



Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test Kit를 이용한 CYP2C9 및 VKORC1 유전형 분석능 평가

Evaluation of the Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test Kit for the Rapid Detection of CYP2C9 and VKORC1 Polymorphisms

이혜영¹ · 김지연² · 이건동¹ · 박준홍^{1,2} · 채효진^{1,2} · 김명신^{1,2} · 김용구^{1,2} · 오용석³

Hyeyoung Lee, M.D.¹, Jiyeon Kim, M.T.², Gun Dong Lee, M.T.¹, Joonhong Park, M.D.^{1,2}, Hyojin Chae, M.D.^{1,2}, Myungshin Kim, M.D.^{1,2}, Yonggoo Kim, M.D.^{1,2}, Yong Seog Oh, M.D.³

가톨릭대학교 의과대학 진단검사의학과¹, 진단검사개발평가센터², 순환기내과³

Department of Laboratory Medicine¹, Catholic Laboratory Development and Evaluation Center², College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; Department of Internal Medicine³, Division of Cardiology, Seoul St. Mary's Hospital, Seoul, Korea

Background: Warfarin is a widely used oral agent for anticoagulation therapy. Warfarin has a narrow therapeutic index and a wide variation in the interindividual therapeutic dosage. Recently, genotypes of *CYP2C9* and *VKORC1* have been found to account for 30-40% of the warfarin dosing variability, and a variety of commercial genotyping assays are being introduced. In this study, we evaluated the Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid test (Verigene Warfarin assay; Nanosphere, USA) for its accuracy and clinical utility in genotyping *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1* 1173C>T.

Methods: We compared the Verigene Warfarin assay with direct sequencing for accuracy in determining the genotypes of *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1* 1173C>T using 50 patient samples and 3 commercial DNA samples with known genotypes. The method was also evaluated for turn-around time, hands-on time, and feasibility.

Results: The Verigene Warfarin assay demonstrated 100% accuracy for identifying *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1* 1173C>T. The turn-around time and hands-on time were 3 hr and 2 min, respectively. The no-call error rate at first attempt was estimated to be 2%.

Conclusions: The Verigene Warfarin assay provides rapid and accurate genotype results. Considering there are only a few steps requiring manual intervention, it would be feasible to implement this assay even in clinical laboratories that lack considerable expertise in molecular diagnostics.

Key Words: Warfarin, *CYP2C9*, *VKORC1*

서론

와파린은 혈전질환의 치료 및 예방을 위해 가장 널리 쓰이는 경

Corresponding author: Hyojin Chae

Department of Laboratory Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpodae-ro, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-1646, Fax: +82-2-2258-1719, Email: chez@catholic.ac.kr

Received: March 8, 2013

Revision received: January 29, 2014

Accepted: March 13, 2014

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

© 2014, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

구용 항응고제로 비타민 K 환원효소(vitamin K epoxide reductase)를 억제함으로써 간에서 합성되는 II, VII, IX 및 X 응고인자의 합성을 방해하는 작용기전을 갖고 있다[1]. 그러나, 와파린은 치료 범위가 좁으며 개인 간의 적정 용량의 차이가 커서 초기 치료 용량을 결정하는 것이 어렵고, 특히 초기 치료 용량을 결정하는 기간 동안 혈전이나 출혈 등의 합병증이 발생할 가능성이 높은 것으로 알려져 있다[2].

전통적으로 와파린의 용량은 프로트롬빈시간 국제정상화비율(prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR)이 적정 범위에 도달할 때까지 환자의 나이, 성별, 체중, 비타민 K 섭취 식이 여부, 동반질환 및 병용약물 간의 상호작용 등 다양한 변수들을 고려하여 결정되었다. 그러나 최근에는 와파린의 대사 및 작용기전에 관련된 여러 유전자가 발견되면서 와파린의 개인 간 치료용량 변동성의 약 30-40%가 cytochrome P450 (CYP), subfamily IIC, poly-

peptide 9 (*CYP2C9*) 유전자 및 vitamin K epoxide reductase complex protein 1 (*VKORC1*) 유전자의 특정 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)에 기인하는 것으로 알려졌다[3-6].

와파린대사에 관련된 유전자 중 *CYP2C9*는 와파린의 이성질체 중 효능이 더 뛰어난 S-와파린의 대사과정에 관여하는 효소를 부호화하는 유전자로서 *CYP2C9*2* (NM_000771.3:c.430C>T, rs1799853)나 *CYP2C9*3* (NM_000771.3:c.1075A>C, rs1057910) 유전형을 가진 환자의 경우에는 *CYP2C9* 효소의 S-와파린 대사기능이 각각 30-40%, 80-90% 감소되어[7] 와파린감수성(warfarin sensitivity)이 증가하므로 더 적은 용량을 복용해야 한다[8].

와파린이 작용하는 표적효소인 *VKORC1*을 부호화하는 *VKORC1* 유전자의 여러 SNP도 규명되어 있으며, 이들은 강한 연관불균형(linkage disequilibrium)을 보이므로 연관되어 있는 SNP 중 한 가지를 분석하는 것으로 일배체형(haplotype) 전체를 분석하는 것과 동일한 수준의 와파린감수성에 대한 정보를 얻을 수 있다[5, 9, 10]. Rieder 등[9]은 *VKORC1*의 유전형을 와파린감수성에 미치는 영향에 따라 저용량 일배체형 A군과 고용량 일배체형 B군으로 분류하였는데, 일배체형 A군의 구분을 짓는 대표적인 연관 SNP로는 *VKORC1* 1173C>T (NM_024006.4:c.174-136C>T, rs9934438)와 -1639G>A (NM_024006.4:c.-1639G>A, rs9923231)이 가장 널리 알려져 있으며 주로 분석대상이 되는 SNP이다. 이들 일배체형 A군에 속하는 SNP를 가진 환자의 경우 일반 용량보다 적은 용량을 복용해야 한다[9,10].

이와 같은 유전형과 와파린치료 용량간의 명확한 상관성으로 인해 최근 들어 다양한 형식의 *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형 검사가 출시되고 있다[11]. Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid test (Verigene Warfarin assay, Nanosphere, Northbrook, IL, USA)는 미국 Food and Drug Administration (FDA)에 의해 승인된 체외 진단검사법으로, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* 및 *VKORC1* 유전자의 유전형 1173C>T를 검출한다[11]. 저자들은 본 검사와 직접염기서열 분석을 비교 분석하여 Verigene Warfarin assay의 정확성 및 임상적 유용성에 대해 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 검사 대상

본 연구는 검사 후 잔여검체 50개를 대상으로 *CYP2C9* 유전자의 유전형 2가지, *CYP2C9*2*와 *CYP2C9*3* 그리고 *VKORC1* 유전자의 유전형 1173C>T를 분석하였다. 이들 총 50명의 평균 나이는 51±19.4세로 남녀 성비는 1:1.1이었다.

또한 한국인에서 보고된 적이 없거나 빈도가 매우 낮은 유전형인 *CYP2C9*2*와 *VKORC1* 1173CC의 분석을 위해서는[6] Coriell

repository에서 *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형이 알려져 있는 검체 중 상기 유전형에 해당하는 DNA 검체 3개(repository 번호: NA10835, NA10842, NA10854)를 분양받아 분석하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 서울성모병원 임상시험심사위원회의 승인을 받아 진행되었다(KC12EISI0407).

2. Verigene Warfarin assay를 이용한 유전형 검사

Verigene Warfarin assay를 이용하여 제조사의 지침에 따라 아래와 같이 검사를 시행하였다. 세포 용해, DNA 분리 및 정제를 위한 모든 시약이 포함되어 있는 1회용 추출트레이(extraction tray)의 검체 웰(well)에 EDTA로 항응고처리한 전혈 1 mL를 분주하였고, 추출트레이와 유리슬라이드 어레이 및 교잡반응에 필요한 모든 시약이 포함되어 있는 카트리지를 Verigene processor SP에 장착하였다. 검사반응이 완료된 후에는 카트리지에서 슬라이드를 분리하여 산란광을 검출하는 Verigene Reader에 장착하여 스캐닝 및 결과 분석을 통해 *CYP2C9*와 *VKORC1* 유전형 결과를 얻었다.

DNA 검체를 이용한 경우, 추출트레이에 160-400 ng/μL의 농도와 A₂₆₀/A₂₈₀ 흡광도 비 1.7-2.2에 해당하는 DNA 검체 60 μL를 분주한 뒤, DNA 분리과정을 생략하고 교잡반응 이후부터 검사를 진행하였으며 교잡반응 이후 전혈 검체와 동일한 과정을 통해 *CYP2C9*와 *VKORC1* 유전형 결과를 얻었다.

1회 검사에서 유전형이 판별되지 않은 no call 오류가 발생된 검체는 원검체의 말초혈액 백혈구에서 QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, Hamburg, Germany)를 이용하여 DNA를 추출한 후 ND-1000 분광광도계(Nanodrop Technologies, Wilmington, DE)를 이용하여 A₂₆₀에서의 흡광도와 A₂₆₀/A₂₈₀ 흡광도의 비를 이용하여 DNA의 농도와 순도를 측정하였다. 검체의 DNA 순도가 제조사에서 권장하는 A₂₆₀/A₂₈₀ 흡광도 비인 1.60-2.00 범위 안에 있는지와, 검체의 DNA 농도가 검사의 DNA 최소요구량인 100 ng/μL 이상이 되는지를 확인하고 검체의 DNA 농도가 낮을 경우에는 농축한 DNA 검체를 이용하여 재검하였으며, DNA의 순도나 농도의 이상이 발견되지 않는 경우에는 전혈 검체로 단순재검을 시행하거나 추출한 DNA 검체를 이용하여 재검하였다.

3. 직접염기서열분석

직접염기서열분석은 말초혈액 백혈구에서 QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen)를 이용하여 DNA를 추출한 후 *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *VKORC1* 1173C>T를 검출하기 위해 고안한 시발체를 사용하여 (Table 1) *CYP2C9* 7번 엑손과 *VKORC1* 촉진유전자(promoter) 부위를 증폭하였다. 중합효소연쇄반응은 95°C 1분, 55-58°C 1분, 72°C 30초의 조건으로 35회 반복하였다. 직접염기서열분석은 중합효소연쇄반응의 증폭산물과 중합효소연쇄반응에 사용한 동일한 시발

체, Big Dye terminator v3.1 cycle sequencing kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 및 ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems)를 사용하여 시행하였다. 유전형의 판독은 *CYP2C9*와 *VKORC1*의 참고 서열로 각각 NM_000771.3과 NM_024006.4를 사용하고 Sequencher software version 4.9 (Gene Codes, Ann Arbor, MI, USA)를 이용하여 분석하였다.

결 과

Verigene Warfarin assay로 검출한 *CYP2C9**2와 *CYP2C9**3 그리고 *VKORC1* 유전자의 유전형 1173C>T 분석 결과를 직접염기서열분석법과 비교한 결과 100% 일치율을 보였다(Table 2).

특히 *CYP2C9**2 이형접합 및 동형접합 검체 그리고 *VKORC1* 1173CC 유전형을 갖는 Coriell repository에서 분양받은 3개의 DNA 검체의 Verigene assay 결과도 직접염기서열분석 결과와 모두 일치하여 Verigene Warfarin assay로 검출가능한 두 유전자의 모든 유전형 조합에 대해 참고방법인 직접염기서열분석과 100% 일치율을 보였다(Fig. 1).

Verigene Warfarin assay를 이용한 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3,

Table 1. PCR primer sequences for *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1* (1173C>T)

Exon no.	Primers (5' <i>CYP2C9</i> *)	Tm(°C)	Product size (bp)
<i>CYP2C9</i> *2	F: CCTGGGATCTCCCTCCTAGT R:TCCAGTAAGGTCAGTGATGGA	58	227
<i>CYP2C9</i> *3	F: TGATTCATATACCCTGAATTGC R: TTTGGGGACTTCGAAAACAT	55	318
<i>VKORC1</i>	F: AAGATGAAAAGCAGGGCCTAC R: CCGAGAAAGGTGATTCCAA	56	195

Abbreviations: Tm, melting temperature; bp, base pair.

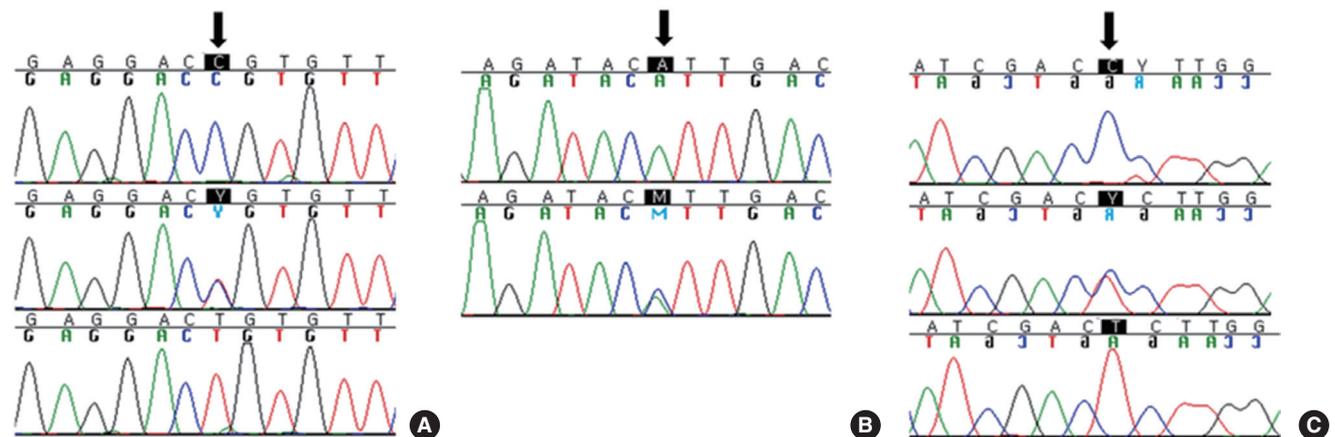


Fig. 1. Sequencing chromatograms for the respective genotypes of (A) *CYP2C9**2 (wild type homozygous, mutant heterozygous, mutant homozygous), (B) *CYP2C9**3 (wild type homozygous, mutant heterozygous), and (C) *VKORC1* (wild type homozygous, mutant heterozygous, mutant homozygous).

VKORC1 1173C>T 유전형 검사에 소요된 시간은 한 검체당 약 3 시간이었으며 hands-on time은 약 2분 소요되었다.

Verigene Warfarin assay 검사 결과 첫 회 반응에서 결과가 나오지 않는 no call error가 50개의 검체 중 1검체에서(2%) 발생하였으며, 원 검체의 DNA 농도를 측정된 결과 Verigene Warfarin assay 검사의 DNA 최소 요구량인 100 ng/μL 미만이었으며, 검체의 DNA 농축 후 재검에서 유전형결과를 얻을 수 있었다.

고 찰

Verigene Warfarin assay는 마이크로어레이기술과 나노기술을 접목시킨 자동화된 분자유전검사법으로 검체 내의 DNA를 증폭하

Table 2. Comparison of results of Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid Test and direct sequencing for *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, and *VKORC1*

<i>CYP2C9</i> *2		Sequencing		
		Wild type	Heterozygous	Mutant
Verigene warfarin metabolism nucleic acid test	Wild type	46		
	Heterozygous		1	
	Mutant			1
<i>CYP2C9</i> *3		Sequencing		
		Wild type	Heterozygous	Mutant
Verigene warfarin metabolism nucleic acid test	Wild type	46		
	Heterozygous		5	
	Mutant			0
<i>VKORC1</i>		Sequencing		
		Wild type	Heterozygous	Mutant
Verigene warfarin metabolism nucleic acid test	Wild type	2		
	Heterozygous		12	
	Mutant			39

지 않고 신호를 증폭하여 유전형을 분석하는 방법이다. 검사과정은 장비에서 검체내의 DNA를 분리하고 이를 유리슬라이드 어레이에 고정된 대립유전자특이탐색자(allele-specific probe)와 1차 교잡반응을 시키고 세척한 뒤, 나노입자에 접합된 2차 탐색자를 사용하여 2차 교잡반응을 시킨다. 교잡반응이 끝난 어레이슬라이드는 Verigene reader에서 어레이상의 야생형 및 돌연변이 위치의 신호를 증폭해 두 신호 간의 비율을 계산하여 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *VKORC1* 유전형 결과를 각각 wild type, heterozygous, mutant의 세 가지로 분류한 후 최종 유전형을 판독하는 방법이다[12]. 그러므로, Verigene Warfarin assay는 별도의 핵산추출, 중합효소연쇄반응 및 염기서열 분석이 요구되지 않아 조작이 간편하여 검사과정 중 오류가 발생할 가능성이 낮고 또한 유전형 분석에 필요한 시간도 적게 걸린다.

와파린치료에서 유전형에 따른 치료 용량 결정의 중요성이 대두되면서[8] *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형 분석을 위한 여러 장비들이 개발되고 있으며 이들 중 FDA가 승인한 장비에는 본 연구에서 평가한 Verigene Warfarin assay 이외에도 INFINITI (AutoGenomics, Carlsbad, CA, USA), eSensor XT-8 platform (Osmetech, Pasadena, CA, USA), ParagonDx Rapid Genotyping Assay (ParagonDx, Morrisville, NC, USA) 등이 있다[11]. *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형 분석을 위한 다양한 장비들의 성능에 관해서 많은 연구들이 이루어졌고[11, 13-15] 그 중, Verigene Warfarin assay가 포함된 검사법 간 비교 연구에 의하면[11], eSensor (Osmetech), Invader assay (Third Wave Technologies, Madison, WI, USA) 및 Luminex xTAG (Luminex Molecular Diagnostics, Austin, Tx, USA) 결과와 100% 일치율을 보였으며, DNA 검체를 이용하여 검사를 진행할 경우 검체 1개를 기준으로 turn-around-time이 1.7시간으로 가장 짧은 것으로 평가되었다. 본 연구에서 EDTA 항응고처리된 전혈을 이용하여 핵산추출부터 결과분석까지 전과정을 Verigene Warfarin assay를 이용해 수행한 결과 유전형 검사에 소요된 시간은 한 검체당 약 3시간이었으며 hands-on time은 약 2분이 소요되었다.

Verigene Warfarin assay 검사는 7-10%의 빈도로 첫 회 반응에서 결과가 나오지 않는 no call error가 발생하는 것으로 알려져 있는데[11], 본 연구에서는 50개 중 1검체에서 (2%) no call error가 발생하였으며 이는 제조사에서 장비설명서에 기술하고 있는 비율인 4.5%보다 약간 낮았다. Verigene Warfarin assay에서 발생하는 no call error의 경우 대부분이(8/10) 단순 재검으로 해결되며 no call error가 발생한 검체와 그렇지 않은 검체들의 DNA 농도에 유의한 차이가 없는 것으로 확인되어 no call error는 대부분의 경우 검체의 질이나 DNA 농도와 무관하게 발생하며 카트리지가 간의 변이에 의한 것이라는 보고가 있다[11]. 그러나, 본 연구에서 발생한 no call error는 낮은 DNA 농도로 인해 발생하였으므로, 단순 재검 후

에도 no call error가 재발하는 경우에는, DNA를 추출하여 DNA의 순도와 농도를 확인하는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 또한 no call error의 단점에도 불구하고 짧은 검사소요시간과 간단한 조작에 의한 정확한 유전형분석으로 인하여 타 검사법과 비교할 때 임상적으로 유용할 것으로 판단된다.

본 연구결과에서 Verigene Warfarin assay로 검출한 *CYP2C9**2과 *CYP2C9**3 그리고 *VKORC1* 유전자의 유전형 1173C>T 분석 결과는 직접염기서열분석 결과와 100% 일치율을 보이는 정확도가 높은 검사임을 알 수 있었다. 또한, Verigene Warfarin assay는 별도의 핵산추출, 중합효소연쇄반응 및 염기서열 분석이 요구되지 않아 단시간 내 정확한 진단을 내릴 수 있고 조작이 간편하여 검사과정 중 오류가 발생할 가능성이 낮은 것으로 판단되었다. 결론적으로 Verigene Warfarin assay는 와파린용량 결정을 위한 신속하고 정확한 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, *VKORC1* 유전형 결과를 제공하는 데 적합한 검사법이다.

요 약

배경: 와파린은 널리 쓰이는 경구용 항응고제이다. 와파린은 치료 범위가 좁으며 개인 간의 적정 용량의 차이가 큰 것으로 알려져 있다. 최근 들어 와파린 치료 용량 변이의 약 30-40%가 *CYP2C9*과 *VKORC1* 유전형에 기인하는 것으로 알려졌으며, 다양한 상품화된 유전형 검사법들이 출시되고 있다. 이에 본 연구에서는 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, 그리고 *VKORC1* 1173C>T 유전형을 검출하는 Verigene Warfarin Metabolism Nucleic Acid test (Verigene Warfarin assay, Nanosphere, USA) 검사법의 정확성과 임상적 유용성을 평가하였다.

방법: Verigene Warfarin assay의 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, 그리고 *VKORC1* 1173C>T 유전형 검사의 정확도 평가를 위해 50명의 환자 검체와 3개의 유전형을 알고 있는 상품화된 DNA 검체를 이용하여 직접염기서열분석법과 비교 평가하였다. 또한 turn-around time, hands-on time 그리고 검사의 임상적 유용성에 대해서도 평가하였다.

결과: Verigene Warfarin assay를 이용한 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3, 및 *VKORC1* 1173C>T 유전형검사는 직접염기서열분석법과 비교하여 100%의 정확도를 보였다. 검사의 turn-around time과 hands-on time은 각각 3시간과 2분이었으며, 일차검사 시도 시 no-call error의 발생률은 2%였다.

결론: Verigene Warfarin assay는 *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 및 *VKORC1* 1173C>T 유전형에 대해 신속하고 정확한 유전형 결과를 제공한다. 또한 수작업 단계가 거의 없으므로 분자진단에 경험이 많지 않은 임상검사실에서도 쉽게 검사를 수행할 수 있는 검사법이다.

감사의 글

이 논문은 지식경제부의 산업원천기술개발사업으로 수행된 연구결과임(No. 10033183).

REFERENCES

1. Cha YJ, ed. Hematology. 2nd ed. Seoul: Korean Society of Hematology, 2011:654.
2. Ma C, Zhang Y, Xu Q, Yang J, Zhang Y, Gao L, et al. Influence of warfarin dose-associated genotypes on the risk of hemorrhagic complications in Chinese patients on warfarin. *Int J Hematol* 2012;96:719-28.
3. Avery PJ, Jorgensen A, Hamberg AK, Wadelius M, Pirmohamed M, Kamali F. A proposal for an individualized pharmacogenetics-based warfarin initiation dose regimen for patients commencing anticoagulation therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90:701-6.
4. Aquilante CL, Langaee TY, Lopez LM, Yarandi HN, Tromberg JS, Mohuczy D, et al. Influence of coagulation factor, vitamin K epoxide reductase complex subunit 1, and cytochrome P450 2C9 gene polymorphisms on warfarin dose requirements. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:291-302.
5. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Braccaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-9.
6. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-33.
7. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-63.
8. Finkelman BS, Gage BF, Johnson JA, Brensinger CM, Kimmel SE. Genetic warfarin dosing: tables versus algorithms. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:612-8.
9. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93.
10. Cho HJ, Sohn KH, Park HM, Lee KH, Choi B, Kim S. Factors affecting the interindividual variability of warfarin dose requirement in adult Korean patients. *Pharmacogenomics* 2007;8:329-37.
11. Maurice CB, Barua PK, Simses D, Smith P, Howe JG, Stack G. Comparison of assay systems for warfarin-related CYP2C9 and VKORC1 genotyping. *Clin Chim Acta* 2010;411:947-54.
12. Buchan BW, Peterson JF, Cogbill CH, Anderson DK, Ledford JS, White MN, et al. Evaluation of a microarray-based genotyping assay for the rapid detection of cytochrome P450 2C9 *2 and *3 polymorphisms from whole blood using nanoparticle probes. *Am J Clin Pathol* 2011;136:604-8.
13. King CR, Porche-Sorbet RM, Gage BF, Ridker PM, Renaud Y, Phillips MS, et al. Performance of commercial platforms for rapid genotyping of polymorphisms affecting warfarin dose. *Am J Clin Pathol* 2008;129:876-83.
14. Langley MR, Booker JK, Evans JP, McLeod HL, Weck KE. Validation of clinical testing for warfarin sensitivity: comparison of CYP2C9-VKORC1 genotyping assays and warfarin-dosing algorithms. *J Mol Diagn* 2009;11:216-25.
15. Babic N, Haverfield EV, Burrus JA, Lozada A, Das S, Yeo KT. Comparison of performance of three commercial platforms for warfarin sensitivity genotyping *Clin Chim Acta* 2009;406:143-7.