



Original Article

Detection of the *de novo* Pro253Arg Mutation of Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) in a Pediatric Patient with Congenital Hand Anomaly

Nguyen Thy Ngoc^{1,*}, Hoang Hai Duc²

¹University of Science and Technology of Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 27 July 2023

Revised 31 August 2023; Accepted 30 November 2023

Abstract: Congenital hand deformities are a group of congenital disabilities related to abnormal development of soft, cartilage, or bone tissues in the hands. Recent studies have indicated that the most common reason for congenital hand anomalies is genetic factors. In this study, we sequenced the exome of a 2.5-year-old female patient with bilateral hand deformity. Results revealed that the patient did not carry mutations in the expression region of the *GLI3* and *SHH* genes. However, the patient did have a heterozygous mutation: *FGFR2*: c.C758G, p.P253R. Sanger sequencing confirmed this was a *de novo* mutation as it was not detected in her parents. *In silico* analyses indicated that P253R could alter the structure and function of the fibroblast growth factor receptor, consequently disrupting the processes involved in the formation and development of bone and cartilage tissues. Overall, this research will contribute to a better understanding of the role and functionality of the FGF molecular signaling network in developing and synthesizing bone and cartilage tissues, particularly during the embryonic stage.

Keywords: Syndactyly, FGFR2, Exome sequencing, Congenital hand anomaly, Case-study.

* Corresponding author.

E-mail address: nguyen-thy.ngoc@usth.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5583>

Phát hiện đột biến *de novo* Pro253Arg thuộc thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2 (FGFR2) ở một bệnh nhi bị dị tật thiếu sản bàn tay

Nguyễn Thy Ngọc^{1,*}, Hoàng Hải Đức²

¹Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội,
Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam
²Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 27 tháng 7 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 31 tháng 8 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 11 năm 2023

Tóm tắt: Dị tật thiếu sản bàn tay là một nhóm các dị tật bẩm sinh liên quan đến sự phát triển bất thường về mô mềm, mô sụn hoặc mô xương ở bàn tay của trẻ sơ sinh. Những nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng phần lớn nguyên nhân gây ra các dị tật thiếu sản bàn tay là do các rối loạn trong nhân tố di truyền. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát hệ gen biểu hiện của một trường hợp bệnh nhi nữ 2,5 tuổi bị thiếu sản ở cả hai bàn tay. Kết quả cho thấy bệnh nhân không mang các đột biến thuộc vùng biểu hiện của các gen *GLI3* và *SHH*, tuy nhiên bệnh nhân có một đột biến dị hợp tử là *FGFR2* c.C758G; p. P253R. Kết quả kiểm tra bằng giải trình tự bằng phương pháp Sanger xác nhận đây là đột biến *de novo* do không phát hiện được đột biến này trên bố mẹ của bệnh nhân. Các phân tích *in silico* chỉ ra rằng P253R có khả năng làm thay đổi cấu trúc và chức năng của thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi, từ đó gây rối loạn quá trình hình thành và phát triển các mô xương và mô sụn. Nghiên cứu này sẽ góp phần củng cố thêm sự hiểu biết về vai trò, chức năng của mạng lưới tín hiệu phân tử FGF đối với việc hình thành và phát triển các mô xương sụn, đặc biệt là trong giai đoạn thai kỳ.

Từ khóa: Bệnh dính ngón, FGFR2, Giải trình tự hệ gen biểu hiện, Thiếu sản bàn tay, Nghiên cứu trường hợp.

1. Mở đầu

Thiếu sản bàn tay là một hội chứng bẩm sinh với tình trạng một hoặc nhiều ngón tay phát triển bất thường, dính liền ở mô mềm và cả mô xương trong một số trường hợp. Các dị tật liên quan đến cấu trúc bàn tay bắt đầu xảy ra trong quá trình phát triển bào thai từ tuần thứ 6 đến tuần thứ 8, khi có lỗi xảy ra trong quá trình biệt hóa tế bào, khiến các mô ngón tay không thể tách ra thành từng phần riêng rẽ [1]. Các dạng dị tật phổ biến bao gồm: dị tật thừa ngón (polydactyly) với tỷ lệ mắc trung bình 1,5/1000 trẻ em mới sinh [2], dị tật dính ngón

(syndactyly) có tỷ lệ khoảng 1/2500 trẻ [3], dị tật ngón ngắn (brachydactyly) với các mô tả kiểu hình bệnh rất đa dạng: Các mô phát triển bất thường có thể bao gồm mô mềm, mô sụn hoặc mô xương, dị tật có thể phát triển đối xứng trên cả 2 bàn tay hoặc chân, hoặc chỉ trên 1 bàn tay chân,... Các dị tật bàn tay cũng có thể không đi kèm hội chứng (non-syndromic) và đi kèm theo các hội chứng khác (syndromic) như hội chứng Apert [4], hội chứng Poland hay hội chứng Weyer Ulnar Ray [5].

Các nghiên cứu gần đây đang dần cho thấy yếu tố di truyền đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hình thành các dị tật thiếu sản bàn tay. Một số gen như gen *SHH* mã hóa cho protein sonic hedgehog chịu trách nhiệm kích hoạt quá trình tự diệt tế bào (apoptosis) ở các cá thể bình thường, tiêu giảm phần mô gắn liền

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nguyen-thy.ngoc@usth.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1140/vnunst.5583>

các ngón chân tay, tách rời các ngón tay, từ đó hình thành nên bàn tay [6]. Tuy nhiên, ở các bào thai bị dị tật thừa hoặc dính ngón tay chân, quá trình này không diễn ra hoặc diễn ra không hoàn toàn, dẫn đến việc các ngón tay và ngón chân bị dính liền một phần hoặc hoàn toàn với nhau. Một gen khác là *GLI3* mã hóa cho nhân tố hoạt hóa phiên mã Zinc finger *GLI3*, đóng vai trò quan trọng trong mạng lưới đường truyền tín hiệu Hedgehog. Các đột biến thuộc gen *GLI3* đã được liên hệ có liên quan đến các hội chứng dị tật bàn tay ở người và các động vật mô hình [7, 8].

Ngoài các gen trên, gen *FGFR2* cũng là một gen có vai trò rất quan trọng trong quá trình phát triển bào thai. *FGFR2* mã hóa cho thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast growth factor receptor 2), tham gia vào chuỗi tín hiệu phân tử điều khiển quá trình biệt hóa của các tế bào chưa trưởng thành, từ đó phát triển thành các mô xương, tạo thành hộp sọ, bàn tay, bàn chân và các mô khác trong giai đoạn phát triển thai kỳ [9]. Một số đột biến thuộc gen này đã được tìm thấy ở các bệnh nhân mắc các hội chứng biến dạng về xương khác nhau như: Hội chứng Apert [10]; Hội chứng Crouzon [11]; Hội chứng Pfeiffer [12].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành khảo sát trình tự hệ gen biểu hiện của một bệnh nhi mắc phải dị tật thiếu sản bàn tay bẩm sinh, từ đó xác định các đột biến có khả năng gây nên dị tật này.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Mô tả bệnh nhân

Bệnh nhân là bé gái, 2 tuổi rưỡi, đến thăm khám tại Khoa Chỉnh hình, bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh nhân có bàn tay với các ngón tay dính liền ở cả 2 tay, với mô dính liền bao gồm mô mềm và một phần mô xương ở đầu ngón tay, bao gồm cả phần móng tay. Ngoài ra có một số mô thừa trên bàn tay (Hình 1). Các thành viên khác trong gia đình bệnh nhi có cấu trúc bàn tay bình thường, không mang dị tật. Cha, mẹ, người giám hộ của bệnh nhân đã được

cung cấp đầy đủ thông tin về mục đích của nghiên cứu và đồng ý tham gia cung cấp mẫu. Đề tài nghiên cứu này đã được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương, theo Quyết định số 564/BVNTW-VNCSKTE.



Hình 1. Kiểu hình của bệnh nhi bị dị tật thiếu sản bàn tay.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.1.1. Giải trình tự hệ gen biểu hiện

ADN tổng số được tách từ mẫu máu toàn phần của bệnh nhân và các thành viên trong gia đình, sử dụng kit tách E.Z.N.A.® SQ Blood DNA Kit (Omega Bio-tek) theo quy trình của nhà sản xuất. Hệ gen biểu hiện của bệnh nhân được gửi đi giải trình tự tại Công ty MacroGen (Hàn Quốc) trên hệ thống Illumina Novaseq 6000, sử dụng kit tạo thư viện SureSelectXT Library v7. Các đoạn đọc được so sánh với trình tự hệ gen tham chiếu GRCh38 (hg38) sử dụng phần mềm BWA [13]. Các đột biến sai khác với trình tự được phân tích bằng phần mềm GATK [14] và chú giải bằng phần mềm ANNOVAR [15].

2.1.2. Giải trình tự Sanger và phân tích *in silico*

Trình tự ADN chứa đột biến quan tâm được nhân lên bằng phản ứng khuếch đại PCR với thành phần Taq DNA polymerase (Thermo) 2U, 10X Taq Buffer với $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, dNTPs 0,1 mM, 5 ng ADN mẫu và H_2O đến tổng thể tích 50 μl /phản ứng. Trình tự cặp môi sử dụng để nhân vùng DNA chứa đột biến *FGFR2*: c.C758G: Môi xuôi: 5'-CCGGCAGTCTCCTTTGAAGT-3'; Môi ngược: 5'-TTATTCTGCACAACCGCCCT-3'. Chu trình khuếch đại nhiệt bao gồm 1 bước

biến tính ở 95 °C (5 phút), 30 chu kỳ × (95 °C 30 giây, 57 °C 30 giây và 72 °C 45 giây), bước kéo dài cuối cùng ở 72 °C trong 10 phút. Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit QIAquick PCR Purification kit (QIAGEN) và được giải trình tự theo phương pháp Sanger bởi Công ty Apical Scientific Sequencing (Malaysia) theo chiều xuôi. Tác động của đột biến quan tâm lên cấu trúc protein tương ứng được phân tích và dự đoán bằng các công cụ PredictSNP 2 [16]. Độ bảo thủ của trình tự axit amin cần phân tích giữa các loài được kiểm tra trên cơ sở dữ liệu UCSC (<https://genome.ucsc.edu/>).

3. Kết quả và thảo luận

Kết quả giải trình tự hệ gen biểu hiện thu được tổng cộng 9,956,464,652 base với 65,936,852 pair end read. Trong đó, 96,8% số read có điểm chất lượng (Q-score) ≥ 20 và 92,6% số read có Q-score ≥ 30 . Kết quả phân tích và sàng lọc đa hình từ dữ liệu giải trình tự hệ gen biểu hiện cho thấy bệnh nhân không mang các đột biến thuộc gen *GLI3* và *SHH* sau khi lọc bỏ các điểm có chất lượng thấp (Q-score < 20). Tuy nhiên ở bệnh nhân có xuất hiện một đột biến thuộc vị trí Chr10:121520160G>C tương ứng với đột biến *FGFR2*: c.C758G; p. P253R (đột biến nằm trên đoạn reverse strand của gen *FGFR2*). Đây là đột biến sai nghĩa, tồn tại trên hệ gen biểu hiện của bệnh nhân dưới dạng dị hợp tử (heterozygous), làm thay đổi axit amin số 253 từ Proline (một loại axit amin trung tính, có gốc R không phân cực) thành Arginine (axit amin có tính kiềm, có gốc R phân cực). Kết quả kiểm tra bằng giải trình tự Sanger cho thấy đột biến này chỉ xuất hiện ở bệnh nhân mà không xuất hiện ở bố mẹ (Đột biến *de novo*) (Hình 3A). Kết quả phân tích *in silico* bằng công cụ PredictSNP 2 cho thấy đột biến dạng này có khả năng cao làm thay đổi cấu trúc và hoạt tính sinh học của protein tương ứng do gen *FGFR2* mã hóa (deleterious) (Hình 2). Kết quả phân tích độ bảo thủ của trình tự axit amin tại vị trí *FGFR2* p. P253R cho thấy trình tự này bảo thủ ở hầu hết các loài động vật có xương sống (Hình 3B),

cho thấy tầm quan trọng của vùng trình tự này lên cấu trúc và chức năng của thụ thể *FGFR2*.

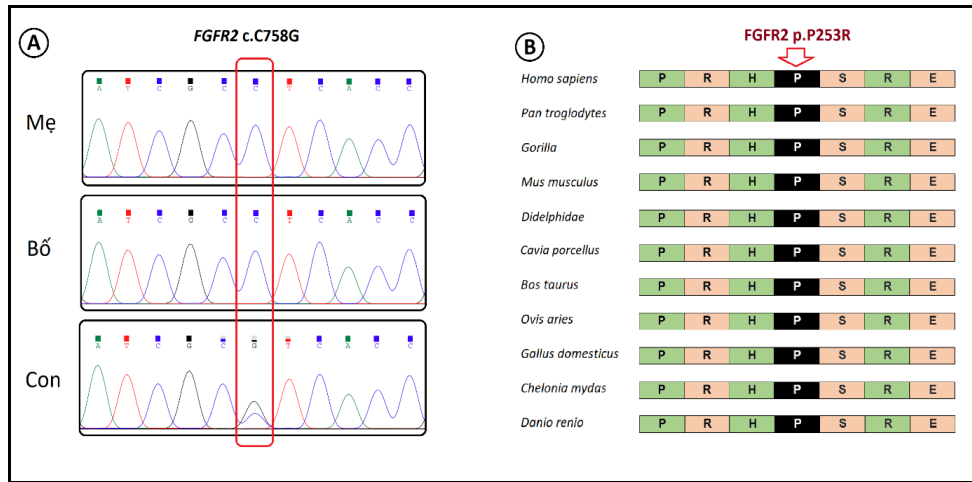
Prediction tools				
PredictSNP2	CADD	DANN	FATHMM	FunSeq2
87 %	84 %	60 %	79 %	62 %

Hình 2. Kết quả phân tích *in silico* dự đoán ảnh hưởng của *FGFR2*: c.C758G lên cấu trúc và chức năng của Fibroblast growth factor receptor 2.

Quá trình hình thành và phát triển xương trong giai đoạn thai kỳ là một quá trình tương đối phức tạp, đòi hỏi sự tương tác giữa nhiều gen liên quan đến mạng lưới phân tử tín hiệu liên quan đến quá trình biệt hóa và quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào. Gen *FGFR2* nằm trong họ gen mã hóa cho các thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) đóng vai trò then chốt trong quá trình hình thành và phát triển các mô xương và mô sụn [17].

Các đột biến thuộc các gen tham gia vào mạng lưới tín hiệu này, khiến việc điều khiển hoạt động bị rối loạn đã dẫn đến một số dạng ung thư [18], điếc bẩm sinh [19], loạn sản xương, răng, hộp sọ [20] và nhiều căn bệnh khác. Một đột biến nằm sát cạnh đột biến p. P253R là đột biến *FGFR2* p.S252W đã được cho là gây nên hội chứng Apert ở người [21]. Đột biến *FGFR2* p. P253R phát hiện ở bệnh nhi bị thiếu sản bàn tay trong nghiên cứu này cũng đã được chỉ ra có liên quan đến tình trạng dính khớp chân tay tạo nên bàn chân tay hình tam giác ở một bệnh nhân mắc phải hội chứng Apert [22].

Đột biến này đã được đăng ký trên ngân hàng gen NCBI với rsID là rs77543610. Kết quả chụp X-ray ở chuột bị gây đột biến P253R cũng cho thấy những bất thường về cấu trúc xương và hộp sọ [23]. Tất cả những kết quả này củng cố thêm bằng chứng về tầm ảnh hưởng của gen *FGFR2*, đặc biệt là đột biến p. P253R lên quá trình phát triển mô sụn và mô xương trong giai đoạn thai kỳ.



Hình 3. (A) Kết quả giải trình tự nucleotide của đoạn gen mang đột biến *FGFR2* c.C758G ở bệnh nhân và các thành viên trong gia đình bằng phương pháp Sanger. (B) Dẫn liệu phân tích độ bảo thủ trình tự axit amin tại vị trí *FGFR2* p.P253R.

4. Kết luận

Trong công trình này, chúng tôi đã phát hiện một đột biến *de novo* dị hợp tử ở bệnh nhân nữ 2.5 tuổi bị thiếu sản bàn tay thuộc gen mã hóa cho thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi *FGFR2*: p. P253R đóng vai trò quan trọng trong quá trình tăng trưởng, phát triển và sửa chữa mô của tế bào. Kết quả nghiên cứu này đã cung cấp thêm chứng cứ khoa học minh chứng cho ảnh hưởng của P253R nói riêng và gen *FGFR2* lên mạng lưới tín hiệu phân tử điều khiển quá trình phát triển của bào thai.

Lời cảm ơn

Công trình nghiên cứu này được tài trợ từ đề tài khoa học công nghệ thuộc các hướng khoa học công nghệ ưu tiên cấp Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam với mã số đề tài VAST01.04/23-24. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn bệnh nhân và gia đình đã cung cấp mẫu và thông tin cho nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

[1] S. Malik, M. Afzal, S. Gul, A. Wahab, M. Ahmad, Autosomal Dominant Syndrome of

Camptodactyly, Clinodactyly, Syndactyly, and Bifid Toes, American Journal of Medical Genetics Part A, Vol. 152A, No. 9, 2010, pp. 2313-2317, <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33552>.

[2] M. Umair, F. Ahmad, M. Bilal, W. Ahmad, M. Alfadhel M, Clinical Genetics of Polydactyly: An Updated Review, Frontiers in Genetics, Vol. 9, 2018, pp. 447, <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00447>.

[3] H. Ahmed, H. Akbari, A. Emami, M. R. Akbari, Genetic Overview of Syndactyly and Polydactyly, Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, Vol. 5, No. 11, 2017, pp. e1549, <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001549>.

[4] J. A. Fearon, Treatment of the Hands and Feet in Apert Syndrome: An Evolution in Management, Plastic and Reconstructive Surgery, 2003, Vol. 112, No. 1, 2003, pp. 1-12, <https://doi.org/10.1097/01.PRS.0000065908.60382.17>.

[5] P. D. Turnpenny, J. C. Dean, P. Duffy, J. A. Reid, P. Carte, Weyers' Ulnar Ray/Oligodactyly Syndrome and the Association of Midline Malformations with Ulnar Ray Defects, Journal of Medical Genetics, Vol. 29, No. 9, 1992, pp. 659-662, <https://doi.org/10.1136/jmg.29.9.659>.

[6] C. K. C. Loo, M. A. Pearen, G. A. Ramm, The Role of Sonic Hedgehog in Human Holoprosencephaly and Short-Rib Polydactyly Syndromes, International Journal of Molecular Sciences, Vol. 22, No. 18, 2021, <https://doi.org/10.3390/ijms22189854>.

- [7] N. T. Ngoc, N. T. Duong, D. H. Quynh, N. D. Ton, H. H. Duc, L. T. M. Huong, L. T. L. Anh, N. V. Hai, Identification of Novel Missense Mutations Associated with Non-Syndromic Syndactyly in Two Vietnamese Trios by Whole Exome Sequencing, *Clinica Chimica Acta*, Vol. 506, 2020, pp. 16-21, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.017>.
- [8] S. J. Matissek, S. F. Elsawa, GLI3: A Mediator of Genetic Diseases, *Development and Cancer, Cell Communication and Signaling*, Vol. 18, No. 1, 2020, pp. 54, <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00540-x>.
- [9] S. C. Azoury, S. Reddy, V. Shukla, C. X. Deng, Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis, *International Journal of Biological Sciences*, Vol. 13, No. 12, 2017, pp. 1479-1488, <https://doi.org/10.7150/ijbs.22373>.
- [10] D. Johnson, A. O. Wilkie, Craniosynostosis, *European Journal of Human Genetics*, Vol. 19, No. 4, 2021, pp. 369-376, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.235>.
- [11] L. Chen, C. X. Deng, Roles of FGF Signaling in Skeletal Development and Human Genetic Diseases, *Frontiers in Bioscience: A journal and Virtual Library*, Vol. 10, 2005, pp. 1961-1976, <https://doi.org/10.2741/1671>.
- [12] M. F. Hoefkens, C. V. Keers, J. M. Vaandrager, Crouzon Syndrome: Phenotypic Signs and Symptoms of the Postnatally Expressed Subtype, *The Journal of Craniofacial Surgery*, Vol. 15, No. 2, 2004, pp. 233-240, <https://doi.org/10.1097/00001665-200403000-00013>.
- [13] H. Li, R. Durbin, Fast and Accurate Short Read Alignment with Burrows-Wheeler Transform, *Bioinformatics*, Vol. 25, No. 14, 2009, pp. 1754-1760, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp324>.
- [14] G. A. V. D. Auwera, M. O. Carneiro, C. Hartl, R. Poplin, G. Del Angel, A. L. Moonshine, T. Jordan, K. Shakir, D. Roazen, J. Thibault, From FastQ Data to High Confidence Variant Calls: the Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline, *Current Protocols in Bioinformatics*, Vol. 43, No. 1110, 2013, pp. 11-33, <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1110s43>.
- [15] K. Wang, M. Li, H. Hakonarson, ANNOVAR: Functional Annotation of Genetic Variants from High-throughput Sequencing Data, *Nucleic Acids Research*, Vol. 38 No. 16, 2010, pp. e164, <https://doi.org/10.1093/nar/gkq603>.
- [16] J. Bendl, M. Musil, J. Stourac, J. Zendulka, J. Damborsky, J. Brezovsky, PredictSNP2: A Unified Platform for Accurately Evaluating SNP Effects by Exploiting the Different Characteristics of Variants in Distinct Genomic Regions, *PLoS Computational Biology*, Vol. 12, No. 5, 2016, pp. e1004962, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004962>.
- [17] C. M. Teven, E. M. Farina, J. Rivas, R. R. Reid, Fibroblast Growth Factor (FGF) Signaling in Development and Skeletal Diseases, *Genes and Diseases*, Vol. 1, No. 2, 2014, pp. 199-213, <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2014.09.005>.
- [18] N. Turner, R. Grose, Fibroblast Growth Factor Signalling: from Development to Cancer, *Nature Reviews Cancer*, No. 10, Vol. 2, 2010, pp. 116-129, <https://doi.org/10.1038/nrc2780>.
- [19] M. Tekin, B. O. Hismi, S. Fitoz, H. Ozdag, F. B. Cengiz, A. Sirmaci, I. Aslan, B. Inceoglu, E. B. Y. Konuk, S. T. Yilmaz et al., Homozygous Mutations in Fibroblast Growth Factor 3 are Associated with a New form of Syndromic Deafness Characterized by Inner Ear Agenesis, Microtia and Microdontia, *American Journal of Human Genetics*, Vol. 80, No. 2, 2007, pp. 338-344, <https://doi.org/10.1086/510920>.
- [20] S. H. Kan, N. Elanko, D. Johnson, L. C. Roldan, J. Cook, E. W. Reich, S. Tomkins, A. Verloes, S. R. Twigg, S. R. Eliya et al., Genomic Screening of Fibroblast Growth-Factor Receptor 2 Reveals a Wide Spectrum of Mutations in Patients with Syndromic Craniosynostosis, *American Journal of Human Genetics*, Vol. 70, No. 2, 2002, pp. 472-486, <https://doi.org/10.1086/338758>.
- [21] T. N. Nguyen, H. D. Hoang, Exome Sequencing Revealed the Potential Causal Mutation in a Vietnamese Patient with Apert Syndrome, *Gene Reports*, Vol. 22, 2021, pp. 100995, <https://doi.org/10.1002/10.1016/j.genrep.2020.100995>.
- [22] C. B. Singh, B. Mishra, R. Patel, A. Kumar, A. Ali, Tripod-Shaped Syndactyly in Apert Syndrome with FGFR2.P253R Mutation, *Indian Journal of Plastic Surgery*, Vol. 54, No. 3, 2021, pp. 370-372, <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733808>.
- [23] L. Yin, X. D. C. Li, X. Xu, Z. Chen, N. Su, L. Zhao, H. Qi, F. Li, J. Xue, A Pro253Arg Mutation in Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (Fgfr2) Causes Skeleton Malformation Mimicking Human Apert Syndrome by Affecting Both Chondrogenesis and Osteogenesis, *Bone*, Vol. 42, No. 4, 2008, pp. 631-643, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.11.019>.