www.sjfm.ir

مجله پزشکی قانونی ایران

مرکز تحقیقات پزشکی قانونی

دوره ۳۱، شماره ۱، بهار ۱۴۰۴، صفحات ۶۶ تا ۶۸

نامه سردبیر

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

امید ایروانی[1*] MD، PhD، رضا رئوفیان[1] MD، PhD

[1] مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران

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

تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۳/۰۹/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۶ انتشار برخط: ۱۴۰۴/۰۲/۰۳

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 درصورت 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 مسجّل می‌شود. با انجام آزمایشات ژنتیک نظیر کاریوتایپ، FISH، MLPA، QF-PCR 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 قبلا 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 برساختار و عملکرد ژن در بافت هدف، واریانت‌ها به ۵ دسته خوش‌خیم (Benign)، محتملاً خوش‌خیم (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 درمورد واریانت‌ها توسط دستورالعمل ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) انجام می‌شود. در این فرآیند واریانت‌های بیماری‌زا و احتمالاً بیماری‌زا درصورت تطبیق 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 لحاظ‌تظاهرات 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 فروانی واریانت در جمعیت

Copyright © 2025 The Author(s); Published by Legal Medicine Research Center. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-09-05]

۲) کمبود شـواهد عملکردی و ۳) ارزیابی ناکافی عواقب جهش توسـط محققان بالینی [۲]. از آنجـا که این تغییرات قبلاً مورد ارزیابـی بالینی قرار نگرفتـه، بیماری‌زایی آنها به‌طور معمول در هالـه‌ای از ابهام قرار دارد. درواقع بـرای تعیین اینکه آیا چنین واریانتی مسـبب یک بیماری خاص اسـت یا خیر، به شـواهد بیشتری نیاز است. در این شـرایط پیشنهاد می‌شود درصورتی که واریانت نادر بوده (<۰/۰۱)، موقعیت جهش در جایگاه مهمی از پروتئیـن ازنظر عملکرد یا ناحیه حفاظت شـده (Functional or Conserved Domain) قرار داشـته باشد، جهش باعث تغییر اسیدآمینه در توالی پروتئین شود، تغییر اسیدآمینه برای عملکرد پروتئین آسیب‌رسـان 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 داشـته و در افراد سـالم خانواده نیز مشاهده نشـده، این واریانت می‌تواند به عنوان یـک کاندیدا برای ایجاد بیمـاری و درصورت اقناع مقام محترم قضایی برای صدور مجوز سـقط قانونـی 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 شـد. ایـن موضوع درمـورد واریانت‌های اتوزومی بـا الگـوی تـوارث غالـب (Autosomal dominant inheritance) با اهمیت نامشـخص ساده‌تر به‌نظر می‌رسـد، زیرا وجود چنین تغییراتـی در هر یک از افراد به ظاهر سـالم خانـواده تا حدود زیادی بیماری‌زا بودن جهـش را رد می‌کند. برعکس اگر محرز شـود که تغییر ژنتیکی یافت شـده نوپدید بوده و از والدین به ارث نرسـیده، با در نظر گرفتن فاکتورهایـی مانند فراوانی این جهش در پایگاه‌هـای داده ژنومی جمعیت‌های سـالم، بیمار و طیـف علائم بالینی این اطلاعات می‌تواند برای تفسـیر واریانت به «احتمالاً بیماریزا» کافی باشـد. درمورد واریانت‌های با توارث اتوزومی مغلـوب (Autosomal recessive inheritance) درصورتی واریانت برای صدور مجوز سقط قانونی لحاظ می‌شود که والدین با هم خویشاوند باشـند 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 کـرده و در هیچ‌یک از افراد سـالم خانواده به حالت هموزیگوت مشاهده نشود.

واریانـت بـا اهمیت نامشـخص (VUS) بالقـوه یک نتیجه چالش‌برانگیز برای پزشـک و آزمایشگاه بوده و تفسیر آن از نظر بیماری‌زایی دشـوار است. ژنوم انسـان حاوی هزاران واریانت با اهمیت بالینی نامشـخص اسـت. گزارش این تغییرات به دلیل ارتباط احتمالی با فنوتیپ بیمار می‌تواند باعث سردرگمی شود. مشـاوره با متخصص ژنتیک پزشـکی برای تریاژ این واریانت‌ها نقش مهمی ایفا می‌کند، زیرا می‌بایست درخصوص ارتباط علیت بیـن ژنوتیپ و فنوتیپ اختلال اظهارنظر شـود. در مواردی که بیماری‌زایی واریانت برای متخصص ژنتیک پزشکی محقق نشود، می‌توان پس از گذشـت مدت زمانی (حداقل ۱۲-۶ ماه) نسبت به آنالیز مجدد داده بر اسـاس اطلاعات به‌روزرسانی شده اقدام کـرد [۴]، زیرا در برخی موارد ممکن اسـت با گذشـت زمان و انجام تحقیقـات تکمیلی، وضعیت بیماری‌زایی واریانت‌هایی که در گذشـته قابل تعیین نبود، مشخص شود. در بررسی وسیعی که بـر روی داده‌های WES صورت گرفته، پس از گذشـت ۲۰ ماه و آنالیز مجدد داده‌ها، تنها ۲۰ درصد این واریانت‌ها در گروه بیماری‌زا و احتمالاً بیماری‌زا دسـته‌بندی شـده‌اند [۵]. در این موارد، با توجه به احراز بیماری‌زایی واریانت ژنی، توصیه به انجام آزمایش تشـخیص پیش از تولد و اظهارنظـر در بارداری بعدی امکان‌پذیر خواهد شد.

در مجموع، تفسـیر یک واریانت با اهمیت بالینی نامشخص در زمینه سـقط جنین قانونی موضوعی پیچیده است که شامل ملاحظات اخلاقی، حرفه‌ای، پزشـکی و قانونی است. واریانت با اهمیت بالینی نامشخص یک تغییر ژنتیکی است که ارتباط آن با خطر بروز بیماری هنوز مشـخص نیست. ارزش این واریانت‌ها همیشه یکسان نیست و نباید به تنهایی برای تصمیم‌گیری‌های مهم پزشـکی اسـتفاده شـود، مگر آنکه ارزیابی‌های لازم برای شناسـایی اهمیت بالینی آنها توسط متخصص ژنتیک پزشکی انجام شـود. این بدین‌معناسـت که اگر ظن ارتباط بین واریانت یافـت شـده و بیماری ژنتیکی قوی باشـد، واریانـت با اهمیت نامشـخص به عنوان «گرم» (Hot) طبقه‌بندی می‌شـود. در این خصوص توصیه می‌شود نتایج آزمایش ژنتیک و مشاهدات بالینی در بیمار و خانواده‌اش ارزیابی شـود تا ارزش واریانت مشـخص

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-09-05]

شود. در نهایت، در صورتی که ارتباط بین واریانت ژنتیکی یافت شده و تابلوی بالینی بیماری قوی‌تر شود، می‌توان واریانت مذکور را در گروه بیماری‌زا یا احتمالاً بیماری‌زا طبقه‌بندی کرد.

تأییدیه اخلاقی: مطالعه حاضر توسط مرکز تحقیقات پزشکی قانونی مورد تأیید قرار گرفت.
تعارض منافع: هر دو نویسنده این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافعی را بیان نمی‌کنند.
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.
2. Giulia F, Silvia S. Variants of uncertain significance 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.
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.
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.
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.

[Downloaded from sjfm.ir on 2026-09-05]