

유전자검사 (Genetic Test)

염 근 상

가톨릭의대 의정부성모병원

개 요

2003년도에 인간유전체프로젝트가 완성되고, 유전체 지식이 의료에 적용되는 맞춤의학 연구가 증가되면서, 유전자검사를 통한 유전질환 진단 및 예측 서비스는 그 수요가 폭발적으로 증가하고 있다. 유전자검사는 일반적으로 유전질환과 관련된 유전체내의 변화를 검출하기 위하여 DNA, RNA, 및 염색체를 분석하는 것이다. 유전자 검사에는 진단적 검사(Diagnostic test), 예측성 검사 (Predictive test), 보인자 검사 (Carrier test), 신생아 선별검사 (Newborn screening), 산전 진단검사 (Prenatal test), 착상전 검사 (Preimplantation genetic diagnosis) 등 그 목적에 따라서 다양한 검사들이 있다. 진단적 검사의 경우 증상이 있는 환자에서 의심되는 유전질환을 확진 하거나 감별진단을 위해서 진단적 검사를 시행한다. 단일유전자 질환의 경우에는 분자유전검사가 진단에 매우 중요하며 일부 질환에서는 유전진단을 통해 기존의 침습적인 진단 방법을 생략할 수 있다. 예측성 검사는 현재 증상은 없지만 유전질환의 가족력이 있는 사람에서 질환의 원인이 되는 돌연변이 유무를 알기 위한 검사로서, 돌연변이가 존재할 경우 발병 위험도가 높아지는 질환에서의 검사를 의미한다. 보인자 검사는 임상 증상은 거의 없지만 상염색체 열성 또는 X 염색체 열성 유전질환에서 질환의 원인이 되는 유전자 돌연변이를 염색체 한 쌍 중 한 개에서 가지고 있는 사람을 일컫는다. 보인자 검사는 가족과 친척 중에 유전질환에 이환 되거나 이미 보인자로 진단된 사람이 있는 경우, 또는 특정 유전질환에 대하여 높은 보인자 빈도를 가지는 인구집단에서 시행하게 된다. 보인자 검사는 일반적으로 임신에 대비하여 시행하는 경우가 많다. 신생아 선별 검사는 조기 치료로 질환을 예방하거나 질환의 경과를 호전시킬 수 있는 유전질환을 가진 신생아를 발견하기 위해 시행한다. 대사질환이 주요 대상이 되며, 우리나라는 2006년 부터 6종 (페닐케톤뇨증, 갑상선기능저하증, 갈락토스혈증, 호모시스틴뇨증, 단풍당뇨증, 선천성부신과형성증)의 선천성대사질환의 검사비용을 국가에서 전액 지원하고 있으며, 유기산혈증, 지방산 대사질환, 아미노산 대사질환 등을 이중 질량분석기로 선별하는 검사가 국내에서도 보편적으로 이용되고 있다. 산전 진단검사는 임신 중의 태아가 특정한 유전적 질환에 이환 될 가능성이 높은 경우, 예를 들면, 산모의 나이가 많다든지 (다운증후군 등 염색체 질환), 가족력이 있든지, 특정 유전질환의 빈도가 높은 인종이든지, 산전 초음파의 이상 소견이나 산전 선별검사서 위험도가 높게 나온 경우에 시행한다. 착상전 검사는 체외 수정된 배아에서 1~2개의 세포를 떼어내 특정한 유전적 결함 유무를 검사하여 유전적 결함이 없는 건강한 배아를 자궁에 이식하는 방법이다. 단일 유전자 질환이나 염색체 이상을 가진 가족에게 착상 전 검사가 도

움을 줄 수 있다. 유전자검사 방법으로는 DNA 수준에서의 돌연변이, 유전체 구조적 이상, 염색체의 이상, 대사산물의 변화 등을 검출하는 것이며, 검사 목적과 대상에 따라서 다양한 검사방법들이 있지만, 본 총론에서는 협의의 의미에서 유전자 검사라고 일컫는 DNA 검사, 즉 분자유전검사에 대한 방법을 소개하고자 한다. 분자유전검사는 DNA와 RNA 같은 분자수준의 핵산을 대상으로 하기 때문에 검체로부터 핵산을 추출하는 과정이 가장 먼저 필요하다. 분자유전검사에서 가장 널리 사용되고 있는 방법은 추출한 핵산에서 검사하고자 하는 부분만 대량으로 증폭하는 PCR (중합효소연쇄반응)이라고 하는 DNA 증폭 반응이 있고, 유전자의 염기 서열을 직접 확인하는 염기서열결정 (DNA sequencing) 검사도 광범위하게 이용되고 있다. 최근에는 작은 슬라이드 위에서 다량의 DNA 변이를 검출할 수 있는 탐침 (Probe)를 이용하는 마이크로어레이 기술이 많이 사용되고 있다. 진단적 검사와는 다르게 예측성 검사의 경우 미래의 질병 발생 위험도를 적은 비용으로 예측하게 될 수 있지만, 충분한 임상적 의의에 대한 분석과 평가가 계속해서 보충되어야 검사결과와 오남용을 막을 수 있다.

유전 상담 가이드

[유전 상담이란?]

유전 상담의 목적은 유전자 검사가 무엇인지를 알려주고, 유전자 검사를 통해 알게 된 유전자형 (type)이 사람에게 어떤 영향을 미치는 지에 대한 정보를 알려주며, 자신의 유전형에 대한 설명과 그 형에 따른 인식, 스스로의 대처, 생활방식에 대한 정보를 제공해주는 것을 말합니다. 최종적으로, 질병 관련 한 유전형의 정보는 추후 진단을 하거나, 관심 있는 질병에 대한 정보를 찾거나, 가족들의 유전형을 더 확인해 보는 등의 선택을 할 수 있도록 도움을 줄 수 있습니다.

1) 유전 상담의 정의

유전 상담은 환자 혹은 질환의 위험을 가진 관련자가 질환의 경과, 자연력 (natural history), 전달 (transmission)을 이해하도록 하여, 예방 혹은 경감시킬 수 있는 방법에 대하여 조언을 받는 과정입니다. 또한, 환자 혹은 위험에 있는 개인이 질환의 자연력, 유전 양상, 질환의 관리와 가족계획의 선택방법을 이해하도록 도와주는 교육과정으로 정의하기도 합니다. 유전 상담은 유전질환의 진단과정과 위험도 평가 및 환자에 대한 지지 (support) 및 대화로 구성됩니다. 즉 유전 상담은 진단 과정상에 필요한 유전검사의 종류를 설명하고, 이들이 기대하는 정보의 종류와 효과 등을 제시하여 환자가 유전진단에 참여할 지 여부를 선택할 수 있도록 하며, 아직 이환되지 않은 가족의 구성원에 대하여 보인자, 발병, 이환자 임신확률 등을 추정하여 정보를 제공하게 됩니다. 또한 유전 질환에 대한 두려움으로부터 벗어나 긍정적이고 적극적인 대처를 할 수 있도록 합니다.

2) 유전 상담의 원칙

유전 상담에서 가장 중요한 원칙은 환자를 스스로 결정할 수 있는 개인으로서 인정하고, 자율성을 보장하는 것입니다. 그러므로 비지시적 상담 (non-directive counseling)은 모든 상담과정에서 지켜야 할 원칙입니다. 1992년 미국 유전상담학회에서 유전 상담은 강제가 없이 관련사실, 대안과 기대되는 효과를 포함하는 모든 정보를 제공하는 원칙을 지켜야 한다고 선언하였습니다. 유전 상담에서는 행위에 관련한 모든 측면에

대한 정보를 균형 있게 제공해야 하며, 상담자의 가치가 게재되지 않도록 합니다. 비지시적 상담을 하게 되면, 환자가 '선생님이 제 입장이라면 어떻게 하시겠습니까?'라는 질문을 하게 될 수도 있는데, 이러한 질문이 나오지 않도록 하는 것이 필요하며, '나라면,' 이라는 답을 하지 않도록 합니다.

두 번째 원칙은 환자의 개인 비밀 보장입니다. 특히 최근에 제정된 생명윤리법은 개인의 비밀 보장을 매우 중요한 사항으로 두고 있습니다. 유전 질환에 대해서 환자 혹은 상담 의뢰자에게만 정보가 제공되어야 하는 것을 원칙으로 하고, 다른 가족에게 이 사실을 알리는 것은 당사자가 결정하도록 해야 합니다. 이는 부부 사이라고 하더라도 배우자에게 통보하는 것은 본인이 직접 하도록 하고, 상담자가 배우자에게 정보를 제공하는 것은 피해야 합니다. 또 외국인과 한국인 환자 사이에 차이점은 우성, 열성 등 유전 질환의 유전 양식 (mode of inheritance)에 대한 정보 제공입니다. 외국과 달리, 우리나라 환자에서 유전 양식에 대한 정보제공은 환자 및 환자의 가족에게 죄책감 등 정서적으로 나쁜 효과를 불러일으킬 수 있으므로 정보제공에 신중을 기해야 합니다.

3) 유전질환의 산전검사

산전진단이 필요한 질환은 유전질환 중 소아에서 질환의 증상이 나타나고, 치료방법이 없는 질환에 대하여 시행하는 것이 일반적인 원칙입니다. 유전질환의 산전 검사를 위해서는 먼저 가계 내에서 정확하게 유전 진단이 된 환자가 있을 경우에 수행합니다. 만약 정확한 유전 진단이 되지 않은 채, 증상이나 일반 검사에 의한 진단만 되어 있는 경우는 산전 진단이 정확하지 않을 가능성이 매우 높습니다. 또 산전진단은 임신 9~10주 사이에 융모막 세포 생검 혹은 15~18주 사이 양수채취를 통하여 빠른 시간 내에 결과를 내는 것이 중요하므로 미리 대상 가계 내에서 정확한 유전 진단이 되어 있지 않은 경우, 산전진단은 바람직하지 않습니다. 산전진단이 가능한 구체적 대상 질환은 국내 법률상 모자보건법, 생명윤리 및 안전에 관한 법률 제 14조 관련하여 규정이 되어 있으므로 이를 참고하여야 합니다. 만약 고려 질환이 법률조항에 없을 경우, 한국유전자검사평가원(5)(www.kigte.or.kr)에 문의하면 검토가 이루어질 수 있습니다.

개인 유전자 정보서비스 국내 비교

- 1) H e l l o g e n e
- 2) M e d i z e n H u m a n c a r e
- 3) D N A L i n k
- 4) P a t h w a y G e n o m i c s
- 5) G e n o P l a n

공급업체명	Theragen Etex	Medizen Humancare	DNA Link	Pathway Genomics	제노플랜
상품명	Hellogene (헬로진)	M check	DNAGPS	Pathway Genomics	유전자형 체중관리 / 제노플랜 핏
영업 및 마케팅 협력업체	유한양행	삼성제약	SK케미칼	한독약품	Genoplan Japan
실 험 / 생 명 정 보 분 석 능 력					
회사 설립 연도	2009년 (바이오연구소)	2012년 7월	2011년	2008년	2015년
실험 재현성 성공률	99.96% 이상	-	99.5% 이상		-
서 비 스 정 보					
서비스 시작일	2010년 3월 (아시아 최초)	2013년 8월 이후	2011년 11월	2010년	2015년
서비스 기간	4년	1년	3년		
서비스 판매가능 여부	가능	가능	일부 가능	가능	-
상품종류 및 가격 (소비자가격)	암 (11표현형) 30만원	M Check Bronze (18표현형, 보급형) 45만원 (소비자가격)	DNA GPS M (10 표현형) 35만원		유전자형 체중관리 (35항목) 20만원 체형 : 비만율, BMI, WHR 대사 : 신진대사, 체지방분해율, 요요현상 식습관 : 과식, 식탐, 포만감, 군것질, 배고픔, 식이요법(탄단지) 운동 : 근력, 지구력, 운동효과 등
			DNA GPS W (10 표현형) 35만원		
			W+(15표현형) 50만원		
			Cancer GPS (10 표현형) 48만원		

상품종류 및 가격 (소비자가격)	일반질환 (16 표현형) 30만원		Lady GPS (10 표현형) 48만원		
			Neuro GPS (11 표현형) 2013년부터 판매안함		
			Heart GPS (10 표현형) 2013년부터 판매안함		
	플래티늄라이트 (28 표현형) 50만원	M Check Silver (27 표현형) 일반형, 90만원	비교상품 없음	Pathway Fit 70만원	
	플래티늄 (47 표현형) 100만원	M Check Gold (43~45 표현형) 고급형, 160만원 (혈액검사 포함)	DNAGPS Core (35 표현형) 100만원	150만원	
	노블 (100 표현형) 200만원	M Check VIP (64~67 표현형) 300만원 (혈액검사 포함)	DNAGPS Optimus (72 표현형) 200만원		
	비교상품 없음	비교상품 없음	DNAGPS Prestige (147 표현형) 1,500만원		
서비스 시간	1 ~ 2주	2주	2주 ~ 8주	2주 ~ 4주	2주
DNA 공급원	혈액	혈액 (타액, 상피세포)	혈액		타액
유전자 마커 DB현황	동북아시아인 (중국/일본/한국)	동양인	동북아시아인 (중국/일본/한국)	유럽인	동양인
인종별 맞춤형 서비스	가능	기획 중	기획 중		
다국어 지원여부	4개 외국어 제공 (영어/스페인어/중국어/러시아어)	영어	3개 외국어 제공 (영어/중국어/러시아어)	한국어, 중국어, 영어, 러시아어, 포르투갈어	한국어, 일본어, 영어
연구논문 출처 공개 여부	공개	비공개	일부 비공개 (유전자 공개)	유전자공개	유전자공개
관 련 법 규 준 수					
유전자 질병관리본부 신고	261개 (국내 최다 승인업체)	64개	69개	해당없음	해당없음
유전자 질병관리본부 신고	검사실 운영 분자 유전 95점 이상	-	검사실 운영 분자 유전 95점 이상	-	-
유전자 정확도평가 2014년	P등급 (가장높은 등급)	-	P등급 (가장높은 등급)	-	-

헬로진 제품 구성



맞춤형 (Customized)

남성암			여성암			일반질환	
1	Gastric Cancer	위암	1	Gastric Cancer	위암	1	Type 2 Diabetes Mellitus 제2형당뇨병
2	Colorectal Cancer	대장암	2	Colorectal Cancer	대장암	2	Stroke 뇌졸중
3	Lung Cancer	폐암	3	Lung Cancer	폐암	3	Osteoarthritis 골관절염
4	Hepatocellular Carcinoma	간암	4	Breast Cancer	유방암	4	Osteoporosis 골다공증
5	Prostate Cancer	전립선암	5	Thyroid Cancer	갑상선암	5	Late-onset Alzheimer's Disease 후발성알츠하이머병

각 5종

뇌심혈관질환			부인과질환			뇌신경질환	
1	Atrial Fibrillation	심방세동	1	Breast Cancer	유방암	1	Type 2 Diabetes Mellitus 제2형당뇨병
2	Coronary Artery Disease	관상동맥질환	2	Ovarian Cancer	난소암	2	Late-onset Alzheimer's Disease 후발성알츠하이머병
3	Myocardial Infarction	심근경색증	3	Thyroid Cancer	갑상선암	3	Migraine 편두통
4	Stroke	뇌졸중	4	Osteoporosis	골다공증	4	Stroke 뇌졸중
5	Brain Aneurysm	뇌동맥류	5	Osteoarthritis	골관절염	5	Brain Aneurysm 뇌동맥류

헬로진 제품 구성



남자, 여자 각각 11종

16종, 남녀 공통

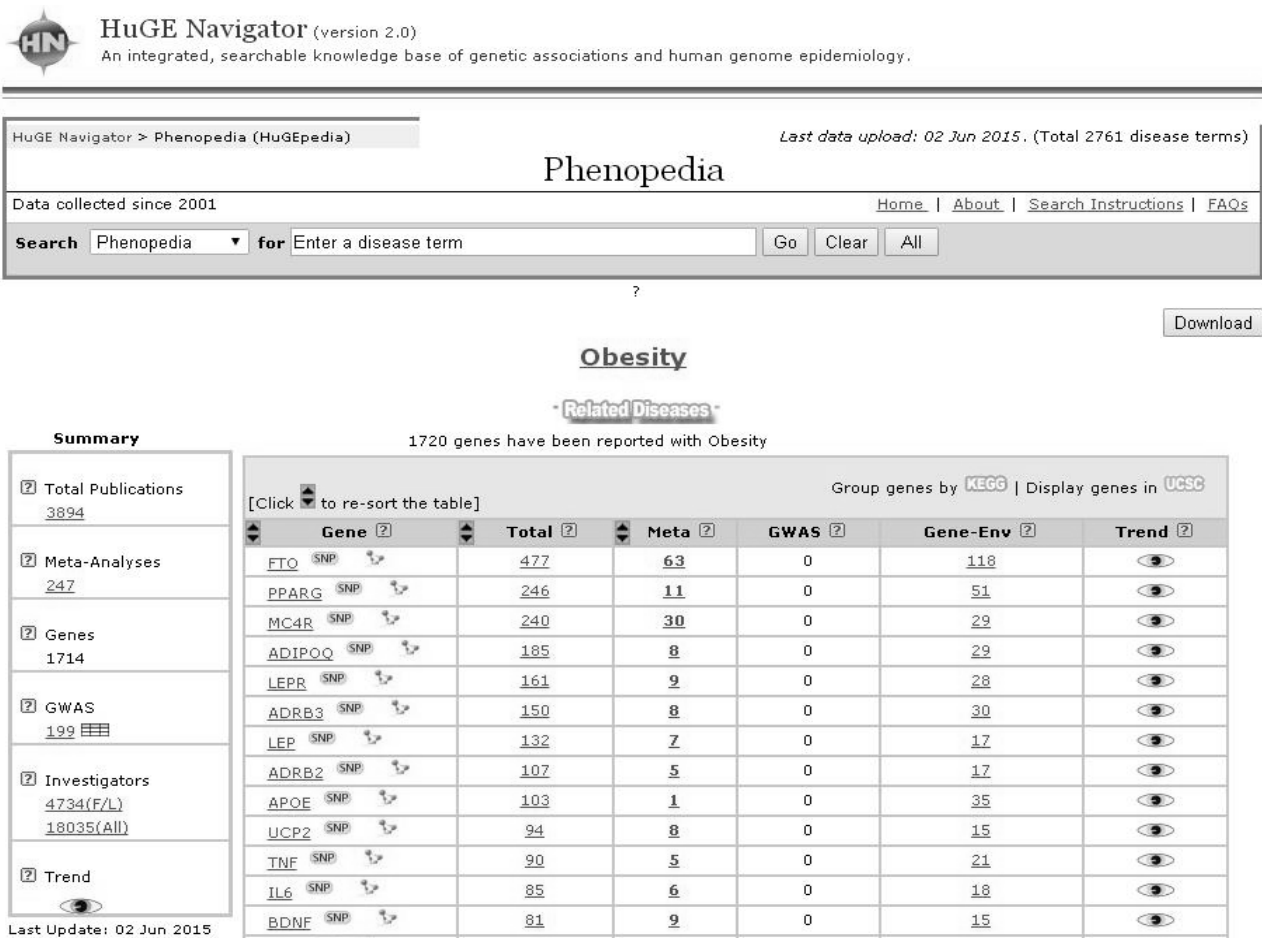
암 (Cancer)			일반질환 (Common Disease)		
No	Phenotype (English)	Phenotype (Korean)	No	Phenotype (English)	Phenotype (Korean)
1	Thyroid Cancer	갑상선암	1	Atrial Fibrillation	심방세동
2	Colorectal Cancer	대장암	2	Chronic Kidney Disease	만성신장질환
3	Bladder Cancer	방광암	3	Coronary Artery Disease	관상동맥질환
4	Esophageal Squamous Cell Carcinoma	식도평형상피암	4	Myocardial Infarction	심근경색증
5	Hepatocellular Carcinoma	간암	5	Stroke	뇌졸중
6	Gastric Cancer	위암	6	Brain Aneurysm	뇌동맥류
7	Pancreatic Cancer	췌장암	7	Type 2 Diabetes Mellitus	제2형당뇨병
8	Lung Cancer	폐암	8	Rheumatoid Arthritis	류마티스관절염
9	Testicular Cancer	고환암	9	Osteoarthritis	골관절염
10	Prostate Cancer	전립선암	10	Obesity	비만
11	Renal Cell Carcinoma	신장암	11	Depressive Disorder	우울증
12	Ovarian Cancer	난소암	12	Parkinson's Disease	파킨슨병
13	Breast Cancer	유방암	13	Osteoporosis	골다공증
14	Endometrial Cancer	자궁내막암	14	Ankylosing Spondylitis	강직성척추염
			15	Late-onset Alzheimer's Disease	후발성알츠하이머병
			16	Migraine	편두통

[혼자서 찾아볼 수 있는 대표적 유전체 관련 사이트]

아래 웹 브라우저들은 혼자서 쉽게 유전자와 SNP 등의 연구들을 찾아볼 수 있는 사이트입니다. 앞에서 살펴 본대로 해마다 엄청난 양의 유전체 연구와 정보들이 쏟아져 나오는 지금 시대에서는 내가 찾고자 하는 정보들을 단시간 내에 찾아주고 요약, 분류하는 것이 더 큰 능력인 Know-where의 시대입니다. 무엇보다 시작해야 할지 모르는 독자들을 위해 몇 가지 대표 브라우저를 소개합니다.

1) 특정 질병에 중요한 영향을 미치는 유전자들을 찾고 싶을 때

<http://www.hugenavigator.net/> HugeNavigator(10)



HuGE Navigator (version 2.0)
An integrated, searchable knowledge base of genetic associations and human genome epidemiology.

HuGE Navigator > Phenopedia (HuGEpedia) Last data upload: 02 Jun 2015. (Total 2761 disease terms)

Phenopedia

Data collected since 2001 [Home](#) | [About](#) | [Search Instructions](#) | [FAQs](#)

Search Phenopedia ▼ for

?

Obesity

Related Diseases

1720 genes have been reported with Obesity

Summary

- Total Publications: 3894
- Meta-Analyses: 247
- Genes: 1714
- GWAS: 199
- Investigators: 4734(F/L), 18035(All)
- Trend:

Last Update: 02 Jun 2015

[Click ▲ to re-sort the table] Group genes by [KEGG](#) | Display genes in [UCSC](#)

Gene	Total	Meta	GWAS	Gene-Env	Trend
FTO	477	63	0	118	
PPARG	246	11	0	51	
MC4R	240	30	0	29	
ADIPOQ	185	8	0	29	
LEPR	161	9	0	28	
ADRB3	150	8	0	30	
LEP	132	7	0	17	
ADRB2	107	5	0	17	
APOE	103	1	0	35	
UCP2	94	8	0	15	
TNF	90	5	0	21	
IL6	85	6	0	18	
BDNF	81	9	0	15	

위의 예시처럼 Obesity를 검색하면 가장 많은 연구가 된 유전자 순으로 비만과 관련된 유전자 리스트를 보여줍니다. 예를 들면 FTO 유전자는 총 477개의 연구가 진행되었고, 그 중 63개의 메타분석이 이루어진 강력한 유전자인 것입니다. 해당되는 링크를 따라가면 연결된 논문들을 볼 수가 있습니다. 이 웹 브라우저에선 반대로 유전자 이름을 검색하면 해당되는 질병이나 신체적 특징들을 정리해주기도 합니다.

2) 특정 유전자의 기능과 변이 등에 대해 알고 싶을 때

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/ OMIM(11)

Pubmed로 잘 알려진 미국 정부의 NCBI 사이트의 한 분류로 특정 유전자를 검색하면 해당 유전자의 full name, 생물학적 기능, 염색체 위치, exon 개수를 포함한 유전자 구조, 최초 발견으로부터 최근까지 발표된 관련 연구들이 보여집니다.

3) 특정 SNP과 관련된 연구들을 알고 싶을 때

<http://www.snpedia.com/> SNPedia(12)

Geno	Mag	Summary
(A;A)	2	3.5x increased thyroid cancer risk
(A;G)	2	1.7x increased thyroid cancer risk
(G;G)	1	normal


Reference GRCh38 38.1/141
Chromosome 9
Position 97793827

SNPedia는 말 그대로 SNP와 Wikipedia의 합성어로 rs 번호로 시작되는 SNP의 아이디만 알면 연관된 논문은 물론이고, 다른 웹 브라우저들과의 연결, 위험 유전형의 평균위험도 등 다양한 정보를 알려줍니다. 예를 들면 rs965513을 검색하면, 이 변이가 속한 유전자는 갑상선암과 주로 관계되며 AA 유전형일 때는 약 3.5배의 갑상선 암 위험도가 있음을 한눈에 알아보게 해준다.

4) 특정 질병의 GWAS 연구만 알고 싶을 때

<https://www.genome.gov/26525384/> GWAS catalog(13)

<https://www.ebi.ac.uk/gwas/> NHGRI-EBI GWAS catalog(14)



GWAS Catalog

The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies

Examples: breast cancer, rs7329174, Yang, 2q37.1, HBS1L

GWAS / Search / *alzheimer*

Refine search results

Show results for

- Studies **53**
- Associations **305**
- Catalog traits **17**

Filter results by

p-value \leq x

Odds ratio $\frac{\text{from}}{\text{to}}$

Beta coefficient

Search results for *alzheimer*

Download search results

Studies

Author	Date	Journal	Title	Reported trait	Association count
Jun G (PMID: 25043464)	2014-07-07	Ann Neurol	PLXNA4 is associated with Alzheimer disease and modulates tau phosphorylation.	Alzheimer's disease	0
Shulman JM (PMID: 23836404)	2013-08-31	JAMA Neurol	Genetic susceptibility for Alzheimer disease neuritic plaque pathology.	Alzheimer's disease (neuritic plaque pathology)	0

미국 NIH에서 만든 GWAS Catalog 사이트는 지금까지 공개된 모든 GWAS 연구들을 정리해서 올린 사이트이며 EBI에서는 좀더 쉽게 이 사이트를 소개하고 있습니다. 예를 들면 Alzheimer disease를 검색하면 발표된 GWAS 연구를 링크해 놓고, 통계적인 유의성에 해당되는 마커만 분류해주시기도 합니다. 이처럼 누구나 쉽게 접근하여 검색해볼 수 있는 유용한 사이트들이 많이 있습니다. 아래 사이트들도 잘 알려진 대표적인 웹 브라우저들입니다.

5) 기타 관련 사이트

<http://snpper.chip.org/> SNP finder program(15)

<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/> Hapmap project overview(16)

<http://genome.perlegen.com/> Perlegen SNP(17)

<http://egp.gs.washington.edu/> SeattleSNPs PGA(18)

[http://www.1000genomics.org/page.php/ensemble_SNP\(19\)](http://www.1000genomics.org/page.php/ensemble_SNP(19))