(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049587
(43) 공개일자 2023년04월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C12Q 1/6881* (2018.01) *C12Q 1/6869* (2018.01)
(52) CPC특허분류
*C12Q 1/6881* (2018.05)
*C12Q 1/6869* (2018.05)
(21) 출원번호 10-2023-0027635(분할)
(22) 출원일자 2023년03월02일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-0161602
원출원일자 2021년11월22일
심사청구일자 2021년11월22일
(30) 우선권주장
1020200177224 2020년12월17일 대한민국(KR)
1020210058545 2021년05월06일 대한민국(KR)

(71) 출원인
**주식회사 네오젠티씨**
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 ,11층(풍납동,아산생명과학연구원융합연구관)
**재단법인 아산사회복지재단**
서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)
**울산대학교 산학협력단**
울산광역시 남구 대학로 93(무거동)
(72) 발명자
**이희진**
서울특별시 강남구 압구정로39길 58, 63동 408호 (압구정동,구현대아파트)
**김영애**
서울특별시 송파구 풍성로6가길 14-3, 101호(풍납동)
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**이대호, 박건홍**

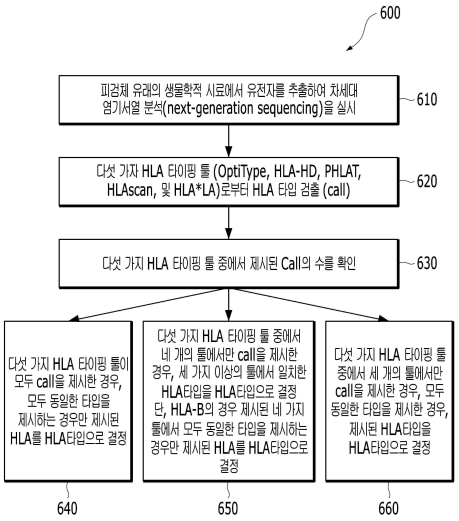
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **인간 백혈구 항원의 타입 결정 방법 및 이를 통한 의료 개인화 방법**

## (57) 요 약

본 개시내용의 일 실시예에 따라, 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)의 타입을 결정하기 위한 방법이 개시된다. 상기 방법은: 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과를 획득하는 단계, 및 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 3개 이상의 툴(tool)들을 사용하여, 상기 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

*대 표 도* - 도6



(52) CPC특허분류
*G16B 40/20* (2019.02)
*G16H 50/20* (2018.01)
(72) 발명자
**이미선**
경상남도 창원시 진해구 중원동로 38, 104동 405호(부흥동,태영데시앙)
**서정한**
서울특별시 강동구 천호대로168나길 56-14, 302호(성내동,더존팰리스)
**송성재**
서울특별시 송파구 올림픽로 374, 1307호(방이동, 올림픽파크뷰)

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)의 타입을 결정하기 위한 방법으로서,

피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과를 획득하는 단계; 및

상기 염기 서열 분석을 수행한 결과를 입력으로 하는 3개 이상의 HLA 분석용 알고리즘들 각각으로부터의 타이핑 결과들 간의 서로 일치되는 정도에 기초하여, 상기 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정하는 단계;

를 포함하는,

방법.

## 발명의 설명

### 기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 유전자 분석에 관한 것이며, 보다 구체적으로 인간 백혈구 항원의 타입을 결정하는 것에 관한 것이다.

### 배 경 기 술

[0003] 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)은 인간의 주조직 적합성복합체(Major Histocompatibility Complex; MHC) 유전자에 의해 생성되는 당단백 분자이다. HLA는 성숙한 적혈구에는 존재하지 않지만 미성숙 적아세포(erythroblast)에서는 발현이 되며 백혈구 및/또는 혈소판 등의 혈액세포를 포함한 인체 내 모든 조직세포의 표면에 발현된다. MHC 유전자는 모든 척추동물에 존재하며 인간의 MHC 유전자를 HLA 유전자, 이로부터 발현된 산물을 HLA이라고 한다.

[0004] MHC 유전자들은 자기(Self) 및 비자기(Non-self)의 인지, 항원 자극에 대한 면역반응, 세포성 면역과 체액성 면역의 조절 및 질병에 대한 감수성 등에 관여한다. MHC 유전자의 산물인 HLA는 고형 장기이식에서 이식된 장기의 생존에 있어서 ABO 혈액형 다음으로 중요한 항원이다. HLA는 골수이식에 있어서 이식의 성패에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서, HLA의 차이를 면역학적으로 인지하는 것이 이식된 조직에 대한 거부반응(rejection action)의 첫 단계라 볼 수 있다. 또한, 수혈요법에 있어서 HLA와 항체는 혈소판수혈불응증, 발열성 비용혈성 수혈 부작용, 급성 폐손상, 수혈 후 이식편대숙주병과 같은 여러 가지 부작용의 발생에 중요한 역할을 한다.

[0005] HLA는 크게 Class I 및 Class Ⅱ로 분류될 수 있다. Class I은 HLA-A, HLA-B, HLA-C로 분류되고 대부분의 유핵세포 및 혈소판에서 발현되며, 세포독성 T 세포가 바이러스에 감염된 세포나 종양세포를 인지하여 제거할 때 항원 인식(antigen recognition)에 필수적이다. HLA Class Ⅱ는 HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP로 분류되고 B 세포, 단핵세포, 수지상세포, 활성화된 T 세포에서 발현되며, 헬퍼 T 세포의 항원 수용체(antigen receptor)와 작용하여 세포성 및 체액성 면역반응을 유발하고, 그리고 항원제시세포에 표현된 항원을 인지할 때 필수적인 것으로 알려져 있다. HLA는 인간이 가지고 있는 유전자 중에서 가장 큰 다형성(polymorphism)을 보이는 유전자이며 인종 및 민족 간에도 빈도 차이가 존재한다. 따라서, 전술한 바와 같이 장기이식, 면역치료, 질병관련 연구, 친자감별과 같은 부친시험, 법의학적 이용, 유전학적 연구 등의 다양한 분야에서 정확한 HLA 타입을 결정하기 위한 HLA 타이핑이 필요하다. 이에 따라 현재까지 PCR-SSP, PCR-SSOP, 중합효소연쇄반응 시퀀싱 기반 타이핑(Polymerase chain reaction-sequencing based Typing; PCR-SBT) 기술과 차세대 염기서열 분석(Next Generation

Sequencing; NGS) 방법에 기반한 다양한 HLA 타입 분석 방법들이 제시되어 왔다.

[0006] NGS 방법은 PCR-SBT 검사법에서 주로 시행해 오던 Class I (HLA-A, -B, -C)에 대한 엑손 2, 3, 4와 Class II (DRB1, DQB1, DPB1)에 대한 엑손 2 (또는 exon 2, 3)를 넘어 더 많은 유전자와 더 많은 엑손에 대한 분석을 동시에 시행할 수 있어 모호성 비율(ambiguity rate)을 줄이기 위해 노력해 왔던 추가적인 프라이머, 그룹 PCR 등의 요구를 없애는 효과가 있으며, 인덱싱을 이용하여 여러 표적 유전자 또는 여러 검체를 한 번에 pooling 검사하는 장점이 있다.

[0007] 그러나 IMGT-HLA database에서 제공하는 HLA 대립유전자에 기반하기 때문에 흔하게 발견되는 HLA 대립유전자에 대해서는 비교적 예측 정확도가 높으나 빈도가 낮은 대립유전자에 대해서는 정확도가 떨어지는 것으로 나타났다. 이에, HLA 타입을 보다 정확히 예측할 수 있는 신뢰도 높은 방법을 구축하는 것이 필요할 뿐만 아니라, 개체에 따라서는 NGS 후에도 PCR-SBT 검사법을 추가적으로 실시하여 정확한 타이핑이 필요한 실정이다.

[0008] 또한, 최근 의료기술의 발달로 돌연변이(somatic mutation)로 인한 종양에서 생성된 신생항원(neoantigen)을 기반으로 하는 항암면역치료법이 개발되었다. 신생항원을 발굴한 후에는 이를 대상으로 종양백신이 생산될 수 있거나 또는 신생항원에 반응하여 종양을 공격할 수 있는 T 세포 수용체(T cell receptor; TCR)를 가진 T 세포가 선별되어, 선별된 T 세포를 체외에서 배양하거나 T 세포 수용체를 조작한 T 세포(TCR engineered T cell)를 제조하는 방식으로 치료제가 만들어질 수 있다. 동일한 돌연변이를 가진 환자라고 하더라도 각 환자의 HLA 종류에 따라서 해당 돌연변이 단백질이 HLA에 결합되어 신생항원으로 제시될 수 있다. 또한, 동일한 돌연변이를 가진 환자라고 하더라도 각 환자의 HLA 종류에 따라서 해당 돌연변이 단백질이 HLA에 결합되지 못하는 경우에는 신생항원이 만들어질 수 없게 된다. 따라서 HLA의 타입을 정확히 확인 또는 결정하여 신생항원 여부를 결정하는 것이 이를 기반으로 한 항암면역치료법 개발에 매우 중요하다.

## *선행기술문헌*

### *특허문헌*

[0010] (특허문헌 0001) 미국 특허공개 공보 US2016-0025726A1

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0011] 본 개시내용은 전술한 배경기술에 대응하여 안출된 것으로, 인간 백혈구 항원(HLA)의 타입을 보다 정확하고 효율적으로 판정 또는 예측하기 위한 것이다.

[0012] 본 개시내용의 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### *과제의 해결 수단*

[0014] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위한 본 개시의 일 실시예에 따라, 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)의 타입을 결정하기 위한 방법이 개시된다. 상기 방법은: 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과를 획득하는 단계, 및 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 3개 이상의 툴(tool)들을 사용하여, 상기 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0015] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는, 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 Call을 제시한 툴의 개수를 결정하는 단계, 및 상기 결정된 툴의 개수에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 Call을 제시한 툴의 개수를 결정하는 단계, 제시된 Call들에 포함된 HLA 타입들 간의 일치도를

결정하는 단계, 및 상기 결정된 툴의 개수 및 상기 결정된 일치도에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0017] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들 중 사용가능한 Call들의 개수를 결정하는 단계; 상기 사용가능한 Call들의 개수에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하기 위한 일치도 기준을 생성하는 단계; 및 상기 생성된 일치도 기준에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 본 개시내용의 일 실시예에서, 상기 일치도 기준은, 상기 사용가능한 Call들의 개수가 5개인 경우, 5개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 1 일치도 기준, 상기 사용가능한 Call들의 개수가 4개인 경우, HLA-A 또는 HLA-C 타입에 대해서는 적어도 3개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하도록 정의되고 그리고 HLA-B 타입에 대해서는 4개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 2 일치도 기준, 및 상기 사용가능한 Call들의 개수가 3개인 경우, 3개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 3 일치도 기준을 포함할 수 있다.

[0019] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들에서 일치하는 HLA 타입이 무엇인지에 따라서, 상기 HLA 타입을 결정하기 위한 일치도 기준을 생성하는 단계, 및 상기 생성된 일치도 기준에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0020] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하는 경우, 상기 Call들에 포함된 HLA 타입을 상기 HLA 타입으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0021] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 4개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하는 경우, 상기 Call들에 포함된 HLA 타입을 상기 HLA 타입으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0022] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 적어도 3개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 HLA-A 또는 HLA-C로 일치하는 경우, 상기 일치하는 HLA-A 또는 HLA-C으로 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0023] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입을 결정하는 단계는: 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하는 경우, 상기 Call들에 포함된 HLA 타입을 상기 HLA 타입으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0024] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 4개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하는 경우, 상기 Call들에 포함된 HLA 타입을 상기 HLA 타입으로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0025] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계는, 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 적어도 3개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 HLA-A 또는 HLA-C로 일치하는 경우, 상기 일치하는 HLA-A 또는 HLA-C으로 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0026] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 상기 HLA 타입을 결정하는 단계는, 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 적어도 4개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 HLA-B로 일치하는 경우, 상기 일치하는 HLA-B로 상기 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0027] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 상기 염기 서열 분석은, 전장 유전체 염기서열 분석(whole genome sequencing), 전체 엑솜 염기서열 분석(whole exome sequencing) 또는 전체 전사체 염기서열 분석(whole transcriptome sequencing) 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0028] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 생물학적 시료는, 조직, 세포, 전혈 또는 혈액 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0029] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입은, HLA-A 타입, HLA-B 타입, 및 HLA-C 타입으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 타입일 수 있다. 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, HLA 타입은, HLA-A 타입, HLA-B 타입, 및 HLA-C 타입으로 중 하나일 수 있다.

[0030] 본 개시내용의 일 실시예에 있어서, 상기 방법은, 상기 결정된 HLA 타입이 사전결정된 신뢰도 미만인 경우, 상기 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 PCR-SBT (Polymerase Chain Reaction-Sequencing Based Typing)를 수행할 것을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0031] 본 개시내용의 일 실시예에 따른 컴퓨터 판독가능 저장 매체에 저장되는 컴퓨터 프로그램이 개시된다. 상기 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 프로세서에 의해 실행되는 경우, 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)의 타입을 결정하기 위한 방법을 수행할 수 있다. 상기 방법은: 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과를 획득하는 단계, 및 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 3개 이상의 툴들을 사용하여, 상기 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0032] 본 개시내용의 일 실시예에 따른 컴퓨팅 장치가 개시된다. 상기 컴퓨팅 장치는 데이터를 프로세싱하기 위한 프로세서, 및 상기 프로세서와 연결되어 상기 프로세싱된 데이터를 저장하는 메모리를 포함할 수 있다.

[0033] 상기 메모리는: 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 DNA 또는 RNA에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과 데이터에 액세스하기 위한 명령(instruction); 및 상기 결과 데이터로부터 청구항 제 1 항의 방법에 따라 결정된 HLA 타입에 액세스하기 위한 명령을 포함할 수 있다.

[0034] 본 개시에서 얻을 수 있는 기술적 해결 수단은 이상에서 언급한 해결 수단들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 해결 수단들은 아래의 기재로부터 본 개시내용이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

## *발명의 효과*

[0036] 본 개시내용의 몇몇 실시예에 따른 기법은, 인간 백혈구 항원(HLA)의 타입을 보다 정확하고 효율적으로 판정 또는 예측할 수 있다.

[0037] 본 개시내용에서 얻을 수 있는 효과는 이상에서 언급한 효과로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 효과들은 아래의 기재로부터 본 개시내용이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0039] 다양한 양상들이 이제 도면들을 참조로 기재되며, 여기서 유사한 참조 번호들은 총괄적으로 유사한 구성요소들을 지칭하는데 이용된다. 이하의 실시예에서, 설명 목적을 위해, 다수의 특정 세부사항들이 하나 이상의 양상들의 총체적 이해를 제공하기 위해 제시된다. 그러나, 그러한 양상(들)이 이러한 특정 세부사항들 없이 실시될 수 있음은 명백할 것이다. 다른 예시들에서, 공지의 구조들 및 장치들이 하나 이상의 양상들의 기재를 용이하게 하기 위해 블록도 형태로 도시된다.

도 1a 및 도 1b는 1000 유전체 프로젝트 데이터를 사용하여 8개의 알고리즘 성능을 비교한 결과를 도시한다.

도 2a 내지 도 2c는 리드길이 100bp(base pair) 이상에 해당하는 데이터에서 HLA 유전형 분석 툴을 결합하여 정확도를 분석한 결과를 도시한다.

도 3은 39개의 자체 샘플에 대한 8개의 알고리즘 성능을 비교한 결과를 도시한다.

도 4a 내지 도 4c는 자체 샘플 데이터에서 HLA 유전형 분석 툴을 결합하여 정확도를 분석한 결과를 도시한다.

도 5는 의료 개입을 결정하기 위한 시스템의 블록 다이어그램을 예시적으로 도시한다.

도 6은 본 개시내용의 일 실시예에 따라 HLA 타입을 결정하기 위한 예시적인 흐름도를 도시한다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0040] 다양한 실시예들 및/또는 양상들이 이제 도면들을 참조하여 개시된다. 하기 설명에서는 설명을 목적으로, 하나 이상의 양상들의 전반적 이해를 돕기 위해 다수의 구체적인 세부사항들이 개시된다. 그러나, 이러한 양상(들)은 이러한 구체적인 세부사항들 없이도 실행될 수 있다는 점 또한 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자

에게 감지될 수 있을 것이다. 이후의 기재 및 첨부된 도면들은 하나 이상의 양상들의 특정한 예시적인 양상들을 상세하게 기술한다. 하지만, 이러한 양상들은 예시적인 것이고 다양한 양상들의 원리들에서의 다양한 방법들 중 일부가 이용될 수 있으며, 기술되는 설명들은 그러한 양상들 및 그들의 균등물들을 모두 포함하고자 하는 의도이다. 구체적으로, 본 명세서에서 사용되는 "실시예", "예", "양상", "예시" 등은 기술되는 임의의 양상 또는 설계가 다른 양상 또는 설계들보다 양호하다거나, 이점이 있는 것으로 해석되지 않을 수도 있다.

[0041] 이하, 도면 부호에 관계없이 동일하거나 유사한 구성 요소는 동일한 참조 번호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략한다. 또한, 본 명세서에 개시된 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 본 명세서에 개시된 실시예의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 첨부된 도면은 본 명세서에 개시된 실시예를 쉽게 이해할 수 있도록 하기 위한 것일 뿐, 첨부된 도면에 의해 본 명세서에 개시된 기술적 사상이 제한되지 않는다.

[0042] 비록 제 1, 제 2 등이 다양한 구성요소들을 서술하기 위해서 사용되나, 이들 구성요소들은 이들 용어에 의해 제한되지 않음은 물론이다. 이들 용어들은 단지 하나의 구성요소를 다른 구성요소와 구별하기 위하여 사용하는 것이다. 따라서, 이하에서 언급되는 제 1 구성요소는 본 발명의 기술적 사상 내에서 제 2 구성요소 일 수도 있음은 물론이다.

[0043] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.

[0044] 더불어, 용어 "또는"은 배타적 "또는"이 아니라 내포적 "또는"을 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 달리 특정되지 않거나 문맥상 명확하지 않은 경우에, "X는 A 또는 B를 이용한다"는 자연적인 내포적 치환 중 하나를 의미하는 것으로 의도된다. 즉, X가 A를 이용하거나; X가 B를 이용하거나; 또는 X가 A 및 B 모두를 이용하는 경우, "X는 A 또는 B를 이용한다"가 이들 경우들 어느 것으로도 적용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 사용된 "및/또는"이라는 용어는 열거된 관련 아이템들 중 하나 이상의 아이템의 가능한 모든 조합을 지칭하고 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0045] 또한, "포함한다" 및/또는 "포함하는"이라는 용어는, 해당 특징 및/또는 구성요소가 존재함을 의미하지만, 하나 이상의 다른 특징, 구성요소 및/또는 이들의 그룹의 존재 또는 추가를 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 달리 특정되지 않거나 단수 형태를 지시하는 것으로 문맥상 명확하지 않은 경우에, 본 명세서와 청구범위에서 단수는 일반적으로 "하나 또는 그 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

[0046] 본 개시내용에서 사용되는 용어, 염기서열 분석은 염기서열을 분석할 수 있는 임의의 형태의 기법들에 의해 수행될 수 있으며, 예를 들어, 전장 유전체 염기서열 분석(whole genome sequencing), 전체 엑솜 염기서열 분석(whole exome sequencing) 또는 전체 전사체 염기서열 분석(whole transcriptome sequencing)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0047] 본 개시내용에서 사용된 용어 "개체" 또는 "대상체"는 HLA 타입을 결정하기 위한 피험자를 의미할 수 있다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 용어 "시료"는 HLA 타입을 결정하고자 하는 개체 또는 대상체로부터 획득된 것이라면 제한 없이 사용할 수 있으며, 예를 들어 생검 등으로 얻어진 세포나 조직, 혈액, 전혈, 혈청, 혈장, 타액, 뇌척수액, 각종 분비물, 소변 및/또는 대변 등일 수 있다. 바람직하게 시료는 혈액, 혈장, 혈청, 타액, 비액, 객담, 복수, 질 분비물 및/또는 소변으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 보다 바람직하게는 혈액, 혈장 또는 혈청일 수 있다. 상기 시료는 검출 또는 진단에 사용하기 전에 전처리할 수 있다. 예를 들어, 전처리 방법은 균질화(homogenization), 여과, 증류, 추출, 농축, 방해 성분의 불활성화, 및/또는 시약의 첨가 등을 포함할 수 있다.

[0049] 본 개시내용에서, 생물학적 시료는 조직, 세포, 전혈, 및/또는 혈액인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본 개시내용에서 사용되는 용어, "인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA)"은 인간의 주조직적합성복합체(Major Histocompatibility Complex: MHC) 유전자에 의해 생성되는 당단백 분자로, 인간이 가지고 있는 유전자 중에서 가장 큰 다형성(polymorphism)을 보이는 유전자이다. HLA 타입을 결정하는 HLA 타이핑은 장기이식, 면역치료, 질병관련 연구, 친자감별과 같은 부친시험, 법의학적 이용, 유전학적 연구 등의 다양한 분야에서 매

우 활발하게 이용될 수 있다.

[0051] 본 개시내용에서의 HLA 타입은 예를 들어, HLA-A 타입, HLA-B 타입 및/또는 HLA-C 타입을 포함할 수 있다.

[0052] 본 개시내용의 일 실시예에서 적어도 5개의 HLA 타이핑을 위한 툴(tool)들이 개시된다. 본 개시내용에서의 툴(tool)은 유전자 분석을 위한 알고리즘을 포함할 수 있다. 예를 들어, 툴은 HLA 타이핑을 위한 알고리즘을 포함할 수 있다. 본 개시내용에서의 방법과 툴은 서로 상호 교환 가능하게 사용될 수 있다.

[0053] OptiType은 2014년에 발표된 정수 선형 프로그래밍(integer linear programming)에 기반한 HLA 유전자형 결정 알고리즘으로 모든 주요 또는 소수의 HLA class I 대립유전자를 선택하여 NGS 데이터로부터 정확한 4자리의 HLA 유전자형의 예측이 가능한 방법이다. 그러나 OptiType은 정확도 및 유용성 면에서 문제점이 있는 것으로 알려져 있다 (Szolek 등의 OptiType: precision HLA typing from next-generation sequencing data. Bioinformatic, Vol. 30 no. 23 2014, pages 3310-3316, 참조).

[0054] HLA-HD란 2017년에 일본에서 발표된 NGS 데이터에서 6자리 정밀도로 HLA 대립 유전자를 정확히 결정할 수 있는 방법이다. 자세한 사항은 문헌(Hum Mutat. 2017 Jul;38(7):788-797. doi: 10.1002/humu.23230.)(Kawaguchi, Shuji, et al. *Human mutation* 38.7 (2017): 788-797.)을 참조할 수 있다.

[0055] PHLAT란 RNAseq 또는 엑솜 시퀀싱 데이터를 입력값으로 사용하여 주요 클래스 I 및 클래스 II HLA 유전자의 고해상도(6 자리) 타이핑을 위해 설계된 방법이다. 자세한 사항은 문헌(Bai, Yu, David Wang, and Wen Fury. *HLA Typing*. Humana Press, New York, NY, 2018. 193-201.)을 참조할 수 있다.

[0056] HLAscan이란 국제 ImMunoGeneTics 프로젝트/인간 백혈구 항원(IMGT/HLA) 데이터베이스에서 HLA 시퀀스에 대한 읽기 정렬을 수행하는 방법이다. 자세한 사항은 문헌(Ka, Sojeong, et al. *BMC bioinformatics* 18.1 (2017): 1-11.)을 참조할 수 있다.

[0057] HLA*LA란 선형 정렬을 변이 그래프에 투영하는 것을 기반으로 HLA 유형을 추론하는 모델로서, 전체 엑솜 및 전체 게놈 Illumina 데이터에서 정확한 HLA 유전자형의 예측이 가능한 방법이다. 자세한 사항은 문헌(Dilthey, Alexander T., et al. "HLA* LA—HLA typing from linearly projected graph alignments." *Bioinformatics* 35.21 (2019): 4394-4396)을 참조할 수 있다.

[0058] 1000 유전체 프로젝트 데이터란 26개 인종으로 구성된 인간 1,000명의 유전체를 해독하는 국제 프로젝트로부터 수득된 데이터로, 웹사이트 [https://www.internationalgenome.org/]에서 확인할 수 있다.

[0059] 전술한 방법들 각각에 따른 HLA 타이핑 결과에 대한 가용성 및/또는 정확성은 상이할 수 있다. 이에 따라, 보다 정확도가 높은 최적의 HLA 타입을 결정하는 방법이 요구되고 있다.

[0060] 본 개시내용의 일 실시예에 따라, 적어도 하나의 프로세서를 포함하는 컴퓨팅 장치에 의해 수행되는 HLA 타입을 결정하기 위한 방법이 제공된다.

[0061] 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는 예를 들어, 마이크로프로세서, 메인프레임 컴퓨터, 디지털 프로세서, 휴대용 디바이스 또는 디바이스 제어기 등과 같은 임의의 타입의 컴퓨터 시스템 또는 컴퓨터 디바이스를 포함할 수 있다. 이러한 컴퓨팅 장치는 임의의 형태의 서버 및/또는 사용자 단말을 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용자 단말은 사용자가 소유하고 있는 PC(personal computer), 노트북(notebook), 모바일 단말기(mobile terminal), 스마트폰(smart phone), 태블릿 PC(tablet pc) 등을 포함할 수 있으며, 유/무선 네트워크에 접속할 수 있는 모든 종류의 단말을 포함할 수 있다.

[0062] 컴퓨팅 장치에 포함될 수 있는 프로세서는 통상적으로 컴퓨팅 장치의 전반적인 동작을 처리할 수 있다. 예를 들어, 프로세서는 컴퓨팅 장치에 포함된 구성요소들을 통해 입력 또는 출력되는 데이터, 정보, 또는 신호 등을 처리하거나 저장부에 저장된 응용 프로그램을 구동함으로써, 사용자에게 적절한 정보 또는 기능을 제공 또는 처리할 수 있다.

[0063] 본 개시내용의 일 실시예에서, 프로세서는 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 유전자 데이터(예컨대, DNA 또는 RNA)에 대한 염기 서열 분석을 수행한 결과를 획득할 수 있다. 일례로, 프로세서는 염기 서열 분석(예컨대, NGS)를 수행한 결과를 호스트 서버 등으로부터 획득할 수 있다. 다른 실시예에서, 프로세서는 피검체 유래의 생물학적 시료로부터 획득된 유전자 데이터(예컨대, DNA 또는 RNA)에 대한 염기 서열 분석을 수행할 수도 있다.

[0064] 본 개시내용의 일 실시예에서, 프로세서는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 선택된 3개

이상의 툴(tool)들을 사용하여, 상기 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정할 수 있다. 다른 실시예에서, 프로세서는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 선택된 3개 이상의 툴(tool)들을 사용하여, 상기 염기 서열 분석의 결과에 기반하여 결정된 HLA 타입에 대한 정보를 획득할 수도 있다.

[0065] 본 개시내용의 실시예들에 따라 HLA 타입을 결정하는 방법들에 대해서는 후술하기로 한다.

[0066] 컴퓨팅 장치는 저장부(예컨대, 메모리)를 더 포함할 수 있다. 저장부는 메모리 및/또는 영구저장매체를 포함할 수 있다. 메모리는 플래시 메모리 타입(flash memory type), 하드디스크 타입(hard disk type), 멀티미디어 카드 마이크로 타입(multimedia card micro type), 카드 타입의 메모리(예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램(Random Access Memory, RAM), SRAM(Static Random Access Memory), 롬(Read-Only Memory, ROM), EEPROM(ElectriCally Erasable Programmable Read-Only Memory), PROM(Programmable Read-Only Memory), 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있다.

[0067] 컴퓨팅 장치는 통신부를 더 포함할 수 있다. 통신부는 컴퓨팅 장치와 통신 시스템 사이, 컴퓨팅 장치와 다른 컴퓨팅 장치 사이, 컴퓨팅 장치와 사용자 단말 사이, 컴퓨팅 장치와 서버 사이 또는 컴퓨팅 장치와 네트워크 사이의 통신을 가능하게 하는 하나 이상의 모듈을 포함할 수 있다. 이러한 통신부는 이동통신 모듈, 유선 인터넷 모듈 및 무선 인터넷 모듈 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및/또는 HLA*LA의 툴을 실행하는 하나 이상의 엔티티로부터 각각의 툴들에 의해 제시되는 Call을 수신할 수 있다.

[0068] 이하에서는 본 개시내용의 실시예들에 따라 HLA 타입을 결정하기 위한 다양한 알고리즘들이 설명된다.

[0069] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 선택된 3개 이상의 툴(tool)들을 사용하여, 염기 서열 분석의 결과로부터 HLA 타입을 결정할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 선택된 3개의 조합으로부터 얻어진 HLA 타입으로부터 최종 HLA 타입을 결정할 수 있다. OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA을 포함하는 툴 또는 방법들은 HLA의 타입을 결정하기 위한 방법들로서, 각 방법 별로 정확성 및/또는 가용성이 상이할 수 있다. 본 개시내용의 일 실시예에 따른 기법은 복수의 툴들의 결과들을 신규한 알고리즘을 통해 조합함으로써, 정확성 및/또는 가용성이 높은 HLA 타이핑이 달성될 수 있다. 본 개시내용의 발명자들은 개인의 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA) 타입을 보다 정확히 판정할 수 있는 방법을 예의 연구한 결과, 차세대 염기서열 분석(NGS)과 같은 염기 서열 데이터를 이용하여 보다 정확한 HLA 타입을 예측할 수 있는 최적의 방법을 개발하였는바, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다. 이를 통해 복수의 툴들을 조합함으로써 HLA 타입을 정확하게 예측할 수 있으며, 이러한 HLA 타입 예측을 통해서 개별화된 의료 개입 여부를 보다 효율적으로 결정할 수 있다는 효과가 도출될 수 있다. 본 개시내용의 발명자들은 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 툴을 모두 혹은 적어도 일부 이용하는 경우 HLA Class I 타이핑의 정확도가 현저히 향상됨을 확인하였는바, 본 개시내용의 실시예들이 신뢰도가 향상된 최적의 HLA 타입 결정 방법임을 알 수 있었다. 따라서 본 발명의 HLA 타입 결정 방법을 이용하는 경우, 이식 성공률을 높이기 위한 조직 적합성 테스트뿐만 아니라, PCR-SBT 추가 수행 여부 판단 등 의료 개인화가 가능해질 것으로 기대된다.

[0070] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 Call을 제시한 툴의 개수를 결정하고 그리고 결정된 툴의 개수에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다. OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA을 포함하는 툴들은 각자의 알고리즘을 통해 HLA 타이핑 결과를 포함하는 Call을 출력할 수 있다. 본 개시내용의 일 실시예에 따른 알고리즘은, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 Call을 제시한 툴들의 개수에 따라 최종 HLA 타입을 결정할 수 있다. 예컨대, 컴퓨팅 장치는 Call을 제시한 툴이 총 5개이고, 5개의 툴에서 제시한 Call에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하는 경우 또는 4개가 일치하는 경우, 일치하는 HLA 타입을 최종 HLA 타입으로 결정할 수 있다.

[0071] 즉, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중에서 Call을 제시한 툴의 개수를 결정하고, 제시된 Call들에 포함된 HLA 타입들 간의 일치도를 결정하고, 그리고 상기 결정된 툴의 개수 및 상기 결정된 일치도에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다. 예를 들어, Call을 제시한 툴이 너무 적거나(예컨대, 2개의 툴에서만 Call을 제시함) 그리고/또는 Call에 포함된 HLA 타입 중 일치하는 HLA 타입이 2개인 경우에는 복수의 툴들로부터 획득된 HLA 타입에 대한 신뢰도가 낮다고 결정될 수 있다. 반대의 경우, Call의 개수가 특정 임계값보다 많고 그리고/또는 Call의 포함된 HLA 타입의 일치도가 특정 임계값보다 높다고 결정되는 경우, 최종 결정되는 HLA 타입의 신뢰도가 높다고 결정될 수 있다. 신뢰도가 높다고 결정되는 경우, 결정되는 HLA 타입이 최종 HLA 타입으로 결정 및 출력될 수 있다.

[0072] 여기서 일치도는 HLA 타이핑을 수행하는 툴에서 제시된 Call에 포함된 HLA 타입이 일치하는 Call들의 개수를 나타낼 수 있다. 예를 들어, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 모두 Call을 제시하였으며, 이 중 3개의 Call에 포함된 HLA 타입이 동일한 경우, 일치도는 3/5으로 표현될 수 있으며, 이 중 4개의 Call에 포함된 HLA 타입이 동일한 경우 일치도는 4/5로 표현될 수 있다. 일치도에 대한 표현 방식 및 계산 방식을 전술한 예시에 국한되는 것은 아니며, 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않는 한 Call에 포함된 HLA 타입의 동일성을 나타내는 임의의 형태의 방식이 일치도의 범위 내에 포함될 수 있다.

[0073] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들 중 사용가능한 Call들의 개수를 결정하고, 상기 사용가능한 Call들의 개수에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정하기 위한 일치도 기준을 생성하고, 그리고 상기 생성된 일치도 기준에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다. 여기서, 일치도 기준이란 HLA 타입을 결정하기 위한 일치도 임계치를 나타낼 수 있다. 또한, 사용가능한 Call이란 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들 중 HLA 타입을 결정하는데 사용이 가능한 Call을 의미할 수 있다. 다른 실시예에서, 사용가능한 Call이란 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 모든 Call들을 의미할 수도 있다. 이러한 예시에서는, Call을 제시하지 않은 툴을 제외하고 나머지 툴에서 제시한 Call들이 사용가능한 Call로서 고려될 수 있다.

[0074] 본 개시내용의 일 실시예에서, 일치도 기준은: 상기 사용가능한 Call들의 개수가 5개인 경우, 5개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 1 일치도 기준, 상기 사용가능한 Call들의 개수가 4개인 경우, HLA-A 또는 HLA-C 타입에 대해서는 적어도 3개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치하도록 정의되고 그리고 HLA-B 타입에 대해서는 4개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 2 일치도 기준, 및/또는 상기 사용가능한 Call들의 개수가 3개인 경우, 3개의 Call들에 포함된 HLA 타입이 모두 일치하도록 정의되는 제 3 일치도 기준을 포함할 수 있다. 전술한 바와 같이, 일치도 기준은 사용가능한 Call들의 개수에 따라 가변될 수 있다. 다른 예시로, 일치도 기준은 사용가능한 Call들의 개수와 Call에 포함되는 HLA 타입이 무엇인지에 따라 가변될 수 있다.

[0075] 본 개시내용의 일 실시예에서, HLA 타입을 결정하는데 있어서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA에서 제시한 Call들에서 일치하는 HLA 타입이 무엇인지에 따라서, 상기 HLA 타입을 결정하기 위한 일치도 기준을 생성하고 그리고 상기 생성된 일치도 기준에 기초하여, 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다. 예를 들어 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 에서 제시한 Call들에 일치하는 HLA 타입이 HLA-B라고 결정되는 경우, HLA 타입을 결정하기 위한 최소 일치도 기준을 4로 결정할 수 있다. 이러한 예시에서, 컴퓨팅 장치는 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 적어도 4개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 HLA-B로 일치하는 경우, 상기 일치하는 HLA-B로 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다.

[0076] 다른 예시에서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 에서 제시한 Call들에 일치하는 HLA 타입이 HLA-A 또는 HLA-C로 결정되는 경우, HLA 타입을 결정하기 위한 최소 일치도 기준을 3으로 결정할 수 있다. 이러한 예시에서, 컴퓨팅 장치는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 적어도 3개의 툴들에서 제시한 Call들에 포함된 HLA 타입이 HLA-A 또는 HLA-C로 일치하는 경우, 상기 일치하는 HLA-A 또는 HLA-C으로 상기 HLA 타입을 결정할 수 있다.

[0077] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 방법에서 특정 타입을 모두 제시한 경우에는 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 방법에서 모두 동일하게 제시된 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수 있다.

[0078] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 방법 중 네 개의 방법에서만 특정 타입이 제시되었을 경우, 네 개의 방법에서 모두 동일하게 제시된 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수도 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0079] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 일치한 HLA가 HLA-A 또는 HLA-C인 경우, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 세 가지 이상의 방법에서 일치한 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0080] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 상기 일치한 HLA가 HLA-B인 경우, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 네 개의 방법에서 모두 동일하게 제시된 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수 있다. 또한, 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 상기 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 방법 중 세 개

의 방법에서만 특정 타입이 제시되었을 경우, 세 개의 방법에서 모두 동일하게 제시된 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0081] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, HLA 타입을 분석하는 과정 중, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 중 하나 이상의 방법에서 다중 Call을 나타내는 경우, 상기 다중 Call을 제시한 방법을 제외할 수도 있다. 즉, 컴퓨팅 장치는 이러한 경우, 다중 Call에 대해서는 사용가능하지 않은 것으로 결정할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0082] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 상기 일치한 HLA가 HLA-A 또는 HLA-C인 경우로써, 네 가지 방법에서 HLA 타입이 일치한 경우,

[0083] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA 조합;

[0084] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA 조합;

[0085] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan 조합;

[0086] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 조합; 및

[0087] HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 조합 중 하나 이상의 조합을 사용하여 HLA 타입을 결정할 수 있다.

[0088] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 상기 일치한 HLA가 HLA-A 또는 HLA-C인 경우로써, 세 가지 방법에서 HLA 타입이 일치한 경우,

[0089] OptiType, HLA-HD, 및 HLA*LA 조합;

[0090] OptiType, HLA-HD, 및 PHLAT 조합;

[0091] OptiType, HLA-HD, 및 HLAscan 조합;

[0092] OptiType, PHLAT, 및 HLA*LA 조합;

[0093] OptiType, HLAscan, 및 HLA*LA 조합;

[0094] OptiType, PHLAT, 및 HLAscan 조합;

[0095] HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA 조합;

[0096] HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA 조합;

[0097] HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan 조합; 및

[0098] PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 조합 중 하나 이상의 조합을 사용하여 HLA 타입을 결정할 수 있다.

[0099] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는, 상기 일치한 HLA가 HLA-B인 경우로써, 네 가지 방법에서 HLA 타입이 일치한 경우,

[0100] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA 조합;

[0101] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA 조합;

[0102] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan 조합;

[0103] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 조합; 및

[0104] HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA 조합 중 하나 이상의 조합을 사용하여 HLA 타입을 결정할 수도 있다.

[0105] 본 개시내용의 일 실시예에서, 전술한 HLA 타입 결정 알고리즘에 의해 HLA 타입이 결정되지 못한 경우, 컴퓨팅 장치는 피검체 유래의 생물학적 시료에서 DNA 또는 RNA를 추출하여 PCR-SBT (Polymerase Chain Reaction-Sequencing Based Typing)를 실시할 수 있다. 다른 예시로, 컴퓨팅 장치는 다른 엔티티에 의해 실행된 PCR-SBT의 실시 결과를 획득하는 방식으로 해당 결과를 얻을 수도 있다. 본 개시내용의 일 실시예에서 전술한 알고리즘에 의해 HLA 타입이 결정되지 못한 경우는, Call에 포함된 HLA 타입의 일치도가 낮은 상황으로서, 해당 알고리즘이 출력하는 HLA 타입의 정확도가 떨어진다는 것을 의미할 수 있다. 이러한 경우에는 추가적인 PCR-SBT를 수행함으로써 HLA 타입 판단의 정확도를 높이는 것이 바람직하다는 점이 확인되었다.

[0106] 본 개시내용에서, 상기 PCR-SBT는 추가적인 HLA 유전자형 정보가 필요하거나 PCR-SSP 검사 결과의 판정이 애매

한 상황에서 보조 검사로 이용되고 있다. PCR-SSO 또는 RFLP의 단점은 두 대립 유전자 간의 DNA 서열에서 단일 염기 차이를 감지할 수 있지만, 변이가 프로브에 의해 감지된 특정 부위에서 발생하지 않는 한 새로운 정의되지 않은 대립 유전자를 감지할 가능성이 적다는 것이다. PCR-SBT는 원래 수동 시퀀싱 방법으로 개발되었으며 염료 라벨이 붙은 프라이머와 형광 자동 시퀀싱의 도입으로 자동화가 가능해지고 정확도가 크게 향상되었다. PCR-SBT는 대립 유전자의 염기 서열을 직접 검출하는 기술로, 정확도가 우수하지만, 시간이 오래 걸리고 비용이 비싸며 검체 처리량이 적은 단점이 있다.

[0107] 본 개시내용에서, PCR은 실시간 PCR일 수 있으며, 보다 구체적으로 단일 PCR 또는 멀티플렉스 PCR일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명에서 상기 단일 또는 멀티플렉스 실시간 PCR 반응 조건은 통상적인 조건을 취할 수 있다. 또한, 단일 실시간 PCR과 멀티플렉스 실시간 PCR 반응은 동일한 조건으로 수행될 수 있으며, 일예로 초기 변성(initial denaturation)을 95℃에서 1분간 수행한 후, 변성(denaturation, 95℃에서 25초), 어닐링(annealing, 65℃에서 45초) 및 연장(extension, 72℃에서 30초)을 총 40회 실시하는 조건을 취할 수 있다. 본 개시내용에 사용 가능한 실시간 PCR 기기로는 AB 사의 Real-time PCR 기기 7900, 7500, 7300, Roche 사의 LightCycler 80, Stratagene 사의 Mx3000p, 및 BioRad 사의 Chromo 4 기기 등이 있으나, 이는 예시적인 목적으로 기재되는 것일 뿐 PCR 기기의 특징과 PCR 반응에 대한 구체적인 설명으로 본 개시내용의 권리범위가 제한되는 것은 아니다.

[0108] 본 개시내용에서, 상기 PCR은 PCR-SSOP (PCR sequence-specific oligonucleotide probes) 또는 PCR-SBT (PCR sequencing-based typing)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0109] 본 개시내용의 일 실시예에서, 컴퓨팅 장치는 전술한 알고리즘들의 결과로서 추가적인 PCR-SBT 수행 여부를 결정할 수 있다. 하나 이상의 툴들로부터 제시된 Call들에 포함된 HLA 타입이 일치도 기준 및/또는 Call 개수 기준을 만족하지 못한다고 결정되는 경우, 컴퓨팅 장치는 추가적인 PCR-SBT의 수행이 필요할 것이라고 결정할 수 있다. 이러한 추가적인 PCR-SBT는 개별화된 의료 개입과 연관될 수 있다.

[0110] 본 개시내용의 추가적인 실시예는 개별화된 의료 개입을 결정하기 위한 시스템을 제공할 수 있다. 이러한 시스템은, 호스트 서버, 데이터에 액세스하고 입력하기 위해 상기 호스트 서버를 액세스하기 위한 사용자 인터페이스, 입력된 데이터를 프로세싱하기 위한 프로세서 및 상기 프로세서에 연결되고 그리고 프로세싱된 데이터를 저장하는 메모리를 포함할 수 있다. 상기 메모리는 (i) 피검체 유래의 생물학적 시료에서 DNA 또는 RNA를 추출하여 차세대 염기서열 분석(next generation sequencing) 데이터에 액세스하기 위한 명령, 및 상기 데이터로부터 상기 방법에 따라 결정된 HLA 타입에 액세스하기 위한 명령을 포함할 수 있다.

[0111] 상기 시스템은 웹 서비스, 유틸리티 컴퓨팅, 편재형 및 개인화 컴퓨팅, 보안 및 신원 솔루션, 자동화 컴퓨팅, 코모디티 컴퓨팅(commodity computing), 이동 및 무선 솔루션, 오픈 소스, 생체측정, 그리드 컴퓨팅(grid computing), 메쉬 컴퓨팅 중 하나 이상과 연계되는 사용을 포함할 수 있다.

[0112] 본 개시내용에서 설명되는 호스트 서버는 임의의 형태의 데이터베이스를 포함할 수 있다. 본 개시내용에서의 컴퓨팅 장치 또한 데이터베이스를 포함할 수도 있다. 데이터베이스는 관계형, 계층형, 그래픽형, 또는 객체 지향형 구조 및 임의의 그 밖의 다른 데이터 구조 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 데이터베이스를 구현하기 위해 사용될 수 있는 통상적인 데이터베이스 제품으로는 IBM(뉴욕, 화이트 플레인즈 소재)의 DB2, Oracle사(캘리포니아, 레드우드 쇼어즈 소재)의 다양한 데이터베이스 제품들, Microsoft사(워싱턴, 레드몬드 소재)의 Microsoft Access, 또는 Microsoft SQL, 또는 그 밖의 다른 임의의 적합한 데이터베이스 제품이 있다. 덧붙이자면, 데이터베이스는 임의의 적합한 방식으로, 가령 데이터 테이블이나 룩업 테이블(lookup table)로써 조직될 수 있다. 각각의 레코드는 하나의 단일 파일, 또는 일련의 파일, 또는 링크된 일련의 데이터 필드, 또는 그 밖의 다른 임의의 데이터 구조일 수 있다. 특정 데이터의 연계는 임의의 요망 데이터 연계 기법, 예를 들면, 당해업계에서 알려지거나 실시되는 기법을 통해 이뤄질 수 있다. 예를 들어, 이러한 연계는 수동으로, 또는 자동으로 이뤄질 수 있다. 자동 연계 기법은, 예를 들어, 검색, 모든 테이블과 파일에 대한 순차 검색(sequential search), 룩업을 단순화시키기 위해 알려진 순서에 따라 파일의 레코드를 정렬하는 것 등 중 하나 이상의 속도를 빠르게 하기 위해 테이블의 키 필드(key field)를 이용하는, 데이터베이스 검색, 데이터베이스 통합, GREP, AGREP, SQL을 포함할 수 있다. 연계 단계는 데이터베이스 통합 기능, 가령 미리 선택된 데이터베이스, 또는 데이터 섹터에서의 키 필드(key field)를 이용함으로써 이뤄질 수 있다.

[0113] 본 개시내용에서의 컴퓨팅 장치는 디스플레이를 더 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 디스플레이는 프로세서에 의해 처리되는 정보를 가시화 (visualization) 하는 구성요소이다. 프로세서에 의해 디스플레이되는 정보는 디스플레이(2040)를 통해 가시화될 수 있다. 디스플레이는 액정 디스플레이(liquid crystal

display), 박막 트랜지스터 액정 디스플레이(thin film transistor-liquid crystal display), 유기 발광 다이오드(organic light-emitting diode), 플렉시블 디스플레이 (flexible display), 3차원 디스플레이(3D display), 전기영동 디스플레이 (electrophoretic display) 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다. 디스플레이와 터치패드가 레이어 구조를 이루어 터치 스크린으로 구성되는 경우, 디스플레이는 입력 인터페이스로도 기능할 수 있다.

[0114] 이상에서 설명된 컴퓨팅 장치는 하드웨어 구성요소, 소프트웨어 구성요소, 및/또는 하드웨어 구성요소 및 소프트웨어 구성요소의 조합으로 구현될 수도 있다. 예를 들어, 실시예들에서 설명된 컴퓨팅 장치 및 구성요소는, 예를 들어, 프로세서, 콘트롤러, ALU (arithmetic logic unit), 디지털 신호 프로세서(digital signal processor), 마이크로컴퓨터, FPGA (field programmable gate array), PLU (programmable logic unit), 마이크로프로세서, 또는 명령(instruction)을 실행하고 응답할 수 있는 다른 어떠한 장치와 같이, 하나 이상의 범용 컴퓨터 또는 특수목적 컴퓨터를 이용하여 구현될 수 있다. 처리 장치는 운영 체제(operating system: OS) 및 운영 체제 상에서 수행되는 하나 이상의 소프트웨어 어플리케이션을 수행할 수 있다. 또한, 처리 장치는 소프트웨어의 실행에 응답하여, 데이터를 접근, 저장, 조작, 처리 및 생성할 수도 있다. 이해의 편의를 위하여, 처리 장치는 하나가 사용되는 것으로 설명된 경우도 있지만, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는, 처리 장치가 복수 개의 처리 요소 (processing element) 및/또는 복수 유형의 처리 요소를 포함할 수 있음을 알 수 있다. 예를 들어, 처리 장치는 복수 개의 프로세서 또는 하나의 프로세서 및 하나의 콘트롤러를 포함할 수 있다. 또한, 병렬 프로세서(parallel processor) 와 같은, 다른 처리 구성(processing configuration) 도 가능하다.

[0115] 소프트웨어는 컴퓨터 프로그램(computer program), 코드(code), 명령(instruction), 또는 이들 중 하나 이상의 조합을 포함할 수 있으며, 원하는 대로 동작하도록 처리 장치를 구성하거나 독립적으로 또는 결합적으로(collectively) 처리 장치를 명령할 수 있다. 소프트웨어 및/또는 데이터는, 처리 장치에 의하여 해석되거나 처리 장치에 명령 또는 데이터를 제공하기 위하여, 어떤 유형의 기계, 구성요소(component), 물리적 장치, 가상 장치(virtual equipment), 컴퓨터 판독가능 저장 매체 또는 장치, 또는 전송되는 신호 파(signal wave)에 영구적으로, 또는 일시적으로 구체화(embody)될 수 있다. 소프트웨어는 네트워크로 연결된 컴퓨터 시스템 상에 분산되어서, 분산된 방법으로 저장되거나 실행될 수도 있다. 소프트웨어 및 데이터는 하나 이상의 컴퓨터 판독 가능 기록 매체 또는 컴퓨터 판독가능 저장 매체에 저장될 수 있다.

[0116] 본 개시내용의 실시예들에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 컴퓨터 프로그램 또는 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체(또는 컴퓨터 판독가능 저장 매체)에 기록될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 매체에 기록되는 프로그램 명령은 실시예를 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 저장 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk) 와 같은 자기-광 매체(magnetooptical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 실시예의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로써 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0117] 본 명세서에서, 상기 개별화된 의료 개입은 추가적인 PCR-SBT 수행 여부를 결정하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0118] 본 발명에서, "개별화된 의료 개입"이란 사용자(또는 환자)의 특성을 고려하여 진단, 치료 계획, 수술 계획, 치료 방법 등을 결정 또는 판단하는 것을 의미한다.

[0119] 본 발명에서 논의되는 다양한 시스템 구성요소는, 디지털 데이터를 프로세싱하기 위한 프로세서를 포함하는 호스트 서버, 또는 그 밖의 다른 컴퓨팅 시스템과, 디지털 데이터를 저장하기 위해 프로세서로 연결되는 메모리와, 상기 프로세서로 연결되며, 디지털 데이터를 입력하기 위한 입력 디지타이저(input digitizer)와, 메모리에 저장되고 프로세서에 의해 액세스될 수 있으며, 상기 프로세서에 의한 디지털 데이터의 프로세싱을 지시하기 위한 애플리케이션 프로그램과, 상기 프로세서와 메모리로 연결되며, 상기 프로세서에 의해 프로세싱된 디지털 데이터로부터 추출된 정보를 디스플레이하기 위한 디스플레이 장치와, 다수의 데이터베이스 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 개시내용에서 사용되는 다양한 데이터베이스는, 가족 병력, 인구통계적 및 환경적 데이터, 생체 시료 데이터, 이전 치료 및 프로토콜 데이터, 환자 임상 데이터, 생체 시료의 분자 프로파일링

데이터, 치료약제(및/또는 임상실험용 약제)에 따른 데이터, 유전자 라이브러리(gene library), 질병 라이브러리, 약 라이브러리, 환자추적 데이터(patient tracking data), 파일 관리 데이터, 재정 관리 데이터, HLA 타입 분석 데이터, 청구 데이터 및/또는 시스템의 운영에 유용한 이와 유사한 데이터 등의 환자 데이터를 포함할 수 있다. 당업계 종사자라면, 컴퓨팅 장치가 운영 체제(가령, Windows, OS/2, UNIX, Linux, Solaris, MacOS 등) 뿐 아니라, 컴퓨팅 장치와 연계되는 다양한 종래의 지원 소프트웨어 및 드라이버를 포함할 수 있음을 인지할 것이다. 상기 컴퓨팅 장치는 임의의 적합한 개인용 컴퓨터, 네트워크 컴퓨터, 워크스테이션, 미니컴퓨터, 메인프레임 등을 포함할 수 있다. 컴퓨팅 장치는 네트워크로의 액세스를 갖는 가정, 또는 의료/사업 환경에 위치할 수 있다. 바람직한 실시예에서, 액세스는 상업적으로 이용가능한 웹-브라우저 소프트웨어 패키지를 통한 네트워크, 인트라넷 또는 인터넷을 통해 이뤄진다.

[0120] 도 5는 개별화된 의료 개입을 결정하기 위한 시스템(10)의 바람직한 하나의 실시예의 블록 다이어그램이다. 시스템(10)은 사용자 인터페이스(12)와, 데이터를 프로세싱하기 위한 프로세서(16)를 포함하는 호스트 서버(14)와, 상기 프로세서로 연결되는 메모리(18)와, 상기 메모리(18)에 저장되며 상기 프로세서(16)에 의해 액세스가능하고 상기 프로세서(16)에 의한 데이터 프로세싱을 지시하기 위한 애플리케이션 프로그램(20)과, 다수의 내부 데이터베이스(22) 및 외부 데이터베이스(24)와, 유선(또는 무선) 통신 네트워크(26)(가령, 인터넷)와의 인터페이스를 포함한다. 또한 시스템(10)은 사용자 인터페이스(12)로부터 수신된 데이터로부터의 디지털 데이터를 입력하기 위해 프로세서(16)로 연결되는 입력 디지타이저(input digitizer, 28)를 포함할 수 있다.

[0121] 사용자 인터페이스(12)는 데이터를 시스템(10)으로 입력하고 상기 프로세서(16)에 의해 프로세싱된 데이터로부터 추출된 정보를 디스플레이하기 위한 입력 장치(30)와 디스플레이(32)를 포함한다. 또한 사용자 인터페이스(12)는 상기 프로세서(16)에 의해 프로세싱된 데이터로부터 추출된 정보, 가령, 표적에 대한 테스트 결과와 상기 테스트 결과를 기초로 하여 제안된 약 처방을 포함할 수 있는 환자 보고서를 인쇄하기 위한 프린터(34)를 포함할 수 있다.

[0122] 내부 데이터베이스(22)는 환자의 생체 시료/표본 정보, 추적, 임상 데이터, 환자 데이터, 환자 추적, 파일 관리, 연구 프로토콜, 분자 프로파일링에서의 환자 테스트 결과 및 청구 정보 및 추적을 포함할 수 있다(그러나 이에 제한받지 않음). 외부 데이터베이스(24)는 예를 들어, 약 라이브러리(drug library), 유전자 라이브러리, 질병 라이브러리, 공공 및 사설 데이터베이스(가령, UniGene, OMIM, GO, TIGR, GeneBank, KEGG 및 Biocarta), PCR 방법, HLA 타입 결정 TOOL을 포함할 수 있다(그러나 이에 제한받지 않음).

[0123] 본 개시내용의 일 실시예에서의 컴퓨팅 장치는 도 5에서의 시스템(10), 사용자 인터페이스(12) 및/또는 서버(14) 중 적어도 하나와 대응될 수 있다.

[0124] 다양한 방법이 시스템(10)에 따라서 사용될 수 있다. 도 6은 인간 백혈구 항원(Human Leukocyte Antigen; HLA) 타입 결정 방법 및 이를 이용한 의료 개입을 결정하기 위한 방법의 하나의 바람직한 실시예에 대한 흐름도를 나타낸다. 도 6과 관련된 HLA 타이핑 알고리즘은 앞서 구체적으로 설명되었기 때문에, 여기에서는 도 6에 기재된 HLA 타이핑 방법(600)에 대해서만 간략하게 설명될 것이다.

[0125] 도 6에서 도시되는 바와 같이, 컴퓨팅 장치는 피검체 유래의 생물학적 시료에서 유전자를 추출하여 차세대 염기서열 분석을 실시할 수 있다. 또는 컴퓨팅 장치는 차세대 염기 서열 분석의 실시 결과를 획득할 수 있다(610). 컴퓨팅 장치는 NGS를 포함하는 임의의 형태의 염기 서열 분석에 대한 결과를 획득할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨팅 장치는 염기 서열 분석을 직접 수행하는 방식으로 결과를 획득할 수도 있으며 또는 컴퓨팅 장치는 다른 컴퓨팅 장치에 의해 수행된 염기 서열 분석의 결과를 수신하는 방식으로 염기 서열 분석의 결과를 획득할 수도 있다.

[0126] 컴퓨팅 장치는 5개의 HLA 타이핑 툴들로부터 HLA 타입(Call)을 검출할 수 있다(620). 컴퓨팅 장치는 5개의 타이핑 툴들로부터 제시된 Call의 개수를 확인할 수 있다(630). 컴퓨팅 장치는 Call의 개수 및/또는 Call의 사용가능성을 판단하여, HLA 타입을 결정하는 방식을 가변화시킬 수 있다.

[0127] 예를 들어, 본 개시내용의 일 실시예에 따른 5개의 타이핑 툴들은 OptiType, HLA-HD, PHLAT, seq2HLA, arcasHLA, HLAscan, HLA*LA 및 Kourami 중 5개의 타이핑 툴일 수 있다. 상기 8개의 툴들 중 특정 개수(예컨대, 5개)의 툴을 선택하는 방식은 다양하게 존재할 수 있다. 예컨대, 유전자 분석의 결과와 툴을 선택하는 방식 또는 선택된 툴의 개수 간의 연관성이 존재할 수 있다.

[0128] 컴퓨팅 장치는 HLA 타이핑 툴들로부터 얻어진 Call들에 포함된 HLA 타입의 일치도에 기초하여 HLA 타입을 결정할 수 있다(640, 650 및 660). 여기서의 일치도란 동일한 HLA 타입을 제시한 Call들의 개수(혹은 툴들의 개수)

를 의미할 수 있다.

[0129] 컴퓨팅 장치는 5개의 HLA 타이핑 툴이 모두 Call을 제시한 경우 그리고 모두 동일한 타입의 HLA를 제시한 경우에는 컴퓨팅 장치는 제시된 HLA를 HLA 타입으로 결정할 수 있다(640). 예를 들어, HLA 타이핑 툴이 모두 Call을 제시하였으며 Call에 포함된 HLA 타입이 HLA-A 타입인 경우, 컴퓨팅 장치는 HLA-A으로 HLA 타입을 최종 결정할 수 있다.

[0130] 컴퓨팅 장치는 5개의 HLA 타이핑 툴들 중에서 4개의 툴에서만 Call을 제시한 경우에는 컴퓨팅 장치는 적어도 3개의 툴들에서 일치한 HLA 타입으로 최종 HLA 타입을 결정할 수 있다(650). 단, HLA 타입이 HLA-B인 경우, 컴퓨팅 장치는 4개의 툴에서 모두 동일한 타입을 제시하는 경우에만 제시된 HLA를 HLA 타입으로 최종 결정할 수 있다.

[0131] 컴퓨팅 장치는 5개의 HLA 타이핑 툴들 중에서 3개의 툴에서만 Call을 제시한 경우, 컴퓨팅 장치는 모두 동일한 타입을 제시한 경우에 한해 제시된 HLA 타입을 최종 HLA 타입으로 결정할 수 있다(660).

[0132] 전술한 바와 같이, 컴퓨팅 장치는 HLA 타이핑 툴들로부터 획득한 Call의 일치도(및/또는 Call들의 개수)에 따라서 HLA 타입을 판단하는 기준을 가변화시킴으로써, HLA 타이핑의 결과의 정확성 및 가용성이 동적으로 향상될 수 있다.

[0133] 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. "및/또는" 으로 표현되는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.

[0134] 본 명세서에서 설명하는 특정 실행들은 예시들로서, 어떠한 방법으로도 기술적 범위를 한정하는 것은 아니다. 명세서의 간결함을 위하여, 종래 전자적인 구성들, 제어 시스템들, 소프트웨어, 상기 시스템들의 다른 기능적인 측면들의 기재는 생략될 수 있다. 또한, 도면에 도시된 구성 요소들 간의 선들의 연결 또는 연결 부재들은 기능적인 연결 및/또는 물리적 또는 회로적 연결들을 예시적으로 나타낸 것으로써, 실제 장치에서는 대체 가능하거나 추가의 다양한 기능적인 연결, 물리적인 연결, 또는 회로 연결들로서 나타내어질 수 있다.

[0135] 본 발명에서의 발명 개념을 벗어남이 없이 이미 기재된 것들 이외의 더 많은 변형이 가능하다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 대상은 첨부된 청구범위를 제외하고는 제한되지 않아야 한다. 더욱이, 명세서 및 청구범위 모두를 해석함에 있어서, 모든 용어는 문맥과 일치하는 가능한 가장 넓은 방식으로 해석되어야 한다. 특히, 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 비-배타적 방식으로 요소, 성분, 또는 단계를 지칭하는 것으로 해석되어야 하며, 이는 지칭된 요소, 성분, 또는 단계가 존재할 수 있거나, 이용될 수 있거나, 명시적으로 지칭되지 않은 다른 요소, 성분 또는 단계와 조합될 수 있음을 나타낸다.

[0136] 이하, 본 개시내용의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 개시내용을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 개시내용의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0137] **[실시예]**

[0138] 실험방법

[0139] **1. 1000 유전체 프로젝트의 NGS 데이터 세트**

[0140] 알고리즘 도구의 예측 성능을 조사하기 위해 먼저 1000 유전체 프로젝트(https://www.1000genomes.org)에서 총 2,693명으로부터 NGS 기반의 WES 데이터를 얻었다. 또한, PolyPheMe 소프트웨어를 기반으로 한 HLA 클래스 I 유전자(HLA-A, -B, -C)에 대해 4자리 해상도의 추가 HLA 유전자형 정보를 얻어 HLA 유전자형 참조로 사용하였다. 모든 6개의 HLA 대립 유전자(HLA-A, -B 및 -C 각각에 대해 2개의 대립 유전자 x 3가지 유형)가 있는 샘플만 포함시켰다. 03:01/05/06/50과 같은 다중 Call이 존재하는 샘플은 그 모호한 결과가 정확한 대립 유전자 예측이 필요한 향후 임상 적용에 적합하지 않기 때문에 사용하지 않았다. 다중 Call 샘플을 제외하고 2,619개의 샘플을 사용하였다.

[0141] 2,619개 샘플의 시퀀싱 데이터는 Illumina의 플랫폼(HiSeq 2000, 2,407건, Genome Analyzer II, 212건)에서 얻었다. paired-end reads 길이는 76bp (819건), 77bp (1건), 79bp (18건), 90bp (506건), 100bp (843건),

101bp (432건)이었다.

[0143] **2. 알고리즘의 HLA 유전형 분석 성능 평가**

[0144] 1000 유전체 프로젝트에서 NGS를 기반으로 한 2,619명의 개인에 대한 WES 데이터를 사용하여 HLA-A, -B 및 -C에 대한 HLA 유전형 분석을 수행하였다. 알고리즘은 OptiType, HLA-HD, PHLAT, seq2HLA, arcasHLA, HLAscan, HLA*LA 및 Kourami, 8가지 사용 가능한 알고리즘으로 각 툴의 지침에 따라 수행하였다.

[0145] 표 1에 나타난 바와 같이, 입력 데이터로써 FASTQ 파일은 OptiType, HLA-HD, PHLAT 및 seq2HLA에 사용되었으며, BAM 파일은 HLAscan, arcasHLA, HLA*LA 및 Kourami에 사용되었다. HLA 유전형 분석에 대한 생성 Call은 4자리 해상도로 평가되었으며 대립 유전자의 HLA 유전자형에 대한 Call이 다중 Call 없이 최소 4자리 해상도로 생성된 경우 사용 가능한 대립 유전자로 분류하였다. 다중 Call의 경우에는 사용할 수 없는 것으로 간주하였다.

*표 1*

[0147]

| Program | URL | Read type | MHC class | Resolution | Input format |
|---|---|---|---|---|---|
| OptiType | https://github.com/FRED-2/OptiType | WGS/WES/RNA-Seq | Class I | 2 fields | FASTQ |
| HLA-HD | https://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/HLA-HD/ | WGS/WES/RNA-Seq | Class I and II | 3 fields | FASTQ |
| PHLAT | https://sites.google.com/site/projectphlat/Downloads | WES/RNA-Seq | Class I and II | 3 fields | FASTQ |
| seq2HLA | https://github.com/TRON-Bioinformatics/seq2HLA | RNA-Seq | Class I and II | 2 fields | FASTQ |
| arcasHLA | https://github.com/RabadanLab/arcasHLA | RNA-Seq | Class I and II | 3 fields | BAM |
| HLAscan | http://genomekorea.com/display/tools/HLAscan | WGS/WES | Class I and II | 4 fields | FASTQ / BAM |
| HLA*LA | https://github.com/DiltheyLab/HLA*LA | WGS, WES | Class I and II | 3 fields | BAM / CRAM |
| Kourami | https://github.com/Kingsford-Group/Kourami | WGS | Class I and II | 3 fields | BAM / CRAM |

[0148] 그런 다음, HLA 유전형 분석을 위해 생성된 Call을 1000 유전체 프로젝트의 HLA 일배체형(haplotype) 참조와 비교하고 4자리 해상도에서 정확도를 분석하였다.도 1a에 나타난 바와 같이, 1000 유전체 프로젝트를 참조로 하여, 일치하는 두 대립 유전자가 있는 샘플 수를 사용 가능한 두 대립 유전자가 있는 총 샘플 수로 나눈 값을 계산하여, HLA-A, -B 및 -C 각각에 대한 정확도를 정의하였다.

[0149] 도 1a는 총 2,619건에 대한 8개의 툴들 각각에 대한 가용성 및 정확도를 나타낸 것이며, 그리고 도 1b는 리드길이 100bp 이상에 해당하는 1,275건에 대한 8개 툴 각각의 가용성 및 정확도를 나타낸 것이다.

[0150] 총 2,619건의 사례에서 가용성과 정확도를 평가하였다. 또한, 최소 100bp paired-end read 길이로 1000 유전체 프로젝트 데이터만 분리하고 추가 분석을 수행하였다(도 1b).

[0152] **3. 자체 샘플 준비**

[0153] 다양한 암 환자의 39개 샘플로 구성된 사내 데이터(유방암 5건, 담관암 15건, 결장 직장암 4건, 폐암 5건, 위암

5건, 육종 5건)는 말초혈액 단핵세포 또는 포르말린 고정 파라핀 포매 조직으로부터 gDNA를 추출하였다. 추출된 gDNA는 SureSelectXT Library Prep kit를 이용하여 Illumina Hiseq 2500으로 101-bp paired-end read를 생산하여 WES 데이터를 얻었다. 또한, PCR-SBT를 수행하여 HLA 타이핑도 수행하였다.

[0154] 위에 기술한 모든 샘플은 서면 동의와 함께 기관 검토위원회 승인 하에 획득되었다.

[0156] **실시예 1. 종래 HLA 타이핑 툴의 가용성 및 정확도 확인**

[0157] HLA-A, HLA-B 및 HLA-C의 타이핑 과정에서, 총 2,619건의 4자리 해상도에 대하여, 8개의 HLA 타이핑 툴(OptiType, HLA-HD, PHLAT, seq2HLA, arcasHLA, HLAscan, HLA*LA 및 Kourami)의 가용성 및 정확도를 계산하였다. 이 중 Kourami만 다중 Call을 하였으며, 그 케이스 수는 HLA-A 398건, HLA-B 194건, HLA-C 233건이었다.

[0158] 도 1a에 나타난 바와 같이, HLA-A에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서로) : OptiType (2,604/2,619, 99.4%), seq2HLA (2,567/2,619, 98.0%), HLA-HD (2,506/2,619, 95.7%), arcasHLA (2,468/2,619, 94.2%), PHLAT (2,412/2,619, 92.1%), HLA*LA (2,385/2,619, 91.1%), Kourami (2,097/2,619, 80.1%), 및 HLAscan (1,591/2,619, 60.7%). HLA-A의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 세 가지 툴은 OptiType (2,362/2,604, 90.7%), HLA*LA (1,976/2,385, 82.9%), 및 HLAscan (1,249/1,591, 78.5%) 이었다. OptiType은 다른 툴보다 HLA-A에 특이적으로 우수한 성능을 보이며 가장 높은 정확도와 가용성을 나타내었다.

[0159] 또한, HLA-B에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서로) : OptiType (2,611/2,619, 99.7%), seq2HLA (2,537/2,619, 96.9%), HLA-HD (2,520/2,619, 96.2%), PHLAT (2,491/2,619, 95.1%), arcasHLA (2,468/2,619, 94.2%), HLA*LA (2,356/2,619, 90.0%), Kourami (2,082/2,619, 79.5%), 및 HLAscan (1,622/2,619, 61.9%). HLA-B의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 세 가지 툴은 HLA*LA (2,121/2,356, 90.0%), OptiType (2,261/2,611, 86.6%), 및 Kourami (1,649/2,082, 79.2%) 이었다.

[0160] 또한, HLA-C에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서로) : OptiType (2,612/2,619, 99.7%), seq2HLA (2,580/2,619, 98.5%), HLA-HD (2,516/2,619, 96.1%), PHLAT (2,483/2,619, 94.8%), arcasHLA (2,468/2,619, 94.2%), HLA*LA (2,344/2,619, 89.5%), Kourami (2,102/2,619, 80.3%), 및 HLAscan (1,614/2,619, 61.6%). 이는 HLA-B 유전형 분석 결과와 동일한 순서이며 유사한 가용성을 나타내었다. HLA-C의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 세 가지 툴은 HLA*LA (2,075/2,344, 88.5%), OptiType (2,261/2,612, 86.6%), 및 PHLAT (2,110/2,483, 85.0%) 이었다.

[0162] **실시예 2. 리드 길이 100bp 이상인 케이스에서의 HLA 타이핑 툴의 가용성 및 정확도 확인**

[0163] NGS 데이터의 최소 리드 길이가 100bp 이상인 경우만 선택하였으며, 그 결과 1,275건이 선별되었다. 4자리 해상도와 가용성에서 이러한 경우의 정확도를 추가로 분석하였다.

[0164] 도 1b에 나타난 바와 같이, HLA-A에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서로) : OptiType (1,275/1,275, 100.0%), seq2HLA (1,269/1,275, 99.5%), HLA-HD (1,265/1,275, 99.2%), PHLAT (1,238/1,275, 97.1%), arcasHLA (1,150/1,275, 90.2%), HLAscan (1,130/1,275, 88.6%), HLA*LA (1,100/1,275, 86.3%), 및 Kourami (974/1,275, 76.4%). HLA-A의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 5가지 툴은 OptiType (1,232/1,275, 96.6%), HLA*LA (912/1,100, 82.9%), HLA-HD (1,044/1,265, 82.5%), HLAscan (911/1,130, 80.6%), 및 Kourami (732/974. 75.2%)이었다.

[0165] 또한, HLA-B에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서로) : OptiType (1,275/1,275, 100.0%), HLA-HD (1,269/1,275, 99.5%), PHLAT (1,269/1,275, 99.5%), seq2HLA (1,251/1,275, 98.1%), arcasHLA (1,150/1,275, 90.2%), HLAscan (1,127/1,275, 88.4%), HLA*LA (1,086/1,275, 85.2%), 및 Kourami (882/1,275, 69.2%)이었다.. HLA-B의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 5가지 툴은 OptiType (1,203/1,275, 94.4%), HLA*LA (919/1,086, 84.6%), HLA-HD (1,068/1,269, 84.2%), PHLAT (1,067/1,269, 84.1%), 및 Kourami (686/882, 77.8%) 이었다.

[0166] 또한, HLA-C에 대한 HLA 유전형 분석의 가용성은 다음과 같은 순서로 이루어졌다(가장 높은 순서에서 낮은 순서

로) : OptiType (1,275/1,275, 100.0%), seq2HLA (1,274/1,275, 99.9%), PHLAT (1,268/1,275, 99.5%), HLA-HD (1,257/1,275, 98.6%), arcasHLA (1,150/1,275, 90.2%), HLAscan (1,126/1,275, 88.3%), HLA*LA (1,081/1,275, 84.8%), 및 Kourami (911/1,275, 71.5%)이었다.

[0167] HLA-C의 HLA 유전형 분석을 위한 가장 정확한 5가지 툴은 OptiType (1,172/1,275, 91.9%), PHLAT (1,154/1,268, 91.0%), HLA-HD (1,077/1,257, 85.7%), HLA*LA (921/1,081, 85.2%), 및 HLAscan (937/1,126, 83.2%)이었다.

[0168] 실시예 1 및 2에서 OptiType은 다른 툴보다 성능이 뛰어났으며 세 가지 HLA 타입 모두에서 가장 높은 정확도와 가장 높은 가용성을 보여주었다. 한편, 나머지 툴들은 각 HLA 유형에 대해 툴의 가용성과 정확도의 순서는 거의 동일하였다.

[0171] ***실시예 3. 5가지 툴을 사용한 새로운 알고리즘 개발**

[0172] 실시예 1 및 2의 결과에 따라, 현재까지 사용 가능한 알고리즘을 결합하여 새로운 알고리즘을 개발하였다. 개발의 전제로써, 리드 길이가 100bp 이상인 경우의 가용성과 정확도를 고려하여 다중 Call 및 최저 가용성을 보인 Kourami를 제외하였으며, 정확도가 가장 낮은 seq2HLA 및 arcasHLA를 제외하였다.

[0173] 이에, OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA 5가지 툴을 결합하여 새로운 알고리즘을 개발하였다. 1000 유전체 프로젝트 사례를 5가지 툴의 Call이 모두 사용 가능한지 여부에 따라 두 그룹으로 나누었다.

[0174] 도 2a에 나타난 바와 같이, HLA-A에서는 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call이 전체의 83.6% (1,066/1,275)를 차지하였다. 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call이 있는 그룹에서는 37.9% (404/1,066)의 케이스에서 5개 툴의 Call 사이에 일치가 있었으며 정확도는 99.8% (403/404)였다. 5개 툴이 동일한 Call을 제공하지 않는 나머지 케이스 중 57.3% (379/662)에서 4개의 Call이 일치했으며, 일치한 Call의 정확도는 98.7% (374/379)였다. 5개 툴 중 4개 이상에서 동일한 Call을 얻지 못한 나머지 경우에는 73.9% (209/283)의 경우에서 3개 툴의 Call이 일치하였으며 일치한 Call의 정확도는 93.3% (195/209) 였다.

[0176] 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call을 제시하지 않는 그룹의 경우 5개 툴 중 4개의 툴에서 사용가능한 Call을 제시하는 경우는 39.7% (83/209) 이다.

[0177] HLA-A에서 5개 툴 중 4개가 제시한 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다 :

[0178] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 26.3% (5/19) 및 100% (5/5);

[0179] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 60.0% (3/5) 및 100% (3/3); 및

[0180] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 52% (26/50) 및 100% (26/26).

[0181] HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA Call의 가용성은 0%였고 OptiType, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA Call의 일치율은 0%였다.

[0182] 4개 툴 Call을 사용할 수 있지만 일치된 Call을 제시하지 않은 나머지 케이스 중에서 4개 툴의 모든 조합에서 4개 툴 중 3개가 제공하는 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다:

[0183] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 57.1% (8/14) 및 100% (8/8);

[0184] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 12.5% (1/8) 및 100% (1/1);

[0185] OptiType, HLAscan, PHLAT, 및 HLA*LA, 55.6% (5/9) 및 100% (5/5); 및 OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 79.2% (19/24) 및 100% (19/19).

[0186] 5개 툴 중 4개 이상에서 Call이 불가능한 나머지 126개 케이스 중 125개 케이스에 대해 5개 툴 중 3개에서는 Call이 가능하였다.

[0187] OptiType, HLA-HD 및 PHLAT에 대한 Call의 일치도와 정확도는 각각 46.0% (57/124) 및 100% (57/57)였다. OptiType, PHLAT 및 HLA*LA의 일치도는 0% (0/1) 였고 5개 툴 중 3개 툴의 나머지 조합의 가용성은 0%였다.

[0189] 도 2b에 나타난 바와 같이, HLA-B에서는 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call을 제시하는 경우는 전체의 82.6% (1,053/1,275)를 차지하였다. 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call이 있는 그룹에서는 44.4% (468/1,053)의 케이스에서 5개 툴의 Call 사이에 일치가 있었으며 정확도는 99.6% (466/468)였다. 5개 툴이 동일한 Call을 제공하지 않는 나머지 케이스 중 58.6% (343/585)에서 4개의 Call이 일치했으며 일치한 Call의 정확도는 98.3% (337/343)였다. 5개 툴 중 4개 이상에서 동일한 Call을 얻지 못한 나머지 경우에는 72.3% (175/242)의 경우에서 3개 툴의 Call이 일치하였으며 일치한 Call의 정확도는 92.6% (162/175) 였다.

[0190] 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call을 제시하지 않는 그룹의 경우 5개 툴 중 4개의 툴에서 사용가능한 Call을 제시하는 경우는 43.2% (96/222) 이다. HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA의 가용성은 0%였다.

[0191] HLA-B에서 5개 툴 중 4개가 제시한 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다 :

[0192] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 13.6% (3/22) 및 100% (3/3);

[0193] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 60.0% (3/5) 및 100% (3/3);

[0194] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA, 40.0% (2/5) 및 100% (2/2); 및

[0195] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 41.2% (27/64) 및 100% (27/27).

[0196] 4개 툴 Call을 사용할 수 있지만 일치된 Call을 제시하지 않은 나머지 케이스 중에서 4개 툴의 모든 조합에서 4개 툴 중 3개가 제공하는 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다:

[0197] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 57.9% (11/19) 및 100% (11/11);

[0198] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 50.0% (1/2) 및 100% (1/1);

[0199] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA, 100% (3/3) 및 100% (3/3); 및

[0200] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 81.1% (30/37) 및 98.3% (28/30).

[0201] 5개 툴 중 4개 이상에서 Call이 불가능한 나머지 126개 케이스 중 125개 케이스에 대해 5개 툴 중 3개에서는 Call이 가능하였다.

[0202] OptiType, HLA-HD 및 PHLAT에 대한 Call의 일치도와 정확도는 각각 79.8% (99/124) 및 98% (97/99)였다. OptiType, PHLAT 및 HLA*LA의 일치도는 0% (0/1) 였고 5개 툴 중 3개 툴의 나머지 조합의 가용성은 0%였다.

[0204] 도 2c에 나타난 바와 같이, HLA-C에서는 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call이 전체의 81.6% (1,040/1,275)를 차지하였다. 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call이 있는 그룹에서는 58.3% (606/1,040)의 케이스에서 5개 툴의 Call 사이에 일치가 있었으며 정확도는 99.8% (605/606)였다. 5개 툴이 동일한 Call을 제공하지 않는 나머지 케이스 중 60.4% (262/434)에서 4개의 Call이 일치했으며 일치한 Call의 정확도는 97.3% (255/262)였다. 5개 툴 중 4개 이상에서 동일한 Call을 얻지 못한 나머지 경우에는 79.1% (136/172)의 경우에서 3개 툴의 Call이 일치하였으며 일치한 Call의 정확도는 65.4% (89/136) 였다.

[0205] 5개 툴 모두에서 사용 가능한 Call을 제시하지 않는 그룹의 경우 5개 툴 중 4개의 툴에서 사용가능한 Call을 제시하는 경우는 44.7% (105/235)이다. HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA의 가용성은 0%였다.

[0206] HLA-C에서 5개 툴 중 4개가 제시한 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다 :

[0207] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 20.0% (4/20) 및 100% (4/4);

[0208] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 60.0% (3/5) 및 100% (3/3);

[0209] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA, 23.1% (3/13) 및 100% (3/3);

[0210] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 65.7% (44/67) 및 100% (44/44).

[0211] 4개 툴 Call을 사용할 수 있지만 일치된 Call을 제시하지 않은 나머지 케이스 중에서 4개 툴의 모든 조합에서 4개 툴 중 3개가 제공하는 Call의 일치도와 정확도는 다음과 같다:

[0212] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLA*LA, 68.8% (11/16) 및 100% (11/11);

[0213] OptiType, HLA-HD, HLAscan, 및 HLA*LA, 100% (2/2) 및 100% (2/2);

[0214] OptiType, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA, 50.0% (5/10) 및 100% (5/5);

[0215] OptiType, HLA-HD, PHLAT, 및 HLAscan, 60.9% (14/23) 및 100% (14/14).

[0216] 5개 툴 중 4개 이상에서 Call이 불가능한 나머지 130개 케이스 중 128개 케이스에 대해 5개 툴 중 3개에서는 Call이 가능하였다.

[0217] OptiType, HLA-HD 및 PHLAT에 대한 Call의 일치도와 정확도는 각각 83.1% (103/124) 및 100% (103/103)였다. OptiType, PHLAT 및 HLA*LA의 일치도는 33.3% (1/3) 였고 정확도는 100% (1/1)였다. OptiType, PHLAT 및 HLAscan의 일치도는 0%였고 5개 툴 중 3개 툴의 나머지 조합의 가용성은 0%였다.

[0219] 본 발명자들은 상기 결과를 바탕으로 새로운 알고리즘을 구축하였다.

[0220] 본 발명의 알고리즘은 1000 유전체 프로젝트 데이터에서 99% 이상의 정확도를 가진 사례를 기반으로 만들었다.

[0222] 본 발명의 알고리즘은 5가지 툴이 제시한 Call 중 사용 가능한 Call 수에 따라 케이스를 세 그룹으로 나누는 것으로 시작한다 : 각각 5 Calls, 4 Calls, 3 Calls 가능

[0223] 5개의 Call 모두 사용 가능한 경우, 5개의 Call이 모두 일치했을 때 해당 Call를 사용할 수 있다.

[0224] 4개의 Call만 사용 가능한 경우, 4개 Call 중 4개 또는 3개가 일치하는 경우 해당 Call들을 사용할 수 있다. 다만, HLA-B의 경우에는 4개 Call들이 모두 일치하는 경우에만 해당 Call들을 사용할 수 있다.

[0225] 3개의 Call만 사용 가능한 경우, 3개의 Call이 일치하는 경우 해당 Call들을 사용할 수 있다.

[0227] 리드 길이가 100bp 이상인 1000 유전체 프로젝트 데이터의 1,275 세트에서, HLA-A 41.4% (528/1,275), HLA-B 39.5% (503/1,275), HLA-C 62.4% (796/1,275)가 상기 상황을 만족한 것으로 나타났다.

[0229] 실시예 4. 자체 샘플에 본 발명의 알고리즘 적용 확인

[0230] 39개의 자체 샘플을 사용하여 새로운 알고리즘의 성능을 평가하였다.

[0231] HLA-A, -B, -C의 39건 모두 PCR-SBT에 의해 실험적으로 얻은 대립 유전자 검출(Call)이 가능하였다. 하지만 HLA-B에서 1개의 allele가 08:New로 Call이 되어 추가 알고리즘 적용에는 제외하였다.

[0232] 도 3에 나타난 바와 같이, 모든 케이스에서 모든 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA에서 Call이 가능하였다.

[0233] OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA의 HLA-A에 대한 정확도는 각각 94.9%, 100%, 84.6%, 94.9% 및 87.2%였다.

[0234] OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA의 HLA-B에 대한 정확도는 각각 97.4%, 100%, 97.4%, 76.3% 및 100%였다. 마지막으로 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA에 대한 HLA-C의 정확도는 각각 92.3%, 89.7%, 89.7% 79.5% 및 100%였다.

[0236] 도 4a에 나타난 바와 같이, HLA-A에서 5가지 Call의 일치도는 69.2% (27/39)이고 일치한 Call의 정확도는 100% (27/27)였다.

[0237] 도 4b에 나타난 바와 같이, HLA-B의 경우 일치도는 71.1% (27/38), 일치한 Call의 정확도는 100% (27/27)였다.

[0238] 도 4c에 나타난 바와 같이, HLA-C의 경우 일치도는 76.9% (30/39), 일치한 Call의 정확도는 100% (30/30)였다.

[0240] *

[0241] **실시예 5. HLA 유전자 타이핑을 위한 알고리즘 제작**

[0242] 상기 결과를 바탕으로 HLA 유형을 선택하기 위한 최적화된 지침을 개발하였으며, 아래와 같다 :

[0243] 1. 케이스에 5가지 툴(OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA) 중에서 몇 개의 툴에서 Call이 제시되었는지 확인한다.

[0244] 2. 5개 툴 모두에서 Call이 제시되었을 경우, 5개 툴에서 일치된 HLA 타입을 제시한 경우만 그 타입을 HLA타입으로 선택한다.

[0245] 3-1. 5개 툴 중에서 4개의 툴에서만 HLA 타입을 제시하였을 경우 HLA-A 및 HLA-C에서 3개 이상의 툴이 동일하게 제시하는 HLA타입을 선택한다.

[0246] 3-2. HLA-B에서는 4개의 툴이 일치된 HLA 타입을 제시할 경우만 그 타입을선택한다.

[0247] 4. 5개 툴 중에서 3개의 툴에서만 HLA타입을 제시하는 경우 3개의 툴에서 일치된 HLA 타입을 제시할 경우만 그 타입을 선택한다.

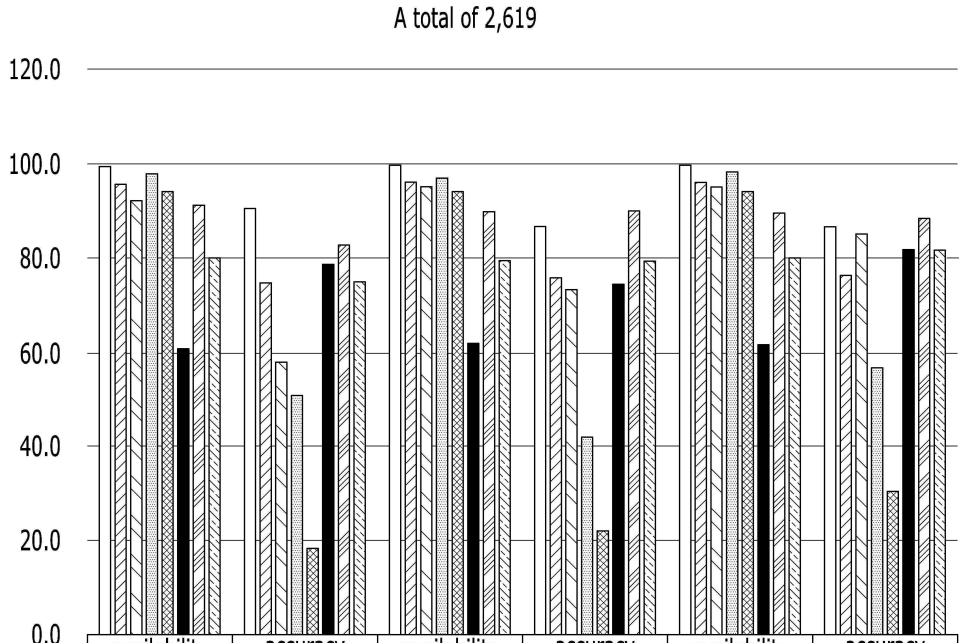
[0248] 5. 2번, 3번, 4번이 적용되지 않는 경우, PCR-SBT를 통해 실험적으로 HLA 유형을 결정한다.

[0250] 이상의 실시예를 종합하여, 본 발명자들은 1000 유전체 프로젝트 데이터를 이용하여 HLA타입을 결정할 때 OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan 및 HLA*LA 툴 모두를 사용하는 경우, HLA Class I 타이핑의 정확도가 현저히 향상됨을 확인하였는 바, 신뢰도가 향상된 최적의 HLA 타입 결정 방법임을 알 수 있었다. 따라서, 본 발명의 HLA 타입 결정 방법을 이용하여 이식 성공률을 높이기 위한 조직 적합성 테스트뿐만 아니라, PCR-SBT 검사법의 추가 수행 여부 판단 등 의료 개인화를 가능하게 할 수 있을 것으로 기대된다.

[0251] 제시된 실시예들에 대한 설명은 임의의 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 개시를 이용하거나 또는 실시할 수 있도록 제공된다. 이러한 실시예들에 대한 다양한 변형들은 본 개시의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며, 여기에 정의된 일반적인 원리들은 본 개시의 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들에 적용될 수 있다. 그리하여, 본 개시는 여기에 제시된 실시예들로 한정되는 것이 아니라, 여기에 제시된 원리들 및 신규한 특징들과 일관되는 최광의의 범위에서 해석되어야 할 것이다.

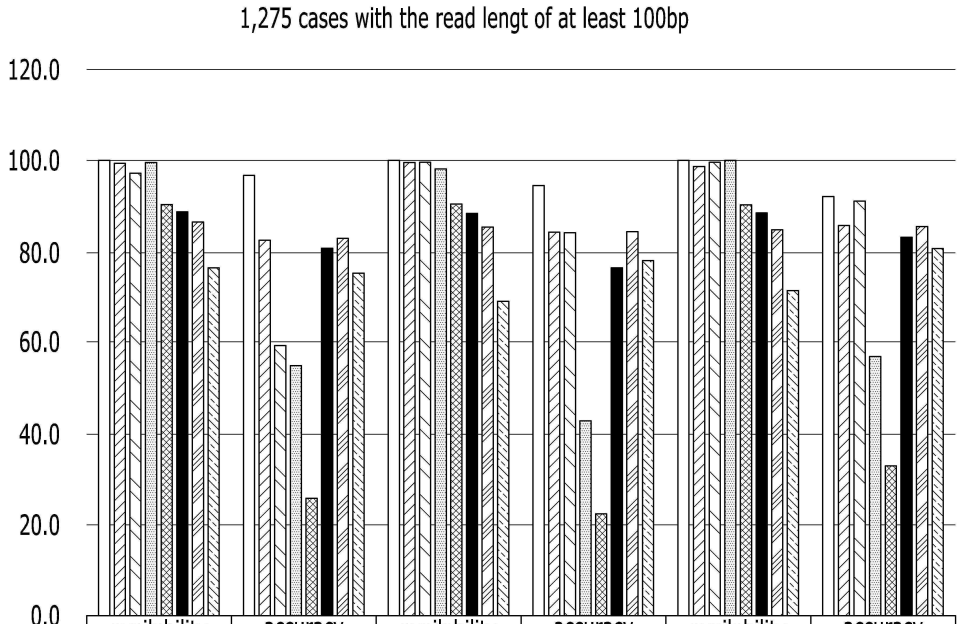
도면

도면1a



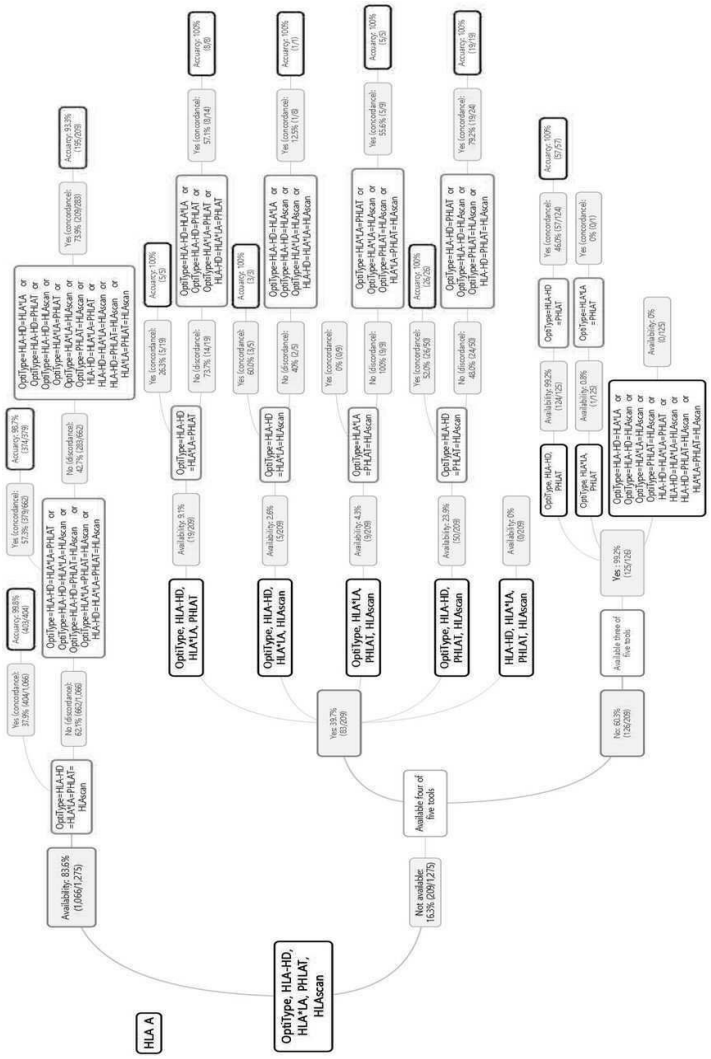

| | HLA-A | | HLA-B | | HLA-C | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | availability | accuracy | availability | accuracy | availability | accuracy |
| OptiType | 99.4 | 90.7 | 99.7 | 86.6 | 99.7 | 86.6 |
| HLA-HD | 95.7 | 74.7 | 96.2 | 75.8 | 96.1 | 76.2 |
| PHLAT | 92.1 | 57.9 | 95.1 | 73.4 | 94.8 | 85.0 |
| seq2HLA | 98.0 | 50.7 | 96.9 | 42.0 | 98.5 | 56.6 |
| arcasHLA | 94.2 | 18.3 | 94.2 | 22.0 | 94.2 | 30.5 |
| HLAscan | 60.7 | 78.5 | 61.9 | 74.5 | 61.6 | 81.8 |
| HLA*LA | 91.1 | 82.9 | 90.0 | 90.0 | 89.5 | 88.5 |
| Kourami | 80.1 | 74.9 | 79.5 | 79.2 | 80.3 | 81.9 |

도면1b

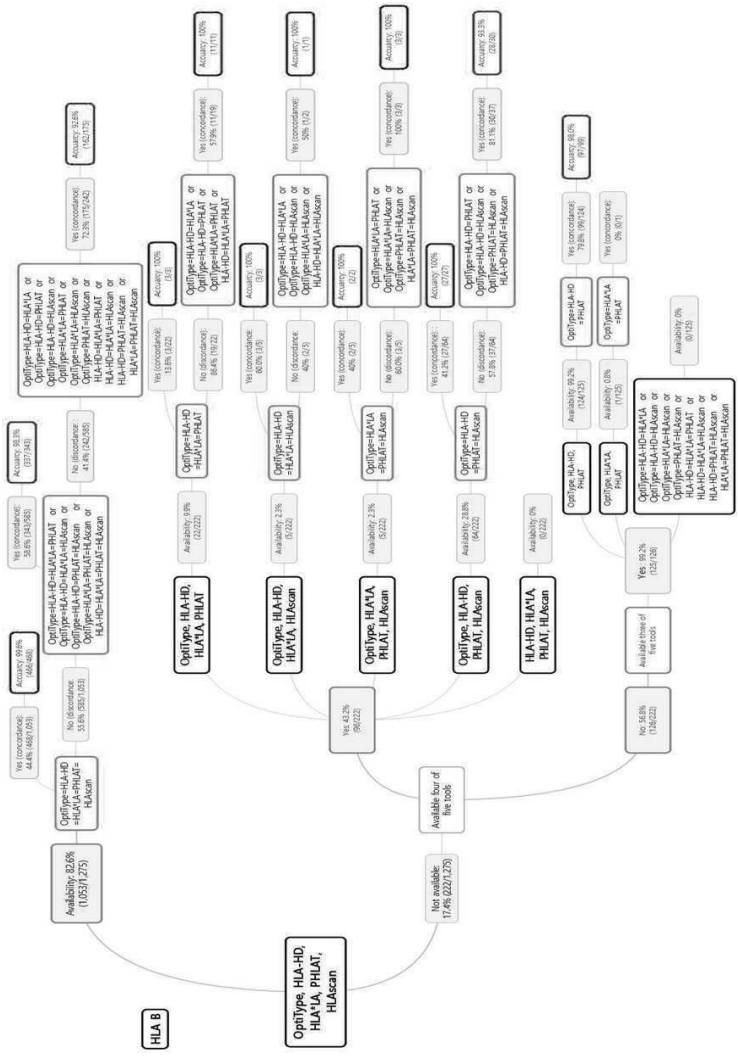



| | HLA-A | | HLA-B | | HLA-C | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | availability | accuracy | availability | accuracy | availability | accuracy |
| OptiType | 100.0 | 96.6 | 100.0 | 94.4 | 100.0 | 91.9 |
| HLA-HD | 99.2 | 82.5 | 99.5 | 84.2 | 98.6 | 85.7 |
| PHLAT | 97.1 | 59.6 | 99.5 | 84.1 | 99.5 | 91.0 |
| seq2HLA | 99.5 | 54.8 | 98.1 | 42.8 | 99.9 | 56.9 |
| arcasHLA | 90.2 | 26.0 | 90.2 | 22.5 | 90.2 | 33.0 |
| HLAscan | 88.6 | 80.6 | 88.4 | 76.7 | 88.3 | 83.2 |
| HLA*LA | 86.3 | 82.9 | 85.2 | 84.6 | 84.8 | 85.2 |
| Kourami | 76.4 | 75.2 | 69.2 | 77.8 | 71.5 | 80.7 |

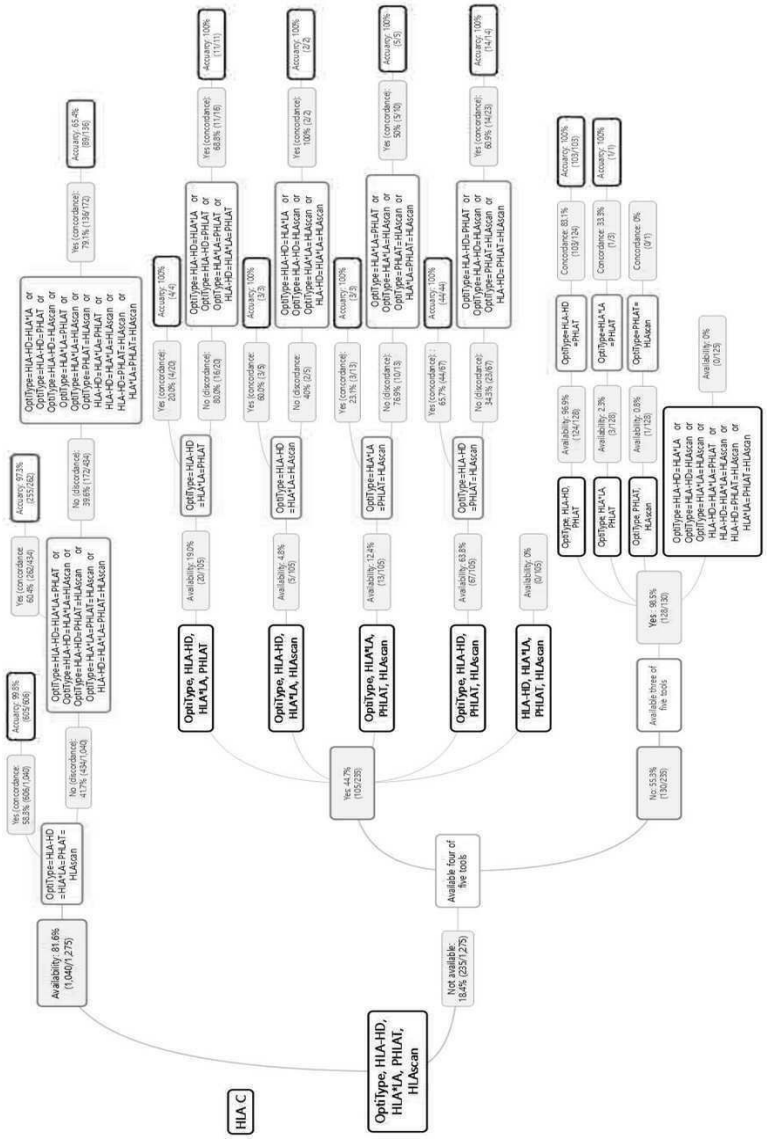
도면2a


HLA A
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 83.6% (1,066/1,275)
Not available: 16.3% (209/1,275)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA
OptiType=HLA-HD=PHLAT or
OptiType=HLA-HD=HLAscan or
OptiType=HLA*LA=PHLAT or
OptiType=HLA*LA=HLAscan or
OptiType=PHLAT=HLAscan or
HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or
HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or
HLA-HD=PHLAT=HLAscan or
HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Accuracy: 100% (5/5)
Yes (concordance): 26.3% (5/19)
No (discordance): 73.7% (14/19)
Accuracy: 100% (5/5)
Yes (concordance): 60.0% (3/5)
No (discordance): 40% (2/5)
Accuracy: 100% (6/6)
Yes (concordance): 37.5% (6/16)
Accuracy: 100% (1/1)
Yes (concordance): 12.5% (1/8)
Accuracy: 100% (5/5)
Yes (concordance): 55.6% (5/9)
Accuracy: 100% (19/19)
Yes (concordance): 79.2% (19/24)
Accuracy: 100% (5/5)
Yes (concordance): 45.5% (5/11)
Accuracy: 100% (1/1)
Yes (concordance): 0% (0/1)
Accuracy: 83.3% (15/209)
Yes (concordance): 73.9% (209/283)
Accuracy: 78.7% (324/412)
Yes (concordance): 54.1% (324/599)
Accuracy: 98.8% (440/446)
Yes (concordance): 31.5% (370/962)
No (discordance): 62.1% (662/1,066)
Accuracy: 78.7% (324/412)
No (discordance): 42.7% (28/662)
OptiType=HLA-HD
=HLA*LA=PHLAT=
HLAscan
OptiType=HLA+HD=HLA*LA+PHLAT or
OptiType=HLA+HD=HLA*LA+HLAscan or
OptiType=HLA+HD=PHLAT+HLAscan or
OptiType=HLA*LA=PHLAT+HLAscan or
HLA+HD=HLA*LA=PHLAT+HLAscan
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT
Availability: 5.1% (19/209)
OptiType=HLA-HD
=HLA*LA=PHLAT
OptiType=HLA+HD=HLA*LA or
OptiType=HLA+HD=PHLAT or
OptiType=HLA+HD=HLAscan or
OptiType=HLA*LA=PHLAT or
OptiType=HLA*LA=HLAscan or
OptiType=PHLAT=HLAscan or
HLA+HD=HLA*LA=PHLAT or
HLA+HD=HLA*LA=HLAscan or
HLA+HD=PHLAT=HLAscan or
HLA*LA=PHLAT=HLAscan
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, HLAscan
Availability: 2.6% (12/209)
OptiType=HLA-HD
=HLA*LA=HLAscan
OptiType, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 4.3% (19/209)
OptiType=HLA*LA
=PHLAT=HLAscan
OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan
Availability: 23.9% (50/209)
OptiType=HLA-HD
=PHLAT=HLAscan
HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 0% (0/209)
Yes: 39.7% (83/209)
Available four of five tools
Yes: 99.2% (123/124)
Available three of five tools
No: 60.3% (126/209)
OptiType, HLA*LA
PHLAT
Availability: 0.8% (1/125)
OptiType=HLA*LA
=PHLAT
OptiType=HLA-HD
=PHLAT
Availability: 99.2% (124/125)
OptiType=HLA-HD
=PHLAT
OptiType=HLA+HD=HLA*LA or
OptiType=HLA+HD=PHLAT or
OptiType=HLA+HD=HLAscan or
OptiType=HLA*LA=PHLAT or
OptiType=HLA*LA=HLAscan or
OptiType=PHLAT=HLAscan or
HLA+HD=HLA*LA=PHLAT or
HLA+HD=HLA*LA=HLAscan or
HLA+HD=PHLAT=HLAscan or
HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Availability: 0% (0/125)
Accuracy: 100% (57/57)
Yes (concordance): 46.0% (57/124)
Yes (concordance): 0% (0/1)

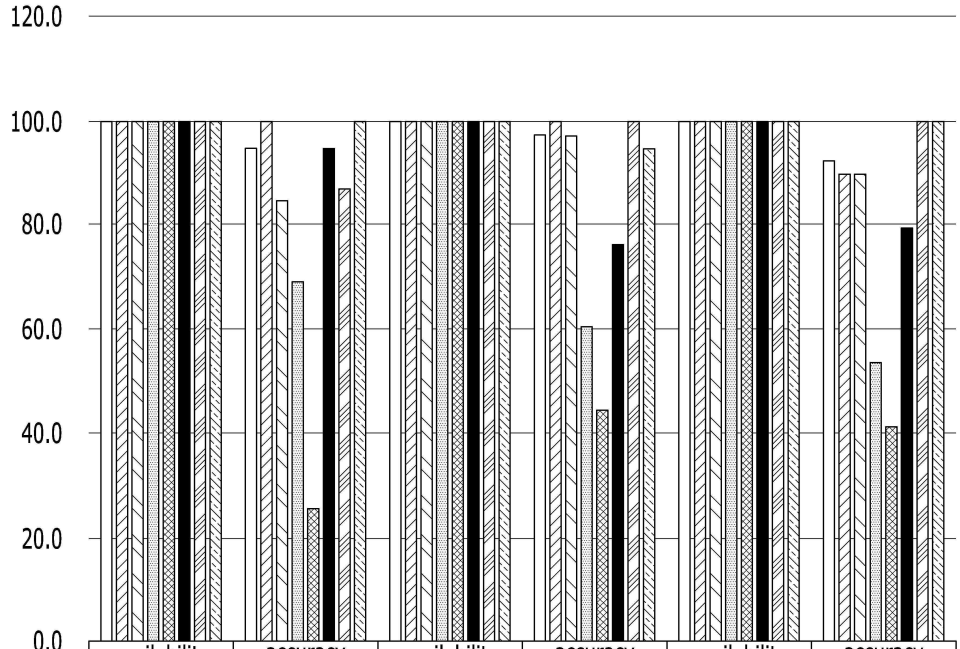
도면2b


HLA B
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 82.6% (1,053/1,275)
Not available: 17.4% (222/1,275)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT= HLAscan
Accuracy: 99.6% (468/468)
Yes (concordance): 44.4% (468/1,053)
No (discordance): 55.6% (585/1,053)
OptiType=HLA-HD+HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA-PHLAT=HLAscan
Accuracy: 38.3% (277/348)
Yes (concordance): 38.9% (143/368)
No (discordance): 41.4% (242/585)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT
Accuracy: 32.6% (182/175)
Yes (concordance): 72.3% (175/242)
OptiType=HLA-HD+HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes: 43.2% (96/222)
Availability: 0.9% (2/222)
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT
Accuracy: 100% (3/3)
Yes (concordance): 13.8% (3/22)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT
Accuracy: 100% (11/11)
Yes (concordance): 57.9% (11/19)
No (discordance): 84.4% (19/22)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA or OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA*LA=PHLAT or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT
Availability: 2.3% (5/222)
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, HLAscan
Accuracy: 100% (3/3)
Yes (concordance): 60.0% (3/5)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=HLAscan
Accuracy: 100% (1/1)
Yes (concordance): 50% (1/2)
No (discordance): 40% (2/5)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*LA=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=HLAscan
Availability: 2.3% (5/222)
OptiType, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Accuracy: 100% (2/2)
Yes (concordance): 40% (2/5)
OptiType=HLA*LA =PHLAT=HLAscan
Accuracy: 100% (3/3)
Yes (concordance): 100% (3/3)
No (discordance): 60.0% (3/5)
OptiType=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA*LA=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Availability: 2.8% (6/222)
OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan
Accuracy: 100% (2/2)
Yes (concordance): 41.2% (7/24)
OptiType=HLA-HD =PHLAT=HLAscan
Accuracy: 93.3% (28/30)
Yes (concordance): 81.1% (30/37)
No (discordance): 57.9% (37/64)
OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan
Availability: 0% (0/222)
HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
No: 56.8% (126/222)
Available three of five tools
Yes: 99.2% (125/126)
Availability: 99.2% (124/125)
OptiType, HLA-HD, PHLAT
Accuracy: 96.0% (97/99)
Yes (concordance): 78.8% (99/126)
OptiType=HLA-HD =PHLAT
Availability: 0.8% (1/125)
Yes (concordance): 0% (0/1)
OptiType, HLA*LA, PHLAT
OptiType=HLA*LA =PHLAT
Availability: 0% (0/125)
OptiType=HLA-HD+HLA*LA or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*LA=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*LA=PHLAT=HLAscan

도면2c

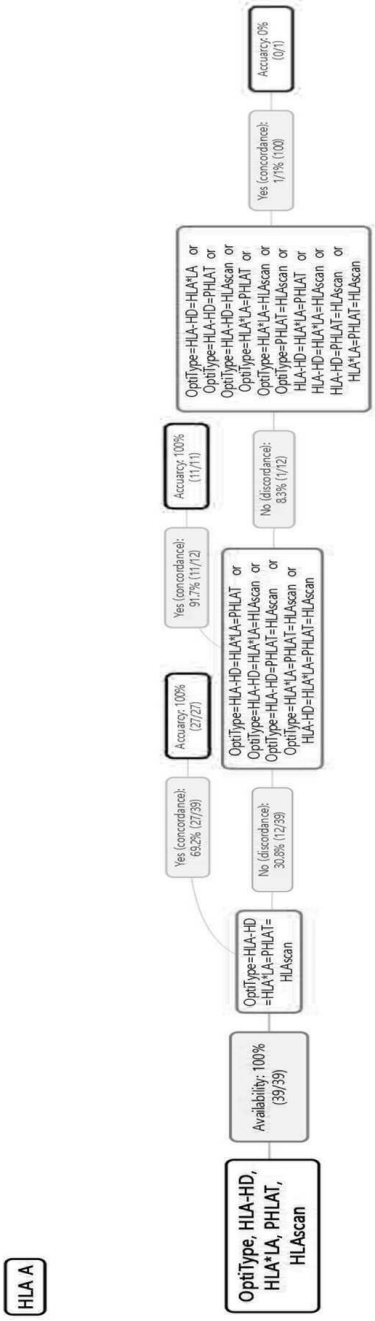

HLA C
OptiType, HLA-HD, HLA*1A, PHLAT, HLAscan
Availability: 81.6% (1,040/1,275)
Not available: 18.4% (235/1,275)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A=PHLAT = HLAscan
Yes (concordance: 58.5% (608/1,040)
Accuracy: 99.5% (605/608)
No (discordance: 41.7% (434/1,040)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A=PHLAT = HLAscan or OptiType=HLA-HD=HLA*1A=HLAscan or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*1A=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance: 60.4% (262/434)
Accuracy: 97.3% (255/262)
No (discordance: 39.6% (172/434)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A or OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*1A=PHLAT or OptiType=HLA*1A=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*1A=PHLAT or HLA-HD=HLA*1A=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*1A=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance: 79.1% (139/172)
Accuracy: 65.4% (89/136)
OptiType, HLA-HD, HLA*1A, PHLAT
Availability: 19.0% (20/105)
OptiType=HLA-HD =HLA*1A=PHLAT
Yes (concordance: 20.0% (4/20)
Accuracy: 100% (4/4)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A or OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA*1A=PHLAT or HLA-HD=HLA*1A=PHLAT
No (discordance: 80.0% (16/20)
Yes (concordance: 68.8% (11/16)
Accuracy: 100% (11/11)
OptiType, HLA-HD, HLA*1A, HLAscan
Availability: 4.8% (5/105)
OptiType=HLA-HD =HLA*1A=HLAscan
Yes (concordance: 60.0% (3/5)
Accuracy: 100% (3/3)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A or OptiType=HLA-HLA*1A=HLAscan or HLA-HD=HLA*1A=HLAscan
No (discordance: 40% (2/5)
Yes (concordance: 100% (2/2)
Accuracy: 100% (2/2)
OptiType, HLA*1A, PHLAT, HLAscan
Availability: 12.4% (13/105)
OptiType=HLA*1A =PHLAT=HLAscan
Yes (concordance: 23.1% (3/13)
Accuracy: 100% (3/3)
OptiType=HLA*1A=PHLAT or OptiType=HLA*1A=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan
No (discordance: 76.9% (10/13)
Yes (concordance: 50% (5/10)
Accuracy: 100% (5/5)
OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan
Availability: 63.8% (67/105)
OptiType=HLA-HD =PHLAT=HLAscan
Yes (concordance: 65.7% (44/67)
Accuracy: 100% (44/44)
OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan
No (discordance: 34.3% (23/67)
Yes (concordance: 86.9% (14/23)
Accuracy: 100% (14/14)
HLA-HD, HLA*1A, PHLAT, HLAscan
Availability: 0% (0/105)
Yes: 44.7% (105/235)
Available four of five tools
No: 55.3% (130/235)
Available three of five tools
Yes: 98.5% (128/130)
OptiType, HLA-HD, PHLAT
Availability: 56.9% (124/128)
OptiType=HLA-HD =PHLAT
Concordance: 83.1% (103/124)
Accuracy: 100% (103/103)
OptiType, HLA*1A, PHLAT
Availability: 2.3% (3/128)
OptiType=HLA*1A =PHLAT
Concordance: 33.3% (1/3)
Accuracy: 100% (1/1)
OptiType, PHLAT, HLAscan
Availability: 0.8% (1/128)
OptiType=PHLAT= HLAscan
Concordance: 0% (0/1)
Availability: 0% (0/125)
OptiType=HLA-HD=HLA*1A or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*1A=HLAscan or HLA-HD=HLA*1A=PHLAT or HLA-HD=HLA*1A=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*1A=PHLAT=HLAscan

도면3

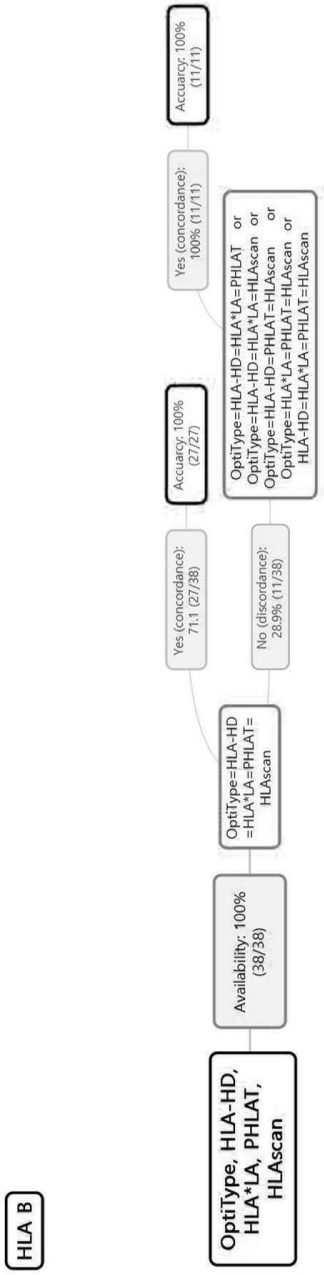



| | HLA-A | | HLA-B | | HLA-C | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | availability | accuracy | availability | accuracy | availability | accuracy |
| OptiType | 100.0 | 94.9 | 100.0 | 97.4 | 100.0 | 92.3 |
| HLA-HD | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 89.7 |
| PHLAT | 100.0 | 84.6 | 100.0 | 97.4 | 100.0 | 89.7 |
| seq2HLA | 100.0 | 69.2 | 100.0 | 60.5 | 100.0 | 53.8 |
| arcasHLA | 100.0 | 25.6 | 100.0 | 44.7 | 100.0 | 41.0 |
| HLAscan | 100.0 | 94.9 | 100.0 | 76.3 | 100.0 | 79.5 |
| HLA*LA | 100.0 | 87.2 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| Kourami | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 94.7 | 100.0 | 100.0 |

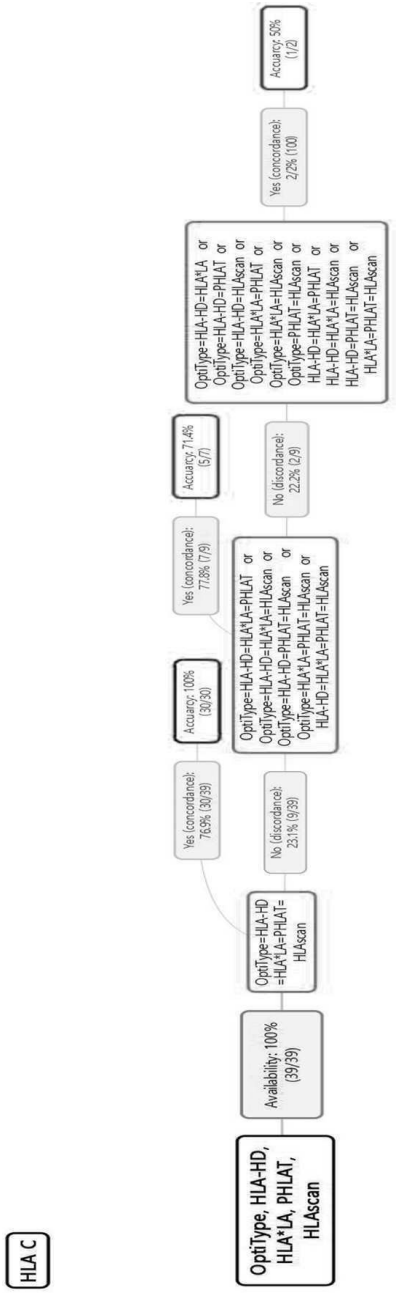
도면4a


HLA A
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 100% (39/39)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT= HLAscan
Yes (concordance): 69.2% (27/39)
Accuarcy: 100% (27/27)
No (discordance): 30.8% (12/39)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance): 91.7% (11/12)
Accuarcy: 100% (11/11)
No (discordance): 8.3% (1/12)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA or OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA*LA=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance): 1/1% (1/00)
Accuarcy: 0% (0/1)

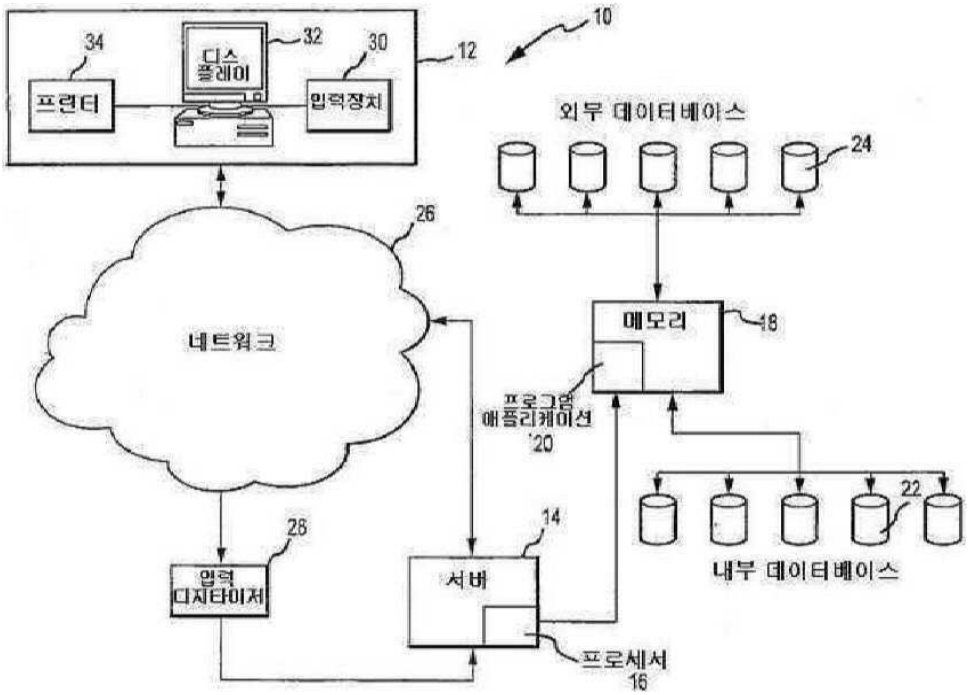
도면4b


HLA B
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 100% (38/38)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT= HLAscan
Yes (concordance): 71.1 (27/38)
Accuarcy: 100% (27/27)
No (discordance): 28.9% (11/38)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance): 100% (11/11)
Accuarcy: 100% (11/11)

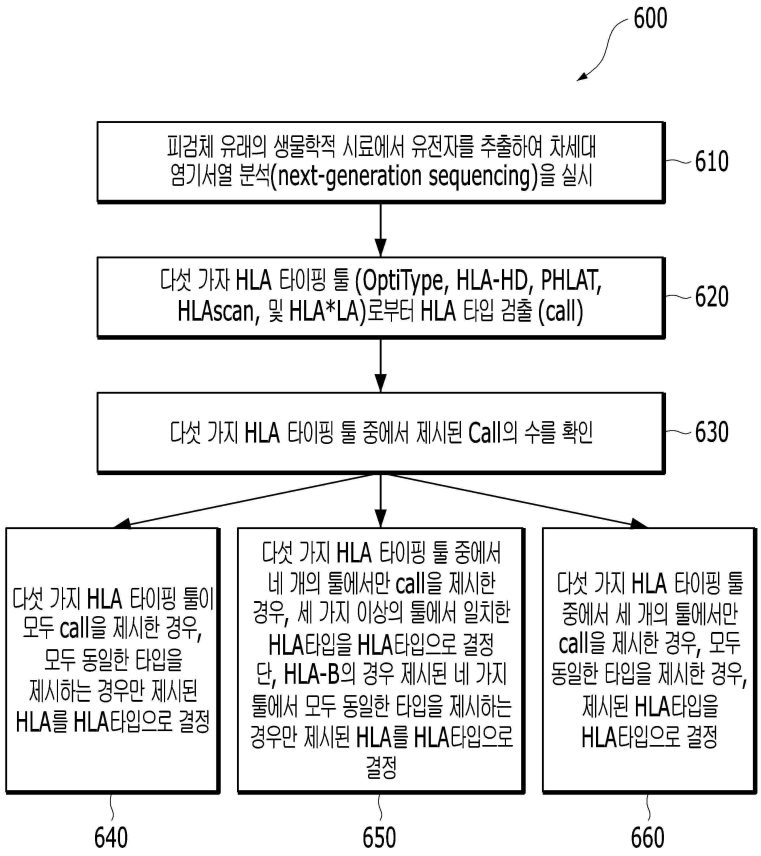
도면4c


HLA C
OptiType, HLA-HD, HLA*LA, PHLAT, HLAscan
Availability: 100% (39/39)
OptiType=HLA-HD =HLA*LA=PHLAT= HLAscan
Yes (concordance): 76.9% (30/39)
No (discordance): 23.1% (9/39)
Accuarcy: 100% (30/30)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA-HD=PHLAT=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance): 77.8% (7/9)
No (discordance): 22.2% (2/9)
Accuarcy: 71.4% (5/7)
OptiType=HLA-HD=HLA*LA or OptiType=HLA-HD=PHLAT or OptiType=HLA-HD=HLAscan or OptiType=HLA*LA=PHLAT or OptiType=HLA*LA=HLAscan or OptiType=PHLAT=HLAscan or HLA-HD=HLA*LA=PHLAT or HLA-HD=HLA*LA=HLAscan or HLA-HD=PHLAT=HLAscan or HLA*LA=PHLAT=HLAscan
Yes (concordance): 2/2% (100)
Accuarcy: 50% (1/2)

도면5


10
12
34
프린터
디스플레이
32
30
입력장치
외부 데이터베이스
24
26
네트워크
메모리
18
프로그램 애플리케이션 '20
22
내부 데이터베이스
28
입력 디지타이저
14
서버
프로세서 16

도면6


600
피검체 유래의 생물학적 시료에서 유전자를 추출하여 차세대 염기서열 분석(next-generation sequencing)을 실시
610
다섯 가지 HLA 타이핑 툴 (OptiType, HLA-HD, PHLAT, HLAscan, 및 HLA*LA)로부터 HLA 타입 검출 (call)
620
다섯 가지 HLA 타이핑 툴 중에서 제시된 Call의 수를 확인
630
다섯 가지 HLA 타이핑 툴이 모두 call을 제시한 경우, 모두 동일한 타입을 제시하는 경우만 제시된 HLA를 HLA타입으로 결정
640
다섯 가지 HLA 타이핑 툴 중에서 네 개의 툴에서만 call을 제시한 경우, 세 가지 이상의 툴에서 일치한 HLA타입을 HLA타입으로 결정 단, HLA-B의 경우 제시된 네 가지 툴에서 모두 동일한 타입을 제시하는 경우만 제시된 HLA를 HLA타입으로 결정
650
다섯 가지 HLA 타이핑 툴 중에서 세 개의 툴에서만 call을 제시한 경우, 모두 동일한 타입을 제시한 경우, 제시된 HLA타입을 HLA타입으로 결정
660