

Poster P.15.108

A NOVEL SEMA3G MUTATION IN TWO SIBLINGS AFFECTED BY HYPOGONADISM, DEVELOPMENTAL DELAY AND FACIAL MALFORMATIONS

Oleari R.^[1], Lettieri A.^[1], Eberini I.^[1], Bedogni F.^[2], Gaston--Massuets C.^[3], Cariboni A.^[1]

^[1]University of Milan, DISFEB ~ Milan ~ Italy, ^[2]San Raffaele Scientific Institute ~ Milan ~ Italy, ^[3]Queen Mary University ~ London ~ United Kingdom

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency causes hypogonadotropic hypogonadism (HH), a rare genetic disorder that impairs sexual reproduction. HH can be due to defective development or function of GnRH-secreting neurons, with most of the cases being idiopathic. Further, HH may be present in association with other phenotypic features in overlapping genetic syndromes. Here, by applying homozygosity mapping together with exome sequencing we have identified shared mutations in the Semaphorin 3G (SEMA3G), Natural killer cell triggering Receptor (NKTR) and Rhotekin (RTKN) genes in two brothers affected by a novel genetic syndrome characterised by HH, facial dysmorphic features and developmental delay. In silico, in vitro and in vivo models revealed that SEMA3G regulates GnRH neuron migration and that its mutation affecting receptor selectivity may be responsible for the HH-related defects, while NKTR and RTKN may be involved in the control of cartilage formation and cortical neuron migration, respectively. Dissecting the genetic basis of this novel multi-trait syndrome therefore revealed fundamental but hitherto unidentified mechanisms in GnRH neuron and craniofacial development.

Il deficit di rilascio dell'ormone GnRH provoca ipogonadismo ipogonadotropico (II), una rara malattia genetica che compromette la riproduzione sessuale. L'HH può essere dovuto ad un difetto nello sviluppo dei neuroni che secernono GnRH, con la maggior parte dei casi idiopatici. Inoltre, l'II può essere presente in associazione con altre caratteristiche cliniche in sindromi genetiche correlate. Applicando un approccio genetico che prevede la mappatura delle regioni presenti in omozigosi al sequenziamento dell'esoma abbiamo identificato mutazioni condivise nei geni Semaphorina 3G (SEMA3G), Natural killer cell trigger Trigger (NKTR) e Rhotekin (RTKN) in due fratelli affetti da una nuova sindrome genetica caratterizzata da II, dismorfismi facciali e ritardo dello sviluppo. Modelli in silico, in vitro e in vivo hanno rivelato che SEMA3G regola la migrazione dei neuroni GnRH e che la sua mutazione che influenza la selettività del recettore può essere responsabile dei difetti correlati all'II, mentre NKTR e RTKN possono essere coinvolti nel controllo della formazione della cartilagine e della migrazione dei neuroni corticali, rispettivamente. Analizzare le basi genetiche di questa nuova sindrome multi-tratto ha quindi rivelato meccanismi fondamentali ma finora non identificati nel neurone GnRH e nello sviluppo craniofacciale.

Boehm, U., Bouloux, P.-M., Dattani, M. T., de Roux, N., Dodé, C., Dunkel, L., Dwyer, A. A., Giacobini, P., Hardelin, J.-P., Juul, A., et al. (2015). Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 547–64.

Ipogonadismo ipogonadotropo

Coordinator: Cariboni Anna

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2013

Project ending year: 2018

Telethon Project (nr):

GGP13142

Disease Name:

Hypogonadotropic Hypogonadism

Keywords:

neuroni GnRH, sviluppo craniofacciale, corteccia