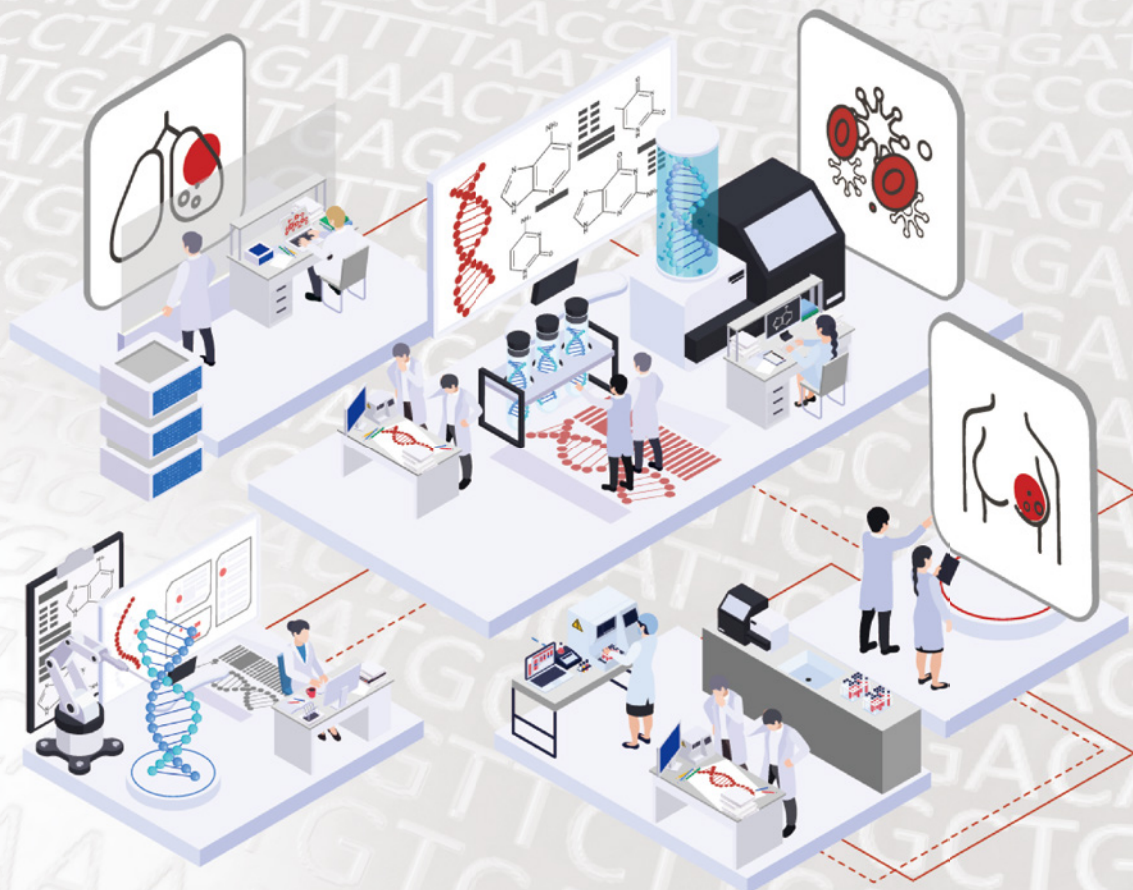
NovaSeq™ 6000Dx

지금 나에게 암이 있는지 **혈액 검사**만으로 알 수 있다면?

인공지능을 활용한 초정밀 유전체 분석
혈액 검사만으로 암을 조기에 발견하는
캔서파인드 검사

Empowering NGS Technology & Creating a Comprehensive Clinical NGS Solution

NGeneAnalySys™



NGeneBio

서울시 구로구 디지털로 288, 대륭포스트타워1차 414호
02-867-9798 | business@ngenebio.com

NGB-GM-003A(0)-017-P



대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics