(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017 년 8 월 10 일 (10.08.2017)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2017/135768 A1

(51) 국제특허분류:
G06F 19/18 (2011.01) *G06F 19/24* (2011.01)
G06F 19/22 (2011.01) *C12Q 1/68* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/001245

(22) 국제출원일: 2017 년 2 월 6 일 (06.02.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0015007 2016 년 2 월 5 일 (05.02.2016) KR

(71) 출원인: **사회복지법인 삼성생명공익재단 (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION)** [KR/KR]; 04348 서울시 용산구 이태원로 55 길 48, Seoul (KR).

(72) 발명자: **기창석 (KI, Chang Seok)**; 06351 서울시 강남구 일원로 81, Seoul (KR). **기강현 (KI, Kang Hyun)**; 13528 경기도 성남시 분당구 동판교로 123, 101 동 1803 호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS)**; 06292 서울시 강남구 언주로 30 길 13 대림아크로텔 12 층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

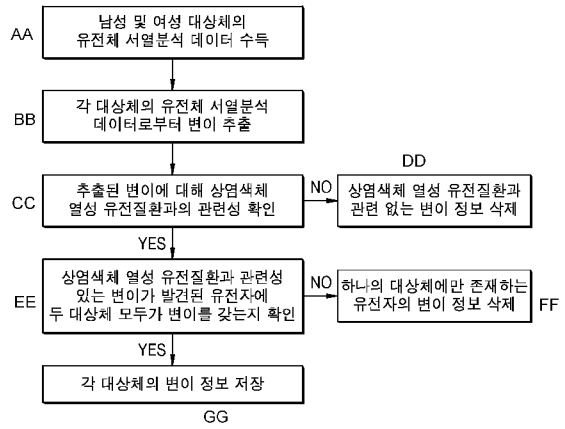
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

(54) **Title**: METHOD AND SYSTEM FOR PREDICTING RISK OF DEVELOPING GENETIC DISORDER IN PUTATIVE OFFSPRING

(54) **발명의 명칭** : 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법 및 시스템



AA ... Obtain genomic sequence analysis data of male and female subjects
BB ... Extract mutation from genomic sequence analysis data of each subject
CC ··· Confirm whether extracted mutation is associated with autisomal recessive genetic disorder
DD ··· Remove mutation information not associated with autisomal recessive genetic disorder
EE ... Confirm whether both subjects have mutation of gene from which mutation associated with autisomal recessive genetic disorder has been found
FF ··· Remove mutation information of gene existing in only one subject
GG ··· Store mutation information of each subject

(57) **Abstract**: A method and a system for predicting a risk of developing a genetic disorder in a putative offspring between a male subject and a female subject are provided. Since genetic information of a putative offspring not associated with a genetic disorder is removed from male and female genomic information and is not disclosed to anyone, a method and a system according to one aspect can protect privacy regarding personal genetic information and also can be utilized in the prevention or early diagnosis of a genetic disorder in a putative offspring.

(57) **요약서**: 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법 및 시스템이 제공된다. 일 양상에 따른 방법 및 시스템은 남성 및 여성의 유전체 정보에서 미래 자녀에 대한 유전질환과 관련되지 않은 유전 정보는 삭제되어 어느 누구에도 공개되지 않기 때문에, 개인의 유전정보에 대한 프라이버시를 보호할 수 있으면서 미래 자녀의 유전질환을 예방하거나 또는 조기 진단하는데 활용할 수 있다.

WO 2017/135768 A1

명세서

발명의 명칭: 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법 및 시스템

기술분야

[1] 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법 및 시스템에 관한 것이다. 또한 상기 방법을 실현시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체에 관한 것이다.

배경기술

[2] 인간게놈프로젝트에 의해 인간 유전자의 염기서열이 모두 밝혀진 것을 계기로 하여 인간 유전체 연구는 커다란 전기를 맞이하였다. 기술의 진보에 의해 전체 유전서열을 읽어내는 속도는 빨라졌으며, 그 비용 또한 일반 사람들이 접할 수 있을 정도로 감소하였다. 이에 따라 유전자 검사를 통해 본인 또는 가족에게 발병 가능한 질환 종류 및 특정질환의 발병 위험도를 예측하는 등, 유전상담에 관심을 쏟고 있는 개인이 늘어나고 있다. 특히 자녀를 계획하고 있는 남녀는 자신들의 유전체 분석에 의해 미래 자녀가 유전질환을 가질 수 있는 위험성을 예측해 볼 수 있다. 특히 열성 유전질환의 경우 대부분 보인자 부모로 인해 발생하며, 암과 같은 우성 유전질환은 후천적으로 증상이 발현되고 조기 치료시 완치될 수 있기 때문에, 유전질환은 그 위험성을 미리 확인하고 조기에 진단 및 예방하는 것이 중요하다. 따라서, 자녀를 계획 중인 남녀는 미래 자녀에 대해 유전질환의 발병 가능성 및 위험도를 예측하여 보다 적극적인 대비를 할 수 있도록 하는 것이 바람직하다.

[3] 그러나 기존의 질병 예측성 유전자 검사 방법의 경우, 자녀의 유전질환과 관련이 없는 부모의 특정 유전자의 존재, 또는 돌연변이 정보가 모두 공개되게 된다. 이는 개인의 프라이버시의 보호 및 사회적 차별 등에서 문제가 될 수 있다. 더욱이 특정 유전질환은 부모 양쪽 모두의 유전적 소인에 의존하기 때문에, 어느 한쪽 부모가 이러한 유전질환의 보인자로서 특정 유전자 변이를 가지고 있더라도 해당 유전질환은 후손들에서 발병하지 않을 수도 있음에도 불구하고, 유전체 분석을 통해 유전자 변이를 가진 보인자라는 사실이 알려지는 것만으로도 본인 및 상대방이 예민하게 반응할 수 있으며, 이미 그러한 사실이 알려진 순간부터 당사자는 사회적 차별의 대상이 될 수 있다. 이처럼 본인은 물론 미래 자녀에게도 유전질환을 일으키지 않는 실질적으로 무의미한 유전정보라 하더라도 한번 알려진 정보를 주워담기는 불가능에 가까우며, 섣부른 정보공개는 오히려 해가 될 수 있기 때문에, 유전자 검사는 신중하게 접근하여야 한다. 따라서 유전정보와 연관된 개인의 프라이버시는 철저하게 보호하면서 미래 자녀에게 유전질환이 나타날 위험성을 예측할 수 있는 검사 방법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[4] 자녀 계획이 있는 남성 대상체 및 여성 대상체에서 미래 자녀의 유전질환의 발병과 관련 없는 유전자 변이 정보는 공개하지 않고 추정 자손의 유전질환 발병 위험성이 있는 유전 정보만을 공개하는, 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법 및 시스템을 제공하는데 있다.

과제 해결 수단

[5] 일 양상은 (a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; (b) 상기 두 대상체 중 임의로 선택된 한 대상체의 유전체 서열분석 데이터와 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 한일 양상은 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계; 상기 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 상기 변이가 발견된 유전자에 상기 두 대상체 모두 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는지 확인하는 단계; 및 상기 유전자에 두 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는 경우, 해당 유전자에 대한 각 대상체의 변이 정보를 저장하는 단계를 포함하는, 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법을 제공한다.

[6] 본 발명의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법은 남녀 사이의 미래 자녀의 유전질환 발병 예측에 필요한 정보를 제공하기 위한 것으로, '추정 자손의 유전질환 발병 예측에 필요한 정보를 제공하는 방법' 또는 '추정 자손의 유전질환 예방 방법'으로도 표현될 수 있다. 용어, "예측"이란 미래 자손에게서 유전질환이 발병할 가능성이 있는지 여부, 또는 유전질환이 발병될 가능성이 상대적으로 높은지 여부를 판별하는 것을 말한다. 상기 방법은 결혼 전 예비 커플 또는 자녀 계획 중인 커플에서 개인 유전정보는 보호하면서, 유전질환 환자의 발생을 방지하거나, 또는 자녀의 유전질환을 조기에 진단하기 위해 사용될 수 있다.

[7] 용어, "대상체"는 포유동물로서 분류된 모든 동물들을 지칭하고, 예를 들면, 인간, 비-인간 영장류, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 또는 설치류를 포함할 수 있다. 구체적으로, 대상체는 임의의 연령 또는 인종의 인간일 수 있다.

[8] 상기 일 양상에 따른 남성 대상체와 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법은 하나 이상의 프로세서가 수행할 수 있다. 용어 "프로세서"는 실험자에 의해 수행된 대상체의 유전체 서열분석 데이터와 관련된 다수의 변이 정보를 처리하는 장치로서, 실험자에 의해 데이터베이스에 입력된 다수의 변이 정보를 일정 기준에 의거하여 분류 또는 삭제할 수 있다. 상기

프로세서는 예를 들면 컴퓨터 프로세서일 수 있다. 상기 방법이 컴퓨터 프로세서에 의해 수행될 경우, 상기 방법은 '남성 대상체와 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성 예측의 컴퓨터-실행(computer-implemented) 확인 방법(identification method)'으로도 표현될 수 있다.

[9] 상기 일 양상에 따른 방법에서 상기 유전질환은 상염색체 열성 유전질환일 수 있다. 상기 상염색체 열성 유전질환은, 예를 들면 윌슨병(Wilson disease), 제1형 당원축적병(Glycogen Storage Disease I), 페닐케톤뇨증(Phenylketonuria), 지틀만증후군(Gitelman syndrome), 낭성섬유증(Cystic Fibrosis), 상염색체 열성유전 선천성 난청(Autosomal Recessive Congenital Hearing Impairment), 선천녹내장(Primary Congenital Glaucoma), 모세혈관확장 운동실조(Ataxia Telangiectasia), 또는 선천성 갑상선 기능저하증(Congenital Hypothyrodism) 등을 포함할 수 있다.

[10] 상기 방법은 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계를 포함한다. 상기 유전체 서열분석 데이터는 엑솜 서열 (exome sequence) 데이터, 전장 유전체 서열 (whole genome sequence) 데이터, 또는 질환과 관련된 것으로 알려진 유전자의 서열 데이터일 수 있다. 용어 "엑솜"은 DNA 염기서열 중 단백질의 구성정보를 담고 있는 모든 부분을 지칭하는 것으로, 유전자와 유전자 사이 지역(intergenic region) 및 인트론을 제외한 모든 게놈상의 부분을 의미할 수 있다. 용어 "전장 유전체"란 총 유전체라고도 하며, 한 종의 유전정보를 저장하는 DNA 염기들의 전체를 의미한다.

[11] 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터는 프로세서에 저장된 데이터베이스로부터 검색될 수 있다. 상기 데이터 베이스는 복수의 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 저장할 수 있다. 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터의 수득은 실험적으로 획득할 수 있다. 구체적으로 상기 대상체의 유전체 서열분석 데이터는 각 대상체로부터 유래한 생물학적 시료로부터 핵산을 추출한 후 시퀀싱을 수행함으로써 수득될 수 있다. 용어 "생물학적 시료"는 체외로 분리된 동물의 생체 시료로서, 혈액, 혈장, 혈청, 뇨, 세포, 모발 또는 조직 시료를 의미한다. 구체적으로 상기 생물학적 시료는 대상체로부터 채취한 혈액일 수 있다. 상기 시퀀싱은 구체적으로 차세대 염기서열분석법 (next generation sequencing: NGS)에 의한 것일 수 있다.

[12] 상기 방법은 수득된 두 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계를 포함한다. 용어 "변이 추출"이란 대상체 유전자의 엑손을 구성하는 뉴클레오티드의 서열에서 뉴클레오티드의 치환, 부가 또는 결실 등에 관한 정보를 식별, 및/또는 판별하는 것을 의미한다. 이러한 뉴클레오티드의 치환, 부가, 또는 결실은 여러 가지 원인에 의해 발생할 수 있으며, 예를 들면 염색체의 돌연변이, 절단, 결실, 중복, 역위 및/또는 전좌를 포함하는 구조적 차이에 의한 것일 수 있다. 상기 변이 추출은 유전체 서열분석 데이터를 표준 염기서열과 맵핑(mapping)하는 것을 통해 수행될 수 있다. 상기 유전체 서열분석

데이터와 표준 염기서열과의 맵핑은 유전체 염기서열을 표준 염기서열과 비교하는 작업을 의미한다. 용어 "표준 염기 서열(reference neucleotide sequence)"은 변이 확인을 위해 참조가 되는, 변이를 포함하지 않는 유전체 서열을 의미할 수 있다. 예를 들면 표준 염기서열로서 미국 국립보건원 산하 생물공학정보연구소(NCBI)의 데이터베이스에 게시된 인간 유전자 염기 서열, 구체적으로, NCBI37.1 또는 UCSC hg19(GRCh37)를 이용할 수 있다. 상기 유전체 DNA의 염기서열과 표준 염기서열 간의 비교는 공지된 다양한 서열 비교 분석 프로그램, 예를 들면 Maq, Bowtie, SOAP, 및 GSNAP 등을 이용하여 수행할 수 있다.

[13] 상기 맵핑을 통해 대상체와 표준 염기 서열과의 차이를 알아낸 다음 신뢰할 수 있는 변이 정보를 추출한 후, 추출된 변이 정보를 기존 데이터베이스와 비교하여 새로운 변이인지 및 아미노산 변화 또는 단백질 구조에 영향을 주는지 등을 예측하는 주석달기(annotation)를 수행할 수 있다. 이 경우 모든 리드에 대해 변이 정보 추출 수행 및 주석달기한 후 다음 단계를 진행할 수도 있고, 또는 하나의 리드에 대해 변이 정보 추출 및 주석달기한 후, 다음 단계를 진행하는 과정을 반복할 수도 있다. 변이 추출을 위해 사용될 수 있는 데이터 베이스로서 예를 들면 Exome Aggregation Consortium (http://exac.broadinstitute.org/), Exome Variant Server (http://evs.gs.washington.edu/EVS) 1000 Genome Project (http://browser.1000genomes.org), dbSNP (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp), 또는 dbVar (http://ncbi.nlm.nih.gov/dbvar) 등을 이용할 수 있다.

[14] 상기 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법은 상기 각 대상체로부터 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계를 포함한다. 상기 각 대상체로부터 추출된 변이는 하나 또는 그 이상일 수 있다. 상기 각 대상체로부터 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인은, 구체적으로 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계; 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 다형성에 해당하지 않을 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 각 대상체로부터 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 연관된 것인지를 판단하기 위해, 예를 들면 ClinVar (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar), OMIM (http://www.omim.org), Human Gene Mutation Database (http://www.hgmd.org), 또는 Leiden Open Variation Database (http://www.lovd.nl) 등을 이용할 수 있다.

[15] 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계는 해당 변이가 상염색체 열성 유전질환의 원인이 되는 유전자에서 발견된 것인지를 판단하는 것을 의미한다. 상염색체 열성 유전질환은 약 1,139개 이상이 알려져 있다. 상기 확인의 기준이 되는 상염색체 열성 유전질환의 원인 유전자는

알려진 모든 상염색체 열성 유전질환의 원인 유전자들을 포함하거나, 또는 이 중에서 중증 질환을 일으키는 것으로 알려진 유전자 또는 검사 대상자의 민족이나 인종에 따라 흔한 열성 유전질환 관련 유전자만을 포함할 수 있다 (PMID: 21228398, 26354092, 26334176, 22170460). 해당 변이가 상염색체 열성 유전질환의 원인 유전자에 존재하는지 확인하기 위해 관련 데이터 베이스 또는 관련 문헌, 예를 들면 OMIM, Sci Tranl Med 2011;3:65ra4 (PMID: 21228398) 또는 PLoS Curr 2012; e4f9877ab8ffa9 (PMID: 22872815) 등을 이용할 수 있다.

[16] 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계는 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것으로 확인된 경우에 수행될 수 있다. 용어 "다형성(polymorphism)"은 어느 집단에 있어 전체 게놈에 있는 염기가 염색체마다 다른 경우가 존재하는데, 이러한 유전체 상에 존재하는 염기서열의 개인 간 차이를 의미한다. 다형성은 질환과 관계없이 인간의 형질의 차이를 일으킬 수 있거나, 또는 질환의 원인이 될 수 있다. 다형성을 판단하는 기준은 polymorphism database (dbSNP), Exome Aggregation Server (ExAC), 및/또는 Korean Reference Genome Database (KRGDB) 등을 이용할 수 있다.

[17] 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성(pathogenic)에 해당하는지를 확인하는 단계는 상기 변이가 다형성에 해당하지 않을 경우에 수행된다. 상기 변이가 알려진 돌연변이에 해당하는지 여부를 확인하기 위해서 Human Gene Mutation Database (HGVS), ClinVar 및/또는 각 질환별, 유전자별 돌연변이 데이터베이스 등을 이용할 수 있다. 또한 상기 변이가 병인성에 해당하는지 여부를 확인하는 방법은 미국의 American College of Medical Genetics (ACMG)와 Association for Molecular Pathology (AMP)에서 발표한 'Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants' 등을 참고할 수 있다 (PMID 25741868).

[18] 상기 각 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지를 확인한 결과, 각 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이에 대한 정보는 삭제된다. 즉 상염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 각 대상체의 변이 정보는 삭제된다. 상기 '삭제'는 한 대상체 갖는 변이와 관련된 모든 정보가 폐기 및/또는 제거되어 대상체, 검사자, 및 분석자 등을 포함한 어느 누구에게도 전혀 공개되지 않는 것을 의미한다. 구체적으로 상기 각 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하지 않거나, 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하거나, 또는 알려진 돌연변이가 아니고 병인성에 해당하지 않는 경우, 해당 변이에 대한 정보는 삭제된다. 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 변이 정보가 삭제됨으로써, 어느 누구에게도 이러한 변이 정보가 공개되지 않으므로, 각 대상체의 프라이버시를 보호할 수 있다.

[19] 상기 방법은 각 대상체의 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과의 관련성을 확인한 결과, 상기 각 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우 상기 두 대상체 모두 상기 변이가 발견된 유전자에 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는지 확인하는 단계를 수행한다. 상기 두 대상체

모두가 갖는 상염색체 열성 유전질환 관련 변이는 서로 동일하거나, 또는 상이할 수 있다. 상기 확인 단계는 예를 들면 상염색체 열성 유전질환과의 관련성이 있어 삭제되지 않은 변이가 위치한 각 대상체의 유전자를 서로 대조하여 동일한 유전자 여부를 판별함으로써 수행될 수 있다.

[20] 상기 방법은 상기 변이가 발견된 유전자에 남성 대상체 및 여성 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는 경우 해당 유전자에서 발견된 상기 각 대상체의 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이에 대한 정보를 저장하는 단계를 포함한다. 예를 들면 상염색체 열성 유전질환과의 관련된 변이가 위치한 각 대상체의 유전자를 서로 대조하여 동일한 유전자를 발견한 경우, 동일 유전자에 존재하는 두 대상체의 각 변이 정보를 저장할 수 있다. 상기 변이 정보는 예를 들면 변이의 종류, 변이의 위치, 변이가 존재하는 유전자 정보, 또는 변이가 원인이 되는 유전질환에 관한 정보 등을 포함할 수 있다. 상기 방법은 상기 변이가 발견된 유전자에 상기 두 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖지 않는 경우 해당 변이에 대한 정보는 삭제된다. 즉 하나의 대상체에만 존재하는 상염색체 열성 유전질환 관련 변이 유전자의 해당 변이 정보는 삭제될 수 있다.

[21] 상기 방법은 상기 저장된 변이 정보의 유효성을 검증하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 검증 단계는 상기 변이가 발견된 유전자에 상기 두 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는 것으로 판단된 후 수행될 수 있다. 예를 들면 상기 검증 단계는 각 대상체의 변이에 대한 정보를 저장하기 전 또는 저장한 후 수행될 수 있다. 상기 검증 단계가 각 대상체의 변이 정보를 저장하기 전에 수행될 경우 검증 단계에서 유효한 것으로 판정된 변이 정보만을 저장하고, 유효하지 않은 변이 정보는 삭제된다. 상기 검증 단계가 각 대상체의 변이 정보를 저장 이후 수행될 경우, 검증 단계에서 유효하지 않은 것으로 판정된 변이 정보는 삭제된다. 상기 검증은 변이 정보가 저장된 유전자의 염기 서열분석 결과의 검증을 위한 것일 수 있다. 상기 변이 정보가 저장된 유전자의 염기 서열분석 결과의 검증은 예를 들면 중합효소 연쇄 반응, 마이크로어레이 분석 또는 Sanger 시퀀싱 방법에 의해 상기 발견된 변이가 동일하게 발견되는지 확인하는 것일 수 있다. 또한 상기 검증은 병인성을 판단하기 위하여 바이오인포메틱 분석을 수행하는 것일 수 있으며, 돌연변이/다형성 데이터베이스 등을 재확인함으로써 수행하는 것일 수 있다. 검증 결과, 상기 저장된 변이 정보가 유효하지 않는 경우, 저장된 변이 정보는 삭제된다.

[22] 또한 상기 방법은 변이 정보 저장 단계 전에 변이 정보의 유효성을 검증하는 단계를 수행할 수 있다. 즉 상기 변이가 발견된 유전자에 남성 대상체 및 여성 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는 경우 남성 대상체 및 여성 대상체의 해당 유전자의 각 변이에 대해 유전자의 염기 서열분석 결과의 검증을 수행할 수 있다. 검증은 상기한 바와 같다. 검증 결과, 각 대상체의 변이에 대한 염기 서열분석 결과가 모두 유효한 경우에, 그 변이에 관한 정보는

저장되고, 유효하지 않는 경우에 그 변이에 관한 정보는 삭제된다.

[23] 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 기반으로 추정 자손의 저장된 변이 정보와 연관된 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 동일한 유전자에서 커플 두 사람이 각각 하나씩의 알려진 돌연변이 또는 병인성 변이를 갖는 것이 확인되었을 경우, 이들의 추정자손은 해당 변이에 관한 상염색체 열성 유전질환을 25%의 확률로 가질 수 있으므로, 상기 확률을 위험도로 나타낸 것일 수 있다. 또한 상기 위험도는 상기 확률을 일정 기준 및 여러 요인을 반영하여 점수화한 것일 수 있다. 예를 들면 상기 위험도는 유전질환의 발생확률에 돌연변이를 가질 경우의 질환이 나타날 확률, 인종, 성별, 식습관, 및/또는 생활 방식 등의 요인을 반영하여 점수화한 것일 수 있다.

[24] 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 디스플레이하는 단계를 더 포함할 수 있다. 일 구체예에서 상기 디스플레이하는 단계는 저장된 변이정보가 존재하는 경우 그 저장된 변이 정보를 디스플레이하고, 저장된 변이정보가 존재하지 않는 경우 예를 들면, '상염색체 열성 유전질환의 발병 위험성이 없음' 또는 'not detected' 등으로 디스플레이될 수 있다. 상기 저장된 변이 정보를 디스플레이하는 단계는 구체적으로 총 저장된 변이와 연관된 유전질환 유무 및 이의 발병 위험도로서 나타낼 수 있다. 위험도로서 나타낼 경우, 예를 들면 저장된 변이와 연관된 질환에 대한 '양성' 표시 및 이와 함께 위험도 산출단계에서 산출된 위험도 점수가 표시될 수 있다.

[25] 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 포함한 보고서를 개체에게 제공하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 보고서는 산출된 추정 자손의 유전질환의 발병 위험도를 포함할 수 있다. 상기 보고서는 대상체의 선택에 따라 변이에 관한 정보 (예를 들면, 변이의 위치, 구체적인 변이의 특징, 및 변이와 발견된 유전자 명칭 등) 및 유전질환 발병 위험도를 포함할 수 있다. 상기 보고서는 프린트되거나, 컴퓨터상에 저장되거나, 온라인 상에서 보이거나, 또는 앱상에서 보일 수 있다. 상기 보고서는 컴퓨터, 인터넷 웹사이트, 전화, 또는 정보에 유사하게 접속가능하게 하는 다른 수단을 이용해 개체가 용이하게 접근할 수 있는 정보 공급처, 온라인 포탈을 통해 접근 가능할 수 있다. 온라인 포탈의 경우 보안 온라인 포탈 또는 웹사이트일 수 있다.

[26]

[27] 이하 상기 일 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법과 하기의 다른 양상에 따른 방법, 매체 및 시스템 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 기재를 생략한다. 또한 하기의 다른 양상에 따른 방법, 매체 및 시스템에 언급된 용어 및 요소 중 청구된 조성물에 대한 설명에서 언급된 것과 같은 것은, 상이하 상기 일 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법과 하기의 다른 양상에 따른 방법, 매체 및 시스템 사이에 공통된 내용은 본 명세서의 과도한 복잡성을 피하기 위하여, 그 중복된 기재를 생략한다. 또한 하기의 다른 양상에 따른 방법,

매체 및 시스템에 언급된 용어 및 요소에 대한 설명에서 언급된 것과 같은 것은, 상기 일 양상에 따른 방법에 대한 설명에서 언급된 바와 같은 것으로 이해된다.

[28]

[29] 다른 양상은 a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; b) 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계; c) 상기 추출된 변이 중 한 대상체에서 발견된 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; d) 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 다른 대상체가 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 갖는지 확인하는 단계; e) 상기 다른 대상체가 상기 해당 유전자에 변이를 가지는 경우, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및 f) 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 해당 유전자에 대한 각 대상체의 변이 정보를 저장하는 단계를 포함하는, 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법을 제공한다.

[30] 상기 방법에서 추정 자손의 유전질환은 상염색체 열성 유전질환일 수 있다. 상기 상염색체 열성 유전질환은 상기한 바와 같다.

[31] 상기 방법에서 a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; 및 b) 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계는 각각 상기한 바와 같다.

[32] 상기 방법은 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출한 후, 두 대상체 중 임의로 선택된 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계를 포함한다. 상기 한 대상체에서 발견된 변이는 하나 또는 그 이상일 수 있다. 상기 임의로 선택되는 대상체는 남성 대상체 또는 여성 대상체일 수 있고, 구체적으로는 여성 대상체일 수 있다. 상기 한 대상체에서 발견된 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지의 확인은 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계; 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 각 단계는 상기한 바와 같다.

[33] 상기 확인 단계에서 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 해당 변이에 대한 정보는 삭제된다. 즉, 상염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 한 대상체에서 발견된 변이에 대한 정보는 삭제된다. 구체적으로, 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하지 않거나, 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하거나, 또는 알려진 돌연변이가 아니고 병인성에 해당하지 않는 경우 해당

변이 정보는 삭제된다.

[34] 상기 방법은 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우 다른 대상체가 상기 한 대상체에서 발견된 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 갖는지 확인하는 단계를 수행할 수 있다. 상기 다른 대상체가 갖는 변이는 한 대상체에서 발견된 변이와 동일한 변이이거나 또는 다른 변이일 수 있다. 상기 다른 대상체가 해당 유전자에서 변이를 갖는지의 확인은 예를 들면 상기 변이 추출 단계에서 추출된 다른 대상체의 변이가 존재하는 유전자가 상기 한 대상체의 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이의 유전자와 동일한지 여부의 판단을 통해 수행될 수 있다. 또는 다른 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 유전체 서열 리드를 표준 염기 서열에 맵핑한 후 상기 한 대상체에서 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이가 발견된 해당 유전자에 맵핑된 리드에 대하여 변이 정보 추출 및/또는 주석달기를 통해 수행될 수 있다. 다른 대상체가 한 대상체에서 발견된 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 가지고 있지 않을 경우, 상기 한 대상체에서 발견된 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이에 대한 정보는 삭제된다.

[35] 상기 방법은 다른 대상체가 한 대상체에서 발견된 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 가지고 있을 경우, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계를 수행한다. 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 방법은 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하거나, 또는 알려진 돌연변이가 아니고 병인성에 해당하지 않는 경우, 해당 변이 정보를 삭제한다. 여기서 해당 변이 정보는 상기 한 대상체의 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이 정보 및/또는 다른 대상체가 갖는 변이 정보일 수 있다.

[36] 상기 방법에서 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성 변이에 해당하는 경우 해당 유전자에 존재하는 각 대상체의 변이에 대한 정보를 저장하는 단계를 포함한다.

[37] 상기 방법은 한 대상체로부터 추출된 모든 변이에 대해 c) 내지 f) 단계의 각각의 단계가 완성된 후 다음 단계로 넘어가는 방식, 또는 한 대상체로부터 추출된 변이에서 임의의 변이를 선택하여 각 변이마다 순차적으로 c) 내지 f) 단계가 수행되는 방식에 의할 수 있다. 상기 임의의 변이를 선택하여 각 변이마다 순차적으로 c) 내지 f) 단계가 수행되는 방식은 임의의 선택된 변이에 대해 c) 내지 f) 단계가 완료되고, 이 후 다음으로 선택된 변이에 대해 c) 내지 f) 단계가 수행되어, 한 대상체로부터 추출된 모든 변이에 대해 c) 내지 f) 단계가

수행되어야 종료될 수 있다. 상기 임의의 변이를 선택하여 각 변이마다 순차적으로 c) 내지 f) 단계가 수행되는 방식에서 상기 임의로 선택된 한 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 상기 다른 대상체가 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 가지지 않는 경우, 또는 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 해당 변이 정보를 삭제하고, 다음 임의로 선택된 변이에 대해 바로 c) 내지 f) 단계가 수행될 수 있다.

[38] 일 실시예에서 상기 임의의 변이를 선택하여 각 변이마다 순차적으로 c) 내지 f) 단계가 수행되는 방식에 따른 방법은 (a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; (b) 상기 두 대상체의 유전체 서열분석 데이터와 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 두 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계; (c) 한 대상체의 변이 중 임의의 변이를 선택하는 단계; (d) 상기 임의의 변이(제1 변이)가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; (e) 상기 제1 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 다른 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 다른 대상체가 상기 제1 변이가 발견된 유전자에 제1 변이 또는 제1' 변이를 갖는지 확인하는 단계; (f) 상기 다른 대상체가 제1 변이가 발견된 유전자에 제1' 변이를 가질 경우, 상기 제 1' 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지 확인하는 단계; (g) 상기 제 1' 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는 경우, 상기 각 대상체의 제1 변이와 제1' 변이 정보를 저장하는 단계; 및 (h) 상기 (b) 단계에서 추출된 변이 정보 중 다음 임의의 변이(제2 변이)에 대해 상기 (c) 단계 내지 (f) 단계를 수행하는 단계를 포함할 수 있다.

[39] 상기 일 실시예에서 한 대상체의 변이 중 임의의 변이를 선택하는 단계를 포함할 수 있다. 상기 제1 변이는 추출된 변이들 중에서 가장 먼저 임의로 선택된 변이를 의미할 수 있다.

[40] 상기 일 실시예에서 상기 제1 변이가 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 다른 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 다른 대상체가 상기 제1 변이가 발견된 유전자에 제1 변이 또는 제1' 변이를 갖는지 확인하는 단계를 포함한다. 상기 제1' 변이는 제1 변이가 발견된 유전자에서 발견된 제1 변이 이외의 변이를 의미한다.

[41] 상기 일 실시예의 (e) 단계에서 확인 결과 다른 대상체가 제1 변이를 가질 경우, (f) 단계 및 (g) 단계 대신 바로 (g)' 상기 각 대상체의 제1 변이 정보를 저장하는 단계를 수행할 수 있다. 이후 (h) 단계는 동일하게 수행된다.

[42] 상기 일 실시예는 각 대상체의 제1 변이 정보 및/또는 제1' 변이 정보를 저장하는 단계 이후, 상기 한 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 추출된 변이 정보 중 제2 변이에 대해 제1 변이에 대한 각 해당 단계를 동일하게 수행할 수 있다. 상기 제2 변이는 제1 변이를 제외한 나머지 상기 추출된 변이 중에서 임의로 선택된 변이일 수 있다. 또한 상기 제2 변이에 대한 각 해당 단계의 수행이 완료되면 나머지 변이 중 임의로 선택된 제3 변이에 대해 각 해당 단계를

동일하게 수행할 수 있으며, 최종적으로 상기 한 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 추출된 모든 변이에 대해 순차적으로 각 해당 단계를 수행할 수 있다.

[43] 상기 다른 양상에 따른 방법은 상기 저장된 변이 정보가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 검증 단계는 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 알려진 돌연변이 또는 변인성 변이에 해당하는 것으로 판단된 후 수행될 수 있다. 예를 들면 상기 검증 단계는 각 대상체의 변이에 대한 정보를 저장하기 전 또는 저장한 후 수행될 수 있다. 상기 검증 단계가 각 대상체의 변이 정보를 저장하기 전에 수행될 경우 검증 단계에서 유효한 것으로 판정된 변이 정보만을 저장하고, 유효하지 않은 변이 정보는 삭제된다. 상기 검증 단계가 각 대상체의 변이 정보를 저장 이후 수행될 경우, 검증 단계에서 유효하지 않은 것으로 판정된 변이 정보는 삭제된다.

[44] 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 기반으로 추정 자손의 저장된 변이 정보와 연관된 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[45] 또한 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 디스플레이하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[46] 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 포함한 보고서를 개체에게 제공하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[47] 상기 검증 단계, 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계, 디스플레이하는 단계, 및 보고서를 개체에게 제공하는 단계는 각각 상기한 바와 같다.

[48]

[49] 다른 양상은 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 수득된 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계; 상기 추출된 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우 해당 변이 정보를 저장하고, 상기 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 단계를 포함하는 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법을 제공한다.

[50] 상기 다른 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법에서 상기 유전질환은 성염색체 열성 유전질환일 수 있다. 상기 성염색체 열성 유전질환은 예를 들면, 듀센근이영양증(Duchenne Muscular Dystrophy), 헌터증후군(Hunter Syndrome), 혈우병(Hemophilia), 부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy), 및 멘케스병(Menkes Disease) 등을 포함한다.

[51] 상기 방법은 추정자손의 성염색체 열성 유전질환 발병 위험성을 예측하기 위해, 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터 변이 정보를 추출한다. 상기 방법에서 서열분석 데이터를 수득하는 단계, 상기 변이 정보를 추출하는 단계는 상기한 바와 같다.

[52] 상기 방법에서, 상기 추출된 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지

확인하는 단계를 포함한다. 상기 확인은 상기 변이가 성염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계; 상기 변이가 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다.

[53] 상기 방법은 확인 결과, 상기 추출된 변이가 성염색체 열성유전질환과 관련된 것인 경우 상기 변이에 대한 정보를 저장하고, 상기 변이가 성염색체 열성유전질환과 관련되지 않은 경우, 해당 변이 정보를 삭제하는 단계를 포함한다. 즉 성염색체 열성 유전질환과 관련성이 없는 여성 대상체의 추출된 변이에 대한 정보는 삭제될 수 있다.

[54] 또한 상기 방법은 변이 정보가 저장된 경우 여성 대상체에서 상기 변이 정보가 저장된 유전자의 엄기 서열분석 결과가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함할 수 있다. 또한 상기 방법은 확인 결과, 상기 변이가 성염색체 열성유전질환과 관련된 것인 경우 상기 변이 정보를 저장하기 전에 상기 변이 정보와 연관된 유전자의 엄기 서열분석 결과가 유효한지 검증하는 단계를 수행할 수 있다. 검증 결과, 상기 변이 정보와 연관된 유전자의 엄기 서열분석 결과가 유효할 경우 상기 변이 정보는 저장되고, 유효하지 않을 경우 상기 변이 정보는 삭제된다.

[55] 일 실시예에서 상기 다른 양상에 따른 방법은 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법으로서, (a) 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; (b) 수득된 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 표준 엄기서열과의 맵핑을 통해 변이 정보를 추출하는 단계; (c) 상기 추출된 변이 정보 중 제1 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; (d) 상기 제1 변이가 성염색체 열성유전질환과 관련된 것인 경우, 상기 제1 변이 정보를 저장하고, 상기 제1 변이가 성염색체 열성유전질환과 관련되지 않은 경우, 상기 제1 변이 정보를 삭제하는 단계; 및 (e) 상기 (b) 단계에서 추출된 변이 정보 중 제2 변이에 대해 상기 (c) 단계 내지 (d) 단계를 수행하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시예에서 상기 제1 변이가 저장 또는 삭제된 후 제2 변이에 대해 제1 변이에 대해 수행하였던 해당 단계를 동일하게 수행할 수 있고, 최종적으로 발견된 모든 변이에 대해 각 해당 단계를 동일하게 수행될 수 있다.

[56] 또한 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 기반으로 추정 자손의 저장된 변이 정보와 연관된 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 여성 대상체가 하나의 알려진 돌연변이 또는 병인성 변이를 갖는 것이 확인되었을 경우, 남성 추정자손은 해당 변이에 관한 성염색체 열성 유전질환을 50%의 확률로 가질 수 있으므로, 상기 위험도는 일정 기준에 의해 상기 확률을 점수화한 것일 수 있다.

[57] 또한 상기 방법은 총 저장된 변이정보 결과를 디스플레이하는 단계를 더

포함할 수 있다. 또한 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 포함한 보고서를 개체에게 제공하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계, 디스플레이하는 단계, 및 보고서를 개체에게 제공하는 단계는 각각 상기한 바와 같다.

[58]

[59] 다른 양상은 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계; 상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인 경우 해당 변이 정보를 저장하고, 상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 단계를 포함하는 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법을 제공한다.

[60] 상기 다른 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법에서 상기 유전질환은 우성 유전질환일 수 있다. 구체적으로 상기 유전질환은 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환일 수 있다. 상기 예방 가능하거나 치료 가능한 상염색체 우성 유전질환은 각 국가별로 허용된 질환을 포함할 수 있고, 검사 대상자의 민족이나 인종에 따라 흔한 우성 유전질환 관련 유전자를 포함할 수도 있으므로, 유전자 리스트를 작성하여 적용할 수 있다. 상기 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환은 예를 들면, 유전성 유방난소암(Hereditary Breast and Ovarian Cancer), 유전성 대장직장암(Hereditary Colorectal Cancer), 가족성 선종성 용종증(Familial Adenomatous Polyposis), 또는 로마노-워드 증후군(Romano-Ward Syndrome) 등 (PMID: 23788249)을 포함한다. 일 구체예에서 상기 방법은 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환에 대한 발병 위험도만 공개되므로, 치료법이 없는 질환의 공개로 인한 윤리적 문제를 해결할 수 있으며, 발병 전에 예방, 조기 진단, 치료 및 관리에 도움을 주어 질환의 이환율과 사망률을 감소시킬 수 있다.

[61] 상기 방법은 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터 각각으로부터 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 변이 정보를 추출하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 남성 대상체 및 여성 대상체 모두로부터 변이 정보를 추출하는 것이 바람직하다.

[62] 상기 방법은 상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계를 포함한다. 상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는 상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환의 원인 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계; 상기 변이가 우성 유전질환 원인 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하지 않을 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이

또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함할 수 있다.

[63] 상기 확인 결과, 상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인 경우, 상기 변이에 대한 정보를 저장하고, 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 상기 변이에 대한 정보를 삭제하는 단계를 포함한다. 이 때 다형성을 판단하는 기준은 polymorphism database인 dbSNP를 비롯하여 Exome Aggregation Server (ExAC), Korean Reference Genome Database (KRGDB) 등을 이용할 수 있다. 이러한 데이터베이스 등을 이용하여 상기 추출된 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성이 아닌 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이인지 체크하고, 상기 추출된 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는 경우, 해당 변이 정보는 삭제된다. 상기 돌연변이가 알려진 것인지 여부를 체크할 때는 Human Gene Mutation Database (HGVS), ClinVar 및 각 질환별, 유전자별 mutation database 등을 이용할 수 있다. 만약 상기 변이가 알려진 돌연변이 아닐 경우, 병인성 변이 또는 VUS에 해당하는지 확인하고, 알려진 변이일 경우에는 해당 변이에 대한 정보를 저장한다. 상기 변이가 병인성 변이 또는 VUS에 해당 여부를 판정하는 방법은 미국의 American College of Medical Genetics (ACMG)와 Association for Molecular Pathology (AMP)에서 발표한 'Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants' 등을 참고할 수 있다 (PMID 25741868). 상기 변이가 병인성 변이 또는 VUS로 판단될 경우, 해당 변이에 대한 정보를 저장한다.

[64] 일 실시예에서 상기 다른 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법은 (a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계; (b) 상기 두 대상체의 유전체 서열분석 데이터 각각으로부터 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 변이 정보를 추출하는 단계; (c) 상기 추출된 변이 중 제1 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및 (d) 상기 제1 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인 경우, 상기 제1 변이에 대한 정보를 저장하고, 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 상기 제1 변이에 대한 정보를 폐기하는 단계를 포함할 수 있다. 일 실시예에서 제1 변이에 대한 정보 저장 또는 삭제 후 제2 변이에 대해 제1 변이에 대해 수행하였던 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환 확인 단계가 동일하게 수행될 수 있다

[65] 또한 상기 방법은 저장된 변이 정보를 갖는 대상체에서 저장된 변이 결과가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함할 수 있다. 또한 상기 방법은 변이 정보 저장 전에 대상체의 저장하고자 하는 변이 정보 결과가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함할 수 있다. 예를 들면 제1 변이 정보 결과가 유효할 경우 제1 변이 정보가 저장되고, 제1 변이 정보 결과가 유효하지 않을 경우, 제1 변이 정보가 저장되지 않고, 다음 제2 변이에 대해 각 해당 단계가 수행될 수 있다.

[66] 또한 상기 방법은 저장된 변이정보를 디스플레이하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[67] 또한 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 기반으로 추정 자손의 저장된 변이 정보와 연관된 우성 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계를 더 포함할 수 있다. 또한 상기 방법은 총 저장된 변이 정보를 포함한 보고서를 개체에게 제공하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 단계, 디스플레이하는 단계, 및 보고서를 개체에게 제공하는 단계는 각각 상기한 바와 같다.

[68] 또한 상기 방법은 대상체에게 결과를 설명하고 위험도가 확인된 우성 유전질환의 예방 방법과 치료 방법을 포함한 유전상담을 수행하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[69]

[70] 상기 일 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법과 다른 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법은 서로 별개로 수행되거나 또는 각 단계가 서로 결합하여 수행될 수 있다. 예를 들면 일 양상에 따른 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법에서 한 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 정보 추출 단계 이후, 추출된 변이 정보 중 임의의 변이를 선택하여, 이를 각각 상염색체 열성 유전질환, 성염색체 열성 유전질환, 또는 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환과 관련있는지 확인하는 단계를 진행할 수 있다. 이후 과정은 각 방법에 따른 단계를 수행할 수 있다.

[71]

[72] 다른 양상은 상기한 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법을 실현시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 가독가능한 기록매체를 제공한다.

[73] 상기 컴퓨터가 가독가능한 기록매체는 컴퓨터가 읽을 수 있는 기록매체일 수 있다. 컴퓨터가 가독가능한 기록매체는 컴퓨터 시스템에 의하여 읽혀질 수 있는 데이터가 저장되는 모든 종류의 기록장치를 포함한다. 컴퓨터가 가독가능한 기록매체의 예로는 마그네틱 저장매체(예를 들면, 롬, 플로피 디스크, 하드 디스크 등), 광학적 판독 매체(예를 들면, 시디롬, 디브이디 등)와 같은 저장매체를 포함한다. 또한 캐리어 웨이브(예를 들어 인터넷을 통한 전송)의 형태로 구현되는 것도 포함한다. 또한 컴퓨터가 가독가능한 기록매체는 네트워크로 연결된 컴퓨터 시스템에 분산되어 분산방식으로 컴퓨터가 가독가능한 코드가 저장되고 실행될 수 있다.

[74]

[75] 다른 양상은 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수신받는 수신부; 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 정보를 추출하는 정보 추출부; 상기 추출된 변이가 유전질환과 관련된 것인지 판단하는 분석부; 및 상기 변이 정보를 저장하는 저장부를 포함하는, 남성 대상체 및 여성 대상체의 추정 자손의 유전질환 발병

위험성을 예측하는 시스템을 제공한다.

[76] 상기 시스템에서 유전질환은 상염색체 열성 유전질환, 성염색체 열성 유전질환, 및/또는 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환일 수 있다. 구체적으로는 상염색체 열성 유전질환일 수 있다.

[77] 상기 시스템은 수신부, 정보 추출부, 분석부 및 저장부를 포함한다. 상기 수신부는 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 염기서열 데이터를 수신받을 수 있다. 상기 변이 정보 추출부는 대상체의 유전체 염기서열 데이터로부터 변이 정보를 추출할 수 있다. 분석부는 추출된 변이가 유전질환과 관련된 것인지 판단할 수 있다. 상기 분석부는 예를 들면 상기 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 제1 분석부; 상기 변이가 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 다른 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 다른 대상체가 상기 변이가 발견된 유전자에 변이를 갖는지 확인하는 제2 분석부; 상기 다른 대상체가 변이가 발견된 유전자에 변이를 갖는 경우, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 제3 분석부를 포함할 수 있다. 상기 추출된 변이가 유전질환과 관련된 것인지의 판단은 상기에서 기술한 바와 같다. 상기 제3 분석부에서 다른 대상체가 갖는 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는 겨우, 제1 변이 관련 정보가 저장부에 저장된다. 상기 제1 변이 관련 정보는 예를 들면 한 대상체로부터 추출된 제1 변이에 관한 정보, 제1 변이가 원인이 되는 유전질환에 관한 정보, 및/또는 다른 대상체에서 확인된 제 1 변이가 원인이 되는 유전질환의 유전자의 변이 정보 등일 수 있다.

[78] 또한 상기 시스템은 두 대상체에서 상염색체 열성 유전질환의 원인 변이가 발견되고, 최종적으로 이들이 알려진 변이 또는 병인성 변이 여부가 확인될 경우, 각 변이의 유효성을 검증하는 검증부를 더 포함할 수 있다. 또한 상기 시스템은 저장된 변이와 관련된 유전질환의 발병 위험도를 산출하는 산출부를 더 포함할 수 있다. 또한 상기 시스템은 위험도를 보고하는 디스플레이부를 더 포함할 수 있다. 상기 시스템에서 변이의 유효성 검증, 위험도 산출, 및 위험도 보고는 상기한 바와 같다.

발명의 효과

[79] 일 양상에 따른 방법 및 시스템은 남성 및 여성의 유전체 정보에서 미래 자녀에 대한 유전질환과 관련되지 않은 유전 정보는 삭제되어 어느 누구에도 공개되지 않기 때문에, 개인의 유전정보에 대한 프라이버시를 보호할 수 있으면서 미래 자녀의 유전질환을 예방하거나 또는 조기 진단할 수 있게 한다.

도면의 간단한 설명

[80] 도 1은 일 구체예에 따른 추정자손의 상염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 전반적인 개략도이다.

[81] 도 2는 일 구체예에 따른 추정자손의 상염색체 열성 유전질환의 위험성을

예측하기 위한 방법의 흐름도이다.

[82] 도 3은 다른 구체예에 따른 추정자손의 상염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 흐름도이다.

[83] 도 4은 다른 구체예에 따른 추정자손의 상염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 흐름도이다.

[84] 도 5는 일 실시예에 따른 추정자손의 상염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 순서도이다.

[85] 도 6은 일 구체예에 따른 추정자손의 성염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 전반적인 개략도이다.

[86] 도 7은 일 구체예에 따른 추정자손의 성염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 흐름도이다.

[87] 도 8은는 일 실시예에 따른 추정자손의 성염색체 열성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 순서도이다.

[88] 도 9는 일 구체예에 따른 추정자손의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 전반적인 개략도이다.

[89] 도 10은 일 구체예에 따른 추정자손의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 흐름도이다.

[90] 도 11은 일 실시예에 따른 추정자손의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 위험성을 예측하기 위한 방법의 순서도이다.

발명의 실시를 위한 형태

[91] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[92]

[93] **실시예 1. 미래 자녀의 상염색체 열성 유전질환의 위험도 산출**

[94] **1.1. 예비 부모로부터 염기서열 데이터 수득**

[95] 미래 자녀의 유전질환의 발병 가능성을 예측하기 위해 부부 3 쌍이 삼성서울병원 (서울, 대한민국) 유전클리닉을 내원하였다. 이 부부들은 모두 특정 질환이 발병하지 않았으며, 정상의 표현형을 가졌다. 상기 부부들로부터 추정 자손의 유전질환 발병 위험성 예측 검사에 대해 설명하고 동의를 받은 후 혈액 샘플을 채취하여 엑솜 염기서열 데이터를 수득하였다. 단, 첫 번째 부부는 상염색체 열성 유전질환의 발병 가능성만 검사하는데 동의를 하였고, 두 번째 부부는 상염색체 열성 유전질환 및 성염색체 열성 유전질환의 발병 가능성을 검사하는데 동의를 하였으며, 세 번째 부부는 상염색체 열성 유전질환, 성염색체 열성 유전질환뿐만 아니라 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환에 대한 발병 가능성의 검사에 동의 하였다. 엑솜 염기서열 데이터는 Agilent SureSelect Human All Exon v4 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)를 이용하여 엑솜 부위를

캡쳐한 뒤, Illumina HiSeq2000 platform (Illumina, San Diego, CA) 장비를 이용하여 분석하였다.

[96] **1.2. 상염색체 열성 유전질환 관련 변이 검출 및 분석**

[97] 수득된 염기서열 데이터를 수신받아, 본 발명의 일 양상에 따라 첫번째 부부에 대해 미래 자녀의 멘델 유전질환 관련 유전자 중 상염색체 열성 유전질환의 발병 가능성을 분석하였다. 먼저 변이 정보를 추출할 대상으로 여성의 엑솜 염기서열 데이터를 선택하였다. 맵핑, 변이 정보 추출 및 주석달기를 위해 사용하였던 정보는 다음과 같다. NGSQCToolkit v2.3.3을 이용하여 FastQ 파일 형태의 엑솜 염기서열 데이터에 대한 quality control를 진행한 후에 genome mapping을 BWA-MEM 알고리즘을 사용하여 진행하였다. Picard v1.114를 이용하여 Duplicate 데이터를 제외하고(MarkDuplicates), FixMate 과정(FixMateInformation)을 수행하였다. GATK v3.2-2의 RealignerTargetCreator와 IndelRealigner를 이용하여 re-alignment를 진행하고, base quality recalibration 과정은 GATK의 BaseRecalibrator를 이용하였다. Genotyping과 variant filtering에 대한 variant quality recalibration과정은 각각 GATK의 HaplotypeCaller과 VariantRecalibrator를 이용하였으며, sensitivity는 99.7 수준으로 적용하였다. In-house custom-made script를 이용하여 gene annotation을 수행하였고, dbSNP build 141와 HGMD 2015.3 Professional version을 annotation에 사용하였다.

[98] 먼저 단백질을 코딩 하는 영역이 아니면서 엑손 스플라이싱 또는 유전자 발현 등의 기능에 영향을 주지 않는 변이는 분석 과정에서 바로 삭제되었고, 단백질 코딩 영역 염기변이는 한 개씩 차례로 분석이 진행되었다. 가능성 있는 후보 유전자 변이를 효과적으로 추려내기 위해 유전질환에 대한 대표적인 돌연변이 데이터베이스인 HGMD (http://www.hgmd.cf.ac.uk/)에 이미 질환관련 변이로 등재되어 있는 변이는 삭제되지 않고 분석이 진행되었다. 또한 돌연변이로 등재되어 있지 않더라도 변이의 특성상 프레임시프트, nonsense, 스플라이싱, 개시 코돈과 같이 단백질의 미성숙절단(premature truncation)을 일으켜 돌연변이 가능성 높은 변이도 역시 삭제되지 않고 분석이 진행되었다. 염기변이 중 allele depth (≥10), allele ratio (0.4-0.6 for heterozygote)등의 좀 더 엄격한 filtering strategy를 만족하는 염기변이만을 선택하여 sequencing error로 인한 염기변이 오류를 줄이려고 하였으며, 마지막으로 2015 ACMG/AMP 가이드라인을 적용하여 염기 변이의 의미를 해석하고 분류하였다. 이러한 방법을 통해 첫 번째 여성의 엑솜 염기서열 데이터를 분석하던 중 7번 염색체에 위치한 상염색체 열성 유전성 난청 및 펜드레드 증후군(Pendred syndrome)의 원인 유전자인 SLC26A4 에서 1개의 염기변이(NM_000441.1 표준서열 기준 c.2168A>G)가 발견되었고, 이에 남성의 엑솜 염기서열 데이터 중 SLC26A4 유전자에서 발견되는 염기서열 변이를 분석한 결과 병인성 변이 한 개(NM_000441.1 기준 c.918-2A>G)가 발견되어 하기 표 1과 같이 변이 정보가 보고되었다. 이어서 여성의 엑솜 데이터 분석을 계속 진행하던 중 13번 염색체에 위치한 윌슨병의

원인 유전자인 ATP7B에서 병인성 변이 한 개(NM_000053.3 표준서열 기준 c.2333G>T)가 발견되었다. 이에 남성의 엑솜 염기서열 데이터 중 ATP7B 유전자에서 발견되는 염기서열 변이를 분석하였으나 병인성 변이는 발견되지 않아 여성에서 발견된 ATP7B 유전자 변이 정보는 삭제되었다. 이후 여성의 엑솜 염기서열 데이터 분석은 계속 진행되었으나 추가로 발견된 병인성 염기변이는 없었으므로 SLC26A4 유전자에서 발견된 염기변이 이외의 모든 변이 정보는 삭제되었다.

[99] 두 번째와 세 번째 여성에서는 상염색체 열성 유전질환 관련 유전자 염기서열 변이가 발견되지 않았다. 따라서, 상기 결과에 따라 첫 번째 부부에서 발견된 SLC26A4 유전자 변이만 Sanger 시퀀싱 방법으로 최종 검증(validation) 되었다.

[100] [표1]

Subject	Gene	cDNA	Transcript	Protein	MIM-phenotype	Category
Female	*SLC26A4*	*NM_000441.1*	*c.2168A>G*	*p.His723Arg*	*Deafness,* autosomal recessive 4, with enlarged vestibular aqueductPendred syndrome	*P*
Male	*SLC26A4*	*NM_000441.1*	*c.918-2A>G*	*NA*	*Deafness,* autosomal recessive 4, with enlarged vestibular aqueductPendred syndrome	*P*

[101] ** P, pathogenic; LP, likely pathogenic; NA, not available.*

[102] **1.3. 미래 자녀의 질환 발병 가능성의 위험도 산출**

[103] 실시예 1.2에서 상염색체 열성 유전질환의 발병 가능성이 나타난 첫 번째 부부에서 자녀의 발병 위험도를 산출하였다. 미래 자녀의 상염색체 열성 유전질환 및 그 원인 유전자의 변이 정보가 보고된 남성과 여성은 모두 이형 접합자이므로, 각각 자녀에게 50%의 확률로 변이된 유전형질을 전달할 수 있다. 이에 따라 상기 남녀의 미래 자녀의 상염색체 열성 유전질환 발병 위험도는 최종적으로 25%임이 산출되었고, 유전클리닉 담당 교수를 통해 첫 번째 부부에게 유전상담 과정을 통해 설명되었다.

[104]

[105] **실시예 2. 미래 자녀의 성염색체 열성 유전질환의 위험도 산출**

[106] **2.1. 예비 부모로부터 염기서열 데이터 수득**

[107] 미래 자녀의 유전질환의 발병 가능성을 예측하기 위해 상기 실시예 1에서

방문한 3쌍의 부부 중 성염색체 열성 유전질환의 발병 가능성을 검사하는데 동의한 2쌍의 부부로부터 추정 자손의 유전질환 발병 위험성 예측 검사에 대해 설명하고 동의를 받은 후 혈액 샘플을 채취하여 엑솜 염기서열 데이터를 수득하였다. 엑솜 염기서열 데이터 수득 방법은 상기 실시예 1.1과 동일하다.

[108] **2.2. 성염색체 열성 유전질환 관련 변이 검출 및 분석**

[109] 수득된 염기서열 데이터를 수신받아, 본 발명의 일 양상에 따라 미래 자녀의 성염색체 열성 유전질환의 발병 가능성을 분석하였고, 변이 정보를 추출할 대상으로 여성의 엑솜 염기서열 데이터를 선택하였다. 엑솜염기서열 데이터로부터 변이를 검출하고 분석하는 방법은 상기 실시예 1.2와 동일하다.

[110] 두 번째 여성의 엑솜 염기서열 데이터를 분석하던 중 X 염색체에 위치한 멘케스병의 원인 유전자인 ATP7A에서 1개의 염기변이(NM_000052.6 표준서열 기준 c.2055_2058del)가 발견되어 하기 표 2와 같이 최종 변이 정보가 보고되었다. 이후 여성의 엑솜 염기서열 데이터 분석은 계속 진행되었으나 추가로 발견된 병인성 염기변이는 없었으므로 ATP7A 유전자에서 발견된 염기변이 이외의 모든 변이 정보는 삭제되었다.

[111] 세 번째 여성에서는 성염색체 열성 유전질환 관련 유전자 염기서열 변이가 발견되지 않았다. 따라서, 상기 결과에 따라 두 번째 부부 중 여성에서 발견된 ATP7A 유전자 변이만 Sanger 시퀀싱 방법으로 최종 검증(validation) 되었다.

[112] [표2]

Subject	Gene	cDNA	Transcript	Protein	MIM-phenotype	Category
Female	*ATP7A*	*NM_000052.6*	*c.2055_2058del*	*p.Asn686**	*Menkes disease*	*P*

[113] ** P, pathogenic; LP, likely pathogenic; NA, not available.*

[114] **2.3. 미래 자녀의 질환 발병 가능성의 위험도 산출**

[115] 실시예 2.2에서 성염색체 열성 유전질환의 발병 가능성이 나타난 두 번째 부부에서 자녀의 발병 위험도를 산출하였다. 미래 자녀의 성염색체 열성 유전질환 및 그 원인 유전자의 변이 정보가 보고된 여성은 이형 접합자이므로, 자녀에게 50%의 확률로 변이된 유전형질을 전달할 수 있다. 성염색체 열성 유전질환은 유전자 변이를 전달받은 여자 자녀는 보인자가 되고, 남자 자녀에서만 질병이 발생한다. 따라서, 상기 남녀의 미래 자녀의 성염색체 열성 유전질환 발병 위험도는 여자 자녀에서는 0%로 산출되었고, 남자 자녀에서는 최종적으로 50%임이 산출되었으며, 유전클리닉 담당 교수를 통해 두 번째 부부에게 유전상담 과정을 통해 설명되었다.

[116]

[117] **실시예 3. 미래 자녀의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 위험도 산출**

[118] **3.1. 예비 부모로부터 염기서열 데이터 수득**

[119] 미래 자녀의 유전질환의 발병 가능성을 예측하기 위해 상기 실시예 1에서 방문한 3쌍의 부부 중 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 발병 가능성을 검사하는데 동의한 1쌍의 부부로부터 추정 자손의 유전질환 발병 위험성 예측 검사에 대해 설명하고 동의를 받은 후 혈액 샘플을 채취하여 엑솜 염기서열 데이터를 수득하였다. 엑솜 염기서열 데이터 수득 방법은 상기 실시예 1.1과 동일하다.

[120] **3.2. 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환 관련 변이 검출 및 분석**

[121] 수득된 염기서열 데이터를 수신받아, 본 발명의 일 양상에 따라 미래 자녀의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 발병 가능성을 분석하였고, 변이 정보를 추출할 대상으로 남성 및 여성의 엑솜 염기서열 데이터를 선택하였다. 엑솜염기서열 데이터로부터 변이를 검출하고 분석하는 방법은 상기 실시예 1.2와 동일하다.

[122] 세 번째 부부 중 여성의 엑솜 염기서열 데이터에서는 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환 관련 염기변이가 발견되지 않았다. 이어 세 번째 부부 중 남성의 엑솜 염기서열 데이터를 분석하던 중 17번 염색체에 위치한 유전성 유방난소암의 원인 유전자인 BRCA1 에서 1개의 염기변이(NM_007294.3 표준서열 기준 c.196C>T)가 발견되어 하기 표 3와 같이 최종 변이 정보가 보고되었다. 이후 남성의 엑솜 염기서열 데이터 분석은 계속 진행되었으나 추가로 발견된 병인성 염기변이는 없었으므로 BRCA1 유전자에서 발견된 염기변이 이외의 모든 변이 정보는 삭제되었다.

[123] 따라서, 상기 결과에 따라 세 번째 부부 중 남성에서 발견된 BRCA1 유전자 변이만 Sanger 시퀀싱 방법으로 최종 검증(validation) 되었다.

[124] [표3]

Subject	Gene	cDNA	Transcript	Protein	MIM-phenotype	Category
Male	*BRCA1*	*NM_007294.3*	*c.196C>T*	*p.66**	*Hereditary Breast and Ovarian Cancer*	*P*

[125] ** P, pathogenic; LP, likely pathogenic; NA, not available.*

[126] **3.3. 미래 자녀의 우성 유전질환 발병 가능성의 위험도 산출**

[127] 실시예 3.2에서 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환의 발병 가능성이 나타난 세 번째 부부에서 자녀의 발병 위험도를 산출하였다. 미래 자녀의 치료 또는 예방가능한 우성 유전질환 및 그 원인 유전자의 변이 정보가 보고된 남성은 이형접합자이므로, 자녀에게 50%의 확률로 변이된 유전형질을 전달할 수 있고, 유전자 변이를 가진 여성의 경우 40-80% 에서 유방암이 발생하고, 11-40%에서 난소암이 발생할 수 있으며, 유전자 변이를 가진 남성의 경우 최대 39%에서 전립선암을 가질 수 있다. 그 외 췌장암 발생율도 1-7%로 예측되는 등 유전자 변이를 가지지 않은 사람에 비해 암의 발생 확률이 높아지므로 주기적으로 암

발생을 조기 진단하기 위한 검사를 시행하도록 권장되고, 원할 경우 예방적 약물 치료 또는 수술도 가능하므로, 이러한 정보는 유전클리닉 담당 교수를 통해 세 번째 부부에게 유전상담 과정을 통해 설명되었다.

[128]

[129] 본 발명의 일 구체예에 따른 미래 자녀의 유전질환 발병 위험성 예측 방법은 유전질환에 원인이 되지 않는 부모들의 유전자 정보는 보고되지 않으므로, 부모들의 개인 정보는 보호하면서, 정확하게 자녀의 유전질환의 위험성을 예측할 수 있다.

[130]

[131] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[132]

[133]

청구범위

[청구항 1] 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법으로서,
남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계;
표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계;
상기 추출된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계;
상기 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 상기 변이가 발견된 유전자에 상기 두 대상체 모두 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는지 확인하는 단계; 및
상기 유전자에 두 대상체 모두가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이를 갖는 경우, 해당 유전자에 대한 각 대상체의 변이 정보를 저장하는 단계를 포함하는, 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련된 변이가 발견된 해당 유전자에 두 대상체 모두가 변이를 갖지 않는 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는
상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계;
상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 제 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및
상기 변이가 다형성에 해당하지 않을 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[청구항 5] 청구항 4에 있어서, 상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하지 않거나, 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하거나, 또는 알려진 돌연변이가 아니고 병인성에 해당하지 않는 경우, 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 6] 청구항 1에 있어서, 상기 변이 정보를 저장하는 단계 이후, 상기 저장된 변이 정보가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의

유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 7] 청구항 1에 있어서, 총 저장된 변이 정보를 디스플레이하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 8] 청구항 7에 있어서, 저장된 변이 정보와 연관된 유전질환의 발병 위험도를 디스플레이하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 9] 청구항 1에 있어서, 저장된 변이 정보와 연관된 유전질환의 발병 위험도를 디스플레이하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 10] 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법으로서,

a) 남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계;

b) 표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계;

c) 상기 추출된 변이 중 한 대상체에서 발견된 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계;

d) 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 다른 대상체가 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 갖는지 확인하는 단계;

e) 상기 다른 대상체가 상기 해당 유전자에 변이를 가지는 경우, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및

f) 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우, 해당 유전자에 대한 각 대상체의 변이 정보를 저장하는 단계를 포함하는, 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 11] 청구항 10에 있어서, 상기 한 대상체에서 발견된 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 12] 청구항 10에 있어서, 상기 다른 대상체가 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 가지지 않는 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 13] 청구항 10에 있어서, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 14] 청구항 10에 있어서, 상기 한 대상체에서 발견된 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는

상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계;

상기 변이가 상염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 제 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및

상기 변이가 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[청구항 15] 청구항 10에 있어서, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는

상기 제 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및

상기 변이가 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지를 확인하는 단계를 포함하는 것인 방법.

[청구항 16] 청구항 15에 있어서, 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하거나, 또는 알려진 돌연변이가 아니고 병인성에 해당하지 않는 경우, 해당 변이 정보를 삭제하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 17] 청구항 10에 있어서, 상기 변이 정보를 저장하는 단계 이후, 상기 저장된 변이 정보가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 18] 청구항 10에 있어서, 총 저장된 변이 정보를 디스플레이하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 19] 청구항 10에 있어서, 한 대상체로부터 추출된 변이에서 임의의 변이를 선택하여 각 변이마다 순차적으로 c) 내지 f) 단계가 수행되는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 20] 청구항 19에 있어서, 상기 임의로 선택된 한 대상체의 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 상기 다른 대상체가 상기 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자에 변이를 가지지 않는 경우, 또는 상기 다른 대상체가 갖는 변이가 상염색체 열성 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우, 해당 변이 정보를 삭제하고, 다음 임의로 선택된 변이에 대해 바로 c) 내지 f) 단계를 수행하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 21] 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법으로서,

여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계;

표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 수득된 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계;

상기 추출된 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는

단계; 및

상기 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인 경우 해당 변이 정보를 저장하고, 상기 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 단계를 포함하는 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 22] 청구항 21에 있어서, 상기 추출된 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는

상기 추출된 변이가 성염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계;

상기 변이가 성염색체 열성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및

상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하지 않을 경우, 상기 변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지 확인하는 단계를 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 23] 청구항 21에 있어서, 상기 여성 대상체에서 상기 저장된 변이 정보가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 24] 청구항 21에 있어서, 저장된 변이정보 결과를 디스플레이하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 25] 남성 대상체 및 여성 대상체 사이의 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법으로서,

남성 대상체 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터를 수득하는 단계;

표준 염기서열과의 맵핑을 통해 상기 각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이를 추출하는 단계;

상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계; 및

상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인 경우 해당 변이 정보를 저장하고, 상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 유전질환과 관련된 것이 아닌 경우 해당 변이 정보를 삭제하는 단계를 포함하는 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 26] 청구항 25에 있어서, 상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 것인지 확인하는 단계는

상기 추출된 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환 유전자에 존재하는 것인지 확인하는 단계;

상기 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환 유전자에 존재하는 것인 경우, 상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하는지 확인하는 단계; 및

상기 변이가 질환을 발병시키지 않는 다형성에 해당하지 않는 경우, 상기

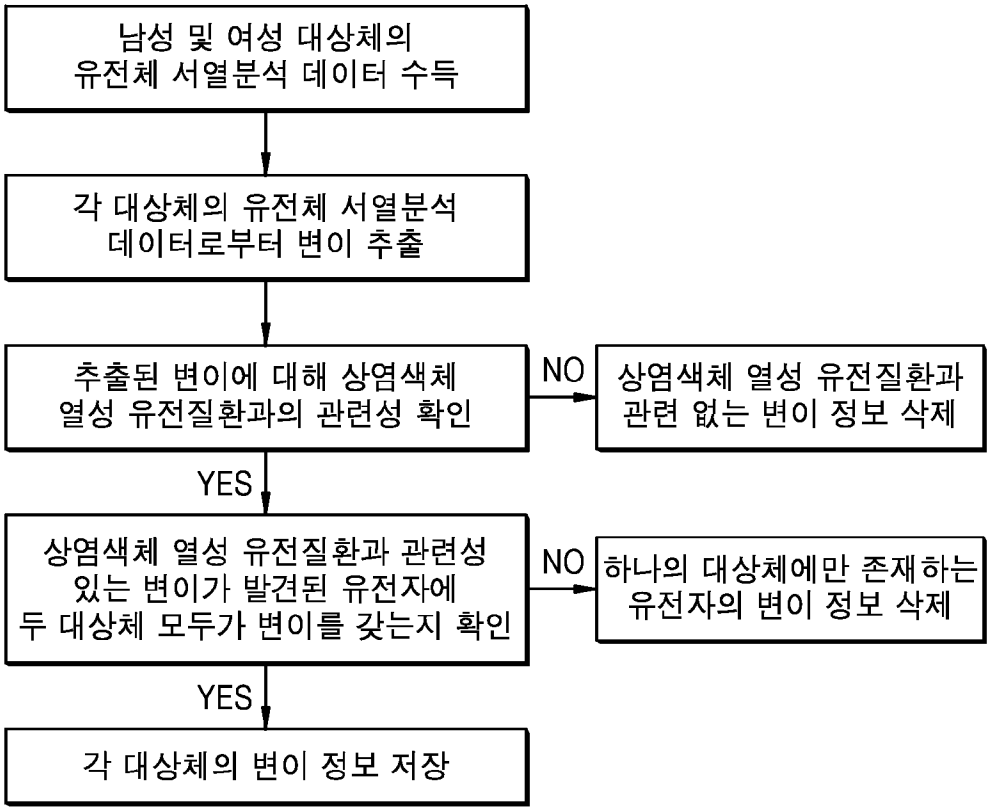
변이가 알려진 돌연변이 또는 병인성에 해당하는지 확인하는 단계를 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 27] 청구항 25에 있어서, 상기 저장된 변이 정보를 갖는 대상체에서 상기 저장된 변이 정보가 유효한지 검증하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

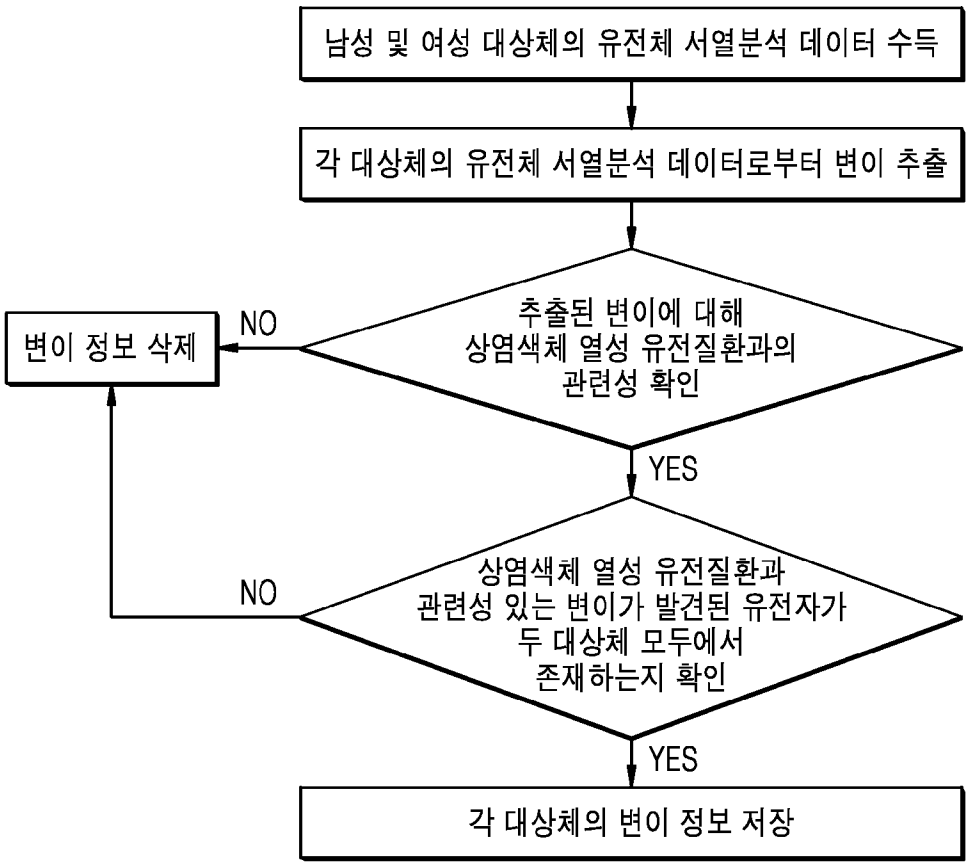
[청구항 28] 청구항 25에 있어서, 저장된 변이정보 결과를 디스플레이하는 단계를 더 포함하는 것인 추정 자손의 유전질환 발병 위험성을 예측하는 방법.

[청구항 29] 청구항 1 내지 28 중 어느 한 항의 방법을 컴퓨터에서 실행시키기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터로 읽을 수 있는 기록매체.

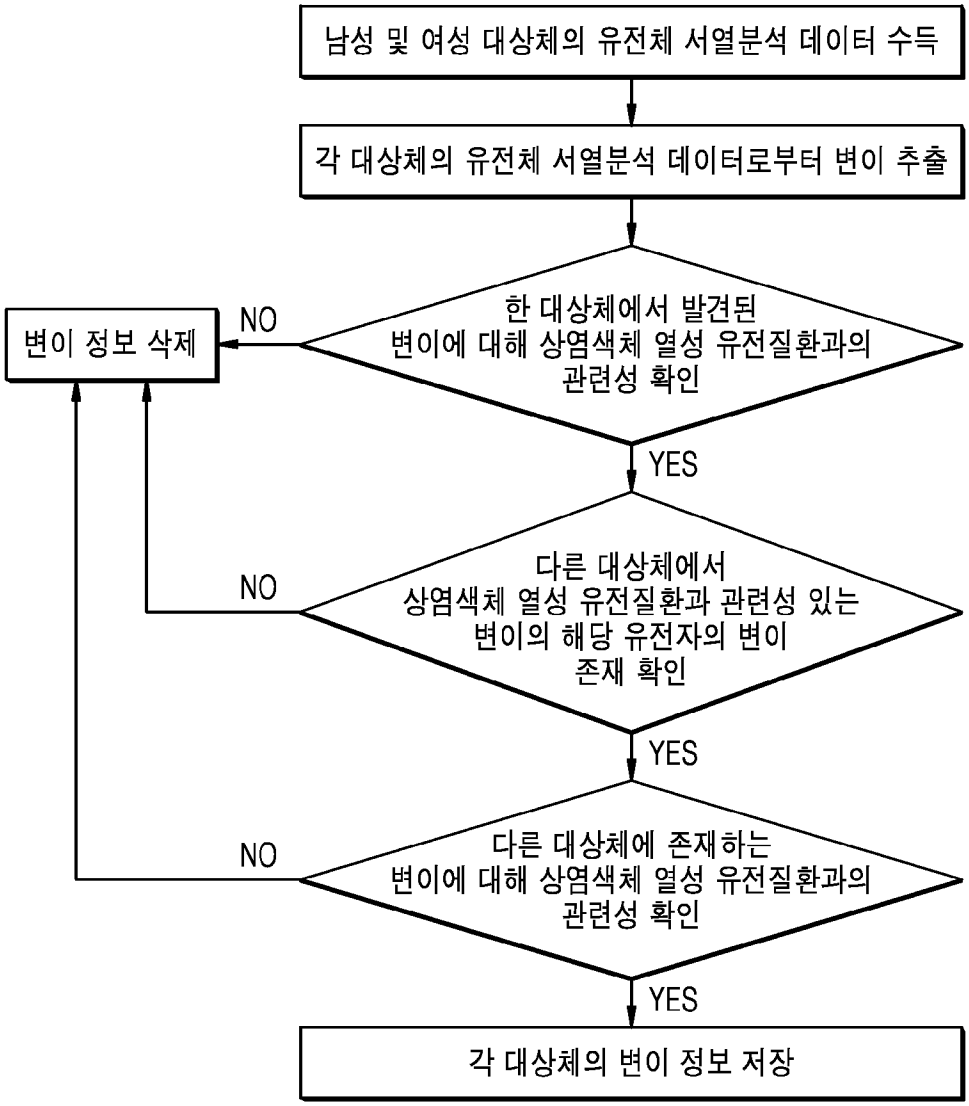
[도1]


남성 및 여성 대상체의
유전체 서열분석 데이터 수득
각 대상체의 유전체 서열분석
데이터로부터 변이 추출
추출된 변이에 대해 상염색체
열성 유전질환과의 관련성 확인
NO
상염색체 열성 유전질환과
관련 없는 변이 정보 삭제
YES
상염색체 열성 유전질환과 관련성
있는 변이가 발견된 유전자에
두 대상체 모두가 변이를 갖는지 확인
NO
하나의 대상체에만 존재하는
유전자의 변이 정보 삭제
YES
각 대상체의 변이 정보 저장

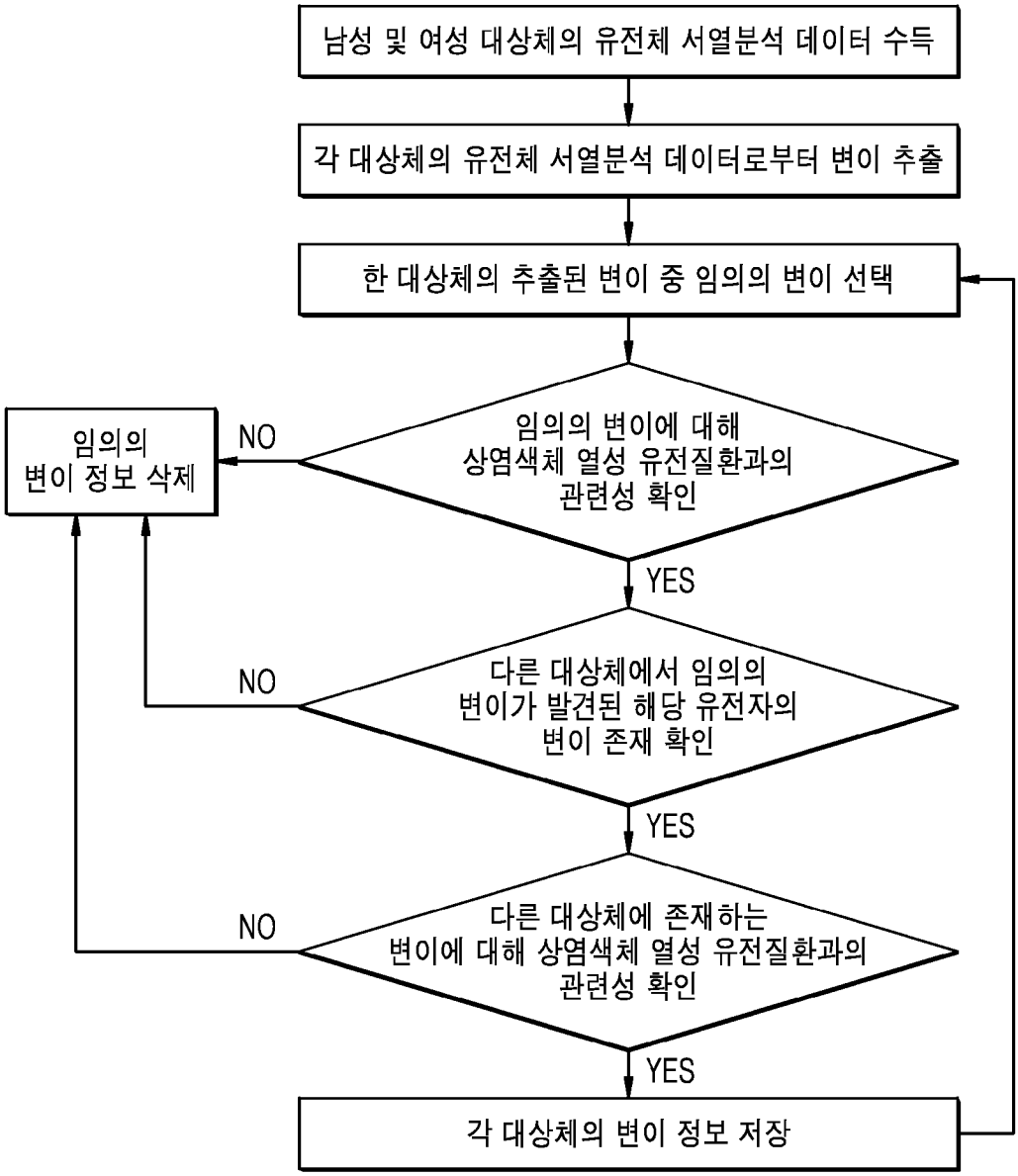
[도2]


남성 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터 수득
각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
추출된 변이에 대해
상염색체 열성 유전질환과의
관련성 확인
NO
변이 정보 삭제
YES
상염색체 열성 유전질환과
관련성 있는 변이가 발견된 유전자가
두 대상체 모두에서
존재하는지 확인
NO
YES
각 대상체의 변이 정보 저장

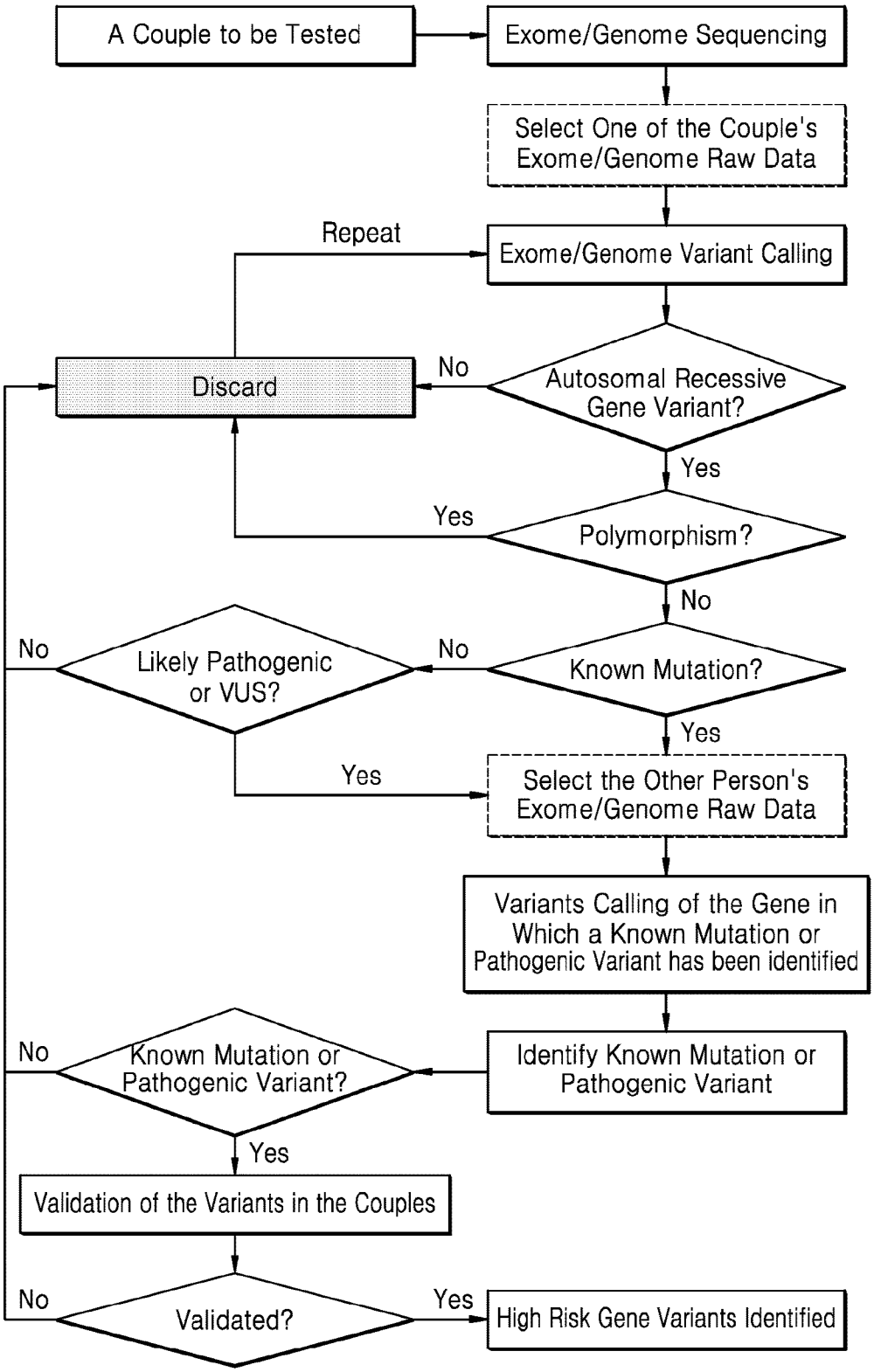
[도3]


남성 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터 수득
각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
한 대상체에서 발견된 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과의 관련성 확인
NO
변이 정보 삭제
YES
다른 대상체에서 상염색체 열성 유전질환과 관련성 있는 변이의 해당 유전자의 변이 존재 확인
NO
YES
다른 대상체에 존재하는 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과의 관련성 확인
NO
YES
각 대상체의 변이 정보 저장

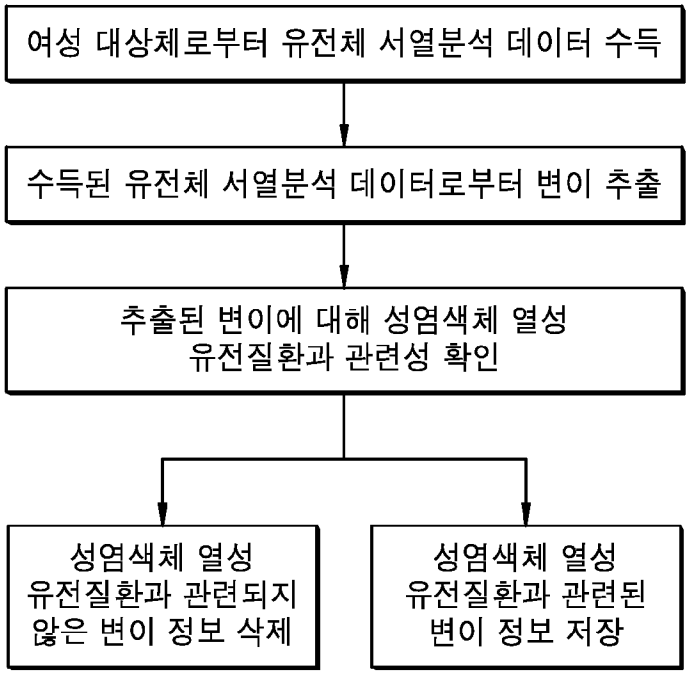
[도4]


남성 및 여성 대상체의 유전체 서열분석 데이터 수득
각 대상체의 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
한 대상체의 추출된 변이 중 임의의 변이 선택
임의의 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과의 관련성 확인
NO
임의의 변이 정보 삭제
YES
다른 대상체에서 임의의 변이가 발견된 해당 유전자의 변이 존재 확인
NO
YES
다른 대상체에 존재하는 변이에 대해 상염색체 열성 유전질환과의 관련성 확인
NO
YES
각 대상체의 변이 정보 저장

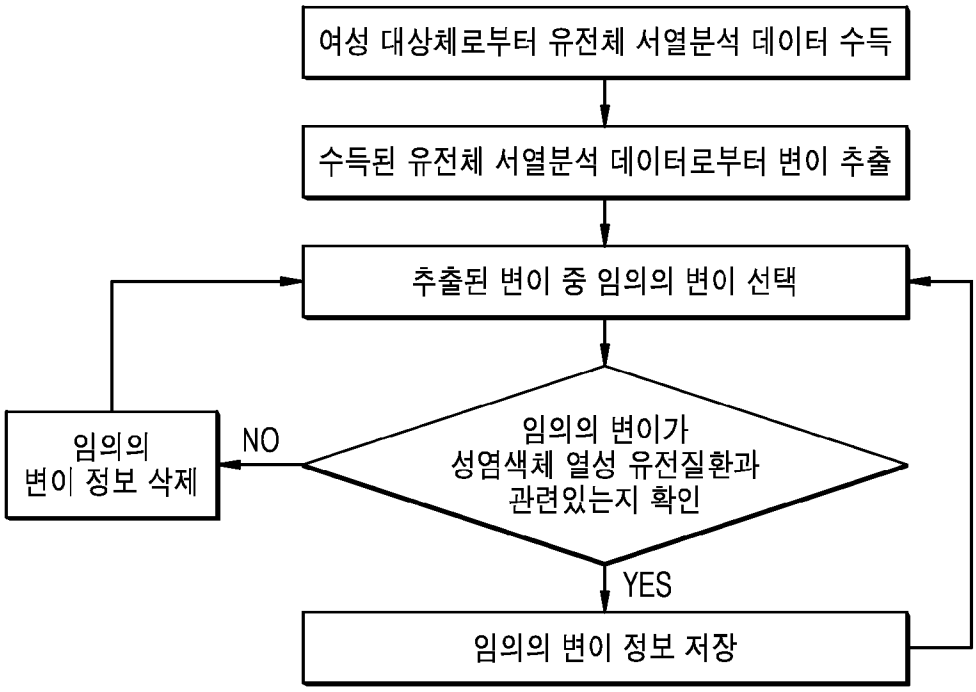
[도5]


A Couple to be Tested
Exome/Genome Sequencing
Select One of the Couple's Exome/Genome Raw Data
Repeat
Exome/Genome Variant Calling
Discard
No
Autosomal Recessive Gene Variant?
Yes
Yes
Polymorphism?
No
No
Likely Pathogenic or VUS?
No
Known Mutation?
Yes
Yes
Select the Other Person's Exome/Genome Raw Data
Variants Calling of the Gene in Which a Known Mutation or Pathogenic Variant has been identified
No
Known Mutation or Pathogenic Variant?
Identify Known Mutation or Pathogenic Variant
Yes
Validation of the Variants in the Couples
No
Validated?
Yes
High Risk Gene Variants Identified

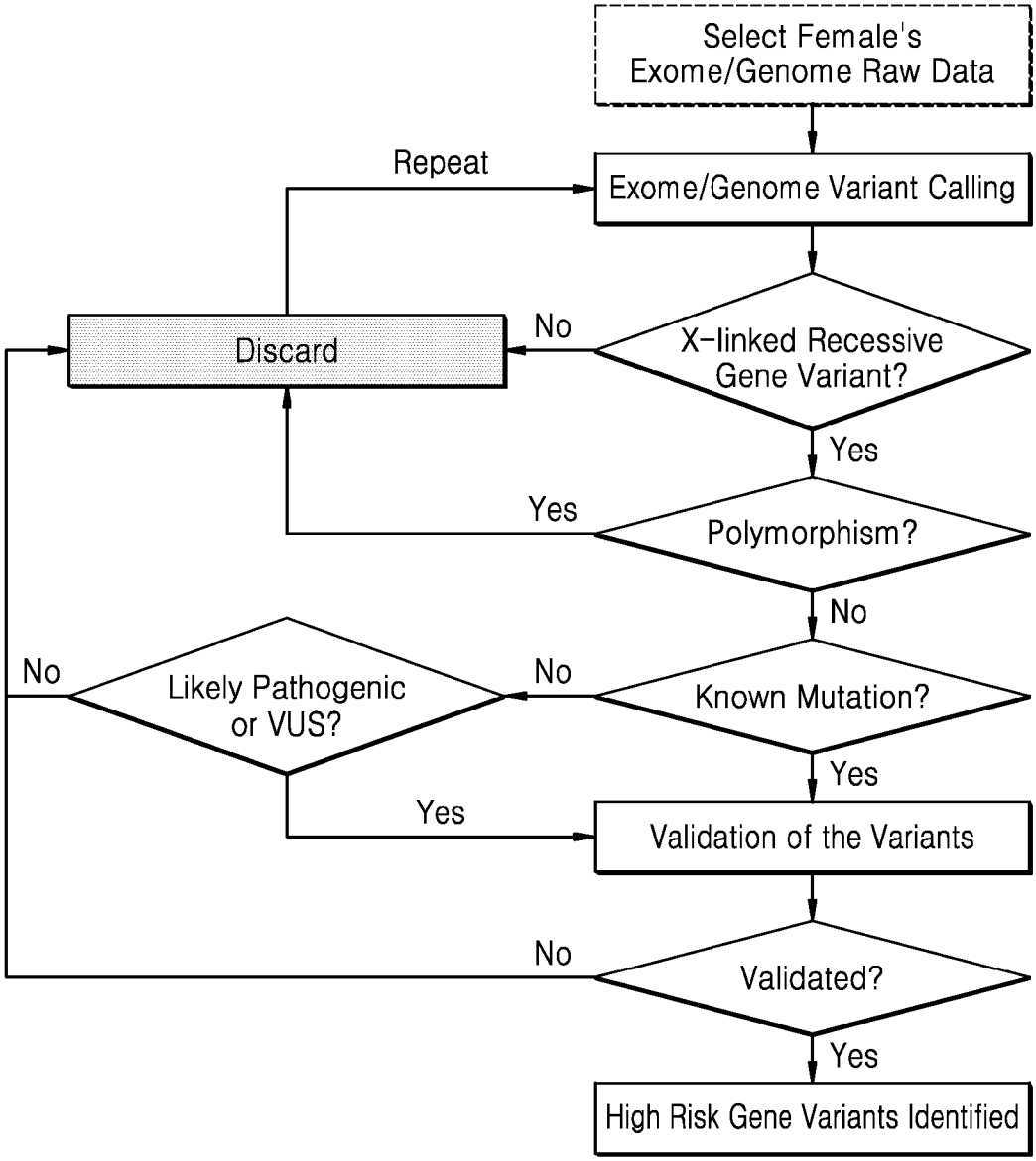
[도6]


여성 대상체로부터 유전체 서열분석 데이터 수득
수득된 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
추출된 변이에 대해 성염색체 열성 유전질환과 관련성 확인
성염색체 열성 유전질환과 관련되지 않은 변이 정보 삭제
성염색체 열성 유전질환과 관련된 변이 정보 저장

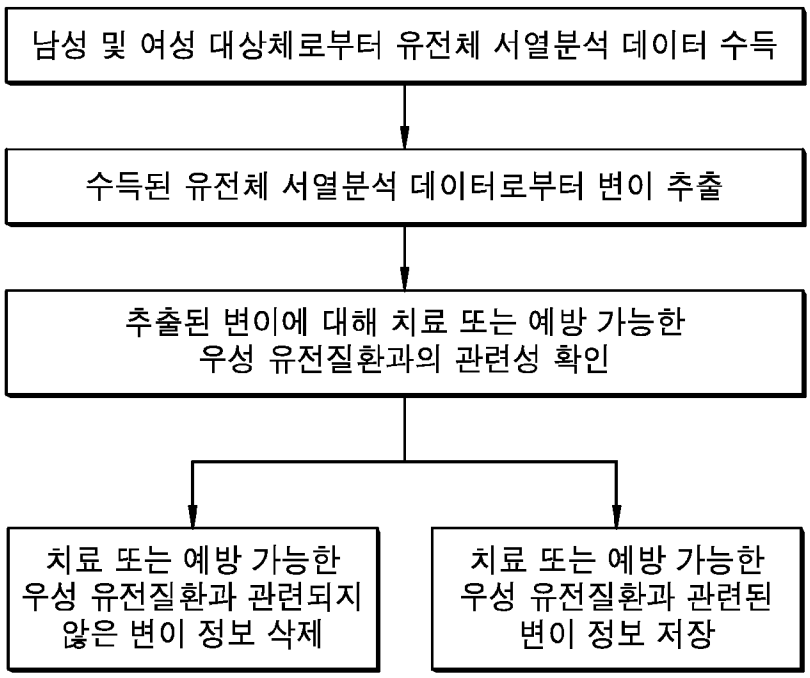
[도7]


여성 대상체로부터 유전체 서열분석 데이터 수득
수득된 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
추출된 변이 중 임의의 변이 선택
임의의 변이가 성염색체 열성 유전질환과 관련있는지 확인
NO
임의의 변이 정보 삭제
YES
임의의 변이 정보 저장

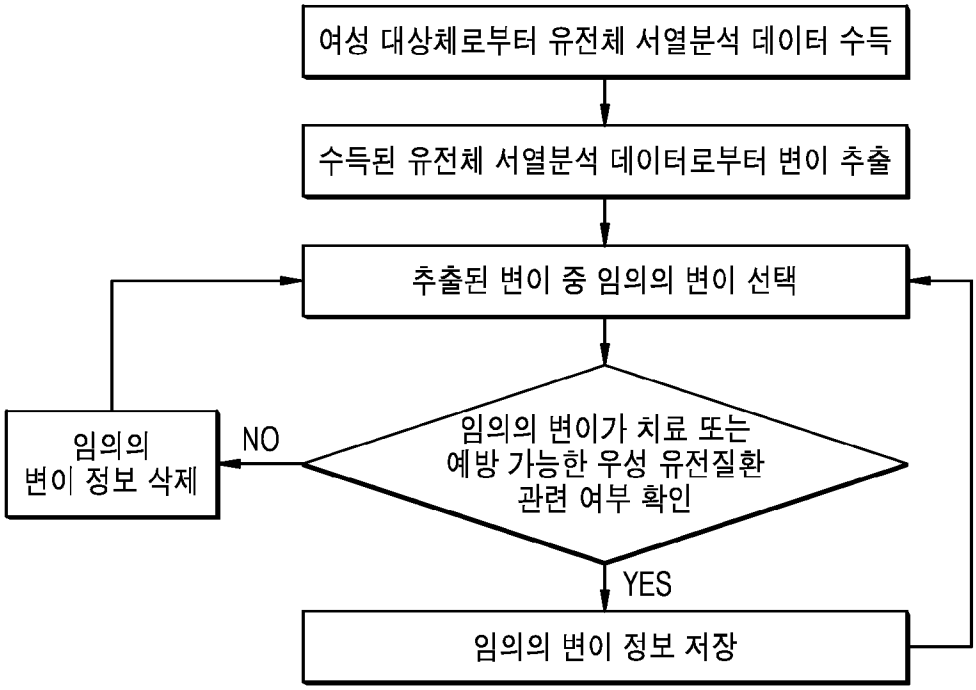
[도8]


Select Female's Exome/Genome Raw Data
Exome/Genome Variant Calling
Repeat
X-linked Recessive Gene Variant?
No
Discard
Yes
Polymorphism?
Yes
No
Known Mutation?
No
Likely Pathogenic or VUS?
No
Yes
Yes
Validation of the Variants
Validated?
No
Yes
High Risk Gene Variants Identified

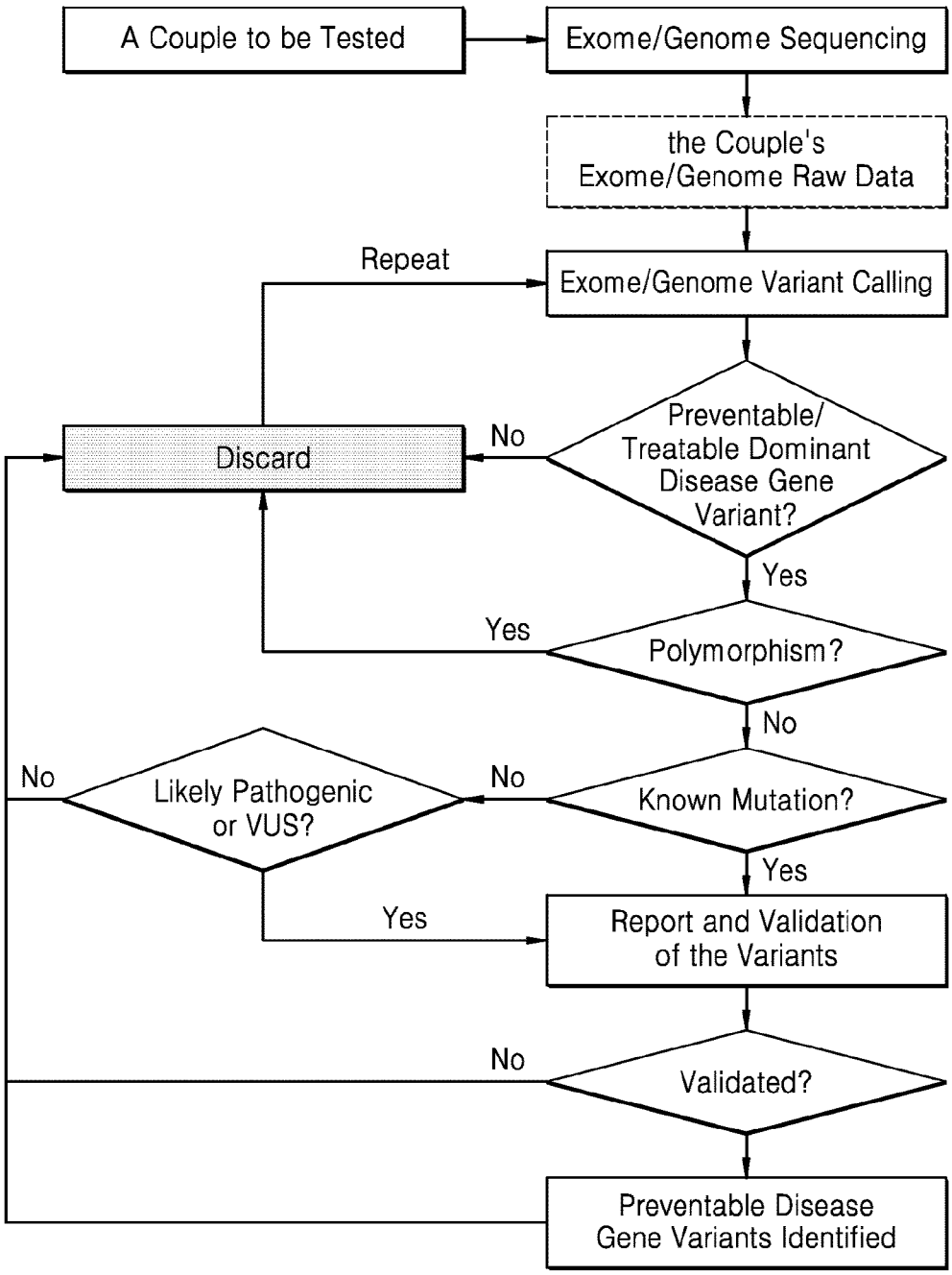
[도9]


남성 및 여성 대상체로부터 유전체 서열분석 데이터 수득
수득된 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
추출된 변이에 대해 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과의 관련성 확인
치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련되지 않은 변이 정보 삭제
치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환과 관련된 변이 정보 저장

[도10]


여성 대상체로부터 유전체 서열분석 데이터 수득
수득된 유전체 서열분석 데이터로부터 변이 추출
추출된 변이 중 임의의 변이 선택
임의의 변이가 치료 또는 예방 가능한 우성 유전질환 관련 여부 확인
NO
임의의 변이 정보 삭제
YES
임의의 변이 정보 저장

[도11]


A Couple to be Tested
Exome/Genome Sequencing
the Couple's Exome/Genome Raw Data
Repeat
Exome/Genome Variant Calling
Preventable/ Treatable Dominant Disease Gene Variant?
No
Discard
Yes
Yes
Polymorphism?
No
No
Likely Pathogenic or VUS?
No
Known Mutation?
Yes
Yes
Report and Validation of the Variants
No
Validated?
Preventable Disease Gene Variants Identified

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/001245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06F 19/18(2011.01)i, G06F 19/22(2011.01)i, G06F 19/24(2011.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F 19/18; C40B 20/00; C12Q 1/68; C12M 1/40; C12M 1/34; G06F 19/22; G06F 19/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: prediction of genetic disease development in estimated descendant, autosomal recessive inherited disease, genome sequence analysis data, mutation, polymorphism

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2014-0072160 A (CELMATIX, INC.) 12 June 2014 See abstract; paragraphs [0009], [0010], [0015]; claims 1-17.	1-29
A	US 2012-0196754 A1 (QUAKE et al.) 02 August 2012 See the entire document.	1-29
A	US 2014-0193816 A1 (RABINOWITZ et al.) 10 July 2014 See the entire document.	1-29
A	US 2015-0310163 A1 (THE CHILDREN'S MERCY HOSPITAL) 29 October 2015 See the entire document.	1-29
A	US 2003-0124577 A1 (CHEUNG et al.) 03 July 2003 See the entire document.	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 MAY 2017 (11.05.2017)	**11 MAY 2017 (11.05.2017)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/001245

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2014-0072160 A	12/06/2014	AU 2012-318734 A1	11/04/2013
		CA 2850930 A1	11/04/2013
		EP 2764122 A2	13/08/2014
		JP 2015-527870 A	24/09/2015
		WO 2013-052505 A2	11/04/2013
		WO 2013-052505 A3	22/05/2014
US 2012-0196754 A1	02/08/2012	CN 103620055 A	05/03/2014
		EP 2649199 A2	16/10/2013
		US 2016-0024579 A1	28/01/2016
		US 8877442 B2	04/11/2014
		WO 2012-078792 A2	14/06/2012
		WO 2012-078792 A3	06/12/2012
US 2014-0193816 A1	10/07/2014	US 2013-0253369 A1	26/09/2013
		US 2014-0087385 A1	27/03/2014
		US 2014-0256569 A1	11/09/2014
		US 2016-0298188 A1	13/10/2016
		US 2016-0369345 A1	22/12/2016
		US 2017-0029893 A1	02/02/2017
		US 9424392 B2	23/08/2016
		US 9430611 B2	30/08/2016
US 2015-0310163 A1	29/10/2015	CA 2885834 A1	03/04/2014
		EP 2901345 A2	05/08/2015
		EP 2901345 A4	24/08/2016
		WO 2014-052909 A2	03/04/2014
		WO 2014-052909 A3	30/07/2015
US 2003-0124577 A1	03/07/2003	AU 2002-324845 A1	18/03/2003
		US 2005-0186614 A1	25/08/2005
		US 6979542 B2	27/12/2005
		WO 03-021224 A2	13/03/2003
		WO 03-021224 A3	21/08/2003

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/001245

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G06F 19/18(2011.01)i, G06F 19/22(2011.01)i, G06F 19/24(2011.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

G06F 19/18; C40B 20/00; C12Q 1/68; C12M 1/40; C12M 1/34; G06F 19/22; G06F 19/24

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 추정 자손의 유전질환 발병 예측, 상염색체 열성 유전질환, 유전체 서열분석 데이터, 변이, 다형성

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2014-0072160 A (셀매틱스, 인크.) 2014.06.12 요약; 단락 [0009], [0010], [0015]; 청구항 1-17 참조.	1-29
A	US 2012-0196754 A1 (QUAKE 등) 2012.08.02 전체 문헌 참조.	1-29
A	US 2014-0193816 A1 (RABINOWITZ 등) 2014.07.10 전체 문헌 참조.	1-29
A	US 2015-0310163 A1 (THE CHILDREN`S MERCY HOSPITAL) 2015.10.29 전체 문헌 참조.	1-29
A	US 2003-0124577 A1 (CHEUNG 등) 2003.07.03 전체 문헌 참조.	1-29

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2017년 05월 11일 (11.05.2017)	2017년 05월 11일 (11.05.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
조기윤
전화번호 +82-42-481-5655

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/001245

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2014-0072160 A	2014/06/12	AU 2012-318734 A1	2013/04/11
		CA 2850930 A1	2013/04/11
		EP 2764122 A2	2014/08/13
		JP 2015-527870 A	2015/09/24
		WO 2013-052505 A2	2013/04/11
		WO 2013-052505 A3	2014/05/22
US 2012-0196754 A1	2012/08/02	CN 103620055 A	2014/03/05
		EP 2649199 A2	2013/10/16
		US 2016-0024579 A1	2016/01/28
		US 8877442 B2	2014/11/04
		WO 2012-078792 A2	2012/06/14
		WO 2012-078792 A3	2012/12/06
US 2014-0193816 A1	2014/07/10	US 2013-0253369 A1	2013/09/26
		US 2014-0087385 A1	2014/03/27
		US 2014-0256569 A1	2014/09/11
		US 2016-0298188 A1	2016/10/13
		US 2016-0369345 A1	2016/12/22
		US 2017-0029893 A1	2017/02/02
		US 9424392 B2	2016/08/23
		US 9430611 B2	2016/08/30
US 2015-0310163 A1	2015/10/29	CA 2885834 A1	2014/04/03
		EP 2901345 A2	2015/08/05
		EP 2901345 A4	2016/08/24
		WO 2014-052909 A2	2014/04/03
		WO 2014-052909 A3	2015/07/30
US 2003-0124577 A1	2003/07/03	AU 2002-324845 A1	2003/03/18
		US 2005-0186614 A1	2005/08/25
		US 6979542 B2	2005/12/27
		WO 03-021224 A2	2003/03/13
		WO 03-021224 A3	2003/08/21