



건강인 대상의 유전자검사에 대한 이해와 관련 국내 제도

Understanding Genetic Testing in Healthy Individuals, and Related Regulations in Korea

박경선¹ · 김윤정² · 신새암² · 박인호^{3,4} · 이경아² · 김종원⁵

Kyung Sun Park, M.D.¹, Yoonjung Kim, M.D.², Saeam Shin, M.D.², Inho Park, M.D.^{3,4}, Kyung-A Lee, M.D.², Jong-Won Kim, M.D.⁵

경희대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 연세대학교 의과대학 진단검사의학교실², 강남세브란스병원 병리과³, 강남세브란스병원 정밀의학센터⁴, 성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실⁵

Department of Laboratory Medicine¹, Kyung Hee University Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Pathology³, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Center for Precision Medicine⁴, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Laboratory Medicine and Genetics⁵, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Genetic testing is rapidly advancing, and there is a growing societal demand for performing this kind of examinations among healthy individuals to actively prevent diseases. However, as knowledge in the field of genetics progresses, increasing challenges in understanding the precise meanings of various types of genetic test results have to be faced as well. In this review, we aim to explain the scientific and medical evidence necessary for understanding the differences between clinically utilized and predictive genetic testing, and to introduce the related regulations in Korea. Furthermore, we address considerations for predictive genetic testing, which is still in the trial stage in clinical application, and propose future directions.

Key Words: Genetic testing, Healthy individuals, Predictive genetic testing, Complex disease, Polygenic risk score, Regulation

서론

전 세계적으로 국가 주도의 대규모 유전체 데이터들이 축적되면서[1-3], 유전에 대한 지식이 점점 고도화되고 있다. 이와 더불어, 유

전정보를 활용한 다양한 서비스들이 제공되고 있다. 현재, 국내의 유전자검사는 “진단 및 치료”를 위한 임상적 활용부터 “조상찾기”, “와인 선호도” 같은 단순 흥미를 위한 용도까지 다양한 형태의 서비스들이 제공되고 있다. 특히, 건강에 대한 사회적 관심이 높아지면서 질병의 발생을 보다 적극적으로 예방하기 위해 유전자검사를 활용하고자 하는 사회적 요구가 높아지고 있다. 이와 함께, 제도적으로는 임상적 중요도 등을 고려하여 이러한 유전자검사 서비스들을 분류하고 이를 보다 체계적으로 관리하려고 하는 변화들이 있었다[4, 5].

유전학 관련 지식들이 점점 세분화되고 고도화됨에 따라, 전문가가 아닌 일반인이 다양한 유전자검사의 의미를 정확히 이해하기 어려운 상황이다. 따라서 본 종설에서는 건강한 일반인을 대상으로 시행되는 유전자검사에 대해 과학적이고 의학적인 이해를 높이고 이에 관련된 국내 제도에 대해 살펴보고자 한다.

Corresponding author: Kyung-A Lee, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0001-5320-6705>

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3531, Fax: +82-2-2019-4822, E-mail: KAL1119@yuhs.ac

Co-corresponding author: Jong-Won Kim, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-0708-9242>

Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-2705, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: culture.jkim@gmail.com

Received: May 20, 2024

Revision received: May 28, 2024

Accepted: May 29, 2024

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2024, Laboratory Medicine Online

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

건강인 대상의 유전자검사의 종류와 관련 국내 제도

2021년 개정된 “생명윤리 및 안전에 관한 법률(생명법) 제49조 제1항”에 의해 “유전자검사목적”에 따라 유전자검사를 5가지로

분류하는 체계가 마련되었다. 이에 따라, 국내에서 제공되는 유전자검사는 제도적으로 범주 1. 질병 진단 및 치료를 위한 유전자검사; 범주 2. 질병 예측을 위한 유전자검사; 범주 3. 영양, 생활습관 및 신체적 특징에 따른 질병의 예방을 위한 유전자검사; 범주 4. 유전적 혈통을 찾기 위한 유전자검사; 및 범주 5. 개인식별 및 친자확인을 위한 유전자검사로 구분된다.

각국의 국가적 정책에 따라 소비자직접의뢰(direct-to-consumer, DTC) 유전자검사의 인정 여부 및 그 범위가 다르다[4, 5]. 국내에서 소비자직접의뢰 형태가 인정되는 유전자검사는 범주 3의 “영양, 생활습관 및 신체적 특징에 따른 질병의 예방을 위한 유전자검사”와 범주 4의 “유전적 혈통을 찾기 위한 유전자검사”가 해당된다. 따라서, 범주 1. “질병 진단 및 치료를 위한 유전자검사”와 범주 2. “질병 예측을 위한 유전자검사”는 생안법 제50조 제3항에 의해 반드시 의료기관의 의뢰를 받아서만 유전자검사가 가능하다.

건강인 대상의 유전자검사는 조직채취 같은 침습적인 절차가 포함되지 않기 때문에 생식세포 유전변이(germline variant)를 검사 대상으로 고려한다. 이에 따라, 건강인 대상의 유전자검사는 과학적, 의학적 근거에 의해 a. 의학적으로 조치 가능한 유전자(medically actionable genes)에서 pathogenic/likely pathogenic variant 검출을 위한 유전자검사, b. 멘델 유전자(Mendelian genes)에서의 pathogenic/likely pathogenic variant 검출을 위한 유전자검사, c.

유전적 위험 요인(genetic risk factors)을 확인하기 위한 유전자검사, d. 약물유전학적 유전변이(pharmacogenetic variants)를 위한 유전자검사 및 e. 다중유전자위험점수(polygenic risk scores, PRS)를 확인하기 위한 유전자검사로 분류가 된다(Table 1) [6].

Table 1에서의 e. PRS 유전자검사를 제외한 다른 분류의 유전자검사들(a-d)은 건강인(신생아 선별 유전자검사 포함)을 대상으로 하지만 환자를 대상으로 하는 진단 및 치료를 위한 유전자 검사와 대부분 동일한 검사방법으로 진행되며 동등 수준의 결과분석과 결과해석을 필요로 한다. 무엇보다 이러한 검사들(Table 1의 분류 a-d)의 결과보고서는 결과에 따라 이후의 의학적 조치를 취할 가능성이 있으며, 결과에 대해 오류가 있다 할지라도 임상에서 해당 결과에 대해 재검사, 재분석 및 재해석을 할 수 있다. 또한, 불완전할 수 있지만 결과에 따라 어느 정도의 의학적인 유전상담도 가능하다. 따라서, 해당 검사가 건강인을 대상으로 하였다고 하더라도, 서비스로 제공된 검사결과가 이후에 의학적 결정과 판단(결과적 오류에 대한 판단이 가능한지 여부 포함)을 가능하게 하는지 여부에 따라 생안법 시행규칙 제49조의 2(유전자검사기관의 숙련도 평가)에 의해 “Table 1의 a-d에 해당되는 검사”들은 범주 1. “질병의 진단 및 치료를 위한 유전자검사”로 분류된다. 이후, 분류된 유전자검사항목에 따라 유전자검사기관의 질 수준을 평가하기 위한 숙련도 평가가 진행된다. 의료기관에서 생안법 범주 1. “질병의 진

Table 1. Genetic testing targets in healthy individuals in Korea

Detection target*	Description	Test method	Positive rate (prevalence)
a. Pathogenic/likely pathogenic variants in medically actionable genes	Genetic factors involving Mendelian diseases [30], for which well-established medical evidence supporting feasible medical preventive management, are identified.	Sanger sequencing, NGS (targeted, exome)	~4% [31]
b. Pathogenic/likely pathogenic variants in monogenic Mendelian genes	Pathogenic variants of Mendelian diseases with moderate to high penetrance, for which medical preventive management and efficacy lack substantial evidence. Carrier testing also falls into this category, but in Korea there is no active social consensus on it.	Sanger sequencing, NGS (targeted panel, exome), real-time PCR (when the target number is limited)	Ethnicity-dependent
c. Genetic risk factors	Although possessing low penetrance, the identification of genetic factors such as <i>APOE4</i> for Alzheimer's disease, <i>HLA-B27</i> for ankylosing spondylitis, and <i>RNF213</i> R4810K for Moyamoya disease increase the respective disease risks, aiding clinical diagnosis. However, in Korea, <i>APOE</i> and <i>HLA-B27</i> testing are restricted by the Law on Bioethics and Safety, and permitted only when the attending physician suspects the related condition.	Sanger sequencing, real-time PCR, NGS	Ethnicity-dependent
d. Pharmacogenetic variants	To confirm the presence of genetic factors involved in an individual's drug metabolism/ response to drugs; helpful for adjusting therapeutic drug dosages or predicting associated side effects for alternative drug therapy. Drug labels are categorized based on the clinical evidence (https://www.pharmgkb.org/labelAnnotations).	Sanger sequencing, real-time PCR, NGS	Everyone could obtain results regarding their individual pharmacogenetic type.
e. Polygenic risk scores	To predict genetic risk from multiple susceptible loci, assuming that low penetrance loci interact either with each other or the environment in complex diseases, affecting their occurrence.	SNP arrays, real-time PCR (when the target number is limited)	Everyone could obtain results on their polygenic risk values.

*Those categories from a previous study [6] were adapted to the Korean context. In Korea, genetic tests corresponding to detection target groups a-d in Table 1, even if performed on healthy individuals, are classified as of Category 1, that is, “Genetic testing for diagnosis and treatment of diseases,” under Article 49-2 of the Enforcement Rules of the Bioethics and Safety Act, depending on whether the provided test results enable subsequent medical decisions and judgments (including the assessment of result accuracy). Besides, tests under group e in Table 1 are classified either as of Category 2, that is, “Genetic testing for disease prediction,” or Category 3, that is, “Genetic testing for nutrition, lifestyle, and physical characteristics.”

Abbreviations: NGS, next-generation sequencing; PCR, polymerase chain reaction; SNP, single nucleotide polymorphism.

단 및 치료를 위한 유전자검사”를 해당 의료기관이 아닌 다른 유전자검사기관(의료기관 혹은 비의료기관)에 위탁하여 진행한다 하더라도 검사로 인해 발생할 수 있는 의료적 책임을 부담하여야 한다. 또한, 의료기관으로부터 유전자검사를 위탁을 받아 시행하는 유전자검사기관도 검사의 질 관리에 있어 엄격한 책임이 따르게 된다.

본 종설에서는 Table 1의 분류 a-d에 해당되는 검사를 “의학적 혹은 의학적으로 활용 가능성 있는 유전검사(이하, 의학유전검사)”로 구분하였고, 분류 e에 해당되는 검사를 “질병예측성 유전검사”로 구분하였다. 다음부터는 보다 구체적으로 의학유전검사와 질병예측성 유전검사의 특성과 차이, 고려할 점 등에 대해 살펴보고자 한다.

의학유전검사와 질병예측성 유전검사

현재 유전자검사는 과학적으로 크게 두 가지 유형으로 나눌 수 있다. 단일 유전자 결함(single-gene disease 혹은 Mendelian disease)에 기반하여 유전자변이를 해석하는 검사와 복합질환(complex disease, common disease, polygenic, 혹은 multifactorial disease)에 기반하여 분석하는 검사이다. 주로, 단일유전질환(single-gene disease)의 검사는 임상에서 질병의 진단 및 치료를 위한 의료적 결정을 위해 시행되는 “의학유전검사”를 대표한다. 반면, 복

합질환(complex disease)을 위한 유전자검사는 일반적으로 질병 혹은 표현형의 예측을 위한 검사이며 아직까지는 의료적 결정을 위해 활용되지는 않는다. 복합질환을 위한 유전자검사는 “질병예측성 유전검사” 중에서 가장 대표적인 유형의 검사이다. 생안법 범주 2. “질병 예측을 위한 유전자검사”와 범주 3. “영양, 생활습관 및 신체적 특징에 따른 질병의 예방을 위한 유전자검사”가 복합질환의 유전형식에 의한 질병, 혹은 표현형을 대상으로 한다. 단일유전질환과 복합질환은 유전적 위험을 확인하는 접근 방식(initial approach), 유전 양식(inheritance), 주요 원인(genetic cause), 검사 방법(test method), 검사 결과 해석(interpretation of results), 및 주요 보고내용(reported results)의 측면에서 많은 차이를 보인다(Table 2) [7].

단일유전질환은 일반적으로 중등도(moderate) 이상의 높은 침투성(penetrance)의 유전자에 존재하는 매우 희귀한(very rare) 유전 변이로 인해 발생하게 되는데, 멘델리안(Mendelian) 유전에 따라 분리(segregation) 되기 때문에 가족연구(family-based study)를 통해 확인되는 경우가 많다. 현재 의학적으로 질병과 관련성이 확인된 유전변이들은 대부분의 경우, 단백질의 기능에 영향(loss of function 혹은 gain of function)을 미치는 코딩 시퀀스(coding sequence) 영역에 전체적으로 다양하게 분포해 있다. 따라서, 단일유전질환을 확인하기 위한 유전검사는 유전자의 특정 영역을 표적으로 하는 것이 아니라 해당 유전자의 코딩 시퀀스(코딩 시퀀스의

Table 2. Comparisons between single-gene and complex diseases*

	Single-gene disease	Complex disease
Approach	Family-based studies	Case-control-based GWAS study
Inheritance pattern	Segregation based on Mendelian inheritance	Aggregated and non-Mendelian inheritance
Genetic cause	Gene(s): · Mainly coding sequence variants affecting protein function · Rare variants that may be located in the entire coding sequence region.	Multiple susceptible loci: · Mainly non-coding sequence variants affecting regulatory function · Common variants (generally $\geq 1\%$ minor allele frequency, also known as SNP)
Test method	Genetic tests for untargeted variants (i.e., no hypothesis or candidates considered) · Gene-level detection: -SNV/indel detection: NGS, Sanger sequencing -CNV detection: MLPA, quantitative PCR · Multiple genes or chromosome-level detection: CMA, karyotyping	Genetic tests for targeted variants: SNP array (mainly) or real-time PCR (when the target number is limited)
Interpretation of test results	Clinical interpretation according to the ACMG/AMP guidelines [8] and/or ClinGen specifications (https://www.clinicalgenome.org/)	Estimation based on PRS
Reported results	When genetic variants causing a disease are identified, the report should include the causative variants, their classification, and the scientific and medical evidence interpreting those variants as pathogenic/likely pathogenic.	The examinee's relative PRS ranking compared to the distribution of PRS in the entire population is calculated. The examinee's placement within the low, average, or high-risk categories is determined based on thresholds specified by the genetic testing institution. An explanation for the examinee's placement within these categories should be provided.

*We referenced our previous report [7].

Abbreviations: ACMG/AMP, American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology; CMA, chromosomal microarray; CNV, copy number variation; GWAS, genome-wide association study; MLPA, multiplex ligation dependent probe amplification; NGS, next-generation sequencing; SNP, single nucleotide polymorphism; SNV, single nucleotide variation; PCR, polymerase chain reaction; PRS, polygenic risk score.

주변 지역 포함)의 전체적인 염기서열을 확인하기 위한 Sanger 염기서열분석(Sanger sequencing)이나 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS) 같은 검사방법을 선택하게 된다. 따라서, 단일유전질환에서 단일염기다형성 검사(single nucleotide polymorphism [SNP] array) 같이 특정 위치만을 표적하여 설계된 검사방법으로 유전자검사를 진행하게 된다면 위음성의 결과를 초래할 수밖에 없다. 단일유전질환을 위한 유전자검사 결과보고서에는 해당 질병의 발생에 원인이 된 주요 유전변이들이 무엇인지 그리고 각 유전변이들이 어떠한 과학적/의학적 근거(evidence)를 가지고 임상적으로 해석되었는지에 대한 내용이 포함된다. 단일유전질환의 유전변이들은 American College of Medical Genetics and Genomics 및 Association for Molecular Pathology (ACMG/AMP)의 가이드라인[8] 및/또는 ClinGen 지침(<https://www.clinicalgenome.org/>)에 따라 과학적/의학적 근거에 의해 “pathogenic”, “likely pathogenic”, “uncertain significance”, “likely benign” 및 “benign”의 5가지로 분류된다. 유전변이 분류에 활용되는 과학적/의학적 근거는 인구학적 데이터(해당 유전변이가 얼마나 희귀하게 발견되는지, population data), pathogenicity의 예측 데이터(해당 변이가 기능적으로 이상이 생긴 것[deleterious]으로 예측되는지, computational data) 기능적 데이터(기존 연구들에서 해당 변이가 단백질 기능에 영향을 미치는 것이 실험적으로 확인되었는지, functional data), 및 가족분석 데이터(해당 변이가 해당 질환을 가진 가족들에서 얼마나 많이 임상 보고가 되었는지 등, segregation data) 등이 포함되는데, 각각의 유전변이에 대한 임상 해석은 일부 근거만 선택적으로 확인하는 것이 아니라 모든 근거들을 검토하는 과정을 거쳐야 한다. 또한, 각각의 과학적/의학적 근거를 정성적으로만 판단하는 것이 아니라 각 근거별 강도(strength)에 따른 가중이 있어서 최종적으로 각 근거별 가중 증거가 합산되어 그 수준에 따라 수검자에게 검출된 유전변이들은 5가지로 분류가 된다. 단일유전질환의 결과보고서에는 수검자에게 검출된 모든 유전변이를 모두 보고하는 방식이 아닌 병인(pathogenicity)에 연관성이 있는 “pathogenic”, “likely pathogenic”의 유전변이를 보고한다. 검사실의 정책에 따라 추가적으로 “uncertain significance”의 유전변이도 같이 보고하기도 한다. 유의할 점은 단일유전질환의 유전변이는 판독이 진행될 당시 검토가 가능한 과학적/의학적 근거에 의해 해석이 진행된다는 점이다. 따라서, 해당 유전변이에 대한 과학적/의학적 근거가 추가적으로 축적됨에 따라 이후 유전변이의 분류가 변경될 수도 있으므로[9-11], 유전자검사기관에서는 유전자검사 결과에 대해 주기적으로 재분석, 재해석을 진행하는 것이 권장되고 있다. 특히, 가계도 분석이나 질병이 나타나는 표현형을 고려할 때, 유전적 위험이 높게 예측이 되는 수검자에서 음성(음성)의 결과를 얻은 경우, 그 결과가 해석 당시 비정보성 음성(non-informative/neg-

ative)으로 판정되었을 가능성도 반드시 고려해야 한다.

복합질환은 낮은 침투성을 가진 다중 감수성(multiple susceptible) 유전적 인자가 서로 영향을 주고받거나 혹은 환경과의 상호작용에 영향을 미쳐 발생하는 것으로 알려져 있다[12]. 그러므로, 일반적으로 복합질환의 유전적 위험은 단일유전질환과 같이 가족연구가 아닌 다수의 대상 환자군(혹은 특정 표현형을 가진 집단)과 대조군의 연구에 기반한 유전체 연관 연구(genome-wide association studies, GWAS)를 통해 발굴된다. 복합질환은 멘델리안 유전방식을 따르지 않으며 해당 질병/표현형을 가진 가족에서 집합되어(aggregated) 있다. 복합질환을 위한 유전자검사는 GWAS 연구를 통해 대상 표현형과의 유의한 연관성이 확인된 다중 감수성 유전자좌들(multiple susceptible loci)을 타겟으로 한다. 이러한 다중 감수성 유전자좌들의 경우, 대부분 조절기능(regulatory function)에 영향을 미치는 유전자의 비코딩(non-coding) 영역에 위치한 SNP이며 단일유전질환에서와는 달리 해당 인종에서 흔하게 발견되는(일반적으로 minor allele frequency $\geq 1\%$, common variant) 유전변이들이다. 따라서, 동일한 질환 혹은 표현형을 가졌다 할지라도 인구 그룹/인종에 따라 질병/표현형과 연관성 있는 다중 감수성 유전자좌들은 다른 양상을 보일 수 있다. 복합질환을 위한 유전자검사는 해당 인구 그룹/인종에서 common variant를 대상으로 하기 때문에 일반인 유전체 데이터베이스(general population database) 등을 기반으로 검사의 표적으로 해야 하는 타겟을 선정할 수 있다. 따라서, 일반적으로 복합질환의 유전자검사 서비스를 제공하는 검사실에서는 Sanger sequencing이나 NGS 검사법보다 비용 효과적인 SNP array의 방법을 선택하거나 검사 대상의 타겟이 소수일 경우, real-time PCR의 방법을 사용한다.

일반적으로, 복합질환에 대한 유전적 위험은 PRS를 기반으로 예측된다. 전형적으로 PRS를 산출하는 방법은 해당 SNP에 위치한 위험 대립유전자(risk allele)의 수(기존의 GWAS 연구를 통해 해당 질병/표현형에 대한 risk allele이 발굴됨)와 해당 risk allele의 질병/표현형에 대한 연관 강도(strength of association: 로그[OR] 또는 베타 계수[beta coefficient]와 같은 effect size)를 곱한 다음 이를 전체적으로 합산하여 계산된다. 일반적으로 개개의 risk allele이 가지는 유전적 위험도(OR < 1.5)는 낮다[13]. 이러한 방식으로 각 개인별로 산출된 PRS들은 대략적으로 한 인구 집단 내에서 정규 분포를 이루게 된다. 개개인을 위한 유전자분석 결과는 수검자의 PRS를 계산하고 최종적으로 수검자의 PRS가 인구집단의 정규 분포 안에서 어느 정도의 백분위 순위에 있는지를 확인한다. 즉, 전체 대비 수검자의 “상대적인” PRS 순위를 확인하는 방식인데 복합질환의 유전자검사 결과보고서에는 해당 예상 순위를 구체적으로 알려주는 방식보다는 일반적으로 저위험, 보통, 고위험으로 “간주”하는 레벨 중에 수검자가 어디에 속해 있는지를 보고해 주고

이에 대한 설명을 기재해 준다.

단일유전질환과 복합질환의 가장 큰 차이점은 단일유전질환에서는 과학적/의학적 기반으로 유전변이의 근거들을 해석하기 위한 고도의 훈련과 임상기반의 전문 경험이 필요하다는 것이다. 이에 반해, 현재 제공되고 있는 복합질환의 유전자검사는 검사 초기 PRS 분석체계를 정립하게 되면, 수검자의 집단 내 상대적 PRS 순위가 계산에 의해 자동적으로 산출되므로 결과해석에 있어 개개인을 위한 전문가적인 소견이 필수적으로 필요한 사항이 아니다. 단일유전질환의 유전자검사는 현재의 시점에서 표준화하여 해석할 수 있는 절대값을 결과보고서에 제시하므로 검사를 시행한 기관이 아닌 다른 기관의 임상 전문가들도 해당 결과의 맥락을 이해하고 해당 결과를 의학적 결정이나 이후 조치를 위해 활용할 수 있다. 이에 반해, 현재 대부분 국내에서 유전자검사 서비스로 제공되고 있는 복합질환의 유전자검사는 일반적으로 인구집단 내에서 PRS의 상대 순위를 예측하는 것으로 질병/표현형에 대해 고위험이라는 결과가 해당 질병/표현형의 발생 위험에 대한 “직접적인” 예측 결과가 아니라는 점을 반드시 유의해야 한다. 또한, 동일한 질병/표현형에 대해서도 유전자검사기관마다 각기 다르게 분석될 수 있으므로 해당 검사를 시행한 검사기관이 아니라면, 결과가 가지는 정확한 의미를 설명해 줄 수가 없다는 어려움이 있다. 다음부터는 복합질환을 위한 PRS 기반의 유전자검사를 정확하게 이해하기 위해서 어떠한 점을 고려해야 하는지에 대해 구체적으로 알아보고자 한다.

국내 PRS 기반의 유전자검사 서비스에서 고려할 점

GWAS에 기반한 대규모 환자-대조군 연구들은 멘델리안 유전만으로 설명하기 어려운 다양한 질병의 유전적 소인을 밝혀내고, 이를 통해 새로운 생물학적 메커니즘을 밝혀내는 데 매우 중요한 역할을 하고 있다[12, 14]. 그런데, GWAS를 통해 정립된 PRS는 근본적으로 환자-대조군의 집단 간 비교 분석에 기반한 것이기 때문에 이것을 개개인에게 적용하려고 할 때는 과연 어느 정도의 설명력이 있는지를 고려해 봐야 한다.

우선, 동일한 검사항목이라 하더라도 유전자검사기관마다 각기 다른 유전자 마커들의 조합을 활용하여 PRS에 따른 유전자 점수를 산출한다는 점을 유의할 필요가 있다. 이러한 과정에서 우선적으로 고려할 점은 각 마커들이 어떠한 과학적 근거에 의해서 선정되었는지이다. 많은 유전자검사기관에서 기존의 GWAS 연구를 통해 발굴된 마커들을 근거로 활용하는데, 이러한 마커들의 대부분이 아직까지 유럽인 대상 연구에서 발굴된 마커라는 점을 고려해야 한다[15-17]. 동일한 마커라 할지라도 유럽인에서는 해당 질병/표현형에 유의한 마커일 수 있으나 한국인을 포함한 동아시아인에

서는 유의하지 못하거나, 유의하다 할지라도 유럽인과 동일한 effect size 값을 가지지 못하는 경우가 많다[18-21]. 따라서, 유럽인에서는 유의하지만 한국인에서는 해당 질환에 유의하지 않은 마커를 활용하거나 유럽인에게 확인된 effect size 값을 적용하여 PRS를 산출하게 되면, 해당 질병/표현형의 위험도가 잘못 예측될 가능성이 높다. 따라서, 한국인 특이 질병 및 표현형을 예측하기 위해서는 한국인 특이 마커들을 이용하여 PRS를 산출하여야 하고 이에 대한 검증 연구(validation study)가 이루어져야 한다.

또한, 유전자검사기관들 간에 PRS를 기반으로 제공되는 결과들의 일치도가 좋지 않은 원인을 고려할 필요가 있다. 인종을 고려하여 해당 질환/표현형에 대한 특이 마커를 선정하였다고 하더라도, 주요하게 참조한 연구(1개의 연구)에서 근거한 마커들의 조합이 아닌, 여러 논문들에서 유의하게 발굴된 각각의 마커들을 조합해서 해당 질환의 PRS를 산출한 것이라면 이는 새로운 모델의 연구로 간주해야 한다. 따라서, 새로 디자인된 PRS 모델의 과학적 근거를 확인하기 위해서는 새로운 환자군과 대조군을 대상으로 한 추가적인 검증 연구(한국인 대상의 검증 연구)가 필요하다. 현재, 국내에서 제공되는 PRS 기반의 유전자검사서비스(복합질환을 위한 유전자검사)는 위와 같이 여러 논문들에서 유의미한 마커들을 조합하여 PRS를 산출하는 경우가 대부분이다. 그렇지만, 국내의 이러한 유전자검사서비스들이 새로 디자인된 PRS에 대한 검증 연구가 대부분 진행되지 않았음을 유의해야 한다.

또한, 유전자검사기관들이 해당 질병/표현형에 대해 동일한 조합의 마커를 사용한다 할지라도 다양한 PRS 계산 방식 중 어떠한 PRS 계산식을 적용했는지, 선택한 PRS 계산식에 추가적으로 표현적 다양성이나 환경적 요인(운동, 식이, 흡연력, 음주 여부 등)을 적용했는지에 따라 다른 결과값이 산출될 수 있다[22, 23]. PRS 기반의 유전자검사서비스는 앞에서 설명한 것처럼 해당 질환에 대해 고위험, 보통, 저위험의 3단계의 위험도를 제시하는 형식을 많이 따른다. 그런데, PRS로 산출된 표준곡선에서 고위험, 보통, 저위험을 나누는 기준도 유전자검사기관마다 통일되지 않았다는 점도 유전자검사기관 간 결과값의 일치도를 좋지 않게 하는 요인 중 하나이다.

그러나, 무엇보다 동일한 유전변이에 대해서 의학적 용도로 활용되는 유전자검사와 PRS 기반 유전자검사 간의 해석이 불일치할 수 있다는 점을 가장 유의해야 한다. 특히, PRS 기반의 유전자검사는 표준곡선에서 어느 기준 이상의 값을 고위험으로 규정하기 때문에 의학적으로 활용되는 유전자검사보다 근본적으로 위양성의 비율이 높다[24, 25]. 따라서, 동일한 유전변이임에도 불구하고 PRS 기반의 유전자검사에서는 질병에 대한 위험도가 높다고 예측되는 반면, 해당 유전변이를 임상적으로 해석(표준화된 방법[ACMG/AMP]의 가이드라인[8] 및/또는 ClinGen 지침[https://www.clinic-

algenome.org/]에 따른 유전변이의 해석)하면 pathogenic이 아닌 benign으로 해석되는 경우가 발생한다[26]. 특히, 그 유전변이가 코딩 시퀀스 영역이거나 혹은 코딩 시퀀스에 가까운 영역에 위치해 있다면 두 검사 간에 이러한 불일치의 경우가 더 많이 발생할 수 있다.

PRS 기반의 유전자검사가 개개인을 위해 보다 온전한 서비스로 제공되기 위해서는 단순히 상대적인 유전적 위험(relative risk)을 예측하여 보고하기 보다는 절대적인 유전적 위험도(absolute risk)에 대한 정보를 제공하려는 새로운 단계로의 전환이 필요하다. 이러한 절대적인 유전적 위험도는 전후향적인 임상연구를 통해 도출할 수 있다. 예를 들어, 최근 유방암에서는 PRS 위험군에 따른 절대적인 유전적 위험도를 도출하기 위한 여러 연구들이 진행되고 있다. 특히, 가족력, 유전성 유방암 유전자(중등도 이상의 침투도가 있는 유전자)에 대한 보인자(carrier), 혹은 유방암의 조직학적 아형(histological subtype) 등을 고려하여 절대적인 PRS 유전적 위험도를 분석하기 위한 다양한 임상 연구들이 진행되고 있다[13, 27-29].

현재, 위와 같이 PRS 기반의 유전자검사는 고려해야 할 다양한 이슈들로 인해 관련 전문학회와 전문가들 사이에서 많은 우려를 낳고 있다. 따라서, PRS 기반의 유전자검사를 의뢰하는 의료기관에서는(생안법 별주 2. “질병 예측을 위한 유전자검사”는 의료기관의 의뢰로 인해서만 검사가 가능함) 해당 검사가 가지는 그 의미와 한계를 정확히 이해해야 할 것이다.

또한, 한국인 대상의 질병예측 유전자검사서비스가 올바르게 자리잡기 위해서는 최소한 다양한 임상 연구를 통해 질병예측과 관련한 한국인 특이 마커를 발굴해야 하며 이를 토대로 PRS 기반의 예측을 정립하고 검증연구를 통해 이를 확인하는 과정을 거쳐야 한다. 더 나아가 이렇게 정립된 상대위험도는 절대위험도까지 예측하고자 하는 방향성을 가지고 임상 연구가 진행되어야 할 것이다. 이러한 과정에서 무엇보다 가장 중요한 것은 한국인 특이 질병예측을 위해 여러 단계에서 진행되는 발굴/검증 연구들이 현재 국제적으로 진행되는 GWAS 연구 수준에 맞게 상당한 규모의 환자/대조군 연구 기반이어야 하며 도출된 결과가 한국인 내의 여러 코호트에서 검증이 되어야 한다는 점이다. 또한, 이러한 다양한 시도들은 전문가 평가 저널의 연구 결과로서 모두 투명하게 보고되고 해당 결과의 과학적이고 의학적인 타당성에 대해서 반드시 검토되어야 한다.

요 약

유전자검사는 빠르게 발전해 가고 있으며 보다 적극적으로 질병을 예측하고 예방하고자 건강인 대상의 유전자검사에 대한 사회적

요구는 점점 높아지고 있다. 그러나, 유전분야의 지식이 점점 고도화되면서 다양한 형태의 유전자검사서비스가 가지고 있는 정확한 의미를 이해하는 데는 많은 어려움이 있다. 본 종설에서는 의학적으로 활용되고 있는 유전자검사와 질병예측성 유전자검사와의 차이를 올바르게 이해하기 위한 과학적, 의학적 근거를 설명하고 이와 관련한 국내의 제도를 소개하였다. 또한, 질병예측성 유전자검사에서 고려해야 할 점과 앞으로 나아가 할 방향을 제시하고자 하였다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Stark Z, Dolman L, Manolio TA, Ozenberger B, Hill SL, Caulfield MJ, et al. Integrating genomics into healthcare: a global responsibility. *Am J Hum Genet* 2019;104:13-20.
2. All of Us Research Program Genomics Investigators. Genomic data in the All of Us Research Program. *Nature* 2024;627:340-6.
3. Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, Cipriani V, et al. 100,000 genomes pilot on rare-disease diagnosis in health care - preliminary report. *N Engl J Med* 2021;385:1868-80.
4. Allyse MA, Robinson DH, Ferber MJ, Sharp RR. Direct-to-consumer testing 2.0: emerging models of direct-to-consumer genetic testing. *Mayo Clin Proc* 2018;93:113-20.
5. Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, Fisher E, Flatscher-Thoni M, Hartlev M, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet* 2018;9:117-32.
6. Milo Rasouly H, Aggarwal V, Bier L, Goldstein DB, Gharavi AG. Cases in precision medicine: genetic testing to predict future risk for disease in a healthy patient. *Ann Intern Med* 2021;174:540-7.
7. Park KS and Kim JW. Genetic counseling and related issues. In: Pastores GM, ed. *Neurogenetics for the practitioner*. 1st ed. London, United Kingdom: Academic Press, an imprint of Elsevier, 2024;51-63.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-24.
9. Kim SW, Kim B, Kim Y, Lee KA. Re-evaluation of a fibrillin-1 gene

- variant of uncertain significance using the ClinGen guidelines. *Ann Lab Med* 2024;44:271-8.
10. Park KS, Lee W, Seong MW, Kong SY, Lee KA, Ha JS, et al. A population-based analysis of BRCA1/2 genes and associated breast and ovarian cancer risk in Korean patients: a multicenter cohort study. *Cancers (Basel)* 2021;13:2192.
 11. Walsh N, Cooper A, Dockery A, O'Byrne JJ. Variant reclassification and clinical implications. *J Med Genet* 2024;61:207-11.
 12. Tam V, Patel N, Turcotte M, Bossé Y, Paré G, Meyre D. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Genet* 2019;20:467-84.
 13. Maxwell KN and Domchek SM. Toward application of polygenic risk scores to both enhance and deintensify breast cancer screening. *J Clin Oncol* 2024;42:1462-5.
 14. Cano-Gamez E and Trynka G. From GWAS to function: using functional genomics to identify the mechanisms underlying complex diseases. *Front Genet* 2020;11:424.
 15. Duncan L, Shen H, Gelaye B, Meijssen J, Ressler K, Feldman M, et al. Analysis of polygenic risk score usage and performance in diverse human populations. *Nat Commun* 2019;10:3328.
 16. Peterson RE, Kuchenbaecker K, Walters RK, Chen CY, Popejoy AB, Periyasamy S, et al. Genome-wide association studies in ancestrally diverse populations: opportunities, methods, pitfalls, and recommendations. *Cell* 2019;179:589-603.
 17. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet* 2019;51:584-91.
 18. Foo JN, Chew EGY, Chung SJ, Peng R, Blauwendraat C, Nalls MA, et al. Identification of risk loci for Parkinson disease in Asians and comparison of risk between Asians and Europeans: a genome-wide association study. *JAMA Neurol* 2020;77:746-54.
 19. Giannakopoulou O, Lin K, Meng X, Su MH, Kuo PH, Peterson RE, et al. The genetic architecture of depression in individuals of East Asian ancestry: a genome-wide association study. *JAMA Psychiatry* 2021;78:1258-69.
 20. Lu Y, Kweon SS, Tanikawa C, Jia WH, Xiang YB, Cai Q, et al. Large-scale genome-wide association study of East Asians identifies loci associated with risk for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2019;156:1455-66.
 21. Kim MS, Patel KP, Teng AK, Berens AJ, Lachance J. Genetic disease risks can be misestimated across global populations. *Genome Biol* 2018;19:179.
 22. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 2020;15:2759-72.
 23. Lewis CM and Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med* 2020;12:44.
 24. Sud A, Turnbull C, Houlston R. Will polygenic risk scores for cancer ever be clinically useful? *NPJ Precis Oncol* 2021;5:40.
 25. Uffelmann E, Posthuma D, Peyrot WJ. Genome-wide association studies of polygenic risk score-derived phenotypes may lead to inflated false positive rates. *Sci Rep* 2023;13:4219.
 26. Tandy-Connor S, Guiltinan J, Krempely K, LaDuca H, Reineke P, Gutierrez S, et al. False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. *Genet Med* 2018;20:1515-21.
 27. Mars N, Kerminen S, Tamlander M, Pirinen M, Jakkula E, Aaltonen K, et al. Comprehensive inherited risk estimation for risk-based breast cancer screening in women. *J Clin Oncol* 2024;42:1477-87.
 28. Mavaddat N, Michailidou K, Dennis J, Lush M, Fachal L, Lee A, et al. Polygenic risk scores for prediction of breast cancer and breast cancer subtypes. *Am J Hum Genet* 2019;104:21-34.
 29. Lee A, Mavaddat N, Wilcox AN, Cunningham AP, Carver T, Hartley S, et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet Med* 2019;21:1708-18.
 30. Miller DT, Lee K, Abul-Husn NS, Amendola LM, Brothers K, Chung WK, et al. ACMG SF v3.2 list for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing: a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2023;25:100866.
 31. Kim Y, Kim JM, Cho HW, Park HY, Park MH. Frequency of actionable secondary findings in 7472 Korean genomes derived from the National Project of Bio Big Data pilot study. *Hum Genet* 2023;142:1561-9.