

XÁC ĐỊNH ĐỘ BIẾN Q2933P TRÊN GEN *FAT1* Ở BỆNH NHÂN BỊ THIỂU NĂNG TRÍ TUỆ TRONG MỘT GIA ĐÌNH CÓ NẠN NHÂN CHẤT ĐỘC DIOXIN Ở VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thanh Ngân^{1,✉}, Nguyễn Thị Kim Liên¹, Nguyễn Thu Hiền^{1,2}, Nguyễn Ngọc Lan^{1,2}, Nguyễn Văn Tụng¹, Lê Thị Kim Dung³, Nguyễn Thị Hiền⁴, Nguyễn Huy Hoàng¹, Nguyễn Đăng Tôn¹, Nông Văn Hải¹

¹Viện Nghiên cứu hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Học Viện Quân Y, Bộ Quốc phòng

⁴Trung tâm Y tế Dự phòng tỉnh Quảng Ninh, Bộ Y tế

✉ Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: nganthanh27@yahoo.com

Ngày nhận bài: 14.11.2017

Ngày nhận đăng: 27.02.2018

TÓM TẮT

Ô nhiễm dioxin do chiến tranh hóa học để lại đã và đang gây ra hậu quả hết sức nặng nề lên môi trường sinh thái và đặc biệt là đối với sức khỏe con người Việt Nam. Đặc biệt, chất độc dioxin gây ra hàng loạt bệnh khác nhau trong đó có nhiều bệnh liên quan đến hệ thần kinh, bệnh thiếu năng về trí tuệ (Intellectual disability-ID) là một trong 17 bệnh đã được Việt Nam công nhận. Các dị dạng, dị tật bẩm sinh, chậm phát triển trí tuệ/thiếu năng trí tuệ đã được phát hiện ở các thế hệ F1 và F2 của các nạn nhân bị phơi nhiễm. Dioxin có thể gây ảnh hưởng ở mức độ gen lên toàn bộ hệ gen/ hệ gen biểu hiện (exome) hay cấu trúc và chức năng của một hay nhóm gen dẫn tới phát sinh bệnh tật ở người bị phơi nhiễm trực tiếp; các thay đổi này còn có thể di truyền cho các thế hệ tiếp theo. Trong nghiên cứu này, phương pháp giải trình tự toàn bộ hệ gen biểu hiện (Whole exome sequencing-WES) đã được sử dụng để nghiên cứu và xác định các biến dị di truyền liên quan đến bệnh thiếu năng trí tuệ trong gia đình có nạn nhân bị nhiễm dioxin ở Việt Nam. Kết quả sàng lọc cho thấy một đột biến thay thế dạng dị hợp tử Gln2933Pro trên gen *FAT1* (Fat atypical cadherin 1) của bệnh nhân được di truyền từ người cha có nồng độ dioxin trong máu cao, cũng như những thay đổi về cấu trúc protein này. Ngoài ý nghĩa khoa học quan trọng, kết quả này có thể cần thiết cho việc hỗ trợ tư vấn cho các gia đình là nạn nhân chất độc dioxin.

Từ khoá: Gen *FAT1*, Thiếu năng trí tuệ (Intellectual disability-ID), Dioxin, Đột biến Gln2933Pro, Whole exome sequencing

GIỚI THIỆU

Thiếu năng trí tuệ (Intellectual Disability-ID) có thể được định nghĩa là một suy giảm đáng kể các chức năng nhận thức và thích ứng với xã hội với tỷ lệ khoảng 1,5-2% (Helen, Xingyan, 2002; Basel-Vanagaite, 2007). ID được xác định bởi chỉ số thông minh (IQ- Intelligence quotient) dưới 70 và suy giảm các kỹ năng thích ứng xã hội được chẩn đoán trước 18 tuổi (Basel-Vanagaite, 2007). ID có thể được gây ra bởi di truyền cũng như các yếu tố không di truyền. Người ta chia làm 4 mức độ chậm phát triển trí tuệ là: nhẹ, trung bình, nặng và rất nặng/nghiêm trọng (rất nặng với IQ dưới 20 hoặc 25, nặng IQ từ 20 đến 40, trung bình với IQ từ 35

đến 55 và thể nhẹ với IQ từ 50 đến xấp xỉ 70) (Scott *et al.*, 2006; Donatella *et al.*, 2015).

Dioxin là chất độc tác động nghiêm trọng đến môi trường và sức khỏe con người (IOM, 2010). Các chất độc này không những tác động lên các đối tượng là nạn nhân bị phơi nhiễm mà còn gây hậu quả cho các thế hệ tiếp theo về sức khỏe, bệnh di truyền, ung thư, các bất thường sinh sản, dị dạng, dị tật bẩm sinh, rối loạn tâm thần và nhiều căn bệnh hiểm nghèo khác (Jeffrey *et al.*, 1999; Xiao-ming *et al.*, 2013; Bock, 2017; Chrystal *et al.*, 2017). Trong đó, các bất thường ở mức độ gen di truyền là nguyên nhân của bệnh ID đối với các thế hệ con cháu của những người đã bị phơi nhiễm dioxin đang là mối quan tâm hàng đầu của các nhà khoa học.

Với sự phát triển của công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới, nhiều gen/nhóm gen đã được phát hiện trên nhiều bệnh khác nhau trong đó có bệnh ID khi phân tích trên từng cá thể, một nhóm cũng như một trường hợp gia đình bệnh nhân (Liana *et al.*, 2010; Petro, Filomena, 2016). Petro và đồng tác giả (2016) đã đánh giá với 818 gen liên quan đến bệnh ID trong dự án Human Phenotype Ontology bằng các phương pháp giải trình tự toàn bộ hệ gen biểu hiện (Whole exome sequencing- WES), giải trình tự gen thế hệ mới (Next generation sequencing- NGS) và giải trình tự toàn bộ hệ gen (Whole genome sequencing- WGS) (Petro, Filomena, 2016).

Gen *FAT* được phân lập và xác định vào năm 1920 ở *Drosophila* (Takuji, Masatoshi, 2005). Gen *FAT1* nằm trên NST 4q35.2 và bao gồm 27 exon, là gen đầu tiên được xác định trong họ gen *FAT* và có liên quan chặt chẽ đến các bệnh của con người (Jenny *et al.*, 1995; Petro *et al.*, 2016). Holly và đồng tác giả (2014) đã chứng minh rằng các biến thể trên gen *FAT1* không những liên quan đến các bệnh tự kỷ mà còn là gen ứng cử viên gây ra các rối loạn khác về thần kinh và ID (Holly *et al.*, 2014). Với mục tiêu tìm kiếm sự liên quan giữa nồng độ dioxin cao trong máu và những thay đổi/ đột biến ở mức độ hệ gen biểu hiện (exome) trên đối tượng là thế hệ con của nạn nhân nhiễm chất độc dioxin bị ID, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu di truyền phân tử của đột biến Gln2933Pro trên gen *FAT1* ở bệnh nhân bị ID trong một gia đình Việt Nam có người bị nhiễm độc dioxin.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Bệnh nhân

Bệnh nhân là nữ, 44 tuổi bị liệt bẩm sinh và ID với các biểu hiện, không biết đọc, không biết viết, không biết nói, khuôn mặt có đặc điểm đặc biệt như: mũi hình tam giác, mắt trũng sâu, lông mày và lông mi rậm, cằm ngắn, răng hô ra ngoài. Bố của bệnh nhân là cựu chiến binh Việt Nam tham gia chiến tranh chống Mỹ, bị phơi nhiễm chất độc dioxin, mẹ bệnh nhân là người bình thường không bị phơi nhiễm chất độc. Bệnh nhân từ lúc sinh ra và trưởng thành đều ở quê nhà là nơi không bị rải chất độc dioxin. Thủ tục lấy mẫu máu tuân thủ đúng quy định và quy trình với sự trợ giúp của Trung Tâm Y tế Tỉnh Thái Nguyên nơi bệnh nhân sinh sống.

Phương pháp

Tách chiết DNA

DNA tổng số được tách chiết từ máu toàn phần của bệnh nhân ID và gia đình sử dụng QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Đức).

Giải trình tự exome (WES)

Thư viện cDNA được xây dựng từ DNA tổng số của các mẫu máu bằng bộ kit Agilent SureSelect Target Enrichment, sau đó giải trình tự trên máy giải trình tự thế hệ mới của Hãng Illumina. Dữ liệu giải trình tự được sắp xếp và so sánh với Ngân hàng gen người (hg19) bằng phần mềm Burrows–Wheeler Aligner v0.7.10 và phân tích bằng Genome Analysis Toolkit v3.4. Ảnh hưởng của biến thể được xác định bằng các phần mềm SnpEff v4.1, 1000Genome, ClinVar... Chọn lọc các biến thể theo các chỉ số MQ>50, Sift_score và Polyphen2_score từ 0 đến 1, các gen liên quan đến thần kinh và bệnh ID.

Giải trình tự Sanger

Khuếch đại một vùng exon 10 của gen *FAT1* bằng cặp mồi được thiết kế dựa theo trình tự gen *FAT1* tham chiếu của người trên cơ sở dữ liệu Ensembl (www.ensembl.org) với mã số ENSG00000083857. Đoạn gen có chiều dài 696 nucleotide được nhân lên sử dụng cặp mồi: FA-F 5'-CGTGCCTATTGGAACAGAGATAG - 3'; FA-R-5'-GAATCAGCATCCGTGGTACTT - 3'. PCR được thực hiện với thành phần có nồng độ ban đầu bao gồm: 10x Dream Taq Buffer, 10 mM dNTP, 10 pmol/μL mỗi mồi, 2U Dream Taq DNA polymerase và 40 ÷ 100 ng/μl DNA khuôn. Chu trình nhiệt được tối ưu hóa: 95°C/ 3min; (95°C/ 30s; 60°C/ 45s; 72°C/ 1min 30s) x 30 chu kỳ; 72°C/ 10min và sản phẩm PCR được điện di kiểm tra trên gel agarose 0,8% và tinh sạch bằng NucleoSpin kit (Macherey - Nagel, Đức). Sản phẩm PCR tinh sạch được giải trình tự với mồi FA-F trên máy giải trình tự ABI 3100 Avant Genetic Analyser (Applied Biosystems, Hoa Kỳ). Kết quả đọc trình tự được phân tích trên phần mềm ClustalX2 và BioEdit 7.0 để phát hiện các đột biến khi so sánh với trình tự gen *FAT1* tham chiếu và so sánh với kết quả giải trình tự exome.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Phân tích đột biến gen bằng giải trình tự WES và Sanger

Từ mẫu máu của bệnh nhân ID và bố của bệnh nhân, trình tự hệ gen biểu hiện đã được xác định theo phương pháp WES. Kết quả sàng lọc

theo các chỉ số như trình bày trong phần phương pháp, một biến thể trên gen *FAT1* ở bệnh nhân đã được di truyền từ bố. Biến thể này nằm ở nhiễm sắc thể số 4, ở vị trí 8798 trên cDNA và dịch mã

tại vị trí 2933 trên protein FAT1. Ngoài ra, vị trí biến thể này nằm trên exon thứ 10 của gen này cùng các chỉ số Sift_score là 1 và Polyphen2_score là 0 (Bảng 1).

Bảng 1. Biến thể Gln2933Pro được xác định bằng WES.

Đối tượng	NST	Tên gen	HET/HOM	Kiểu đột biến	Exon	Nucleotide thay đổi	Amino acid thay đổi	CDS_pos	SIFT_score	Polyphe n2_score
Bố	chr4	FAT1	HOM	missense	10/27	c.8798A>C	Gln2933Pro	8798	1.0;1.0	0.0
Bệnh nhân	chr4	FAT1	HET	missense	10/27	c.8798A>C	Gln2933Pro	8798	1.0;1.0	0.0

Từ kết quả WES chúng tôi lựa chọn thiết kế mỗi để nghiên cứu sự di truyền của biến thể bằng phương pháp giải trình tự Sanger và kiểm tra lại biến thể tại exon 10 của gen *FAT1* của bệnh nhân và gia đình. Sử dụng cặp mồi FA-F và FA-R để nhân đoạn gen 696 nucleotide trên exon 10 của gen *FAT1* (Hình 1). Kết quả giải trình tự Sanger cho thấy, bệnh nhân mang một biến thể dị hợp tử dạng đột biến thay thế c.8798A>C. Bệnh nhân nhận đột biến này từ bố, đột biến này xảy ra trong exon 10, trong đó A được thay thế bằng C ở vị trí 8798 trong cDNA, dẫn đến việc thay thế Gln (Glutamine) thành Pro (Proline) tại vị trí 2933 trên protein FAT1 (Hình 2). Người bố của bệnh nhân là người bị nhiễm độc bởi có nồng độ dioxin trong máu cao, tuy nhiên chưa thể xác định được đột biến này mới xuất hiện ở người bố hay không và xảy ra ở cả tế bào soma và tế bào sinh sản nên có thể di truyền sang cho con gái.

FAT1 là thành viên của họ gen cadherin ở người. Protein FAT1 chứa 33 cadherin lặp đi lặp lại, 5 epidermal growth factor (EGF) lặp lại ở domain miền, một domain G laminin, một domain xuyên màng và một domain nội bào. *FAT1* đóng vai trò quan trọng trong sự di truyền, bám dính, phân cực và sự kết dính giữa các tế bào (Heon *et al.*, 2016). Các nghiên cứu khoa học gần đây cho thấy, đột biến mất đoạn trên cánh tay dài của NST số 4 được cho là liên quan đến bệnh chậm phát triển và ID (Jenny *et al.*, 1995). Trong khi đó, protein FAT1 nằm trong vùng 4q35.2 của NST 4 là vùng quan trọng tham gia vào việc bám dính tế bào thần kinh và thuộc họ gen

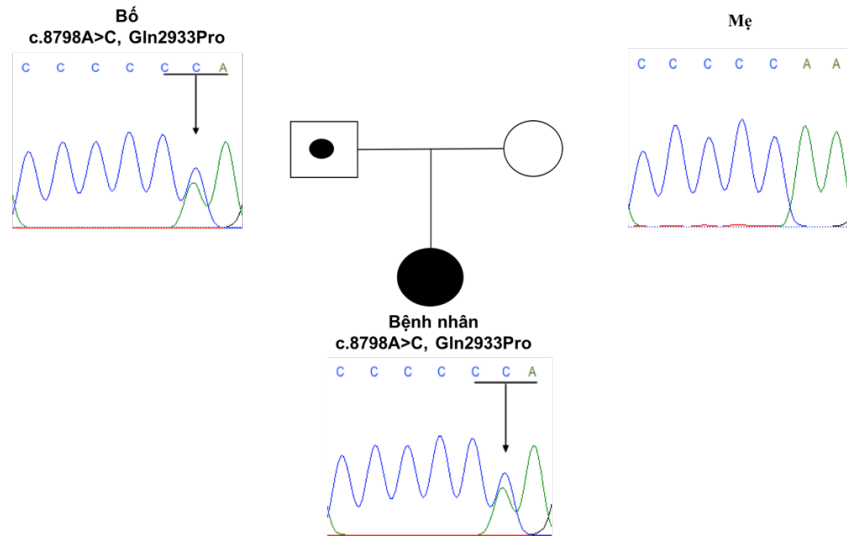
cadherin đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình phát triển (Jenny *et al.*, 1995; Erin *et al.*, 2012). Bên cạnh đó, sự rối loạn của gen *FAT1* có liên quan đến chứng rối loạn cảm xúc lưỡng cực, chứng tự kỷ và chậm phát triển về nhận thức và trí tuệ (Abou *et al.*, 2008; Chien *et al.*, 2010; Holly *et al.*, 2014). Vì vậy, đột biến Gln2933Pro trên gen *FAT1* mà bệnh nhân nhận từ người bố có thể là một trong những nguyên nhân gây ra bệnh ID.

Phân tích đột biến trên mô hình cấu trúc protein 3 chiều

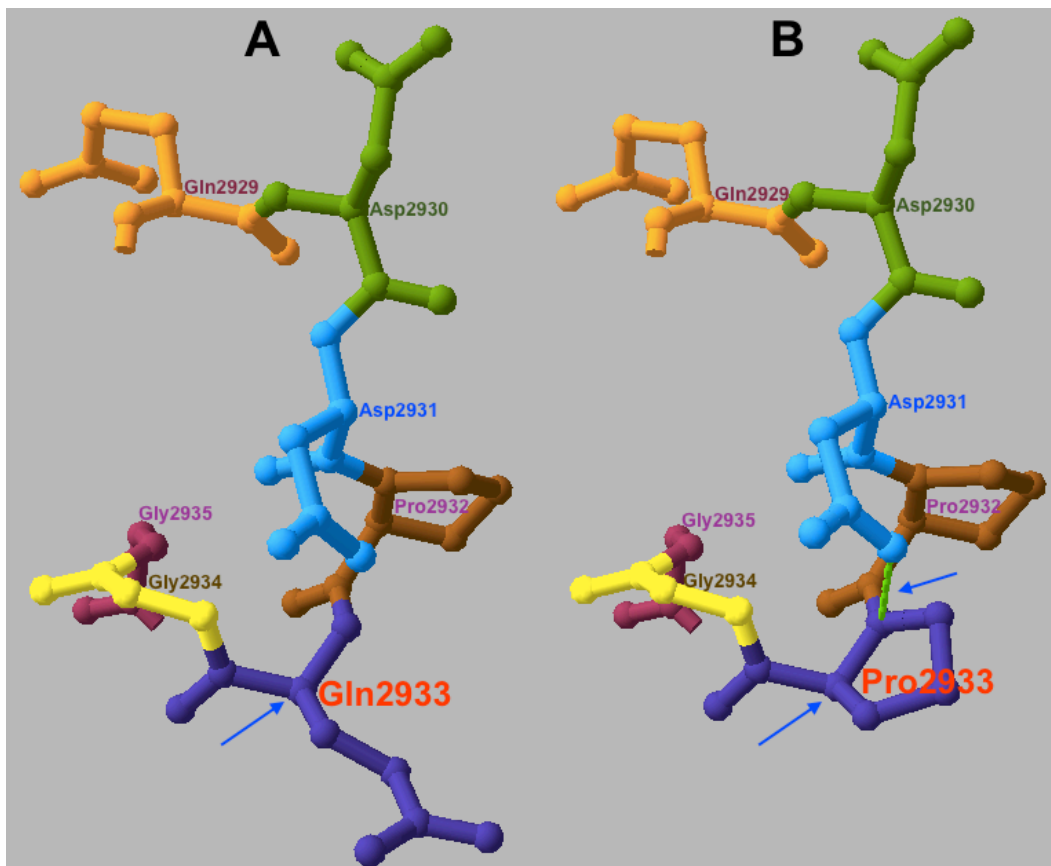
Để phân tích và dự đoán ảnh hưởng của đột biến lên cấu trúc protein FAT1, mô hình phần mềm 3D PDB được sử dụng. Vì protein FAT1 chưa có cấu trúc 3D hoàn chỉnh, vị trí đột biến chưa có cấu trúc 3D, nên phần mềm BLAST-PROTEIN được sử dụng để so sánh và tìm ra cấu trúc tương đồng với đoạn trình tự amino acid có chứa vị trí đột biến. Dựa vào trình tự tham chiếu của cấu trúc 3D tham khảo từ web PDB mã số 3H2Z (<http://www.rcsb.org/structure/3H2Z>), chúng tôi đã phân tích được sự thay đổi của các amino acid trong chuỗi khi xảy ra đột biến trên protein FAT1 (Hình 3). Khi chưa xảy ra đột biến thì ở vị trí Gln2933 không có các liên kết hydrogen với các amino acid trong chuỗi (Hình 3A), nhưng khi đột biến xảy ra đã biến đổi amino acid Gln2933 thành Pro2933 thì vị trí Pro2933 trên protein FAT1 hình thành một liên kết hydrogen xa với amino acid Asp2931 (đánh dấu mũi tên màu tím) (Hình 3B). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với kết quả giải trình tự WES.



Hình 1. Vị trí đột biến trên exon 10 của gen *FAT1*.



Hình 2. Phân tích di truyền đột biến ở bệnh nhân và gia đình. Sơ đồ phả hệ và trình tự đột biến c.8798A>C (Gln2933Pro) trong gia đình bệnh nhân.



Hình 3. Mô hình mô phỏng cấu trúc 3D chứa vị trí đột biến Gln2933Pro trên protein FAT1. A. chưa xảy ra đột biến, B. khi xuất hiện đột biến. Vị trí đột biến ký hiệu mũi tên màu xanh. Liên kết hydro hình thành ký hiệu màu xanh lá cây.

KẾT LUẬN

Bằng phương pháp giải trình tự WES của gia đình nạn nhân nhiễm chất độc dioxin có bệnh nhân bị thiếu năng trí tuệ ở Việt Nam, chúng tôi đã phát hiện ra một đột biến thay thế Gln2933Pro trên gen *FAT1* (gen liên quan đến bệnh thiếu năng về trí tuệ). Đột biến được di truyền trực tiếp từ người bố bị phơi nhiễm chất độc dioxin sang con gái là người bị ID, đây có thể được coi là một trong những nguyên nhân gây bệnh ID.

Lời cảm ơn: Công trình nghiên cứu này được Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Việt Nam (NAFOSTED) tài trợ kinh phí theo mã số đề tài 106.YS.01.2014.34.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

<https://www.niehs.nih.gov/news/newsletter/2012/11/science-dioxin/index.htm>.

Abou JR, Becker T, Georgi A, Feulner T, Schumacher J, Stromaier J, Schirmbeck F, Schulze TG, Propping P, Rietschel M, Nothen MM, Cichon S (2008) Genetic variation of the *FAT* gene at 4q35 is associated with bipolar affective disorder. *Mol Psych* 13: 277–284.

Basel-Vanagaite L (2007) Genetics of autosomal recessive non-syndromic mental retardation: recent advances. *Clin Genet* 72(3): 167–174.

Bock KW (2017) 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-mediated deregulation of myeloid and sebaceous gland stem/progenitor cell homeostasis. *Arch Toxicol* 91(6):2295–2301.

Chien WH, Gau SS, Wu YY, Huang YS, Fang JS, Chen YJ, Soong WT, Chiu YN, Chen CH (2010) Identification and molecular characterization of two novel chromosomal deletions associated with autism. *Clin Genet* 78(5): 449–456.

Chrystal C, Michael B, Mina MF (2017) A review of Agent Orange and its associated oncologic risk of genitourinary cancers. *Urol Oncol* 35(11):633–639.

Donatella Mi, Luisa R, Susanna E (2015) Genetic Advances in Intellectual Disability. *J Pediatr Genet* 4:125–127.

Erin LY, Rebecca SH, Jessica AH, Merlin GB (2012) 12-year-old boy with a 4q35.2 microdeletion and involvement of *MTNR1A*, *FAT1*, and *F11* genes. *Clin Dysmorphol* 21(2): 93–96.

Jenny D, Andrew MH, Richard P, Tania AJ, Denise S, Wu GC, Shi MD, Qiang Z, Peter CLB, Michael JO (1995)

Molecular cloning and tissue expression of *FAT*, the human homologue of the *Drosophila* fat gene that is located on chromosome 4q34–q35 and encodes a putative adhesion molecule. *Genomics* 30: 207–223.

Heon YG, Carolin ES, Pardeep KA, Jonathan DP, Toma AY, Markus S, Svjetlana L, Shazia A, Daniela AB, Jan H, Humphrey F, Rannar A, Virginia VW, Kyeong JC, Timothy AC, Luc GTM, Charles FC, Nicholas A, Helen M, Rainer B, Henriette K, Michael W, Ariana G, Thomas K, David VM, Moin AS, Wee TK, Stephen IA, Rudolph PV, Christoph L, Jun CT, Radovan B, Ania K, Agnieszka B, Neveen AS, Edgar AO, Richard PL, Lawrence BH, Nicholas ESS, Gerd W, Alda T, Friedhelm H (2016) *FAT1* mutations cause a glomerulotubular nephropathy. *Nat Commun* 7:10822: doi: 10.1038/ncomms10822.

Holly NC, Nicole DD, Susan HS, Joycelyn ML, Patrice LW, Eminisha L, Natalia L, Ioanna K, Ryan CG, William FH, Derek VB, Vera M, Natalia KH, Michael AS, Eden RM, Jonathan LH, Michael LC, John RG, Margaret APV (2014) Exome sequencing of extended families with autism reveals genes shared across neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Mol Autism* 5(1): doi: 10.1186/2040-2392-1185-1181.

IOM (2010) Veterans and Agent Orange Update 2010. Washington D.C: The National Academies Press.

Jeffrey MP, Michael GN, Guillermo E, Pedro MFS, Frank JG, Barbara DA (1999) Amelioration of TCDD-induced teratogenesis in Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR)-Null Mice. *Toxicol Sci* 47: 86–92.

Liana K, Muhammad A, John BV (2010) The genetic basis of non-syndromic intellectual disability." *J Neurodev Disord* 2: 182–209.

Petro C, Filomena P (2016) Advances in understanding-genetic basis of intellectual disability. *F1000 Faculty Rev* 5(599): 16.

Scott LR, Lisa MS, Elizabeth AP (2006) Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research-Part, Present, and Future." *Biol Psychiatry* 60: 376–382.

Takuji T, Masatoshi T (2005) New insights into *FAT* cadherins." *J Cell Sci* 118(11): 2347–2353.

Helen L, Xingyan W (2002) The epidemiology of mental retardation: challenges and opportunities in the new millennium. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8: 117–134.

Xiao-ming L, Juan P, Wen G, Xue-jun G (2013) TCDD-Induced Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor Inhibits Th17 Polarization and Regulates Non-Eosinophilic Airway Inflammation in Asthma. *PLoS One* 11(3): e0150551.

Wu R, Clancy S, Joachimiak A The crystal structure of mannitol-1-phosphate dehydrogenase from *Shigella flexneri*. <http://www.rcsb.org/structure/3H2Z>: 10.2210/pdb3h2z/pdb [doi].

IDENTIFICATION OF Q2933P MUTATION IN *FAT1* GENE IN A PATIENT WITH INTELLECTUAL DISABILITY FROM DIOXIN VICTIM'S VIETNAM FAMILY

Nguyễn Thị Thanh Ngân^{1,2}, Nguyễn Thị Kim Liên¹, Nguyễn Thu Hiền^{1,2}, Nguyễn Ngọc Lan^{1,2}, Nguyễn Văn Tung¹, Lê Thị Kim Dung³, Nguyễn Thị Hiền⁴, Nguyễn Đăng Tôn¹, Nguyễn Huy Hoàng¹, Nông Văn Hải¹

¹*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Graduate University of Science and Technology*

³*Vietnam Military Medical Academy*

⁴*Quangninh Preventive Medicine Center*

SUMMARY

Dioxins are a group of chemicals known as highly toxic environmental persistent organic pollutants (POPs). Numerous dioxin-like compounds have been identified, such as polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), polychlorinated/polybrominated biphenyls (PCBs/PBBs), and 1,4-dioxin. The singular term dioxin refers to the most toxic compound, 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (2,3,7,8-TCDD). Dioxin pollution caused by chemical warfare has been causing serious consequences to the ecological environment and especially to the health of Vietnamese people. In particular, dioxin was demonstrated to be the cause of many diseases, including diseases related to the nervous system of which intellectual disability is one of the 17 diseases have been recognized by Vietnam. Deformities, birth defects, intellectual disability have been detected in F1 and F2 generations of the exposed victims. Dioxin may cause changes in the whole genome / genome expression (exome), or the structure and function of the gene that leads to pathogenesis in the exposed people and the genetic changes can be passed on to the next generations. In the present study, the Whole Exome Sequencing (WES) method was used to analyze and identify genetic variants related to the intellectual disability in a dioxin exposed victim's family in Vietnam. The screening results revealed that a Gln2933Pro heterozygous mutant in the *FAT1* (Fat atypical cadherin 1) gene of the patient was inherited from the patient's father whose high blood concentration of dioxin, as well as illustrated the changes in the protein structure. In addition to the important scientific implications, this result might be essential for providing counseling for families who are the dioxin victims.

Keywords: *FAT1* gene, Intellectual disability-ID, Dioxin, Gln2933Pro mutant, Whole exome sequencing