Humanizing Genomics
macrogen

2016 바이오미래포럼
-마크로젠 해외시장 진출 전략 및 사례

2016.11.08

주식회사 마크로젠
정현용 대표이사

This document contains confidential and proprietary information belonging to Macrogen, Inc., which may be used only in connection with the business of Macrogen, Inc.

기업소개

정밀의학 글로벌 선도기업

유전체 및 의료 정보 통합 빅 데이터를 통해 질병의 예측/진단/치료 기술의 혁신을 주도

회 사 명	㈜ 마크로젠
대 표 자	정현용
주 소	서울시 금천구 벚꽃로 254 10층
설 립 일 자	1997.06.05

사 업 분 야	생명공학 및 의료
생 산 품 목	유전자 및 유전체 분석 서비스 분자진단 서비스
임 직 원	320명(R&D 인력 160명 (50%): 박사 34명 포함)
매 출 액	640억원('15년 기준)

MISSION

인간 유전체 정보에 대한 이해·이용 가능성을 향상시켜
인류의 '삶의 질 향상'에 기여한다.

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

기업연혁

인류를 널리 이롭게 하기 위한 유전자 분석 20년
"게놈에서 길을 찾다"

1997~2002 **창업**

- '97 (주)마크로젠 설립
- '00 바이오벤처기업 최초로 KOSDAQ 등록
- '00 미생물 유전체 (Zymomonas) 세계 8번째 해독
- **'02 CES 서비스 해외 런칭**
- '05 미주법인 MACROGEN, Corp. 설립
- '07 일본법인 MACROGEN Japan Corp. 설립

2003~2008 **시장 진입**

- **'07 NGS 서비스 글로벌 런칭**
- '08 마크로젠 유럽지사 설립
- **'09 한국인 유전체 분석결과 '네이처' 발표** (세계 4번째)
- '10 아시아인 유전자 복제수 변이지도 '네이처 제네틱스' 발표
- '11 RNA 자체 염기서열 변이 분석 결과 '네이처 제네틱스' 발표

2009~2011 **성장**

- '11 폐암 원인 신규 유전자 발굴 결과 '게놈 리서치' 발표
- '12 인적자원개발 우수기관 인증 획득
- '12 폐선암 원인 유전자 변이 규명 '게놈 리서치' 발표
- **'14 美 illumina 'HiSeq X Ten' 우선공급 계약 체결**
- '14 유도만능줄기세포 생성 후생유전학 연구 외 3건 '네이처' 발표
- '14 산업통상자원부 주관 '글로벌 전문 후보기업' 선정

안정

- '15 포스트게놈다부처유전체사업 주관기관 선정
- '15 분당서울대병원과 정밀의학 공동연구 협약 체결
- '15 제52회 무역의 날 '2천만불 수출의 탑'수상
- '15 美 자회사 3사 (Macrogen Corp, MCL, Axeq) 통합

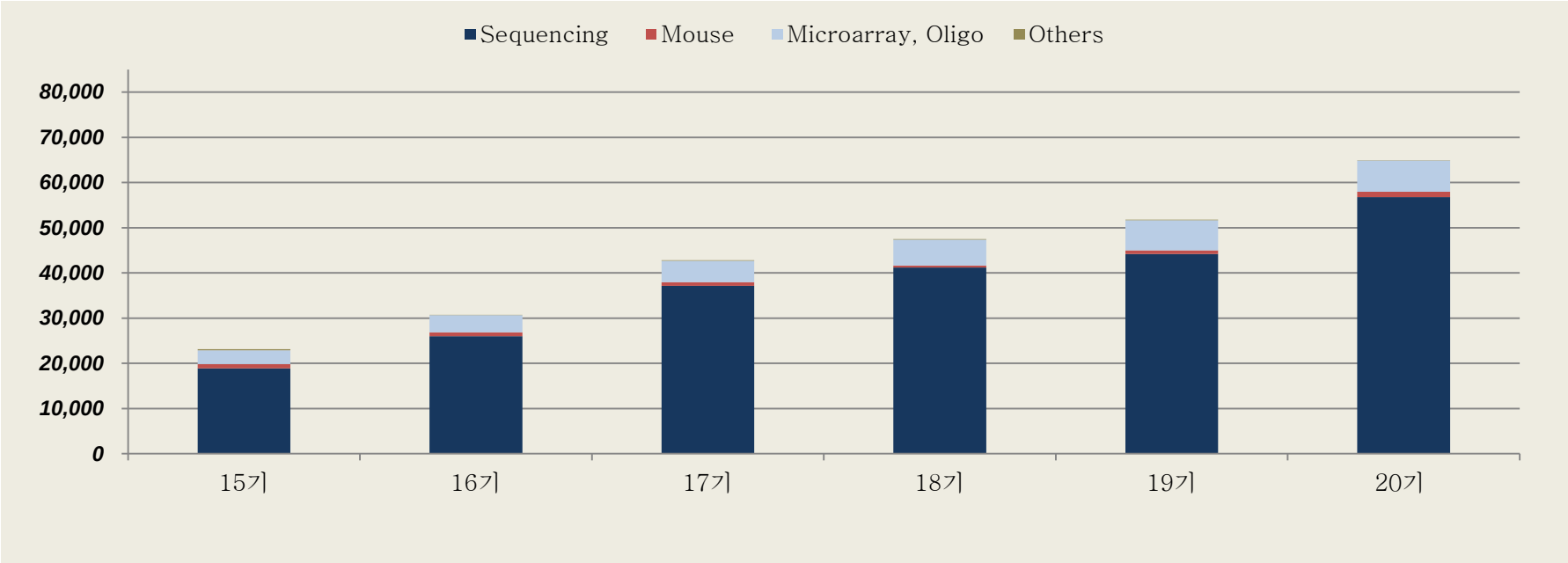
2012~2014 **도약**

- '16 글로벌지놈프로젝트 'GenomeAsia 100k 이니셔티브' 참여
- '16 고대안암병원과 정밀의학 공동연구 협약 체결
- '16 국립암센터와 정밀의학 공동연구 협약 체결
- '16 중국 합자법인 설립 예정
- **'16 세계 최고 정밀도의 한국인 표준 유전체 완성 '네이처' 발표**
- '16 LG생활건강과 합자법인 설립 예정

2015~현재

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

연도별 매출현황



	금액	비중	금액	비중	금액	비중	금액	비중	금액	비중	금액	비중
Sequencing	18,863	81.5%	26,002	84.6%	37,163	86.8%	41,217	86.7%	44,181	85.3%	56,748	87.4%
Mouse	949	4.1%	883	2.9%	771	1.8%	413	0.9%	821	1.6%	1,223	1.9%
Microarray,Oligo	3,064	13.2%	3,757	12.2%	4,759	11.1%	5,701	12.0%	6,645	12.8%	6,915	10.7%
Others	281	1.2%	95	0.3%	114	0.3%	183	0.4%	164	0.3%	41	0.1%
합계	23,157	100.0%	30,737	100.0%	42,807	100.0%	47,514	100.0%	51,811	100.0%	64,927	100.0%
수출	14,155	61.1%	19,550	63.6%	26,872	62.8%	28,689	60.4%	31,348	60.5%	43,822	67.5%
내수	9,002	38.9%	11,187	36.4%	15,935	37.2%	18,825	39.6%	20,463	39.5%	21,105	32.5%

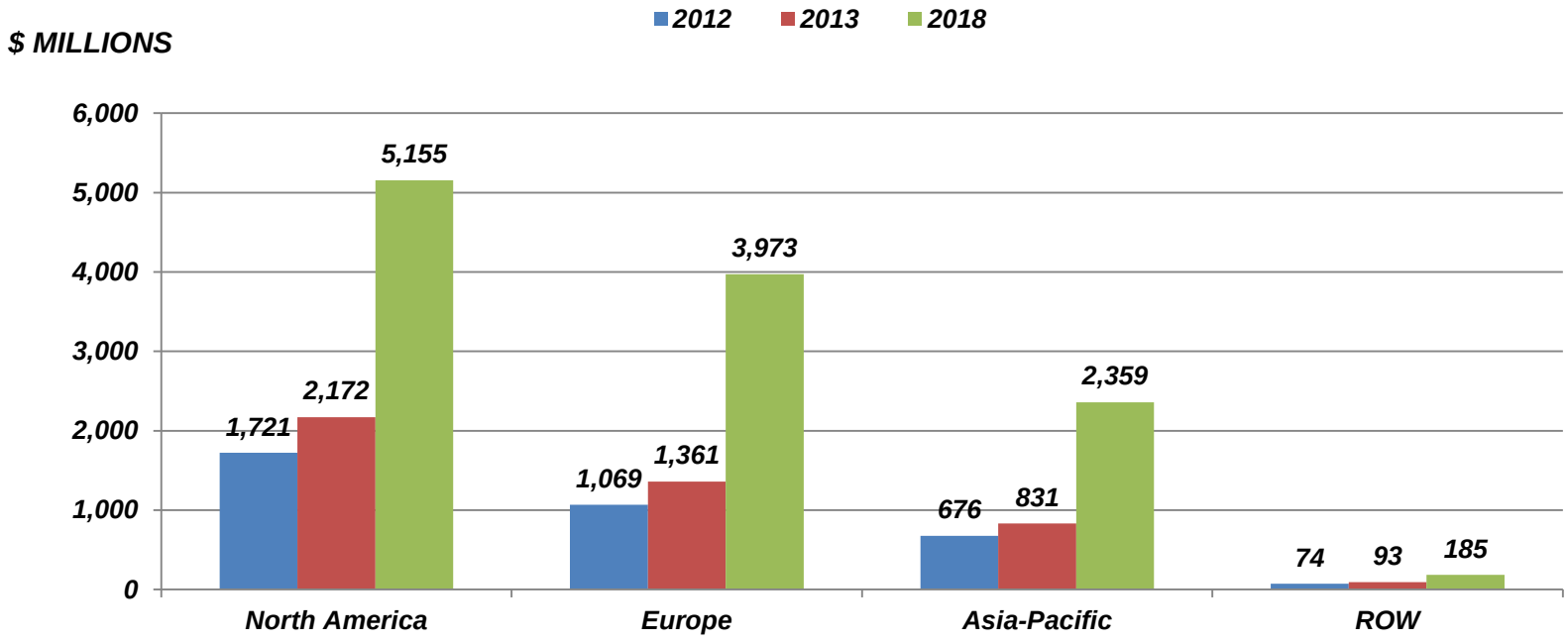
주) 별도재무제표 기준

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

시장 정의 및 분석

세계 시퀀싱 시장 전망 – 지역별

- 미국: 2013년 22억 달러 → 2018년 52억 달러 (CAGR 19%)
- 유럽: 2013년 14억 달러 → 2018년 40억 달러 (CAGR 24%)
- 아시아/태평양: 2013년 8억 달러 → 2018년 24억 달러 (CAGR 23%)



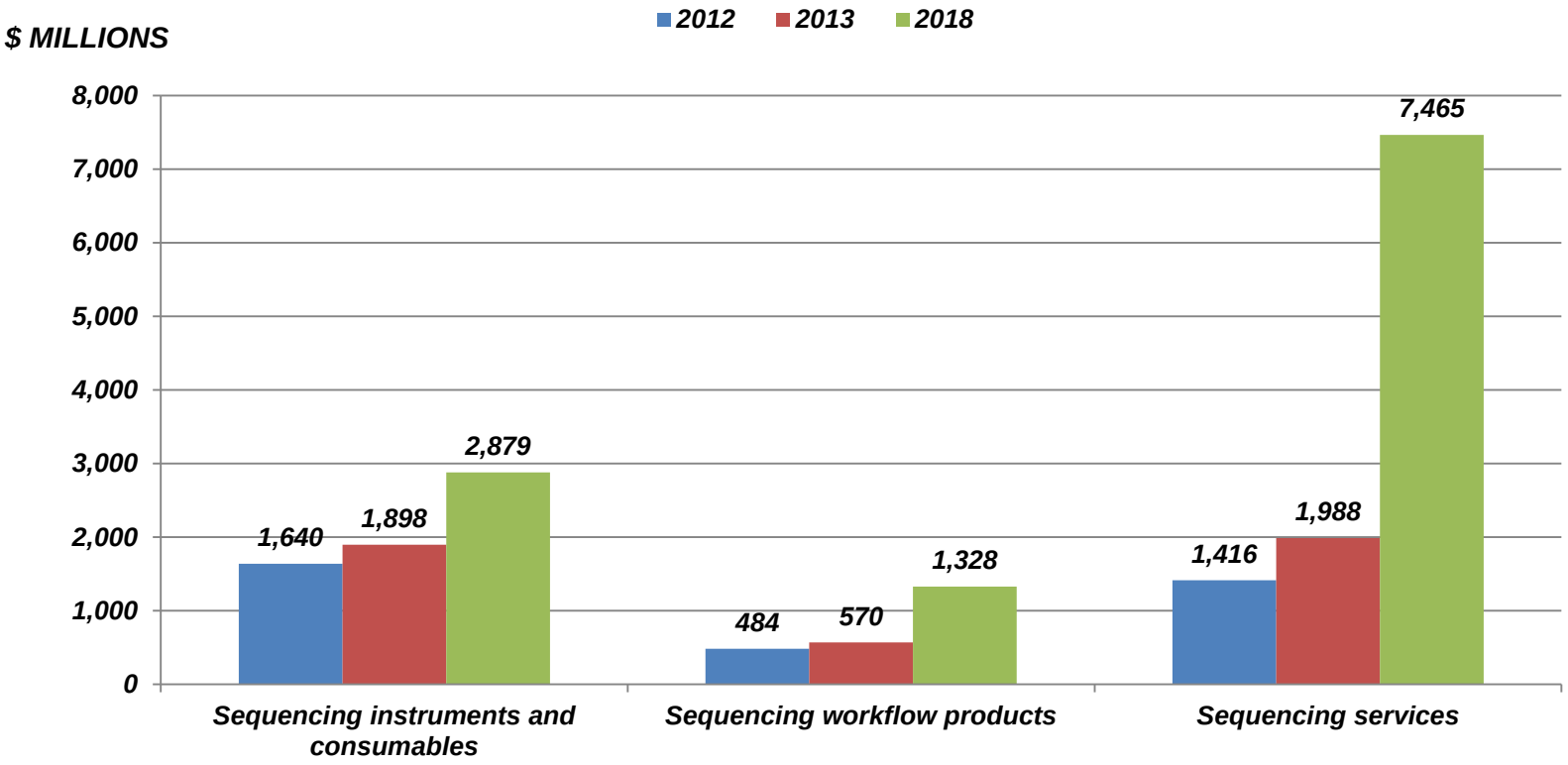
Region	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
North America	1,720.9	2,171.6	5,154.9	18.9%
Europe	1,068.7	1,360.7	3,973.4	23.9%
Asia-Pacific	676.1	830.8	2,358.5	23.2%
ROW	73.8	92.9	185.4	14.8%
Total	3,539.5	4,456.0	11,672.2	21.2%

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 시퀀싱 시장 전망 – 제품별

- 세계 시퀀싱 시장 : 2013년 44억 달러 → 2018년 116억 달러 (CAGR 21%)
- 세계 시퀀싱 서비스 시장: 2013년 20억 달러 → 2018년 75억 달러 (**CAGR 30%**)



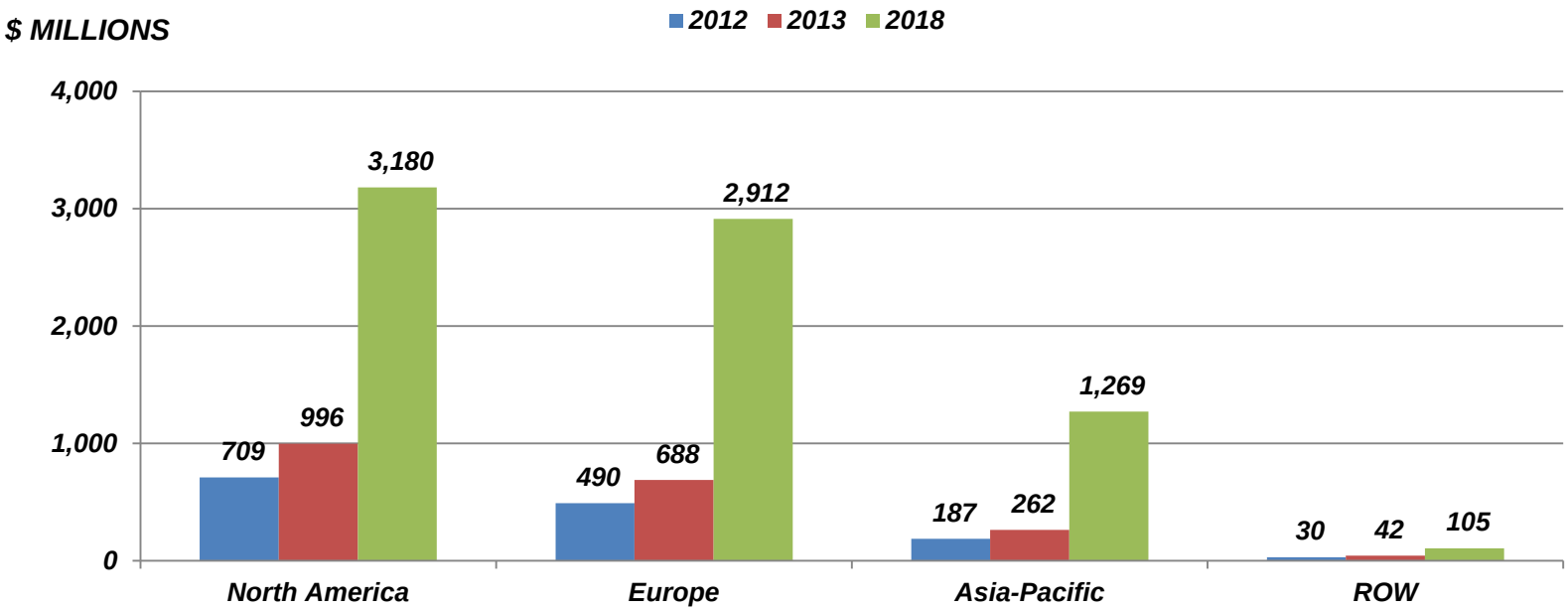
Product Type	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
Sequencing instruments and consumables	1,639.8	1,897.5	2,878.9	8.7%
Sequencing workflow products	483.9	570.3	1,327.9	18.4%
Sequencing services	1,415.8	1,988.2	7,465.4	30.3%
Total	3,539.5	4,456.0	11,672.2	21.2%

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 시퀀싱 서비스 시장 전망 – 지역별

- 미국: 2013년 10억 달러 → 2018년 32억 달러 (CAGR 26%)
- 유럽: 2013년 7억 달러 → 2018년 29억 달러 (**CAGR 33%)**
- 아시아/태평양: 2013년 3억 달러 → 2018년 13억 달러 (**CAGR 37%**)



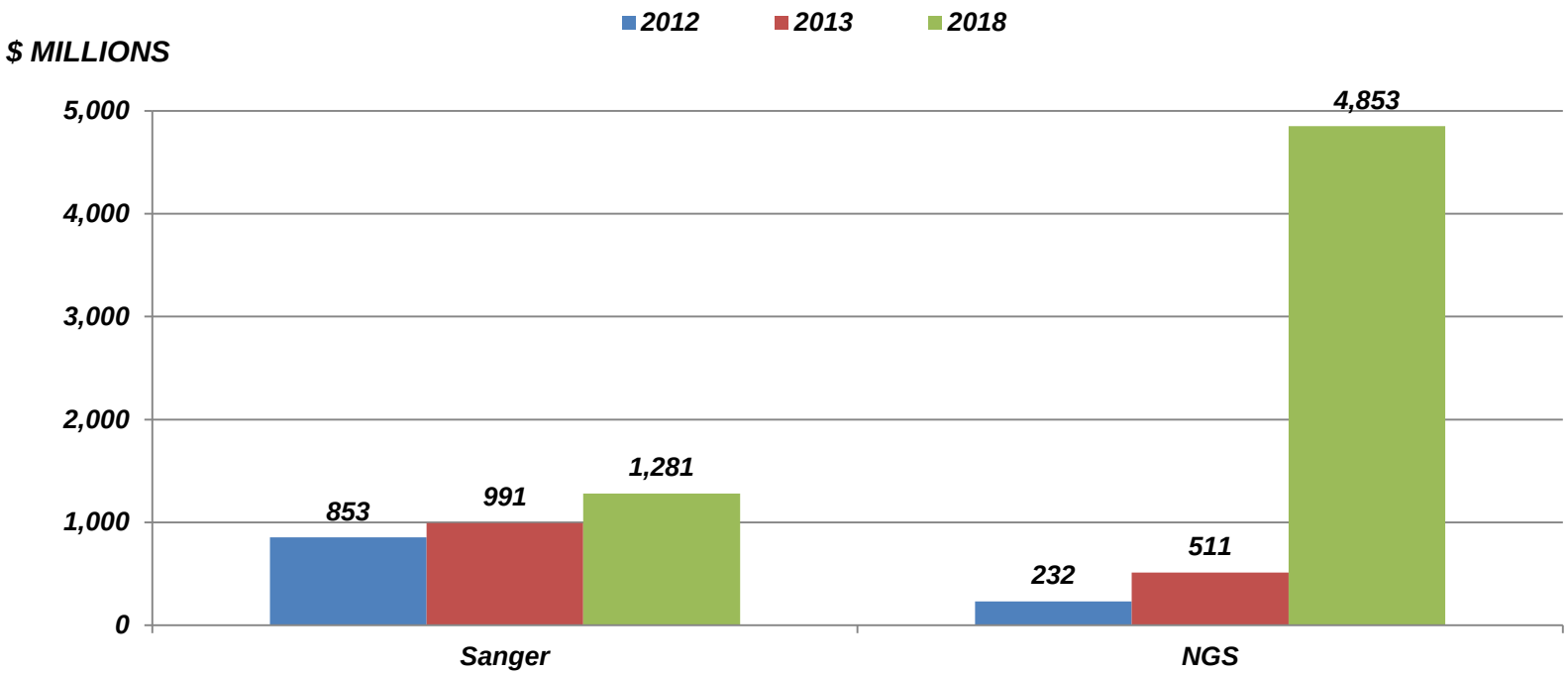
Region	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
North America	709.3	996.1	3,180.3	26.1
Europe	489.9	687.9	2,911.5	33.4
Asia-Pacific	186.9	262.4	1,269.1	37.1
ROW	29.7	41.8	104.5	20.1
Total	1,415.8	1,988.2	7,465.4	30.3

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 임상진단 시퀀싱 시장 전망 – 플랫폼/제품별

- Sanger 시퀀싱 기반 임상진단 시장 : 2013년 10억 달러 → 2018년 13억 달러 (CAGR 5%)
- NGS 기반 임상진단 시장: 2013년 2억 달러 → 2018년 49억 달러 (**CAGR 57%**)



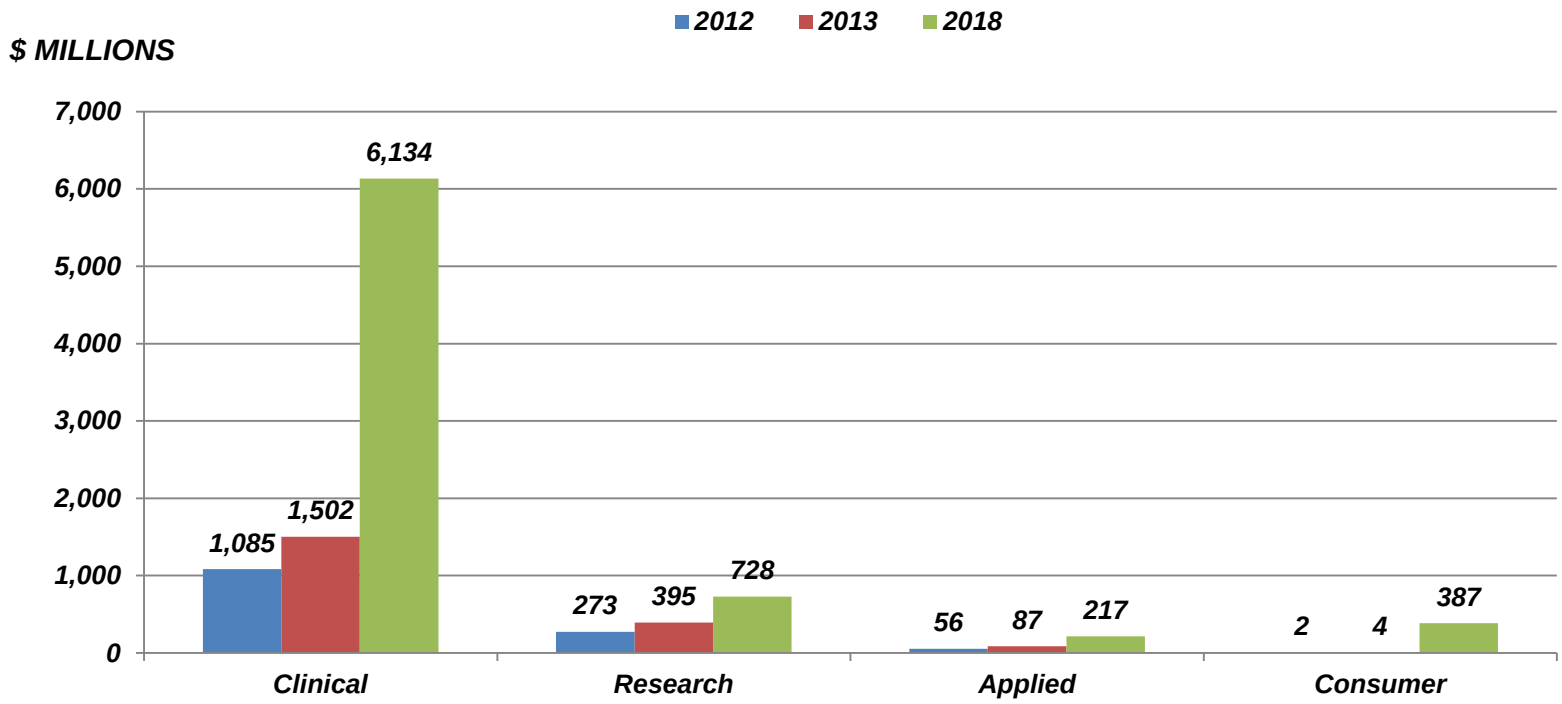
Platform	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
Sanger Sequencing	853.3	991.3	1,280.5	5.3%
NGS	231.8	510.7	4,853.2	56.9%
Total	1,058.1	1,502.0	6,113.7	32.5%

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 시퀀싱 서비스 시장 전망 – 최종 사용자별

- 연구자 시장: 2013년 4억 달러 → 2018년 7억 달러 (CAGR 13%)
- 임상진단 시장: 2013년 15억 달러 → 2018년 61억 달러 (CAGR 33%)
- 개인 유전체 서비스 시장: 2013년 400만 달러 → 2018년 4억 달러 (CAGR 150%)



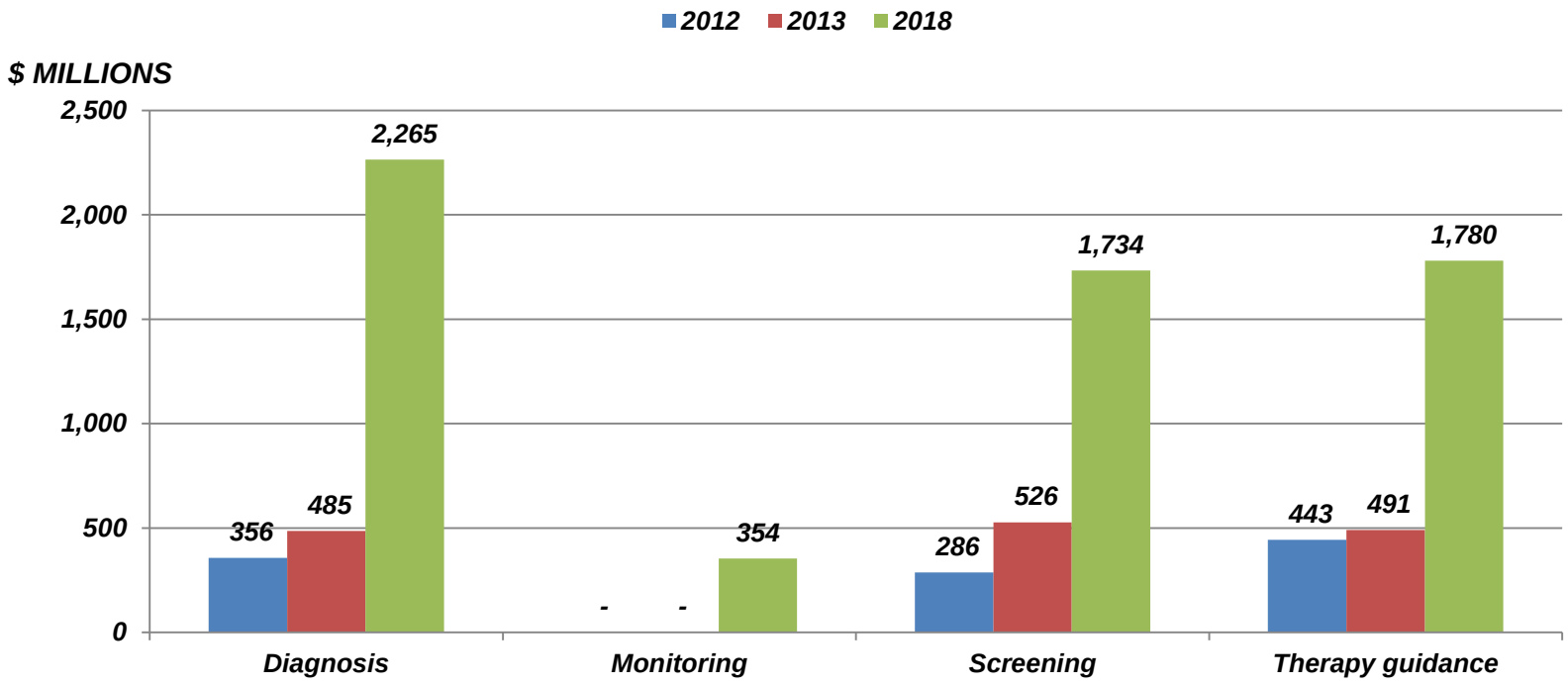
End-User Market	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
Clinical	1,085.1	1,502.0	6,133.7	32.5%
Research	272.7	395.4	727.5	13.0%
Applied	55.9	86.8	217.3	20.1%
Consumer	2.1	4.0	386.9	149.5%
Total	1,415.8	1,988.2	7,465.4	30.3%

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 임상진단 시퀀싱 시장 전망 – 목적별

- 진단: 2013년 5억 달러 → 2018년 23억 달러 (**CAGR 36%**)
- 태아 및 신생아 스크리닝: 2013년 5억 달러 → 2018년 17억 달러 (CAGR 27%)
- 치료 참고: 2013년 5억 달러 → 2018년 18억 달러 (CAGR 29%)



Region	2012	2013	2018	CAGR% (2013–2018)
Diagnosis	356.3	485.2	2,265.1	36.1%
Monitoring	-	-	354.2	-
Screening	286.2	526.2	1,734.1	26.9%
Therapy guidance	442.6	490.6	1,780.3	29.4%
Total	1,085.1	1,502.0	6,133.7	32.5%

Source: BCC Research, DNA SEQUENCING: EMERGING TECHNOLOGIES AND APPLICATIONS, FEBRUARY 2014

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

목표시장 선정

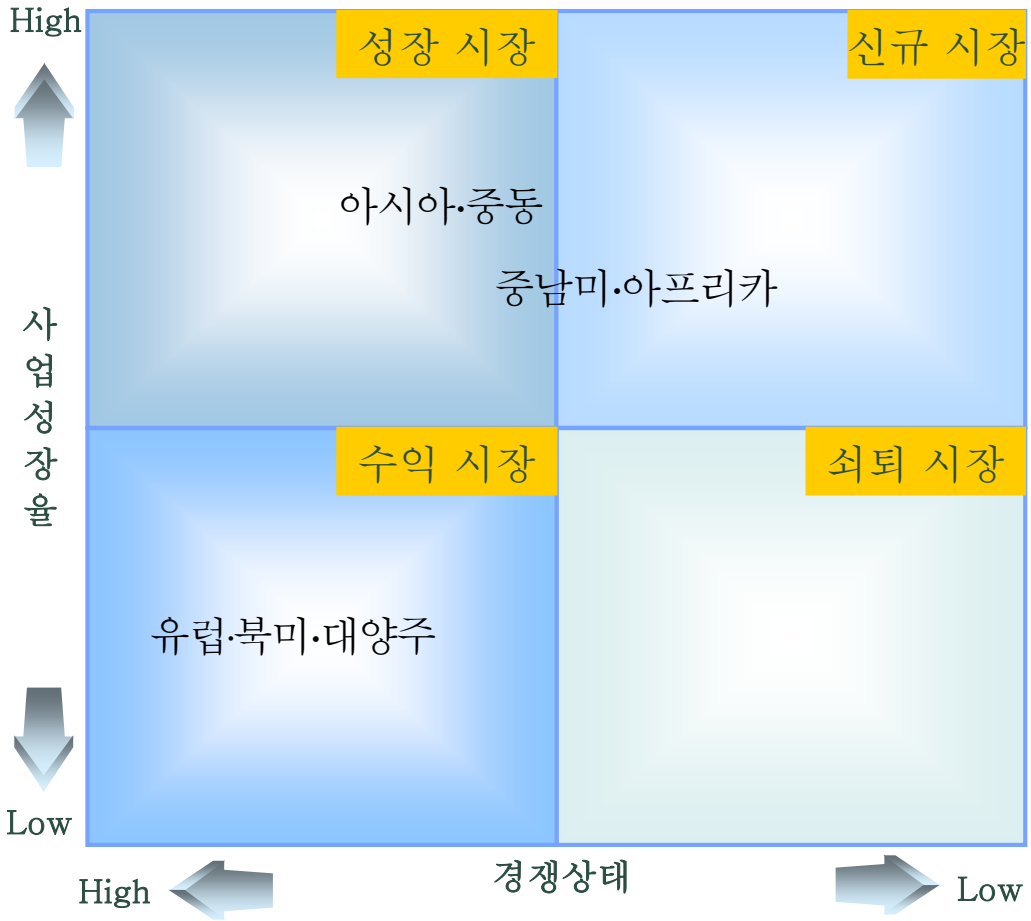
1. 세계시장 분석

구 분	현 황
시장 현황	✓ 대량 수주의 경우, 프로젝트 기반 NGSeq으로 수요 이동 현상 뚜렷 ✓ Research Market 중심에서 Clinical Market으로 확대 가속 ✓ 각 국가별 유전자 및 유전체 분석 연구 투자 확대 및 규제 완화 뚜렷 ✓ 관련 기술의 급속한 발전으로 서비스 가격 하락에 따른 수용성 확대
고객 현황	✓ 라이브러리 제작 前 단계 처리 요구 증가 (라이브러리 자동화 등) ✓ Research 시장의 NGS 적용 다양화 (Epigenome, Customized 등) ✓ TAT를 중시하는 Express Service 등 고객 니즈 다양화 및 세분화
경쟁 현황	✓ 신규 장비 출시 등 기술의 급속한 발전으로 가격 및 원가 압박 심화 ✓ 병원, 국가기관 등 자체 시퀀싱 기반 시설 구축 증가 단, 시설투자 및 유지비용 압박으로 인한 outsoucing 수요 역시 증가
거시 환경	✓ 시퀀싱 서비스 시장 2018까지 약 8조원 규모 성장 예상(CAGR 32%) ✓ 아시아 및 유럽 시장 성장 지속 예상 ✓ 암 및 산전 등 임상시장 급성장 예상 ✓ 신기술 및 IT 인프라 비용 하락에 따른 시퀀싱 서비스 가격 지속 하락 예상 ✓ 일부 시퀀서 공급업체의 기술 및 시장 독점 장기 지속 예상(illumina 등)

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved.

목표시장 선정

2. 세계시장 포트폴리오 분석



목표시장 선정

✓ 아시아
세계시장 중 기대성장률이 가장 높은 지역

- 싱가포르
  - 동남아시아 교역의 요충지
  - 주변국 공략 위한 영업거점,
  - 생명공학에 대한 정부 관심 및 지원 높음
  - 높은 교육 수준, 비즈니스 환경/문화 선진화

- 중국
  - 세계 최대 시장이며 최고 기대성장률 예상
  - 당사 아시아 게놈 프로젝트 완성을 위한 핵심시장
  - 전략적 사업파트너 확보 필요

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved.

아시아 중심으로 NGS 시장의 급성장 전망

Source: Next Generation Sequencing (NGS) Market – Global Forecast to 2017, marketsandmarkets.com, June 2013

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

목표 시장 분석 (목표시장1 – 싱가포르)

1-1. 목표 시장 분석: (목표시장1 – 싱가포르)

구 분	현 황
일반 상황	* 2014년 2.9% 성장, 2015년 2.0~4.0%의 성장률 예상 * 바이오메디컬 분야의 성장 → 정부 차원의 과감하고 지속적인 투자의 영향 * 인구 약 5.6백만명 / GDP $2,961억(세계39위) * Economic Freedom World Ranking 2014년 2위
고객 현황	* 1~2개 기관이 전체 매출에 절대적 기여 (2014년 매출 약 13백만원) – Duke-NUS Graduate Medical School Singapore, GIS(Genomic Institute of Singapore) – NANYANG TECHNOLOGICAL UNIVERSITY
경쟁 현황	* 현지 업체가 타깃시장과 주변국 거점에 포진 – AITBiotech, Singapore – First BASE, Malaysia – BGI, China(Beijing, Hong Kong) * 가격경쟁력은 있으나 시장 선점 실패 * 현지 업체의 daily pick-up 서비스 제공으로 인해 고객 밀착대응과 TAT에 취약
가격 구조	* CESeq은 당사가 가격경쟁력 우위, NGSeq의 경우, 중국 BGI가 최저가격 제공
유통 구조	* 현재 최종 사용자와의 직접 판매 구조로 시장 형성 (대리점 발굴 등 채널확대 진행중)

ⓒ 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved.

목표 시장 분석 (목표시장1 – 싱가포르)

2-1. SWOT 분석 (목표시장1 – 싱가포르)

	STRENGTH	WEAKNESS
	• 가격경쟁력 • 우수한 서비스 품질 • LIMS 시스템 (자체 개발팀 보유) • 장기간 사업 통한 서비스 신뢰도 • 시약 등 원재료 대량구매 통한 원가경쟁력 기반 확보	• 현지업체에 비해 TAT 느림 • 현지 pick up system 부재 • 싱가폴 주변국가의 경우, 언어장벽 • 마케팅 역량 미흡 • 현지사정 파악 미흡
OPPORTUNITY	**S-O (우선 수행과제)**	**W -> O (우선 보완과제)**
• NGS 등 신기술 결합으로 인한 시너지 • 바이오 산업에 대한 정부/기관/기업의 투자 증대 • 풍부한 고객 및 시장 경험 통한 강점 어필 가능	• 가격/품질경쟁력 및 강력한 브랜드 이미지 통한 시장 공략	• 현지 업체 대응 경쟁력 확보 전략으로 현지 Agent 확보 혹은 Service lab 설치 통해 시장 공략 강화
THREAT	**T -> S (위험 해결과제)**	**W-T (장기 보완과제)**
• 장비 보급 보편화로 서비스 단가 및 수요 하락(CESeq) • 대형 tender의 경우, 자국 기업 선호	• 경쟁사 대비 양호한 수익구조 통해 공격적 가격정책 가능 • 저가정책 통한 시장점유율 재고 가능	• CESeq 중심 마케팅 집중 • 고객층 다변화(임상 등)

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved.

목표 시장 분석 (목표시장1 – 싱가포르)

3-1. 고객 분석 (목표시장1 – 싱가포르)

고객 세분화			표적고객 우선순위	표적 고객명 (특성)
University (end user)	Institute (end user)	Hospital (end user)	Agent Candidate	• 관련업계 회사 / 발굴 필요 • CESeq 경험은 없을 수 있음 • 상황에 따라 유연한 가격정책 구사 (할인가, 커미션 등)
Museum (end user)	Collector	Company	Collector	• 자발적 Collector • CESeq 경험이 있음 • 개인 혹은 소규모 회사로 end user의 샘플을 수거하여 현지에서 마진을 붙여 판매
Agent Candidate				

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved.

기업 경쟁력 분석

주력품목 현황

✓ Research Service

- NGSeq(Next Generation Sequencing) Service
  - WGS(Whole Genome Sequencing)
  - WES(Whole Exome Sequencing)
  - Transcriptome, etc.
- CESeq(Capillary Sequencing Service)
- Oligo DNA Synthesis Service
- Microarray Analysis Service
- Geneticalliy Engineered Mice(GEM) Service

✓ Clinical Service

- Clinical Sequencing Service based on NGSeq and CESeq
  - NIPS(Non-Invasive Prenatal Screening Test)
  - Clinical Exome Sequencing for patient
  - Personal Genome Sequencing Service, etc.

기업역량 분석

구 분	현 황
제품력	• 생명공학연구자를 위한 다양한 유전자 및 유전체 분석을 위한 One-Stop Solution 제공 • 업계 최고·최다 Service Platform 기반 통한 Total Solution 제공 • 최신 기술 확보 및 20년 이상의 글로벌 서비스 노하우를 통한 최단 TAT(Turn Around Time) 제공 • 세계 최고 수준의 유전자 및 유전체 분석 처리 능력 (대규모 프로젝트 수행 기반 구축)
기술력	• 생명공학 박사급 전문인력 30명(10%/) 확보 및 R&D 인력 비중이 전체 임직원의 50% • illumina Hiseq X 등 글로벌 시퀀서(Sequencer) 공급업체와의 긴밀한 기술협력 통한 최신 기술 확보 • Nature 등 업계 유력 학술지에 선도적 연구성과 발표 통한 기술력 강화 및 신뢰도 확보
가격 경쟁력	• 업계 최고 가격 경쟁력 확보: 최신 시퀀서 대량 보유 통한 규모의 경제 효과 실현 • 시퀀싱 서비스 시장가격의 지속적 하락에 대응 가능한 원가경쟁력 기반 확보
마케팅/영업력	• 마케팅 영업인력: 24%(70명/290명) • 서비스 국가: 120개국 • 기업 브랜드 인지도: 업계 최고 • 해외 거점: 미국, 유럽, 일본, 대양주, 중동
재무현황	• 부채/자본 비율(2014년 12월 31일 기준): 73% (부채/자산 비율: 42%) • 2015년초 사업확장 및 신사업투자 위한 대규모 투자 유치 완료로 풍부한 유동성 확보
생산/물류/기타	• 서비스(Service Lab) 거점: 한국(2개), 미국(4개), 유럽(1개), 일본(1개) • 생산능력: 연간 21,600명 이상에 대한 전장 유전체 분석 가능(업계 최대) • 물류/유통 인프라 (※ 일반기업들과 물류/유통 모델 상이함) - Global Courier Service 이용 고객 샘플 유통 / 자체 IT 인프라를 통한 서비스 결과물 제공

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

• STP 전략 (2P 포함)

- 총 8,388명 중 93명 (1.1%)
- 톱23% 고객 → 60% 매출
- 재구매 20회~500회

서비스 요인 & 차별화 요인

지역별
- 유럽 → 국가별 → RXN <1000 / RXN 1000-2500 / RXN 2500-4000 / RXN 4000-6000 / RXN >6000
- 대양주 → 국가별 → RXN <1000 / RXN 1000-2500 / RXN 2500-4000 / RXN 4000-6000 / RXN >6000
- 중남미 → 국가별
- 아시아
- 북미

유럽 RXN별 등급	<2500 (중복)	경쟁사	>2500 (중복)	경쟁사
	N=13	N=13	N=7	N=7
Pricing	++	- -	++	- -
Free re-sequencing service	+	-	O	O
Online ordering system	O	O	+	-
1st success rate	+	-	O	O
TAT (result)	+	-	+	-
TAT – tech support	-	+	O	O
TAT – business support	- -	++	O	O
Payment system	O	O	O	O
Customer service center	+	-		
Technical support & advice	- -	++	-	+
Business support & advice	O	O	-	+
Free Blast/Primer service	O	O	O	O
Free SW download service			-	+
Purification	O	O	O	O
Gel elution	O	O		
PCR	-	+		
SNP analysis	-	+	-	+
Plasmid extraction	-	+		
16S/18S	-	+		
Cloning	-	+		

	유럽 (중복)	유럽 경쟁사	대양주	대양주 경쟁사	중남미	중남미 경쟁사	북미	북미 경쟁사	아시아	아시아 경쟁사
	N=20	N=20	N=10	N=10	N=17	N=17	N=6	N=6	N=6	N=6
Pricing	++	- -	O	O	++	- -	++	- -	+	-
Free re-sequencing success	+	-	O	O	++	- -	++	- -	+	-
Online ordering	+	-	-	+	++	- -	++	- -	O	O
1st success rate	+	-	- -	++	++	- -	++	- -	+	-
TAT – result	+	-	- -	++	++	- -	++	- -	++	- -
TAT – tech support	-	+	O	O	-	+	-	-	-	+
TAT – business support	-	+	- -	++	-	+	-	+	-	+
Payment system	O	O	- -	++	++	- -	O	O	+	-
Customer service center	O	O	-	+			-	+	-	+
Tech support and advice	-	+	-	+	+	-	-	+	-	+
Business support and advice	-	+	-	+	-	+			-	+
Free Blast/Primer service	+	-	O	O			O	O	+	
Free SW download	-	+	-	+						
Purification	O	O	-	+	++	- -			-	+
Gel elution	O	O	-	+	-	+			-	+
PCR	-	+	-	+	+	-			-	+
SNP analysis	-	+	-	+						
Plasmid extraction	-	+	O	O					-	+
16S/18S	-	+	-	+					O	O
Cloning	-	+	-	+					-	+

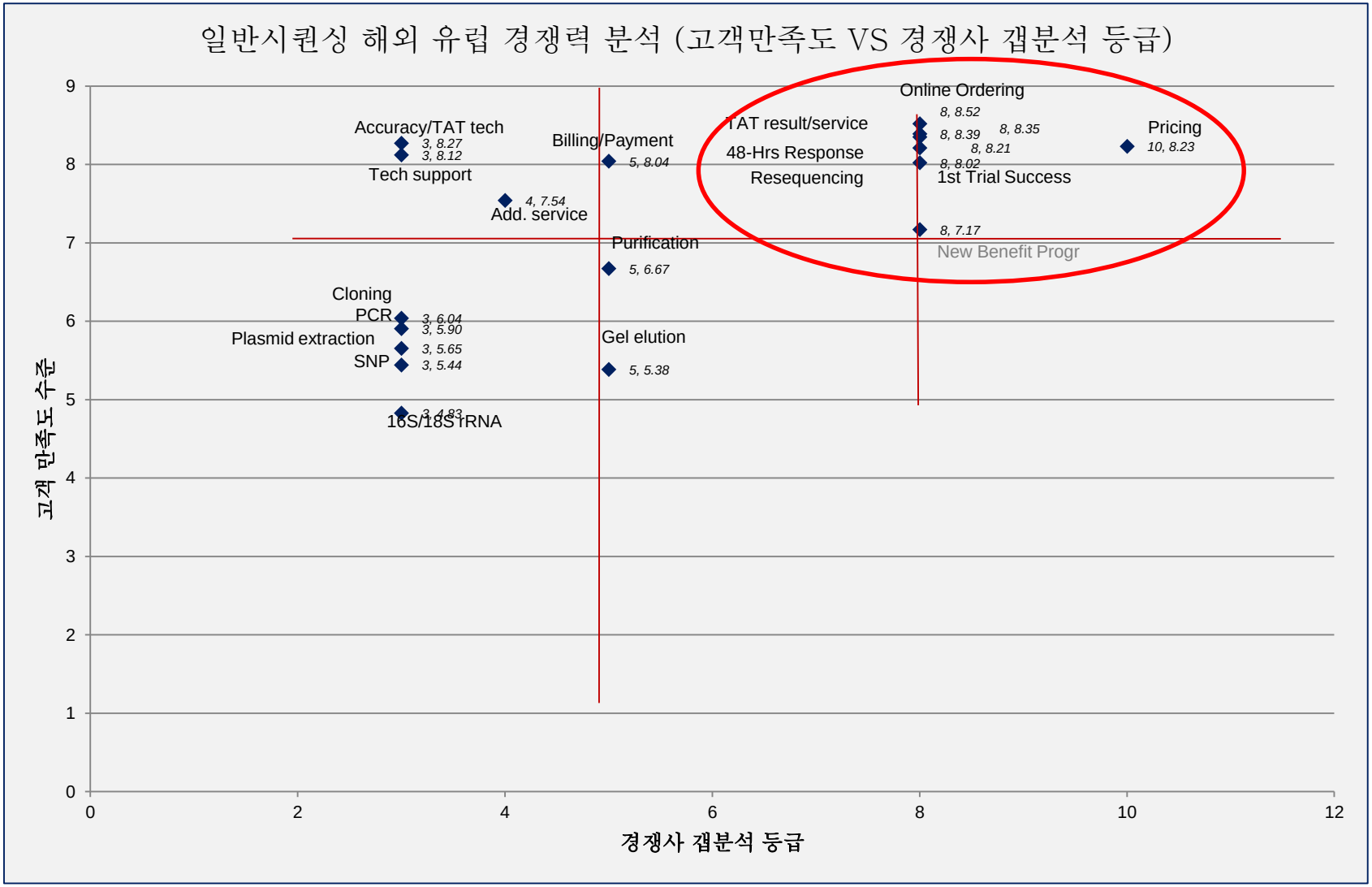
++ = (10.0) + = (8.0) O = (5.0) - = (3.0) - - = (1.0)

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

지역별 경쟁력으로 시장 공략 및 전략 수립

N = 20

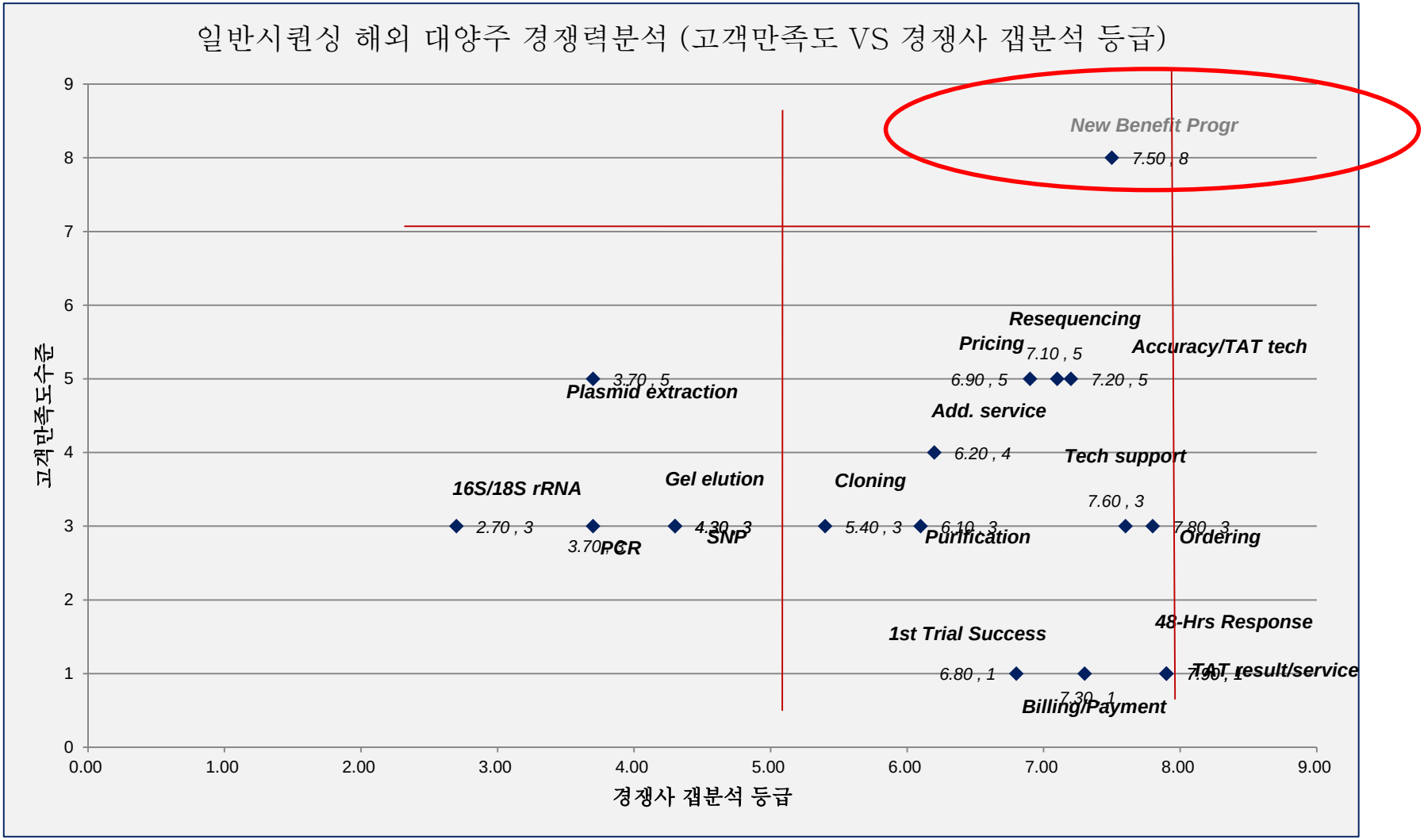


© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

지역별 경쟁력으로 시장 공략 및 전략 수립

N = 10

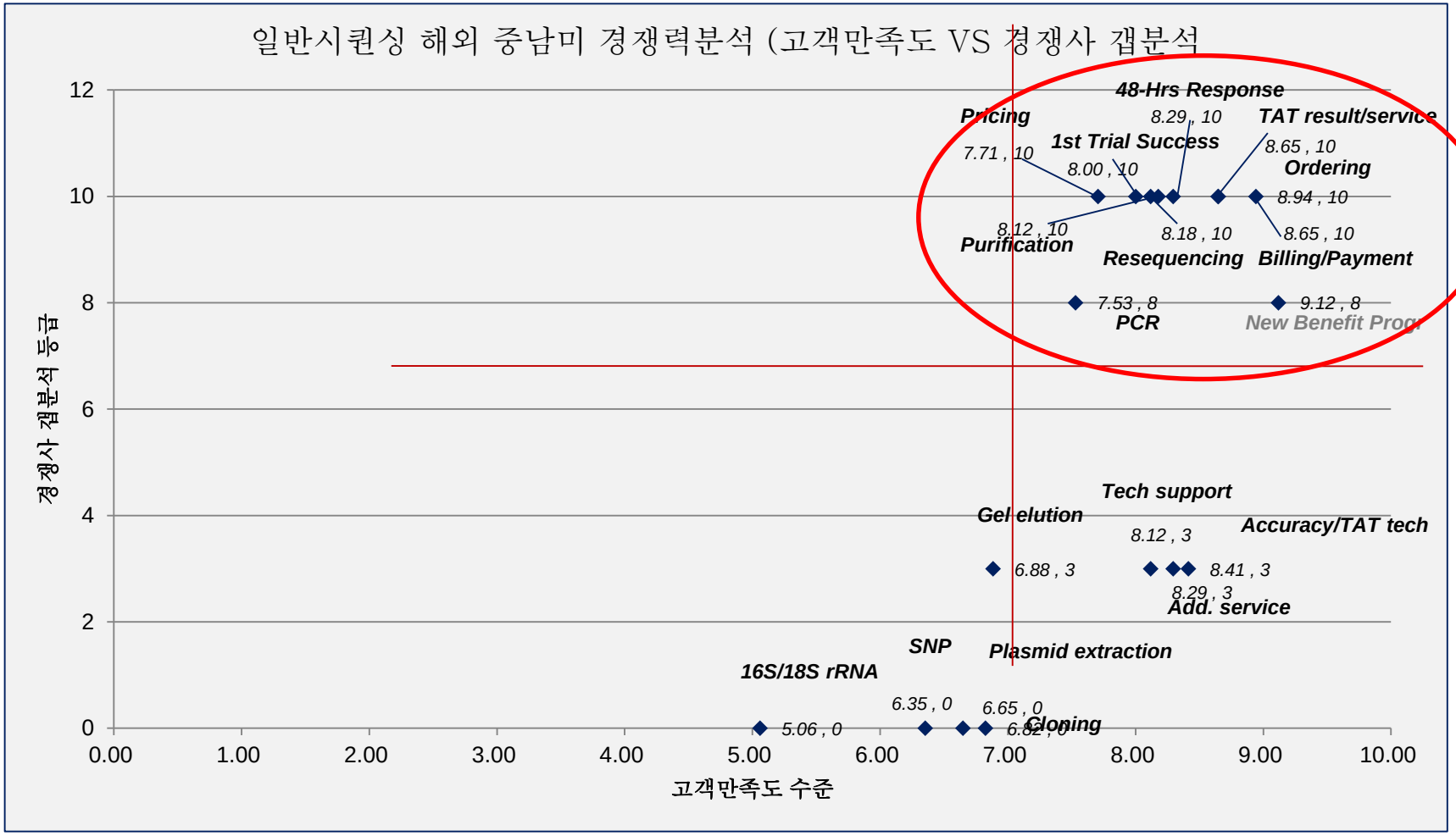


© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

지역별 경쟁력으로 시장 공략 및 전략 수립

N = 17

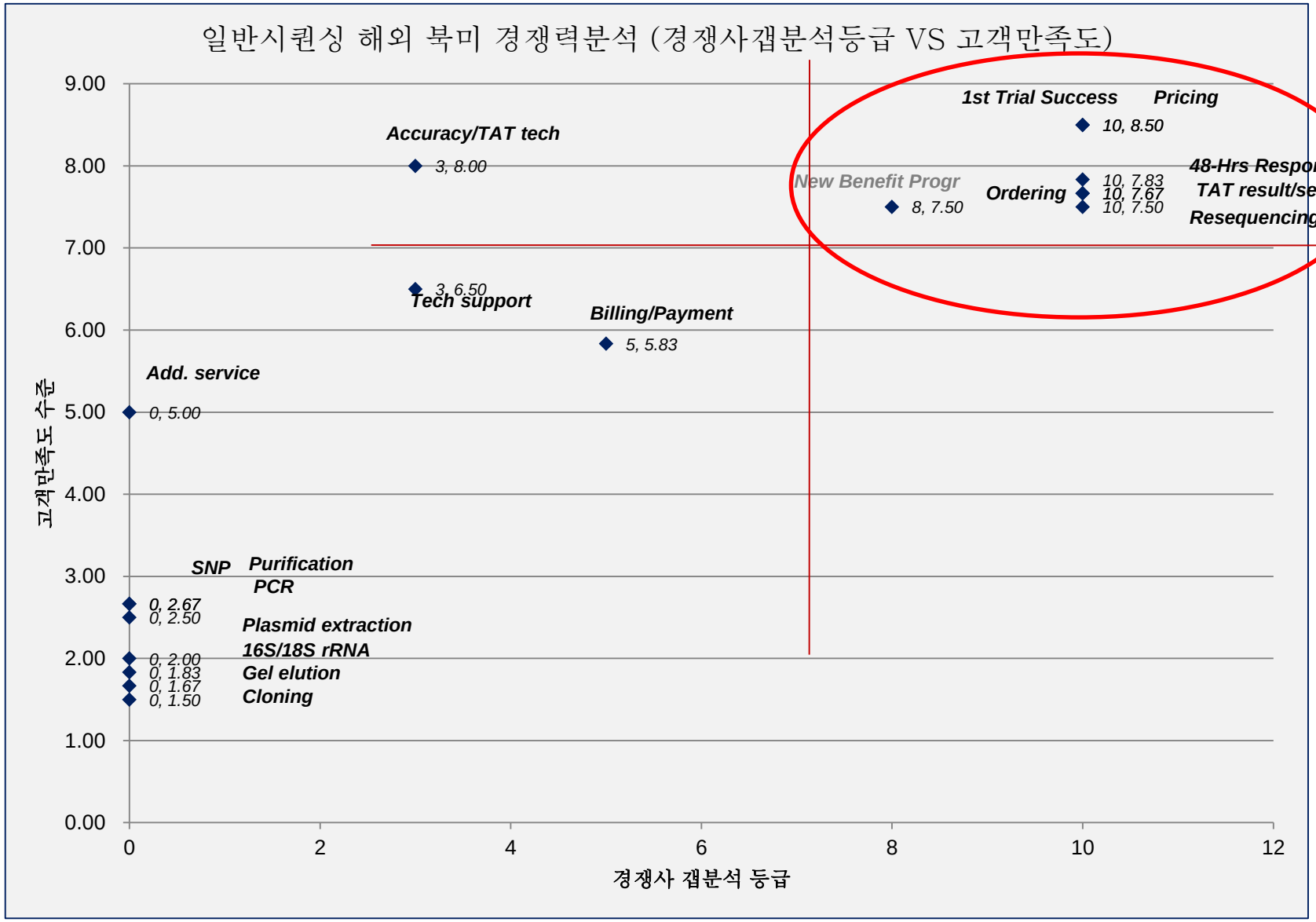


© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

지역별 경쟁력으로 시장 공략 및 전략 수립

N = 6

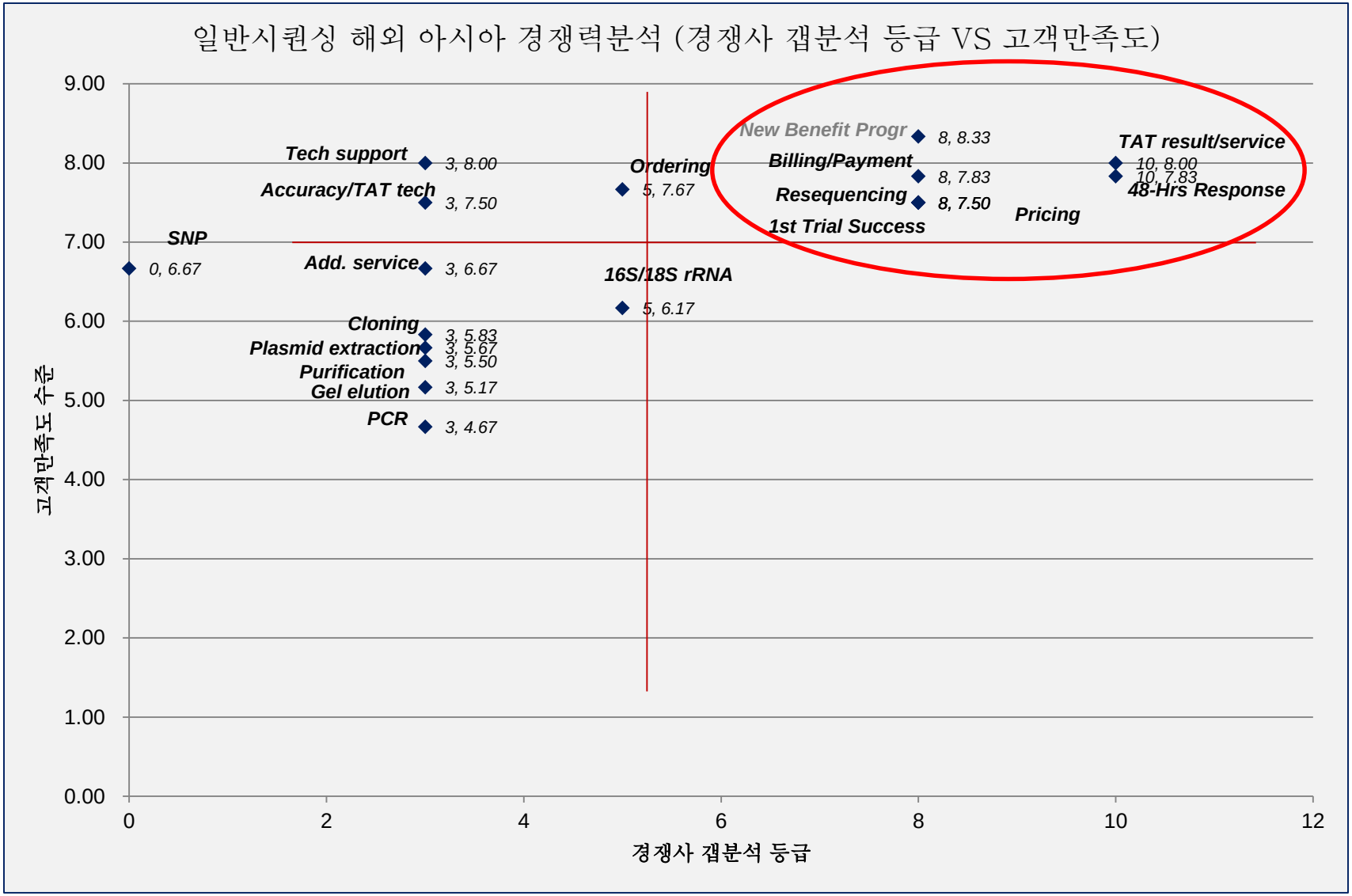


© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

지역별 경쟁력으로 시장 공략 및 전략 수립

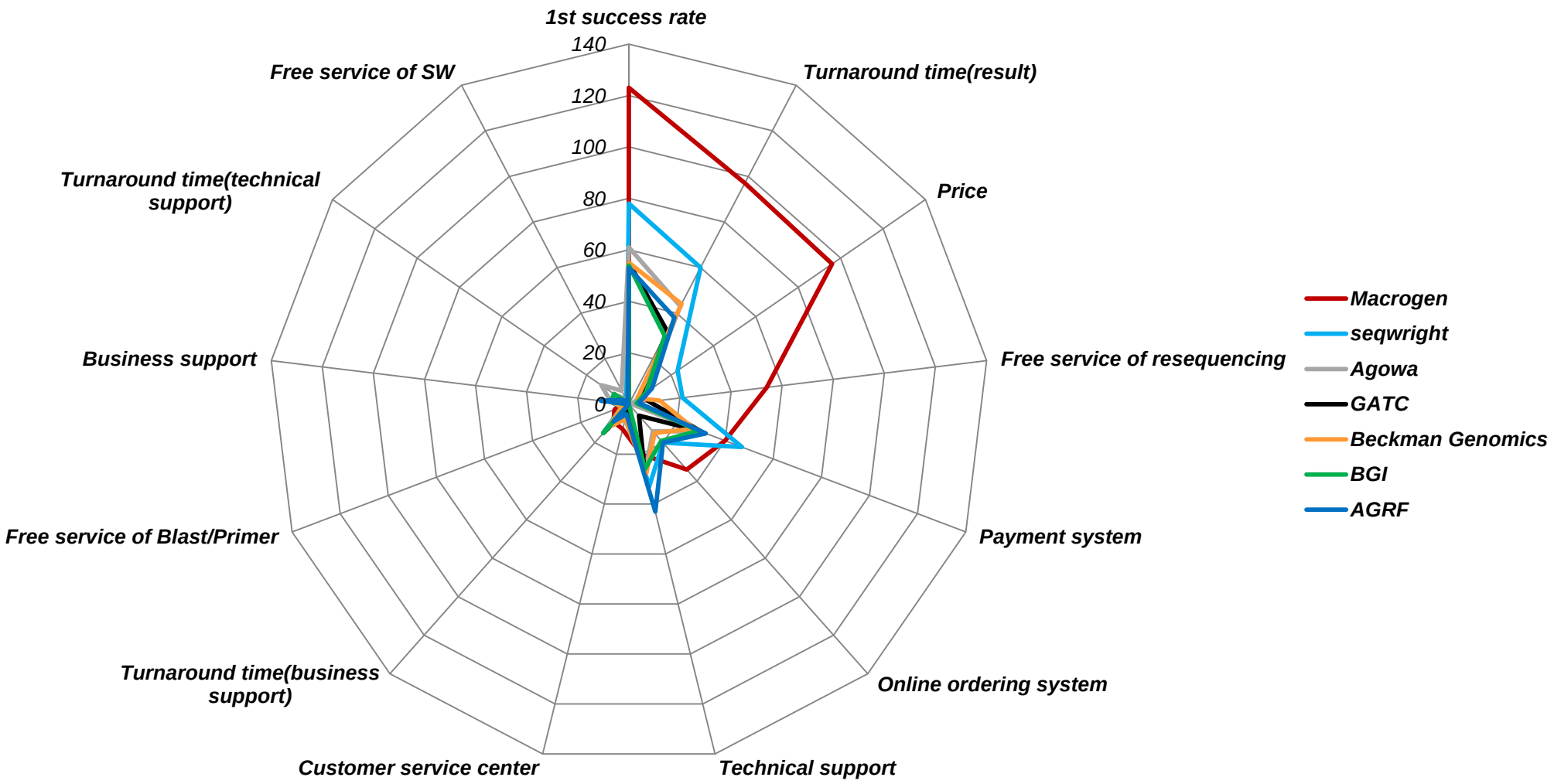
N = 6



© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

서비스 속성 및 경쟁사 갭 분석

일반시퀀싱 해외 경쟁사 갭 분석 – 중복사용고객 (N=36/93)



ⓒ 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

전략 결정

해외 일반 시퀀싱 SO/ST/WO/WT 분석 ⇒ Action Running

해외 일반시퀀싱 계획(2010.7~2010.12)

글로벌 시퀀싱 사업 톱10? => 톱5 M/S

분기별 30% 매출 성장

마켓 확대/로컬경쟁력 제고

SO7. 국가별, 지역별 서비스요인 경쟁력 제고 및 타켓팅(영업 8.0)
SO6. 신규영업 조직 및 역량강화로 가망고객과 시장공략(영업 7.2)
WO1. 로컬 경쟁사 대비 등급별 가격정책/할인율 적용 의한 로컬 경쟁력 제고(영업/수행 6.0)
- 현지 Agent 강화를 통한 신규고객 확보 강화

차별화 및 부가서비스요인

ST2. 가격만이 차별화 요인으로 작용하는 경쟁사 대비 이원화 전략(영업/수행7.6)
ST3. 고객이 원하는 부가가치와 차별화 요인 개발(가격+ A) (수행/영업 7.6)

글로벌 마케팅

WO8. 글로벌 마케팅 역량 강화(영업/마케팅 8.4)
SO4. 충성고객 과 만족고객 Reference 중심으로 신뢰도 의한 구전효과 극대화(영업 8.0)
SO8. 성공사례, 우수사례 중심으로 Marketing Collaterals 업그레이딩 및 활용(영업/마케팅6.6)

글로벌 환경변화 대응력

기술경쟁력/서비스 품질 강화

SO13. NGS 신기술 시너지 강화 의한 고객니즈 충족(수행/림스 8.0)
ST4. 기존 고객 수요 내용에서 신규 응용 및 영역으로 확대(영업/마케팅7.2)
SO11. LIMS 경쟁력 업데이팅(림스7.0)
WO6. LIMS 기능 + Contact Management System 업데이팅 전사적 활용

충성고객/재구매등급화

WT4. 고객니즈/고객정보 중심 고객관리 및 만족도 제고(영업 7.8)
SO9. 고객 세그멘테이션 타겟팅 및 공략(영업 7.6)
SO3. 충성고객 및 재구매등급 위한 차별화전략으로 매출증가와 이익성 제고(영업 7.4)
ST8. 신뢰도, 충성도, 만족도 중심으로 평생고객 관리함(영업 7.0)

고객관리 5대전략
(Retaining, Migration, 신규고객확보, Switching방지, 이탈방지)

고객등급별 Migration 전략 시급함

글로벌 원가경쟁력

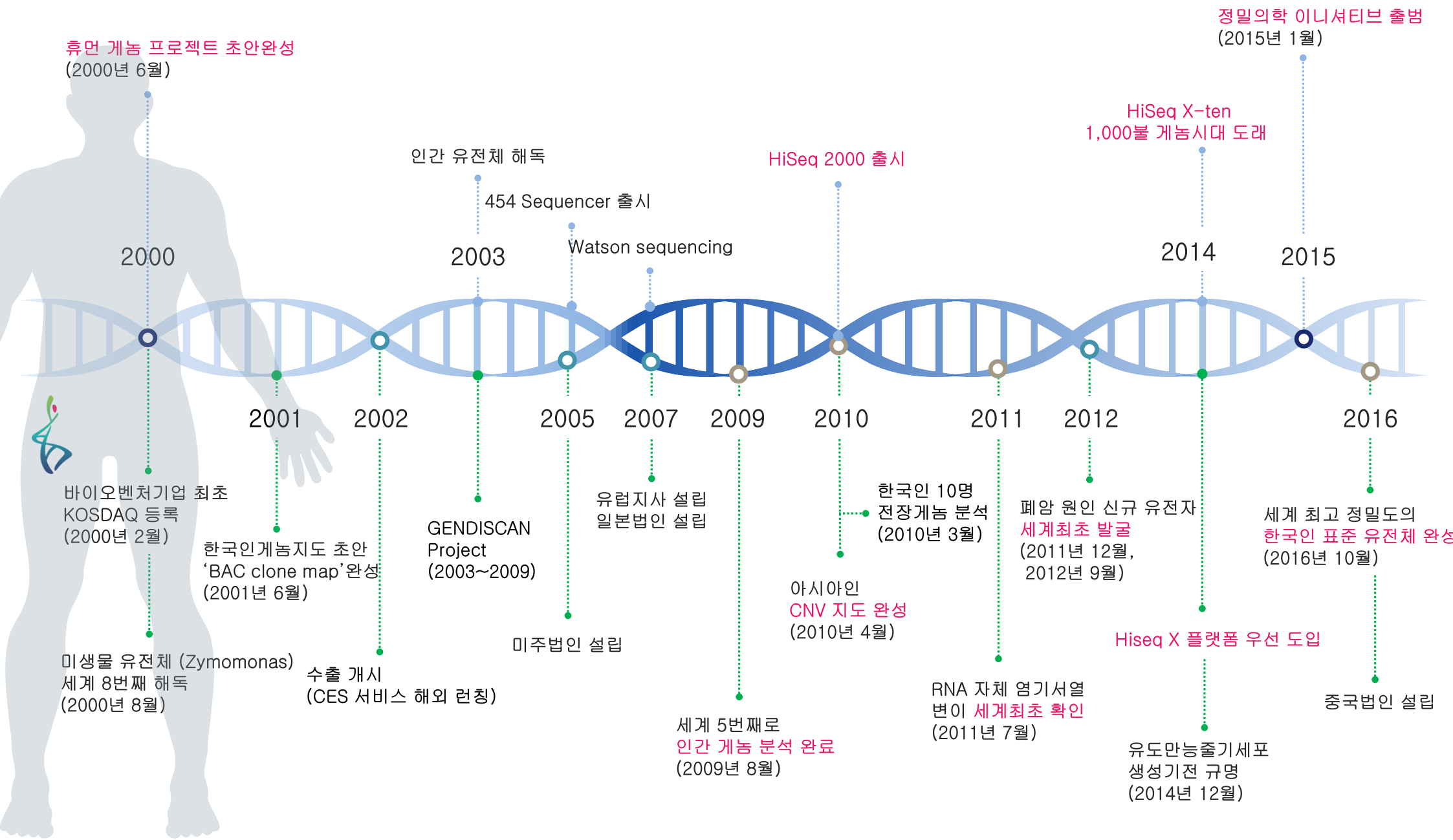
원가경쟁력

WT7 오퍼레이션 효율화 의한 원가경쟁력 확보(수행 7.8)
SO12. 시약등 원재료 대량구매 의한 구매력 => 가격반영(수행 6.4)
- Big Dye 대량구매 => Cost Down (in progress)

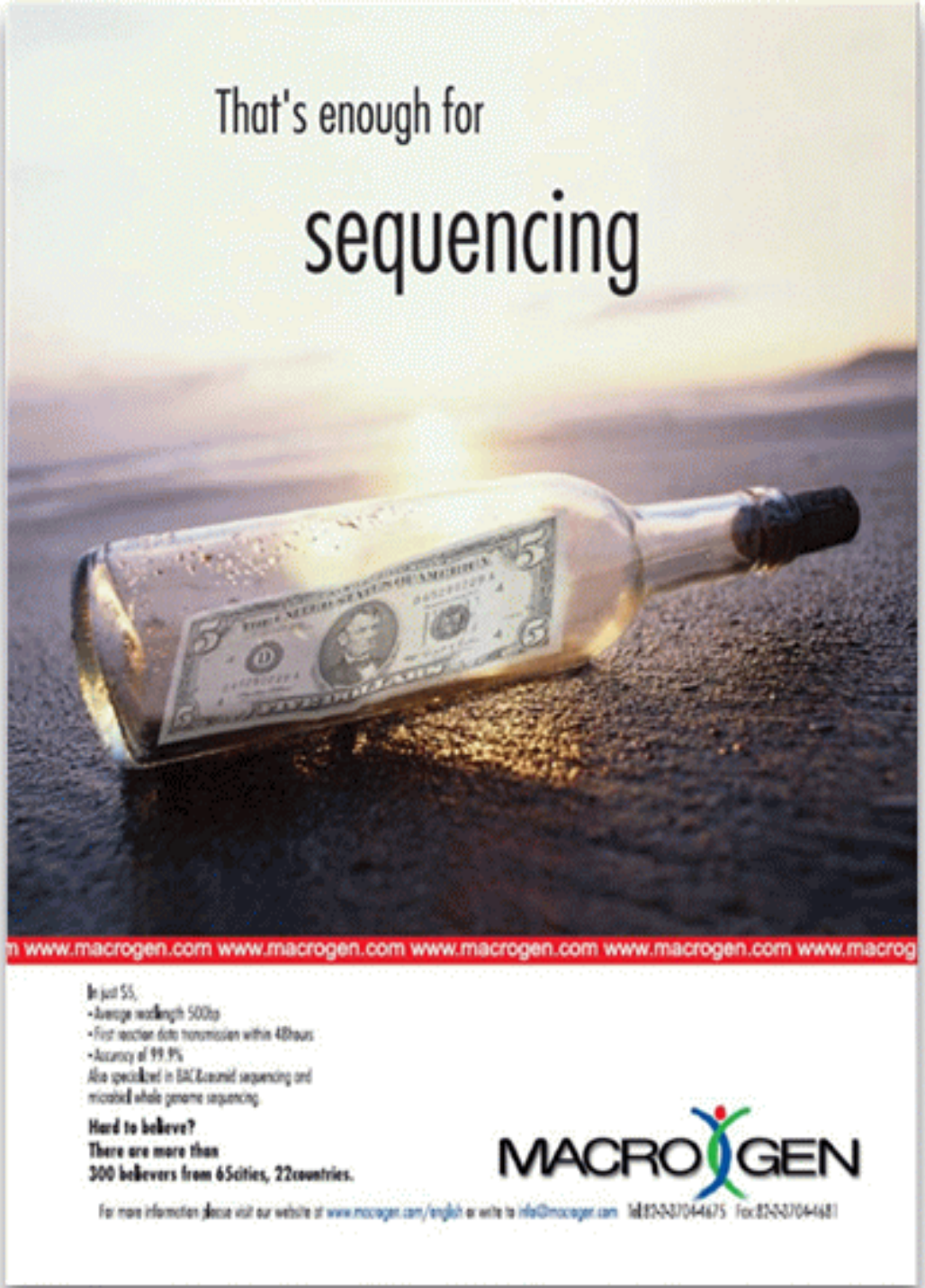
Center of Excellence

고객 성공사례 발표 및 우수성 표창 (글로벌 우수고객 & Best Practice)

© 2015, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

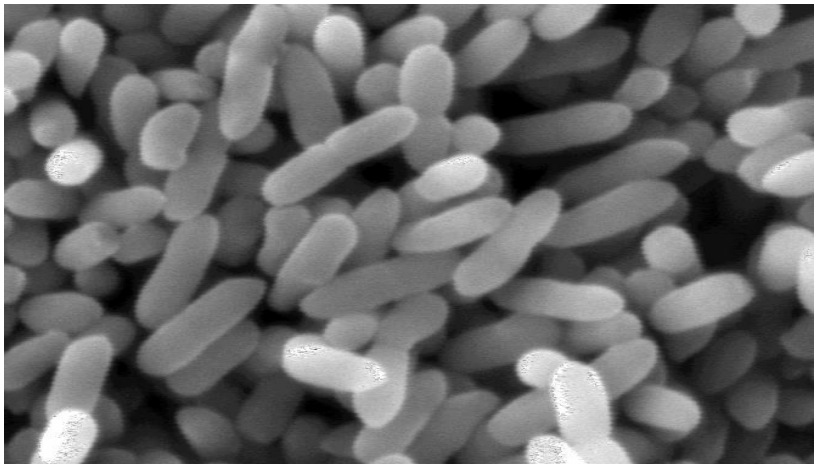


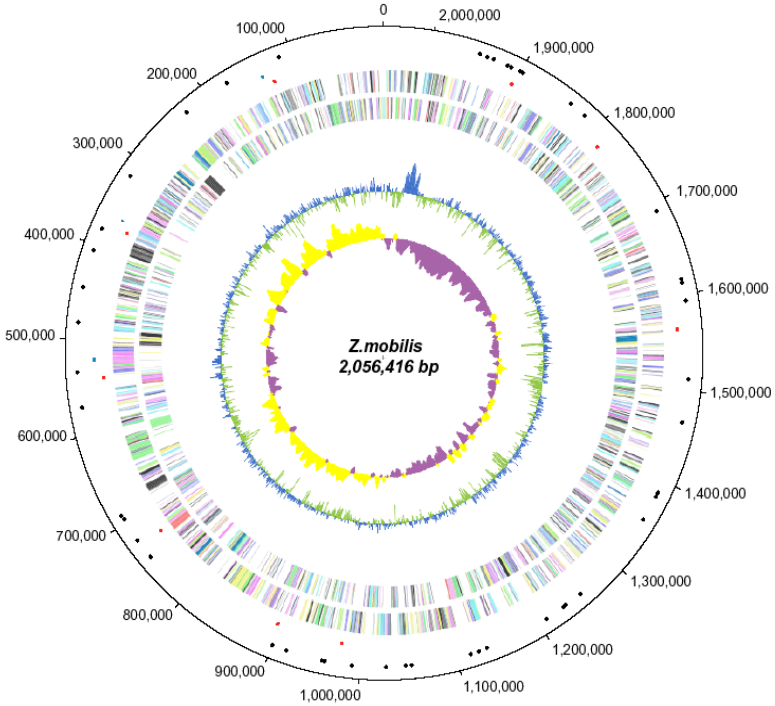
© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved



(c) 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

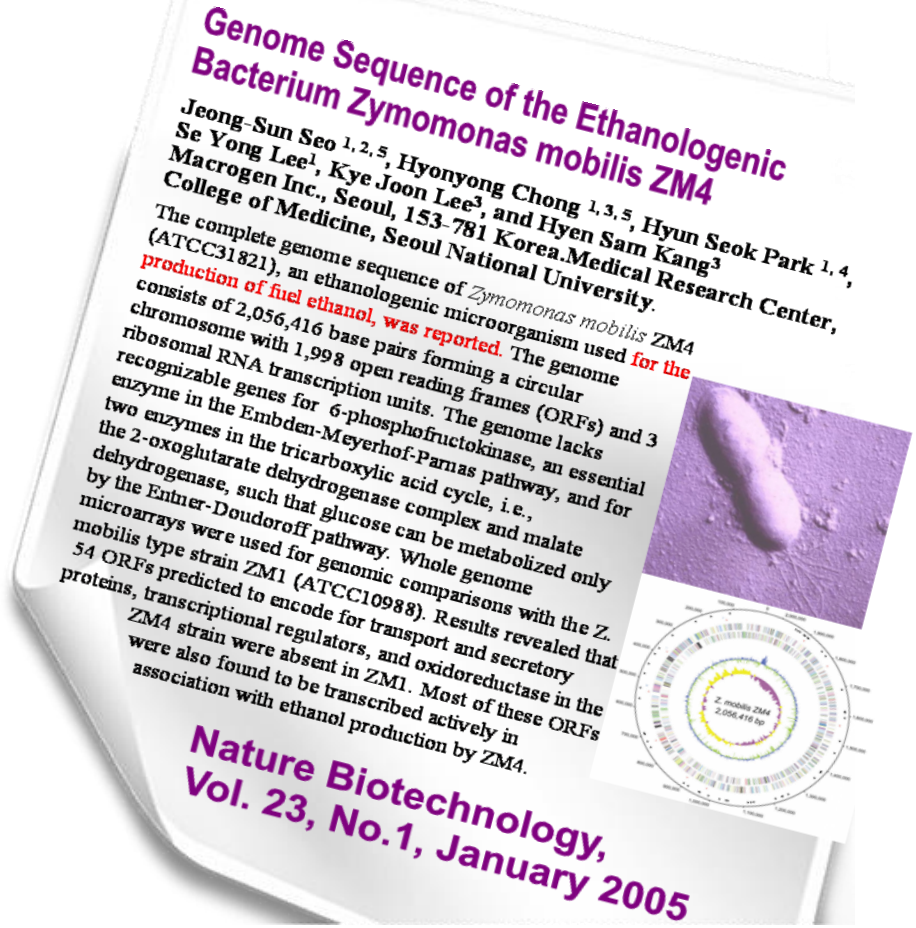
Microbial Genome Project





Whole Genome of Zymomonas mobilis ZM4
(Nature Biotechnology, Jan. 2005)

- 미생물 유전체(Zymomonas) 세계 8번째 해독 ('00.8)
- Nature Biotechnology 논문 발표('05.1)



Genome Sequence of the Ethanologenic Bacterium Zymomonas mobilis ZM4

Jeong-Sun Seo [1,2,5], Hyonyong Chong [1,3,5], Hyun Seok Park [1,4], Se Yong Lee[1], Kye Joon Lee[3], and Hyen Sam Kang[3]
Macrogen Inc., Seoul, 153-781 Korea.Medical Research Center, College of Medicine, Seoul National University.

The complete genome sequence of *Zymomonas mobilis* ZM4 (ATCC31821), an ethanologenic microorganism used for the production of fuel ethanol, was reported. The genome consists of 2,056,416 base pairs forming a circular chromosome with 1,998 open reading frames (ORFs) and 3 ribosomal RNA transcription units. The genome lacks recognizable genes for 6-phosphofructokinase, an essential enzyme in the Embden-Meyerhof-Parnas pathway, and for two enzymes in the tricarboxylic acid cycle, i.e., the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex and malate dehydrogenase, such that glucose can be metabolized only by the Entner-Doudoroff pathway. Whole genome microarrays were used for genomic comparisons with the Z. mobilis type strain ZM1 (ATCC10988). Results revealed that 54 ORFs predicted to encode for transport and secretory proteins, transcriptional regulators, and oxidoreductase in the ZM4 strain were absent in ZM1. Most of these ORFs were also found to be transcribed actively in association with ethanol production by ZM4.

Nature Biotechnology, Vol. 23, No.1, January 2005

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Korean Genome Project

2007년 이후 개인 게놈분석 경쟁 시작

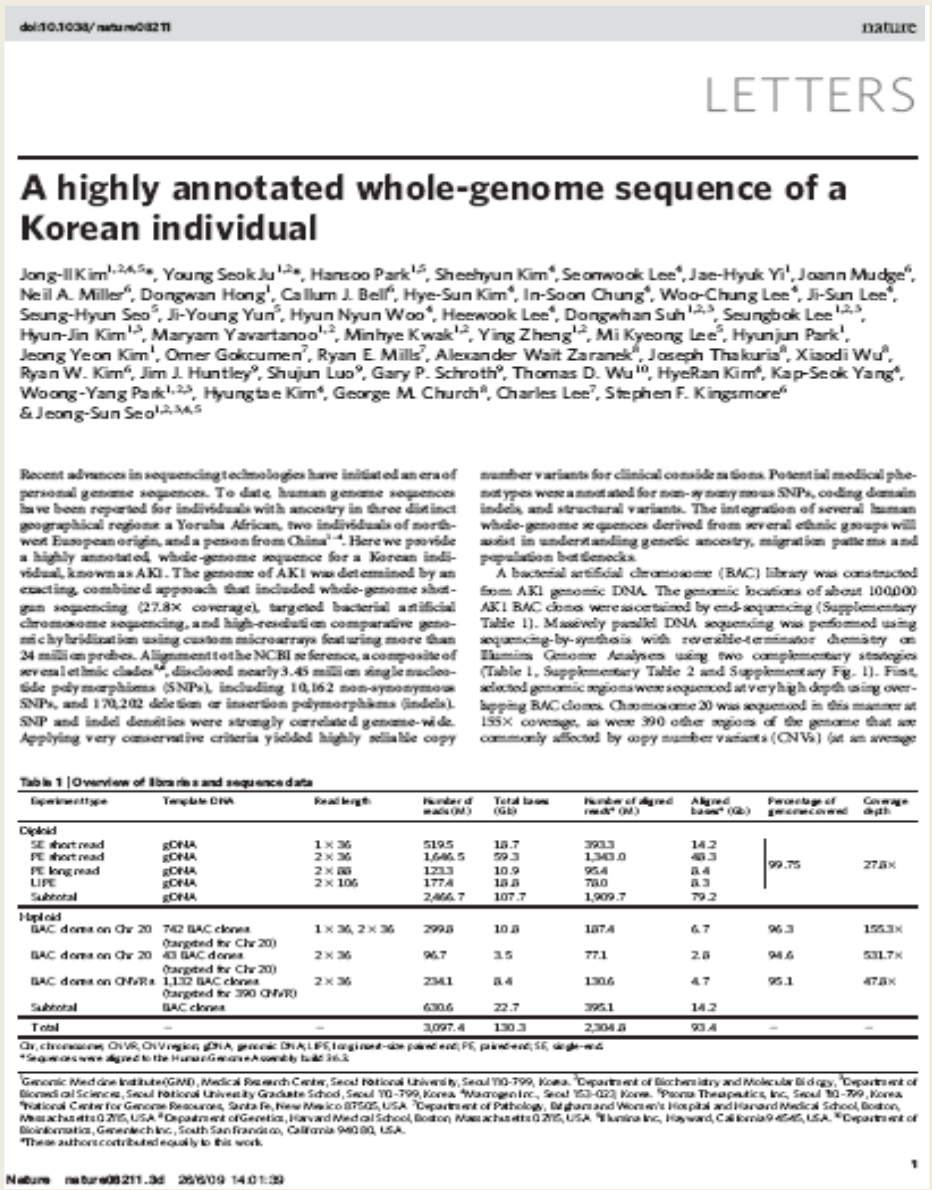
Individual	Publication	Platform
Craig Venter	*PLoS Biology, 2007*	AB 3730XL (Applied Biosystems)
James Watson	*Nature, 2008*	GS-FLX (Roche)
Asian Male Han-Chinese	*Nature, 2008*	Genome Analyzer (Illumina)
African Male Yoruban	*Nature, 2008*	Genome Analyzer (Illumina)
Asian Male Korean (Macrogen)	*Nature, July 8th 2009*	Genome Analyzer (Illumina)

마크로젠/서울대유전체의학연구소, 한국 최초로 Nature誌에 한국인 개인 게놈분석 결과 발표

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Korean Genome Project

2001.07.	한국인(AK1) BAC 클론 지도 완성
2007.10.	K1 유전체 서열분석 시작
2008.09.	AK1 유전체 서열분석 완료 (30X)
2008.11.5	AK1 유전체 분석 결과 제 3회 코리아헬스포럼 심포지엄 기조강연
2009.01.26	Nature publishing group 주최 'Miami Winter Symposium' 초청 강연
2009.07.08	Nature 논문 게재 -한국인 개인 유전체 전장서열 분석 결과를 Nature에 게재 -현재까지 가장 정확한 유전체 지도 완성



doi:10.1038/nature08211 nature

LETTERS

A highly annotated whole-genome sequence of a Korean individual

Jong-Il Kim[1,2,4,5]*, Young Seok Ju[1,2]*, Hansoo Park[1,5], Sheehyun Kim[4], Seonwook Lee[4], Jae-Hyuk Yi[1], Joann Mudge[6], Neil A. Miller[6], Dongwan Hong[1], Callum J. Bell[6], Hye-Sun Kim[4], In-Soon Chung[4], Woo-Chung Lee[4], Ji-Sun Lee[4], Seung-Hyun Seo[5], Ji-Young Yun[5], Hyun Nyun Woo[4], Heewook Lee[4], Dongwhan Suh[1,2,3], Seungbok Lee[1,2,3], Hyun-Jin Kim[1,3], Maryam Yavartanoo[1,2], Minhye Kwak[1,2], Ying Zheng[1,2], Mi Kyeong Lee[5], Hyunjun Park[1], Jeong Yeon Kim[1], Omer Gokcumen[7], Ryan E. Mills[7], Alexander Wait Zaranek[8], Joseph Thakuria[8], Xiaodi Wu[8], Ryan W. Kim[6], Jim J. Huntley[9], Shujun Luo[9], Gary P. Schroth[9], Thomas D. Wu[10], HyeRan Kim[4], Kap-Seok Yang[4], Woong-Yang Park[1,2,3], Hyungtae Kim[4], George M. Church[8], Charles Lee[7], Stephen F. Kingsmore[6] & Jeong-Sun Seo[1,2,3,4,5]

Recent advances in sequencing technologies have initiated an era of personal genome sequences. To date, human genome sequences have been reported for individuals with ancestry in three distinct geographical regions: a Yoruba African, two individuals of northwest European origin, and a person from China[1–4]. Here we provide a highly annotated, whole-genome sequence for a Korean individual, known as AK1. The genome of AK1 was determined by an exacting, combined approach that included whole-genome shotgun sequencing (27.8× coverage), targeted bacterial artificial chromosome sequencing, and high-resolution comparative genomic hybridization using custom microarrays featuring more than 24 million probes. Alignment to the NCBI reference, a composite of several ethnic clades[5,6], disclosed nearly 3.45 million single nucleotide polymorphisms (SNPs), including 10,162 non-synonymous SNPs, and 170,202 deletion or insertion polymorphisms (indels). SNP and indel densities were strongly correlated genome-wide. Applying very conservative criteria yielded highly reliable copy number variants for clinical considerations. Potential medical phenotypes were annotated for non-synonymous SNPs, coding domain indels, and structural variants. The integration of several human whole-genome sequences derived from several ethnic groups will assist in understanding genetic ancestry, migration patterns and population bottlenecks.

A bacterial artificial chromosome (BAC) library was constructed from AK1 genomic DNA. The genomic locations of about 100,000 AK1 BAC clones were ascertained by end-sequencing (Supplementary Table 1). Massively parallel DNA sequencing was performed using sequencing-by-synthesis with reversible-terminator chemistry on Illumina Genome Analyzers using two complementary strategies (Table 1, Supplementary Table 2 and Supplementary Fig. 1). First, selected genomic regions were sequenced at very high depth using overlapping BAC clones. Chromosome 20 was sequenced in this manner at 155× coverage, as were 390 other regions of the genome that are commonly affected by copy number variants (CNVs) (at an average

Table 1 | Overview of libraries and sequence data

Experiment type	Template DNA	Read length	Number of reads (M)	Total bases (Gb)	Number of aligned reads* (M)	Aligned bases* (Gb)	Percentage of genome covered	Coverage depth
Diploid								
SE short read	gDNA	1 × 36	519.5	18.7	393.3	14.2	99.75	27.8×
PE short read	gDNA	2 × 36	1,646.5	59.3	1,343.0	48.3		
PE long read	gDNA	2 × 88	123.3	10.9	95.4	8.4		
LIPE	gDNA	2 × 106	177.4	18.8	78.0	8.3		
Subtotal	gDNA		2,466.7	107.7	1,909.7	79.2		
Haploid								
BAC clones on Chr 20	742 BAC clones (targeted for Chr 20)	1 × 36, 2 × 36	299.8	10.8	187.4	6.7	96.3	155.3×
BAC clones on Chr 20	43 BAC clones (targeted for Chr 20)	2 × 36	96.7	3.5	77.1	2.8	94.6	531.7×
BAC clones on CNVRs	1,132 BAC clones (targeted for 390 CNVR)	2 × 36	234.1	8.4	130.6	4.7	95.1	47.8×
Subtotal	BAC clones		630.6	22.7	395.1	14.2		
Total	–	–	3,097.4	130.3	2,304.8	93.4	–	–

Chr, chromosome; CNVR, CNV region; gDNA, genomic DNA; LIPE, long insert-size paired end; PE, paired-end; SE, single-end.
*Sequences were aligned to the Human Genome Assembly build 36.3.

[1]Genomic Medicine Institute (GMI), Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea. [2]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [3]Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul 110-799, Korea. [4]Macrogen Inc., Seoul 153-023, Korea. [5]Psoria Therapeutics, Inc., Seoul 110-799, Korea. [6]National Center for Genome Resources, Santa Fe, New Mexico 87505, USA. [7]Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. [8]Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA. [9]Illumina Inc., Hayward, California 94545, USA. [10]Department of Bioinformatics, Genentech Inc., South San Francisco, California 94080, USA.
*These authors contributed equally to this work.

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

2011년 2월, 인간 게놈 프로젝트 10주년 기념 네이처 특집호

Green *et al.*, *Nature* 470 (7333) 10 Feb. 2011

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Korean Genome Project

macrogen

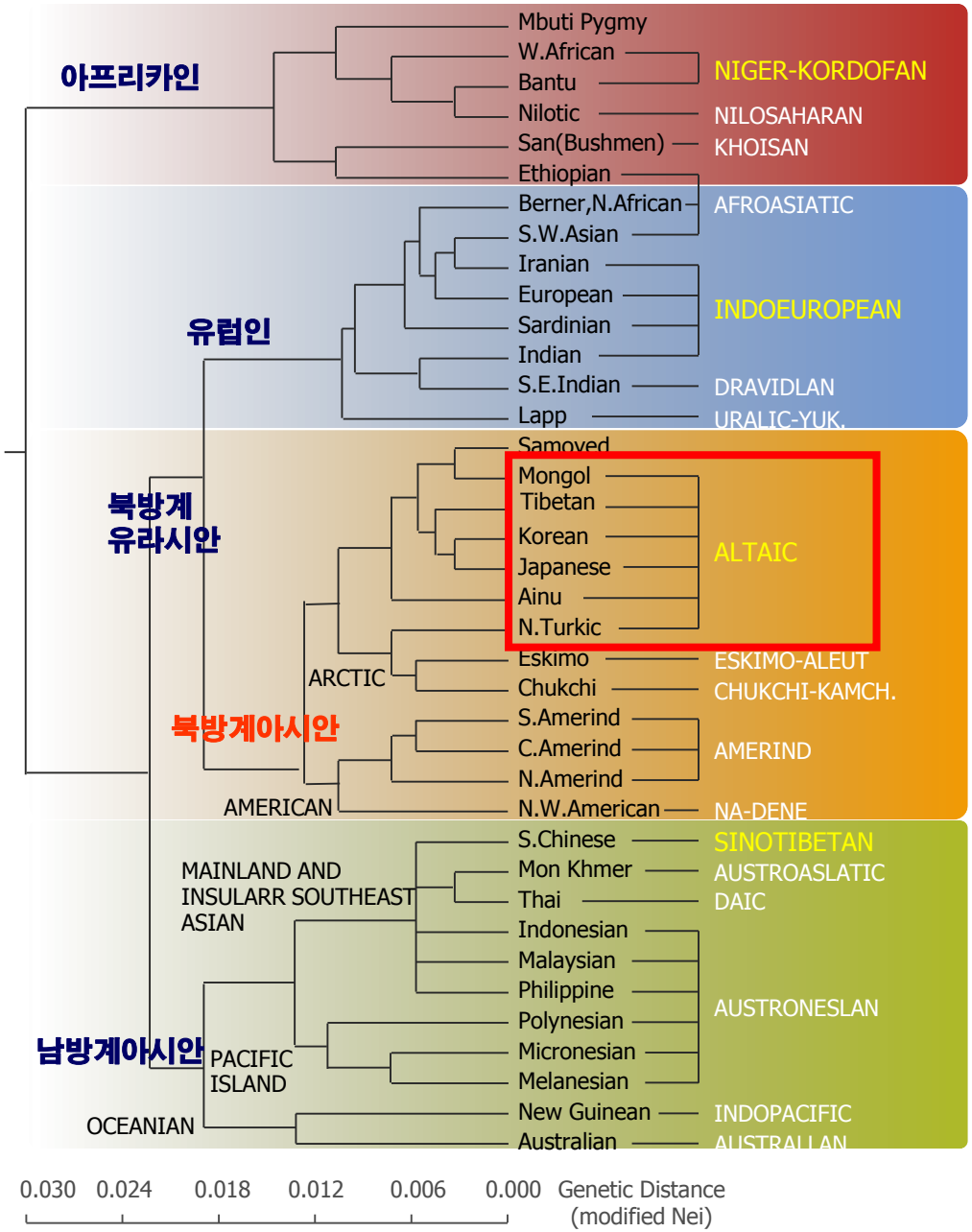
한국인 10명 전장게놈분석 결과 발표(2010년 3월)

- 한국인 10명의 게놈 분석을 통해 한국인 표준 염기서열 제시(www.gmi.ac.kr)
- 인류에게 알려진 전체 단일염기변이 1250만 개의 20%에 해당하는 변이 250만개를 새롭게 발견하여 공개 (www.kobic.re.kr, '10.3)

ID	Sex	Total SNP	Hetero SNP	Novel SNP
AK1	Male	3,453,606	2,110,382	576,716
AK2	Female	3,594,487	2,056,619	493,903
AK3	Male	3,510,326	2,052,525	423,967
AK4	Female	3,630,428	2,158,664	427,531
AK5	Male	3,595,936	2,139,409	455,423
AK6	Female	3,558,703	2,109,983	413,133
AK7	Male	3,573,029	2,126,555	450,771
AK9	Male	3,561,758	2,053,952	425,538
AK14	Female	3,726,964	2,218,679	453,443
AK20	Female	3,686,270	2,240,258	452,432
Average		3,589,151	2,126,703 (59.3%)	457,286 (12.7%)
Total		8,269,400	-	2,513,445 (30.4%)

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Asian Genome Project



GENDISCAN Project

- GENe DIScovery for Complex traits in Asians of Northeast
- 아시아 고립부족을 대상으로 아시아인 질병 유전자 발굴 프로젝트

Asian Genome Project

- 아시안게놈센터 설립(2009년 6월 ,서울의대 유전체의학연구소 內)
- 한국인을 포함한 Asian인 1000명의 개인 유전체 분석 프로젝트
- SNP, CNV, 질병관련 유전자 발굴 등 유전정보 컨텐츠의 조기확보 및 자원화
- 개인별 유전체의 서열 및 구조적 다양성에 기반한 맞춤 진단 및 맞춤 의약품 개발을 위한 마커로 활용

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Asian Genome Project

아시아인 CNV 지도 완성(2010년 4월)

- ‘네이처 제네틱스’ 에 아시아인 유전자 복제수 변이 발굴 연구 결과 발표

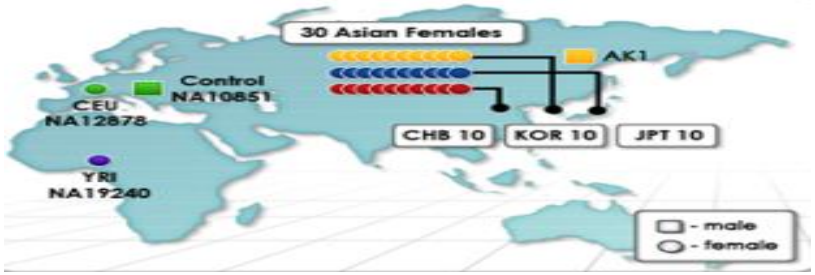
  - 세계 최초 초고해상도 아시아인 유전자 복제수 변이 지도 완성
  - 한국, 일본, 중국 등 아시아인 30명에 대한 상세 유전자 복제수 변이 지도
  - 초고해상도 DNA칩과 전장 유전체 서열분석을 결합한 새로운 정밀 분석기법 개발
  - 아시아인 대상 질병유전자 발굴로 미래 맞춤의학 시대 견인

nature genetics

H.S. Park et al., Apr. 2010 in press

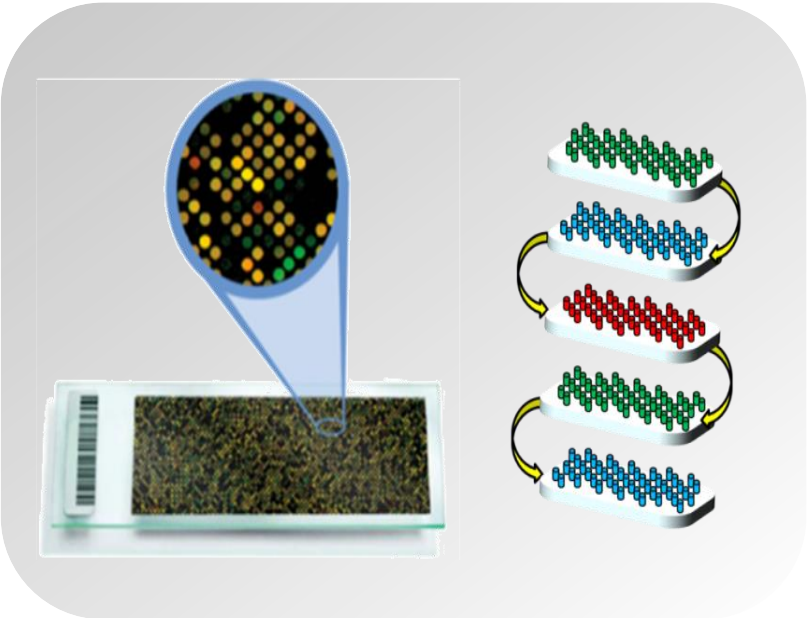
Discovery of common Asian copy number variants using integrated high-resolution array CGH and massively parallel DNA sequencing

Hansoo Park[1–3,10], Jong-Il Kim[1,3,4,10], Young Seok Ju[1,4,10], Omer Gokcumen[2], Ryan E Mills[2], Sheehyun Kim[5], Seungbok Lee[1,6], Dongwhan Suh[1,6], Dongwan Hong[1], Hyunseok Peter Kang[1], Yun Joo Yoo[1], Jong-Yeon Shin[1], Hyun-Jin Kim[1,6], Maryam Yavartanoo[1,4], Young Wha Chang[1], Jung-Sook Ha[2], Wilson Chong[2], Ga-Ram Hwang[2], Katayoon Darvishi[2], HyeRan Kim[5], Song Ju Yang[5], Kap-Seok Yang[5], Hyungtae Kim[6], Matthew E F rles[7], Stephen W Scherer[8,9], Nigel P Carter[7], Chris Tyler-Smith[7], Charles Lee[2,11] & Jeong-Sun Seo[1,3–6,11].



- 복제 수 변이 판별 DAN 칩 개발 및 상용화 추진

  - 발굴된 유전자 복제수 변이를 이용해 일반인의 유전체에 존재하는 복제수 변이를 효율적이고 정확하게 판별할 수 있는 정밀하고 표적화된 DNA칩 개발 성공



ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Asian Genome Project

RNA 자체 염기서열 변이 세계최초 확인(2011년 7월)

- ‘네이처 제네틱스’ 한국인 18명의 DNA와 RNA 동시 분석 결과 발표

  - DNA에는 존재하지 않는 RNA 자체 염기 서열 변이(TBM, Transcriptional Base Modification)가 대규모로 존재함을 세계 최초로 보고

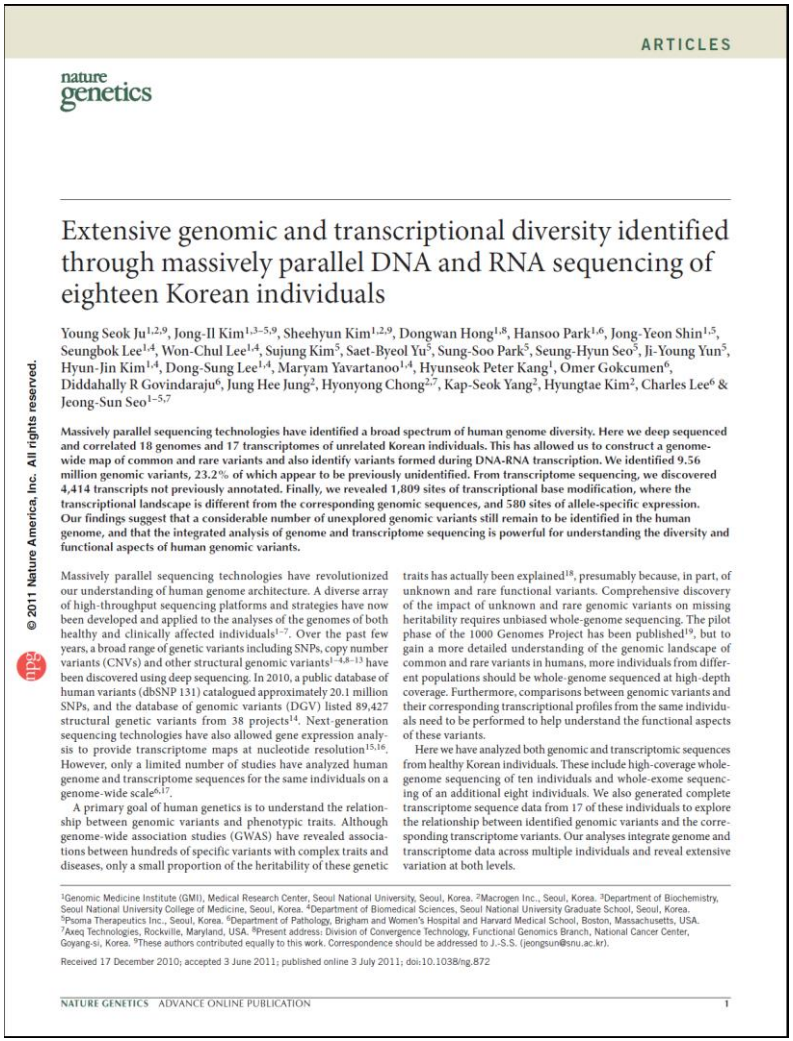
  - 세계 최초로 동일인에 대한 유전체 DNA 염기서열과 RNA 발현서열 비교 분석 수행

  - 한국인 18명 게놈에 존재하는 950만개 이상의 DNA 변이 보고 (220만 개 이상이 최초로 발견됨)

  - 단일민족 대상의 개인유전체 분석으로는 세계 최대 규모의 연구를 통해 한국인에 공통적으로 3% 이상 존재하는 유전체변이 발굴

  - 유럽인 유전정보 중심의 기존 질병 유전자 발굴 방법론의 한계 및 대안 제시

  - 2009년, 2010년, 2011년 3년 연속 세계 최고 저널인 Nature, Nature Genetics 에 논문 게재
  (세계적인 기술력의 인정 및 한국인 유전체 연구의 중요성 인식의 계기 마련)



ARTICLES

nature genetics

Extensive genomic and transcriptional diversity identified through massively parallel DNA and RNA sequencing of eighteen Korean individuals

Young Seok Ju[1,2,9], Jong-Il Kim[1,3–5,9], Sheehyun Kim[1,2,9], Dongwan Hong[1,8], Hansoo Park[1,6], Jong-Yeon Shin[1,5], Seungbok Lee[1,4], Won-Chul Lee[1,4], Sujung Kim[5], Saet-Byeol Yu[5], Sung-Soo Park[5], Seung-Hyun Seo[5], Ji-Young Yun[5], Hyun-Jin Kim[1,4], Dong-Sung Lee[1,4], Maryam Yavartanoo[1,4], Hyunseok Peter Kang[1], Omer Gokcumen[6], Diddahally R Govindaraju[6], Jung Hee Jung[2], Hyonyong Chong[2,7], Kap-Seok Yang[2], Hyungtae Kim[2], Charles Lee[6] & Jeong-Sun Seo[1–5,7]

© 2011 Nature America, Inc. All rights reserved.

Massively parallel sequencing technologies have identified a broad spectrum of human genome diversity. Here we deep sequenced and correlated 18 genomes and 17 transcriptomes of unrelated Korean individuals. This has allowed us to construct a genome-wide map of common and rare variants and also identify variants formed during DNA-RNA transcription. We identified 9.56 million genomic variants, 23.2% of which appear to be previously unidentified. From transcriptome sequencing, we discovered 4,414 transcripts not previously annotated. Finally, we revealed 1,809 sites of transcriptional base modification, where the transcriptional landscape is different from the corresponding genomic sequences, and 580 sites of allele-specific expression. Our findings suggest that a considerable number of unexplored genomic variants still remain to be identified in the human genome, and that the integrated analysis of genome and transcriptome sequencing is powerful for understanding the diversity and functional aspects of human genomic variants.

Massively parallel sequencing technologies have revolutionized our understanding of human genome architecture. A diverse array of high-throughput sequencing platforms and strategies have now been developed and applied to the analyses of the genomes of both healthy and clinically affected individuals[1–7]. Over the past few years, a broad range of genetic variants including SNPs, copy number variants (CNVs) and other structural genomic variants[1–4,8–13] have been discovered using deep sequencing. In 2010, a public database of human variants (dbSNP 131) catalogued approximately 20.1 million SNPs, and the database of genomic variants (DGV) listed 89,427 structural genetic variants from 38 projects[14]. Next-generation sequencing technologies have also allowed gene expression analysis to provide transcriptome maps at nucleotide resolution[15,16]. However, only a limited number of studies have analyzed human genome and transcriptome sequences for the same individuals on a genome-wide scale[6,17].

A primary goal of human genetics is to understand the relationship between genomic variants and phenotypic traits. Although genome-wide association studies (GWAS) have revealed associations between hundreds of specific variants with complex traits and diseases, only a small proportion of the heritability of these genetic traits has actually been explained[18], presumably because, in part, of unknown and rare functional variants. Comprehensive discovery of the impact of unknown and rare genomic variants on missing heritability requires unbiased whole-genome sequencing. The pilot phase of the 1000 Genomes Project has been published[19], but to gain a more detailed understanding of the genomic landscape of common and rare variants in humans, more individuals from different populations should be whole-genome sequenced at high-depth coverage. Furthermore, comparisons between genomic variants and their corresponding transcriptional profiles from the same individuals need to be performed to help understand the functional aspects of these variants.

Here we have analyzed both genomic and transcriptomic sequences from healthy Korean individuals. These include high-coverage whole-genome sequencing of ten individuals and whole-exome sequencing of an additional eight individuals. We also generated complete transcriptome sequence data from 17 of these individuals to explore the relationship between identified genomic variants and the corresponding transcriptome variants. Our analyses integrate genome and transcriptome data across multiple individuals and reveal extensive variation at both levels.

[1]Genomic Medicine Institute (GMI), Medical Research Center, Seoul National University, Seoul, Korea. [2]Macrogen Inc., Seoul, Korea. [3]Department of Biochemistry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea. [4]Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul, Korea. [5]Psoma Therapeutics Inc., Seoul, Korea. [6]Department of Pathology, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA. [7]Axeq Technologies, Rockville, Maryland, USA. [8]Present address: Division of Convergence Technology, Functional Genomics Branch, National Cancer Center, Goyang-si, Korea. [9]These authors contributed equally to this work. Correspondence should be addressed to J.-S.S. (jeongsun@snu.ac.kr).

Received 17 December 2010; accepted 3 June 2011; published online 3 July 2011; doi:10.1038/ng.872

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

신규 폐암 유전자 발굴

폐암 원인 신규 유전자 세계최초 발굴

- 학술지(게놈 리서치) 발표 : 2011년 12월 23일

  - 폐 선암 환자 유전체 분석 통해 폐 선암 유발 유전자변이 세계 최초 규명

  - 폐 선암 원인 KIF5B-RET 융합유전자 규명

  - 폐 선암에 대한 진단 및 새로운 표적 항암치료제 개발 가능성 제시

  - 차세대 게놈서열 분석법으로 암유전자 발굴 가속화

  - 개인 맞춤형 암 표적 치료 활성화 기대

  - 신규 원인 유전자 대상 표적 치료법 개발 시 폐선암 환자의 6% (전 세계적으로 매년 4만명)에게 적용될 수 있을 것으로 예상
    → 예상 시장 규모 약 50억 달러 추정

  - 기초연구 성과를 임상연구 및 신약개발에 직접 접목시키는 중개연구 (Translational Research) 실현

- 폐암관련 신규 마커에 대한 국제특허 출원 완료

- FISH 진단키트 자체 개발 완료

GENOME RESEARCH

Fusion of *KIF5B* and *RET* transforming gene in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing

Young Seok Ju[1], Won-Chul Lee[1], Jong-Yeon Shin[1], Seungbok Lee[1], Thomas Bleazard[1], Jae-Kyung Won[2], Young Tae Kim[3], Jong-Il Kim[4], Jin-Hyoung Kang[5] and Jeong-Sun Seo[1,6]

Author Affiliations

Corresponding author; email: jeongsun@snu.ac.kr

Abstract

Identification of the molecular events which drive cancer transformation is essential to the development of targeted agents which improve the clinical outcome of lung cancer. Many studies have reported genomic driver mutations in non-small cell lung cancers (NSCLC) over the past decade, however, the molecular pathogenesis of more than 40% of NSCLC is still unknown. To identify new molecular targets in NSCLC, we performed the combined analysis of massively parallel whole-genome and transcriptome sequencing for cancer and paired normal tissue of a 33-year-old lung adenocarcinoma patient, who is a never-smoker and has no familial cancer history. The cancer showed no known driver mutation in *EGFR* or *KRAS* and no *EML4-ALK* fusion. Here we report a novel fusion gene between *KIF5B* and *RET* proto-oncogene caused by a pericentric inversion of 10p11.22-q11.21. This fusion gene overexpresses chimeric RET receptor tyrosine kinase, which could spontaneously induce cellular transformation. We identified the *KIF5B-RET* fusion in two more cases out of twenty primary lung adenocarcinomas in the replication study. Our data demonstrate that a subset of NSCLC could be caused by a fusion of *KIF5B* and *RET*, and suggest the chimeric oncogene as a promising molecular target for the personalized diagnosis and treatment of lung cancer.

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

신규 폐암 유전자 발굴

폐 선암 원인유전자 변이 추가 규명

- 학술지(게놈 리서치) 발표 : 2012년 9월 14일

  - 차세대 게놈서열 분석법을 이용한 대규모 폐 선암 유전체 분석 시행

  - 새로운 폐 선암 유발 후보 융합유전자 및 다양한 유전자 변이 발굴(12개)
    : 한국인 200예에서 RNA 전사체 집중 분석을 통해 새로운 암유전자 돌연변이(Point Mutation)와 융합유전자(Fusion Gene)변이를 발견

  - 흡연이 폐암 발생에 미치는 광범위한 유전적 영향 확인
    : 흡연자는 비흡연자에 비해 통제되지 않는 유전자변이(점돌연변이)를 일으킨다는 사실 확인

  - 폐 암 맞춤치료의 필수 기술로서 RNA 전사체 분석 기술의 실용화

  - 새로운 폐 선암 유발 후보 유전자변이 발굴로 보다 정확한 진단과 표적치료제 개발로 이어질 것으로 기대

- 폐암관련 신규 마커에 대한 국제특허 출원 완료

GENOME RESEARCH

Research

The transcriptional landscape and mutational profile of lung adenocarcinoma

Jeong-Sun Seo,[1,2,3,4,5,11,12] Young Seok Ju,[4,11] Won-Chul Lee,[1,3,11] Jong-Yeon Shin,[1,5] June Koo Lee,[1,6] Thomas Bleazard,[1] Junho Lee,[1] Yoo Jin Jung,[7] Jung-Oh Kim,[8] Jung-Young Shin,[8] Saet-Byeol Yu,[5] Jihye Kim,[5] Eung-Ryoung Lee,[4] Chang-Hyun Kang,[9] In-Kyu Park,[9] Hwanseok Rhee,[4] Se-Hoon Lee,[1,6,7] Jong-Il Kim,[1,2,3,5] Jin-Hyoung Kang,[10,12] and Young Tae Kim[1,7,9,12]

[1]*Genomic Medicine Institute (GMI), Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea;* [2]*Department of Biochemistry, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-799, Korea;* [3]*Department of Biomedical Sciences, Seoul National University Graduate School, Seoul 110-799, Korea;* [4]*Macrogen Inc., Seoul 153-781, Korea;* [5]*Psoma Therapeutics Inc., Seoul 153-781, Korea;* [6]*Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul 110-799, Korea;* [7]*Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-799, Korea;* [8]*Division of Medical Oncology, Research Institute of Medical Science, The Catholic University of Korea, Seoul 137-040, Korea;* [9]*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul 110-799, Korea;* [10]*Division of Medical Oncology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul 137-040, Korea*

All cancers harbor molecular alterations in their genomes. The transcriptional consequences of these somatic mutations have not yet been comprehensively explored in lung cancer. Here we present the first large scale RNA sequencing study of lung adenocarcinoma, demonstrating its power to identify somatic point mutations as well as transcriptional variants such as gene fusions, alternative splicing events, and expression outliers. Our results reveal the genetic basis of 200 lung adenocarcinomas in Koreans including deep characterization of 87 surgical specimens by transcriptome sequencing. We identified driver somatic mutations in cancer genes including *EGFR*, *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *MET*, and *CTNNB1*. Candidates for novel driver mutations were also identified in genes newly implicated in lung adenocarcinoma such as *LMTK2*, *ARID1A*, *NOTCH2*, and *SMARCA4*. We found 45 fusion genes, eight of which were chimeric tyrosine kinases involving *ALK*, *RET*, *ROS1*, *FGFR2*, *AXL*, and *PDGFRA*. Among 17 recurrent alternative splicing events, we identified exon 14 skipping in the proto-oncogene *MET* as highly likely to be a cancer driver. The number of somatic mutations and expression outliers varied markedly between individual cancers and was strongly correlated with smoking history of patients. We identified genomic blocks within which gene expression levels were consistently increased or decreased that could be explained by copy number alterations in samples. We also found an association between lymph node metastasis and somatic mutations in *TP53*. These findings broaden our understanding of lung adenocarcinoma and may also lead to new diagnostic and therapeutic approaches.

[Supplemental material is available for this article.]

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

유도만능줄기세포 생성 기전 규명

유도만능줄기세포 생성 과정의 후성유전학적 연구

- 학술지(네이처 커뮤니케이션스) 발표 : 2014년 12월 10일
  - 체세포가 유도만능줄기세포로 역분화 되는 과정에서 DNA탈메틸화가 핵심적인 후성유전학적 스위치라는 사실을 세계 최초로 규명
  - 다국적 연구컨소시엄 '프로젝트 그란디오스(Project Grandiose)'와 공동 연구 진행
  - 마크로젠의 기술력으로 'MethylC-seq', 'ChIP-seq', 'RNA-seq' 등 핵심적인 차세대 유전체 염기서열 분석 수행
  - 유도만능줄기세포의 효율과 안정성 향상 기대
  - 공동 발표한 네이처/ 네이처커뮤니케이션스 논문 추가 3건
    1) Divergent reprogramming routes lead to alternative stem-cell states, *Nature*
    2) Genome-wide characterization of the routes to pluripotency, *Nature*
    3) Small RNA changes *en route* to distinct cellular states of induced, *Nature communications*

nature COMMUNICATIONS

ARTICLE

Received 30 Aug 2014 | Accepted 21 Oct 2014 | Published 10 Dec 2014 DOI: 10.1038/ncomms6619 OPEN

An epigenomic roadmap to induced pluripotency reveals DNA methylation as a reprogramming modulator

Dong-Sung Lee[1,2,3,*], Jong-Yeon Shin[1,4,*], Peter D. Tonge[5], Mira C. Puri[5,6], Seungbok Lee[1,2,3], Hansoo Park[1,2,3], Won-Chul Lee[1,4], Samer M.I. Hussein[5], Thomas Bleazard[7], Ji-Young Yun[1,4], Jihye Kim[1,4], Mira Li[5], Nicole Cloonan[8,9], David Wood[8], Jennifer L. Clancy[10], Rowland Mosbergen[11], Jae-Hyuk Yi[1], Kap-Seok Yang[4], Hyungtae Kim[4], Hwanseok Rhee[12], Christine A. Wells[11,13], Thomas Preiss[10,14], Sean M. Grimmond[8,15], Ian M. Rogers[5,16,17], Andras Nagy[5,17,18] & Jeong-Sun Seo[1,2,3,4]

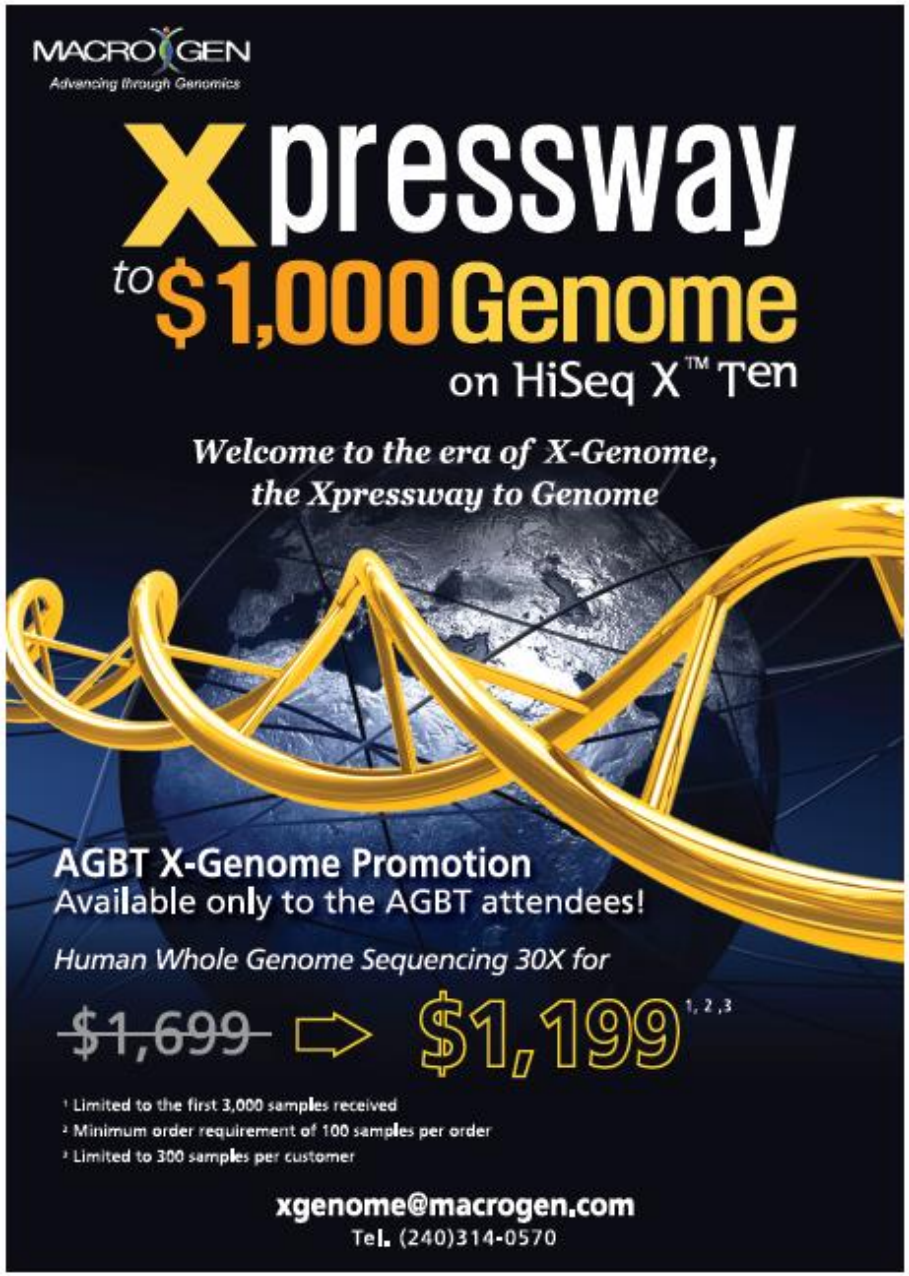
Reprogramming of somatic cells to induced pluripotent stem cells involves a dynamic rearrangement of the epigenetic landscape. To characterize this epigenomic roadmap, we have performed MethylC-seq, ChIP-seq (H3K4/K27/K36me3) and RNA-Seq on samples taken at several time points during murine secondary reprogramming as part of Project Grandiose. We find that DNA methylation gain during reprogramming occurs gradually, while loss is achieved only at the ESC-like state. Binding sites of activated factors exhibit focal demethylation during reprogramming, while ESC-like pluripotent cells are distinguished by extension of demethylation to the wider neighbourhood. We observed that genes with CpG-rich promoters demonstrate stable low methylation and strong engagement of histone marks, whereas genes with CpG-poor promoters are safeguarded by methylation. Such DNA methylation-driven control is the key to the regulation of ESC-pluripotency genes, including *Dppa4*, *DppaSa* and *Esrrb*. These results reveal the crucial role that DNA methylation plays as an epigenetic switch driving somatic cells to pluripotency.

[1] Genomic Medicine Institute (GMI), Medical Research Center, Seoul National University, Seoul 110-799, Korea. [2] Department of Biomedical Sciences, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-799, Korea. [3] Department of Biochemistry, Seoul National University College of Medicine, Seoul 110-799, Korea. [4] Life Science Institute, Macrogen Inc., Seoul 153-781, Korea. [5] Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X5. [6] Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5T 3H7. [7] Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester, Manchester M13 9PT, UK. [8] Queensland Centre for Medical Genomics, Institute for Molecular Bioscience, The University of Queensland, St Lucia, Queensland 4072, Australia. [9] QIMR Berghofer Medical Research Institute, Genomic Biology Lab, 300 Herston Road, Herston, Queensland 4006, Australia. [10] Genome Biology Department, The John Curtin School of Medical Research, The Australian National University, Canberra, Australian Capital Territory 2601, Australia. [11] Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, Queensland 4072, Australia. [12] Macrogen Bioinformatics Center, Macrogen, Seoul 153-781, Republic of Korea. [13] College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, Scotland G12 8TA, UK. [14] Molecular, Structural & Computational Biology Division, Victor Chang Cardiac Research Institute, Sydney, New South Wales 2010, Australia. [15] Wolfson Wohl Cancer Research Centre, Institute for Cancer Sciences, University of Glasgow, Bearsden, Glasgow Scotland G61 1BD, UK. [16] Department of Physiology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5T 3H7. [17] Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5T3H7. [18] Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5T 3H7. * These authors contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to J.-S.S. (email: jeongsun@snu.ac.kr).

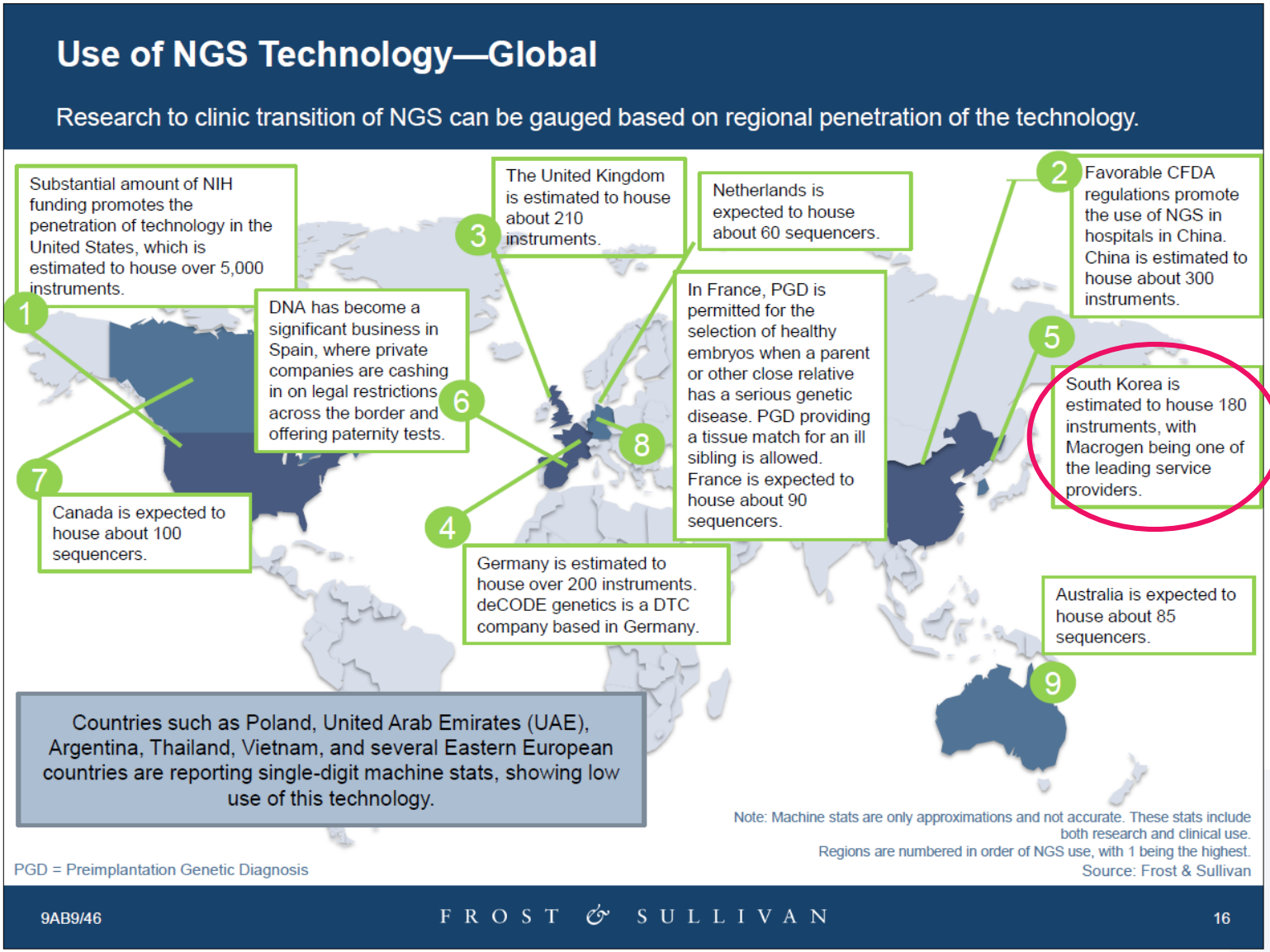
© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

HiSeq X Ten (*Illumina*) : 20 *units*

- ***Illumina Hiseq X 10 System*** 도입
  - ***$1,000*** 수준의 비용으로 인간 유전체 분석이 가능한 세계 최초의 시스템
- 기존 ***Hiseq 2500 System***보다 ***10***배 이상 향상된 성능 제공
  - 기기당 연간 ***2,500***명 이상의 인간 유전체 분석 가능
  - ***Read Length: ~300bp/ Capacity: ~1.8Tb per run***
- 마크로젠은 상업기관 최초로 ***Hiseq X 10 System***의 우선공급업체로 선정됨



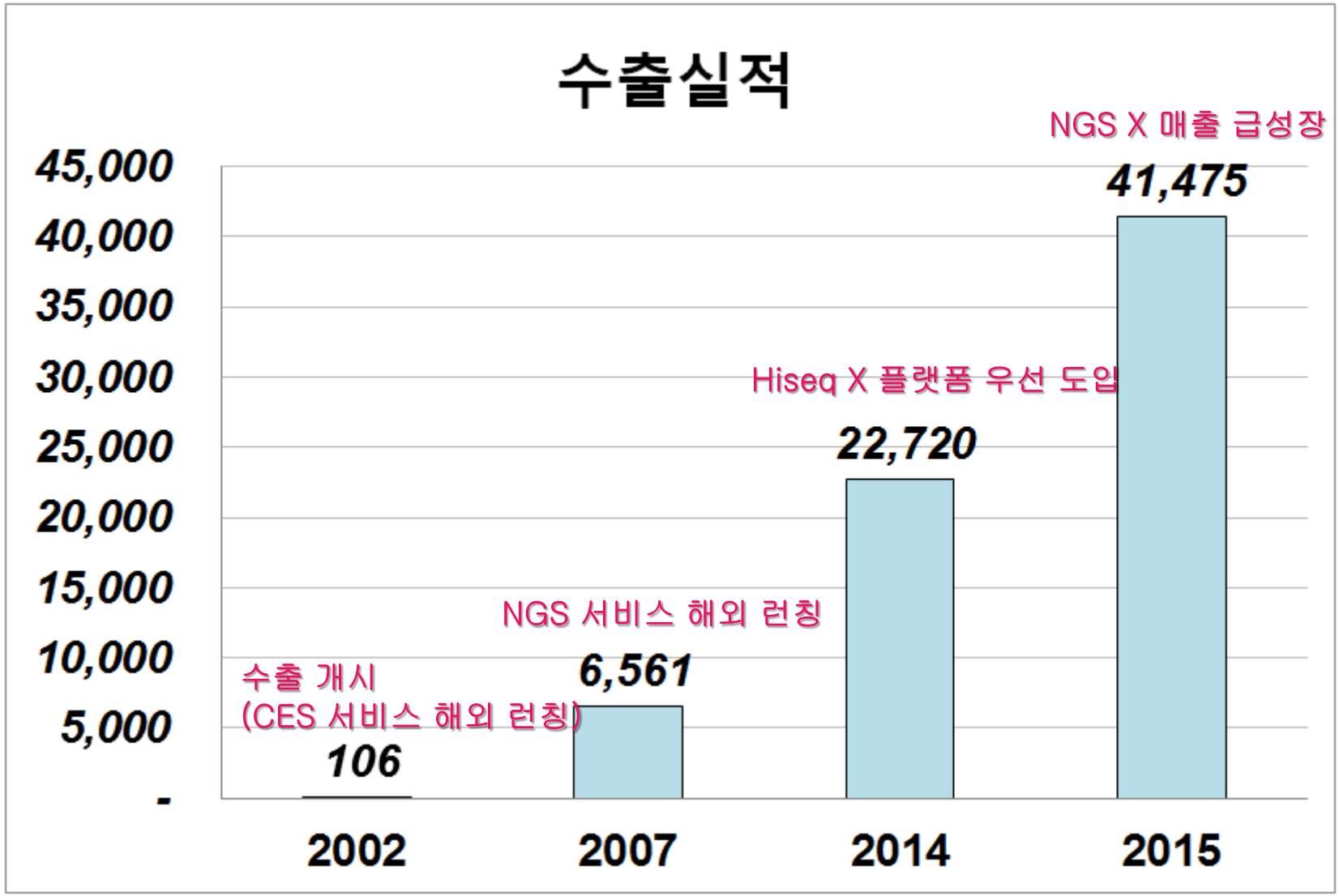
© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved



Frost & Sullivan은 'Global Clinical Next-generation Sequencing Market'에서 마크로젠을 **선도적 서비스 공급업체** (the leading service provider)로 설명

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

(단위: 백만원)



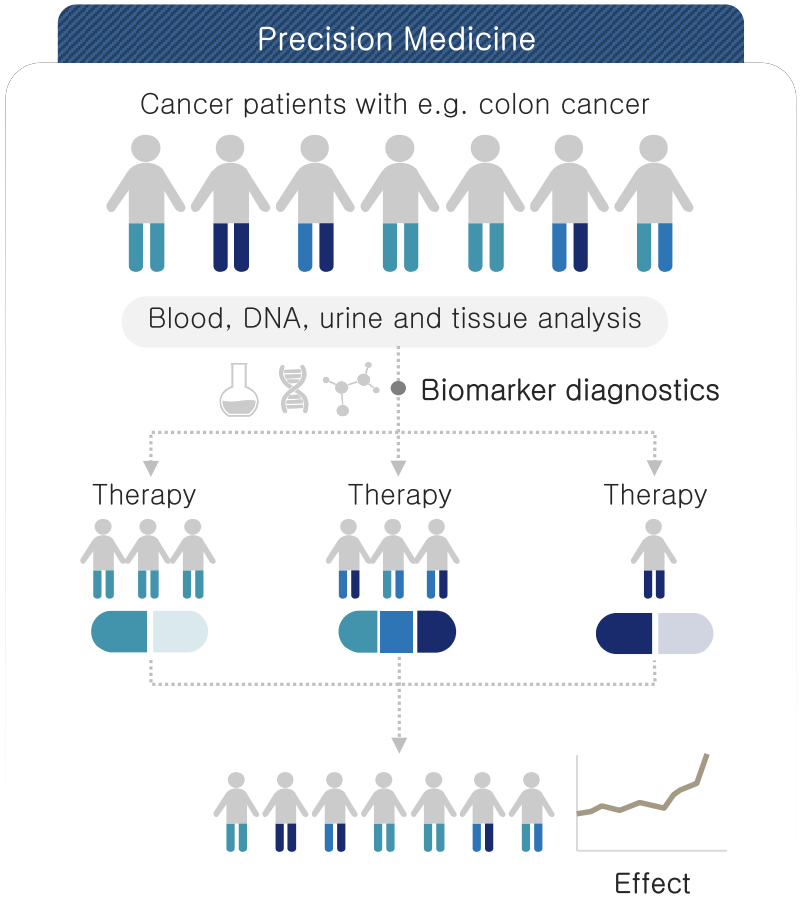
ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

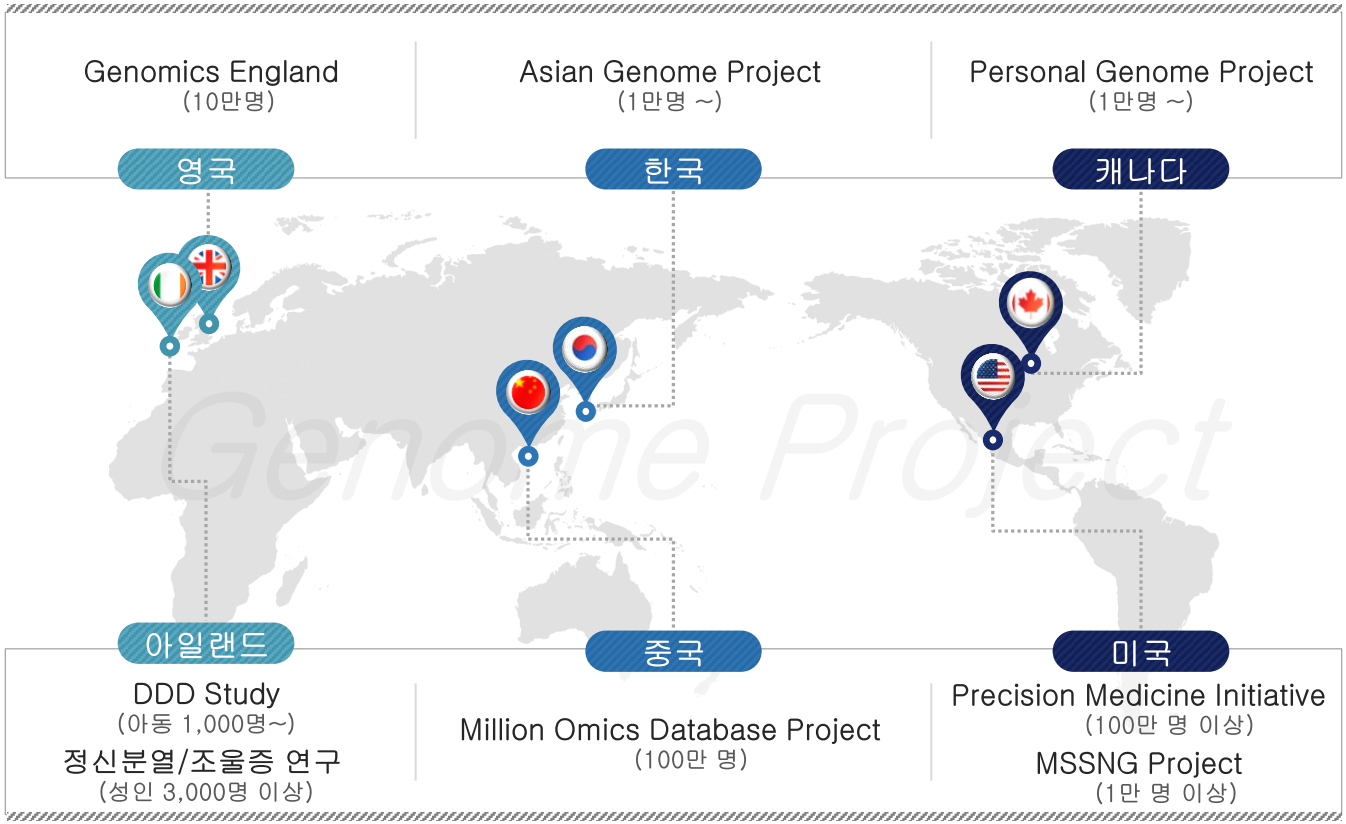
Precision Medicine Initiative

macrogen

정밀의학 이니셔티브 출범

- 2015년 1월 미국 오바마 대통령은 정밀의학 이니셔티브 프로그램(Precision Medicine Initiative Program)에 총 2억 1,500만 달러의 예산을 투자할 계획이라고 발표함
- 정밀의학이란 진단부터 치료에 이르는 모든 단계를 환자 개인의 유전·환경·생물학적 특성 등을 고려하는 맞춤의학임
- 현재 미국, 영국, 캐나다 등 세계 주요 국가들이 정밀의학 분야를 선도하기 위해 정부 주도의 대규모 유전체 분석 프로젝트를 추진하고 있음

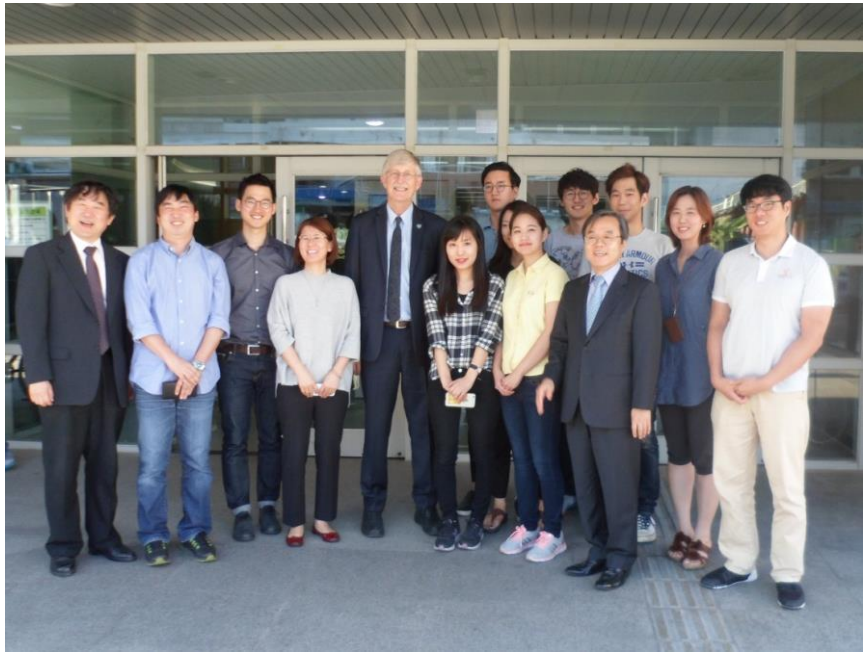




ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

[2015. 9. 8.] Dr. Francis Collins GMI-SNU 방문

- **미국 국립보건원(NIH) 원장 Dr. Francis Collins GMI-SNU 방문**
  - 주요참석자 : 회장님, 정현용대표, 김창훈이사, 배진희부장, 서울의대 김종일 교수
    Dr. Francis collins(NIH), Dr. Roger I. Glass(Forgarty International Center)
    Mr. Kenneth Baisden(주한미대사관)



ⓒ 2015, macrogen, Inc. All Rights Reserved

세계 최고 정밀도의 한국인 표준 유전체 완성

macrogen

신생 조합 방법에 의한 최고 완성도의 인간 표준 유전체 수립

- **학술지(네이처) 발표 : 2016년 10월 6일**

  - 한국인 유전체를 대상으로 기술적으로 최고 정밀도를 갖춘 아시아인 표준 유전체 구축

  - 최신 서열분석 기술인 롱리드 시퀀싱(long read sequencing)을 이용하여 인간 유전체를 분석하고 이를 새로운 알고리즘으로 연결하는 신생 조합 방법(de novo assembly)을 사용

  - 독자적 접근법을 통해 최대 6,500만 염기 이상 떨어져 있는 유전적 변이 간의 관계까지 규명하는 것과 동시에 정확도 97%까지 향상

  - 부모로부터 받은 양쪽 염색체의 유전체 정보를 파악하는 것이 가장 어려웠던 구간 중 하나인 조직적합항원 유전자 재구성

  - 약물 대사 속도를 결정하는 CYP2D6 유전자의 유형 규명

  - 한국인 및 아시아인 특이적 표준 유전체 구축 통해 정밀의학 실현 선도

> " 이번에 발표된 한국인 표준 유전체는 현존하는 유전체 중에 가장 완벽한(most contiguous) 표준 유전체이며 동시에 인종 특이적인 최초의 표준 유전체이다. 아시아인 표준 유전체로써 미래 정밀의학에 사용할 수 있는 의학용 표준 유전체이다."

NATURE | LETTER OPEN

De novo assembly and phasing of a Korean human genome

Jeong-Sun Seo, Arang Rhie, Junsoo Kim, Sangjin Lee, Min-Hwan Sohn, Chang-Uk Kim, Alex Hastie, Han Cao, Ji-Young Yun, Jihye Kim, Junho Kuk, Gun Hwa Park, Juhyeok Kim, Hanna Ryu, Jongbum Kim, Mira Roh, Jeonghun Baek, Michael W. Hunkapiller, Jonas Korlach, Jong-Yeon Shin & Changhoon Kim

Affiliations Contributions Corresponding authors

Nature **538**, 243–247 (13 October 2016) | doi:10.1038/nature20098
Received 19 April 2016 | Accepted 15 September 2016 | Published online 05 October 2016

Advances in genome assembly and phasing provide an opportunity to investigate the diploid architecture of the human genome and reveal the full range of structural variation across population groups. Here we report the *de novo* assembly and haplotype phasing of the Korean individual AK1 (ref. 1) using single-molecule real-time sequencing[2], next-generation mapping[3], microfluidics-based linked reads[4], and bacterial artificial chromosome (BAC) sequencing approaches. Single-molecule sequencing coupled with next-generation mapping generated a highly contiguous assembly, with a contig N50 size of 17.9 Mb and a scaffold N50 size of 44.8 Mb, resolving 8 chromosomal arms into single scaffolds. The *de novo* assembly, along with local assemblies and spanning long reads, closes 105 and extends into 72 out of 190 euchromatic gaps in the reference genome, adding 1.03 Mb of previously intractable sequence. High concordance between the assembly and paired-end sequences from 62,758 BAC clones provides strong support for the robustness of the assembly. We identify 18,210 structural variants by direct

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

3.1 로드맵

기술 선도력 바탕
서비스군 지속 확대

중장기적으로 일반소비자 대상
서비스군 준비

현 재

Research
시퀀싱
서비스군

- 전세계 150여 개국 18,000여 고객 대상 서비스 제공을 통해 확보한 세계 최고 수준의 서비스 경쟁력 확보
- 임상진단 시퀀싱, 분자진단 등 개인별 맞춤의학 및 정밀의학 분야에 대한 R&D 활동 지속 투자

중 기

Clinical
시퀀싱
서비스군

Applied
시퀀싱
서비스군

- 차세대 산전 유전체 검사 개발 및 글로벌 출시
- 반려동물 유전자 검사인 '마이펫진(myPETGENE™)' 글로벌 출시
- 유전자 감식 서비스 '아이디포유(iD4U™)' 글로벌 출시
- 개인별 맞춤 DNA칩 서비스 G-스캐닝 출시 경험 확장 및 다양한 임상영업 경험 통한 조기 안정화

장 기

Consumer
시퀀싱
서비스군

- 정밀의학 실현을 위해 국내외 주요 의료기관들과 글로벌 정밀의학 센터 네트워크 구축
- 의료기관과 환자는 물론 일반소비자까지 고객 기반을 확대하고 다양한 유전체 정보 기반 서비스로 사업 영역 지속 확대

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Thank You for Your Attention.

Humanizing Genomics
macrogen

Next Generation Sequencing

- Whole Genome Sequencing
- Exome Sequencing
- Transcriptome Sequencing
- Epigenome Sequencing
- Metagenome Sequencing

Capillary Electrophoresis Sequencing

- Standard Sequencing
- EZ-Seq Service
- Metagenome Sequencing
- Microsatellite Analysis
- Primer Walking

Microarray

- Illumina
- Agilent
- Affymetrix

Oligonucleotide Synthesis

- Oligo DNA
- Modified / Labeled Oligo

Genetically Engineered Mouse

- Trangenic Mouse
- Knock-out Mouse

Ⅲ 미래 주력 시장

3.1 로드맵

3.2 Clinical 시장

3.2 Consumer 시장

3.3 향후 계획

Macrogen Confidential

3.2 Clinical 시장

macrogen

아이를 갖기 전부터 태어난 순간까지
Total Solution 제공

Service

Pre-conception » Pre-implantation » Prenatal » Postnatal

Brand

ECS (Expanded Carrier Screening)	PGS (Preimplantation Genetic Screening)	NIPS (Non-Invasive Prenatal Screening)	NS (Newborn Screening)
목적	목적	목적	목적
부모의 genome을 분석하여 태어날 아이에게 전달될 유전질환의 위험을 사전에 예측	시험관 아기 시술 시, 유전적 결함이 없는 수정란을 선별하여 착상시켜 임신성공률을 높임	임신 초기 산모의 혈액내에 존재하는 태아 DNA를 분석하여 염색체 이수성 여부를 조기에 판별	신생아를 대상으로 선천적으로 유전질환을 가지고 태어났는지를 조기에 확인하여 빠른 대처를 통해 증상을 완화하고자 함
타켓	타켓	타켓	타켓
임신 전 or 임신 초기 부모	시험관 아기 시술 단계의 부모	임신 초기 산모(고위험군 산모중심)	신생아

ⓒ 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

3.2 Clinical 시장

환자

Comprehensive Cancer Panel

01
환자의 암조직(FFPE, FF)를 통해 **암관련 유전자** 100~300개 분석

02
암 종별 Drug 처방이 아닌 변이가 있는 유전자를 Target 하여 Drug 처방

03
대학병원 및 정밀의학센터 (서울대 분당병원, 국립암센터, 고대안암병원)를 통해 서비스 제공

04
ctDNA in Blood를 이용한 치료 후 암환자의 재발 및 전이 가능성 확인

일반인

Hereditary Cancer Panel

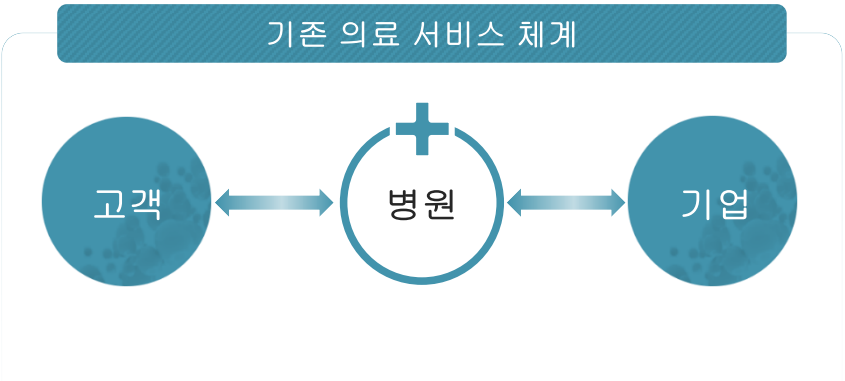
암 발생 위험이 있는 **유전자** 20여개 분석

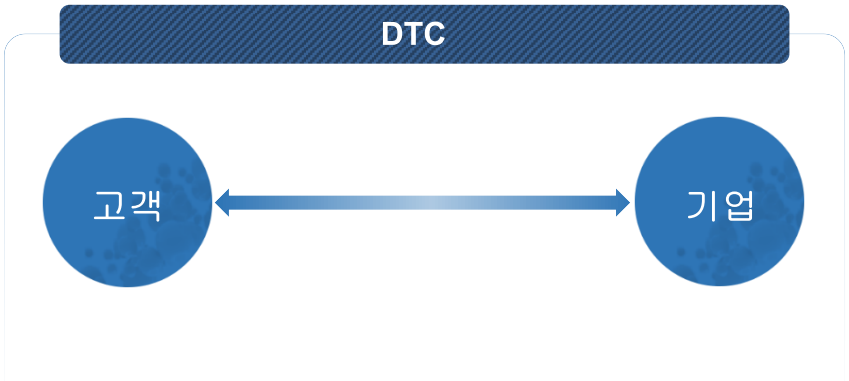
- 유방암
- 대장암
- 난소암

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

3.2 Consumer 시장

2016년 6월부터 일부 유전자 항목에 대해
DTC(Direct to Consumer) 검사 허용





마크로젠, 아래 항목 대상 DTC 검사 서비스 출시 예정

01 비만

혈당, 중성지방,
LDL/HDL콜레스테롤,
체질량지수, 혈압

02 피부

색소 침착, 피부 노화,
피부 탄력, 탈모

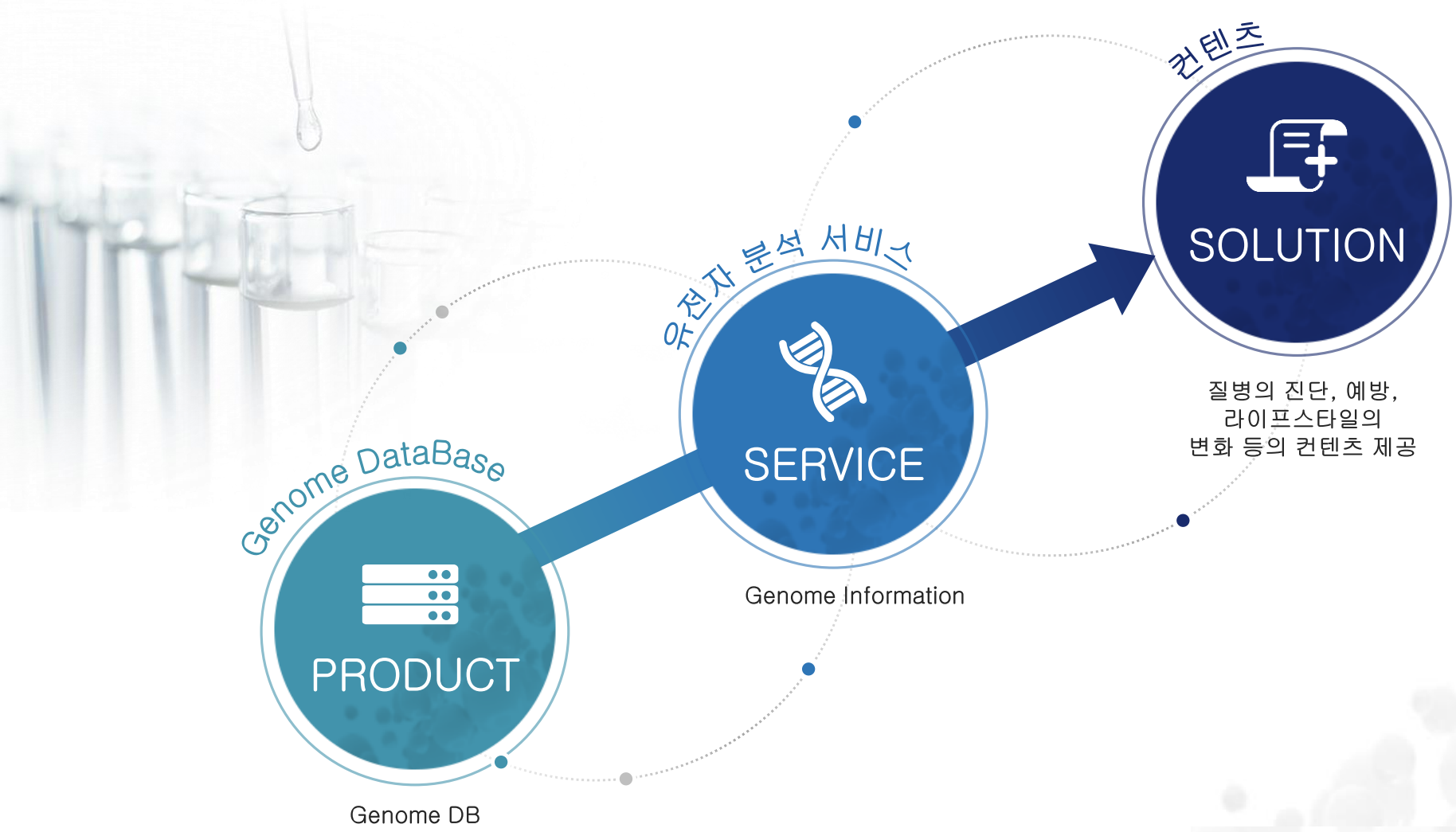
03 영양

비타민 농도, 엽산 농도,
카페인 대사,
혈중 비타민B6 농도,
오메가-3/6 지방산 농도

© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

3.3 향후 계획

유전자 정보 관련 데이터 베이스를 활용한 Service를 통해
컨텐츠와 솔루션 제공



© 2016, Macrogen, Inc. All Rights Reserved

Thank You for Your Attention.

Humanizing Genomics
macrogen

Next Generation Sequencing

- Whole Genome Sequencing
- Exome Sequencing
- Transcriptome Sequencing
- Epigenome Sequencing
- Metagenome Sequencing

Capillary Electrophoresis Sequencing

- Standard Sequencing
- EZ-Seq Service
- Metagenome Sequencing
- Microsatellite Analysis
- Primer Walking

Microarray

- Illumina
- Agilent
- Affymetrix

Oligonucleotide Synthesis

- Oligo DNA
- Modified / Labeled Oligo

Genetically Engineered Mouse

- Trangenic Mouse
- Knock-out Mouse