

산전 진단에서의 염기 서열 분석 방법의 의의

Challenges of Genome Wide Sequencing Technologies in Prenatal Medicine

강지언

나사렛대학교 임상병리학과

Ji-Un Kang(jukang@kornu.ac.kr)

요약

산전 진단에서 유전자 검사는 임상 관리 및 부모의 의사 결정에 중요한 정보를 제공하고 있다. 지난 여러 해 동안 G-banding 핵형 분석, 형광성 제자리 교잡 방법, 염색체 마이크로어레이 및 유전자 패널과 같은 세포 유전학적 검사 방법들이 일반적인 산전 진단의 검사의 일부가 되어 발전해 왔다. 그러나 이러한 각각의 방법은 한계를 가지고 있으며 각각의 진단 기술의 단점들을 보완할 수 있는 혁신적인 검사 방법의 도입의 필요성이 매우 필요한 시점이다. 최근 차세대 염기서열 분석에 기반한 유전체 분석 방법의 도입은 현재의 산전 진단에서의 관행에 많은 변화를 주고 있다. 이렇게 산전 진단에서의 유전체 단위의 염기서열 분석은 정교한 해상도와 높은 정확도를 통해 데이터를 빠르게 분석하고 비용을 감소시키는 기술의 혁신을 보여주고 있다. 따라서 본 논문에서는 시퀀싱 기반 산전 진단의 현재 상태와 관련 과제 및 미래 전망에 대하여 검토해 보았다.

■ 중심어 : | 산전 유전 진단 | 차세대 염기서열분석 | 전체 게놈 염기서열분석 | 전체 엑솜 염기서열분석 | 세포유전학 |

Abstract

Genetic testing in prenatal diagnosis is a precious tool providing valuable information in clinical management and parental decision-making. For the last year, cytogenetic testing methods, such as G-banding karyotype analysis, fluorescent in situ hybridization, chromosomal microarray, and gene panels have evolved to become part of routine laboratory testing. However, the limitations of each of these methods demonstrate the need for a revolutionary technology that can alleviate the need for multiple technologies. The recent introduction of new genomic technologies based on next-generation sequencing has changed the current practice of prenatal testing. The promise of these innovations lies in the fast and cost-effective generation of genome-scale sequence data with exquisite resolution and accuracy for prenatal diagnosis. Here, we review the current state of sequencing-based pediatric diagnostics, associated challenges, as well as future prospects.

■ keyword : | Prenatal Genetic Diagnosis | Next-Generation Sequencing | Whole-Genome Sequencing | Whole-Exome Sequencing | Cytogenetics |

I. 서론

산전 진단에서 유전자 검사는 태아의 이상 여부를 판

단하기 위해 출산 전 태아의 상태를 진단하는 방법으로, 이를 통해 임상 관리 및 부모의 의사 결정에 매우 귀중한 정보를 제공하고 있다[1]. 현재, 분자 생물학의

* 본 연구는 2021년도 나사렛대학교 교내연구비 지원으로 이루어졌음.

접수일자 : 2021년 10월 26일

수정일자 : 2021년 11월 29일

심사완료일 : 2021년 12월 01일

교신저자 : 강지언, e-mail : jukang@kornu.ac.kr

발견 및 산전 진단과 관련된 의료 기술의 향상으로, 질병을 유발하는 돌연변이의 특성화 및 식별을 통해 태아의 이상 여부를 진단하는 방법이 고도화되며 향상되고 있다[2].

그동안, G-banding 염색을 이용한 핵형 분석(karyotyping), 형광동소보합법(Fluorescence in situ hybridization(FISH)), array-comparative genomic hybridization(a-CGH) 및 array painting과 같은 분자 세포유전학적 분석 방법을 사용하여 산전 진단에서의 염색체 및 유전자 이상을 진단하여 왔다[3]. 그러나 이러한 전통적인 분석 방법들은 정밀도가 높지 않고 염색체 중복 및 미세 결손된 부분을 식별하는데 어려움이 있으며, 검사를 수행하는 데 시간과 많은 노동력이 소요되는 등 기술적으로 많은 어려움을 겪고 있다. 따라서 기존의 진단검사방법들의 단점을 보완하여 클레오티드 수준에서의 유전자 이상을 진단할 수 있는 새롭고 효율적인 검사 방법의 개발과 도입이 매우 필요한 실정이다.

최근, 염기서열 분석을 기반으로 한 유전체학의 발전은 산전 진단에서 태아를 진단하는데 매우 중요한 역할을 하고 있다[4][5]. 특히, 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing, NGS), 전체 게놈 시퀀싱(whole genome sequencing, WGS) 및 전체 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing, WES)과 같은 새로운 기술의 출현은 태아의 유전자 이상을 조기에 진단하여, 임신 계획 및 부모의 의사 결정, 재발 위험 평가 및 의료 관리와 관련하여 가족 및 임상에게 많은 도움을 주고 있다. 이렇게 기존의 전통적인 세포유전학적 검사 방법에서 마이크로어레이 분석방법, NGS로의 전환은 그동안 원인을 찾을 수 없었던 유전자 이상과 예측하지 못했던 원인을 밝혀내는데 매우 중요하게 사용되고 있다[6-8].

따라서 본 연구에서는 산전 진단의 세포유전학적 분석방법들의 발전 과정을 살펴보고, 앞으로 전통적인 진단 방법들을 대신하여 NGS 방법을 기반으로 한 WES 분석법으로의 전환을 통해, 불명확성의 해소, 정확성과 진단율의 향상에 관한 내용을 최신 발표된 논문들을 중심으로 설명하였으며, 이어서 산전 진단에서의 WES 분석 기법의 강점과 한계점에 대한 내용을 정리하였다(그림 1).

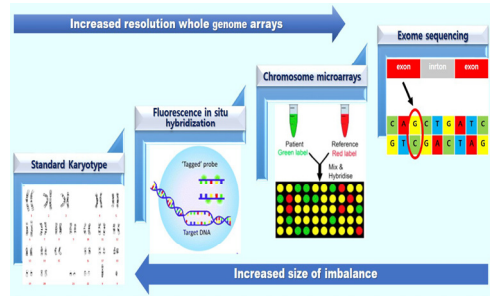


그림 1. 세포유전학적 진단방법의 발전과정

논문의 구성은 서론에 이어, 2장에서는 산전 진단을 위한 전통적인 세포유전학적 진단 방법, 3장에서는 산전 진단의 NGS 기술로의 전환에 대한 내용을 전체 게놈 시퀀싱과 엑솜 게놈 시퀀싱으로 분류하여 설명하였으며, 4장에서는 WES 분석 기법의 제한점, 마지막으로 5장에서는 결론과 미래에 대한 전망에 대하여 기술하였다.

II. 산전 진단을 위한 전통적인 세포유전학적 분석 방법

지난 수십 년 동안 세포유전학적 방법은 일반 병원 검사실에서 진단 검사의 일부로 발전하여 산전 진단의 결과 및 예후에 매우 유용한 정보를 제공 해 오고 있다 [9]. G-banding 분석 방법은 산전 진단 검사 방법 중 전통적이고 가장 기본이 되는 검사 방법 중의 하나로 산전 진단의 표준 진단으로 사용해 오고 있으며 [10][11], 비정상 염색체의 수적 및 구조적 이상 뿐 아니라 전체 염색체 이상을 적은 비용으로 진단할 수 있는 효율적인 검사 방법이다[6]. 그러나 시간과 노동력이 많이 필요하며, 검사자의 전문성과 경험에 따라 검사 결과가 좌우될 수 있으며, 특히, 모자이시즘에서는 높은 증식 능력을 가진 세포가 낮은 증식 능력을 가진 세포보다 훨씬 더 많이 분열하고 증식할 수 있기 때문에, 세포 배양 과정 중 이상 변이의 빈도가 달라져 진단 결과에 영향을 줄 수 있다[12].

형광동소보합법(FISH)은 형광을 이용하여 미세결실 및 증폭에 관하여 유전자 불균형을 매우 정확하게 식별할 수 있는 진단 방법으로, G-banding 분석 결과를 확

인하는 보완 방법으로 산전 진단에서 매우 유용하게 사용되어 오고 있다[13]. 특히, 다양한 유전자 위치를 특정 FISH 프로브와 보합하여 다색 분석을 통해 중복 유전자 이상과 같이 수적으로 복잡한 염색체 이상에 대하여 정확한 해석이 가능하도록 하며, 기존의 G-banding 분석과 분자 유전 진단 사이에 브릿지 역할을 담당해 오고 있다[14]. 그러나 FISH 분석 방법은 사전 지식이 반드시 필요하며, 모든 미세결실 및 중복을 감지하기 어렵고 비용 또한 매우 고가인 단점을 가지고 있다[15].

마이크로어레이(CMA)분석은 복제된 변이 수(CNV) 이상을 높은 해상도를 이용하여 유전자의 위치, 크기, 모자이시즘 등에 관한 정보를 빠르고 정확하게 제공하고 있으며, 현재 초음파에서 이상을 보인 고위험군 임신에서 1차 검사로 권유되어 사용되고 있다[13]. 지난 여러 해 동안, 산전 진단에서 CMA에 의해 진단된 CNV 진단에 대하여 많은 연구가 보고 되었으며[16][17], 여러 연구에서 산전 진단에서 CMA 검사 방법의 유용성과 높은 진단율에 대하여 중요성을 강조하여 설명하고 있다[18][19]. 하지만, 세포 배양을 통해 많은 시간이 소요되며, 균형 전좌, 다형성검출, 마커 염색체 및 돌연변이에 대해서는 진단에 어려움이 있으며, 배수성 및 낮은 비율의 모자이시즘에 대해서도 정확성을 밝히는데 어려움이 있다[20][21]. [표 1]은 산전 진단에 사용되는 세포 유전학적 분석 방법들에 대하여 장점과 단점을 비교하여 정리하였다. 따라서, 기존의 세포유전학적 분석 방법의 단점들을 보완하여 시간과 비용을 절감하고, 동시에 진단율을 상승시킬 수 있는 효율적인 분석기법의 도입이 매우 필요한 시점이다[22].

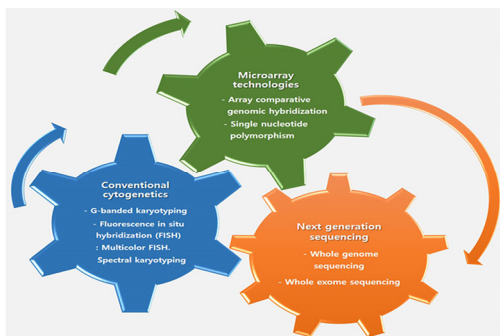


그림 2. 세포유전학적 분석 기법의 세부 종류

III. 산전 진단의 시퀀싱 기반 기술로의 전환

최근, WES 및 WGS와 같은 NGS 기술의 도입은 임상 진단 검사에 매우 중요한 역할을 하고 있다[23]. NGS는 대규모 핵산 시퀀싱 분석을 의미하는 것으로, CNV를 포함하여 임상적으로 중요한 염색체 이상을 진단하기 위해 고 해상도를 사용하여 CMA에 대한 보완 대체 검사 방법으로 사용되고 있다[6]. 이 방법은 각각 다른 기능과 결과를 가진 유전적 변이에 대하여 높은 해상도를 통하여 동시에 분석하는 것으로, 현재 많은 논문에서 정확성과 높은 진단율에 대하여 보고하고 있다[23-25].

마이크로어레이 분석 기법은 단일 목적으로 사용되지만, NGS 플랫폼은 다용도로 이용되고 있으므로, 엑솜, 게놈, 전사체 등을 다양하게 분석할 수 있다[26]. 기존의 많은 연구에서, NGS를 사용한 산전 CNV 분석을 통해, 다른 검사를 통하여 원인을 찾을 수 없었던 다양한 사례에서 의미 있는 유전자 변이를 확인 하였으며[25][26], 잘 알려진 질병 관련 유전자 뿐 아니라, 희귀 유전 질환의 20% 이상을 진단할 수 있다고 보고하고 있다[27]. 또한, 기존의 연구에서 NGS를 통해 다발성 기형과 새로운 전좌가 있는 태아에 대해 CHARGE 증후군을 처음으로 보고하였으며[1], WGS/WES 메타 분석을 통해 산전 진단에서 의심되었던 유전 질환에 대해 CMA과 비교하여 높은 진단율과 효용성을 증명한 바 있다.

결론적으로, 마이크로어레이 플랫폼에서 NGS로의 전환은 산전 진단에서 기존의 분석 방법으로 진단할 수 없었던 희귀성 유전질환에 대하여 유용한 정보를 제공하여 새로운 데이터를 추적하는데 매우 유용하게 사용되고 있다. 앞으로, 합리적인 시퀀싱 비용과 데이터 분석 기술의 향상을 통해 병원 진단에서 기존의 검사 방법들을 대신하여 일반적인 진단 검사 방법으로 사용될 수 있기를 기대해 본다.

1. Whole genome sequencing(WGS)

전체 유전체 염기서열 분석은(WGS)은 DNA 염기가 어떤 순서로 배열되어 있는지를 확인하는 방법으로, WGS는 비코딩 시퀀스 및 CNV 불균형에 대한 정보를 제공하는 동시에 가장 높은 엑손 적용 범위를 생성할 수 있다. 게놈 시퀀싱의 핵심은 개인차 및 민족적 특성

을 파악하거나 유전자 이상과 관련된 질환에서 염색체 이상을 포함한 선천성 원인의 규명과 당뇨병, 고혈압과 같은 복합질환의 유전자 결함을 찾기 위한 것으로, 유전자 발현과 다양성 및 상호작용 등의 정보들을 분자진단과 치료영역에서 폭넓게 활용할 수 있다.

따라서 WGS를 1차 검사로 임상에 적용하면 기존 유전자 검사보다 높은 진단율을 제공하여 진단에 필요한 시간을 단축할 수 있다. 그동안 돌연변이에 대한 여러 연구에서 WGS의 장점이 증명되었는데, 소아 WGS 분석에서는 자폐증의 40%, 지적 장애의 60%에서 임상적으로 의미 있는 유전자 변이를 구별하여 증명한 바 있다[22]. 이렇게 WGS는 사용 가능한 태아 유전 데이터의 양과 범위를 근본적으로 증가시켜, 이를 통해 부모가 관련 정보에 입각하여 의사 결정을 내릴 수 있도록 도움을 줄 수 있는 장점을 가지고 있다[27].

하지만, WGS의 임상 적용과 진단 유용성을 입증하기 위해서는 충분한 연구 결과와 이를 입증할 수 있는 확실한 증거가 필요하다. 하지만, 현재까지 보고된 논문은 선별된 태아의 수가 극히 제한된 소규모 시리즈가 대부분이며, 산전 진단에서 WGS의 타당성과 가치를 분석하여 보고한 사례는 많지 않다. 또한 비용, 데이터 처리, 임상 해석 및 방대한 양의 데이터를 저장하는 등의 문제가 존재하며, 대부분의 경우에 코딩되지 않은 유전자 변이를 해석하는 데에도 많은 어려움이 있다. 따라서 앞으로 산전 진단에서 WGS의 가치를 증명하기 위해서는, 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 선행되어야 할 것으로 생각되며, WGS의 단점을 보완하여 산전 진단에 1차적으로 사용될 수 있는 혁신적이고 정확한 진단방법의 도입이 절실히 요구되고 있는 실정이다[28].

2. Whole exome sequencing(WES)

WES는 엑손(Exon) 영역과 CNV 및 유전자 구조 변이에서 이상을 진단하는 방법으로, 다양하고 세밀한 많은 정밀검사에도 불구하고, 선천성 이상에 대해 원인을 찾지 못한 경우에, 간편하고 효율적인 방법으로 희귀 유전 질환과 관련된 이상을 찾을 수 있는 효율적인 검사 방법이다[29].

엑손은 약 22,000개의 유전자로 구성된 게놈에서 DNA의 1.5%를 차지하고 있는데, WES는 게놈의 엑손

또는 단백질 코딩 영역에 초점을 두고 있는 검사 방법으로[30], CMA로 진단할 수 없었던 선천성 질환에서 20% 이상의 진단율을 보이고 있다[31].

WES의 정확성이 더욱 향상되면서 다양한 유전 질환에서 WES를 사용하여 100개 이상의 후보 단일유전자를 확인하였으며, 많은 연구에서 WES를 1차 검사로 사용하면 검사 시간을 단축하고, 기존 검사 비용의 25-50%까지 줄일 수 있다고 보고하고 있다[32]. 최근 발표된 연구에서도 WES가 기존의 유전자 검사 방법보다 2-3배 높은 25-40% 범위의 진단율을 제공하고 있다고 보고하였으며[33], 운동실조, 다발성 선천성 기형, 간질 환자에서도 35%의 진단율을 보고한 바 있다[34][35].

WES 검사를 시행한 40명의 소아 환자에 대한 코흐트 연구에서 환자의 48%가 WES 전에 적어도 4개 이상의 유전자 검사를 받았다고 보고하였으며, 몇몇 환자는 10개 이상의 유전자 검사를 받은 것으로 조사되었다[30]. 이렇게 단일 유전자 이상이 의심되는 경우에 다른 진단 검사에 앞서 WES를 진행한다면 진단 비용과 시간을 단축하면서도 보다 정확하고 안전한 검사 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다[36][37].

최근, 소아 신경 발달 장애(NDD)에 대한 연구에서는, 기존의 전통적인 방법으로 2-8년 동안 진단을 받았던 것을, WES를 사용하면 3-5개월 만에 진단을 받을 수 있다고 설명하였으며, 다양한 진단검사에도 불구하고 원인을 찾을 수 없었던 상대적으로 소수의 NDD 소아에서도 WES를 사용하여 정확한 진단 결과를 얻을 수 있었다고 보고하고 있다[29]. 이렇게 많은 연구에서 NDD 환자에서 WES를 사용하여 시간을 단축하고, 정확한 결과를 얻을 수 있다고 주장하고 있으며, 이를 통해 보다 체계적이고 현실적인 치료 계획을 세울 수 있다고 설명하고 있다[34]. 따라서, WES 기반 진단 방법을 NDD 진단 초기에, 다른 진단에 앞서 선행되어야 한다고 덧붙여 설명하고 있다. 따라서, WES를 NDD 환자는 물론 다른 질병을 가진 환자에게 확장되어 적용시킨다면, 불필요한 검사로 인한 비용을 절감시키고, 환자와 보호자에게 소모적인 시간을 절약시키는 등 많은 이점을 제공할 수 있을 것으로 생각된다[37].

WES는 또한 신장 및 요로의 기형(13%), 골격 질환

(89%) 및 비면역 태아수중(29%)을 비롯한 다양한 태아 기형에서도 높은 진단율을 보이고 있으며, 목덜미 반투명의 증가를 포함한 구조적 이상이 있는 태아에서도 8.5% 이상의 진단율을 보고하고 있다[38]. 또 다른 연구에서는 골격 이형성증과 심각한 기형을 가진 태아에서 WES를 통해 높은 진단율을 얻을 수 있었음을 보고한 바 있다[39]. 또한 선천적 기형이 있는 태어나 신생아를 대상으로 한 WES 사례 연구들도 많이 보고되고 있으며, G-banding 핵형분석과 CMA 결과에서 이상이 없었던 태아에서 WES를 통해 20-80%의 유전자 이상을 찾을 수 있었으며[32], 이는 산전 진단에서 WES 분석의 임상적 중요성을 무엇보다 잘 시사하고 있다.

최근 초음파상 이상이 없었던 태아에서 WES를 통해 이상 돌연변이를 진단하였다고 보고하였는데[41], 이중한 사례에서는 초음파 검사에서 이상을 의심하지 못했던 치명적인 골격 형성 이상을 WES를 통해 FAM13A 유전자에서의 이상 돌연변이를 확인할 수 있었으며[40][41], 다른 사례에서는 PIEZO1의 두 가지 이형 denovo 변이를 식별할 수 있었는데, 하나는 proband의 아버지로부터 물려받은 exon 27의 새로운 missense 돌연변이였으며, 또 다른 하나는 엑손 28에서 모계에서 유전된 프레임 내 deletion이었음을 확인하여 보고한 바 있다[42]. 이렇게, 앞으로 산전 진단에서 WES은 임신 초기에 다른 검사에 선행되어 시행되어야 할 것으로 생각되며, 임신 계획 및 부모의 의사 결정, 재발 위험 평가 및 의료 관리와 관련하여 가족 및 임상사에게 많은 도움을 주고 있음이 확인되고 있다.

표 1. 산전 진단을 위한 분석 기법의 장단점 비교

분석기법	장점	단점
G-Banding	전체 염색체 이상 진단. 저렴	시간, 노동집약적, 미세결실 식별 불가
FISH	미세결실, 증폭 진단	사전 지식 필요, 비용고가
Microarray	유전자의 위치, 크기, 모자이시즘 진단 가능	균형 전좌, 다형성, 마커 염색체, 돌연변이 해석 어려움
WGS	유전체 모든 영역의 SNP, CNV 확인 가능	분석 및 저장 비용 고가
WES	경제적,	타겟 영역을 제외한 부위 검출 불가

IV. WES의 한계점

WES는 게놈의 발현 영역에서 단일 염기 서열의 변이를 평가하기 위해 시행되지만, 돌연변이 검출의 분석 감도 및 분석이 가능하지 않은 게놈 영역, 신규 또는 희귀 돌연변이를 해석하는 방법에 대한 문제, 게놈 정보를 종합하여 해석하는 것 등과 관련하여 많은 한계점이 있다[32]. 이중 일부 문제점은 시퀀싱 깊이를 증가시켜 해결할 수 있지만, 다른 문제점들은 근본적인 해결을 하는데 많은 어려움이 있다[43]. 무엇보다 윤리적인 문제를 고려하여 신중하고 책임감 있게 접근하여야 하며, 검사 후에도 지속적인 모니터링이 필요할 것으로 생각된다[41]. 또한 현재의 컴퓨터 학습 기반 알고리즘을 현실에 맞게 적용시키기 위해 많은 양의 데이터가 필요하며, 연구원과 임상과의 긴밀한 협조를 통한 컴퓨터와 의학의 융합 연구와 이에 대한 평가를 기반으로 분석이 진행되어야 할 것으로 생각된다. 따라서 WES가 일반적인 산전 검사로 시행되기 위해서 임상적으로 의미 있는 데이터를 수집하여야 할 것임은 물론, 이를 의미 있게 해석하고 증명하기 위해 앞으로 추가 연구들이 계속해서 진행되어야 할 것으로 생각된다[44].

V. 결론 및 미래에 대한 전망

NGS를 기반으로 한 유전자 진단을 통한 산전 검사는 임신 초기에 단일 유전자 이상에 대한 진단 가능성을 높이고, 이를 통해 WES의 1차 검사로서의 전환과 변화를 추구하고 있다. 본 논문에서는 염기서열 분석을 기반으로 한 산전 진단의 현황을 선천적 유전 이상을 평가하는 진단 분석 방법의 발전 과정 및 변화, 이에 따른 과제, 향후 전망 등에 대해 살펴보았다.

앞으로, 유전자 기술의 지속적인 발전, 합리적인 시퀀싱 비용과 알고리즘 및 분석 방법의 개선을 통해 선천성 기형의 근본적인 원인을 찾고 이와 관련된 바이오마커를 발굴하여 표적 치료에 대한 실마리를 제공하고, 이를 통해 선천성 이상에서의 유전자형과 표현형 사이의 복잡한 관계를 이해하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

WES와 같은 염기서열 분석을 통한 유전 진단검사가

일상적인 산전 검사로 시행되기 위해서는 경험이 충분한 전문가와 실험실 간의 융복합 연구와, 많은 사례를 대상으로 한 다양한 연구가 선행되어야 할 것으로 생각되며, 윤리적인 문제와 관련하여 검사 전 후 가족과의 충분한 상담과 설명이 뒷받침되어야 할 것이다. 앞으로 이를 더 구체화하여 현실화하고, 임상 적용을 앞당기기 위해 더 많은 데이터를 통한 연구와 실험이 지속적으로 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- [1] D. Guadagnolo, G. Mastromoro, F. Di Palma, A. Pizzuti, and E. Marchionni, "Prenatal Exome Sequencing: Background, Current Practice and Future Perspectives—A Systematic Review," *Diagnostics(Basel)*, Vol.11, No.2, p.224, 2021.
- [2] N. K. Yung, N. L. Maassel, S. J. Ullrich, A. S. Ricciardi, and D. H. Stitelman. "A narrative review of in utero gene therapy: advances, challenges, and future considerations," *Transl Pediatr.* Vol.10, No.5, pp.1486-1496, 2021.
- [3] J. Ou, C. Yang, X. Cui, C. chen, S. Ye, C. Zhang, K. Wang, J. Chen, and G. Fang, "Successful pregnancy after prenatal diagnosis by NGS for a carrier of complex chromosome rearrangements," *Reprod Biol Endocrinol*, Vol.18, No.1, pp.15-29, 2020.
- [4] F. Zhang, W. Long, Q. Zhou, J. Wang, Y. Shi, J. Liu, and Q. Wang, "Is Prenatal Diagnosis Necessary for Fetal Isolated Nasal Bone Absence or Hypoplasia?," *International Journal of General Medicine*, Vol.14, p.4435, 2021.
- [5] N. L. Vora and L. Hui, "Next-generation sequencing and prenatal omics: advanced diagnostics and new insights into human development," *Genetics in Medicine*, Vol.20, No.8, pp.791-799, 2018.
- [6] M. Kucharik, J. Budis, M. Hyblova, G. Minarik, and T. Szemes, "Copy Number Variant Detection with Low-Coverage Whole-Genome Sequencing Represents a Viable Alternative to the Conventional Array-CGH," *Diagnostics(Basel)*, Vol.11, No.4, p.5, 2021.
- [7] A. Abou Tayoun and H. Mason-Suares, "Considerations for whole exome sequencing unique to prenatal care," *Hum Genet*, Vol.139, No.9, pp.1149-1159, 2020.
- [8] Y. Hashiloni-Dolev, T. Nov-Klaiman, and A. Raz, "Pandora's pregnancy: NIPT, CMA, and genome sequencing—A new era for prenatal genetic testing," *Prenatal diagnosis*, Vol.39, No.10, pp.859-865, 2019.
- [9] J. U. Kang and S. H. Koo, "Evolving applications of microarray technology in postnatal diagnosis (review)," *Int J Mol Med*, Vol.30, No.2, pp.223-228, 2012.
- [10] J. Zhang, X. Tang, J. Hu, G. He, J. Wang, Y. Zhu, and B. Zhu, "Investigation on combined copy number variation sequencing and cytogenetic karyotyping for prenatal diagnosis," *BMC Pregnancy and Childbirth*, Vol.21, No.1, pp.1-14, 2021.
- [11] M. Staebler, "Should determination of the karyotype be systematic for all malformations detected by obstetrical ultrasound?," *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*, Vol.25, No.7, pp.567-573, 2005.
- [12] O. Shimokawa, "D-karyo—A New Prenatal Rapid Screening Test Detecting Submicroscopic CNVs and Mosaicism," *Diagnostics*, Vol.11, No.2, p.337, 2021.
- [13] K. J. Brackley, M. D. Kilby, J. Morton, M. J. Whittle, S. J. Knight, and J. Flint, "A case of recurrent congenital fetal anomalies associated with a familial subtelomeric translocation," *Prenat Diagn*, Vol.19, No.6, pp.570-574, 1999.
- [14] B. A. Bejjani, "Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: Is less more?," *American Journal of Medical Genetics Part A*, Vol.134, No.3, pp.259-267, 2005.
- [15] N. S. Sahajpal, H. Barseghyan, R. Kolhe, A. Hastie, and A. Chaubey, "Optical genome mapping as a next-generation cytogenomic tool for detection of structural and copy number

- variations for prenatal genomic analyses,” *Genes*, Vol.12, No.3, p.398, 2021.
- [16] L. Fan, “Analysis of chromosomal copy number in first-trimester pregnancy loss using next-generation sequencing,” *Frontiers in Genetics*, Vol.11, p.1263, 2020.
- [17] S. Chen, “Expanding the Scope of Non-invasive Prenatal Testing to Detect Fetal Chromosomal Copy Number Variations,” *Front Mol Biosci*, Vol.8, p.649169, 2021.
- [18] I. Bedei, A. Wolter, A. Weber, F. Signore, and R. Axt-Fliedner, “Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review,” *Genes(Basel)*, Vol.12, No.4, p.29, 2021.
- [19] X. Shi, H. Tang, J. Lu, X. Yang, H. Ding, and J. Wu, “Prenatal genetic diagnosis of omphalocele by karyotyping, chromosomal microarray analysis and exome sequencing,” *Annals of Medicine*, Vol.53, No.1, pp.1285-1291, 2021.
- [20] R. Hu, “Application of Array-based Comparative Genomic Hybridization in the Prenatal Diagnosis of Fetal Chromosomal Aberration in Gravida with Advanced Age,” *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, Vol.52, No.1, pp.117-123, 2021.
- [21] S. Best, K. Wou, N. Vora, I. B. Van der Veyver, R. Wapner, and L. S. Chitty, “Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing,” *Prenat Diagn*, Vol.38, No.1, pp.10-19, 2018.
- [22] T. Rabinowitz and N. Shomron, “Genome-wide noninvasive prenatal diagnosis of monogenic disorders: Current and future trends,” *Comput Struct Biotechnol J*, Vol.18, pp.2463-2470, 2020.
- [23] M. H. C. Yu, “Evaluating the Clinical Utility of Genome Sequencing for Cytogenetically Balanced Chromosomal Abnormalities in Prenatal Diagnosis,” *Front Genet*, Vol.11, p.620162, 2020.
- [24] J. M. Yang and J. W. Kim, “Principles of Genetic Counseling in the Era of Next-Generation Sequencing,” *Ann Lab Med*, Vol.38, No.4, pp.291-295, 2018.
- [25] A. N. Abou Tayoun, B. Krock, and N. B. Spinner, “Sequencing-based diagnostics for pediatric genetic diseases: progress and potential,” *Expert Rev Mol Diagn*, Vol.16, No.9, pp.987-99, 2016.
- [26] O. Pos, “Identification of Structural Variation from NGS-Based Non-Invasive Prenatal Testing,” *Int J Mol Sci*, Vol.20, No.18, p.7, 2019.
- [27] Y. Qiao, “Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss,” *Mol Hum Reprod*, Vol.22, No.5, pp.364-373, 2016.
- [28] J. Zhou, “Whole Genome Sequencing in the Evaluation of Fetal Structural Anomalies: A Parallel Test with Chromosomal Microarray Plus Whole Exome Sequencing,” *Genes*, vol. 12, no. 3, p. 376, 2021.
- [29] N. Niguidula, C. Alamillo, L. Shahmirzadi Mowlavi, Z. Powis, J. S. Cohen, and K. D. Farwell Hagman, “Clinical whole-exome sequencing results impact medical management,” *Mol Genet Genomic Med*, Vol.6, No.6, pp.1068-1078.
- [30] D. C. Koboldt, K. M. Steinberg, D. E. Larson, R. K. Wilson, and E. R. Mardis, “The next-generation sequencing revolution and its impact on genomics,” *Cell*, Vol.155, No.1, pp.27-38, 2013.
- [31] J. S. Castleman, E. Wall, S. Allen, D. Williams, S. Doyle, and M. D. Kilby, “The prenatal exome - a door to prenatal diagnostics?,” *Expert Rev Mol Diagn*, Vol.21, No.5, pp.465-474, 2021.
- [32] A. C. Jelin and N. Vora, “Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics,” *Obstet Gynecol Clin North Am*, Vol.45, No.1, pp.69-81, 2018.
- [33] T. Y. Tan, “Diagnostic impact and cost-effectiveness of whole-exome sequencing for ambulant children with suspected monogenic conditions,” *JAMA pediatrics*, Vol.171, No.9, pp.855-862, 2017.
- [34] S. E. Soden, “Effectiveness of exome and genome sequencing guided by acuity of illness for diagnosis of neurodevelopmental disorders,” *Science translational medicine*, Vol.6, No.265,

pp.168-265, 2014.

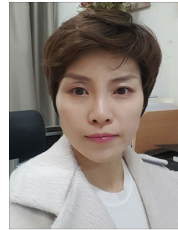
- [35] Y. Chen, "Case Report: Whole Exome Sequencing Revealed Two Novel Mutations of PIEZO1 Implicated in Nonimmune Hydrops Fetalis," *Front Genet*, Vol.12, p.684555, 2021.
- [36] K. D. Farwell, "Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions," *Genet Med*, Vol.17, No.7, pp.578-586, 2015.
- [37] T. Yavarna, "High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders," *Hum Genet*, Vol.134, No.9, pp.967-80, 2015.
- [38] R. Horn and M. Parker, "Opening Pandora's box?: ethical issues in prenatal whole genome and exome sequencing," *Prenat Diagn*, Vol.38, No.1, pp.20-25, 2018.
- [39] M. He, "The Added Value of Whole-Exome Sequencing for Anomalous Fetuses With Detailed Prenatal Ultrasound and Postnatal Phenotype," *Front Genet*, Vol.12, p.627204, 2021.
- [40] E. A. Normand, "Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder," *Genome Med*, Vol.10, No.1, p.74, 2018.
- [41] I. B. Veyver, "Recent advances in prenatal genetic screening and testing," *F1000Research*, Vol.5, p.764, 2016.
- [42] L. Pemberton, R. Barker, A. Cockell, V. Ramachandran, A. Haworth, and T. Homfray, "Case report: targeted whole exome sequencing enables the first prenatal diagnosis of the lethal skeletal dysplasia Osteocraniostenosis," *BMC Med Genet*, Vol.21, No.1, p.7, 2020.
- [43] S. Yohe and B. Thyagarajan, "Review of Clinical Next-Generation Sequencing," *Arch Pathol Lab Med*, Vol.141, No.11, pp.1544-1557, 2017.
- [44] F. C. Wong and Y. D. Lo, "Prenatal diagnosis innovation: genome sequencing of maternal plasma," *Annual Review of Medicine*, Vol.67,

pp. 419-432, 2016.

저 자 소 개

강 지 언(Ji-Un Kanag)

정회원



- 1992년 2월 : 한남대학교 산업공학과(공학사)
- 1994년 2월 : 충남대학교 의과대학 (보건학석사)
- 2006년 2월 : 충남대학교 의과대학 (의학박사)
- 2010년 3월 ~ 현재 : 나사렛대학교

임상병리학과 교수

〈관심분야〉 : 의학유전학, 임상유전학