



한 번의 검사 끝없는 통찰력

수천 건의 희귀질환 연구에
귀중한 통찰력을 제공하는 전장 유전체 시퀀싱

Sabrina Malone Jenkins, MD
신생아학자
University of Utah Health

illumina[®]

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.

기존의 검사 방법으로는 놓치는 정보가 있습니다.

기존의 유전자 분석 방법은 검출이 가능한 변이의 유형과 유전체 커버리지(coverage)가 제한적이어서 잠재적 유용성이 낮습니다.



단일 유전자 검사

단 한 개의 유전자에 대한 데이터만을 제공하며 데이터의 유용성도 보장되지 않음.



다중 유전자 패널

최소의 유전자만을 선택하여 중점적으로 검사하며 새롭게 떠오르는 표적(target)은 검사할 수 없음.



염색체 마이크로어레이 (chromosomal microarray, CMA)

유전체의 0.01% 미만만을 분석할 수 있으므로 질병의 근본적인 유전적 원인을 발견할 가능성이 희박함.²



전장 엑솜 시퀀싱 (whole-exome sequencing, WES)

유전체의 약 2%를 차지하는 유전자의 단백질 코딩 영역(protein coding region)을 시퀀싱하며 나머지 98%는 분석하지 않음.

반복적인 검사에는 여러 개의 샘플이 필요하므로 검사 의뢰가 복잡해지고 검사 비용과 소요 시간도 늘어납니다.

전장 유전체 시퀀싱(Whole-Genome Sequencing, WGS)은 유전체 변이를 포괄적으로 분석합니다.³⁻⁵

	생어(Sanger)*	표적 NGS*	PCR*	CMA*	WES*	WGS*
단일 염기서열 변이(single nucleotide variant, SNV)	✓	✓	✓		✓	✓
삽입/결실(insertion/deletion, Indel)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
유전자 복제수 변이(copy number variation, CNV)		✓	✓	✓	✓	✓
반복 서열 확장(repeat expansion)			✓			✓
구조적 변이(structural variant, SV)				✓	✓	✓
미토콘드리아 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA) 변이	✓	✓			✓	✓
파라로그(paralog)	✓		✓			✓

✓ 제한적으로 가능

✓ 가능

* 변이 검출은 검사실 및 연구에 따라 차이가 있을 수 있음.

NGS = 차세대 시퀀싱(next-generation sequencing), PCR = 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.

WGS는 광범위한 인간 유전체 커버리지를 제공하며 다른 검사 방법은 표적화할 수 없는 영역까지도 포함합니다.^{7,8} WGS는 한 대규모 무작위 대조 희귀질환 연구를 통해 우수한 성능을 입증한 바 있습니다.⁹

WGS의 장점



비교적 낮은 비용으로 더 신속하게 결과 도출^{10,11}



코딩 영역과 비코딩(noncoding) 영역을 포함한 유전체 전체에 대한 포괄적인 관점 제시¹⁰



한 번의 assay로 다양한 변이 검출 가능^{10,12-19}

WGS 데이터는 저장해 두었다가 새로운 유전자-질병 연관성(gene-disease association)이 발견되면 재분석할 수 있습니다.

임상적 관리 방법에서의 역량 강화

WGS 연구를 통해 임상적 관리 방법에 영향을 줄 수 있을 것으로 기대됩니다.

연구	임상적 관리 방법 전환에 영향을 준 WGS 연구	관리 방법 변화 %
Dimmock (2021) ⁶	외과적 처치, 약물 치료, 식이요법, 입원 기간의 변화	61%
Lee (2021) ²³	WGS 수행 직후 치료 전략의 변화	23%
Krantz (2021) ⁹	치료 및 케어 방법의 변경을 포함한 임상 관리 방법의 변화	75%
Wang (2021) ²⁴	이식, 식이요법 및 약물 변경을 포함한 치료 전략의 변화	48%
Sandford (2019) ²⁵	유전체 정보에 기반한 약물요법의 변경 및 완화 케어로의 전환	76%
French (2019) ¹¹	치료법 변경, 케어 경로 변경 및/또는 완화 케어 결정 정보 제공	70%
Scocchia (2019) ²⁶	전문의 진료 의뢰, 침습적 근생검 방지, 추가적인 임상 연구, 유전 상담, 완화 케어를 포함한 임상 관리 방법의 변화	49%
Mestek-Boukhibar (2018) ²⁷	예후에 대한 상담, 불필요한 검사 방지, 재발 위험 정보 제공 가능	30%
Petrikina (2018) ²¹	적시에 중환자 대상 긴급 정밀 중재 시술 고려 가능	95%
Farnaes (2018) ¹²	침습적 검사 및/또는 이식 방지를 통한 \$800,000~\$2,000,000 가량의 환자 비용 절감	72%
Bick (2017) ¹	치료 결정 지지 및/또는 의학적 감시 지원	75%
van Diemen (2018) ²⁸	집중 치료의 중단	71%
Stravopoulos (2016) ²⁹	WGS의 높아진 진단 수율은 유전 상담뿐 아니라 임상 케어 및 관리 방법에도 영향을 줄 수 있음	79%

> 20%

> 40%

> 60%

> 70%

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.



Anxhela Gustafson, PhD
과학자
Genomics Institute, Shriners Children's

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.

참고 문헌

1. Bick D, Jones M, Taylor SL, Taft RJ, Belmont J. Case for genome sequencing in infants and children with rare, undiagnosed or genetic diseases. *J Med Genet.* 2019;56(12):783-791. doi:10.1136/jmedgenet-2019-106111
2. Illumina. Data on file. March 2022.
3. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med.* 2018;20(4):435-443. doi:10.1038/gim.2017.119
4. Dolzhenko E, van Vugt JJFA, Shaw RJ, et al. Detection of long repeat expansions from PCR-free whole-genome sequence data. *Genome Res.* 2017;27(11):1895-1903. doi:10.1101/gr.225672.117
5. Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics.* 2016;32(8):1220-1222. doi:10.1093/bioinformatics/btv710
6. Dimmock D, Caylor S, Waldman B, et al. Project Baby Bear: Rapid precision care incorporating rWGS in 5 California children's hospitals demonstrates improved clinical outcomes and reduced costs of care. *Am J Hum Genet.* 2021 May 29;S0002-9297(21)00192-0. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.05.008
7. Meienberg J, Bruggmann R, Oexle K, Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES?. *Hum Genet.* 2016;135(3):359-362. doi:10.1007/s00439-015-1631-9
8. Belkadi A, Bolze A, Itan Y, et al. Whole-genome sequencing is more powerful than whole-exome sequencing for detecting exome variants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(17):5473-5478. doi:10.1073/pnas.1418631112
9. NICUSeq Study Group, Krantz ID, Medne L, et al. Effect of Whole-Genome Sequencing on the Clinical Management of Acutely Ill Infants With Suspected Genetic Disease: A Randomized Clinical Trial. *AMA Pediatr.* 2021;e213496. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.3496
10. Lionel AC, Costain G, Monfared N, et al. Improved diagnostic yield compared with targeted gene sequencing panels suggests a role for whole-genome sequencing as a first-tier genetic test. *Genet Med.* 2018;20(4):435-443. doi:10.1038/gim.2017.119
11. French CE, Delon I, Dolling H, et al. Whole genome sequencing reveals that genetic conditions are frequent in intensively ill children. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):627-636. doi:10.1007/s00134-019-05552-x
12. Farnaes L, Hildreth A, Sweeney NM, et al. Rapid whole-genome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization. *NPJ Genom Med.* 2018;3:10. doi:10.1038/s41525-018-0049-4
13. Lindstrand A, Eisfeldt J, Pettersson M, et al. From cytogenetics to cytogenomics: whole-genome sequencing as a first-line test comprehensively captures the diverse spectrum of disease-causing genetic variation underlying intellectual disability. *Genome Med.* 2019;11(1):68. doi:10.1186/s13073-019-0675-1
14. Sanghvi RV, Buhay CJ, Powell BC, et al. Characterizing reduced coverage regions through comparison of exome and genome sequencing data across 10 centers. *Genet Med.* 2018;20(8):855-866. doi:10.1038/gim.2017.192
15. Dolzhenko E, van Vugt JJFA, Shaw RJ, et al. Detection of long repeat expansions from PCR-free whole-genome sequence data. *Genome Res.* 2017;27(11):1895-1903. doi:10.1101/gr.225672.117
16. Gross AM, Ajay SS, Rajan V, et al. Copy-number variants in clinical genome sequencing: deployment and interpretation for rare and undiagnosed disease. *Genet Med.* 2019;21(5):1121-1130. doi:10.1038/s41436-018-0295-y
17. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genet Med.* 2020;22(5):945-953. doi:10.1038/s41436-020-0754-0
18. Alfares A, Aloraini T, Subaie LA, et al. Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing. *Genet Med.* 2018;20(11):1328-1333. doi:10.1038/gim.2018.41
19. Chen X, Schulz-Trieglaff O, Shaw R, et al. Manta: rapid detection of structural variants and indels for germline and cancer sequencing applications. *Bioinformatics.* 2016;32(8):1220-1222. doi:10.1093/bioinformatics/btv710
20. Sun F, Oristaglio J, Levy SE, et al. *Genetic Testing for Developmental Disabilities, Intellectual Disability, and Autism Spectrum Disorder* [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015 Jun. (Technical Briefs, No. 23.) Available from: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304462/
21. Petrikin JE, Cakici JA, Clark MM, et al. The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants. *NPJ Genom Med.* 2018;3:6. doi:10.1038/s41525-018-0045-8
22. Soden SE, Saunders CJ, Willig LK, et al. Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Sci Transl Med.* 2014;6(265):265ra168. doi:10.1126/scitranslmed.3010076

23. Lee HF, Chi CS, Tsai CR. Diagnostic yield and treatment impact of whole-genome sequencing in paediatric neurological disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2021 Aug;63(8):934-938. doi: 10.1111/dmcn.14722
24. Wang H, Lu Y, Dong X, et al. Optimized trio genome sequencing (OTGS) as a first-tier genetic test in critically ill infants: practice in China. *Hum Genet.* 2020;139(4):473-482. doi:10.1007/s00439-019-02103-8
25. Sanford EF, Clark MM, Farnaes L, et al. Rapid Whole Genome Sequencing Has Clinical Utility in Children in the PICU. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(11):1007-1020. doi:10.1097/PCC.0000000000002056
26. Scocchia A, Wigby KM, Masser-Frye D, et al. Clinical whole genome sequencing as a first-tier test at a resource-limited dysmorphology clinic in Mexico. *NPJ Genom Med.* 2019;4:5. doi:10.1038/s41525-018-0076-1
27. Mestek-Boukhibar L, Clement E, Jones WD, et al. Rapid Paediatric Sequencing (RaPS): comprehensive real-life workflow for rapid diagnosis of critically ill children. *J Med Genet.* 2018;55(11):721-728. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105396
28. van Diemen CC, Kerstjens-Frederikse WS, Bergman KA, et al. Rapid Targeted Genomics in Critically Ill Newborns. *Pediatrics.* 2017;140(4):e20162854. doi:10.1542/peds.2016-2854
29. Stavropoulos DJ, Merico D, Jobling R, et al. Whole Genome Sequencing Expands Diagnostic Utility and Improves Clinical Management in Pediatric Medicine. *NPJ Genom Med.* 2016;1:15012-. doi:10.1038/npjgenmed.2015.12

illumina[®]

모든 희귀질환을 찾아내는 그 날까지

자세한 정보는 www.illumina.com에서 확인하세요.

© 2022 Illumina, Inc. All rights reserved

문서 번호: M-KR-00027 KOR

영어 원본: M-GL-00728

연구 전용입니다. 진단 절차에는 사용할 수 없습니다.