

Korean Society for Genetic Diagnostics

KSGD

News Forum

Vol.23
September 2023

ksgd.org | 발행인 이경아 | 간행이사 임지숙 | 간행위원 장자현 박혜원 문수영 조선미 김지은 | 편집 Hicomp Int.

Focus on

AI-Based Liquid Biopsy Technology for Multi-Cancer Early Detection

Technology Trend

염색체마이크로어레이의 임상적 활용 방안
Clinical Utility of Chromosomal Microarray Analysis as a Complimentary Test

Notable Research

Zilebesiran, 고혈압 치료를 위한 RNA interference agent

임상지침 권고안

선천성 이상의 염색체마이크로어레이 검사 지침 part II: 해석 및 보고 지침

Gene 心

최신 보험정보

연간 후원사 안내



대한진단유전학회
Korean Society for Genetic Diagnostics

AI-Based Liquid Biopsy Technology for Multi-Cancer Early Detection

조은혜

GC Genome

암은 초기단계에서는 대부분 뚜렷한 증상이 없기 때문에, 적절한 스크리닝 검사가 이루어지지 않으면 더 늦게 발견된다. 한국에서도 현재 주요 6대 암 검진 프로그램이 국가에서 제공되고 있지만, 이러한 프로그램은 특정 암 종에 중점을 두고 있으며, 검진 방법의 성능에도 한계가 존재한다. 이에 다중암을 조기에 발견할 수 있는 혁신적인 기술이 개발되고 도입된다면 암 환자의 치료기회를 높이고, 생존율을 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

액체생검은 혈액에 떠돌아다니는 종양 DNA 또는 RNA를 활용해서 암을 진단하는 방법이다. 3-4기의 이미 진단 받은 암 환자에서 표적항암제를 선정하기 위한 용도로 주로 활용되고 있다. 1-2기의 초기암에 적용되지 못하는 이유는 종양에서 유래된 ctDNA가 전체 cfDNA중에서 아주 소량 존재하기 때문에, 기존 돌연변이에 기반한 검사법으로는 높은 민감도를 달성하기 어렵기 때문이다.

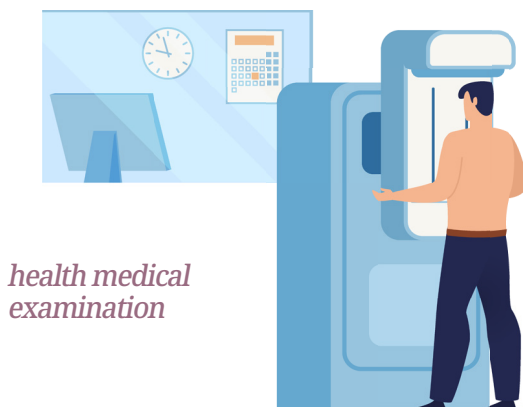


액체생검의 민감도의 한계를 극복하고 암의 조기 진단에 이용하기 위해서 여러 회사들이 메틸레이션 (Methylation) 마커의 활용과 cfDNA의 단편체학 (fragmentomics)을 활용하고 있다.

다중암 조기진단분야에서 선두주자인 그레일(Grail)사는 cfDNA의 메틸레이션 마커들의 조합으로 50여종이상의 암을 진단하고 분류하고 있으며, 이미 2021년부터 검사서비스를 제공하고 있다. 특히 영국의 NHS는 공동연구를 통하여 14만명의 데이터를 확보하고 있으며, 향후 백만명 이상으로 확대할 계획을 가지고 있다. 이그젝트 사이언스(Exact Sciences)사는 약 만여명의 여성을 대상으로 기존의 검진검사와 비교하는 Detect-A 연구를 발표한 바 있다 (1). DELFI Diagnostics사는 cf-WGS에 기반한 DELFI 알고리즘을 개발하였으며, 폐암 및 간암 등 다양한 암에서 추가 임상 연구를 진행중이다 (2)

GC Genome에서는 다중암의 조기진단을 목표로 KAIST와 공동으로 인공지능 알고리즘을 개발하였으며, 이를 올해 Nature communication지에 “Integrative modeling of tumor genomes and epigenomes for enhanced cancer diagnosis by cell-free DNA” 라는 제목으로 발표한 바 있다. (3).

이 연구는 9가지 암 종류의 2,125명의 환자 샘플과 1,241명의 정상 대조 샘플에서 cf-DNA WGS을 수행하였으며, 암환자를 검출할 수 있는 인공지능 알고리즘을 개발하였고, 추가로 208명의 암샘플과 214명의 정상 대조군 샘플에서 성능을 검증하였다. 암환자를 초기에 민감하게 검출하기 위해서 genome model과 epigenome model를 개발하여 이를 통합하였다(Fig 1). Genome 모델은 저밀도 전장유전체에서 생산된 변이들의 밀도와 signature를 인공지능으로 학습시켜 암을 진단하고 분류하고자 하였다. 이미 암종마다 돌연변이 빈도와 signature가 다르게 나타난다는 것은 알려져 있다. 알고리즘 개발을 위해서 PCAWG에서 확보된 데이터셋에서 암종류별로 high mutation density와 low mutation density 영역을 선별하였고, 150개의 변이유형을 모델의 피처로 사용하였다. 또한 저밀도 전장유전체 시퀀싱(low depth cfDNA-WGS)의 경우 많은 시그널 노이즈를 가지고 있기 때문에 20,529명의 건강한 샘플들을 바탕으로 각 샘플마다 변이 필터링을 수행하였다. 변이 필터링을 통해서 정제된 데이터를 2726개의 유전체 영역에서의 변이 밀도와 150개의 변이 유형을 구하고, 인공지능 알고리즘으로 학습하여 암 환자와 정상인을 감별할 수 있는 알고리즘을 개발하였고, MGI와 Illumina로 학습 데이터에 대해서 AUC (Area Under the ROC Curve) 0.9 이상의 우수한 성능 달성하였다. (표 1) epigenome 모델은 NDR(Nucleosome-Depleted Region)이 암 환자와 정상인에서 또한 암종마다 다른 패턴을 보인다는 것을 이용하였다.



Epigenome 모델의 프로필을 구축하기 위해서 TCGA 샘플의 ATAC-seq 데이터를 활용하여 영역을 선별하고 합성곱 신경망을 이용하여 모델을 구축하였다. 여러 데이터셋에서 Genome 모델과 Epigenome 모델을 결합하였을 때 가장 우수한 성능을 확인할 수 있었다. (Fig 1)

GC Genome에서는 이러한 결과를 바탕으로 다중암 조기진단의 가능성을 확인하였으며, 추가적인 임상 연구를 진행중이며 상용화 준비중에 있다. 이러한 결과들이 암 스크리닝 검사의 패러다임을 변화시킬 것으로 혁신적인 기술이 될 것으로 기대한다.

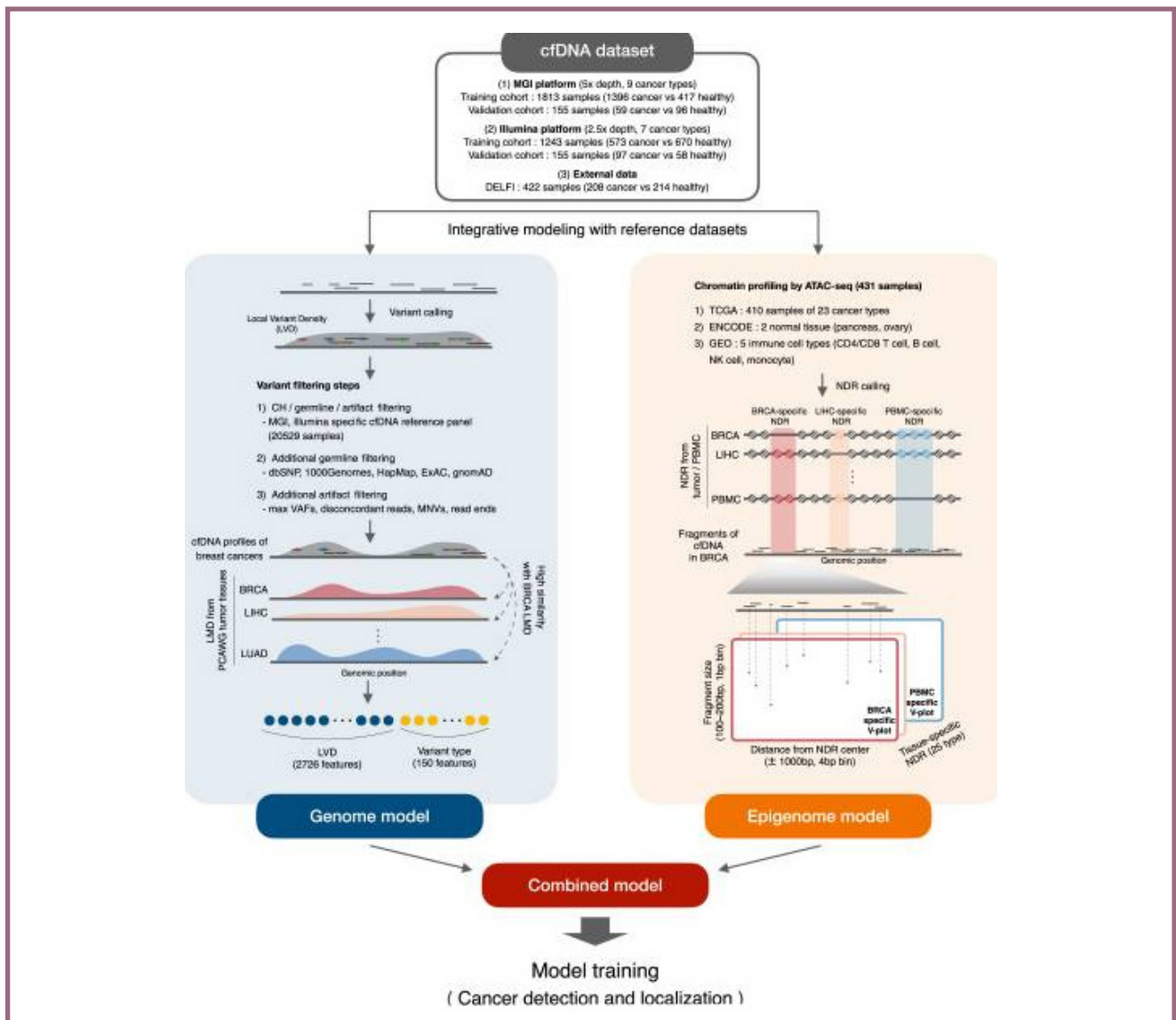


Fig 1. genome model과 epigenome model

표 1. Model performance of cancer detection

Model performance of cancer detection								
Models	MGI platform				Illumina platform			
	Training Cohort		Vadliation Cohort		Training Cohort		Vadliation Cohort	
	auc	95% CI	auc	95% CI	auc	95% CI	auc	95% CI
Combined	0.984	0.978-0.988	0.902	0.85-0.944	0.946	0.933-0.958	0.926	0.882-0.962
Genome	0.967	0.956-0.976	0.99	0.978-0.998	0.931	0.916-0.944	0.865	0.807-0.915
Epigenome	0.938	0.926-0.949	0.842	0.772-0.899	0.877	0.857-0.896	0.918	0.871-0.958
CNV	0.921	0.908-0.933	0.692	0.608-0.778	0.856	0.833-0.877	0.898	0.847-0.942
Fragpattern	0.904	0.889-0.917	0.756	0.676-0.827	0.801	0.776-0.826	0.898	0.839-0.946
Fragsize	0.835	0.813-0.86	0.852	0.788-0.91	0.866	0.846-0.887	0.904	0.848-0.953

[참고 문헌]

1. Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I, et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):eabb9601
2. Cristiano, S., Leal, A., Phallen, J. et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer. *Nature* 570, 385-389 (2019)
3. Bae M, Kim G, Lee TR, et al. Integrative modeling of tumor genomes and epigenomes for enhanced cancer diagnosis by cell-free DNA. *Nat Commun*. 2023 Apr 10;14(1):2017. doi: 10.1038/s41467-023-37768-3.

염색체마이크로어레이의 임상적 활용 방안

Clinical Utility of Chromosomal Microarray Analysis as a Complimentary Test

써모피셔사이언티픽

전통적으로 CNV (copy number variation)는 G-banding Karyotyping, FISH 또는 염색체 마이크로어레이 분석 (chromosomal microarray, CMA)을 사용하여 연구되어 왔습니다. 오늘날에는 Whole Exome Sequencing (WES) 또는 Whole Genome Sequencing (WGS)의 분석 가격이 하락함에 따라 앞의 고전적인 방식들보다 더욱 보편화되고 있습니다. WES의 임상적 유용성이 증가하고 있지만 과연 오늘날의 임상 연구 및 진단 영역에 적합한 것이 맞을까요?

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 지침에 따르면, 오늘날에는 CMA가 산전 및 산후 샘플의 염색체 이상 검사의 1차 분석으로 권장되고 있습니다¹. CMA로 정상 결과가 나온 경우, WES를 후속 검사로서 사용할 수 있습니다. 그러나 산전 검사의 경우에는 임신 주기 안에서 적절한 시간을 맞추기 어렵기 때문에 사용이 어려울 수 있습니다.





특히, 신경 발달 질환에 대한 근거가 증가함에 따라 엑손 수준의 CNV가 소아 의학분야에서 중요하게 여겨지고 있습니다. 유전자 내 돌연변이는 하나 또는 두 개 이상의 엑손에 영향을 미치는 케이스가 최대 40% 이상이며 이로 인해 중대한 임상적 증상을 초래할 수 있다고 보고되고 있습니다.²

산전 및 산후 검사 시에서 우리가 직면한 몇 가지 과제와 실험실에서의 관점을 시간, 품질, 비용 및 리소스로 나누어 살펴보겠습니다.

소요시간

임상 연구에서 검사 결과 보고까지의 소요시간 (TAT)이 매우 중요합니다. CMA는 일반적으로 1-2주 소요되나 WES의 경우 5~18주가 소요됩니다. 이 소요시간의 비교는 환자로부터 샘플이 수집되는 시점부터 실험실에 샘플 처리, 데이터 분석, 결과 해석 및 보고가 포함됩니다.

산전 검사의 경우 소요시간이 가장 중요한 요소입니다. 임신중 임상가와 예비 부모는 임신을 계속할지 아니면 안전하게 임신을 종료할지 결정을 내리기 위한 정확한 정보가 필요합니다. 하지만 태아의 변화와 성장이 실시간으로 이루어지기 때문에 시간을 지연시킬 수가 없기 때문입니다. 산후 검사 역시 가족 구성원들이 근본적인 문제 또는 원인을 파악하고 후속 검사 및 치료 방향을 찾는 등의 계획을 세우기 위해 빠른 검사 결과 보고가 매우 중요합니다.

CMA와 WES/WGS의 실험과정에서는 몇일정도만 차이가 날 수 있지만, CMA에 비해 WES/WGS는 결과 분석에서 변이 호출 (call) 빈도수가 훨씬 더 높습니다⁴. NGS 기술의 발달로 인해 그동안 명확히 규명되지 못했던 다양한 희귀 유전질환에 대한 진단율은 증가했지만, 유전 질환을 앓고 있는 환자의 50% 이상이 여전히 질환에 대한 진단을 받지 못하고 있습니다⁵. 데이터 분석 및 변이해석에 있어서는

여전히 개선이 필요합니다. 변이 이상 수가 많을수록, 특히 VOUS (variants of uncertain/unknown significance)를 정확하게 식별하고 해석하기 위한 부담이 증가됩니다. 이로 인해 정기적인 재평가가 필요하며 후속 활동을 위한 의료 시스템이나 환자의 비용이 증가할 수 있습니다.

품질

CMA검사와 해석에 대한 전문가들의 합의된 의견과 모범 권장 사례^{1,6,7}들이 잘 정리되어 있기는 하지만 WES를 사용한 산전 및 산후 유전자 검사 연구 범위는 현재까지 매우 제한적이며 이를 적용할 수 있는 합의된 의견서와 권장하는 케이스는 정해져 있습니다. CNV 분석 데이터를 적용할 수 있는 명확한 가이드라인의 부재로 이를 활용해 분석 및 해석에 아직까지 많은 시간이 필요합니다. 또한 특히 작은 Segment^{8,9}를 분석시 결과 일치도가 낮다는 의견도 있습니다. WES 데이터를 해석하는 것은 매우 복잡하고 힘든 프로세스이며 알고리즘을 정확히 이해하고 교육하기 위해서는 여러 명의 Bioinformatics 전문가들이 필요합니다. 간혹, 이미 경험이 많은 Bioinformatics 전문가들이 있는 연구실 간에도 결과가 다를 수 있습니다¹⁰. 이러한 불일치성은 보이는 이유는 연구실별로 다른 분석 툴과 소프트웨어 패키지를 사용하기때문에 다른 결과가 도출될 수 있으며, 불일치 결과 중 일부는 분석 툴내 annotation script로 인한 다양한 요인들로 인해 나타날 수 있습니다.

WES에 대한 연구에서 2,278개의 poor region이 1,615개의 유전자에 영향을 미쳤으며, 그 중 183개는 OMIM 데이터베이스에서 인간 질환과 관련이

있음이 밝혀졌습니다. 이러한 region에는 HGMD (Human Gene Mutation Database)데이터베이스에서 1,044개의 질병 돌연변이와 ClinVar 데이터베이스에서 277개의 pathogenic 또는 likely pathogenic 변이가 포함되어 있습니다¹¹. 이러한 결과를 토대로 WES를 보완할 수 있는 신뢰도 높은 대안 기술의 필요함이 지속적으로 대두되고 있습니다.

Cytoscan™ array 의 가장 큰 장점은 높은 정확도와 재현성입니다. 다양한 사양과 특징을 가진 제품들을 통해 보다 정확하고 재현성있는 CNV 분석이 가능합니다.

자사에서는 CNV검출의 정확도와 재현성을 높이기 위해 전체 게놈의 영역을 포함하며 샘플의 특성에 맞춰 선택이 가능한 Cytoscan™ HD / 750K / Optima array 와 전체 엑손 영역을 포함하는 Cytoscan™ XON array 까지 genomic coverage를 점차 넓혀가고 있습니다.

비용 및 자원

지난 10년 동안 Next-Generation Sequencing (NGS) 기기의 가격은 크게 하락하였고 처리량은 급격히 증가하여 더 많은 멀티플렉싱이 가능해졌지만, NGS 기기는 여전히 높은 자본의 투자가 필요한 제품으로 간주되며 분석 비용도 여전히 높습니다. 게다가 일부 NGS 워크플로우는 더 효율적이고 원활한 분석을 위해 부모와 자녀의 트리오 분석³ (both parents and child)을 필요로 하며 이러한 케이스는 추가로 비용이 발생하게 됩니다.

분석 비용에 영향을 미치는 요소는 다양합니다. 일반적으로 기기와 소모품에 대한 기본 구매비용만을 가장

먼저 떠올릴 수 있으나 그 외 실험 및 데이터 분석을 위한 인건비 뿐만 아니라 대조군 및 비교군 샘플과 같은 샘플관리 및 기기 유지 보수와 같은 기타 비용도 고려해야 합니다. 또한 WES는 대용량 파일과 데이터를 생성하고 분석 및 저장 파이프라인을 지원하기 위해 IT 인프라도 함께 구축되어야 합니다. 빅데이터를 생산, 저장, 관리를 위한 인프라비용이 발생 될뿐 아니라 빅데이터 분석하기 위한 전문적인 Bioinformatics 인력이 필요합니다.

Whole exome에 대한 CNV 분석 알고리즘

2017년에는 Thermo Fisher Scientific에서는 전체 엑손에 초점을 맞춘 제품이 개발되었습니다. 이는 엑손 수준에서 이상을 식별하기 위한 요구 사항을 해결하기 위한 것입니다.

약 26,000개의 유전자 중 엑손영역을 기준으로 84%는 완전한 커버리지로 포함되며 16%는 부분적인 커버리지로 확인할 수 있습니다, 특히, 많은 영역에서는 단일 엑손의 이상까지 검출할 수 있는 검출 한계를 가지며 넓은 exon region을 커버하여 임상적 유의미한 결과를 도출할 수 있는 높은 민감도를 갖추고 있습니다.

자사 제품은 copy number와 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) 프로브를 모두 포함하는 hybrid-microarray로, 일반 microarray에서 커버하지 못하는 mosaic segment, homozygosity, genomic contamination 또는 멘델 유전 법칙 패턴을 식별하고 copy number 변이를 검출할 수 있습니다. 이를 통해 높은 정확도는 물론 데이터에 대해 높은 신뢰도를 가질 수 있습니다.

임상적 유용성

Children's National Medical Center, Radboud University Medical Center, Children's Hospital Los Angeles 및 Greenwood Genetic Center와 같은 많은 클리니컬 센터와 병원에서는 Cytoscan™ HD / 750K / Optima array 와 Cytoscan™ XON array를 사용하고 있으며 결과를 보완하거나 컨펌을 목적으로 WGS/WES와 함께 또는 독립적으로 활용하고 있습니다. 스웨덴 스톡홀름에 있는 Karolinska Institute의 연구에 따르면 CMA를 WES와 함께 활용하면 각각 단일 테스트만 사용한 것에 비해 자폐 스펙트럼 장애 환자에 대한 진단율이 거의 두 배 증가함을 확인하여¹² 오늘날과 같은 '시퀀싱 시대'에도 CMA의 임상적 유용성을 입증하였습니다.

CMA는 여전히 '골드 스탠다드'이며 ACMG 지침에 따라 산전 및 산후 샘플에 대한 1차 분석으로서 권장됩니다. 전반적인 Cytoscan™ array는 WES와 함께 사용하여 최고의 진단 결과를 제공할 수 있는 상호 보완 기술입니다. 두 검사는 복잡한 형태학적 표현형이 있는 경우에 상호 보완적으로 가장 잘 작동하는 효과적인 기술입니다.

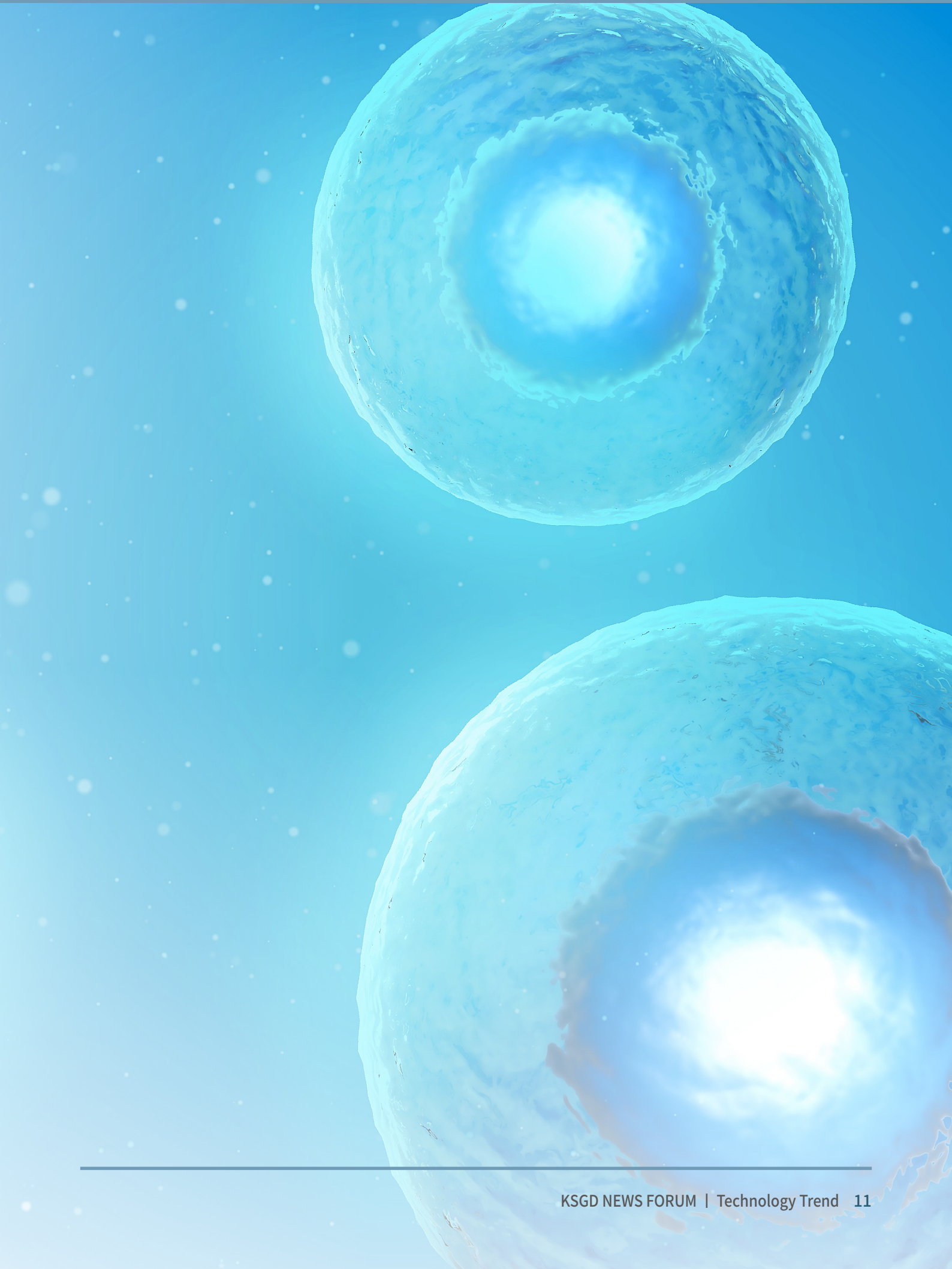
Next-Generation Sequencing

Cytoscan™ array



[References]

1. Manning M, Hudgins L; Professional Practice and Guidelines Committee. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities [published correction appears in *Genet Med*. 2020 Dec;22(12):2126]. *Genet Med*.
2. Retterer K, Scuffins J, Schmidt D, et al. Assessing copy number from exome sequencing and exome array CGH based on CNV spectrum in a large clinical cohort. *Genet Med*. 2015;17(8):623-629.
3. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No.682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol*. 2016;128(6):e262-e268.
4. Fatkin D, Johnson R. Variants of Uncertain Significance and “Missing Pathogenicity”. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e015588.
5. Giugliano T, Savarese M, Garofalo A, et al. Copy Number Variants Account for a Tiny Fraction of Undiagnosed Myopathic Patients. *Genes (Basel)*. 2018;9(11):524. Published 2018 Oct 26.
6. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST; Working Group of the American College of Medical Genetics Laboratory Quality Assurance Committee. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680-685.
7. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen) [published correction appears in *Genet Med*. 2021 Nov;23(11):2230]. *Genet Med*. 2020;22(2):245-257.
8. Zhao L, Liu H, Yuan X, Gao K, Duan J. Comparative study of whole exome sequencing-based copy number variation detection tools. *BMC Bioinformatics*. 2020;21(1):97. Published 2020 Mar 5.
9. Yao R, Zhang C, Yu T, et al. Evaluation of three read-depth based CNV detection tools using whole-exome sequencing data. *Mol Cytogenet*. 2017;10:30. Published 2017 Aug 23.
10. Zhang K, Lin G, Han D, et al. An Initial Survey of the Performances of Exome Variant Analysis and Clinical Reporting Among Diagnostic Laboratories in China. *Front Genet*. 2020;11:582637. Published 2020 Nov 2.
11. Niazi R, Gonzalez MA, Balciuniene J, Evans P, Sarmady M, Abou Tayoun AN. The Development and Validation of Clinical Exome-Based Panels Using ExomeSlicer: Considerations and Proof of Concept Using an Epilepsy Panel. *J Mol Diagn*. 2018;20(5):643-652.
12. Tammimies K, Marshall CR, Walker S, et al. Molecular Diagnostic Yield of Chromosomal Microarray Analysis and Whole-Exome Sequencing in Children With Autism Spectrum Disorder. *JAMA*. 2015;314(9):895-903.



Zilebesiran, 고혈압 치료를 위한 RNA interference agent

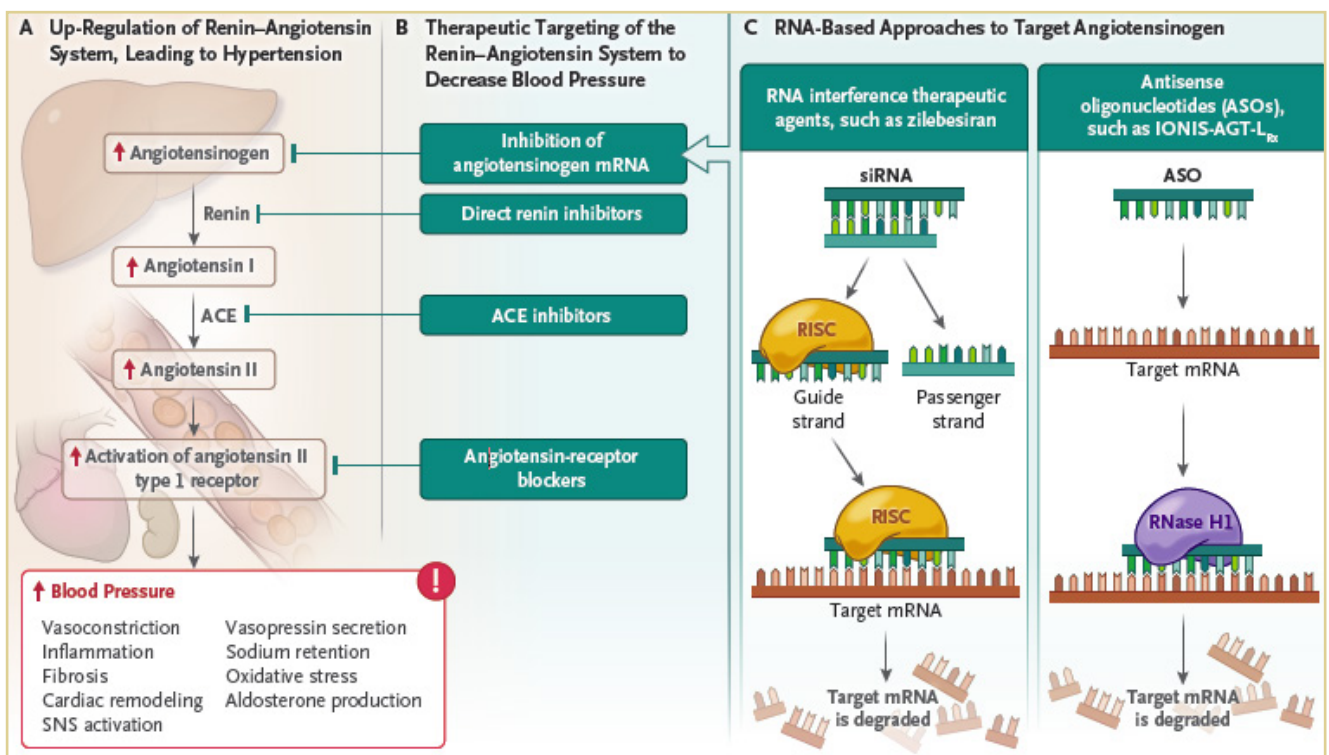
문수영

이원 의료재단

진단유전학회 소식지에 왜 치료 약제 이야기가 실리지 모르겠다고 생각이 들 수 있겠습니다. 그러나 이 물질은 RNA interference agent고, 한번 주사하면 간에서 angiotensinogen 합성을 오랜 기간 저해하여 매일 먹는 항고혈압제를 대체하고자 하는 목적으로 개발되었습니다. 이제 64명에게 투여한 phase 1 study의 결과물이나, 한번 피하 주사로 투여 8~24주 후까지 angiotensin 농도가 낮아지고 혈압이 낮아졌다는 고무적인 소식이어서 공유합니다.



먼저 이 약은 small interfering RNA (siRNA)로, SMA (spinal muscular atrophy) 치료제로 많이 알려진 ASO (antisense oligonucleotide)와 유사하지만 구조와 기전 상 몇 가지 차이가 있다. 아래 그림을 보면 혈압을 높이는 renin-angiotensin system을 공략하여 혈압을 낮추는 여러 약물에 대한 설명이 있고, zilebesiran은 간에서 angiotensinogen의 생성을 막는, 가장 상위 단계의 조절을 목표로 함을 알 수 있다. 오른쪽 C 그림을 보면 단일 가닥인 ASO와 달리 siRNA는 double stranded RNA로, target mRNA에 결합하여 분해시키는 것은 동일하나, 이번 siRNA는 passenger strand가 세포내 단백질과 complex를 이루기 전까지 guide strand와 결합하여 안정화시켜준다.



결국 angiotensinogen을 합성하는 유전자 AGT의 mRNA를 간에서 전사 후에 억제시키는 기작으로, angiotensin II의 생성을 억제시켜 결국 혈압을 낮추는 개념의 약물이다. 본 약물은 간에 특이적인 수용체 결합을 거쳐 흡수되므로 신장, 뇌, 지방 조직과 같은 조직에 영향을 주지 않는다고 한다.

본 phase 1 RCT (randomized controlled trial)에서는 part A, B, E로 나누어 총 107명의 고혈압 환자가 포함되었고, A에서는 투여군:대조군을 2:1 비율로 7가지 다른 용량의 zilebesiran을 투여하였고, B에서는 저염식 및 고염식 후 800mg을 투여하고 대조군과 비교하였고, E에서는 zilebesiran 투여군과 irbesartan 추가 투여군을 비교하였다.



Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Enrolled Patients at Baseline.*

Characteristic	Part A		Part B		Part E†		All Patients (N=107)‡
	Placebo (N=28)	All Zilebesiran (N=56)	Placebo (N=4)	Zilebesiran (N=8)	Zilebesiran (N=6)	Zilebesiran + Irbesartan (N=10)	
Mean age (range) — yr	52.9 (36–64)	53.0 (35–65)	50.0 (35–62)	59.0 (49–64)	54.0 (44–58)	55.2 (42–64)	53.5 (35–65)
Male sex — no. (%)	16 (57)	35 (62)	3 (75)	6 (75)	5 (83)	3 (30)	66 (62)
Race — no. (%)§							
White	21 (75)	35 (62)	3 (75)	5 (62)	6 (100)	4 (40)	71 (66)
Black	6 (21)	16 (29)	1 (25)	2 (25)	0	3 (30)	27 (25)
Asian	0	3 (5)	0	1 (12)	0	1 (10)	5 (5)
Other	1 (4)	2 (4)	0	0	0	2 (20)	4 (4)
Blood pressure — mm Hg¶							
Systolic	140.6±8.3	139.2±9.4	148.5±2.6	139.0±7.4	133.0±6.6	147.0±7.5	140.3±9.0
Diastolic	87.9±7.9	85.8±6.8	99.0±2.8	86.4±6.3	85.8±8.0	89.0±6.3	87.1±7.3
Body-mass index	29.3±3.1	28.6±3.0	29.3±2.0	29.0±4.3	29.7±3.6	28.3±4.7	28.7±3.2

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.

† Part E was a single-group study, with all the patients receiving a single 800-mg dose of zilebesiran. Patients with a systolic blood pressure of 120 mm Hg or more at week 6 as assessed by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring received additional treatment with irbesartan at a dose of 300 mg once daily for 2 weeks and are shown in the zilebesiran+irbesartan column.

‡ Five patients from Part A participated in Part E.

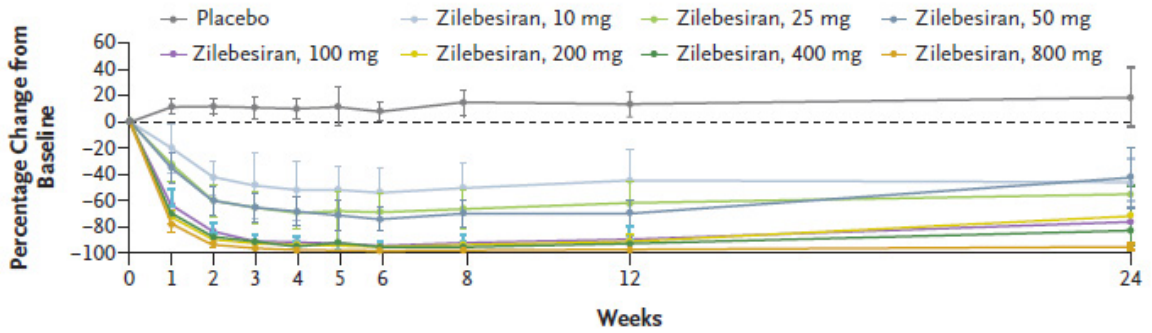
§ Race was reported by the patients.

¶ Shown are mean 24-hour blood-pressure levels as assessed by ambulatory blood-pressure monitoring.

|| The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

투여 결과 part A만 보면, 1주부터 serum angiotensinogen 농도가 모든 치료군에서 확연히 낮아지는 양상을 보였으며, 약물 용량이 높을수록 그 감소 정도가 컸고, 200~800mg에서는 서로 비슷한 효과를 보였다. 1회 투여로 나타난 이 효과는 3~4주에 최저치를 이루어 24주까지도 지속되었다.

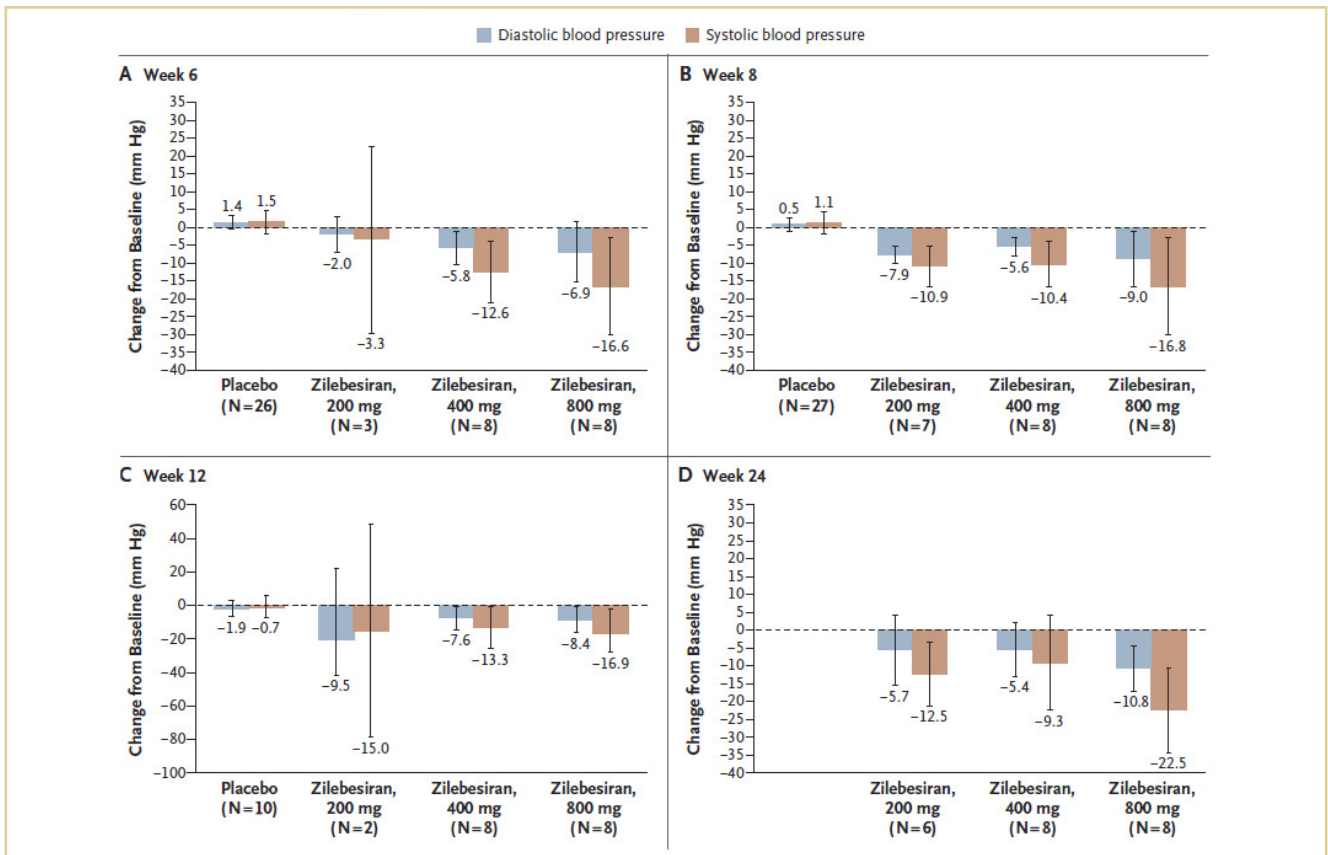
A Part A



No. of Patients

Placebo	28	28	28	28	27	17	26	27	28	12
Zilebesiran, 10 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5
Zilebesiran, 25 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Zilebesiran, 50 mg	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7
Zilebesiran, 100 mg	8	7	8	8	8	8	8	8	8	7
Zilebesiran, 200 mg	8	8	8	7	6	2	3	7	8	8
Zilebesiran, 400 mg	8	8	8	8	8	0	8	8	8	8
Zilebesiran, 800 mg	8	8	8	8	8	0	8	8	8	8

아래는 SBP와 DBP의 투약 후 주별 변화로, 800 mg 투여시 SBP 16, DBP 7 mmHg 정도 하강 효과가 있었고 angiotensinogen level과 유사하게 24주까지 지속되는 양상을 관찰할 수 있었다.



본 연구에서 투약군 80명 중 58명 (72%)에서 부작용이 나타났는데, 대부분은 두통과 투여부위주작용, URI infection이었다. Serious 2건은 투여 중 발견한 prostate cancer, 위내시경 및 조직검사 중 발생한 acute anemia 이었고, 상세 내용이 없는 severe 1건 또한 발생하였다.



Table 2. Summary of Adverse Events.*

Event	Part A		Part B		Part E†		Pooled Parts A, B, and E	
	Placebo (N=28)	All Zilebesiran (N=56)	Placebo (N=4)	Zilebesiran (N=8)	Zilebesiran (N=6)	Zilebesiran + Irbesartan (N=10)	Placebo (N=32)	All Zilebesiran (N=80)
	<i>number of patients (percent)</i>							
Adverse event	24 (86)	42 (75)	4 (100)	3 (38)	6 (100)	7 (70)	28 (88)	58 (72)
Any serious adverse event‡	1 (4)	1 (2)	0	0	0	1 (10)	1 (3)	2 (2)
Any severe adverse event§	1 (4)	1 (2)	0	0	0	0	1 (3)	1 (1)
Any adverse event leading to withdrawal	0	0	0	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse events occurring in ≥5% of patients								
Headache	13 (46)	10 (18)	1 (25)	0	2 (33)	3 (30)	14 (44)	15 (19)
Injection-site reaction	0	5 (9)	0	0	0	0	0	5 (6)
Upper respiratory tract infection	3 (11)	4 (7)	0	0	0	0	3 (9)	4 (5)
Adverse events of interest¶								
Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkalemia	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal adverse event	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic adverse event	0	1 (2)	1 (25)	0	0	0	1 (3)	1 (1)

* Shown are adverse events that occurred during the treatment period among patients receiving zilebesiran or placebo. "All zilebesiran" in the final column includes all the patients who received zilebesiran in Parts A, B, and E: Part A (56 patients), Part B with a low- or high-salt diet (8 patients), and Part E with and without irbesartan (16 patients). Patients who received zilebesiran entered a follow-up period; patients who received placebo were not required to complete a safety follow-up period after week 12.

† Part E was a single-group study, with all the patients receiving a single 800-mg dose of zilebesiran. Patients with a systolic blood pressure of 120 mm Hg or more at week 6 as assessed by 24-hour ambulatory blood-pressure monitoring received additional treatment with irbesartan at a dose of 300 mg once daily for 2 weeks and are shown in the zilebesiran+irbesartan column.

‡ Serious adverse events were defined as adverse events that resulted in death, were life-threatening, resulted in inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in persistent or clinically significant disability or incapacity, were a congenital anomaly or birth defect, or were important medical events as determined by the investigators. All adverse events (including serious adverse events) were graded for severity. Serious adverse events included optic ischemic neuropathy (grade 3 event, in a patient receiving placebo in Part A), prostate cancer (grade 3 event, in a patient receiving 200-mg zilebesiran in Part A) that was detected on biopsy during screening and resulted in surgery, and acute anemia (grade 1 event, in a patient receiving zilebesiran and irbesartan in Part E) due to a complication of esophagogastroduodenoscopy with biopsy performed during screening.

§ Severe events were adverse events for which more than minimal, local, or noninvasive intervention was received; which had a severe effect on limiting self-care activities of daily living; or which had the potential for life-threatening consequences or death.

¶ Hypotension adverse events included hypotension, orthostatic hypotension, and diastolic hypotension. Hyperkalemia adverse events included abnormal blood potassium, increased blood potassium, abnormal plasma potassium, increased plasma potassium, and hyperkalemia. Hepatic adverse events included all events selected according to the *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) terms for drug-related hepatic disorders. One patient receiving placebo (in Part B) had a transient elevation in the alanine aminotransferase level greater than 3 times the upper limit of the normal range that was attributed to alcohol consumption; one patient receiving zilebesiran (25 mg, in Part A) had a transient elevation in the aspartate aminotransferase level of 2.2 times the upper limit of the normal range. Renal adverse events included all the events selected according to the MedDRA terms for acute renal failure.

종합적으로 본 연구는 고혈압의 근원 물질인 angiotensinogen의 간에서의 합성을 지속적으로 저해하는 siRNA의 첫 인체투여 시험으로, 1회 투여로 최대 24주까지 효과가 지속되는 현상을 관찰할 수 있었다. 향후 부작용 등에 대해 더 지켜봐야겠지만, 유전자 발현 조절을 통해 작용할 수 있는 약물이 만성질환에도 이론대로 잘 작동하는 것을 관찰한 것은 긍정적이라 할 수 있겠다.

[References]

1. Desai AS, Webb DJ, Taubel J, et al. Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension. N Engl J Med. 2023;389(3):228-238.

선천성 이상의 염색체마이크로어레이 검사 지침 part II: 해석 및 보고 지침

원동주

연세의대 세브란스병원

본 지침은 선천성 복제수변이(copy number variant, CNV)의 변이 해석 및 결과 해석, 결과지 작성에 대한 내용을 중점으로 하였다.

1. 해석

2020년 개정된 산전 또는 산후 CNV의 해석 및 보고를 위한 ACMG/ClinGen 지침은 주로 상염색체 우성 유전에 따른 유전자 또는 유전체 영역의 CNV 평가를 위해 작성되었다. CNV 해석을 위해 복제수 결실 및 중복에 각각 40 종류의 확인해야 할 항목들이 있다. 각 항목들에 대해 부여된 점수 합산에 의해 CNV를 5-티어 체계(pathogenic: ≥ 0.99 , likely pathogenic: $0.90 \sim 0.98$, uncertain significance: $-0.89 \sim 0.89$, likely benign: $-0.98 \sim -0.90$, benign: ≤ -0.99)로 분류할 수 있다. 각 항목들에 대해서는 일반적으로 권고되는 점수 및 사용자가 상대적 강도에 따라 유연하게 선택할 수 있는 점수 범위가 있다. 항목들은 총 5개의 섹션으로 구성 되어 있고, 평가를 시작할 때는 결실인지 중복인지 확인한 다음 섹션 1부터 순서대로 각 항목들을 확인한다.





CNV의 티어를 분류할 때 개별 환자의 임상 증상과 분리하여 판단해서 한 종류의 복제수변이는 각 환자의 임상적 중요성과 관계없이 일관된 해석이 되어야 한다.



2. 보고서 작성

일반적으로 보고서에 포함되어야 하는 내용은 샘플의 출처 및 유형, 인종 정보, 샘플의 수령 날짜, 보고 날짜, 샘플 적절성, 플랫폼, 게놈 구축, 방법, 해상도 등이 포함된다. 결과는 International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 명명법에 따라 기술되어야 하고, 결과분석에 사용한 데이터베이스(ClinGen, DECIPHER, DGV, OMIM 등)의 출처가 기술되어야 하며, 참고문헌을 추가할 수 있다. 또한, 결과 보고의 기준, 검사의 제한점이 명시되어야 한다. 그리고 CNV에 대한 임상적 유의성을 설명하고 필요한 경우 유전자 상담 또는 추가 검사를 권장해야 한다. 보고서에는 CNV를 보고하는 기준(예: 변이의 분류, 변이의 크기)과 분류에 대한 설명(예: 점수 측정 기준)이 포함되어야 한다. 검사실은 일반적으로 병원성 변이(pathogenic), 병원성 가능성이 있는 변이(likely pathogenic), 불확실성 변이(uncertain-significance)는 모두 보고한다. 양성(benign) 또는 양성일 가능성이 있는(likely benign) CNV는 보고할 수도 있고 보고하지 않을 수도 있는데, 이러한 검사실의 보고 정책은 보고서와 실험실의 변이 보고 지침에 명시되어야 한다. CNV에 포함된 유전자는 모두 보고서에 명시되어야 한다.



1) 불확실성 변이(Variants of uncertain significance, VUS) 보고

선천성 기형/정신지체/발달 장애/자폐증 환아에서 발견되는 400 kb 이상의 VUS는 일반적으로 보고하는 것이 권장된다. 다만 400 kb 이하의 VUS라도 추후 병원성 변이로 재분류 가능성이 높을 경우 보고될 수 있다고 보고서에 명시하고 보고할 수 있다. 시간이 지나면서 데이터가 축적됨에 따라 VUS로 해석되었던 대부분의 CNV는 benign/likely benign으로 판명되지만 일부는 pathogenic/likely pathogenic으로 밝혀질 수도 있다. 때문에 의학 문헌의 주기적 검토를 위해 VUS 포함된 모든 RefSeq 유전자들을 보고서에 기술하는 것이 권장된다.

2) 이중접합부재(Absence of heterozygosity, AOH)의 보고

부모가 혈족관계가 아닌 경우, 하나의 염색체에서 10 Mb 초과 크기(각 검사실에서 기준을 다르게 설정할 수 있음)의 이중접합부재(Absence of heterozygosity, AOH)가 관찰된다면 유전체 각인질환(imprinting disorder) 연관 염색체(예: 6, 7, 11, 14, 15번 염색체) 해당 여부를 확인하고 단친이염색체성(Uniparental disomy) 질환 가능성에 대해서 보고해야 한다. 부모간 혈족관계인 경우, AOH는 임상에서 요청이 있지 않은 이상 보고되어서는 안된다.

3) 검사 이유와 관계없이 발견되는 변이 또는 보인자로 발견된 변이에 대한 보고

검사 이유와 관계없이 발견되는 임상적으로 중요한 변이 또는 보인자로 발견된 변이에 대해 검사실마다 정책을 수립해야 하고, 임상 보고서에는 그러한 정책을 명시할 수 있다. 표1에 부수적으로 발견되는 복제수변이 보고에 대한 일반 권고사항을 기술하였다.



표 1. 보인자 및 검사 이유와 관계없이 발견되는 CNV에 대한 일반 권고사항

보인자 상태의 보고

- 일반적으로 보인자 상태의 CNV 보고는 권장되지 않는다.
- 만일 검사실이 보인자 상태의 CNV를 보고하는 방침을 세운 경우, 의뢰와 연관된 일차 보인자 상태의 CNV와 의뢰와 상관없는 이차 보인자 상태의 CNV를 구분하여 보고 여부를 결정한다.

증상이 나타나기 전 또는 진단되기 전 발견된 변이의 보고

- 증상이 나타나기 전 상태와 관련된 CNV는 의뢰에 대한 조기 접근을 용이하게 하기 위해 일반적으로 보고되는 것이 권장된다.

암의 위험도를 증가시키는 변이의 보고

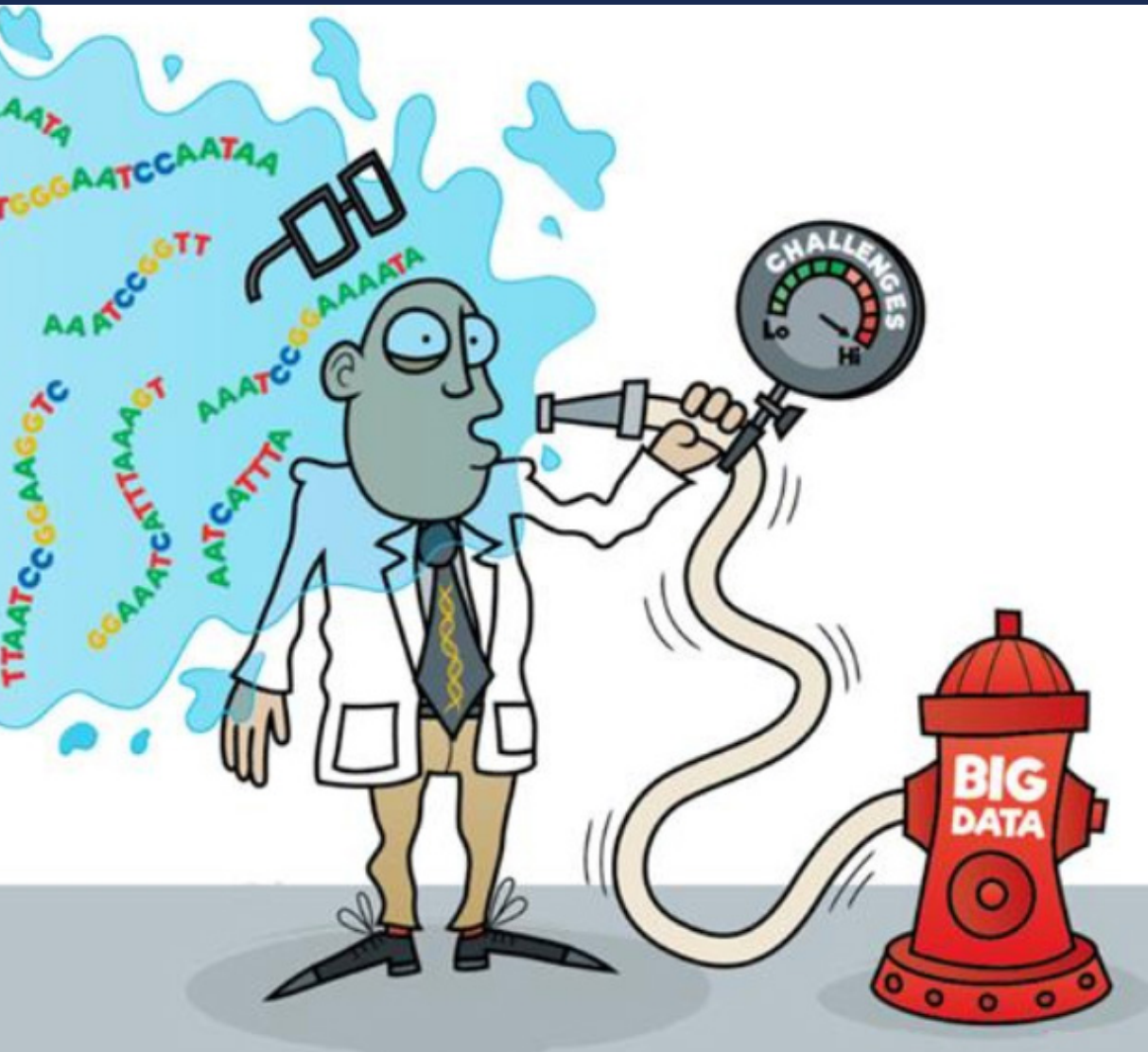
- 침투도, 암 발생 위험, 관련된 암 등에 대하여 잘 알려져 있고 인간에게 잘 알려진 돌연변이가 발견된 종양 억제 유전자에 대한 결실은 보고되는 것이 권장된다.

[참고 문헌]

1. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* 2020;22:245-57.
2. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13:680-5.
3. Jez S, Martin M, South S, Vanzo R, Rothwell E. Variants of unknown significance on chromosomal microarray analysis: parental perspectives. *J Community Genet* 2015;6:343-9.
4. Manning M and Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12:742-5.

GENE 心

지금도 많이 달라지진 않았네요



2016년 Elaine R Mardis 의 사설에 실린 삽화. NGS 기술의 개발 이후 생산된 빅데이터에 대한 고민이 담겨있다.

Source: Dis Model Mech (2016) 9 (5): 483-485.
From: 고려대학교 안암병원 임지숙

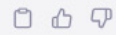
가을을 여는 詩 한자락



A로 시작하는 한문장, 그다음 T로 시작하는 한문장, 그 다음 C로 시작하는 한문장, 그 다음 G로 시작하는 한문장 이렇게 4행시를 임상 유전 관련된 내용으로 영어 시를 좀 재밌게 지어봐.



Astonishing discoveries through genes we amass,
Testing, tweaking, transforming, like in a scientific class.



Cracking codes of inheritance, a genetic treasure hunt,
Giggling DNA strands dance, showing traits with a grunt.

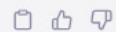
Gathering genetic insights, like a puzzle to assemble,
Grinning at the complexity, life's genetic gamble.



4행시인데 왜 6행시를 지었어?



I apologize for the mistake. Here's a 4-line poem as you requested:



Analyzing genes, a journey underway,
Targeting disorders, finding new pathways.

Cracking the code, unlocking life's plan,
Genetic medicine, in our healing span.



오~ 잘하는데!

시의 제목은 “Unveiling the Genome: A Genetic Odyssey”라고 하네요.

Source: Chat GPT
From: 고려대학교 안암병원 임지숙

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
<p>누680 핵산증폭</p>	<p>누680라 다중그룹4-(02) 혈류감염증 병원체 (그람양성세균, 그람음성세균, 진균) 및 약제내성유전자 검사의 급여기준</p>	<p>누680라 다중그룹4-(02)혈류감염증 병원체(그람양성세균, 그람음성세균, 진균) 및 약제내성유전자 검사는 혈액배양 양성이 보고된 후 8시간 이내에 실시한 경우에 인정하며, 「선별급여 지정 및 실시 등에 관한 기준」에 따라 본인부담률을 50%로 적용함.</p> <p>- 다 음 -</p> <p>가. 급여대상: 중환자실에 입원 중인 패혈증(의심) 환자에서 혈액배양 양성검체의 그람염색을 통해 균이 확인된 경우 나. 급여횟수: 입원기간 중 병원체 진단목적으로 1회 인정하며, 혈액배양 양성검체의 그람염색 결과가 변경된 경우에 1회 추가 인정함. 단, 항균제 치료의 효과판정을 위해서는 인정하지 아니함.</p>	
<p>누680 핵산증폭 누685 핵산증폭</p>	<p>다중그룹 검사의 급여기준</p>	<p>다중그룹 검사는 2종 이상의 분석물질에 대하여 다중 검사키트(multiplex, panel)를 이용하여 검사를 실시한 경우에 산정하며, 다중그룹 검사의 필수 분석물질 목록과 급여기준은 다음과 같이 함</p> <p>- 다 음 -</p> <p>가. 다중그룹검사의 필수 분석물질 (표1 참조) (표1) 나. 인정횟수 다중그룹 검사는 질환의 진단을 위하여 실시한 경우 1회 실시함을 원칙으로 함. 다만, 급격한 증상 변화가 있어 임상적으로 필요한 경우 사례별로 추가 인정함. 다. 기타 1) 상기 나.에도 불구하고 「요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」에서 세부인정사항을 별도로 정한 항목은 해당 고시에서 정한 기준을 따름. 2) 다중그룹 검사의 종수 계산에서 분석물질의 아형(subtype)은 여러 개의 아형을 검사해도 해당 아형들이 속한 분석물질만 계산함. 또한 복수의 종(species)이 있는 바이러스의 경우 해당 바이러스가 속한 분석물질 1종에 대해서만 계산함(파라인플루엔자바이러스, 코로나바이러스, 로타바이러스, 아데노바이러스 등). 이 밖에 인플루엔자바이러스는 세부사항 고시된 A형과 B형 이외의 형(type)에 대해서는 종수 계산하지 않음.</p>	<p>보건복지부 고시 제2023-85호 (2023년 5월 1일부터 시행)</p>

항목	제목	세부인정사항	고시
누680 핵산증폭	각 분류항목별 세부 검사항목	라. 다중그룹4 (01) 호흡기 병원체(바이러스, 폐렴원인균) 및 약제내성유전자 (02) 혈류감염증 병원체(그람양성세균, 그람음성세균, 진균) 및 약제내성유전자	보건복지부 고시 제2023 - 85호 (2023년 5월 1일부터 시행)
사람유전자 분자유전검사- 나580 유전성 유전자검사	유전성 유전자검사 항목별 유전자 종류	나. 종합효소연쇄반응-확장 (1) 종합효소연쇄반응-교잡반응 중 (12) NUDT15 Gene	보건복지부 고시 제2023 - 102호 (2023년 6월 1일부터 시행)
나600 염색체검사	나600가(3)(가) 염색체 마이크로어레이 검사의 급여기준	<p>나600가(3)(가) 염색체검사-선천성이상의 염색체검사-염색체 마이크로어레이검사-고해상도는 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」을 준수하여 시행하여야 하며, 다음의 조건에 모두 해당되는 경우에 요양급여를 인정함. 또한, 동 검사를 위탁하고자 하는 요양기관은 다음의 가.와 다.를, 수탁기관은 나.를 수탁일 현재 충족하여야 함</p> <p style="text-align: center;">- 다 음 -</p> <p>가. 적응증 1) 정신지체 (Mental retardation/Intellectual disability) 2) 발달장애 (Developmental disorders) 3) 자폐 (Autism) 4) 다발성 선천성 기형 (Multiple Congenital malformations)</p> <p>나. 시설, 인력, 장비 기준 1) 시설 아래의 가)~다)를 모두 충족하는 요양기관</p> <p style="text-align: center;">- 아 래 -</p> <p>가) 「생명윤리 및 안전에 관한 법률」제49조에 따라 신고된 유전자검사 기관 나) 「생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙」 제49조의2에 따른 ‘유전자검사의 숙련도 평가 인증서’ 또는 ‘면제 통보서’를 3회 이상 받은 기관 다) 요양급여 실시일 현재 (1)~(3)의 조건 중 한 가지를 충족하는 기관 (1) 한국유전자검사평가원에서 시행한 검사실 운영과 평가범주 1의 현장평가가 A 등급이고, 평가범주 1의 외부정도관리 점수 90점 이상을 획득한 기관</p>	보건복지부 고시 제2023 - 102호 (2024년 1월 1일부터 시행)

항목	제목	세부인정사항	고시
<p>나600 염색체검사</p>	<p>나600가(3)(가) 염색체 마이크로어레이 검사의 급여기준</p>	<p>(2) 진단검사의학재단에서 시행한 검사실 운영과 세포유전검사 분야에서 1년 인증을 획득하고, 대한임상검사정도관리협회의 신빙도 조사에서 분자유전학(대분류)-유전학검사(중분류)에 해당되는 검사에서 품질인증을 획득한 기관</p> <p>(3) 대한병리학회에서 운영일반(검사실 운영)과 분자병리 분야의 질관리평가가 A등급이면서, 숙련도평가(외부정도관리)의 분자병리 분야에서 적합으로 평가받은 기관</p> <p>2) 인력 전문의 자격 취득 후 5년 이상의 경험이 있는 진단검사의학과 또는 병리와 전문의가 1인 이상 상근하고, 임상병리사 1인 이상이 상근해야 함</p> <p>3) 장비 검사 장비 및 Biochip(DNA Chip)의 해상도는 400kb 이상으로 함</p> <p>다. 수가 산정 방법</p> <p>1) 인정횟수: 진단 시 1회 인정</p> <p>2) 나600가(1)(나) 염색체검사-선천성이상의 염색체검사-핵형검사[배양 검사 포함]-고해상도와 중복 산정할 수 없음</p> <p>라. 기타 동 검사를 실시하고자 하는 요양기관은 위의 '나. 1)'에 해당하는 '평가인증서' 또는 '면제통보서'를 건강보험심사평가원에 제출하여야 함</p> <p>1) 제출시기: 매년 1월과 7월, 1일에서 14일까지 제출</p> <p>2) 적용기간: 제출한 다음달부터 12개월간 적용</p>	<p>보건복지부 고시 제2023 - 102호 (2024년 1월 1일부터 시행)</p>
<p>사람유전자 분자유전검사 - 나583 비유전성 유전자 검사</p>	<p>비유전성 유전자검사 항목별 유전자 종류</p>	<p>나. 중합효소연쇄반응-확장</p> <p>(1) 중합효소연쇄반응 -교잡반응 중 (33) PIK3CA Gene ((별첨) 세부기준 참조) (표2)</p> <p>다. 염기서열분석</p> <p>(6) 12회 이상 중 (06) SF3B1 Gene</p>	<p>보건복지부 고시 제2023 - 121호 (2023년 7월 1일부터 시행)</p>

1) 표1

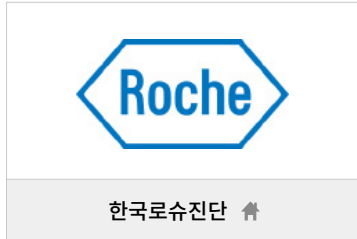
구분	필수 분석물질
급성설사 원인 바이러스	아데노바이러스 (Adenovirus) 로타바이러스 (Rotavirus) 노로바이러스 (Norovirus)
급성설사 원인 세균	캠필로박터 (Campylobacter spp.) 살모넬라균 (Salmonella spp.) 시겔라균 (Shigella spp.) 장출혈성 대장균 Enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC, Shiga 독소 생성 E.coli)
뇌수막염 / 뇌염/ 수막뇌염 원인 세균	대장균 (Escherichia coli) 헤모필루스 인플루엔자균 (Haemophilus influenzae) 리스테리아 모노사이토게네스 (Listeria monocytogenes) 수막염균 (Neisseria meningitidis) B군 사슬알균 (Streptococcus agalactiae) 폐렴사슬알균 (Streptococcus pneumoniae)
뇌수막염 / 뇌염/ 수막뇌염 원인 바이러스	엔테로바이러스(Enterovirus) 단순포진바이러스 1형 (Herpes simplex virus type 1) 단순포진바이러스 2형 (Herpes simplex virus type 2) 수두-대상포진바이러스 (Varicella zoster virus(VZV))
뇌수막염 / 뇌염/ 수막뇌염 원인 진균	크립토코쿠스 네오포르만스/가티 (Cryptococcus neoformans/gattii)
폐렴 원인균	폐렴 미코플라지마 (Mycoplasma pneumoniae) 레지오넬라뉴모필라 (Legionella pneumophila)
호흡기 바이러스	인플루엔자바이러스 A (Influenzavirus A) 인플루엔자바이러스 B (Influenzavirus B) 호흡기합포체바이러스 (Respiratory syncytial virus) 파라인플루엔자바이러스 (Parainfluenza virus) 아데노바이러스 (Adenovirus) SARS-CoV-2

구분	필수 분석물질
성매개 감염균 (하부요로생식기감염, 질염 등)	질편모충 (<i>Trichomonas vaginalis</i>) 마이코플라스마 제니탈리움 (<i>Mycoplasma genitalium</i>) 클라미디아 트라코마티스 (<i>Chlamydia trachomatis</i>) 임균 (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)
혈류감염증 그람양성세균	장알균 (<i>Enterococci</i>) 황색포도상구균 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 폐렴사슬알균 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
혈류감염증 그람음성세균	대장균 (<i>Escherichia coli</i>) 폐렴막대균 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) 녹농균 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) 아시네토박터 바우마니 (<i>Acinetobacter baumannii</i>)
혈류감염증 진균	칸디다 알비칸스 (<i>Candida albicans</i>)
메디실린 내성 포도알균 유전자형	mecA
반코마이신 내성 장구균 유전자형	vanA, vanB, vanA/B
카바페넬 분해효소 유전자	KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48

2) 표2

구분	세부기준
PIK3CA Gene 검사의 급여기준	<p>나83(1)(33) PIK3CA Gene은 치료약제(Alpelisib) 투여를 위한 환자 선별 목적으로 실시하는 검사로 다음과 같은 경우 요양급여를 인정함.</p> <p style="text-align: center;">-다음-</p> <p>가. 급여대상 진행성 유방암 환자(폐경 후 여성 및 남성) 중 호르몬 수용체(HR)가 양성이고, 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 환자</p> <p>나. 인정기준 1) 조직 검체를 일차적으로 사용하되, 조직검사가 불가능한 경우(병변이 경추 및 상부 흉추, 골반골, 복막, 흉막, 종격 등 림프절 등에 위치)에 한하여 혈장 검체 사용을 인정함. 2) 요양급여비용 청구 시 「요양급여비용 청구방법, 심사청구서 명세서서식 및 작성요령」에 따라 특정내역(JT001)에 검체 종류별 코드 (T21(조직), B01(혈장))를 기재하여야 함.</p>

P 플래티넘 PLATIUM



- **대표제품** KAPA Hyper Exome/Choice/Explorer, cobas CMV, cobas 6800/4800 system
- **회사소개** 스위스 헬스케어그룹인 로슈의 진단사업부 국내법인으로서 1990년 외국인 투자기업으로 창립되었으며 혈액, 체액, 조직 등을 검사하여 질병의 조기발견, 예방, 진단, 치료 및 모니터링을 위한 혁신적인 제품과 서비스를 공급하고 있다. 진단검사사업부(Core Lab & Point of care Solutions), 분자진단사업부(Molecular Lab), 조직진단사업부(Pathology Lab), 임상 의사결정 지원 사업부(Clinical Decision Support), 당뇨관리사업부(Diabetes Care)의 5개 사업본부로 구성되어 있으며 로슈진단은 병원 및 검사실의 대용량 분석용 체외진단시스템, 생명과학분야의 연구용 분석기기 및 시약은 물론 병원의 현장 검사용 기기와 혈당측정기 등 환자자가 검사기기에 이르는 광범위한 제품 포트폴리오를 갖추고 있으며 국내는 물론 세계 체외진단(IVD)업계의 선두기업이다. 2019년 클라우드 기반의 임상결정 지원 데이터 플랫폼 네비파이 튜머보드(Navify Tumor Board)를 출시하며 디지털 헬스케어 영역에 본격 진출했다. 특히, 로슈진단은 로슈제약과의 공조를 통해 개인의 유전적, 조직적 특성을 진단해 최적의 치료법을 선택할 수 있도록 환자 와 의료진 모두를 위한 맞춤형의료시대를 본격적으로 열어 인류의 삶의 질을 향상시킬 수 있도록 노력하고 있다. 또한 한국로슈진단은 아프리카 어린이 돕기 자선 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.

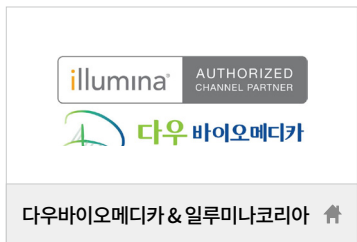


- **대표제품** 진단/병리 검사
- **회사소개** 1983년 국내 최초 검사 전문기관으로 설립된 SCL(재단법인 서울의과학연구소)은 체계적인 정도관리시스템과 혁신적인 검사 프로세스 도입을 통해 세계적 수준의 검사기관으로 자리매김했다. 1992년 PCR 분석법 개발 및 24시간 논스톱 검사시스템 도입을 비롯해 1998년 국내 최초로 세계적 정도관리기관인 CAP(College of American Pathologists)로부터 인증을 획득한 후 현재까지 검사의 질 향상을 위해 지속적인 노력을 이어왔다. 특히 아시아 최대 자동화 시스템을 비롯해 SCL은 자동화운영·진단혈액·분자진단·진단면역·특수분석 등 12개 검사부서에서 400여 종의 최신 장비를 통해 4,000여 개 검사 항목을 시행할 수 있는 체계적인 검사시스템을 구축했다. 뿐만 아니라 SCL은 검사실과는 별도로 기술혁신센터, 의료기기임상시험센터 등 연구파트를 구축해 연구기술력 역량 강화를 위해 힘써왔다. 전문의를 포함한 전문 연구인력을 대거 포진시켜 신규 검사법 개발은 물론, 임상시험지원, 인체유래물은행에 이르기까지 SCL 연구기술력 향상에 주력하고 있다. SCL은 국내뿐만 아니라 오랜 기간 쌓아온 연구·분석 역량을 바탕으로 해외 의료기관과 공조체계를 구축하여 감염병 확산 방지에도 기여하고 있다.

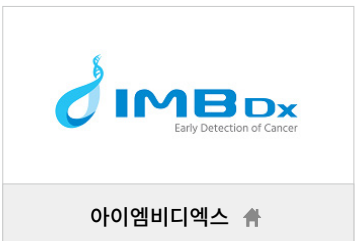
G 골드 GOLD



- **대표제품** Ion TorrentTM IonS5XL(차세대 염기서열분석기, NGS), CytoScan® Dx (마이크로어레이, CMA)
- **회사소개** 써모피셔 사이언티픽 (ThermoFisher Scientific)은 전 세계 50여 개 국가, 약 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** ▶아우바이오메디카 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.


S 실버 SILVER

NGeneBio

엔젠바이오 

- 대표제품 BRCAaccuTest PLUS / HEMEaccuTest / ONCOaccuPanel / HLAaccuTest / NGeneAnalySys
- 회사소개 NGS 정밀진단 선도기업 엔젠바이오는 BT 기술과 IT 기술 결합을 통한 정밀진단 플랫폼 구축으로 국내외의 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.


B 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

디엑솜 

- 대표제품 체외진단의료기기(NGS)
- 회사소개 저희 디엑솜은 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 나아가고 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.



KAPA HyperCap DS NHL Panel

A research solution for highly sensitive detection and longitudinal analysis of ctDNA in NHL samples

The KAPA HyperCap Design Share (DS) non-Hodgkin lymphoma (NHL) Panel is a research solution that covers single nucleotide variants (SNVs) in coding and/or untranslated regions of 383 genes, plus additional intergenic regions for a total capture size of 341 Kb. These genomic regions are enriched in genomic alterations associated with NHL. This panel can be used in combination with the KAPA HyperCap workflow¹ and open-source KAPA bioinformatics analysis for longitudinal detection of circulating tumor DNA (ctDNA).²

Unique panel design proven in a large pivotal study

Leverage a panel that is based on years of rigorous research and panel design that was used with research samples from the POLARIX study to validate ctDNA as a prognostic biomarker³

- Take advantage of over a decade of R&D by Roche scientists and academic researchers¹
- Advance your research with panel content that has been used to analyze over 1000 samples³
- Unlock insights from a panel with strong proof of principle data^{1,2}

Simplified and reliable NHL research workflows

Utilize robust and streamlined KAPA workflows with the new KAPA HyperCap DS NHL panel and customizable open-source bioinformatics analysis

- Leverage the robust KAPA HyperCap workflows¹
- Easily customize an open-source analysis pipeline to better meet your needs²
- Scale up by using an automation-friendly workflow

High sequencing
quality

Confident variant
calling

Highly sensitive minimal residual
disease (MRD) analysis

Published by:
Roche Diagnostics Korea Co., Ltd.
4F Seokyeong Bldg. 22,
Teheranro 108-gil, Gangnam-gu
Seoul 06174, Korea

1. Bermejo C, Agarwal P, Chien R et al. The KAPA HyperCap Design Share NHL Panel enables highly sensitive, longitudinal detection of non-Hodgkin lymphoma circulating tumor DNA. Roche white paper. MC--11981.
2. Chien, R. KAPA bioinformatics analysis for longitudinal detection of circulating tumor DNA. Roche white paper. MC--12095.
3. Herrera et al. Risk Profiling of Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) By Measuring Circulating Tumor DNA (ctDNA): Results from the POLARIX Study. Blood 2022; 140 (supplement 1): 1297 – 1300. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-157559>.

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

Take cancer from uncertainty to insight

Enabling in-house comprehensive genomic profiling
from tissue and liquid biopsies

TruSight™ Oncology 500 Portfolio

Portfolio offers flexibility based on available sample type:

- Separate assays to support tissue (FFPE) or liquid (blood) biopsies
- Provide unique tumor insights, get complementary information from both tumor and blood by leveraging same DNA panel design
- TSO 500 ctDNA Assay gives an additional option when tissue samples may not be accessible (e.g. tumor location or size, patient health)



지금 나에게 암이 있는지 혈액 검사만으로 알 수 있다면?

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

“MRDaccuPanel™ AML FLT3”

혈액암 환자들의 삶을 변화시키는 MRD 유전자 검사



NGS 기술 기반으로
FLT3-ITD 및 TKD 변이
동시 검출



진단, 예후, 예측
동시 수행 가능



변이해석
시간 단축



지속적인 MRD 모니터링을
통해 환자들에게 치료 방향
설정 도움



대한진단유전학회

Korean Society for Genetic Diagnostics