



تفسیر واریانت‌های ژنتیک با اهمیت بالینی نامشخص؛ چالشی پیچیده در روند بررسی سقط قانونی

امید ایروانی^{۱*} MD، PhD، رضا رئوفیان^۱ MD، PhD

^۱ مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: امید ایروانی، پست الکترونیک: om_iravani@yahoo.com

انتشار برخط: ۱۴۰۴/۰۲/۰۳

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۶

تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۷

How to cite: Iravani O, Raoofian R. Interpretation of genetic Variants of Uncertain Clinical Significance; a complex challenge in the legal abortion process. Iran J Forensic Med. 2025;31(1):66-8.

سردبیر محترم؛

ناهنجاری‌های بدو تولد در ۲ الی ۳ درصد از بارداریها یافت می‌شود. در این گونه موارد در صورت احراز حرج مادر، مجوز سقط قانونی به دستور مقام قضایی صادر می‌شود. تشخیص این اختلالات و ناهنجاریها معمولاً با انجام آزمایش‌های تشخیصی ژنتیک بر روی مایع آمنیون، پرزهای جفتی و یا روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی مسجل می‌شود. با انجام آزمایشات ژنتیک نظیر کاریوتایپ، FISH، QF-PCR، MLPA، و array-CGH می‌توان به‌طور قطعی برای صدور یا صادر نکردن مجوز سقط قانونی تصمیم‌گیری و اظهارنظر کرد. گزارش برخی از آزمایشات ژنتیک نیازمند بررسی و تفسیر تخصصی است. از جمله این آزمایشات می‌توان به سکانس کامل اگزونی یا Whole Exome Sequencing (WES) اشاره کرد. در این آزمایش کلیه اگزون‌های تحت پوشش ژنی بررسی می‌شوند و در صورت تطابق با فنوتیپ، صرفاً واریانت‌هایی که قبلاً راستی‌آزمایی شده‌اند تفسیر و گزارش می‌شود. واریانت‌هایی که با فنوتیپ بیماری تطابق نداشته، یا دارای فراوانی نسبتاً بالایی بوده و یا منجر به بیماریهای خفیف یا قابل درمان ذهنی یا جسمی می‌شوند، برای صدور مجوز سقط قانونی لحاظ نمی‌شوند.

در آزمایش آنالیز اگزونی، تغییرات نوکلئوتیدی تحت ارزش‌گذاری قرار می‌گیرند. در این ارزیابی به‌واسطه احراز اثر موتاسیون‌ها بر ساختار و عملکرد ژن در بافت هدف، واریانت‌ها به ۵ دسته

خوش خیم (Benign)، محتملاً خوش خیم (Likely Benign)، با اهمیت بالینی نامشخص (Variants of Uncertain Clinical Significance)، محتملاً بیماری‌زا (Likely Pathogenic) و بیماری‌زا (Pathogenic) تقسیم می‌شوند [۱]. اعتبارسنجی واریانت‌ها با روش‌های مختلف محاسبات شبیه‌سازی (In Silico)، آزمون‌های سلولی (In Vitro)، حیوانی و انسانی (In Vivo) انجام می‌شود. معتبرترین دسته‌بندی در مورد واریانت‌ها توسط دستورالعمل ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) انجام می‌شود. در این فرآیند واریانت‌های بیماری‌زا و احتمالاً بیماری‌زا در صورت تطابق با علائم بالینی و غیرممکن بودن درمان اختلال عمدتاً برای صدور مجوز سقط قانونی مدنظر قرار می‌گیرند. ژن حامل این واریانت‌ها در سامانه‌های ژنتیک و بیوانفورماتیک متنوعی مانند Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)، Orphanet، MalaCards و غیره از لحاظ تظاهرات جسمانی، ذهنی و تکاملی مورد بررسی قرار می‌گیرد. یکی از چالش‌های رایج در حوزه ژنتیک پزشکی، تفسیر واریانت با اهمیت بالینی نامشخص (VUS) است. واریانت با اهمیت بالینی نامشخص نوعی تغییر نوکلئوتیدی در ملکول DNA است که از طریق آزمایش ژنتیک در سطح مولکولی شناسایی شده، اما اهمیت آن برای عملکرد یا سلامت سلول در بافت هدف مشخص نیست. طبقه‌بندی واریانت با اهمیت بالینی نامشخص به سه دلیل دشوار است: (۱) فقدان شواهد آماری مبتنی بر فراوانی واریانت در جمعیت

مشاهده نشود.

واریانت با اهمیت نامشخص (VUS) بالقوه یک نتیجه چالش‌برانگیز برای پزشک و آزمایشگاه بوده و تفسیر آن از نظر بیماری‌زایی دشوار است. ژنوم انسان حاوی هزاران واریانت با اهمیت بالینی نامشخص است. گزارش این تغییرات به دلیل ارتباط احتمالی با فنوتیپ بیمار می‌تواند باعث سردرگمی شود. مشاوره با متخصص ژنتیک پزشکی برای تریاژ این واریانت‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند، زیرا می‌بایست درخصوص ارتباط علیت بین ژنوتیپ و فنوتیپ اختلال اظهار نظر شود. در مواردی که بیماری‌زایی واریانت برای متخصص ژنتیک پزشکی محقق نشود، می‌توان پس از گذشت مدت زمانی (حداقل ۱۲-۶ ماه) نسبت به آنالیز مجدد داده بر اساس اطلاعات به‌روزرسانی شده اقدام کرد [۴]، زیرا در برخی موارد ممکن است با گذشت زمان و انجام تحقیقات تکمیلی، وضعیت بیماری‌زایی واریانت‌هایی که در گذشته قابل تعیین نبود، مشخص شود. در بررسی وسیعی که بر روی داده‌های WES صورت گرفته، پس از گذشت ۲۰ ماه و آنالیز مجدد داده‌ها، تنها ۲۰ درصد این واریانت‌ها در گروه بیماری‌زا و احتمالاً بیماری‌زا دسته‌بندی شده‌اند [۵]. در این موارد، با توجه به احراز بیماری‌زایی واریانت ژنی، توصیه به انجام آزمایش تشخیص پیش از تولد و اظهار نظر در بارداری بعدی امکان‌پذیر خواهد شد.

در مجموع، تفسیر یک واریانت با اهمیت بالینی نامشخص در زمینه سقط جنین قانونی موضوعی پیچیده است که شامل ملاحظات اخلاقی، حرفه‌ای، پزشکی و قانونی است. واریانت با اهمیت بالینی نامشخص یک تغییر ژنتیکی است که ارتباط آن با خطر بروز بیماری هنوز مشخص نیست. ارزش این واریانت‌ها همیشه یکسان نیست و نباید به تنهایی برای تصمیم‌گیری‌های مهم پزشکی استفاده شود، مگر آنکه ارزیابی‌های لازم برای شناسایی اهمیت بالینی آنها توسط متخصص ژنتیک پزشکی انجام شود. این بدین معناست که اگر ظن ارتباط بین واریانت یافت شده و بیماری ژنتیکی قوی باشد، واریانت با اهمیت نامشخص به عنوان «گرم» (Hot) طبقه‌بندی می‌شود. در این خصوص توصیه می‌شود نتایج آزمایش ژنتیک و مشاهدات بالینی در بیمار و خانواده‌اش ارزیابی شود تا ارزش واریانت مشخص

(۲) کمبود شواهد عملکردی و (۳) ارزیابی ناکافی عواقب جهش توسط محققان بالینی [۲]. از آنجا که این تغییرات قبلاً مورد ارزیابی بالینی قرار نگرفته، بیماری‌زایی آنها به‌طور معمول در هاله‌ای از ابهام قرار دارد. درواقع برای تعیین اینکه آیا چنین واریانتی مسبب یک بیماری خاص است یا خیر، به شواهد بیشتری نیاز است. در این شرایط پیشنهاد می‌شود در صورتی که واریانت نادر بوده (< 0.01)، موقعیت جهش در جایگاه مهمی از پروتئین از نظر عملکرد یا ناحیه حفاظت شده (Functional OR Conserved Domain) قرار داشته باشد، جهش باعث تغییر اسید آمینه در توالی پروتئین شود، تغییر اسید آمینه برای عملکرد پروتئین آسیب‌رسان پیش‌بینی شود (اسید آمینه‌ای با اندازه و خواص فیزیکی-شیمیایی متفاوت یا کدون پایان زودرس)، تغییر مذکور با علائم بالینی فرد بیمار در خانواده تطابق داشته و در افراد سالم خانواده نیز مشاهده نشده، این واریانت می‌تواند به عنوان یک کاندیدا برای ایجاد بیماری و در صورت اقناع مقام محترم قضایی برای صدور مجوز سقط قانونی در نظر گرفته شود. در غیر این صورت باتوجه به قطعی نبودن اثرات بالینی این واریانت در ایجاد ناهنجاری و اختلال بدو تولد مجوز سقط قانونی صادر نخواهد شد. این موضوع درمورد واریانت‌های اتوزومی با الگوی توارث غالب (Autosomal dominant inheritance) با اهمیت نامشخص ساده‌تر به‌نظر می‌رسد، زیرا وجود چنین تغییراتی در هر یک از افراد به ظاهر سالم خانواده تا حدود زیادی بیماری‌زا بودن جهش را رد می‌کند. برعکس اگر محرز شود که تغییر ژنتیکی یافت شده ناپدید بوده و از والدین به ارث نرسیده، با در نظر گرفتن فاکتورهایی مانند فراوانی این جهش در پایگاه‌های داده ژنومی جمعیت‌های سالم، بیمار و طیف علائم بالینی این اطلاعات می‌تواند برای تفسیر واریانت به «احتمالاً بیماری‌زا» کافی باشد. درمورد واریانت‌های با توارث اتوزومی مغلوب (Autosomal recessive inheritance) در صورتی واریانت برای صدور مجوز سقط قانونی لحاظ می‌شود که والدین با هم خویشاوند باشند یا اثر بنیان‌گذار درمورد ناقل بودن آنها محتمل بوده، به لحاظ فراوانی و محاسباتی [۳] بیماری‌زایی آن پیش‌بینی شود، واریانت مذکور علائم بالینی فرد بیمار را توجیه کرده و در هیچ‌یک از افراد سالم خانواده به حالت هموزیگوت

in the era of high-throughput genome sequencing: a lesson from breast and ovary cancers. J of Exp Clin Cancer Res. 2020;39(46):1-12. doi: [10.1186/s13046-020-01554-6](https://doi.org/10.1186/s13046-020-01554-6).

3. Wade LS, Christopher AT, Richard T. Computational Approach to Annotating Variants of Unknown Significance in Clinical Next Generation Sequencing. Lab Med. 2015;46:285-89. doi: [10.1309/LMWZH57BRWOPR5RQ](https://doi.org/10.1309/LMWZH57BRWOPR5RQ).
4. Nicola W, Aislinn C, Adrian D, James JO. Variant reclassification and clinical implications. J Med Genet. 2024;61:207-11. doi: [10.1136/jmg-2023-109488](https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109488).
5. Elaine C, Flavia MF, Kerry WA, Susan R, Kathryn EH, Sienna A, et al. Rates and Classification of Variants of Uncertain Significance in Hereditary Disease Genetic Testing. JAMA Netw Open. 2023;2;6(10):e2339571. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2023.39571](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.39571).

شود. در نهایت، در صورتی که ارتباط بین واریانت ژنتیکی یافت شده و تابلوی بالینی بیماری قوی تر شود، می توان واریانت مذکور را در گروه بیماری یا احتمالاً بیماری را طبقه بندی کرد.

تأییدیه اخلاقی: مطالعه حاضر توسط مرکز تحقیقات پزشکی قانونی مورد تأیید قرار گرفت.

تعارض منافع: هر دو نویسنده این مقاله هیچ گونه تعارض منافع را بیان نمی کنند.
سهم نویسندگان: هر دو نویسنده سهم یکسانی در تهیه این مقاله داشتند.
منابع مالی: مقاله حاضر مورد حمایت مالی قرار نگرفته است.

References

1. Alyssa CMJ, Michelle MA, Lauren C, Gregory C. Understanding genetic variants of uncertain significance. Ped Child Health. 2022;27(1):10-1. doi: [10.1093/pch/pxab070](https://doi.org/10.1093/pch/pxab070).
2. Giulia F, Silvia S. Variants of uncertain significance