XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GÂY BỆNH TRÊN GEN *FGFR3* Ở NGƯỜI MẮC HỘI CHỨNG LOẠN SẢN SỤN ACHONDROPLASIA

Đinh Thuý Linh[1,2], Lê Thị Phương[1], Trần Thị Quỳnh Trang[1]
Trần Thị Thuý Hằng[1,3] và Trần Vân Khánh[1,✉]
[1]Trường Đại học Y Hà Nội
[2]Bệnh viện Phụ sản Hà Nội
[3]Bệnh viện 198 - Bộ Công An

Loạn sản sụn (Achondroplasia-ACH) là dạng lùn phổ biến nhất ở người. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường và được gây ra bởi các biến thể gây bệnh sai nghĩa trên gen FGFR3 (thường là đột biến mới phát sinh - de novo mutation), mã hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 3 (FGFR3). 98 - 99% cá nhân bị loạn sản sụn mang biến thể p.Gly380Arg. Xét nghiệm di truyền có thể giúp phân biệt chứng loạn sản sụn với các chứng loạn sản xương khác, cho phép tăng độ chính xác trong các nghiên cứu và thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, phát hiện đột biến gen FGFR3 ở người mắc ACH là cơ sở khoa học quan trọng cho tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán tiền làm tổ. Nghiên cứu được tiến hành trên 10 trường hợp ACH không có quan hệ huyết thống, bố mẹ và anh chị em ruột bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Kết quả đã xác định được 10/10 (100%) bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử c.1138G>A(p.Gly380Arg) trên exon 10 gen FGFR3. Các thành viên gia đình không mang đột biến gây bệnh.

Từ khóa: Loạn sản sụn, ACH, FGFR3, c.1138G>A.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn sản sụn Achondroplasia (ACH) (OMIM 100800) là dạng lùn phổ biến nhất ở người, xảy ra với tần suất từ 1/10.000 - 30.000 ca sinh sống. Kiểu hình đặc trưng, rất dễ nhận dạng bao gồm: đầu to với phần trán nhô ra, thiểu sản giữa mặt, chân tay ngắn, bàn tay hình đinh ba và trương lực cơ thấp, chiều cao trung bình của nam giới trưởng thành là 131 ± 5,6cm; và nữ giới là 124 ± 5,9cm. Thông thường, những người mắc ACH dễ bị nhiễm trùng tai giữa tái phát, chậm phát triển vận động và chân vòng kiềng, dễ mắc các bệnh lý về cột sống cho đến khi trưởng thành; trí thông minh bình thường, tuổi thọ trung bình giảm khoảng 10 năm so với người bình thường.[1-4]

Các trường hợp ACH bắt gặp ở mọi lứa tuổi. Do bản chất dễ thấy của vóc dáng thấp bé liên quan đến chứng loạn sản sụn, những người bị ảnh hưởng và gia đình họ có thể gặp khó khăn trong sinh hoạt hàng ngày cũng như thích nghi với xã hội và trường học. Trên 56% những người mắc chứng loạn sản sụn được chẩn đoán mắc bệnh tâm thần. Bệnh nhân gặp phải những hạn chế về chức năng thể chất và chất lượng cuộc sống kém hơn trong suốt cuộc đời khi so sánh với những người có vóc dáng trung bình.[5] Phụ nữ bình thường mang thai con bị loạn sản sụn, chứng đầu to của thai nhi có thể gây mất cân đối đầu chậu, có khả năng phải sinh mổ. Phụ nữ mắc chứng loạn sản sụn mang thai luôn phải sinh mổ vì khung xương chậu của họ rất nhỏ, thai nhi của họ cũng có

Tác giả liên hệ: Trần Vân Khánh
Trường Đại học Y Hà Nội
Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 31/07/2024
Ngày được chấp nhận: 23/08/2024

nguy cơ suy hô hấp cao hơn.[1]

Nguyên nhân gây bệnh là do đột biến gen mã hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 3 (Fibroblast Growth Factor Receptor 3 - FGFR3), nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 4 (4p16.3), có chiều dài 16,5kb gồm 19 exon, mã hóa protein gồm 840 acid amin. FGFR3 biểu hiện trong các tế bào sụn tăng sinh và tiền phì đại trong quá trình phát triển phôi thai và sau sinh; trong quá trình hình thành đĩa tăng trưởng xương trước khi hình thành trung tâm cốt hóa thứ cấp, tín hiệu FGFR3 thúc đẩy sự tăng sinh tế bào sụn. Tuy nhiên, trong quá trình phát triển bộ xương sau sinh, tín hiệu FGFR3 tăng tạo nên tín hiệu điều hòa ngược âm tính, ức chế sự tăng sinh và biệt hóa tế bào sụn. Các đột biến hoạt hóa ở gen *FGFR3* làm tăng biểu hiện của protein FGFR3 ức chế quá trình sinh sụn là cơ sở gây ra bệnh ACH và các rối loạn liên quan. 98 - 99% các trường hợp ACH mang đột biến c.1138G>A, chỉ 1 - 2% còn lại mang đột biến c.1138G>C, c.1123G>T hoặc một số đột biến hiếm gặp khác, các đột biến này đều là đột biến làm tăng hoạt hóa gen *FGFR3*.[2,3,6]

Trên 80% các trường hợp mắc ACH là do đột biến mới phát sinh (de novo) trên gen *FGFR3*, 20% còn lại thừa hưởng biến thể gây bệnh từ cha mẹ. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, cá thể chỉ cần mang một đột biến dị hợp tử là chắc chắn (100%) sẽ có biểu hiện lâm sàng của ACH. Khi một trong hai cha mẹ bị loạn sản sụn, xác suất di truyền cho thế hệ con là 50%. Và nếu cả hai cha mẹ đều mắc loạn sản sụn, xác suất sinh được 25% con có chiều cao bình thường, 50% con mắc bệnh và 25% con mang đột đồng hợp tử (thường gây tử vong trước khi sinh).[7] Phân tích đột biến ở các trường hợp ACH cho thấy hầu hết các đột biến de novo và thường phát sinh trên nhiễm sắc thể của bố. Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh, nguy cơ trẻ mắc bệnh di truyền do đột biến de novo tỷ lệ thuận với tuổi người bố. Bố càng lớn tuổi, nhất là sau 40 tuổi mới sinh con, thì nguy cơ phát sinh đột biến ở tế bào sinh tinh càng cao, nên nguy cơ sinh con mắc bệnh di truyền trội cao hơn bình thường.[3]

Một số liệu pháp điều trị được áp dụng với các bệnh nhân ACH như phẫu thuật kéo dài chi, sử dụng hormon tăng trưởng. Tuy nhiên, quy trình này gây đau đớn và có nhiều biến chứng bao gồm nhiễm trùng, co cứng cơ và tăng nguy cơ gãy xương, gây tốn kém, ảnh hưởng lớn đến tâm lý của người bệnh và gia đình họ. Xác định đột biến gen *FGFR3* là cơ sở khoa học để phân biệt chứng loạn sản sụn ACH với chứng loạn sản các chứng loạn sản sụn xương và các bệnh lùn khác, góp phần tăng độ chính xác trong thực hành và nghiên cứu lâm sàng. Bên cạnh đó, việc phát hiện đột biến gen *FGFR3* ở người mắc ACH là cơ sở khoa học quan trọng cho tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh và chẩn đoán tiền làm tổ, giúp các bệnh nhân và gia đình họ có thêm kiến thức và lựa chọn để sinh được những đứa con bình thường.[7]

Xuất phát từ những lý do trên, nghiên cứu "Xác định đột biến FGFR3 ở bệnh nhân mắc loạn sản sụn xương Achondroplasia" được tiến hành với mục tiêu: Mô tả đặc điểm đột biến trên exon 10 gen *FGFR3* ở một số trường hợp loạn sản sụn ACH Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

10 trường hợp được chẩn đoán mắc bệnh loạn sản sụn Achondroplasia bởi các bác sĩ nhi khoa và di truyền và 20 thành viên gia đình có quan hệ huyết thống với bệnh nhân (gồm bố mẹ, anh/chị/em ruột).

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: dựa vào các đặc điểm lâm sàng điển hình như mô tả

của Richard M. Pauli bao gồm: vóc dáng thấp không cân xứng, chân tay ngắn lại (các đoạn gần của xương cánh tay và xương đùi ngắn hơn nhiều so với các đoạn xa), các ngón tay hình đinh ba, đầu to và các đặc điểm khuôn mặt đặc trưng với phần trán nhô ra, phần giữa mặt thụt vào, sống mũi phẳng.[8]

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Kỹ thuật tách chiết DNA: DNA được tách từ mẫu máu toàn phần có chống đông EDTA sử dụng bộ kit QIAamp DNA Mini Kit của Hãng Qiagen, Đức. Quy trình tách chiết tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất, gồm các bước chính: ly giải mẫu, tủa DNA, lọc và rửa tủa DNA trên cột lọc, hoàn nguyên DNA. Kiểm tra nồng độ và độ tinh sạch của DNA sau tách chiết bằng phương pháp đo quang phổ trên máy NanoDrop: nồng độ DNA 50 - 200 ng/µL, đánh giá độ tinh sạch bằng tỷ lệ A260/A280 = 1,8 - 2,0.

Kỹ thuật PCR khuếch đại exon 10 của gen *FGFR3* bằng bộ kit GoTaq® Hot Start Master Mixes - Promega, với cặp mồi tự thiết kế (5'>3') F: GCGTTACTGACTGCGAGACC; R: TACATGGTGAGCAGAGACGAG. Chu trình nhiệt như sau: 95 độ 15 phút, (95 độ 30 giây, 58 độ 30 giây, 72 độ 30 giây) x 35 chu kỳ, 72 độ 10 phút. Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di trên gel agarose 1,5%.

Tinh sạch sản phẩm PCR (ExoSAP-IT PCRproduct Cleanup Reagent, Thermo, Hoa Kỳ).

Phản ứng giải trình tự Sanger sử dụng bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI - Mỹ).

Tinh sạch sản phẩm PCR sequencing bằng kit BigDye XTerminator™ Purification Kit (ABI - Mỹ).

Điện di sản phẩm giải trình tự trên hệ thống phân tích di tryền ABI3500 (Applied Biosystem - Mỹ).

So sánh kết quả giải trình tự exon 10 gen *FGFR3* của bệnh nhân với trình tự chuẩn trên GeneBank (NG_012632) bằng phần mềm CLC Main Workbench để phát hiện các đột biến.

3. Đạo đức nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu được lấy khi bố mẹ bệnh nhân hoặc bệnh nhân hoàn toàn đồng ý tham gia nghiên cứu; gia đình có quyền rời khỏi nghiên cứu khi không muốn tiếp tục tham gia vì bất kỳ lý do nào. Kết quả xét nghiệm gen sẽ được thông báo cho gia đình bệnh nhân để giúp cho các bác sỹ tư vấn điều trị và tư vấn di truyền. Các thông tin cá nhân sẽ được đảm bảo bí mật.

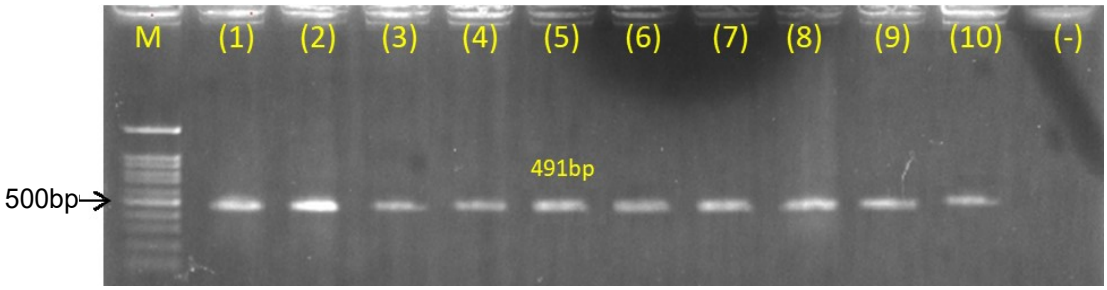
III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu tiến hành trên 10 bệnh nhân ACH độ tuổi từ 2 đến 30 tuổi, trong đó có 6 nam và 4 nữ. 7 trường hợp là trẻ em (< 18 tuổi) và 3 người trưởng thành.

Kết quả PCR khuếch đại exon 10 gen *FGFR3* ở 10 bệnh nhân biểu diễn trong hình 1:

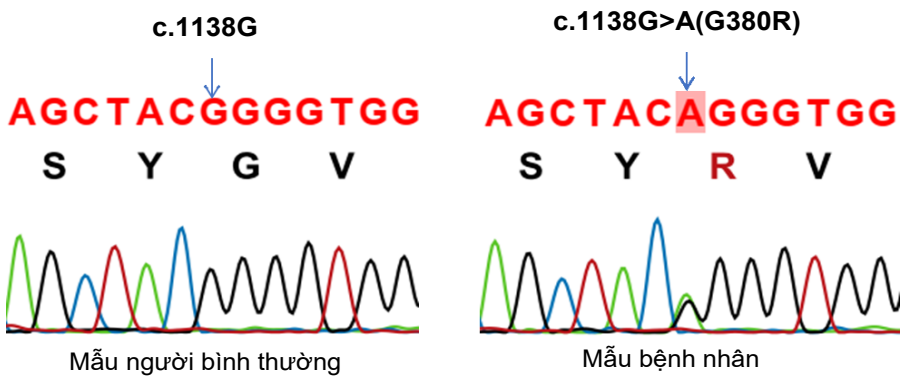
Kết quả PCR cho thấy, marker được phân tách rõ ràng cho phép nhận định kết quả chính xác. Kết quả ở mỗi giếng điện di tương ứng với mỗi bệnh nhân cho 1 băng sáng duy nhất, rõ nét, không có các băng phụ, kích thước đồng đều tương ứng với kích thước cần khuếch đại là 491bp. Phản ứng PCR đạt hiệu quả, sản phẩm PCR thu được đặc hiệu, đạt yêu cầu để tiến hành giải trình tự gen.

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger trên exon 10 gen *FGFR3* đã xác định 10/10 bệnh nhân có đột biến sai nghĩa (missense) c.1138G>A(p.Gly380Arg) (Hình 1).



Hình 1. Kết quả PCR khuếch đại exon 10 gen *FGFR3*

M: Marker DNA ladder 100bp; (1)-(10): Sản phẩm PCR của 10 bệnh nhân; (-): Đối chứng âm



Hình 2. Hình ảnh giải trình tự đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg)

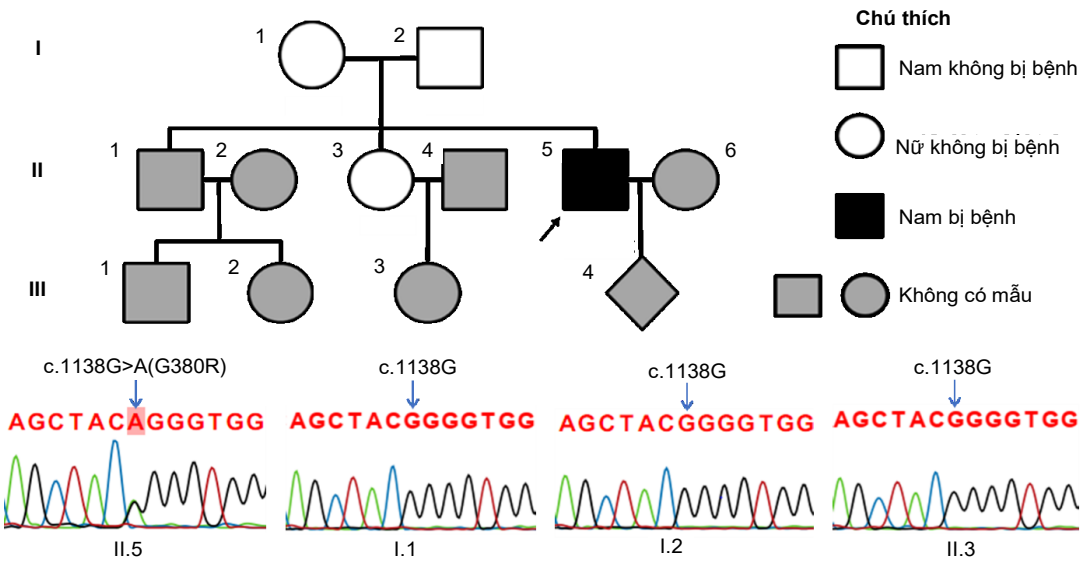
Kết quả giải trình tự rõ nét, các đỉnh tương ứng với từng nucleotid A, T, G, C rõ ràng, không có tín hiệu nhiễu. Các chữ cái S, Y, G/R, V tương ứng với các acid amin Serin, Tyrosin, Glycin/ Arginin, Valin được mã hóa bởi các bộ ba tương ứng là AGC, TAC, GGG/AGG, GTG. Mũi tên chỉ vị trí c.1138 trên exon 10, gen *FGFR3* ở người bình thường là nucleotid G, ở mẫu bệnh nhân vị trí c.1138 xuất hiện đỉnh nucleotid A (màu xanh lá cây) trùng với tín hiệu của đỉnh nucleotid G (màu đen), điều này có nghĩa là bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử c.1138G>A làm biến đổi bộ ba GGG mã hóa acidamin Glycin (G) thành bộ ba AGG mã hóa cho acid amin Arginin (R), ký hiệu c.1138G>A(p.Gly380Arg).

Kết quả phân tích 20 thành viên gia đình của 10 bệnh nhân không phát hiện được trường hợp nào mang đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg).

Bệnh nhân mã số A2.0 (II.5) là con thứ 3 trong gia đình; bố (I.1), mẹ (I.2), anh trai (II.1) và chị gái (II.3) có chiều cao và ngoại hình bình thường. Khi giải trình tự exon 10 gen *FGFR3* thì chỉ phát hiện đột biến c.1138G>A ở bệnh nhân II.5, bố mẹ và chị gái bệnh nhân không phát hiện đột biến gen *FGFR3*, như vậy bệnh nhân mang đột biến de novo (Hình 3). Các thành viên còn lại không tham gia nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Trong số 10 trường hợp tham gia nghiên cứu có 6 (60%) nam và 4 (40%) nữ, phù hợp với nghiên cứu của XinZhong Zhang và cộng sự, trong số các trường hợp cung cấp thông tin về giới tính, có 83 (83/138, 60%) là nam và 55 (55/138, 40%) là nữ. Đây là bệnh di truyền trên nhiễm sắc thể thường, không có sự khác biệt về



Hình 3. Sơ đồ phả hệ và kết quả giải trình tự gen gia đình bệnh nhân mã số A2.0

giới tính của các cá nhân bị bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cũng xác định 10/10 (100%) là trường hợp duy nhất trong gia đình mắc bệnh, không có trường hợp nào có nguyên nhân di truyền. Các nghiên cứu trên thế giới đã thống kê 80% các trường hợp ACH là do đột biến de novo. Nghiên cứu tổng hợp của XinZhong Zhang đã cho thấy rằng, trong số 385 bệnh nhân cung cấp thông tin về tiền sử gia đình, chỉ 47 (47/385, 12%) trường hợp có tiền sử gia đình mắc ACH, 338 (338/385, 88%) bệnh nhân là trường hợp duy nhất trong gia đình. Trong một nghiên cứu khác của DK Walker và cộng sự (2008) dựa trên dữ liệu thuộc 7 chương trình theo dõi dị tật bẩm sinh của các tiểu bang và thành phố ở Hoa Kỳ, 73/79 trường hợp mắc ACH ở Texas (92,4%) là do đột biến de novo, và 3/79 ca (3,8%) là bệnh nhân mang đột biến di truyền. Ở Châu Á và Việt Nam chưa có thống kê trên toàn dân số về thống kê tỉ lệ bệnh nhân mang đột biến gây bệnh loạn sản sụn xương là tự phát hay do di truyền.[2,9]

Sau khi khuếch đại exon 10 *FGFR3* gen bằng PCR và giải trình giải trình tự bằng bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing, phân tích và so sánh kết quả thu được với trình tự chuẩn (NG_012632) bằng phần mềm CLC Main Workbench phát hiện 10/10 (100%) bệnh nhân mang đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg), 20 thành viên gia đình không phát hiện được đột biến. Sự thay thế Glycin bằng Arginin ở vị trí codon 380 gây ảnh hưởng đến miền xuyên màng của protein FGFR3. Đột biến này làm tăng hoạt động của protein FGFR3 và tăng cường hoạt động của tyrosine kinase làm ức chế sự tăng sinh và trưởng thành của tế bào sụn tại đĩa tăng trưởng dẫn đến giảm kích thước đĩa tăng trưởng, giảm thể tích xương xốp và do đó làm giảm sự kéo dài xương.

Từ năm 1994 nhóm nghiên cứu của Rousseau và Shiang đã phát hiện đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg) là nguyên nhân chính gây bệnh ACH.[10] Nghiên cứu của Bellus và cộng sự phát hiện 153/154 bệnh nhân mang đột biến ở vị trí c.1138 trong đó chỉ 3 bệnh nhân có sự thay thế G>C, còn 150 bệnh nhân mang đột biến thay thế G>A.[11] Nghiên cứu tần suất đột biến *FGFR3* trên 324 trường hợp từ sổ đăng ký loạn sản sụn xương quốc tế của Yuan Xue và cộng sự năm 2014 đã chỉ ra rằng 89,9% các

trường hợp ACH là do đột biến vị trí c.1138 đổi Glycin thành Arginin ở vị trí acid amin thứ 380; 10,1% còn lại là do đột biến c.1620 làm biến đổi Asparagine thành Lysin ở vị trí acid amin thứ 540.[12] Nghiên cứu tổng hợp của XinZhong Zhang trên 467 bệnh nhân ACH trên toàn thế giới cũng cho kết quả hầu hết các bệnh nhân mang đột biến p.Gly380Arg, ngoài ra còn 10 dạng đột biến hiếm gặp khác cũng đã được báo cáo bao gồm c.831A>C, c.1031C>G, c.1043C>G, c.375G>T, c.1133A>G, c.1130T>G, c.833A>G, c.649A>T, c.1180>T và c.970_971insTC.[2] Các đột biến này đều làm tăng biểu hiện của FGFR3 gây ức chế sự tăng sinh và biệt hóa tế bào sụn dẫn đến tình trạng bệnh ACH. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện 100% bệnh nhân mang đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg), cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Yuan Xue và XinZhong Zhang. Khác biệt này là do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, cần mở rộng nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn để thiết lập được bản đồ phân bố đột biến gen *FGFR3* của bệnh nhân ACH Việt Nam.

Cho đến nay, trên thế giới vẫn chưa có phương pháp điều trị dứt điểm nào cho ACH, phương pháp điều trị ACH chủ yếu bao gồm điều trị triệu chứng, can thiệp phẫu thuật kéo dài chi, và liệu pháp hormon tăng trưởng. Chẩn đoán sớm và điều trị sớm không chỉ có hiệu quả điều trị tốt mà còn giảm gánh nặng của bệnh và tiết kiệm chi phí chăm sóc y tế. Mặc dù chứng loạn sản sụn có thể được chẩn đoán trên cơ sở lâm sàng, tuy nhiên xét nghiệm di truyền giúp xác nhận nhanh chóng khi các dấu hiệu lâm sàng hạn chế trong các trường hợp nghi ngờ từ trước khi sinh. Chẩn đoán di truyền còn giúp những gia đình và cá nhân mắc chứng ACH có cơ sở khoa học cho việc chẩn đoán tiền làm tổ để sinh được những đứa trẻ bình thường, tránh được những biến chứng và gánh nặng về thể chất, tinh thần và xã hội.

V. KẾT LUẬN

Bằng kỹ thuật giải trình tự gen vùng exon 10 của gen *FGFR3*, nghiên cứu đã phát hiện 10/10 (100%) bệnh nhân mang đột biến c.1138G>A(p.Gly380Arg). Không phát hiện đột biến gen *FGFR3* trên 20 mẫu thành viên gia đình có quan hệ huyết thống với bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân đều do đột biến mới phát sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al, eds. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed July 27, 2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1152/

2. Zhang X, Jiang S, Zhang R, et al. Review of published 467 achondroplasia patients: clinical and mutational spectrum. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19:29. doi:10.1186/s13023-024-03031-1

3. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Dev Dyn*. 2017;246(4):291-309. doi:10.1002/dvdy.24479

4. Högler W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5):104-111. doi:10.1007/s10354-020-00741-6

5. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, et al. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. *Disability and Rehabilitation*. 2022;44(21):6166-6178. doi:10.1080/09638288.2021.1963853

6. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The Molecular and Genetic Basis of Fibroblast Growth Factor Receptor 3 Disorders: The Achondroplasia Family of Skeletal Dysplasias, Muenke Craniosynostosis, and Crouzon Syndrome with Acanthosis Nigricans*.

Endocrine Reviews. 2000;21(1):23-39. doi:10.1210/edrv.21.1.0387

7. Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):173-189. doi:10.1038/s41574-021-00595-x

8. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2019;14(1):1. doi:10.1186/s13023-018-0972-6

9. Waller D k, Correa A, Vo TM, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146A(18):2385-2389. doi:10.1002/ajmg.a.32485

10. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, et al. Mutations in Fibroblast Growth-Factor Receptor 3 in Sporadic Cases of Achondroplasia Occur Exclusively on the Paternally Derived Chromosome. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;63(3):711-716. doi:10.1086/302000

11. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Hum Genet*. 1995;56(2):368-373.

12. Xue Y, Sun A, Mekikian PB, et al. FGFR3 mutation frequency in 324 cases from the International Skeletal Dysplasia Registry. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2014;2(6):497-503. doi:10.1002/mgg3.96

Summary

DETERMINATION OF *FGFR3* GENE MUTATIONS IN PEOPLE WITH ACHONDROPLASIA

Achondroplasia (ACH) is the most common form of dwarfism in human. The disease is transmitted in an autosomal dominant manner and is caused by pathogenic missense variants in *FGFR3* (often de novo mutation), which encodes fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). The p.Gly380Arg variant is found in 98 - 99% of ACH individuals. Genetic testing can distinguish ACH from other skeletal dysplasias and can enable increased precision in clinical studies and practices. In addition, detecting *FGFR3* gene mutations in ACH individials is an important scientific basis for genetic counseling, prenatal diagnosis, and pre-implantation. The study was conducted on 10 unrelated ACH cases and their parents and siblings using Sanger sequencing. The results identified 10/10 (100%) cases carrying the heterozygous mutation c.1138G>A (p.Gly380Arg) in exon 10 of the *FGFR3* gene. Family members did not carry the disease-causing mutation.

Keywords: Achondroplasia, ACH, FGFR3, c.1138G>A.