خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۲ شماره ۱ بهار ۹۴ (۳۸-۳۲)

مقاله پژوهشی

تنوع آللی واریانت R2185Q اگزون ۳۷ ژن *vWF* در افراد ایرانی

شیرین شهبازی[۱]، هوشنگ بهاری تاشه کبود[۲]

چکیده

سابقه و هدف

بیماری فون‌ویلبراند(vWD) یک اختلال خونریزی‌دهنده اتوزومی است که به واسطه نقص و نارسایی در فاکتور *vWF* ایجاد می‌شود. با توجه به مطالعه‌هایی که در سال ۲۰۰۷ در یک جمعیت کانادایی صورت گرفت، از تغییر R2185Q به عنوان جهش یاد کرده و آن را عاملی برای بیماری vWD نوع ۱ در نظر می‌گیرند. تحقیقات اخیر نشان داد که جهش R2185Q و تغییرات دیگری که آن‌ها را عامل بیماری vWD می‌دانستند؛ با درصد مشخصی در افراد سالم هم دیده می‌شود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، ۲۹۷ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. سابقه خونریزی یا علایم مرتبط با آن توسط پرسشنامه‌های استانداردسازی شده، ارزیابی گردید. DNA ژنومی با روش Salting out استخراج گردید و با روش PCR-RFLP ژنوتایپ شد. نتایج با تعیین توالی نمونه‌ها تایید گردید.

یافته‌ها

مطالعه بر روی نمونه افراد سالم ایرانی از هر دو جنس و از همه قومیت‌ها صورت گرفت که در بین کل آن‌ها دو فرد سالم بدون سابقه بیماری خونریزی‌دهنده، هتروزیگوت واریانت R2185Q شناسایی شدند. این نتایج نشان داد فراوانی این آلل در مطالعه ما ۰/۳۳٪ است. این میزان از ۱٪ کمتر بوده و با توجه به تعریف پلی‌مورفیسم، نمی‌توان آن را پلی‌مورفیسم جمعیت ایرانی نامید.

نتیجه گیری

ژن *vWF* واجد جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های متعددی است که ویژگی جمعیتی دارند. برای دسترسی به الگوی جهش‌های ایرانی، لازم است مطالعه‌های متنوعی بر روی جمعیت افراد سالم صورت پذیرد تا ویژگی‌های پراکندگی تغییرات ژنی را آشکار سازد.

کلمات کلیدی: اگزون‌ها، بیماری فون‌ویلبراند، فراوانی آلل

تاریخ دریافت : ۹۳/ ۶/۸
تاریخ پذیرش : ۹۳/۸/۲۱

۱- مؤلف مسؤول: PhD ژنتیک ـ استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۳۳۱-۱۴۱۱۵
۲- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی مولکولی ـ واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

مقدمه

فاکتور فون‌ویلبراند(*vWF*) در سلول‌های اندوتلیال و مگاکاریوسیت‌ها ساخته می‌شود. ژن *vWF* بر روی کروموزوم 12p13.2 قرار گرفته است و متشکل از ۵۲ اگزون می‌باشد(۱). محصول اولیه ژن *vWF* ، یک پروتئین ۲۸۱۳ آمینواسیدی است که نهایتاً به یک پپتید نشانه ۲۲ اسید آمینه‌ای، یک پروپپتید بزرگ ۷۴۱ اسید آمینه‌ای و یک مولکول *vWF* بالغ ۲۰۵۰ اسید آمینه‌ای تقسیم می‌شود. طی یک مسیر دائمی و تنظیم شده، *vWF* از سلول ترشح می‌شود. مابقی آن به منظور ترشح سریع در اندامک‌های خاصی به نام اجسام ویبل- پالاده(Weible-palade bodies) که مختص سلول‌های اندوتلیال می‌باشند، ذخیره می‌شود(۳، ۲).

vWF دارای دو نقش عمده در هموستاز است. نخست در چسبندگی پلاکت‌ها به دیواره رگ‌ها و میانکنش پلاکت - پلاکت ضروری است. دوم یک ناقل اختصاصی فاکتور VIII در پلاسما است. *vWF*، فاکتور VIII را از تجزیه‌های پروتئولیتیک حفاظت می‌کند و در نتیجه نیمه عمر آن را در جریان خون افزایش می‌دهد و به طور کارآمد و مؤثر، موقعیت آن را در جایگاه‌های آسیب عروقی تثبیت می‌کند. هر مونومر *vWF* یک دومین اتصالی دارد که در ۲۷۲ اسید آمینه اول زیر واحد بالغ قرار داشته و می‌تواند به یک مولکول FVIII متصل شود، گرچه تنها ۲٪-۱٪ مونومرهای در دسترس به وسیله FVIII اشغال می‌شوند(۴).

بیماری فون‌ویلبراند(vWD)، یک اختلال خونریزی دهنده اتوزومی است که به واسطه نقص و نارسایی در فاکتور *vWF* ایجاد می‌شود. vWD شیوعی برابر با حدود یک درصد در کل جمعیت دارد. تظاهرات و نشانه‌های خونریزی متفاوتند اگر چه خونریزی‌های جلدی مخاطی در همه موارد vWD به طور تیپیک شایع است. مواردی که نقص نسبی کمی در *vWF* دارند، نوع ۱ vWD را ایجاد می‌کنند که با تظاهرات خونریزی‌دهنده متنوعی روبرو هستند. در حالی که نقصان‌های کیفی در ساختار *vWF* ، نوع ۲ vWD را باعث می‌شود. نوع ۳ vWD کمیاب‌تر است و بیماران مبتلا، خونریزی‌های شدید تا متوسط دارند و این امر به دلیل عدم حضور *vWF* به واسطه الگوی مغلوب وراثتی است(۶، ۵). تشخیص vWD، به خصوص نوع ۱ به سختی انجام می‌گیرد زیرا فنوتیپ‌های آزمایشگاهی بسیار هتروژنوس هستند و هم چنین فاکتورهایی که خارج از ژن *vWF* هستند مثل گروه‌های خونی، سطح *vWF* را تحت تاثیر قرار می‌دهند. مجموعه‌ای از آزمایش‌ها برای تشخیص نوع vWD و تعیین درمان مناسب مورد استفاده قرار می‌گیرد. نوع ۱ این بیماری حدود ۷۰٪ همه انواع vWD را در بر می‌گیرد و به طور معمول در قالب خونریزی‌های مخاطی ملایم بروز می‌کند. گر چه در این نوع vWD ، در زمانی که سطح *vWF* کمتر از ۱۵٪ باشد، علایم شدیدتر است. خونریزی بینی و کبودی نشانه‌های شایع در بچه‌های مبتلاست و منوراژی علامت شایع در زنان مبتلا در سنین باروری است(۷). در vWD نوع ۱ ، همه پارامترهای *vWF* کاهش یافته‌اند. مولتی‌مرهای *vWF* از شکل‌های آن در پلاسمای نرمال قابل تشخیص نیست. در اکثر افراد مبتلا به vWD نوع ۱ ، جهش‌های missense غالب هستند که ممکن است طی مکانیسم‌های مختلف، *vWF* را متأثر کنند(۸).

تعداد جهش‌ها در ارتباط با vWD بسیار زیاد بوده و تاثیر هر کدام از آن‌ها بر بیان ژن *vWF* و پروتئین *vWF* متفاوت می‌باشد؛ یکی از این تغییرات R2185Q است که در اگزون ۳۷ ژن مذکور قرار دارد و در اثر آن اسیدآمینه آرژنین تبدیل به گلوتامین می‌شود. با توجه به مطالعه‌هایی که در سال ۲۰۰۷ در یک جمعیت کانادایی صورت گرفت، از تغییر R2185Q به عنوان جهش یاد کرده و آن را عاملی برای بیماری vWD نوع ۱ در نظر می‌گیرند(۹). اخیراً مطالعه‌های بیشتری در این زمینه بر روی افراد سالم انجام گرفته است. این تحقیقات نشان داد که در بین افراد سالم تغییر یا جهش R2185Q و تغییرات دیگری که آن‌ها را پایه و اساسی برای بیماری vWD می‌دانستند؛ با درصد مشخصی دیده می‌شود که R2185Q به نسبت سایر تغییرات شایع‌تر است(۱۰).

در مطالعه‌های انجام گرفته، این تغییرات را در جمعیت‌های اروپایی، امریکایی، آسیای شرقی و آفریقایی بررسی کرده‌اند که بیشترین تفاوت در جمعیت آفریقایی دیده شده است. از خاورمیانه هیچ کشوری مورد مطالعه قرار نگرفته است(۱۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

شیوع بالای بیماری vWD یادآور این نکته خواهد بود که بیماران زیادی از انواع مختلف این بیماری، بدون تشخیص وجود دارند. برای تشخیص مولکولی این بیماری داشتن الگوی جهش‌های ایرانی از اهمیت بالایی برخوردار است. با روشن شدن نتایج جدید درخصوص پراکندگی جغرافیایی این جهش‌ها در جمعیت‌های مختلف، اهمیت بومی‌سازی الگوهای جهشی درخصوص این بیماری مورد تاکید قرار گرفته است. از آن جا که دو مطالعه قبلی در اقوام مختلف نتایج غیر مشابه‌ای نشان داده است بر آن شدیم تا این مطالعه را در جمعیت ایرانی نیز انجام دهیم(۱۱، ۱۰).

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت توصیفی برای شناسایی میزان شیوع آلل R2185Q در جمعیت ایرانی طراحی شد. از آن جا که مطالعه مشابهی در کشور و منطقه در دسترس نبود و محاسبه آماری حجم نمونه دقیق به نظر نمی‌آمد، مبنا، مطالعه‌های منتشر شده قبلی که بین ۱۵۰ تا ۳۰۰ نمونه بود قرار گرفت. پس از اخذ رضایت‌نامه، ۲۹۷ نمونه خون از افراد سالم بدون سابقه خونریزی از قومیت‌های مختلف ایرانی مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی ـ درمانی شهر تهران در لوله‌های استریل حاوی EDTA جمع‌آوری شد. پرسشنامه‌هایی جهت داشتن اطلاعات فردی و هم چنین آگاهی از عدم خونریزی‌های مشکوک به بیماری‌های انعقادی تدوین و تکمیل شد. استخراج DNA توسط روش Salting-out و بر اساس دستورالعمل مربوطه صورت گرفت. غلظت و کیفیت DNA استخراج شده توسط دستگاه نانودراپ و الکتروفورز آگارز مورد بررسی قرار گرفت. توالی ژن *vWF* روی کروموزوم ۱۲ به عنوان مرجع طراحی آغازگر قرار گرفت و با استفاده از نرم‌افزارهای Gene runner و Primer express طراحی آغازگرهای مستقیم و معکوس انجام شد. پس از انتخاب آغازگرها با توالی: مستقیم ′5-AGG TCC TCC TCT CAC TG-3′ و معکوس ′5-CCA GGT CAT ACG AAA TAC AGG G-3′ به منظور اطمینان از اختصاصی بودن آن‌ها در اتصال به ناحیه مکملی خود در ژن مربوطه، توالی آغازگرها با تمامی توالی ژنوم انسانی در پایگاه اطلاعاتی NCBI ، بلاست گردید و صحت انتخاب توالی آغازگرها تایید شد.

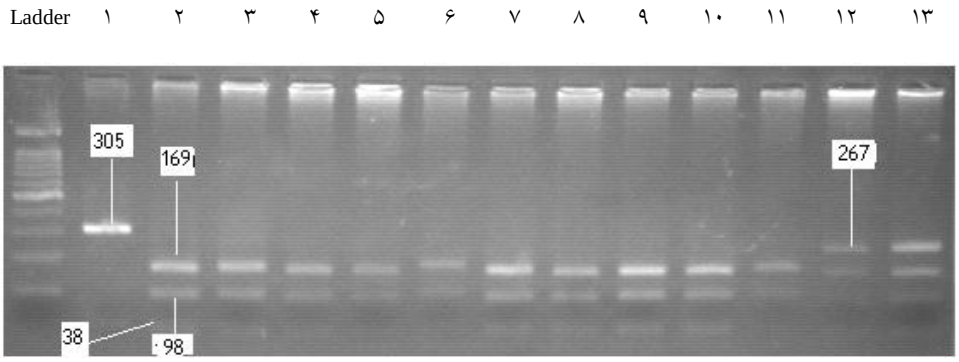
واکنش PCR با مقادیر زیر در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل: 2X PCR master mix (GenetBio) حاوی $MgCl_2$ با غلظت نهایی ۱/۵ میلی‌مولار، dNTPs با غلظت نهایی ۰/۲ میلی‌مولار و ۱ واحد آنزیم Taq polymerase ، آغازگرهای مستقیم و معکوس هر کدام با غلظت نهایی ۰/۴ میلی‌مولار و ۴۰ نانوگرم DNA الگو، صورت پذیرفت. برنامه PCR با واسرشته‌سازی اولیه ۵ دقیقه‌ای در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ سیکل با برنامه ۹۵ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، ۶۵ درجه سانتی‌گراد ۱ دقیقه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد ۳۰ ثانیه و در نهایت به مدت ۱۰ دقیقه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد در دستگاه PCR محصول شرکت ABI تنظیم گردید. سپس محصولات حاصل از PCR روی ژل آگارز ۱/۵٪ الکتروفورز شد.

در این مرحله، محصول PCR طبق دستورالعمل شرکت سازنده تحت تیمار با آنزیم محدود کننده(AvaII) Eco471 (Thermo Scientific) قرار گرفت و به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه و بعد از دو ساعت بر روی ژل ۲٪ بارگذاری شد. نتایج به دست آمده بر اساس اندازه Ladder تفسیر و در هر بار الکتروفورز یک نمونه UN DIGEST هم برای مقایسه در نظر گرفته شد. به منظور تایید تشخیص، تعدادی از نمونه‌ها به صورت تصادفی انتخاب و تعیین توالی گردیدند.

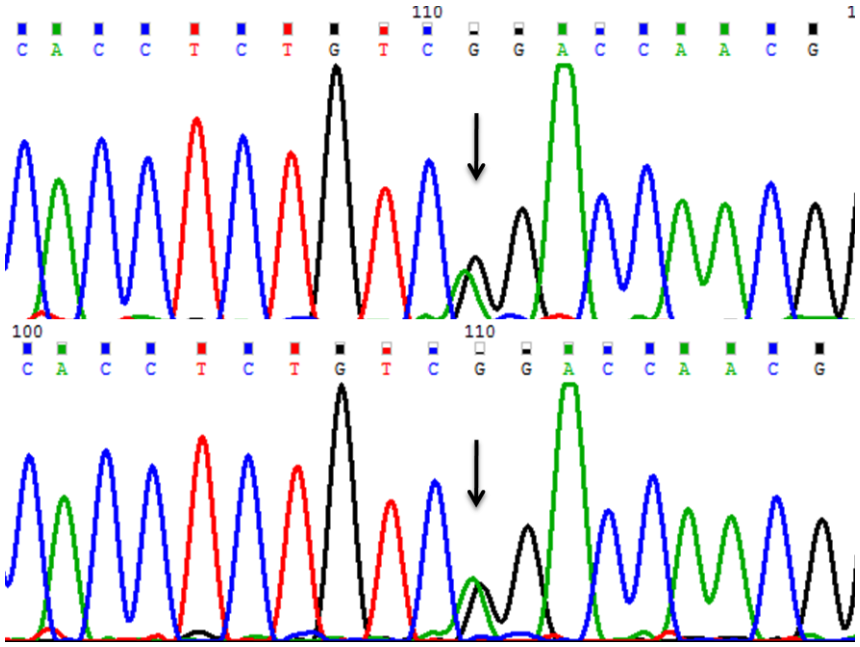
یافته‌ها

پس از استخراج DNA با استفاده از آغازگرهای مستقیم و معکوس اختصاصی، ناحیه ژنی مربوط به واریانت R2185Q ژن *vWF* توسط PCR تکثیر و سپس تحت هضم آنزیمی(RFLP) قرار گرفتند و نتایج بر روی ژل آگارز ۲٪ تفسیر گردید. در صورتی که فرد مورد نظر هموزیگوت آلل G بود؛ ۳ باند با اندازه‌های ۱۶۹ ، ۹۸ و ۳۸ bp دیده می‌شد ولی در صورتی که شخص هتروزیگوت آلل AG در آن ناحیه باشد، علاوه بر سه باند فوق‌الذکر، یک باند دیگر با سایز ۲۶۷ bp نیز بر روی ژل دیده می‌شود. تفکیک سایز باندها در شکل ۱ آورده شده است.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]



شکل ۱: در تصویر بالا چاهک شماره ۱ نمونه undigest ؛ چاهک‌های شماره ۲ تا ۱۱ نمونه‌های هموزیگوت آلل G و چاهک‌های شماره ۱۲ و ۱۳ نمونه‌های هتروزیگوت آلل AG می‌باشند.



شکل ۲: نتایج تعیین توالی در جهت مستقیم برای دو فرد هتروزیگوت

جهت تایید نتایج PCR-RFLP ، نمونه‌ها برای انجام تعیین توالی از هر دو جهت مستقیم و معکوس آماده‌سازی شد که نتایج تعیین توالی مستقیم در شکل ۲ نشان داده شده است.

در کل نمونه‌های مورد بررسی تنها دو فرد به صورت هتروزیگوت برای این جهش یافت شدند. نمونه‌های هر دو فرد مجدداً آنالیز گردید و نتایج مورد تایید قرار گرفت. این دو فرد یک خانم ۴۸ ساله و یک آقای ۲۰ ساله بودند که سابقه ابتلا به بیماری خاصی نداشته و تجربه‌ای از اختلال انعقادی مانند کبودی یا خونریزی‌های مکرر نداشتند. علاوه بر آن هیچ سابقه‌ای از بیماری‌های انعقادی در افراد خانواده آن‌ها نیز وجود نداشت. یکی از آن‌ها ساکن تهران و دیگری ساکن رشت بود. با وجود پرسشنامه قبلی که از هر دو فرد تهیه گردیده بود، مجدداً با آن‌ها تماس گرفته شد و درخصوص علایم مورد انتظار که قبلاً گزارش شده بود سؤال گردید. مصاحبه مجدد هم نشان داد که هر دو فرد سابقه خونریزی و علایم انعقادی ندارند که جهت تکمیل تحقیق، درخواست انجام آزمایش‌های انعقادی برای آنان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

آنان داده شد.

از آن جا که ژن *vWF* اتوزومال می‌باشد در نتیجه ۵۹۴ آلل بررسی شده که از میان آن‌ها تنها دو آلل واجد واریانت R2185Q مشاهده شد. این نتایج نشان داد فراوانی آلل R2185Q در مطالعه ما ۰/۳۳٪ است.

بحث

یکی از ویژگی‌هایی که برای تشخیص جهش‌های پر خطر از جهش‌های بیماری‌زا استفاده می‌شود، فراوانی آلل است. متغیرهای توالی یا واریانت‌های ژنی که در بیش از یک درصد از جمعیتی ظاهر شوند، پلی‌مورفیسم شناخته می‌شوند. دانش ما از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی با پروژه هپ‌مپ افزایش یافته است اما دانش ما از SNP هایی که منحصر به یک جمعیت یا یک گروه وراثتی است، هم‌چنان ناقص است. مطالعه‌های انجام شده سطح بالاتری از تنوع نوکلئوتیدی در آفریقایی‌ها در مقایسه با غیر آفریقاییان نشان داده است. این تنوع در همه ژن‌ها از جمله ژن *vWF* دیده شده است (۱۲).

با وجود پیشرفت‌های مولکولی، تشخیص آلل‌های بیماری‌زا از پلی‌مورفیسم‌های بی‌خطر هم چنان دشوار است. اهمیت واریانت‌ها را می‌توان گاهاً و در صورت امکان با کمک مطالعه عملکردی یا مطالعه بر روی خانواده‌ها و یا به وسیله شناسایی متغیرها، شناسایی کرد.

مطالعه‌های گذشته حاکی از وجود تعداد زیادی پلی‌مورفیسم در ژن *vWF* می‌باشد. مطالعه‌های که اخیراً توسط بلیسیمو و همکارانش انجام شده نشان داده جهش‌هایی که پیشتر عامل مؤثر در پیدایش vWD در اروپاییان شناخته می‌شدند، تا ۲۰٪ فراوانی در بین سرخ‌پوستان آمریکای شمالی دیده می‌شوند(۱۰). این گونه‌های متفاوت ممکن است در اروپاییان بیماری‌زا و در دیگر افراد با وراثت‌های دیگر غیر بیماری‌زا باشد. مطالعه بلیسیمو گزارشی از ۱۸۴ فرد کنترل سالم، شامل ۱۱۸ سفید پوست و ۶۶ سیاه پوست آمریکایی است که تغییرات متنوعی در آن‌ها مشاهده شده است. اغلب این تغییرات توالی به عنوان جهش‌های vWD نوع ۱ گزارش شده بودند(قابل دسترسی در پایگاه داده *vWF* ISTH-SSC).

فراوانی ۳ جهش M740I ، H817Q ، R2185Q در جمعیت سالم ۱۵٪ تا ۱۸٪ بود. نتیجه‌گیری شد که این جهش‌هایی که قبلاً بیماری‌زا اعلام شده بود، به طور معمول پلی‌مورفیسم‌هایی در سیاه‌پوستان آمریکایی هستند(۱۰).

با گسترش سریع نسل جدید تکنولوژی‌های تعیین توالی(NGS)، تفسیر پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در حجم بالای نمونه با سابقه ژنتیکی متفاوت ممکن شده است. با استفاده از این تکنولوژی جدید، تفاوت‌های ژنتیکی در بین ۱۴ قومیت مختلف در سراسر جهان در فاز اول یک پروژه تحقیقاتی بررسی شد که افزایش قابل ملاحظه‌ای از لحاظ شیوع پلی‌مورفیسم‌ها در مقایسه با داده‌های منتشر شده قبلی داشت. این مطالعه که در سال ۲۰۱۳ انجام شده، به توصیف تنوع آللی در ژن *vWF* می‌پردازد. در این مطالعه نمونه‌ها و داده‌های مختلف پروژه G ۱۰۰۰ از ۱۰۹۲ فرد از ۱۴ وراثت متفاوت و از ۴ قاره به دست آمده است(۱۱). از میان این جهش هایی که در جمعیت طبیعی گزارش شده، R2185Q قبلاً در یک بیمار اروپایی شاخص یافت شده بود، که البته هیچ مطالعه عملکردی در این خصوص اجرا نشده بود. در بین ۱۹ جهش دیگر vWD، ۷ عدد از آن‌ها طبق محاسبات نرم‌افزاری، زیان‌آور پیش‌بینی شده بودند(۹). بعدها وقتی جهش‌های زیان‌آور با فراوانی آللی G ۱۰۰۰ تفسیر شدند، چهار عدد از آن‌ها در یکی از چهار قاره، MAF (minor Allele frequency) بیشتر از یک درصد داشتند(۱۱).

در مجموع نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که ژن *vWF* از نظر وراثتی تغییر یافته است اما این پیچیدگی وراثتی و سهم آن در بیماری‌ها نیازمند مطالعه‌های بیشتر در گروه‌های بزرگتر است. پنل‌های تشخیص مولکولی vWD ممکن است با در نظر گرفتن تنوع وراثتی انواع ویژه *vWF* در پیش‌بینی فنوتیپ خونریزی و نقص انعقاد، تکمیل‌تر گردد.

در مطالعه حاضر که بر اساس مطالعه ونگ و همکارانش در سال ۲۰۱۳ ، طراحی شده، در ابتدا پرسشنامه‌ای بر اساس همان پرسش‌هایی که در مطالعه ذکر شده استفاده شده بود مطرح گردید(۱۱). هر دو پرسشنامه بر مبنای «نشانگرهای بالینی و موکلولی اروپایی» برای

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

مطالعه تشخیص و مدیریت vWD نوع ۱(MCMDM-1vWD) و نیز چند پرسش اضافی منحصر به ZPMCB-vWD طراحی شدند. در مطالعه‌های قبلی شیوع جهش R2185Q در آفریقایی تبارها ۲۰/۷۳٪ گزارش شد و در آمریکایی‌ها ۲/۲۱٪ افراد واجد این جهش بودند. در آسیایی‌ها که عمدتاً از شرق آسیا بودند، هیچ موردی دیده نشد. این نتیجه برای اروپایی‌ها هم تکرار شد و در جمعیت سالم آن‌ها نیز هیچ آللی از واریانت R2185Q مشاهده نشد. فراوانی آلل R2185Q در مطالعه ما ۰/۳۳٪ به دست آمد. این میزان از ۱٪ کمتر است و با توجه به تعریف پلی‌مورفیسم نمی‌توان آن را پلی‌مورفیسم جمعیت ایرانی نامید در حالی که آلل بیماری‌زای جمعیت ایرانی نیز نمی‌تواند باشد چون حاملین آن علایم خاص بیماری را ندارند. این میزان از نظر جغرافیایی با شیوع R2185Q در مطالعه ونگ و همکارانش قابل پیش‌بینی بود. مطالعه‌های بیشتر برای تایید نوع عملکرد جهش، تکمیل‌کننده این تحقیق خواهد بود.

نتیجه‌گیری

ژن *vWF* واجد جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های متعددی است که ویژگی جمعیتی دارند. برای دسترسی به الگوی جهش‌های ایرانی، لازم است مطالعه‌های متنوعی بر روی جمعیت افراد سالم صورت پذیرد تا ویژگی‌های پراکندگی تغییرات ژنی را آشکار سازد.

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که در انجام این پروژه ما را یاری کردند قدردانی می‌شود.

References :

1- 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.
2- Sadler JE, Mancuso DJ, Randi AM, Tuley EA, Westfield LA. Molecular biology of von Willebrand factor. Ann N Y Acad Sci 1991; 614: 114-24.
3- Mayadas TN, Wagner DD. von Willebrand factor biosynthesis and processing. Ann N Y Acad Sci 1991; 614: 153-66.
4- de Wit TR, van Mourik JA. Biosynthesis, processing and secretion of von Willebrand factor: biological implications. Best Pract Res Clin Haematol 2001; 14(2): 241-55.
5- Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, Montgomery RR, Sadler JE, Yawn BP, *et al*. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. Am J Hematol 2009; 84(6): 366-70.
6- Sadler JE, Matsushita T, Dong Z, Tuley EA, Westfield LA. Molecular mechanism and classification of von Willebrand disease. Thromb Haemost 1995; 74(1): 161-6.
7- Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, *et al*. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. Thromb Haemost 2000; 84(2): 160-74.
8- 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.
9- James PD, Notley C, Hegadorn C, Leggo J, Tuttle A, Tinlin S, *et al*. The mutational spectrum of type 1 von Willebrand disease: Results from a Canadian cohort study. Blood 2007; 109(1): 145-54.
10- Bellissimo DB, Christopherson PA, Flood VH, Gill JC, Friedman KD, Haberichter SL, *et al*. *vWF* mutations and new sequence variations identified in healthy controls are more frequent in the African-American population. Blood 2012; 119(9): 2135-40.
11- Wang QY, Song J, Gibbs RA, Boerwinkle E, Dong JF, Yu FL. Characterizing polymorphisms and allelic diversity of von Willebrand factor gene in the 1000 Genomes. J Thromb Haemost 2013; 11(2): 261-9.
12- Campbell MC, Tishkoff SA. African genetic diversity: implications for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. Annu Rev Genomics Hum Genet 2008; 9: 403-33.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-01]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(1): 32-38

Original Article

Evaluation of *vWF* gene R2185Q allelic variant located on exon 37 in Iranian population

Shahbazi Sh.[1], Bahari Tashe Kabood H.[2]

[1]Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[2]Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Von Willebrand Disease is an autosomal inherited coagulation disorder that is caused by quantitative or functional defects in *vWF*. In 2007, R2185Q was described as a vWD type 1 mutation in the Canadian population. Recent studies conducted on healthy people showed that the R2185Q variant can be present in normal individuals. The purpose of this study was to evaluate the frequency of *vWF* gene R2185Q variant.

Materials and Methods

In this descriptive study, 297 Iranian healthy individuals were evaluated. The subjects were interviewed for bleeding history and other relative symptoms. DNA was extracted by salting out methods from 5 ml of blood samples. Using PCR-RFLP, the samples were genotyped and the results were confirmed by sequencing.

Results

The study was performed on healthy individuals from both sex and different Iranian ethnic groups. Two individuals without any bleeding history were found to carry this allele in a heterozygote manner. The allele frequency was calculated 0.33% which was below 1% and thereby could not be considered as a polymorphism.

Conclusions

vWF gene contains various mutation and polymorphisms which are population specific. To understand the Iranian pattern, more studies should be done to reveal this characteristic.

Key words: Exons, von Willebrand Diseases, Allele Frequency

Received: 30 Aug 2014
Accepted: 12 Nov 2014

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 2025-08-01]