

Original Article

ارزیابی پلی مورفیسم نوکلئوتیدی ژن آپولیپوپروتئین A5 در مبتلایان به بیماری قلبی - عروقی

سمیه حق پرست^۱، پیمان ایزد پناه^۲، عباس عبداللهی^۳، سهراب نجفی پور^۴، یاسر منصوری^۵، سید امین کوهپایه^۶، مهدی فصیحی رامندی^{۷*}

- ۱- بیمارستان شهید فقیهی، دانشگاه علوم پزشکی، شیراز، فارس، ایران.
- ۲- گروه قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فارس، ایران.
- ۳- گروه میکروب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فارس، ایران.
- ۴- گروه ویروس شناسی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فارس، ایران.
- ۵- گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فارس، ایران.
- ۶- گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فارس، ایران.
- ۷- مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۱۲/۱۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: ژن آپولیپوپروتئین A5 (APO A5) نقش مهمی در تنظیم و کنترل میزان تری گلیسیرید پلاسما به عنوان یک عامل خطر مهم در ابتلا به بیماری قلبی عروقی دارد. جهش در این ژن می تواند بر روی سطح تری گلیسیرید پلاسما اثر بگذارد. ما در این مطالعه به بررسی نقش پلی مورفیسم تک نوکلئوتید S19W در ژن APO A5 در ابتلا به بیماری قلبی - عروقی پرداخته ایم.

مواد و روش ها: در این مطالعه جامعه مورد پژوهش، شامل ۷۳ نفر بیمار قلبی - عروقی و ۵۵ نفر شاهد سالم بود. پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی S19W ژن APO A5 با روش PCR-RFLP مورد بررسی قرار گرفت. پروفایل لیپیدی سرم و قند خون ناشتای این افراد نیز با روش آنزیماتیک اندازه گیری شد.

نتایج: بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، هیچ گونه اختلاف معنی داری بین دو گروه شاهد و بیمار از نظر فراوانی آلل ها وجود نداشت ($P > 0.05$)؛ همچنین تأثیر این پلی مورفیسم ژنوتیپی بر روی پروفایل لیپیدی مورد بررسی قرار گرفت؛ اما هیچ ارتباط معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: پلی مورفیسم S19W در ژن APO A5 هیچ ارتباط معنی داری با ابتلاء به بیماری قلبی - عروقی ندارد.

کلمات کلیدی: آپولیپوپروتئین، بیماری قلبی - عروقی، پلی مورفیسم، PCR-RFLP

مقدمه

بیماری های قلبی - عروقی یکی از مهم ترین عوامل مرگ و میر افراد در جوامع مختلف است؛ به همین دلیل مطالعات فراوانی به منظور شناسایی فاکتورهای موثر در ابتلا به این بیماری صورت گرفته است. ژن آپولیپوپروتئین A5 (APO A5) نقش کلیدی و مهمی در تعیین میزان تری گلیسیرید (TG) پلاسما دارد. در موش های فاقد ژن APO A5 سطح تری گلیسیرید پلاسما ۴ برابر بیشتر از سطح تری گلیسیرید در موش های سالم می باشد. از طرف دیگر تری گلیسیرید پلاسما موش های ترانسژنیک که APO A5 انسانی را بیان می کنند، تقریباً یک سوم موش های معمولی می باشد (۱ و ۲). مطالعات بالینی نیز نقش مهم APO A5 را بر روی سطح تری گلیسیرید پلاسما نشان داده اند. همچنین بیشتر مطالعات موجود، نقش APO A5 در پیشرفت آترواسکلروز، بعد از جراحی عروق کرونر در مردان را نشان می دهند (۳). هنگامی که ارتباط پلی مورفیسم های این ژن با میزان تری گلیسیرید پلاسما انسان مورد

ارزیابی قرار گرفت، نشان داده شد که بعضی از این پلی مورفیسم ها با سطح تری گلیسیرید رابطه معنی داری دارند (۴). تا کنون هیچ مطالعه ای در زمینه ارتباط این پلی مورفیسم ها با بیماری قلبی - عروقی در بین جمعیت ایرانی صورت نگرفته است. پر واضح است که عوامل محیطی و ژنتیکی با هم در ابتلا به CHD^۱ دخیل می باشند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که افزایش تری گلیسیرید پلاسما به طور مستقل موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی می شود (۵). این ارتباط توسط مطالعات متاآنالیز نیز تأیید شده و بنابراین تری گلیسیرید به عنوان یک عامل خطر مستقل برای بیماری قلبی محسوب می شود (۶).

1 - Coronary Heart Disease

2 - Very Low Density Lipoprotein

* نویسنده مسئول: مهدی فصیحی رامندی، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۳۵۲۵۶۱۲۰۵
Email: fasihi.m@gmail.com

سانتی گراد جهت اتصال پرایمر به DNA، ۱ دقیقه در دمای ۷۲ درجه برای طویل شدن. بعد از اتمام ۳۵ چرخه، مخلوط واکنش به مدت ۶ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد باقی خواهد ماند تا عمل طویل شدن نهایی انجام شود. محصول ۱۵۷ جفت بازی، با استفاده از U6 آنزیم محدود کننده (Mbi Fermentas) TaqI و به مدت ۴ ساعت انکوباسیون در دمای ۶۵ درجه سانتی گراد هضم شد. محصول هضم، بر روی ژل پلی اکریلامید ۱۲% الکتروفورز و با اتیدیوم بروماید رنگ آمیزی و مشاهده گردید. قطعات ۱۳۴ و ۲۳ جفت باز، بیانگر وجود آلل Ser19 و قطعه سالم ۱۵۷ جفت بازی نشان دهنده وجود آلل Tyr19 می باشد.

تجزیه و تحلیل آماری: فراوانی آلل با شمارش آلل ها و محاسبه نسبت آن ها تعیین و با آزمون کای مربع قرار داشتن جامعه در تعادل هاردی واینبرگ تأیید شد. به منظور اطمینان از این صحت و قابلیت مقایسه فراوانی آلل های حاصل از این مطالعه، فراوانی این آلل ها با فراوانی آللی به دست آمده در دیگر مطالعات انجام شده بر روی نژاد قفقازی، با استفاده از آزمون کای مربع مورد مقایسه قرار گرفت. داده های مربوط به آنالیز پروفایل لیپیدی ژنوتیپ های مختلف با آزمون t با یکدیگر مقایسه شدند. در نهایت با کمک آزمون کای مربع توزیع ژنوتیپ و آلل های مختلف در دو گروه بیمار و شاهد با هم مورد مقایسه قرار گرفتند.

نتایج

۷۳ بیمار CHD تأیید شده و ۵۵ فرد سالم وارد این مطالعه شدند. جدول ۱ اطلاعات دموگرافیک و نتایج آزمایشات بیوشیمیایی این افراد را نشان می دهد. هر دو گروه از لحاظ سن، جنس، نمایه توده بدنی و مصرف سیگار همتا سازی شدند. اما فشار خون و کلسترول تام و تری گلیسیرید در گروه بیمار بالاتر بود. هیچ اختلاف معنی دار دیگری در پارامترهای بیوشیمیایی دو گروه مشاهده نشد ($P > 0.05$).

جدول شماره ۱: پارامترهای دموگرافیک و بیوشیمی گروه های مورد مطالعه

پارامتر	بیمار (n=73)	کنترل (n=55)
سن (Mean ± S.D.)	61.2±8.2	60.0±7.9
Men/Women (n)	54/19	39/16
BMI (kg/m ²)	25.8±1.8	25.0±1.8*
فشار خون سیستولی (mm Hg)	130.5±3.2	126.3±2.7*
فشار خون دیاستولی (mm Hg)	84.1±4.1	81.8±4.4*
مصرف سیگار (%)	18(24.6)	6(10.9)
FBS (mg/dl)	97±23	99.5±20.1
TC (mg/dl)	207.9±53.5	180.8±46.4*
TG (mg/dl)	198.6±108.8	147.3±91.9*
HDL-C (mg/dl)	39.3±8.5	39.5±12.1
LDL-C (mg/dl)	124.7±45.5	113.6±44
ApoA-I (mg/dl)	116.6±21.0	117.7±25.0
ApoB (mg/dl)	105.2±25.6	97.8±26.6
Lp(a) (mg/dl)	4.9±3.7	5.8±5.6

ss4383597 در اگزون شماره ۳ ژن APO A5 (که با عنوان C>G 56 نیز شناخته می شود) با میزان تری گلیسیرید پلاسما را گزارش نموده اند (۴ و ۱۴). در این مطالعه ما ارتباط پلی مورفیسم S19W را با بیماری قلبی - عروقی مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش ها

جمعیت مورد بررسی: گروه شاهد و بیمار به روش نمونه گیری آسان انتخاب شدند. ۷۳ بیمار قلبی - عروقی و ۵۵ فرد سالم که همگی بیش از ۵۰ سال داشتند، وارد مطالعه شدند. بیماران از بین افراد مراجعه کننده به بخش قلب و عروق چندین بیمارستان درمانی دانشگاه های علوم پزشکی انتخاب شدند. این افراد گرفتگی بیش از ۵۰% در حداقل یکی از عروق کرونری را طی آنژیوگرافی نشان داده بودند. گروه شاهد شامل افرادی بود که هیچ گونه سابقه بیماری قلبی، علائم بالینی این بیماری از قبیل درد قفسه سینه و تاکی کاردی را نداشته و از لحاظ سلامت قلبی به تأیید پزشک متخصص مربوطه رسیده بودند. افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی، فشار خون، بیماری های کبدی و کلیوی و همچنین خانم های باردار از این گروه حذف گردیدند. برای هر یک از افراد مورد مطالعه پرسشنامه ای شامل اطلاعات دموگرافیک، وضعیت پزشکی و تاریخچه خود و خانواده آن ها پر شد. از تمام افراد تحت مطالعه، رضایت نامه کتبی دریافت شد.

آزمایشات بیوشیمیایی: پروفایل لیپیدی (تری گلیسیرید، کلسترول، صورت آنزیماتیک و با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون اندازه گیری شد. غلظت LDL نیز با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد: $[Total\ cholesterol] - [Total\ HDL] - 20\% \text{ of the triglyceride value} = \text{Estimated LDL}$.

تعیین ژنوتیپ: از هر یک از افراد مورد مطالعه پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، ۱۰ میلی لیتر خون سیاهرگی گرفته شد. نیمی از این نمونه خون برای آزمایشات بیوشیمیایی و نیمی دیگر برای استخراج DNA مورد استفاده قرار گرفت.

DNA با استفاده از روش salting out، از سلول های هسته دار خون استخراج (۱۵) و در دمای ۴ درجه سانتی گراد قرار داده شد. ژنوتیپ لوکوس APO A5 با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) و تکنیک RFLP تعیین گردید.

به منظور تکثیر قطعه حاوی پلی مورفیسم S19W از پرایمر مستقیم 5'-GGC TCT TCT TTC AGG TGG GTC TCC G-3' و معکوس 5'-GCC TTT CCG TGC CTG GGT GGT-3' استفاده شد. پرایمرها از شرکت سیناژن تهیه شده بود. محلول واکنش شامل ۲۰۰ نانوگرم DNA، ۲۰ پیکومول از پرایمرها، ۳ یون منیزیم، ۴۰۰ μmol dNTP و دو واحد از آنزیم پلیمرز در حجم نهایی ۵۰ میکرولیتر بود. مواد PCR از شرکت اینترون کره خریداری شد. واکنش (PCR) با استفاده از دستگاه و بر اساس پروتکل مورد استفاده، انجام شد. طبق این پروتکل مخلوط واکنش به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد گرم شد، تا دو رشته از هم جدا شوند سپس ۳۵ چرخه برنامه تغییرات دمایی ذیل تکرار گردید: ۱ دقیقه در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد جهت واسرشت سازی دو رشته DNA، ۳۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه

میزان تری گلیسیرید پلاسما انجام شده است (۱۶-۱۹). اکثر این مطالعات بر نقش این پلی مورفیسم در افزایش تری گلیسیرید پلاسما صحنه گذاشته‌اند (۳ و ۴)، اما هنوز مکانیسم این امر مشخص نشده است (۱۹). در مطالعه‌ای که در چین انجام شد، این پلی مورفیسم تأثیری بر سطح تری گلیسیرید پلاسما نداشت؛ اما خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را به شدت افزایش می‌داد (۱۴)؛ بنابراین از آن‌جا که خطر بیماری بدون افزایش سطح تری گلیسیرید، شدیداً افزایش یافته است، تفسیر آن مشکل بوده و این نتیجه جای تأمل بیشتری دارد. در این مطالعه نقش این پلی مورفیسم در افزایش تری گلیسیرید پلاسما تأیید نشد. یکی از دلایلی که می‌توان برای این

تعیین ژنوتیپ: محصول PCR قطعه‌ای به طول ۱۵۷ جفت باز می‌باشد. پس از برش با آنزیم محدود کننده TaqI و ایجاد باند ۱۳۴ و ۲۳ جفت بازی، فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوت SS می‌باشد. اگر در الکتروفورز فقط یک باند ۱۵۷ جفت بازی مشاهده شود، ژنوتیپ فرد مورد آزمایش هموزیگوت WW بوده و در صورتی که فرد هتروزیگوت SW باشد هر سه قطعه ۱۵۷، ۱۳۴ و ۲۳ بازی را خواهد داشت. البته ذکر این نکته ضروری است که باند ۲۳ جفت بازی به علت اندازه کوچک آن، معمولاً از ژل خارج می‌شود. همراهی و ارتباط این پلی مورفیسم با بیماری قلبی عروقی مورد بررسی قرار گرفته که نتایج آن در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

جدول ۲: ژنوتیپ و فراوانی آلل‌های ژن APOA5 در گروه‌های بیمار و کنترل (Genotype and allelic frequencies of APOA5 S19WSNP in CHD patients and controls)

	تعداد	ژنوتیپ (%)			آلل (%)	
		Ss	Sw	Ww	S	W
بیمار	(N=73)	93.1	5.5	1.4	95.9	4.1
کنترل	55	90.9	9.1	00	95.5	4.5
χ^2		0.218				
P value		0.89			0.9	

نتایج متفاوت عنوان نمود این است که ارتباط و همراهی ژنتیکی، وابسته به جمعیت (Population dependent) است. علت احتمالی دیگر این امر، شرایط ورود و خروج افراد به مطالعه می‌باشد. در این مطالعه افراد از لحاظ فاکتورهای مختلف از جمله BMI^۱ و غیره هم‌تا سازی شده بودند. در حالی که در بسیاری از مطالعات دیگر این هم‌تا سازی صورت نگرفته است. همین امر می‌تواند بر روی نتایج آزمایش تأثیر بگذارد. همان‌طور که قبلاً نیز اشاره شد، تری گلیسیرید یک عامل مستقل ابتلا به بیماری قلبی-عروقی می‌باشد (۶). از آن‌جا که در این مطالعه، این پلی مورفیسم تأثیری بر میزان تری گلیسیرید پلاسما نداشت، در نتیجه منطقی به نظر می‌رسد که این پلی مورفیسم، ارتباط معنی‌داری نیز با ابتلا به بیماری قلبی عروقی نداشته باشد.

فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف این ژن در تعادل هاردی-واینبرگ قرار دارد. هیچ ارتباطی بین فراوانی ژنوتیپ‌ها و آلل‌های S و W با بیماری CHD دیده نشد ($P>0.05$). همچنین تأثیر این ژنوتیپ بر روی پروفایل لیپیدی مورد بررسی قرار گرفت؛ اما هیچ ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0.05$). فراوانی آلل‌های به دست آمده در این مطالعه با فراوانی حاصل از دیگر مطالعات انجام شده بر روی نژاد قفقازی، با استفاده از تست کای مربع مقایسه شد. نتیجه این که مقایسه، تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (جدول شماره ۳).

جدول ۳: مقایسه فراوانی آلل‌ها در مطالعات مشابه

Reference study	Frequency of allele S%	Frequency of allele W%
Present study	95.9	4.1
O. EDA, 2000[16]	94	6
J. Talmud, 2002[17]	96	4
M Vrablik, 2003	96	4

نتیجه‌گیری

ما در این پروژه ارتباط بین پلی مورفیسم S19W ژن APO A5 را با احتمال خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی مورد بررسی و مطالعه قرار دادیم. نتیجه این مطالعه، عدم ارتباط این SNP با بیماری قلبی - عروقی بود. همچنین این پلی مورفیسم ارتباط معنی‌داری را با پروفایل لیپیدی نشان نداد. پیشنهاد می‌گردد که این مطالعه بر روی افراد بیشتری صورت پذیرد تا مشخص شود که آیا مطالعات قبلی که ارتباط مثبتی را گزارش کرده‌اند، ناشی از تفاوت‌های قومی بوده یا به علت فاکتورهای مداخله‌ای می‌باشد.

بحث

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم S19W موجود بر روی ژن APO A5 با خطر ابتلا به بیماری قلبی - عروقی مشاهده نشد. تاکنون مطالعات زیادی در زمینه تأثیر این پلی مورفیسم بر

1 - Body Mass Index



References

1. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. 2001;294:169-173.
2. Vliet HN, Sannels MG, Leegwater AC. Apolipoprotein A-V, a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. *J Biol Chem*. 2001;276:44512-44520.
3. Talmud PJ, Martin S, Taskinen MR, Frick MH, Nieminen MS, Kesaniemi YA. APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT Study. *J Lipid Res*. 2004;45:750-756.
4. Talmud PJ, Hawe E, Martin S. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*. 2002;11:3039-3046.
5. Steinberg D, Gotto AM. Preventing coronary artery disease by lowering cholesterol levels: fifty years from bench to bedside. *JAMA*. 1999;282:2043-2050.
6. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-219.
7. Endo K, Yanagi H, Araki J. Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren. *Hum Genet*. 2002;111:570-572.
8. Nabika T, Nasreen S, Kobayashi S. The genetic effect of the apolipoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese. *Atherosclerosis*. 2002;165:201-204.
9. Horinek A, Vrablik M, Ceska R. T-1131YC polymorphism with the apolipoprotein AV gene in hypertriglyceridemic individuals. *Atherosclerosis*. 2003;167:369-370.
10. Baum L, Tomlinson B, Thomas GN. APOA5_1131TNC polymorphism is associated with triglyceride levels in Chinese men. *Clin Genet*. 2003;63:377-379.
11. Martin S, Nicaud V, Humphries SE. Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1637:217-225.
12. Aouizerat BE, Kulkarni M, Heilbron D. Genetic analysis of a polymorphism in the human apolipoprotein A-V gene: effect on plasma lipids. *J Lipid Res*. 2003;44:1167-1173.
13. Lai CQ, Tai ES, Tan CE. The apolipoprotein A5 locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore. *J Lipid Res*. 2003;44:2365-2373.
14. Liu H, Zhang S, Lin J, Li H, Huang A, Xiao C. Association between DNA variant sites in the apolipoprotein A5 gene and coronary heart disease in Chinese. *J Metabolism Clinical and Experimental*. 2005;54:568-572.
15. Noguera NI, Tallano CE, Bragos IM, Milani AC. Modified salting-out method for DNA isolation from newborn cord blood nucleated cells. *J Clin Lab Anal*. 2000;14:280-283.
16. Eda O, Edova L. New Apolipoprotein A-V: Comparative Genomics Meets Metabolism. *Physiol Res*. 2000;52:141-146.
17. Philippa JT, Emma H, Steve M, Michael O, George JM, Edward MR. Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides. *Hum Mol Genet*. 2002;11:3039-3046.
18. Vrablik M, Horinek A, Ceska R, Adamkova V, Poledne R, Hubacek JA. Ser19Trp polymorphism within the apolipoprotein AV gene in hypertriglyceridaemic people. *J Med Genet*. 2003;40:1-2.
19. Harald G, Eva-Maria S, Cornelia H, Melanie K, Iris MH, Christa M. APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians. *J Lipid Research*. 2007;48:2614-2621.

Original Article

Evaluation of Apolipoprotein A5 Polymorphism in Coronary- Heart Disease Patients**Haqparast S¹, Izadpanah P², Abdollahi A³, Najafipoor S⁴, Mansoori Y⁵, Koochpayeh SA⁶
Fasihi Ramandi M^{7*}**

- 1- Faqih Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Fasa, Iran.
- 2- Dept. of Coronary-Heart, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran.
- 3- Dept. of Microbiology, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran.
- 4- Dept. of Virology, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran.
- 5- Dept. of Genetic, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran.
- 6- Dept. of Pharmacology, Fasa University of Medical Science, Fasa, Iran.
- 7- Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Background & Objective: Apolipoprotein A5 (APOA5) gene is important in determining plasma triglyceride levels, a major cardiovascular disease risk factor. Mutation in this gene affected plasma triglyceride level. We looked for possible associations of the APOA5 gene polymorphism S19W with coronary heart disease (CHD) in a sample of Iranian population.

Materials & Methods: A total of 73 CHD patients and 55 controls were genotyped by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) for this single nucleotide polymorphism. Serum lipids and Fast Blood Sugar concentrations were measured in all subjects with enzymatic method.

Results: Allele frequencies observed in our population were 0.041 for the W allele and 0.959 for the S allele which are similar to other populations ($p>0.05$). There is no evidence that APOA5 S19W, is a risk factor of CHD in our sample ($p>0.05$). In addition, we observed no association between the APOA5 W allele and elevated plasma TG levels ($p>0.05$) in the CHD group. This result was also present in the control group ($p>0.05$).

Conclusions: The APO A5 gene polymorphism in S19W gene has no association with the high susceptibility to CHD.

Keywords: Apolipoprotein A5, Coronary heart disease, Polymorphism, PCR-RFLP

* **Corresponding author: Fasihi Ramandi M**, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Tel: +98 935 2561205
Email: fasihi.m@gmail.com