Archive of SID

Case Report Article

# *Evaluation of Genome in Early Familial Coronary Artery Disease: A Case Report*

*Mohammad Javad Ghorbani[1,2], Nematollah Razmi[3*], Seyed Mohammad Bagher Tabei[4], Mohammad Javad Zibaeenezhad[5], Hamid Reza Goodarzi[2]*

[1]*Department of Genetics, School of Basic Sciences, Fars Science & Research Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.*

[2]*Department of Genetics, School of Basic Sciences, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.*

[3]*Department of Biochemistry, School of Basic Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.*

[4]*Department of Medical Genetics, School of Basic Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.*

[5]*Department of Cardiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
**Nematollah Razmi;**
Department of Biochemistry, School of Basic Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Email:
doctor.n.razmi@gmail.com

Received: 2 Jan, 2019
Accepted: 4 May, 2019

## *Abstract*

***Background and Objectives:*** Coronary artery diseases (CAD) are the most common cause of death in Iran and worldwide. Myocardial infarction (MI) is a complex multifactorial and the most severe type of CAD. Early onset MI in first degree relatives could be considered as an independent risk factor for CAD. This study was performed to investigate the genetic cause of early onset familial CAD.

***Case Report:*** The patient was a 49-year-old female, who had an acute MI at the age of 45. Evaluation of family history indicated that her father, older brother, aunts, and male cousin were also diagnosed to have MI, and had not any diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia, diabetes, obesity, and also they did not use alcohol and tobacco. The c.6241C>T (p.Arg2081Trp) mutation was identified in *ABCA1* gene in heterozygous state (CT) in proband using Whole Exome Sequencing. Mutation was confirmed by PCR and Sanger sequencing. This mutation in heterozygous state was found in all patients and not in others. This findings show that *ABCA1* gene could be a possible cause of early onset familial CAD.

***Keywords:*** Coronary artery disease; Whole exome sequencing; ATP binding cassette transporter 1.

**DOI: 10.29252/qums.13.4.73**



www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره سیزدهم، شماره چهارم، تیر ۹۸
صفحه ۷۳ الی ۷۹

Archive of SID

گزارش مورد
(Case Report)

# بررسی ژنوم افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر زودرس خانوادگی: گزارش مورد

محمدجواد قربانی[۱،۲]، نعمت‌الله رزمی[۳*]، سید محمدباقر تابعی[۴]، محمدجواد زیبایی‌نژاد[۵]، حامدرضا گودرزی[۲]

[۱]گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، مرودشت، ایران.

[۲]گروه ژنتیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، مرودشت، ایران.

[۳]گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران.

[۴]گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

[۵]گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
**نعمت‌الله رزمی؛** گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شیراز، شیراز، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
doctor.n.razmi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۰/۱۲
تاریخ پذیرش: ۹۸/۲/۱۴

## چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری‌های عروق کرونر، شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در ایران و جهان محسوب می‌شوند. انفارکتوس میوکارد، یک بیماری مولتی‌فاکتوریال پیچیده و شدیدترین حالت بیماری عروق کرونر است. همچنین انفارکتوس میوکارد زودرس در خویشاوندان درجه یک می‌تواند به‌عنوان یک فاکتور خطر مستقل برای بیماری عروق کرونر مطرح باشد. در این مطالعه به تشخیص علت ژنتیکی بیماری عروق کرونر زودرس خانوادگی پرداخته شد.

**معرفی مورد:** بیمار، خانم ۴۹ ساله‌ای است که در سن ۴۵ سالگی یک انفارکتوس میوکارد حاد داشت. ارزیابی سابقه خانوادگی نشان داد پدر، برادر بزرگتر، عمه‌ها و پسر عمه بیمار، مبتلا به انفارکتوس میوکارد بوده و هیچ ویژگی بالینی برای هیپرکلسترولمی خانوادگی، دیابت و چاقی نداشته‌اند، همچنین آن‌ها الکل و دخانیات مصرف نمی‌کردند. جهش p. Arg 2081 Trp و c. 6241 C>T در ژن *ABCA1* با حالت هتروزیگوس CT در پروبانـد، به‌وسیله توالی‌یابی اگزومی شناسایی گردید. جهش با واکنش زنجیره‌ای پلیمراز و توالی‌یابی Sanger مورد تأیید قرار گرفت. این جهش با حالت هتروزیگوس در همه افراد مبتلا یافت شد و در سایرین پیدا نشد.

این نتایج نشان می‌دهد ژن *ABCA1* می‌تواند یک علت احتمالی بیماری عروق کرونر زودرس خانوادگی باشد.

**کلیدواژه‌ها:** بیماری عروق کرونر؛ توالی‌یابی اگزومی؛ آ ت پ انتقال‌دهنده کاست باند شونده ۱.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Ghorbani MJ, Razmi N, Bagher Tabei SM, Zibaeenezhad MJ, Goodarzi HR. Evaluation of genome in early familial coronary artery disease: A Case Report. Qom Univ Med Sci J 2019;13(4):73-79. [Full Text in Persian]**



www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

## مقدمه

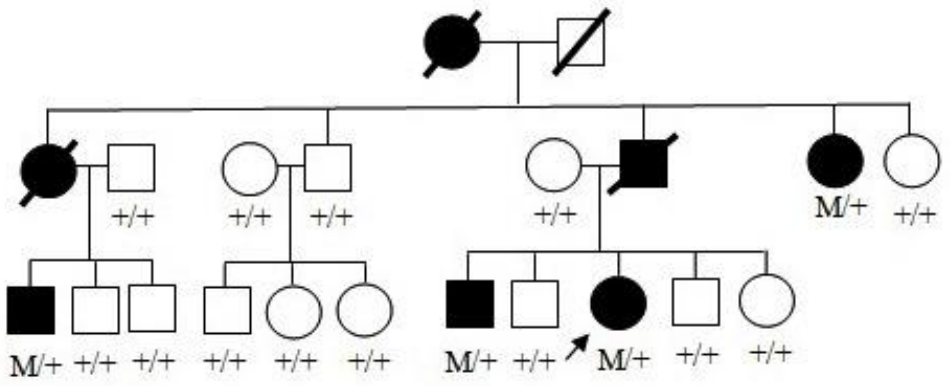
شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی در کشورهای درحال‌توسعه، به‌سرعت رو به افزایش است (۱). در ایران نیز بیماری‌های قلبی - عروقی، شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر هستند (۲). طبق گزارش اخیر مرکز قلب و عروق وزارت بهداشت ایران، روزانه حدود ۳۰۰ نفر در ایران به دلیل بیماری‌های قلبی - عروقی فوت می‌کنند (۳). وجود سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری عروق کرونر در اعضای درجه اول خانواده، به‌خصوص بروز در سن پایین که بیماری عروق کرونر زودرس (کمتر از ۵۵ سال در مردان و کمتر از ۶۵ سال در زنان) (۴) نامیده می‌شود، به‌عنوان یک ریسک فاکتور مستقل برای بیماری‌های عروق کرونر تلقی می‌گردد (۵). قدرت وراثت‌پذیری در تعیین خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر، با افزایش تعداد بستگان درجه اول مبتلا و با سن بروز کمتر، افزایش می‌یابد (۶). توالی‌یابی کل اگزون‌های ژنوم (اگزوم)، امروزه به پرکاربردترین ابزار برای تشخیص بیماری‌های نادر ژنتیکی تبدیل شده است (۷).

افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر زودرس براساس یافته‌های آنژیوگرافی انتخاب شدند. با توجه به اینکه در بروز بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد، هم عوامل محیطی و هم وراثتی دخیل هستند؛ لذا جهت افزایش شانس شناسایی عوامل ژنتیکی، فرم خانوادگی بیماری انتخاب و افراد مبتلا که دارای ریسک فاکتورهای اکتسابی بیماری قلبی - عروقی (ازجمله دیابت، هایپرکلسترولمی خانوادگی، مصرف دخانیات و الکل) بودند، از مطالعه حذف شدند.

توالی‌یابی اگزومی، یک ابزار غربالگری فوق‌العاده ارزشمند برای تشخیص بالینی بیماری‌های وراثتی قلبی - عروقی، به‌خصوص در موارد مرگ ناگهانی قلبی، بدون تشخیص قطعی و علت مشخص است (۸). اگرچه توالی‌یابی اگزومی، یک روش با توان توالی‌یابی بالا بوده، اما برای استفاده بالینی و تشخیصی تأیید نشده است (۹)؛ بنابراین جهش باید توسط روش توالی‌یابی Sanger تأیید شود. شناخت استعداد ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌تواند از مهم‌ترین راه‌های پیشگیری، به‌ویژه در افراد دارای سابقه مثبت خانوادگی ابتلا به بیماری عروق کرونر زودرس باشد.

## شرح مورد

بیمار، خانم ۴۹ ساله‌ای است که در سن ۴۵ سالگی دچار انفارکتوس میوکارد حاد شده بود. ارزیابی سابقه خانوادگی نشان داد پدر، برادر بزرگتر، عمه‌ها و پسرعمه بیمار، مبتلا به انفارکتوس میوکارد بوده‌اند. آنالیز شجره، الگوی وراثتی اتوزومال غالب را برای انفارکتوس میوکارد زودرس نشان می‌دهد (شکل شماره ۱).




**شکل شماره ۱: شجره. افراد مبتلا به انفارکتوس میوکارد توسط مربع‌های توپر (مردان) و دایره‌های توپر (زنان) و افراد سالم توسط مربع‌ها و دایره‌های توخالی نشان داده شده‌اند. مرگ افراد به‌وسیله (/) و پروباند توسط یک پیکان ( ↗ ) مشخص است.**
**در شکل، "M" نشان‌دهنده آلل جهش‌یافته و "+" نشان‌دهنده آلل طبیعی و نرمال است.**

جهت رد بیماری هیپرکلسترولمی خانوادگی؛ میزان HDL، LDL، TG و کلسترول پلاسما سنجیده شد. در این مطالعه، ۵ خانواده با ویژگی‌های یادشده بررسی شدند. بااین‌حال، تنها در خانواده موردمطالعه، یک جهش Missense با حالت هتروزیگوس در همه افراد مبتلا گزارش شد که این جهش در افراد سالم مشاهده نشد. در سایر خانواده‌ها نیز جهش در افراد سالم دیده شد. ویژگی‌های بالینی افراد مبتلا در خانواده موردبررسی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.


www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

**جدول شماره ۱: ویژگی‌های بالینی افراد مبتلا**

| کد شناسایی فرد مبتلا براساس شجره | سن بروز (سال) | جنسیت | سابقه فشارخون | قند خون (mg/dl) | LDL (mg/dl) | HDL (mg/dl) | تری‌گلیسرید(mg/dl) | کلسترول تام (mg/dl) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **III.1** | ۴۳ | مرد | ندارد | ۸۹ | ۱۴۳ | ۲۸ | ۱۳۲ | ۱۹۹ |
| **III.7** | ۴۷ | مرد | ندارد | ۹۸ | ۱۲۱ | ۳۳ | ۱۳۹ | ۱۸۶ |
| **III.9** | ۴۵ | زن | ندارد | ۸۵ | ۸۷ | ۳۰ | ۱۲۴ | ۱۴۶ |
| **II.7** | ۴۹ | زن | ندارد | ۹۲ | ۹۷ | ۳۶ | ۱۱۰ | ۱۵۷ |

پس از اخذ رضایت‌نامه آگاهانه، از همه اعضای خانواده موردبررسی، ۶ - ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد. جهت استخراج DNA از نمونه‌های خون تهیه‌شده، از کیت استخراج High Pure PCR Template Preparation Kit (محصول شرکت Roche Life Science آلمان) استفاده شد. نمونه DNA پروباند، جهت توالی‌یابی اگزومی به شرکت ماکروژن کره جنوبی ارسال گردید.

ایلومینا ۲۰۰۰ (HiSeq ۲۰۰۰) با قدرت پوشش X ۱۰۰ و طول خوانش ۱۰۱Bp و روش توالی‌یابی Paired-end sequencing صورت گرفت. درنتیجه، توالی‌یابی اگزومی ۵۱۱۸۰ واریانت یافت شد. واریانت‌ها ابتدا توسط ویژگی‌های کیفی غربال شدند، سپس واریانت‌های هم‌معنی (Synonymous) کنار گذاشته شدند. بعد از آنالیز داده‌ها، یک ناحیه جهش‌یافته شامل جهش c.۶۲۴۱ C>T (p.Arg ۲۰۸۱ Trp) در ژن *ABCA1* (جدول شماره ۲) شناسایی گردید.

**جدول شماره ۲: ویژگی‌های جهش c.6241 C>T (p.Arg 2081 Trp) در ژن *ABCA1***

| Gene & transcript | Variant | Location | Zygosity[a] | Inheritance[b] | Associated disease | OMIM | CADD Score[c] | Polyphen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ***ABCA1*** **NM_005502** | c.6241C>T pR2081W | q9q 31 | Het | AR AD | HDL deficiency, type2 Tangier disease Coronary artery | 600046 | 28 | Possibly damaging |

تمام عواقب پیش‌بینی‌شده برای جهش (p.Arg 2081 Trp) c.6241C>T در ژن *ABCA1* براساس ابزارهای پیش‌بینی‌کننده اثر جهش در جدول شماره ۳ نشان داده شده است.

**جدول شماره ۳: عواقب پیش‌بینی‌شده برای جهش (p.Arg ۲۰۸۱ Trp) c.٦٢٤١ C>T در ژن *ABCA1***

| Gene | Ref | Alt | Consequence | Position in transcript | Position in CDS | Position in protein | AA Change | Codons | SIFT | PolyPhen | REVEL | MetaLR | Mutation Assessor | Consequence |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ABCA1 | C | T | missense variant | ۶۵۵۴ (از ۱۰۴۰۵) | ۶۲۴۱ (از ۶۷۸۶) | ۲۰۸۱ (از ۲۲۶۱) | R/W | CGG/TGG | (زیان‌آور) | ۰/۹۹۸ (احتمالاً آسیب‌زا) | ۰/۹۲۶ (احتمالاً منجر به بیماری | ۰/۹۶۳ (آسیب‌زا) | **۰/۹۷۶ (زیاد)** | ۹:۱۰۴۷۸۶۹۴۰ |

پرایمرها توسط نرم‌افزار oligo نسخه ۷ طراحی شدند. توالی و برخی از ویژگی‌های پرایمرهای طراحی‌شده برای ژن *ABCA1* در جدول شماره ۴ فهرست شده است.

**جدول شماره ٤: توالی و برخی ویژگی‌های پرایمرهای طراحی‌شده جهت ژن *ABCA1***

| ژن | پرایمر | | طول پرایمر (bp) | Tm | GC% |
|---|---|---|---|---|---|
| ***ABCA1*** | AACTAAATGGCCTTTTTCCTTCCC | Forward | ۲۴ | ۵۹ | ۴۲ |
| | AAAACATCCCACAGTGAGGAACC | Reverse | ۲۳ | ۶۱ | ۴۸ |


www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

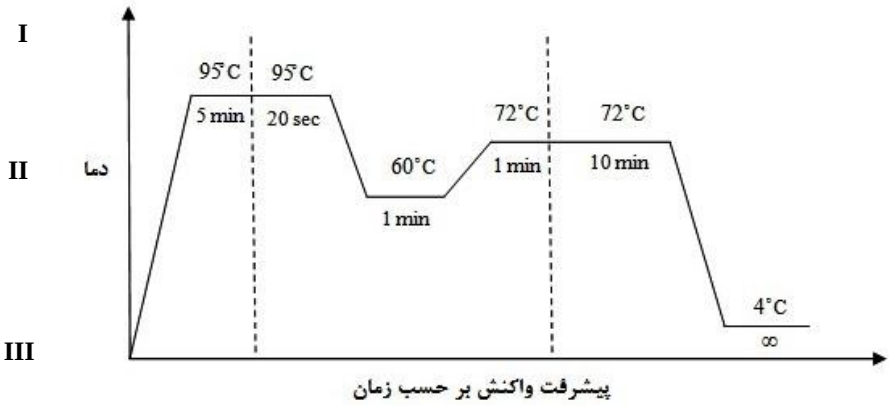
Archive of SID

فراوانی‌های ژنوتیپی و آللی محاسبه‌شده برای پلی‌مورفیسم c.6241C C/T ژن *ABCA1*، همچنین میزان اثر آن بر بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد در جدول شماره ۵ نشان داده شده است.

**جدول شماره ۵: فراوانی ژنوتیپی در ژن *ABCA1* و میزان اثر آن در بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد**

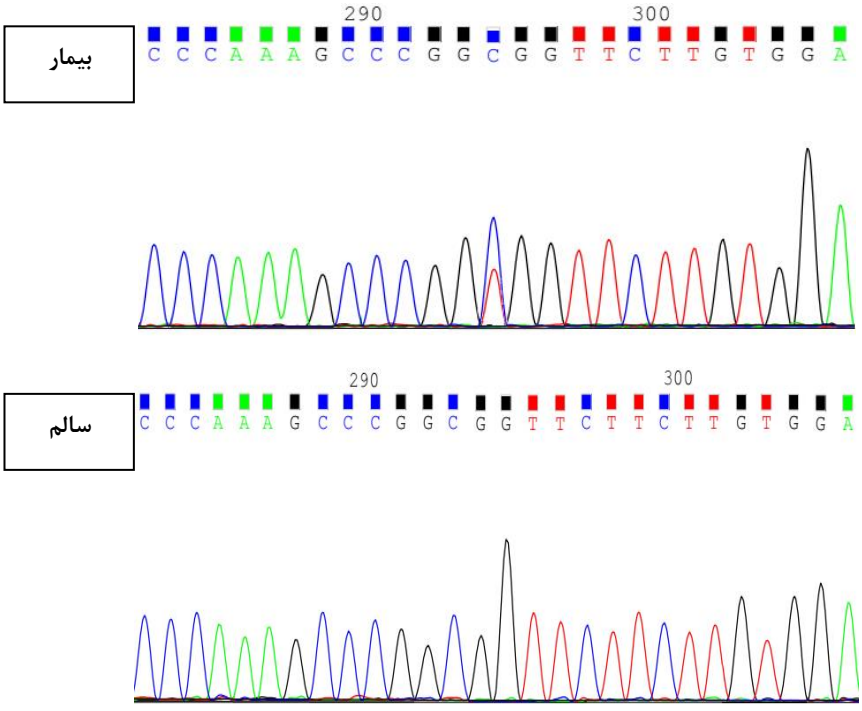
| ABCA1 ژن c.6241C/T | پروژه هزار ژنوم (درصد) | خانواده موردبررسی (درصد) | OR (95% CI) | p |
|---|---|---|---|---|
| CC | ۱۰۰۳ (۰/۹۹۷) | ۱۳ (۰/۷۶) | ۱ (Ref) | - |
| CT | ۲ (۰/۰۰۲) | ۴ (۰/۲۴) | ۱۵۴/۳۰ (۲۵/۹۱۸-۹۳/۱۴) | <۰/۰۰۰۱ |
| TT | ۱ (۰/۰۰۱) | ۰ (۰) | ۲۴/۷۷ (۰/۶۳۶-۹۶/۰۹) | ۰/۰۵۲۶ |

با توجه به دمای ذوب پرایمر، یک شیب دمایی برای دستگاه ترموسیکلر تعریف شد و دمای بهینه برای اتصال پرایمرها به دست آمد (شکل شماره ۲).




**شکل شماره ۲: پروفایل حرارتی واکنش PCR برای ژن *ABCA1***

بعد از تکثیر ناحیه C6241 T ژن *ABCA1*، توالی‌یابی Sanger انجام شد (شکل شماره ۳). تحلیل نتایج حاصل از توالی‌یابی Sanger نشان داد همه افراد مبتلا، جهش را به‌صورت هتروزیگوت (CT) دارند؛ این در حالی بود که در سایر افراد خانواده، جهش مشاهده نشد.




**شکل شماره ۳: تصویر کروماتوگرام ناحیه جهش‌یافته ژن *ABCA1* محل جهش توسط یک پیکان ( ↗ ) نشان داده شده است.**


www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

## بحث

جهش به‌صورت هموزیگوت در ژن *ABCA1*، منجر به بیماری تانجر (Tangier disease) می‌شود. بیماری تانجر، یک بیماری نادر با الگوی وراثتی اتوزومال مغلوب است که به‌وسیله جهش در ژن *ABCA1* ایجادشده و از ویژگی‌های اصلی این بیماری می‌توان به سطح پایین (نزدیک به صفر)، لیپوپروتئین با چگالی بالای کلسترول (HDL)، تجمع کلسترول در چندین بافت، لوزه‌های بزرگ نارنجی، نوروپاتی محیطی و شتاب بروز آترواسکلروز اشاره کرد (۱۰). افراد مبتلا به بیماری تانجر با افزایش ریسک ابتلا به آترواسکلروز مواجه‌اند (۱۱،۱۲). سطح پلاسمایی HDL نیز به‌طور معکوس با بیماری آترواسکلروز قلبی - عروقی در ارتباط است. جهش به‌صورت هتروزیگوت در ژن *ABCA1* منجر به نقص فامیلی HDL می‌شود و یکی از عوامل شایع کاهش HDL-C در جمعیت عمومی است (۱۳،۱۴). اگرچه بیان این مطلب با توجه به جهش‌های متعدد که در ساختار ژن *ABCA1* کشف‌شده می‌تواند رخ دهد، بحث‌برانگیز است (۱۵). جهش c.6241 C>T (p.Arg 2081 Trp) در ژن *ABCA1*، در انتهای کربوکسیل (C- ترمینال) پروتئین *ABCA1* اتفاق می‌افتد. این جهش اولین‌بار در سال ۲۰۰۱ به‌وسیله Huang و همکاران معرفی شد. آن‌ها با آنالیز توالی ژن *ABCA1* بر روی دو خواهر مبتلا به بیماری تانجر در یک خانواده و یک خانواده مبتلا به نقص فامیلی HDL، درحالی‌که هر دو پروباند بیماری عروق کرونر را نشان داده بودند، جهش c.6241 C>T (p.Arg 2081 Trp) را به‌صورت هموزیگوت در افراد مبتلا به بیماری تانجر گزارش کردند. همچنین بررسی توالی ژن *ABCA1*، بر روی افراد مبتلا به نقص فامیلی HDL، حذف چهار جفت بازی (CGCC) به‌صورت هموزیگوت از نوکلئوتید ۳۷۹۰-۳۷۸۷ را نشان داد (۱۶). در پژوهش حاضر جهش c.6241 C>T (p.Arg 2081 Trp) به‌صورت هتروزیگوت در چهار فرد مبتلا به بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد مشاهده گردید؛ این در حالی است که این جهش در سایر اعضای خانواده مشاهده نشد. بعد از مقایسه نتایج حاصل از پژوهش حاضر با داده‌های حاصل از پروژه هزار ژنوم شامل ۱۰۰۶ نفر، از آزمون کای‌اسکوئر جهت بررسی تفاوت فراوانی ژنوتیپی میان دو گروه کنترل و بیمار استفاده شد و میزان $\chi^2=$ ۱۵۶/۰۷۴ با سطح معنی‌داری p<۰/۰۰۰۱ به دست آمد؛ بنابراین ازآنجایی‌که مقدار p کمتر از ۰/۰۵ است، می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که تفاوت معنی‌داری در توزیع ژنوتیپی پلی‌مورفیسم *ABCA1* میان گروه بیمار و کنترل وجود دارد. در ادامه، برای تعیین میزان اثر هر ژنوتیپ بر خطر بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد، از آزمون Odds ratio استفاده شد. این بررسی نشان داد ژنوتیپ CT سبب افزایش ۱۵۴/۳۰ برابری نسبت به دو ژنوتیپ دیگر در بروز بیماری می‌شود (p<۰/۰۰۰۱، OR=۱۵۴/۳۰ ،۹۵٪ CI=۲۵/۹۱۸-۹۳/۱۴).

با توجه به نتایج جدول شماره ۵ می‌توان این‌گونه استنباط کرد که جهش c.6241 C>T (p.Arg 2081 Trp) به‌صورت هتروزیگوت می‌تواند منجر به بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد شود. Zwarts و همکاران در سال ۲۰۰۲، چندین پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی (SNP) را در نواحی غیرکدکننده ABCA1 ازجمله پروموتر، ناحیه غیرکدکننده انتهای 5′ 5-primeuntranslated region و اینترون شماره ۱ که ممکن است در تنظیم بیان ژن دخیل باشند، شناسایی و اثر فنوتیپی آن‌ها را در ۸۰۴ مرد هلندی که بیماری عروق کرونر در آنان به اثبات رسیده بود مورد آزمایش قرار دادند، نتایج نشان داد این نواحی می‌توانند بر بیان ژن تأثیر گذاشته و در شدت بروز آترواسکروز بدون تأثیر بر میزان لیپید مؤثر باشند (۱۷). با توجه به نتایج Zwarts و همکاران، ممکن است نواحی غیرکدکننده که در پژوهش حاضر بررسی نشد در بروز بیماری تأثیر داشته باشند.


www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

## References:


1. Lydia K, Erastus M, Anne K, Jane M, Chrispine OO, Judith K, et al. Stroke distribution patterns and characteristics in Kenya's leading public health tertiary institutions: Kenyatta National Hospital and Moi Teaching and Referral Hospital. Cardiovasc J Afr 2018;29(2):68-72. PubMed

2. Mohseni J, Kazemi T, Maleki MH, Beydokhti H. A systematic review on the prevalence of acute myocardial infarction in Iran. Heart Views 2017;18(4):125-32. PubMed

3. Biglu MH, Ghavami M, Biglu S. Cardiovascular diseases in the mirror of science. J Cardiovasc Thorac Res 2016;8(4):158-63. PubMed

4. Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA, Kiely DK, Kannel WB. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. Am J Cardiol 1989;64(10):555-9. PubMed

5. Dai X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. World J Cardiol 2016;8(1):1-23. PubMed

6. Nora JJ, Lortscher RH, Spangler RD, Nora AH, Kimberling WJ. Genetic--epidemiologic study of early-onset ischemic heart disease. Circulation 1980;61(3):503-8. PubMed

7. Prows CA, Tran G, Blosser B. Whole exome or genome sequencing: nurses need to prepare families for the possibilities. J Adv Nurs 2014;70(12):2736-45. PubMed

8. Seidelmann SB, Smith E, Subrahmanyan L, Dykas D, Abou Ziki MD, Azari B, et al. Application of whole exome sequencing in the clinical diagnosis and management of inherited cardiovascular diseases in adults. Circ Cardiovasc Genet 2017;10(1). PubMed

9. Rabbani B, Tekin M, Mahdieh N. The promise of whole-exome sequencing in medical genetics. J Hum Genet 2014;59(1):5-15. PubMed

10. Brunham LR, Kang MH, Van Karnebeek C, Sadananda SN, Collins JA, Zhang LH, et al. Clinical, biochemical, and molecular characterization of novel mutations in ABCA1 in families with Tangier disease. JIMD Rep 2015;18:51-62. PubMed

11. Clee SM, Kastelein JJ, van Dam M, Marcil M, Roomp K, Zwarts KY, et al. Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. J Clin Invest 2000;106(10):1263-70. PubMed

12. van Dam MJ, de Groot E, Clee SM, Hovingh GK, Roelants R, Brooks-Wilson A, et al. Association between increased arterial-wall thickness and impairment in ABCA1-driven cholesterol efflux: an observational study. Lancet 2002;359(9300):37-42. PubMed

13. Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH. Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. Science 2004;305(5685):869-72. PubMed

14. Alrasadi K, Ruel IL, Marcil M, Genest J. Functional mutations of the ABCA1 gene in subjects of French-Canadian descent with HDL deficiency. Atherosclerosi 2006;881(2):182-19. PubMed

15. Brunham LR, Kastelein JJ, Hayden MR. ABCA1 gene mutations, HDL cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease. JAMA 2008;300(17):1997-8. PubMed

16. Huang W, Moriyama K, Koga T, Hua H, Ageta M, Kawabata S, et al. Novel mutations in ABCA1 gene in Japanese patients with Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency with coronary heart disease. Biochim Biophys Acta 2001;1537(1):71-8. PubMed

17. Zwarts KY, Clee SM, Zwinderman AH, Engert JC, Singaraja R, Loubser O, et al. ABCA1 regulatory variants influence coronary artery disease independent of effects on plasma lipid levels. Clin Genet 2002;61(2):115-25. PubMed



International License Creative Commons Attribution License 4.0