

BƯỚC ĐẦU PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM BIẾN THỂ GEN VWF Ở NGƯỜI BỆNH VON WILLEBRAND TÍP 3 TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG BẰNG PHƯƠNG PHÁP GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI

Phạm Thị Thanh Bình¹, Nguyễn Thanh Ngọc Bình²

Vũ Thị Hà¹ và Dương Quốc Chính^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Bệnh von Willebrand típ 3 (vWD típ 3) là thể nặng nhất của bệnh von Willebrand, thường liên quan đến các biến thể gây mất chức năng trên gen VWF. Tuy nhiên, dữ liệu về đặc điểm kiểu gen của người bệnh vWD típ 3 tại Việt Nam còn hạn chế. Chúng tôi tiến hành giải trình tự toàn bộ 52 exon của gen VWF ở 15 người bệnh vWD típ 3 nhằm xác định các biến thể di truyền, đồng thời đánh giá và phân loại khả năng gây bệnh của các biến thể theo tiêu chuẩn ACMG 2015 kết hợp đối chiếu với cơ sở dữ liệu ClinVar. Kết quả phát hiện 12 biến thể khác nhau trên gen VWF, gồm 4 biến thể gây bệnh, 6 biến thể có khả năng gây bệnh và 2 biến thể chưa rõ chức năng. Có 7/12 biến thể đã được báo cáo trên ClinVar. Kết quả nghiên cứu góp phần bổ sung dữ liệu về phổ biến thể gen VWF ở người bệnh vWD típ 3 tại Việt Nam, đồng thời góp phần tư vấn di truyền cho người bệnh và các thành viên trong gia đình người bệnh.

Từ khóa: Bệnh von Willebrand típ 3, biến thể gen VWF, chảy máu di truyền, giải trình tự thể hệ mới.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh von Willebrand (vWD) là bệnh rối loạn chảy máu di truyền hay gặp nhất ở người, với tỉ lệ mắc bệnh ước tính từ 0,1% đến 1% dân số thế giới.¹ Bệnh đặc trưng bởi sự thiếu hụt về số lượng và/hoặc chất lượng yếu tố von Willebrand huyết tương (VWF) - một glycoprotein có vai trò quan trọng trong quá trình cầm máu nhờ vào khả năng kết dính tiểu cầu với lớp nội mô mạch máu tại vị trí tổn thương đồng thời bảo vệ yếu tố VIII khỏi sự thoái hóa.^{2,3} Theo ISTH (The International Society of Thrombosis and Haemostasis), vWD được chia thành ba típ chính, típ 1, típ 2 và típ 3, trong đó vWD típ 3 là thể nặng nhất, đặc trưng bởi sự thiếu

hụt gần như hoàn toàn VWF huyết tương kèm giảm nồng độ yếu tố VIII nghiêm trọng.⁴ Người bệnh vWD típ 3 thường biểu hiện chảy máu niêm mạc mức độ vừa đến nặng, xuất huyết cơ - khớp và có thể có biểu hiện lâm sàng tương tự bệnh Hemophilia A thể nặng.

Bệnh von Willebrand típ 3 có cơ chế di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, với các biến thể có thể nằm rải rác trên toàn bộ gen VWF. Gen này nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 12, gồm 52 exon, dài 178 kb - là một trong những gen lớn có tính đa dạng di truyền cao, trong đó các biến thể gây mất chức năng được xem là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của vWD típ 3.^{2,5} Đối với người bệnh vWD típ 3, việc phân tích kiểu gen góp phần quan trọng trong tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh. Tuy nhiên, dữ liệu về đặc điểm kiểu gen của người bệnh vWD típ 3 tại Việt Nam hiện nay còn hạn

Tác giả liên hệ: Dương Quốc Chính

Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

Email: chinhdq.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận: 05/06/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

ché. Do đó chúng tôi tiến hành đề tài “Bước đầu phân tích đặc điểm biến thể gen *VWF* ở người bệnh von Willebrand típ 3 tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới” nhằm mục tiêu: Mô tả đặc điểm biến thể và đánh giá tính sinh bệnh của các biến thể gen *VWF* ở người bệnh von Willebrand típ 3, qua đó góp phần bổ sung dữ liệu biến thể di truyền trên quần thể người Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Người bệnh được chẩn đoán von Willebrand típ 3 tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Người bệnh được chẩn đoán vWD típ 3 với nồng độ *VWF:Ag* và hoạt tính *VWF* giảm rất thấp hoặc không định lượng được (< 5 IU/dL), nồng độ yếu tố VIII hoạt tính (*FVIII:C*) dưới 10 IU/dL.^{2,3}

- Người bệnh đã nghe giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Người bệnh có các bệnh lý hoặc tình trạng liên quan đến hội chứng von Willebrand mắc phải (acquired von Willebrand syndrome) như bệnh lý tăng sinh lympho, bệnh tăng sinh tủy, bệnh tim mạch có hẹp van động mạch chủ nặng, bệnh tự miễn...

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả loạt ca bệnh.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 8/2025 đến tháng 3/2026 tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, thu mẫu toàn bộ.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Giải thích để người bệnh trong tiêu chuẩn lựa chọn hiểu và ký phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Người bệnh được thu thập thông tin lâm sàng và thông tin cận lâm sàng (xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, xét nghiệm đông máu) bằng bệnh án nghiên cứu. Người bệnh được lấy 2 ml máu tĩnh mạch sau đó tiến hành giải trình tự thế hệ mới (NGS) toàn bộ 52 exon của gen *VWF* theo quy trình như sau:

(1) DNA hệ gen được tách chiết từ mẫu máu ngoại vi bằng bộ QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Đức).

(2) Xây dựng thư viện giải trình tự bằng bộ kit xGen DNA Library Prep EZ Kit (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, Hoa Kỳ).

(3) Làm giàu vùng gen đích bằng phương pháp lai bắt giữ sử dụng bộ xGen™ Hybridization Capture Panel (Integrated DNA Technologies, Coralville, IA, Hoa Kỳ).

(4) Giải trình tự trên hệ thống Illumina MiSeq sử dụng MiSeq Reagent Kit v3 theo chế độ paired-end 2×150 bp. Dữ liệu giải trình tự được đối chiếu với hệ gen tham chiếu người GRCh38 và phân tích bằng phần mềm tin sinh học. Độ sâu bao phủ tối thiểu 30x để đảm bảo xác định biến thể chính xác.

(5) Các biến thể có chất lượng tín hiệu thấp, biến thể nằm trong vùng có tính tương đồng cao với giả gen (pseudogene) hoặc các biến thể mới chưa được báo cáo trước đó được xác nhận lại bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

(6) Biến thể được định danh theo hướng dẫn của Hội Biến thể di truyền của bộ gen người (Human Genome Society Variation - HGVS) với mã trình tự cDNA tham chiếu trên GenBank: NM_000552.5 và mã trình tự protein tham chiếu: NP_000543.2. Các biến thể tìm thấy được đối chiếu với cơ sở dữ liệu ClinVar. Khả năng ảnh

hường chức năng của các biến thể được dự đoán bằng các công cụ *in silico* phù hợp với từng loại biến thể, bao gồm REVEL đối với biến thể sai nghĩa và SpliceAI đối với biến thể vùng ghép nối.^{6,7} Việc phân loại biến thể được thực hiện theo khuyến cáo của Hội di truyền y học và bộ gen y học Mỹ năm 2015 (American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG).⁸

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này nhằm mục đích khoa học, toàn bộ các thông tin nghiên cứu đều được bảo mật theo đúng quy định về bảo mật thông tin tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. Các số liệu thu thập được chỉ sử dụng với mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả
Cỡ mẫu	15
Tuổi	$17,6 \pm 11,0$ (3 – 35)
Giới	Nam/Nữ: 6 (40%) / 9 (60%)
Điểm ISTH-BAT	$8,8 \pm 2,3$ (5 – 11)

ISTH-BAT: Thang điểm đánh giá mức độ chảy máu theo ISTH

Nghiên cứu đã thu thập được 15 người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $17,6 \pm 11,0$, tỉ lệ nam/nữ là 2/3, điểm ISTH-BAT trung bình là $8,8 \pm 2,3$.

2. Đặc điểm biến thể gen *VWF* của nhóm đối tượng nghiên cứu

Sau khi giải trình tự toàn bộ vùng gen mã hóa, biến thể *VWF* được phát hiện ở tất cả 15

người bệnh: 8 người bệnh mang 1 biến thể dạng đồng hợp tử, 1 người bệnh mang 1 biến thể dạng dị hợp tử, 5 người bệnh mang 2 biến thể dạng dị hợp tử phức và 1 người bệnh mang 2 biến thể trong đó đồng hợp tử 1 biến thể và dị hợp tử biến thể còn lại. Các biến thể trên gen *VWF* phát hiện trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 2.

Bảng 2. Các biến thể trên gen VWF trong nghiên cứu

STT người bệnh	Thay đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Vị trí	Domain	Kiểu gen
1	c.5455+1G>A	p.?	Intron 31	A3	Đồng hợp tử
2	c.1489delInsCAGAGCAAACCCAGAAACC	p.Asp497GlnfsTer158	Exon 13	D2	Đồng hợp tử
3	c.100C>T	p.Arg34Ter	Exon 3	D1	Đồng hợp tử
4	c.1489delInsCAGAGCAAACCCAGAAACC	p.Asp497GlnfsTer158	Exon 13	D2	Đồng hợp tử
5	c.7603C>T c.7448dup	p.Arg2535Ter p.Tyr2483Ter	Exon 45 Exon 44	C6 C5	Dị hợp tử Dị hợp tử
6	c.1710C>A	p.Cys570Ter	Exon 14	D2	Dị hợp tử
7	c.3379+1G>A	p.?	Intron 25	A1	Đồng hợp tử
8	c.1489delInsCAGAGCAAACCCAGAAACC	p.Asp497GlnfsTer158	Exon 13	D2	Đồng hợp tử
9	c.1955G>T c.25G>T	p.Cys652Phe p.Val9Leu	Exon 16 Exon 2	D2 D1	Đồng hợp tử Dị hợp tử
10	c.1489delInsCAGAGCAAACCCAGAAACC	p.Asp497GlnfsTer158	Exon 13	D2	Đồng hợp tử
11	c.100C>T c.1710C>A	p.Arg34Ter p.Cys570Ter	Exon 3 Exon 14	D1 D2	Dị hợp tử Dị hợp tử
12	c.2269_2270del c.8411G>A	p.Leu757ValfsTer22 p.Cys2804Tyr	Exon 17 Exon 52	D2 CK	Dị hợp tử Dị hợp tử
13	c.100C>T c.25G>T	p.Arg34Ter p.Val9Leu	Exon 3 Exon 2	D1 D1	Dị hợp tử Dị hợp tử
14	c.1710C>A	p.Cys570Ter	Exon 14	D2	Đồng hợp tử
15	c.3379+1G>A c.798_803delTGCCCCTinsCCCCC	p.? p.Ala267ProfsTer190	Intron 25 Exon 7	A1 D1	Dị hợp tử Dị hợp tử

p.?: Chưa xác định được hậu quả ở mức protein.

Tổng cộng có 12 biến thể khác nhau được xác định, các biến thể nằm rải rác khắp các vị trí trên gen *VWF* với 7/12 biến thể thuộc vùng tiền peptide (domain D1-D2). Trong số các biến thể được xác định, có 4/12 trường hợp (33,3%) là biến thể vô nghĩa, 3/12 trường hợp (25%) là biến thể dịch khung, 2/12 trường hợp (16,7%) là biến thể vùng ghép nối và 3/12 trường hợp là biến thể sai nghĩa. Tỷ lệ các loại biến thể trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Tỷ lệ các loại biến thể trên gen *VWF* trong nghiên cứu

Loại biến thể	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vô nghĩa	4	33,3
Dịch khung	3	25
Vùng ghép nối	2	16,7
Sai nghĩa	3	25
Tổng	12	100

Nghiên cứu tiến hành đối chiếu các biến thể với cơ sở dữ liệu ClinVar, đồng thời dự đoán khả năng ảnh hưởng của biến thể bằng các công cụ *in silico* và phân loại biến thể theo tiêu chuẩn ACMG 2015. Kết quả được mô tả trong bảng 4.

Bảng 4. Khả năng gây bệnh của các biến thể trên gen *VWF* trong nghiên cứu

STT	Thay đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Loại biến thể	ACMG	ClinVar	In silico
1	c.5455+1G>A	p.?	Vùng ghép nối	LP	P	SpliceAI 0,99
2	c.1489delInsCAGAGCAAACCAGAAACC	p.Asp497GlnfsTer158	Dịch khung	LP	NA	N/A
3	c.100C>T	p.Arg34Ter	Vô nghĩa	P	P	N/A
4	c.7603C>T	p.Arg2535Ter	Vô nghĩa	P	P	N/A
5	c.7448dup	p.Tyr2483Ter	Vô nghĩa	LP	NA	N/A
6	c.1710C>A	p.Cys570Ter	Vô nghĩa	LP	NA	N/A
7	c.3379+1G>A	p.?	Vùng ghép nối	P	P	SpliceAI 0,99

STT	Thay đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Loại biến thể	ACMG	ClinVar	In silico
8	c.1955G>T	p.Cys652Phe	Sai nghĩa	LP	LP	REVEL 0,96
9	c.25G>T	p.Val9Leu	Sai nghĩa	VUS	VUS	REVEL 0,03
10	c.2269_2270del	p.Leu757ValfsTer22	Dịch khung	P	P/LP	N/A
11	c.8411G>A	p.Cys2804Tyr	Sai nghĩa	VUS	NA	REVEL 0,78
12	c.798_803delTGCCCTinsCCCCC	p.Ala267ProfsTer190	Dịch khung	LP	NA	N/A

P (Pathogenic): Gây bệnh

LP (Likely pathogenic): Có khả năng gây bệnh

VUS (Variant of Uncertain Significance): Chưa rõ chức năng

LB (Likely benign): Có khả năng lành tính

B (Benign): Lành tính

NA (not available): Không có thông tin

N/A: không áp dụng đối với các biến thể mất chức năng (biến thể vô nghĩa, biến thể dịch khung và biến thể vùng ghép nối)

Kết quả cho thấy: theo tiêu chuẩn phân loại của ACMG, có 4/12 biến thể được phân loại Gây bệnh, 6/12 biến thể được phân loại Có khả năng gây bệnh và 2/12 biến thể được phân loại Chưa rõ chức năng. Trên cơ sở dữ liệu ClinVar, có 7/12 biến thể (58,3%) đã được báo cáo còn lại 5/12 biến thể (41,7%) chưa được báo cáo. Các công cụ *in silico* ghi nhận hai biến thể sai nghĩa có điểm REVEL cao (0,96 và 0,78), dự đoán khả năng gây ảnh hưởng bất lợi lên chức năng protein, trong khi một biến thể có điểm REVEL thấp (0,03). Hai biến thể vùng ghép nối đều có điểm SpliceAI đạt 0,99, dự đoán ảnh hưởng mạnh đến cơ chế cắt nối.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, người bệnh có độ tuổi trung bình $17,6 \pm 11,0$ tuổi và điểm ISTH-BAT trung bình là $8,8 \pm 2,3$. Điểm ISTH-BAT tương đối cao phản ánh mức độ nặng triệu chứng xuất huyết, đồng thời độ tuổi tương đối trẻ của nhóm nghiên cứu phù hợp với đặc điểm của thể bệnh nặng này khi các triệu chứng xuất huyết thường biểu hiện từ sớm, người bệnh có xu hướng được phát hiện và chẩn đoán ở độ tuổi trẻ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biến thể trên gen *VWF* được phát hiện ở tất cả 15 người bệnh vWD típ 3. Tương tự các nghiên cứu trước đây, phần lớn người bệnh mang hai alen bệnh lý ở trạng thái đồng hợp tử hoặc dị hợp tử phức, phù hợp với cơ chế di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 9 người bệnh mang biến thể đồng hợp tử và 5 người bệnh mang hai biến thể dạng dị hợp tử phức. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trên quần thể châu Âu và Iran của Baronciani và cộng sự, trong đó phần lớn người bệnh vWD típ 3 mang biến thể ở trạng thái đồng hợp tử (134/206 trường hợp) hoặc dị hợp tử phức (50/206 trường hợp).⁹ Nghiên cứu tại Canada của Bowman và cộng sự cũng ghi nhận 85% bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử hoặc dị hợp tử phức.¹⁰ Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận một trường hợp (7%) chỉ phát hiện một biến thể dị hợp tử, tương tự kết quả nghiên cứu của Baronciani và cộng sự khi 9% người bệnh vWD típ 3 ở Châu Âu chỉ xác định được một alen bệnh lý, có thể lí giải bởi sự hiện diện của các biến thể nằm sâu trong vùng intron hoặc các bất thường cấu trúc lớn chưa được phát hiện bằng giải trình tự thông thường.⁹ Do nghiên cứu chưa thực hiện các kỹ thuật phân tích biến đổi số lượng bản sao (Copy Number Variation – CNV) như MLPA hoặc CNV-seq, chúng tôi chưa thể loại trừ hoàn toàn khả năng tồn tại các mất/ lặp đoạn trên

gen *VWF* ở trường hợp này. Các nghiên cứu tiếp theo kết hợp MLPA hoặc CNV-seq sẽ giúp làm rõ cơ sở di truyền ở những trường hợp chưa xác định đầy đủ hai alen bệnh lý.

Biến thể c.1489delInsCAGAGCAAAC-CAGAACC là biến thể được phát hiện với tần suất cao nhất trong nghiên cứu, xuất hiện ở 4/15 người bệnh (26,7%). Tần suất này cao hơn đáng kể so với các biến thể khác, cho thấy đây có thể là một biến thể tái diễn (recurrent variant) thường gặp ở người bệnh von Willebrand típ 3 tại Việt Nam, đồng thời đặt ra giả thuyết về “founder mutation” của biến thể này. Tuy nhiên, giả thuyết này cần được kiểm chứng bằng các nghiên cứu haplotype và khảo sát trên cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Khi đánh giá về phổ các loại biến thể, chúng tôi ghi nhận ưu thế của các biến thể gây mất chức năng, chiếm tới 75% bao gồm biến thể vô nghĩa, biến thể dịch khung và biến thể vùng ghép nối. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây, trong đó các biến thể “null variant” chiếm ưu thế trong vWD típ 3, thường bao gồm biến thể loại vô nghĩa, dịch khung và vùng ghép nối.⁵ Theo nghiên cứu của Krahforst và cộng sự tại Châu Âu, các biến thể gây mất chức năng chiếm tới khoảng 75% tổng số biến thể ở người bệnh vWD típ 3 với biến thể vô nghĩa chiếm tới 30%.¹¹ Tương tự, nghiên cứu tại Ấn Độ cũng ghi nhận tỉ lệ cao các biến thể vô nghĩa (33,9%) được phát hiện ở người bệnh vWD típ 3.¹² do to the complexity of the molecular analysis of von Willebrand factor gene (*VWF*). Những dữ liệu này củng cố nhận định rằng sự mất hoàn toàn chức năng protein *VWF* là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của vWD típ 3. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chỉ số *VWF*:Ag, *VWF*:Act và *FVIII*:C đều ở mức rất thấp, sự hiện diện chủ yếu của các biến thể gây mất chức năng hoàn toàn phù hợp với cơ chế bệnh sinh dẫn đến giảm nghiêm trọng hoặc mất

hoàn toàn protein VWF. Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn hạn chế và kiểu hình tương đối đồng nhất giữa các người bệnh, chúng tôi chưa ghi nhận được sự khác biệt rõ rệt về điểm ISTH-BAT hay nồng độ VWF giữa các nhóm biến thể.

Về vị trí của các biến thể, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy các biến thể phân bố rải rác trên toàn bộ gen *VWF*, cho thấy các biến thể gây bệnh trong vWD típ 3 không tập trung tại một vị trí duy nhất mà xuất hiện trên nhiều vị trí khác nhau, tương tự như các nghiên cứu đã được báo cáo.^{12,13} Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận 7/12 biến thể nằm tại vùng tiền peptide (D1-D2). Quan sát này có phần tương đồng với một số nghiên cứu, ví dụ nghiên cứu tại Canada ghi nhận khoảng 42% biến thể nằm ở vùng propeptide¹⁰ và nghiên cứu tại Ấn Độ cũng cho thấy khoảng 23,5% biến thể tập trung tại vùng này.¹⁴ Các biến thể tại vùng D1-D2 được cho là ảnh hưởng đến quá trình gấp cuộn, dimer hóa và bài tiết *VWF*, dẫn đến việc giữ lại protein trong nội bào và giảm nồng độ *VWF* huyết tương.¹⁵ Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn hạn chế, chúng tôi chưa đủ bằng chứng để khẳng định xu hướng phân bố đặc hiệu của biến thể trong quần thể nghiên cứu.

Theo tiêu chuẩn phân loại của ACMG, phần lớn các biến thể trong nghiên cứu của chúng tôi được xếp vào nhóm gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (10/12), trong khi chỉ có 2/12 biến thể thuộc nhóm Chưa rõ chức năng (VUS). Kết quả này có thể được giải thích bởi việc đa số biến thể được phát hiện thuộc nhóm biến thể mất chức năng, bao gồm biến thể vô nghĩa, biến thể dịch khung và biến thể vùng ghép nối. Đây được xem là cơ chế bệnh sinh chủ yếu của vWD típ 3, dẫn đến giảm nghiêm trọng hoặc mất hoàn toàn biểu hiện protein *VWF*. Theo khuyến cáo của ACMG, các biến thể gây mất chức năng trên gen mà cơ chế bệnh sinh đã được xác lập là mất chức năng sẽ được ưu tiên áp dụng tiêu chí PVS1- một bằng chứng rất mạnh cho tính

gây bệnh. Do đó, phần lớn các biến thể trong nghiên cứu được phân loại ở mức gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh là phù hợp với đặc điểm di truyền đã biết của vWD típ 3. Đáng chú ý, cả hai biến thể được phân loại là Chưa rõ chức năng (VUS) đều là biến thể sai nghĩa. Kết quả này phản ánh một thách thức trong diễn giải biến thể di truyền ở người bệnh vWD típ 3, đặc biệt đối với các biến thể sai nghĩa. Trong bệnh cảnh vWD típ 3, phần lớn các biến thể gây bệnh đã được báo cáo thuộc nhóm biến thể mất chức năng, trong khi các biến thể sai nghĩa thường liên quan nhiều hơn đến vWD típ 1 hoặc típ 2, nơi protein vẫn được tổng hợp nhưng bị rối loạn chức năng.⁴ Do đó, các biến thể sai nghĩa có thể chưa có đủ bằng chứng để khẳng định vai trò gây bệnh, tương tự với kết quả nghiên cứu của Baronciani và cộng sự, khoảng 50% biến thể sai nghĩa phát hiện được phân loại VUS.⁹

Đối chiếu với cơ sở dữ liệu ClinVar, có 7/12 biến thể (58,3%) trong nghiên cứu của chúng tôi đã được báo cáo trước đó và 5/12 biến thể (41,7%) chưa có dữ liệu công bố, thấp hơn với kết quả nghiên cứu tại cộng đồng người bệnh vWD típ 3 tại Ấn Độ khi biến thể *novel* chiếm tới 61,8%.¹⁴ Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm di truyền giữa các quần thể, cỡ mẫu nghiên cứu cũng như mức độ cập nhật dữ liệu biến thể trên các cơ sở dữ liệu di truyền hiện nay.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được biến thể gen *VWF* ở tất cả người bệnh vWD típ 3 với 12 biến thể khác nhau bằng phương pháp giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa. Trong số các biến thể được phát hiện, 9/12 (75,0%) là các biến thể gây mất chức năng, bao gồm biến thể vô nghĩa, biến thể dịch khung và biến thể vùng ghép nối, 10/12 (83,3%) biến thể được phân loại gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh theo tiêu

chuẩn ACMG. Kết quả nghiên cứu cung cấp những dữ liệu ban đầu về biến thể gen *VWF* của người bệnh vWD típ 3 tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ng C, Motto Dg, Di Paola J. Diagnostic approach to von Willebrand disease. *Blood*. 2015; 125(13). doi:10.1182/blood-2014-08-528398.
2. Bowman M, James P. Diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv*. 2025; 9(22). doi:10.1182/bloodadvances.2025016485.
3. Goodeve A. Diagnosing von Willebrand disease: genetic analysis. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1). doi:10.1182/asheducation-2016.1.678.
4. Berber E. The molecular genetics of von Willebrand disease. *Turk J Haematol Off J Turk Soc Haematol*. 2012; 29(4). doi:10.5505/tjh.2012.39205.
5. Hampshire DJ, Goodeve AC. The molecular basis of von Willebrand disease: the under investigated, the unexpected and the overlooked. *Haematologica*. 2011; 96(6): 798-800. doi:10.3324/haematol.2011.046623.
6. Ioannidis Nm, Rothstein Jh, Pejaver V, et al. REVEL: An Ensemble Method for Predicting the Pathogenicity of Rare Missense Variants. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(4). doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.016.
7. Jaganathan K, Kyriazopoulou Panagiotopoulou S, McRae Jf, et al. Predicting Splicing from Primary Sequence with Deep Learning. *Cell*. 2019; 176(3). doi:10.1016/j.cell.2018.12.015.
8. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2015; 17(5). doi:10.1038/gim.2015.30.
9. Baronciani L, Peake I, Schneppenheim R, et al. Genotypes of European and Iranian patients with type 3 von Willebrand disease enrolled in 3WINTERS-IPS. *Blood Adv*. 2021; 5(15). doi:10.1182/bloodadvances.2020003397.
10. Bowman M, Tuttle A, Notley C, et al. The genetics of Canadian type 3 von Willebrand disease: further evidence for co-dominant inheritance of mutant alleles. *J Thromb Haemost JTH*. 2013; 11(3). doi:10.1111/jth.12130.
11. Krahforst A, Yadegari H, Pavlova A, et al. Unravelling the spectrum of von Willebrand factor variants in quantitative von Willebrand disease: results from a German cohort study. *J Thromb Haemost*. 2024; 22(11): 3010-3034. doi:10.1016/j.jtha.2024.06.026.
12. Kasatkar P, Shetty S, Ghosh K. Genetic Heterogeneity in a Large Cohort of Indian Type 3 von Willebrand Disease Patients. *PLOS ONE*. 2014; 9(3): e92575. doi:10.1371/journal.pone.0092575.
13. Ahmed S, Yadegari H, Naz A, et al. Characterization of the mutation spectrum in a Pakistani cohort of type 3 von Willebrand disease. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2019; 25(6). doi:10.1111/hae.13841.
14. Elayaperumal S, Fouzia N A, Biswas A, et al. Type-3 von Willebrand disease in India-Clinical spectrum and molecular profile. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. 2018; 24(6). doi:10.1111/hae.13542.
15. James PD, Goodeve AC. von Willebrand disease. *Genet Med*. 2011; 13(5): 365-376. doi:10.1097/GIM.0b013e3182035931.

Summary

PRELIMINARY CHARACTERIZATION OF *VWF* GENE VARIANTS IN PATIENTS WITH TYPE 3 VON WILLEBRAND DISEASE AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION BY NEXT-GENERATION SEQUENCING

Type 3 von Willebrand disease (vWD type 3) is the most severe form of Von Willebrand disease and commonly associated with loss-of-function variants in the *VWF* gene. However, the data regarding the genotypic characteristics of patients with vWD type 3 in Vietnam is still limited. We performed sequencing of all 52 exons of the *VWF* gene in 15 patients with vWD type 3 to identify genetic variants and evaluated their pathogenicity according to the 2015 ACMG guidelines in combination with the ClinVar database. A total of 12 distinct *VWF* gene variants were identified, including 4 pathogenic variants, 6 likely pathogenic variants, and 2 variants of uncertain significance. 7 of the 12 detected variants had been previously reported in ClinVar. Our findings contribute to the understanding of the *VWF* variant spectrum in Vietnamese patients with vWD type 3 and may support genetic counseling for affected individuals and their family members

Keywords: Type 3 von Willebrand disease, *VWF* gene variants, inherited bleeding disorder, Next-Generation Sequencing.