



## 65 - LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN NOTCH-JAG Y SU POSIBLE IMPLICACIÓN EN LA ETIOLOGÍA DEL HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO CONGÉNITO

R.M. García Moreno<sup>1</sup>, C. Álvarez Escolá<sup>1</sup>, C. Rodríguez Jiménez<sup>2</sup>, I. González Casado<sup>3</sup> y A. Campos-Barros<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>2</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. <sup>4</sup>Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER. U 753), ISCIII, Madrid.

### Resumen

**Introducción:** La vía de señalización NOTCH-JAG interviene en el desarrollo de las neuronas GnRH. Su disfunción podría contribuir a la etiología oligogénica (OG) del hipogonadismo hipogonadotroppo congénito (HHC).

**Objetivos:** Estudiar la implicación de los genes *NOTCH1*, *NOTCH2* y *JAG1* en el HHC.

**Métodos:** Estudio genético mediante NGS (panel HIPOPIT\_V4, 312 genes) de 45 pacientes con HHC. Análisis descriptivo de aquellos con variantes en *NOTCH1*, *NOTCH2* y *JAG1*.

**Resultados:** El 20% (n = 9) presentó variantes heterocigotas de significado incierto (VUS) en *NOTCH1*, *NOTCH2*, o *JAG1*, junto con otras en genes implicados en el desarrollo/función del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (tabla). En 3 casos se confirmó segregación alélica familiar, compatible con la herencia OG, característica del HHC. Todos los casos se diagnosticaron durante la pubertad con persistencia en la edad adulta (media  $28 \pm 14$  años; 77,8% varones); 3 pacientes (ID 3, 4, 5) con S. de Kallmann. Otras alteraciones fenotípicas: hipoacusia (n = 2), cardiopatía (n = 1), malformaciones renales (n = 2) y esqueléticas (n = 2), micropene (n = 1), criptorquidia (n = 4) y alteración hipofisaria en RM (n = 3).

ID	Gen	Variante	Otros genes implicados
1	<i>NOTCH1</i>	c.5273G>A; p.(Arg1758His)	<i>GNRHR</i> ; <i>SIM1</i>
2	<i>JAG1</i>	c.2231G>A; p.(Arg744Gln)	<i>PLEKHA5</i> ; <i>IFT172</i>
3	<i>JAG1</i>	c.2231G>A; p.(Arg744Gln)	<i>PROKR2</i> ; <i>CHD7</i> ; <i>SLC20A</i> ; <i>TCF3</i>
4	<i>NOTCH1</i>	c.701G>A; p.(Arg234His)	<i>NOS1</i> ; <i>MECP2</i>

5	<i>NOTCH2</i>	c.6094C>A; p.(His2032Asn)	<i>ZNF8</i>
6	<i>NOTCH2</i>	c.3625T>G; p.(Phe1209Val)	<i>SEMA3; NRP2; TCF7L1; MYO9B</i>
7	<i>NOTCH1</i>	c.2734C>T; p.(Arg912Trp)	<i>CCDC141; OTX1</i>
8	<i>NOTCH1</i>	c.4028C>T; p.(Ala1343Val)	<i>PALM2AKAP2; PDE3A; ZFYVE9; IGSF10; IFT172</i>
9	<i>NOTCH2</i>	c.2269G>C; p.(Asp757His)	<i>CHD7; FSHR</i>
Transcritos de referencia: NM_000214,3 ( <i>JAG1</i> ); NM_017617,5 ( <i>NOTCH1</i> ); NM_024408,4 ( <i>NOTCH2</i> ).			

**Conclusiones:** Los resultados respaldan la implicación de la vía NOTCH-JAG en la etiología del HHC con un patrón de herencia OG. Es plausible que la interacción entre los distintos genes con variantes detectadas sea responsable de las diferencias fenotípicas entre los pacientes descritos.