خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۹ شماره ۱ بهار ۹۱ (۷-۱)

مقاله پژوهشی

شیوع پلی‌مورفیسم RsaI ژن *vWF* در بیماران مبتلا به بیماری فون ویلبراند در ایران

شیرین شهبازی[۱]، سارا علوی[۲]، رضا مهدیان[۳]

چکیده

سابقه و هدف

بیماری فون ویلبراند، شایع‌ترین اختلال ارثی انعقادی در انسان می‌باشد که از نقایص کمی یا کیفی فاکتور فون‌ویلبراند ناشی می‌شود. عوامل مختلف ژنتیکی می‌توانند در سطح پلاسمایی این پروتئین در بیماران یا افراد سالم، تغییراتی ایجاد کنند. در مطالعه حاضر پلی‌مورفیسم RsaI ژن کد کننده فاکتور فون‌ویلبراند(*vWF*)، که یکی از عوامل احتمالی ایجاد تغییر در سطح پلاسمایی این فاکتور می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۹، شیوع پلی‌مورفیسم RsaI ژن *vWF* در ۱۹ بیمار فون‌ویلبراند و ۵۰ فرد سالم ایرانی مورد بررسی قرار گرفت. قطعه حاوی این پلی‌مورفیسم به کمک آغازگرهای اختصاصی تکثیر شد. ارزیابی RFLP انجام شده بر روی ژل آگارز، فنوتیپ‌های هموزیگوت AA ، GG و فنوتیپ هتروزیگوت AG را در بیماران و گروه کنترل آشکار نمود.

یافته‌ها

پلی‌مورفیسم RsaI که عامل بروز آلل G در جمعیت می‌باشد، با توزیع ۲۹٪ در مقابل ۷۱٪ آلل A در مجموع ۱۰۰ آلل جمعیت ایرانی مشاهده شد. این نسبت در میان بیماران فون‌ویلبراند به ترتیب ۲۳/۶٪ به ۷۶/۳٪ برای آلل‌های G و A بود. میزان شیوع هموزیگوت GG در بیماران بیشتر از افراد سالم بود(۸٪ در افراد سالم در مقابل ۲۱٪ در بیماران).

نتیجه گیری

فراوانی آلل G از پلی‌مورفیسم RsaI در جمعیت سالم ایرانی، با توزیع جغرافیایی پیش‌بینی شده آن مطابقت داشت. نتایج این مطالعه مشخص کرد که ژنوتیپ هموزیگوت GG در افراد سالم جمعیت نیز دیده می‌شود.

کلمات کلیدی: فاکتور فون‌ویلبراند، بیماری فون ویلبراند، پلی‌مورفیسم(ژنتیک)

تاریخ دریافت : ۹۰/۳/۲۸
تاریخ پذیرش : ۹۰/۷/۱۳

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD ژنتیک ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۱۵
۲ـ کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی ـ مؤسسه آموزش عالی خاتم
۳ـ PhD بیوتکنولوژی پزشکی ـ استادیار مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی انستیتو پاستور ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

مقدمه

بیماری‌های انعقادی، مجموعه اختلالاتی هستند که در روند لخته شدن خون ایجاد شده و بیماران را با طیف وسیعی از مشکلات و محدودیت‌ها مواجه می‌نمایند.

این بیماری‌ها می‌توانند به صورت اکتسابی یا ارثی تظاهر یابند. بیماری فون‌ویلبراند، شایع‌ترین بیماری ارثی انعقادی به شمار می‌آید(۱). این بیماری به علت کمبود و یا نقص عملکردی فاکتور فون‌ویلبراند ایجاد شده و بر اساس کمی یا کیفی بودن نقص، به ۳ تیپ مختلف تقسیم می‌شود. نوع ۱ و۳ در پی نقایص کمی و نوع ۲ به دنبال نقایص کیفی این فاکتور ایجاد می‌شود. اگر چه نوع ۱ این بیماری، ۷۰ تا ۸۰ درصد موارد را شامل می‌شود اما از نظر وخامت بیماری جزو موارد خفیف تا متوسط به حساب می‌آید. این در حالی است که نوع ۳ که به صورت اتوزومال مغلوب به ارث می‌رسد، دارای شدیدترین تظاهرات بالینی است و نیاز به درمان جدی، امری ضروری در مدیریت این بیماری محسوب می‌شود. نوع ۲ هم دارای درجات مختلفی از خونریزی‌های جلدی - مخاطی است که در پی نقص عملکردی فاکتور فون‌ویلبراند ایجاد می‌شود(۴-۲).

بیماری فون‌ویلبراند، دارای شیوع جهانی برابر ۱-۰/۱ درصد می‌باشد(۶، ۵).

ژن فاکتور فون‌ویلبراند(*vWF*)، بر روی کروموزوم p ۱۲ قرار داشته و حدود kb ۱۷۸ گسترش دارد(۷). دارای kb cDNA ۸/۷ می‌باشد که از مجموع ۵۲ اگزون ساخته شده است. جهش‌ها در تیپ‌های ۱ و ۳ در تمام ژن پراکنده هستند اما در تیپ ۲ بسته به انواع این تیپ و ناحیه عملکردی ناقص در آن، در نواحی خاصی از ژن تمرکز بالاتری دارند(۱۰-۸).

اگر چه عوامل مختلفی خارج از ژن *vWF* مانند گروه خونی در تعیین میزان بیوسنتز، ترشح و پاکسازی آن از خون که در مجموع سطح پلاسمایی و نیمه عمر فاکتور را تعیین می‌کنند، مطرح گردیده است، اما توجه به عوامل داخل ژنی نیز رو به افزایش می باشد(۱۱). به عنوان مثال؛ جهش شایع تیپ ۱ بیماری R1205H با نفوذ ۱۰۰٪ ، به عنوان عامل تسریع‌کننده پاکسازی فاکتور فون‌ویلبراند از خون شناخته شده است(۹).

فاکتور فون‌ویلبراند که در مقادیر طبیعی باعث انعقاد خون و جلوگیری از خونریزی می‌شود، در مقادیر بالاتر از طبیعی موجب ایجاد خود به خودی و نابه‌جای لخته یا ترومبوز می‌گردد. از این رو تنظیم میزان طبیعی این فاکتور، از اهمیت خاصی برخوردار است. این وضعیتی است که از این فاکتور به عنوان شمشیر دو لبه یاد می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های متعددی از ژن *vWF* با کاهش یا افزایش سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند مرتبط دانسته شده‌اند. RsaI که با تغییر اسید آمینه نیز همراه است، یکی از آن‌ها می‌باشد. از آن جا که این پلی‌مورفیسم با افزایش سطح پلاسمایی فاکتور مرتبط دانسته شده است، نه تنها در بیماران با عارضه ترومبوز بلکه در بیماران فون‌ویلبراند نیز مورد توجه و بررسی بوده است. در بیماران مبتلا به عارضه‌های قلبی و سکته، ارتباطی بین این پلی‌مورفیسم و وخامت بیماری گزارش شده است(۱۳، ۱۲). هدف از مطالعه حاضر، بررسی شیوع این پلی‌مورفیسم در جمعیت بیماران ایرانی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

تحقیق حاضر از نوع توصیفی بود که در سال ۱۳۸۹ در میان بیماران فون‌ویلبراند و جمعیت نرمال انجام شد. ۱۹ بیمار و ۵۰ کنترل در مطالعه وارد شدند. از ۱۹ بیمار، ۱۷ بیمار تیپ ۳ و ۲ بیمار تیپ ۲ بودند.

در میان آنان نسبت تقریباً مساوی از هر دو جنس مشاهده شد. تمامی ۱۷ بیمار نوع ۳، دارای *vWF*:Ag و FVIII:C زیر ۵٪ بودند. ۲ بیمار تیپ ۲ به ترتیب دارای *vWF*:Ag ۸٪ و ۵۹٪ و FVIII:C ۱۵٪ و ۳۸٪ بودند. به کمک بیماران، در مورد شدت وخامت بیماری پرسشنامه‌ای تکمیل گردید و با نمراتی، درجات خونریزی آن‌ها مشخص شد. از افراد سالم نیز به همین ترتیب مصاحبه‌ای به عمل آمد تا سابقه بیماری‌های ترومبوتیک یا نقص انعقادی در آن‌ها روشن شود.

افراد سالم از گروه‌های قومیتی مختلف ایران و به نسبت تقریباً یکسان از هر دو جنس، انتخاب شدند. از آن جا که مطالعه مشابهی در جمعیت ایرانی انجام نشده بود، در ابتدا

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

نمونه‌گیری از افراد سالم که سابقه بیماری انعقادی یا ترومبوتیک نداشتند صورت گرفت و چون پلی‌مورفیسم اتوزومال می‌باشد، انتظار این بود که در ۱۰۰ آلل مورد مطالعه، نسبت شیوع دو پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی محاسبه گردد.

پس از اخذ رضایت کتبی، از هر فرد ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری شد و استخراج DNA به روش Salting out صورت پذیرفت. از آن جا که پلی‌مورفیسم RsaI در نواحی کدکننده قرار دارد، آغازگرهای اختصاصی بر روی اگزون مربوطه طراحی گردید(جدول ۱) .

جدول ۱: توالی آغازگر اختصاصی پلی مورفیسم RsaI

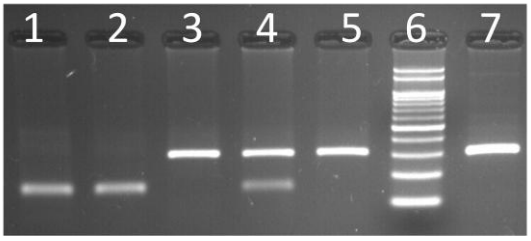
آغازگر	سکانس
FRsaI	AAAGGACAGTGTGGAAGGTAG
RRsaI	ACTCATCCCTGCCTACAAGA

واکنش PCR با مقادیر زیر در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر صورت پذیرفت: 2X PCR master mix (ژنت‌بیو) که حاوی حجم نهایی ۱/۵ میلی‌مولار $MgCl_2$ ، ۰/۲ میلی‌مولار dNTPs و ۱ واحد آنزیم Taq polymerase می‌باشد، آغازگرهای جلوبرنده و معکوس هر کدام در حجم نهایی ۰/۲ میلی‌مولار و ۵ نانوگرم در میکرولیتر از DNA الگو.

در طی ۳۰ سیکل، PCR با برنامه ۹۵ درجه ۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه ۳۰ ثانیه به دنبال یک مرحله دناتوراسیون اولیه، ۹۵ درجه ۵ دقیقه قبل از شروع سیکل‌ها و یک اکستنشن نهایی ۷۲ درجه ۵ دقیقه بعد از شروع سیکل‌ها انجام گرفت.

محصول PCR بعد از ارزیابی بر روی ژل آگارز ۲٪ با مشخص شدن باندهای ۲۹۲ bp جهت مراحل RFLP در نظر گرفته شد.

در یک واکنش با حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر، RFLP صورت پذیرفت. در این واکنش از ۱ واحد آنزیم RsaI (ویوانتیس)، بافر 2X آنزیم مذکور، به همراه ۷ میکرولیتر محصول PCR استفاده شد.



شکل ۱: نتایج RFLP بر روی ژل آگارز ۲٪ . ستون‌های ۱ و ۲ ژنوتیپ AA ، ستون‌های ۳ و ۵ ژنوتیپ GG ، ستون ۴ ژنوتیپ هتروزیگوت AG را نشان می‌دهند، ستون شماره ۶ DNA سایز مارکز از قطعات با اختلاف ۱۰۰ بازی و ستون شماره ۷ محصول PCR آنزیم نزده می‌باشد.

طبق دستور شرکت سازنده، واکنش حاضر به مدت ۲ تا ۲/۵ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و سپس بر روی ژل آگارز ۲٪ مورد ارزیابی قرار گرفت. انتظار می‌رفت ژنوتیپ AA یک باند ۱۵۰ bp، ژنوتیپ GG یک باند ۲۹۲ bp و ژنوتیپ AG دو باند ۱۵۰ bp و ۲۹۲ bp را نشان دهند(شکل ۱).

یافته‌ها

محصول PCR به صورت باندهای ۲۹۲ bp بر روی ژل آگارز قابل رؤیت بود که در تمام موارد بیماران و افراد کنترل به صورت تک باند ملاحظه گردید.

محصولات PCR در مرحله بعد تحت اثر آنزیم RsaI قرار گرفتند و نتایج RFLP بر روی ژل آگارز ۲٪ مشاهده شد. شکل ۱ نتایج را که در برگیرنده هر ۳ نوع ژنوتیپ احتمالی است نشان می‌دهد.

جدول ۲: فراوانی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی RsaI در جمعیت ایرانی

ژنوتیپ	فراوانی
آلل A	٪۷۱
آلل G	٪۲۹

پلی‌مورفیسم RsaI به صورت تغییر نوکلئوتیدی A→G در چند جمعیت با فراوانی‌های مختلف گزارش شده است

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

http://www. ragtimedesign.com/ vwf/ polymorphism/) polytableresults.php)(جدول ۲).

این نسبت در نمونه‌های بیماران فون‌ویلبراند با اندکی تغییر مشاهده شد(جدول ۳).

جدول ۳: فراوانی پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلتوتیدی RsaI در جمعیت بیماران فون‌ویلبراند ایرانی

ژنوتیپ	فراوانی
آلل A	٪۷۶/۳
آلل G	٪۲۳/۶

نکته حایز اهمیت این بود که اگر چه در مجموع آلل G در جمعیت سالم ایرانی شیوع بالاتری نشان داده است اما ژنوتیپ هموزیگوت این پلی‌مورفیسم به نسبت بیشتری در بیماران دیده شد(جدول ۴).

جدول ۴: فراوانی ژنوتیپ GG در بیماران و جمعیت سالم ایرانی

ژنوتیپ GG	فراوانی
بیماران فون ویلبراند	٪۲۱
افراد سالم	٪۸

با توجه به پرسشنامه پر شده توسط بیماران و امتیازدهی درجه وخامت و خونریزی آنان، مقایسه‌ای از این نظر صورت گرفت و مشاهده شد که ژنوتیپ GG در فنوتیپ بیماران اثر واضح و مشخصی ندارد. از آن جا که این بیماران عمدتاً مبتلا به تیپ ۳ بیماری هستند و در این تیپ سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند به صفر نزدیک است تغییرات پلی‌مورفیک در خود بیماران قابل ردیابی نیست و اثرات آن در بستگان حامل یا هتروزیگوت آن‌ها نقش اساسی و تاثیرگذار بازی می‌کند.

بحث

پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی، از عوامل شناخته شده تاثیرگذار بر فنوتیپ هستند. این تغییرات استعداد بروز صفات زیادی را کنترل کرده و تنظیم بیان ژن‌های متعددی را بر عهده دارند.

پلی‌مورفیسم RsaI در ژن *vWF* ، تغییر تک نوکلئوتیدی A2615→G می‌باشد که باعث تغییر کدون ترجمه شده می‌گردد و از آن جایی که در ناحیه کدکننده ژنی قرار دارد، تغییر اسیدآمینه را نیز به دنبال دارد که به صورت تغییر اسیدآمینه ترئونین به آلانین می‌باشد. از این رو می‌توان انتظار داشت که اثرات مهمی در بیان ژن و بیوسنتز پروتئین بازی کند.

میزان نسبت پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی بسیار متنوع است اما نسبت ۱٪ به ۹۹٪ ، حداقل میزان پذیرش یک تغییر به عنوان پلی‌مورفیسم می‌باشد.

مطالعه‌ها درخصوص پلی‌مورفیسم RsaI از جوامع گوناگون انتشار یافته است. برای اولین بار در سال ۱۹۹۰، این پلی‌مورفیسم در ۷ قومیت مختلف مورد بررسی قرار گرفت و درصدهای متفاوتی در این جمعیت‌ها گزارش شد(۱۴)(جدول ۵).

با توجه به گستردگی جغرافیایی، نتایج مطالعه حاضر با نتایج خلاصه شده در جدول ۵ تطابق داشته و نسبت‌های جمعیت ایرانی بین نسبت‌های اروپایی و آسیایی قرار می‌گیرد. مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۶ از جمعیت انگلیسی به چاپ رسید، نتایج قبلی را تکمیل و این نسبت را ٪۶۷ برای آلل A در مقابل ٪۳۳ برای آلل G گزارش نمود(۱۵). این نتایج نشان می‌دهد هر چه از آفریقا به سمت اروپا و سپس به شرق آسیا پیش رویم، فراوانی آلل G کاهش و آلل A افزایش می‌یابد.

مطالعه‌های گسترده‌ای در زمینه افزایش سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند و افزایش خطرات ترومبوز مانند حمله‌های قلبی، بیماری‌های کلیوی و دیابت صورت گرفته است و نتایج مهمی درخصوص نقش فاکتور فون‌ویلبراند با مولتی‌مرهای بلند مقاوم به پروتئازها یا افزایش سطح پلاسمایی فاکتور در پاتوژنز این بیماری‌ها شناسایی شده است(۱۶).

به دنبال این شواهد، عوامل افزایش‌دهنده فاکتور فون‌ویلبراند با تاکید بیشتری مورد بررسی قرار گرفتند که پلی‌مورفیسم‌های ژن *vWF* از آن دسته بودند. در این میان پلی‌مورفیسم RsaI در مطالعه‌های معدودی مورد بررسی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

قرار گرفت. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ بر روی بیماران دیابت نوع ۱ انجام پذیرفت، بین پلی‌مورفیسم RsaI و افزایش سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند ارتباط معناداری دیده شد(۱۲).

جدول ۵: تنوع فراوانی آللی در پلی‌مورفیسم RsaI در جمعیت کشورهای مختلف دنیا

گروه‌های قومیتی	فراوانی ژنوتیپ آلل A	فراوانی ژنوتیپ آلل G
سفیدان شمال آمریکا	٪۶۵	٪۳۵
سیاهان شمال آمریکا	٪۴۶	٪۵۴
اسپانیایی	٪۵۶	٪۴۴
هندی	٪۸۰	٪۲۰
مالزیایی	٪۸۶	٪۱۴
چینی	٪۹۴	٪۶
سوئدی	٪۵۶	٪۴۴

در مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ که مجدداً در جهت ارتباط‌یابی بین سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند و بیماری دیابت البته از نوع ۲ صورت پذیرفت، ارتباط بین پلی‌مورفیسم RsaI و افزایش سطح پلاسمایی فاکتور فون‌ویلبراند بار دیگر تایید گردید(۱۷).

هر دو مطالعه نشان دادند که ژنوتیپ هموزیگوت GG با افزایش بیشتر سطح پلاسمایی فاکتور در مقایسه با ژنوتیپ‌های AG و AA همراه بوده است.

اگر چه مطالعه حاضر به عنوان شروعی برای شناسایی پلی‌مورفیسم RsaI به نتایج خوبی دست یافت، اما شناسایی بیشتر اثرات این پلی‌مورفیسم با بررسی‌های جامع‌تر در حجم نمونه بالاتر، ضروری به نظر می‌رسد. این بررسی‌ها می‌تواند در برگیرنده جنبه‌های مختلف ترومبوز در بیماری‌های گوناگون باشد.

از نگاه دیگر بررسی این پلی‌مورفیسم در بیماران فون‌ویلبراند هم از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ به چاپ رسید، محققان ژنوتیپ GG این پلی‌مورفیسم را تنها در بیماران تیپ ۳ و ۱ فون‌ویلبراند مشاهده کرده بودند و موفق به ردیابی این ژنوتیپ در بیماران تیپ ۲ و افراد سالم نشده بودند(۱۳).

این در حالی است که در مطالعه حاضر ژنوتیپ GG پلی‌مورفیسم RsaI هم در جمعیت بیماران و هم در افراد سالم مشاهده شد، اگر چه نسبت توزیع در بیماران تیپ ۳ بیشتر از افراد سالم بود. از آن جا که افراد هتروزیگوت تیپ ۳ (حامل‌های) بیماری هم علایم خونریزی‌های جلدی مخاطی را گاهاً از خود بروز می‌دهند، می‌توان انتظار داشت که این پلی‌مورفیسم بتواند در بالا بردن سطح فاکتور فون‌ویلبراند در این افراد و بهبودی آنان کمک نماید.

نتیجه‌گیری

اگر چه مطالعه حاضر به عنوان شروعی برای شناسایی پلی‌مورفیسم RsaI به نتایج خوبی دست یافت، اما شناسایی بیشتر اثرات این پلی‌مورفیسم با بررسی‌های جامع‌تر در حجم نمونه بالاتر، ضروری به نظر می‌رسد. این بررسی‌ها می‌تواند در برگیرنده جنبه‌های مختلف ترومبوز در بیماری‌های گوناگون باشد.

از نگاه دیگر، بررسی این پلی‌مورفیسم در بیماران فون‌ویلبراند هم از اهمیت خاصی برخوردار است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ به چاپ رسید، محققان ژنوتیپ GG این پلی‌مورفیسم را تنها در بیماران تیپ ۳ و ۱ فون‌ویلبراند مشاهده کرده بودند و موفق به ردیابی این ژنوتیپ در بیماران تیپ ۲ و افراد سالم نشده بودند(۱۳).

این در حالی است که در مطالعه حاضر ژنوتیپ GG پلی‌مورفیسم RsaI هم در جمعیت بیماران و هم در افراد سالم مشاهده شد، اگر چه نسبت توزیع در بیماران تیپ ۳ بیشتر از افراد سالم بود. از آن جا که افراد هتروزیگوت تیپ ۳(حامل‌های) بیماری نیز علایم خونریزی‌های جلدی مخاطی را گاهاً از خود بروز می‌دهند، می‌توان انتظار داشت که این پلی‌مورفیسم بتواند در بالابردن سطح فاکتور فون‌ویلبراند در این افراد و بهبودی آنان کمک نماید.

تشکر و قدردانی

از بیمارانی که صبورانه در این مطالعه شرکت نمودند تشکر می‌نماییم و امیدواریم توانسته باشیم در جهت ارتقای

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

سلامتشان گامی برداریم. تحقیق حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس به انجام رسیده که بدین‌وسیله از دکتر یعقوب فتح‌اللهی قدردانی به عمل می‌آید.

References :

1- Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor. Annu Rev Biochem 1998; 67: 395-424.
2- Wagner DD, Fay PJ, Sporn LA, Sinha S, Lawrence SO, Marder VJ. Divergent fates of von Willebrand factor and its propolypeptide (von Willebrand antigen II) after secretion from endothelial cells. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84 (7): 1955-9.
3- Ruggeri ZM. Structure of von Willebrand factor and its function in platelet adhesion and thrombus formation. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 14(2): 257-79.
4- van Schooten CJ, Shahbazi S, Groot E, Oortwijn BD, van den Berg HM, Denis CV, *et al*. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII *in vivo*. Blood 2008; 112 (5): 1704-12.
5- Rodeghiero F, Castaman G, Dini E. Epidemiological investigation of the prevalence of von Willebrand's disease. Blood 1987; 69(2): 454-9.
6- Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, Giroux DS, Shults J, Abshire TC. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. J Pediatr 1993; 123(6): 893-8.
7- Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Worrall NK, Shelton-Inloes BB, Sorace JM, *et al*. Structure of the gene for human von Willebrand factor. J Biol Chem 1989; 264(33): 19514-27.
8- Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. For the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 1994; 71(4): 520-5.
9- Goodeve A, Eikenboom J, Castaman G, Rodeghiero F, Federici AB, Batlle J, et al. Phenotype and genotype of a cohort of families historically diagnosed with type 1 von Willebrand disease in the European study, Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of Type 1 von Willebrand Disease (MCMDM-1VWD). Blood 2007; 109(1): 112-21.
10- Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, Favaloro EJ, Hill FG, Holmberg L, *et al*. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4(10): 2103-14.
11- Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987; 69(6): 1691-5.
12- Lacquemant C, Gaucher C, Delorme C, Chatellier G, Gallois Y, Rodier M, *et al*. Association between high von willebrand factor levels and the Thr789Ala *vWF* gene polymorphism but not with nephropathy in type I diabetes. The GENEDIAB Study Group and the DESIR Study Group. Kidney Int 2000; 57(4): 1437-43.
13- Ahmad F, Kannan M, Biswas A, Saxena R. Impact of 789Ala/Ala genotype on quantitative type of von Willebrand disease. Ann Hematol 2009; 88(5): 479-83.
14- Kunkel GR, Graham JB, Fowlkes DM, Lord ST. RsaI polymorphism in von Willebrand factor (vWF) at codon 789. Nucleic Acids Res 1990; 18(16): 4961.
15- Cumming A, Grundy P, Keeney S, Lester W, Enayat S, Guilliatt A, *et al*. An investigation of the von Willebrand factor genotype in UK patients diagnosed to have type 1 von Willebrand disease. Thromb Haemost 2006; 96(5): 630-41.
16- Mahdian R, Rayes J, Girma JP, Houllier A, Obert B, Meyer D, *et al*. Comparison of FRETS-VWF73 to full-length VWF as a substrate for ADAMTS13 activity measurement in human plasma samples. Thromb Haemost 2006; 95(6): 1049-51.
17- Klemm T, Mehnert AK, Siegemund A, Wiesner TD, Gelbrich G, Bluher M, *et al*. Impact of the Thr789Ala variant of the von Willebrand factor levels, on ristocetin co-factor and collagen binding capacity and its association with coronary heart disease in patients with diabetes mellitus type 2. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113(10): 568-72.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 9(1): 1-7

Original Article

Frequency analysis of *vWF* gene RsaI polymorphism in Iranian von Willebrand patients

Shahbazi Sh.[1], Alavi S.[2], Mahdian R.[3]

[1]Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[2]Khatam Institute of Higher Education, Tehran, Iran
[3]Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Von Willebrand Disease (*vWD*) is the most common inherited coagulation disorder in human beings. Quantitative and qualitative deficiencies of von Willebrand Factor (*vWF*) are the main causes of the disease. Various genetic factors can influence the plasma level of this protein in either the *vWD* patients or healthy people. In the present study, the RsaI polymorphism of the *vWF* gene coding region was analyzed. This polymorphism may be associated with the plasma level variations of the *vWF*.

Materials and Methods

In this descriptive study, the allele frequency of *vWF* RsaI polymorphism was assessed in 19 *vWD* patients and 50 controls through 2010. A fragment containing the RsaI polymorphism was amplified by using specific primers. Then, each PCR product was subjected to RFLP analysis using RsaI restriction enzyme digestion. The genotype of each sample was indicated as either homozygot (AA, GG) or heterozygote (AG).

Results

The frequency of RsaI polymorphism "G" allele was 29% compared to the frequency of 71% for the allele "A" among 100 alleles of Iranian population. These frequencies were 23.6% and 76.3% for the "G" and "A" alleles, respectively, in *vWD* patients. On the other hand, "GG" homozygot genotype was more frequent among *vWD* patients compared to the healthy individuals (21% in *vWD* patients Vs 8% in healthy individuals).

Conclusions

The frequency of RsaI "G" allele in healthy Iranian population was in agreement with its predicted geographical distribution. Our results revealed that the homozygot GG genotype is detectable even in healthy individuals.

Key words: von Willebrand Factor**,** von Willebrand Diseases, Polymorphism (Genetics*)*

Received: 18 Jun 2011
Accepted: 5 Oct 2011

Correspondence: Shahbazi Sh., PhD of Genetics. Assistant Professor of Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University.
P.O.Box: 14115-331,Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82884556; Fax: (+9821) 82884555
E-mail: *sh.shahbazi@modares.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-07-04]