СЛОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕНАМ ПРИ ГЛУБОКОЙ ИНТРОННОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ AR

Н.Ю. Калинин¹, В.М. Петров¹, А.В. Панова¹, А.Н. Тюльпаков²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва,

²«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва

Мутации в гене X-сцепленного рецептора андрогенов (AR) лежат в основе синдрома нечувствительности к андрогенам (AIS), наиболее распространенной причины нарушения формирования пола 46,XY. Однако, около 10% пациентов с AIS, несмотря на наличие клинико-лабораторных признаков заболевания, не имеют мутаций в кодирующей области AR, что оставляет неопределенность в окончательной верификации диагноза.

ЦЕЛЬ: уточнение молекулярной основы заболевания у пациента с AIS и отсутствием мутаций в кодирующей последовательности гена AR.

МЕТОДЫ: Секвенирование ДНК проводилось методом Сенгера.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Пациент М, при рождении мошоночная форма гипоспадии, кариотип 46,XY; зарегистрирован в мужском паспортном поле. В детском возрасте проведена маскулинизирующая пластика. В 12 лет в связи с развитием гинекомастии обследован эндокринологом: при осмотре женское телосложение, половое развитие G2P2B3, яички в мошонке 12 см³. в гормональном профиле: ЛГ — 5,0 Ед/л (2,5–11,0), ФСГ — 0,9 Ед/л (1,55–9,74), тестостерон — 17,8 нмоль/л (0,9–12,5), Э2 — 120 пмоль/л (20–60). Установлен диагноз «синдром резистентности к андрогенам, неполная форма». Однако, при секвенировании геномной ДНК (экзоны 1–8 и соответствующие экзон-интронные стыки) мутаций в гене AR выявлено не было. При секвенировании кДНК, полученной из фибробластов кожи мошонки, помимо транскрипта AR дикого типа (NM_000044.3) выявлен aberrantный транскрипт, содержащий вставку из 40 нуклеотидных оснований (c.2450_2451insc.251-40_c.251-1). Дополнительное секвенирование последовательности интрона 6 гена AR выявило гемизиготную транзицию hg19_chrx:67722785G>A, приводящую к образованию альтернативного акцепторного сайта сплайсинга.

ВЫВОДЫ: данное наблюдение иллюстрирует сложности молекулярно-генетической диагностики AIS и подчеркивает важность использования дополнительных методов (секвенирование кДНК) при отсутствии изменений в кодирующих областях гена AR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рецептор к андрогенам; резистентность к андрогенам; нарушение формирования пола; aberrantный транскрипт; альтернативный акцепторный сайт сплайсинга.