

PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN MỚI TRÊN GEN AR Ở BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG KHÁNG ANDROGEN

Lương Thị Lan Anh^{1,2}, Trần Đức Phần¹, Đoàn Thị Kim Phượng^{1,2}
 Nguyễn Đăng Tôn^{1,3}, Nguyễn Thị Trang¹, Hoàng Thu Lan¹
 Nguyễn Hữu Đức Anh¹ và Nguyễn Thị Minh Ngọc^{2,✉}

¹Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Hội chứng kháng androgen (AIS - Androgen Insensitivity Syndrome) là một trong những rối loạn di truyền phổ biến nhất ảnh hưởng đến phát triển giới tính trước khi sinh và dậy thì ở trẻ. Về di truyền, những trẻ này là nam giới, nhưng khi sinh ra có kiểu hình một phần hoặc hoàn toàn là nữ. Xét nghiệm gen AR là phương pháp xác định chính xác nguyên nhân gây hội chứng kháng androgen. Mục tiêu của nghiên cứu là xác định kiểu gen AR đột biến trên bệnh nhân nam mắc hội chứng kháng androgen có kiểu hình nữ và kiểu gen của mẹ bệnh nhân bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp. Kết quả đã phát hiện một đột biến hoàn toàn mới c.2246C>T (p.Ala749Val) trên exon 5 của gene AR, đột biến chưa được báo cáo trong dữ liệu ngân hàng gen của thế giới. Đột biến ở dạng bán hợp tử được di truyền từ mẹ của bệnh nhân ở dạng dị hợp tử. Kết quả này giúp gia đình định hướng giới tính phù hợp cho bệnh nhân. Đồng thời, nghiên cứu đóng góp thêm dữ liệu đột biến mới về gen AR trong quần thể bệnh nhân AIS người Việt Nam, góp phần quản lý bệnh và tư vấn di truyền trước sinh cho gia đình người bệnh.

Từ khóa: Hội chứng kháng androgen, Gen AR, Rối loạn phát triển giới tính.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng kháng androgen (AIS - Androgen Insensitivity Syndrome) hay còn gọi là hội chứng không nhạy cảm androgen, là một trong các rối loạn phát triển giới tính ở nam giới.¹ Cơ thể có bộ nhiễm sắc thể là 46,XY của người nam nhưng kiểu hình bên ngoài là nữ, cơ quan sinh dục ngoài là nữ hoặc mơ hồ giới tính, nguyên nhân do cơ thể khiếm khuyết về thụ thể tiếp nhận hormone androgen của người nam. AIS biểu hiện dưới 3 kiểu hình theo mức độ nữ hóa của cơ quan sinh dục ngoài: Kháng androgen hoàn toàn (complete androgen insensitivity syndrome - CAIS), kháng androgen một phần (partially androgen

insensitivity syndrome - PAIS) và thể kháng nhẹ (mild androgen insensitivity syndrome - MAIS). AIS có liên quan đến các đột biến trên gen AR - gen mã hóa thụ thể androgen. Đột biến trên gen AR dẫn đến mất hoàn toàn hoặc một phần thụ thể androgen khiến androgen không được tiếp nhận hoặc không phát huy được tác dụng trên các cơ quan đích, khiến các cơ quan này biệt hóa theo hướng nữ dưới sự tác động của estrogen. Kết quả là dù vẫn có tinh hoàn, tinh hoàn vẫn sản xuất androgen bình thường nhưng kiểu hình của bệnh nhân vẫn biểu hiện theo hướng nữ giới.² Công thức nhiễm sắc thể (Karyotype) cần được xác định là 46,XY để phân biệt AIS với các loại rối loạn phát triển giới tính khác.

Gen AR nằm trên nhánh dài NST giới tính X (Xq11-12), có chiều dài 90kb, bao gồm 8 exon, quy định tổng hợp protein thụ thể androgen.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Minh Ngọc

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: minhngoc1591@gmail.com

Ngày nhận: 15/09/2021

Ngày được chấp nhận: 21/10/2021

Exon thứ nhất của gen *AR* có đặc điểm là có nhiều trình tự lặp nucleotide CAG, số lần lặp thường dưới 30 lần là bình thường, số lần lặp trên 30 lần thường dẫn đến bất hoạt gen giảm sinh tổng hợp thụ thể androgen.³ Ngoài ra, có khoảng 800 đột biến trên gen *AR* được ghi nhận là nguyên nhân gây AIS. AIS di truyền theo quy luật lặn liên kết NST giới tính X, tuy nhiên cũng có khoảng 30% là đột biến mới phát sinh (de novo).^{4,5}

Mục tiêu của nghiên cứu là xác định kiểu gen *AR* đột biến trên bệnh nhân nam mắc hội chứng kháng androgen có kiểu hình nữ và kiểu gen của mẹ bệnh nhân bằng phương pháp giải trình tự gen trực tiếp.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

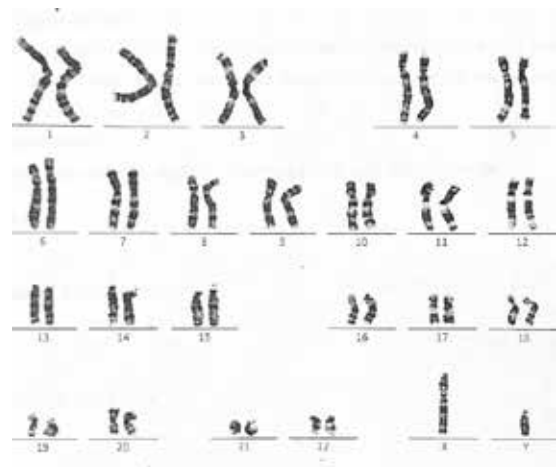
1. Thông tin chung về khám lâm sàng và cận lâm sàng

Khám lâm sàng

Bệnh nhân 10 tuổi, có kiểu hình là nữ, cơ quan sinh dục ngoài hướng nữ.

Cận lâm sàng

Xét nghiệm nội tiết tố (LH, FSH, oestradiol, progesteron, testosteron) trong giới hạn bình thường. Siêu âm thấy nghi ngờ hai khối là hai tinh hoàn nằm trong ống bẹn. Sinh thiết tổ chức nghi ngờ tinh hoàn: 2 mảnh sinh thiết từ tổ chức sinh dục bên phải và bên trái thấy hình ảnh cấu trúc tổ chức tinh hoàn với các ống sinh tinh và mô đệm xơ, một số đám tế bào Leidig. Lập công thức nhiễm sắc thể là 46,XY (Hình 1). Xét nghiệm yếu tố biệt hóa tinh hoàn (TDF) hay gen *SRY* dương tính, ngoài ra khi kiểm tra các gen trên nhiễm sắc thể Y (thuộc vùng AZF), bệnh nhân có đầy đủ các gen trên vùng AZF của nhiễm sắc thể giới tính Y.



Hình 1. Karyotype 46,XY của bệnh nhân AR2001

2. Giải trình tự và phân tích trình tự gen *AR*

Tách chiết DNA tổng số

Mẫu máu ngoại vi được chống đông bằng EDTA và được bảo quản ở -20°C cho đến khi sử dụng. Chúng tôi dùng kit QiaAmp DNA blood mini kit (Qiagen - Đức) để tách chiết DNA tổng số từ máu ngoại vi theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ DNA tổng số thu được từ hai mẫu bệnh nhân và mẹ bệnh nhân nằm trong khoảng 30 đến 50 ng/μL. DNA sau khi tách chiết đã được điện di kiểm tra trên gel agarose cho thấy các băng rõ nét và sáng và nồng độ đạt yêu cầu cho thí nghiệm tiếp theo.

Thiết kế mồi cho PCR và giải trình tự gen

Cặp mồi nhân vùng mã hóa được thiết kế dựa trên trình tự chuẩn của gen *AR* mang mã số NC_000023.11 trong ngân hàng gen (genBank). Có 8 cặp mồi được thiết kế để nhân đoạn toàn bộ gen *AR*. Cặp mồi thứ nhất để nhân đoạn vùng exon 1 (vùng có nhiều trình tự lặp CAG). 7 cặp mồi tiếp theo để nhân đoạn toàn bộ vùng từ exon 2 đến exon 8 của gen *AR* (Bảng 1).

Bảng 1. Trình tự mỗi dùm để khuếch đại và giải trình tự gen AR

Vị trí exon	Trình tự mỗi	Kích thước sản phẩm
Exon 1	5'- CGCGACTACTACAACCTTTCCACTGG 3'- GCCAGGGTACCACACATCAGGT	>240 bp
Exon 2	5'- TTTAGGAGAAGTCTCAGAAAATTCAG 3'- TCAGAAATAGAGTCATTGGCAAG	427 bp
Exon 3	5'-ATACCCGAAGAAAGAGACTCTGGA 3'-CATGCTCTAGACACAGGCTGACCC	319 bp
Exon 4	5'-AAGGTAGTTGCATTGTGTGTTTTTGA 3'-AGCCACCATGTCTGGTGCTTTTCT	444 bp
Exon 5	5'-GAGCATCTCTGCCCAACAGGGAC 3'-GGATGCCCCAGCCAGCCAATC	370 bp
Exon 6	5'-GAGACATTCCCTCTGGGCTTA 3'-AGCCAGCTCCTGGACATTTC	307 bp
Exon 7	5'-AGACTTCAACTAACAGGAAGCC 3'-AATGATAATATGCTTCTC	368 bp
Exon 8	5'-TAGCAGAGGCCACCTCCTTGTC 3'-CTGTTATAACTCTGCACTACTCC	294 bp

Thực hiện PCR

DNA tổng số được tách từ máu ngoại vi được sử dụng làm khuôn cho PCR. Các phản ứng PCR đã được xác lập để khuếch đại các đoạn gen AR bằng 8 cặp mỗi đặc hiệu, cho đoạn exon 1 và các đoạn từ exon 2 đến exon 8.

Có 8 phản ứng PCR được thực hiện. Mỗi phản ứng (20 µL) bao gồm các thành phần: 10 µL Taq 2X master mix (của Thermo Fisher Mỹ); 1,5 µL mỗi loại mỗi (10pM); 1 µL DNA (20 ng/µL) và 7,5 µL nước cất deion (dH₂O). Kỹ thuật PCR nhân đoạn exon 1 đến exon 8 được tiến hành trên máy luân nhiệt với chu kỳ nhiệt như sau: với nhân đoạn exon 1: 95°C: 2 phút, [95°C: 15 giây, 60°C: 30 giây, 68°C: 90 giây] x 40 chu kỳ, 68°C: 5 phút, giữ 4°C. Với nhân đoạn exon 2 đến exon 8: 95°C: 2 phút, [95°C: 15 giây, 58°C: 30 giây, 68°C: 30 giây] x 40 chu kỳ, 68°C: 2 phút, giữ 4°C. Sản phẩm PCR được phát hiện bằng điện di trên thạch agarose 1,2% có nhuộm màu

bằng Redsafe và quan sát dưới ánh sáng UV. Sản phẩm PCR sau đó được tinh sạch bằng cột lọc MultiScreen (Merck Millipore - Ireland).

Giải trình tự DNA

Sản phẩm PCR sau khi được tinh sạch được đọc trình tự cả hai chiều bằng bộ sinh phẩm Bigdye Terminator Analyzer (ABI, Hoa Kỳ). Kết quả được phân tích bằng phần mềm BioEdit, SeqScape và các phần mềm dự đoán chức năng như SIFT/Provean, Polyphen-2, Human Splicing Finder.

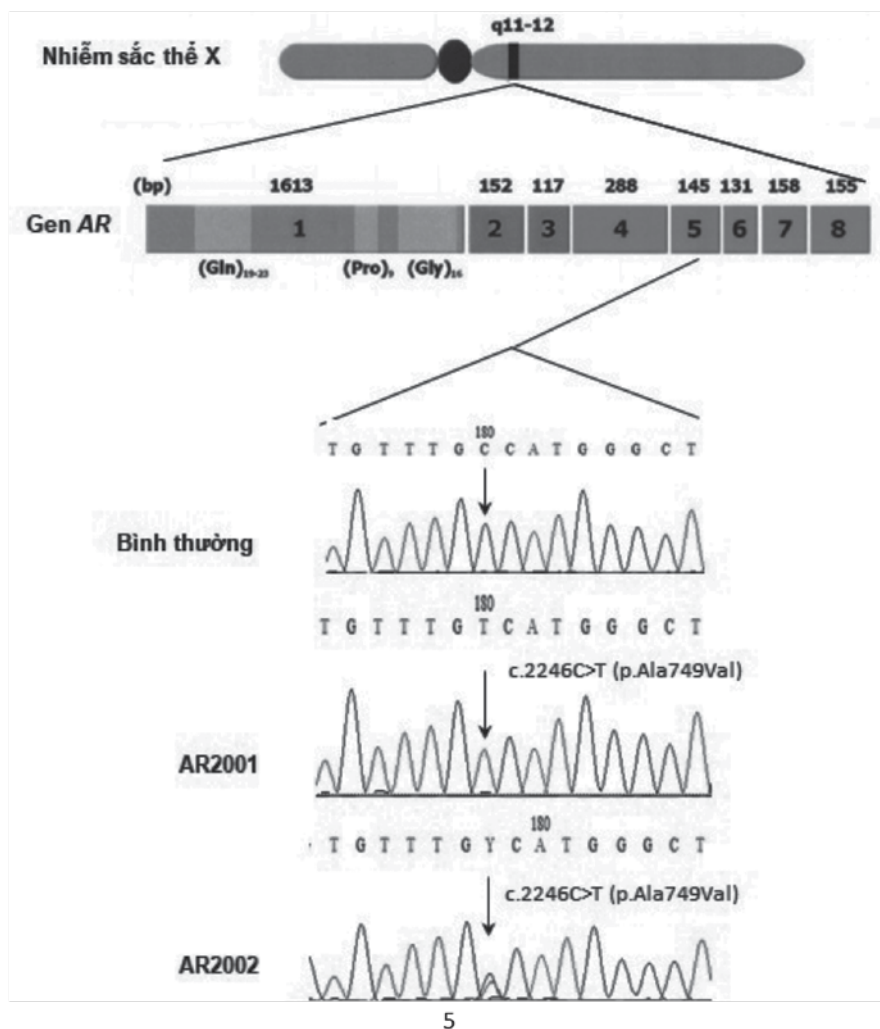
Kết quả phân tích trình tự gen AR

Toàn bộ 8 exon của gen AR được giải trình tự thành công trên mẫu bệnh nhân AR2001 và mẹ của bệnh nhân AR2002. Các đoạn gen đều được giải trình tự trên cả hai chiều xuôi và chiều ngược. Trình tự gen AR nhận được của bệnh nhân được so sánh với trình tự chuẩn

của gen AR lưu trong ngân hàng gen với mã số NC_000023.11 (NCBI).

Kết quả, ở bệnh nhân AR2001, nhóm nghiên cứu đã phát hiện một đột biến trên exon 5 của gen AR, đây là một đột biến sai nghĩa (missense

mutation) thay thế acid amin: ở vị trí 2246 trên cDNA (c.2246C>T), nucleotid Cytosine bị biến đổi thành nucleotid Thymine, dẫn đến sự thay thế acid amin Alanine thành acid amin Valine ở vị trí 749 trên protein (p.Ala749Val) (Hình 2).

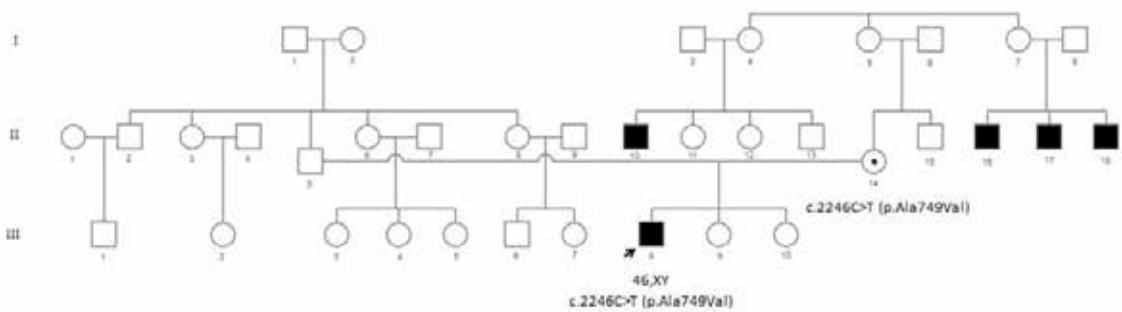


Hình 2. Sơ đồ các đột biến gen AR ở đối tượng nghiên cứu

(Gen AR nằm trên nhiễm sắc thể X tại vị trí Xq11-12. Đột biến của bệnh nhân phát hiện ở exon 5 của gen AR là đột biến sai nghĩa c.2246C>T. Bệnh nhân AR2001 bị đột biến gây bệnh và mẹ của bệnh nhân AR2002 là người mang đột biến. Mũi tên đen chỉ vị trí bình thường và vị trí đột biến).

Bệnh nhân có đột biến hoàn toàn c.2246C>T (p.Ala749Val) (chỉ có một đỉnh hay một peak màu đỏ của nucleotide T trong trình tự nucleotide). Mẹ bệnh nhân cũng mang đột biến c.2246C>T (p.Ala749Val) ở trạng thái dị hợp tử (có hai

đỉnh trùng nhau tại một vị trí, đỉnh màu đỏ của nucleotide T và đỉnh màu xanh của nucleotide C). Riêng đối với exon 1 của gen, cả bệnh nhân và mẹ bệnh nhân đều có số lặp CAG là 24 lần, trong giới hạn bình thường.



Hình 3. Sơ đồ phả hệ của bệnh nhân

(Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân AR2001 (III.8), Mẹ bệnh nhân AR2002 (II.14).)

Đột biến mới trên gen *AR*

Đột biến *c.2246C>T (p.Ala749Val)* là đột biến mới phát hiện và chưa từng được công bố trên ngân hàng cơ sở dữ liệu về đột biến gen *AR*.

III. BÀN LUẬN

Rối loạn phát triển giới tính (Disorders of sex development - DSD) ở người có công thức nhiễm sắc thể 46,XY có thể được chia thành 3 nhóm chính:

- (1) rối loạn phát triển tuyến sinh dục,
- (2) rối loạn tổng hợp testosterone và

(3) rối loạn chuyển hóa hoặc hoạt động của testosterone. Trong phân loại này, AIS là một rối loạn di truyền hiếm gặp, do sự kháng hoạt động của nội tiết tố androgen dẫn đến bệnh nhân kiểu hình nữ.⁶ Có sự tương tự về mặt biểu hiện lâm sàng giữa AIS và một số bệnh rối loạn phát triển giới tính khác như: thiếu hụt enzyme 5 - α reductase hay thiếu hụt hormone AMH... dẫn đến khó khăn trong chẩn đoán lâm sàng. Chính vì vậy, cần có sự kết hợp giữa các phương pháp chẩn đoán lâm sàng, hóa sinh, giải phẫu bệnh và di truyền sinh học phân tử.

Trong trường hợp bệnh nhân này, từ các dấu hiệu lâm sàng đầu tiên là biểu hiện mơ hồ giới tính, bất thường cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ có

kiểu hình nữ, đến khi sinh thiết tổ chức sinh dục phát hiện đó là tổ chức tinh hoàn, rồi xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể 46,XY và cuối cùng là giải trình tự gen *AR* đã cho chẩn đoán xác định bệnh nhân mắc hội chứng kháng androgen.

Gen *AR* nằm trên nhánh dài NST X (Xq11-12), bao gồm 8 exon và 7 intron, chứa khoảng 919 axit amin.⁷ *AR* là một yếu tố phiên mã phụ thuộc phối tử, gồm 4 miền chức năng: miền N-terminal (N-terminal domain - NTD) được mã hóa bởi exon 1 - là vùng không được bảo tồn tham gia vào quá trình phiên mã kích hoạt các gen mục tiêu;⁸ miền liên kết DNA trung tâm (DNA-binding domain - DBD) được mã hóa bởi exon 2 và 3, có chứa cấu trúc ngón tay kẽm; miền bản lề - exon 4 và miền liên kết phối tử C-terminal (C-terminal ligand binding domain - LBD) được mã hóa bởi exon 5 đến exon 8. Các đột biến trên gen *AR* là nguyên nhân của hội chứng AIS, các đột biến này có thể phân bố khác nhau trong suốt trình tự gen.⁹ Cho đến nay, hơn 800 đột biến gen *AR* khác nhau đã được báo cáo và hầu hết trong số đó là đột biến thay thế, tần số phát hiện trên miền liên kết DNA (DBD) và miền liên kết phối tử (LBD) cao hơn hẳn.⁷ Hầu hết các đột biến xảy ra ở vùng DBD và LBD sẽ làm cho cấu trúc tinh thể thay đổi và khiến protein *AR* mất chức năng hoàn toàn.¹⁰

Đột biến c.2246C>T (p.Ala749Val) được phát hiện ở bệnh nhân là đột biến mới phát hiện và chưa từng được công bố trên ngân hàng cơ sở dữ liệu về đột biến gen *AR*.¹¹ Đột biến trên exon 5, thuộc vùng LBD, có thể do đó mà bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng của CAIS. Phả hệ của gia đình bệnh nhân (Hình 3) là một điển hình của bệnh di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Bệnh nhân nhận đột biến di truyền từ mẹ. Trong phả hệ của gia đình bệnh nhân cũng còn có một số thành viên có biểu hiện mơ hồ giới tính như bệnh nhân, đó là những người cậu và người bác ruột của bệnh nhân, kiểu di truyền nghiêng của di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, những người này chắc chắn cũng mang đột biến giống bệnh nhân. Tuy nhiên, cần xét nghiệm giải trình tự toàn bộ gen *AR* cũng như giải trình tự trực tiếp Sanger đột biến c.2246C>T (p.Ala749Val) ở các thành viên này để có thêm dữ liệu về ảnh hưởng của đột biến mới này lên kiểu hình của các bệnh nhân. Như vậy, bệnh nhân là nam, chỉ có một nhiễm sắc thể X, nên đột biến ở dạng bán hợp tử (hemizygot), mẹ bệnh nhân mang đột biến c.2246C>T (p.Ala749Val) ở trạng thái dị hợp tử (heterozygot). Nghiên cứu của Kohler B và cộng sự (2005) cũng chỉ ra gần 70% người 46,XY mắc AIS trong nghiên cứu được di truyền đột biến từ người mẹ mang gen của họ.¹²

Việc xác định được đột biến gen *AR* giúp chẩn đoán và tiên lượng cho các bệnh nhân AIS, góp phần vào quyết định lựa chọn giới tính cho bệnh nhân và tư vấn di truyền cho các phụ nữ mang gen bệnh.

Đột biến gen *AR* là đột biến thường gặp ở bệnh nhân CAIS. CAIS thường được chẩn đoán ở trẻ có gái ở tuổi dậy thì vì nguyên nhân chậm có kinh nguyệt. Tuy nhiên, như trường hợp bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi, có thể chẩn đoán sớm khi phát hiện thấy tinh hoàn

trong ống bẹn khi trẻ kiểu hình nữ đến khám vì mơ hồ giới tính. Không giống như CAIS, PAIS biểu hiện kiểu hình với các mức độ nam hóa khác nhau của cơ quan sinh dục ngoài tùy theo lượng androgen còn hoạt tính. Những bệnh nhân này thường có tinh hoàn ẩn hoặc tinh hoàn nhỏ, lỗ đái lệch thấp, không có nam hóa giai đoạn dậy thì... Các bệnh nhân MAIS thì lại thường có kiểu hình nam giới, được chẩn đoán AIS khi có vú to ở tuổi dậy thì hoặc vô sinh ở tuổi trưởng thành.¹³ AIS cũng có thể được xác định trong sàng lọc di truyền vì tiền sử gia đình.

Khi một bệnh nhân được chẩn đoán AIS, cần phải xác định xem lựa chọn giới tính của bệnh nhân (trẻ nhỏ cần sự quyết định của bố mẹ). Hầu hết các trường hợp CAIS lựa chọn giới tính nữ, sở dĩ như vậy là do hầu hết các trường hợp đều phát hiện bệnh muộn, kiểu hình nữ của bệnh nhân đã ảnh hưởng tới cuộc sống và tâm lý xã hội của bệnh nhân. Bản chất trẻ mắc hội chứng kháng androgen là trẻ trai, trẻ cần được phát hiện bệnh sớm và trả trẻ về đúng giới tính của trẻ. Bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi sau khi được chẩn đoán CAIS đã lựa chọn phẫu thuật chuyển giới tính. Tuy nhiên, các bệnh nhân 46,XY DSDs có nguy cơ phát triển khối u tế bào mầm trong các tuyến sinh dục cao hơn nên cần phát hiện sớm tinh hoàn lạc chỗ để đưa tinh hoàn về đúng vị trí hoặc cắt bỏ tinh hoàn cũng hay được đặt ra.

Quản lý AIS đòi hỏi cách tiếp cận đa ngành: các bác sĩ nam khoa, phụ khoa, nội tiết, tâm lý và bác sĩ di truyền cần có sự phối hợp trong chẩn đoán và theo dõi điều trị cho các bệnh nhân AIS.

IV. KẾT LUẬN

Với việc áp dụng phương pháp giải trình tự 8 exon của gen *AR* ở bệnh nhân kháng androgen, chúng tôi đã phát hiện một đột biến mới c.2246C>T (p.Ala749Val) trên exon 5

của gen *AR*. Đây có thể là nguyên nhân gây biểu hiện rối loạn phát triển giới tính của bệnh nhân. Kết quả phát hiện đột biến gen *AR* giúp bệnh nhân và gia đình có những định hướng trong điều trị, theo dõi sức khỏe, giới tính, tâm lý cho bệnh nhân và tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh cho những lần sinh sau. Kết quả này cũng góp phần bổ sung dữ liệu về đột biến gen *AR* ở người mắc hội chứng kháng androgen ở Việt Nam.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và có sự tham gia của các thành viên Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, trường Đại học Y Hà Nội. Xin trân trọng cảm ơn sự tham gia của các nhà nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gul'ia C, Baldassarra S, Zangari A, et al. Androgen insensitivity syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(12):3873-3887. doi:10.26355/eurrev_201806_15272.
- Hughes IA, Davies JD, Bunch TI, Pasterski V, Mastroyannopoulou K, MacDougall J. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*. 2012;380:1419-28. doi:10.1016/S0140-6736(12)60071-3.
- GeneCards. *AR* gene. *The Human gene database*. 2021;53, GCID:GC0XP067544.
- Nurin Aisyiyah Listyasari et al. Genetic Analysis Reveals Complete Androgen Insensitivity Syndrome in Female Children Surgically Treated for Inguinal Hernia. *Journal of Investigative Surgery*. 2019;23:1-7. doi:10.1080/08941939.2019.1602690.
- Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:577-98. doi:10.1016/j.beem.2006.11.003
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA, International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006;118:e488-500. doi:10.1542/peds.2006-0738.
- Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P, van der Korput JA, Voorhorst MM, van Laar JH, Mulder E, Trapman J. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1989;34(1-6):307-310. doi:10.1016/0022-4731(89)90098-8.
- Faber PW, Kuiper GG, van Rooij HC, van der Korput JA, Brinkmann AO, Trapman J. The N-terminal domain of the human androgen receptor is encoded by one, large exon. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 1989;61(2):257-262. doi:10.1016/0303-7207(89)90137-8.
- Gottlieb B, Beitel LK, Wu JH, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database (ARDB): update. *Human Mutation*. 2004;23(6):527-533. doi:10.1002/humu.20044.
- Lubs HA, Vilar O, Bergenstal DM. Familial male pseudohermaphroditism with labial testes and partial feminization: endocrine studies and genetic aspects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19:1110-1120. doi:10.1210/jcem-19-9-1110.
- NCBI. National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=AR>. Accessed July, 5, 2021.
- Köhler B, Lumbroso S, Leger J, Audran F, Grau ES, Kurtz F, Pinto G, Salerno M, Semitcheva T, Czernichow P, Sultan C. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counseling. *Journal Clinical*

Endocrinology and Metabolism. 2005;90
(1):106-111.doi:10.1210/jc.2004-0462.

13. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T,

Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015;29(4):569-80. doi:10.1016/j.beem.2015.04.005.

Summary

NEW MUTATION OF AR GENE IN PATIENTS WITH ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME

Androgen insensitivity syndrome (AIS) is one of the most common genetic conditions, which affects a child's sexual development before birth and during puberty. People with this syndrome are genetically male but are born with all or some of the physical traits of a female. The AR gene test is an accurate method of determining the cause of the AIS. In this study, we used Sanger sequencing to identify mutations in AR gene. AIS's patient with a female phenotype and his mother were subjects in the study. As a result, we found a completely new mutation c.2246C>T (p.Ala749Val) on exon 5 of the AR gene, which had not been reported in NCBI. The patient's mutation in the hemizygous form was inherited from the patient's mother in the heterozygous form. The patient should be oriented to its proper gender. This study provides a new mutation of AR gene in Vietnamese patients to further identify the genetic cause and contribute to the clinical management and genetics counseling in prenatal for the affected family.

Keywords: Androgen Insensitivity Syndrome, AR gene, Disorders of sex development.