

# Un nouveau variant 5'UTR du gène du récepteur des androgènes (RA) chez deux patientes porteuses d'insensibilité complète aux androgènes (ICA) avec séquence codante normale.

#P095

Anne BERGOUGNOUX<sup>1</sup>, Vuthy EA<sup>1</sup>, Frédérique ALBAREL<sup>2</sup>, Rachel REYNAUD<sup>3</sup>, Nadège SERVANT<sup>1</sup>, Nicolas KALFA<sup>4</sup>, Éric RENARD<sup>5</sup>, Charles SULTAN<sup>6</sup>, Laura GASPARI<sup>6</sup>, Françoise PARIS<sup>1,6</sup>,

1-Laboratoire de Génétique Moléculaire, Groupe d'étude des anomalies du Développement Génital (DevGen), Centre de Référence du Développement Génital (DevGen), CHU de Montpellier ; Laboratoire de Génétique de Maladies Rares – EA7402 – Université de Montpellier, Montpellier, France.

2-Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Département d'Endocrinologie, Marseille, France

3-Département d'Endocrinologie Pédiatrique, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Marseille, France

4- Département de Chirurgie Viscérale et Urologique Pédiatrique, Centre de Référence du Développement Génital (DevGen), CHU de Montpellier, Montpellier, France

5-Département d'Endocrinologie, diabète, nutrition, CHU de Montpellier, Montpellier, France

6-Département d'Endocrinologie et de Gynécologie Pédiatrique, Centre de Référence du Développement Génital (DevGen), CHU de Montpellier, Montpellier, France

**Objectif :** Comprendre les bases moléculaires des insensibilités complètes aux androgènes (ICA) avec une séquence codante normale du gène récepteur des androgènes (RA) (5% des ICA).

**Patients et Méthodes:** Deux patientes de 37 et 36 ans ayant un phénotype typique d'ICA

Patiente 1: consulte en période néonatale au CHU de Marseille pour hernie inguinale avec gonade inguinales palpables

échographie pelvienne: absence de dérivés Mullériens, caryotype 46, XY, testostéronémie 0,6ng/ml, FSH 0,2UI/L, LH 0,5UI/L

→ étude du RA en Sanger négative

Patiente 2: consulte à l'âge de 32 ans au CHU de Montpellier pour aménorrhée primaire (sportive de haut niveau n'ayant jamais osé évoquer cette problématique avant, avoue ne pas pouvoir avoir de rapports sexuels satisfaisants, ATCD de hernie inguinale dans l'enfance retrouvé à l'interrogatoire)

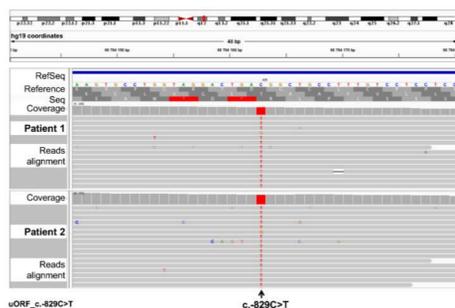
Tanner: S5P2, échographie pelvienne: absence de dérivés Mullériens, caryotype 46, XY, testostéronémie 17ng/ml, FSH 5,4UI/L, LH 36UI/L

→ étude du RA et du gène *SRD5A2* en Sanger négative

➔ Reprise de l'étude pour ces deux ADN en NGS, d'un panel de 132 gènes impliqués dans les DSD, 46XY (zones codantes et régions régulatrices)

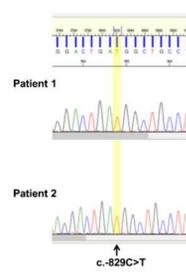
## Résultats

Un nouveau variant c.-829C>T de la région 5'UTR du RA a été mis en évidence chez ces deux patientes. Il n'a jamais été rapporté dans la population générale et est à l'origine d'un nouvel AUG 296 pdb en aval du site initiateur de transcription.



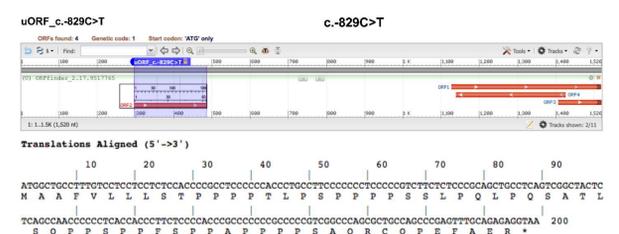
### Alignement dans IGV:

localisation du variant c.-829C>T sur chrX 66764160 (hg19/GRCh37)



### Confirmation en Sanger

du variant c.-829C>T



### Prédiction dans ORF Finder:

prédit un uORF avec traduction d'un court peptide de 62 aa pour lequel le codon stop est localisé 641 pdb en amont de l'ATG natif

## Discussion and Conclusion:

**Ce nouveau uORF est traduit en un court peptide qui perturbe la traduction de la forme native du RA, comme cela a été démontré (1) pour un autre cas d'ICA due à la présence d'un variant similaire de la région 5'UTR.**

**Ce second cas de variant de la région 5'UTR du RA chez deux patientes ayant une ICA souligne l'importance d'analyser non seulement les exons, mais aussi les régions non codantes du RA dans les cas d'ICA typiques.**