

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

Présentation du Projet 101 Génomes Marfans

Rencontre nationale Marfans 24 mars 2018

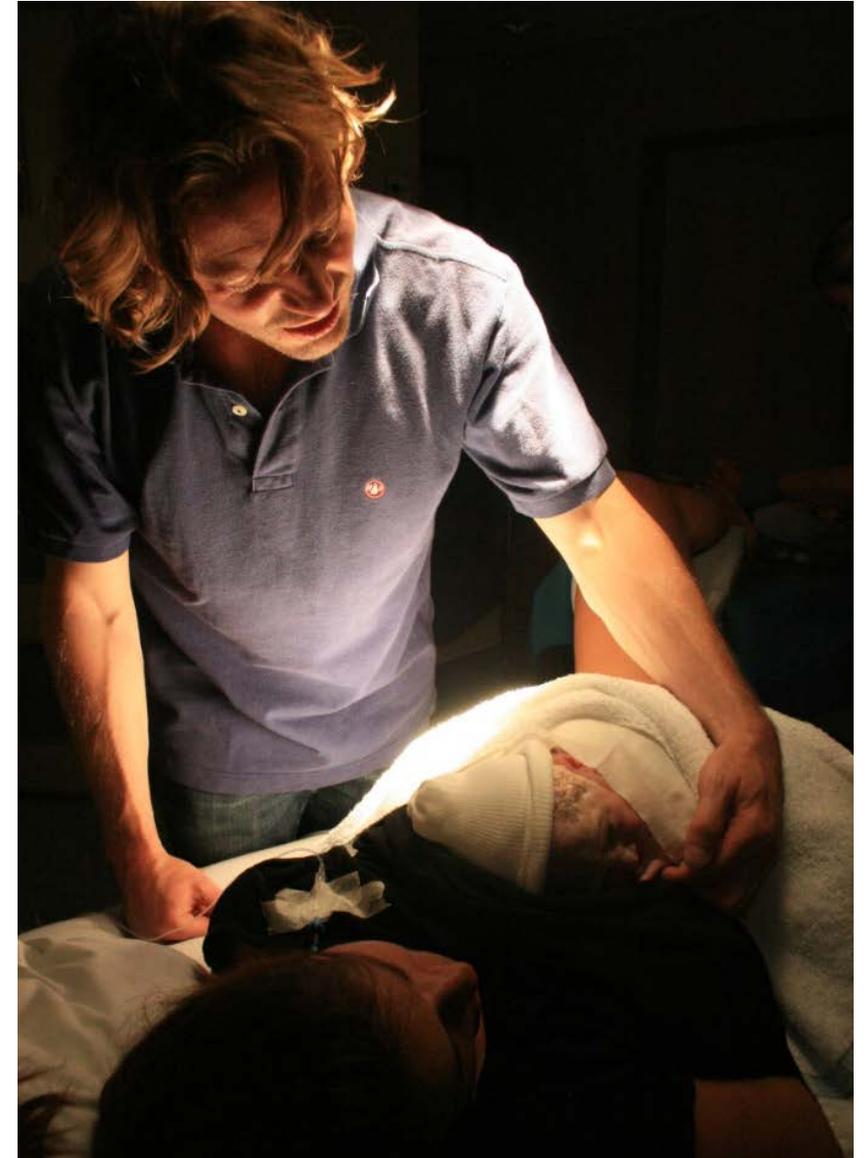
Espace ATRIA, Charenton-le-Pont

“Le génome, c’est du chinois” Guillemette

- Nous sommes ravis d’être parmi vous aujourd’hui pour vous présenter le **Projet 101 Génomes Marfans**
- Ce projet est le projet pilote de la **Fondation 101 Génomes** que nous avons créée à la fin de l’année dernière.
- Nous vous demanderons d’être indulgent car:
 - c’est la **première fois** que nous effectuons un tel exercice et
 - que nous allons tenter de vous expliquer en une **vingtaine de minutes** ce que nous avons mis des années à comprendre.
- Nous n’avons **pas de formation scientifique**.
- Nous allons **partager avec vous** avec **nos mots** ce que nous avons retenu de nos **lectures** et des **différentes rencontres** qui nous ont menées jusqu’à vous aujourd’hui.

Aurélien

- Aurélien est né le **3 septembre 2015**.
- Sept jours après sa naissance, la pédiatre qui l'a examiné à la naissance nous annonce qu'elle suspecte **une anomalie des tissus conjonctifs** chez notre fils.
- Commence alors une **odyssée diagnostique** qui s'achève 11 mois plus tard par l'annonce, le 4 août 2016, de la **découverte d'une mutation *de novo* sur l'exon 26 du gène FBN1** de notre enfant.
- Cette découverte confirme génétiquement qu'à la suite d'une **mutation spontanée**, Aurélien est atteint du **syndrome de Marfan**.



UMD-FBN1

- De retour à la maison, Romain google la référence de la mutation d'Aurélien et découvre la base de données **UMDB-FBN1**.
- UMD-FBN1 renseigne que la mutation d'Aurélien a déjà été observée chez un autre patient et qu'elle est mentionnée dans la **littérature scientifique**.
- Les informations qu'UMD-FBN1 permet d'obtenir vont **générer de très nombreuses questions** auxquelles nous avons essayé de trouver des réponses.
- Rétrospectivement, UMD-FBN1 apparaît comme le **point de départ du Projet 101 Génomes Marfans**.

The UMD-FBN1 mutations database
Mutations involving exon 26

test ID:

Protein nomenclature	cDNA Nomenclature	Exon	Codon	Structure	HCD	Rearrangement	Mutation type	Mutational event	# records
p.Met1?	c.1_8613del	1	1	Signal peptide		Large rearrangement Deletion from exon 1 to 65	InF	Stop at 46	3
p.Ile591_Asp2055del	c.1589_6163del	12-13	530	cb EGF-like #04	Ca2+ binding	Large rearrangement Deletion from exon 13 to 49	InF	In frame del	2
p.Ala705_Glu1807del	c.2114_5422del	16-17	705	TGFBP#02		Large rearrangement Deletion from exon 17 to 43	InF	In frame del	1
p.Asp910GlyfsX19	c.2729_3613del	22-23	910	cb EGF-like #10	Ca2+ binding	Large rearrangement Deletion from exon 13 to 65	Fr	Stop at 928	1
p.Ile953_Asp1113del	c.2855_3337del	23-24	952	TGFBP#03	conserved AA in TGFBP	Large rearrangement Deletion from exon 24 to 26	InF	In frame del	1
p.Asp1070His	c.3208G>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	G->C	1
p.Asp1070Ala	c.3209A>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->C	1
UMD_id	Sample ID	Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group	References			
2267	FRA01BOU F0522 10559	Female	Heterozygous	FRANCE	NA	307			
p.Asp1070Gly	c.3209A>G	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G	1
p.Ile1071Ser	c.3212T>G	26	1071	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	T->G	1
p.Asp1072Tyr	c.3214G>T	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	G->T	1
UMD_id	Sample ID	Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group	References			
1128	AUS02WES F0056 101	Male	Heterozygous	AUSTRALIA	NA	134			
p.Asp1072Gly	c.3215A>G	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G	1
p.Glu1073Lys	c.3217G>A	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	G->A	7
p.Glu1073Asp	c.3219A>T	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->T	1
p.Cys1074Arg	c.3220T>C	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	T->C	2
p.Cys1074Tyr	c.3221G>A	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	G->A	1
UMD_id	Sample ID	Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group	References			
611	UKD05LON F0023 101	NA	Heterozygous	U.K	NA	109			
p.Ser1077IlefsX3	c.3227dup	26	1076	cb EGF-like #12		Small rearrangement		Stop at 1079	1
p.Ile1076MetfsX7	c.3227insTGATCCCTTG	26	1076	cb EGF-like #12		Small rearrangement	Fr	Stop at 1082	1
p.Ser1077Pro	c.3229T>C	26	1077	cb EGF-like #12		Small rearrangement	Ts	T->C	2
p.Pro1078HisfsX12	c.3228_3232dup	26	1078	cb EGF-like #12	conserved AA in cbEGF-like	Small rearrangement	Fr	Stop at 1089	1
p.Leu1080SerfsX8	c.3238delC	26	1080	cb EGF-like #12	conserved AA in cbEGF-like	Small rearrangement	Fr	Stop at 1087	1
p.Cys1081Gly	c.3241T>G	26	1081	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1081-1095 (C2)	Small rearrangement	Tv	T->G	1
p.Cys1086Arg	c.3256T>C	26	1086	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	T->C	2
p.Cys1086Tyr	c.3257G>A	26	1086	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	G->A	3
p.Cys1086X	c.3258T>A	26	1086	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Tv	T->A	1
p.Asn1088Ser	c.3263A>G	26	1088	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G	1
p.Asn1088Ile	c.3263A>T	26	1088	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->T	1
p.Pro1090Ser	c.3268C>T	26	1090	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	C->T	1
UMD_id	Sample ID	Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group	References			
2383	BEL01GHE F0191 10001	NA	Heterozygous	BELGIUM	NA	225			

L'association Marfans

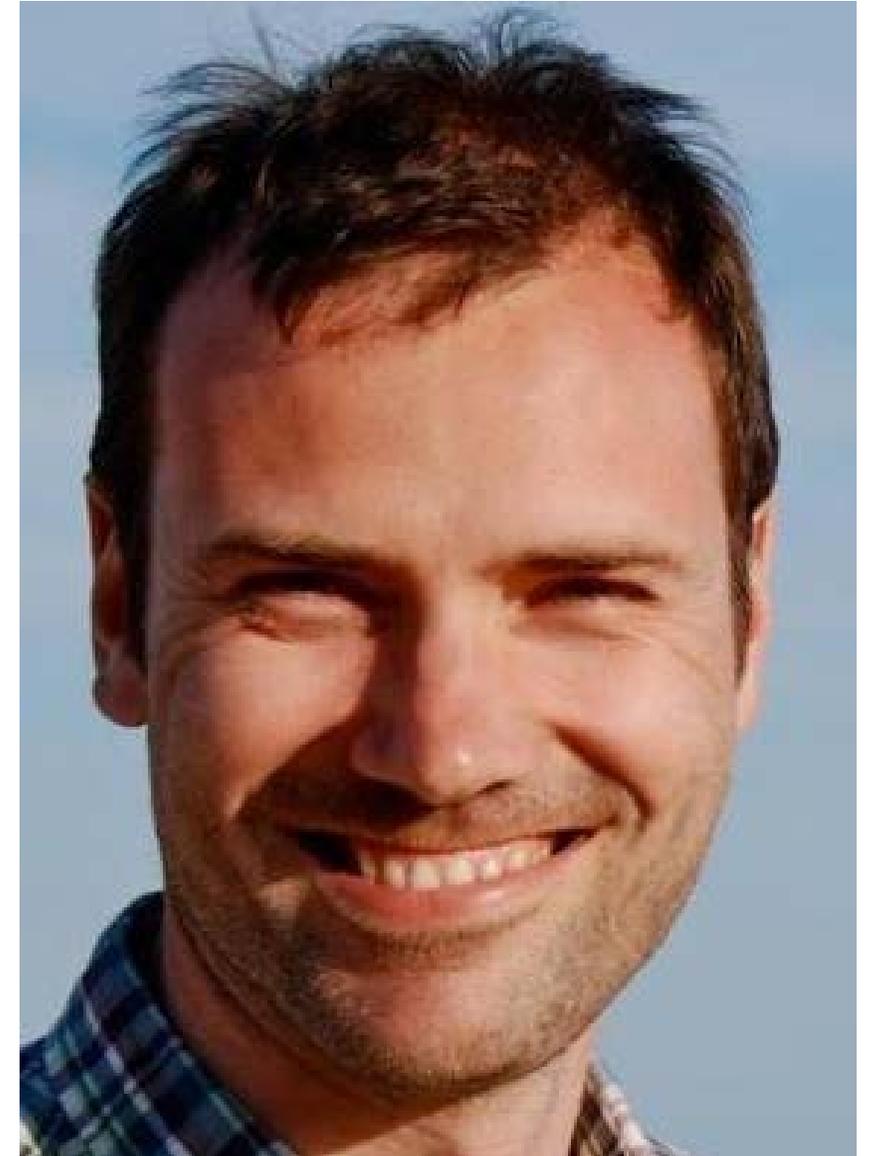
- Nous avons découvert par la suite qu'UMD-FBN1 existe en grande partie grâce à votre soutien au Dr Gwenaëlle Collod-Beroud.
- Il nous semble que l'**AssoMarfans** peut être **très fière** d'avoir aidé à la mise en place d'UMD-FBN1 qui **nourrit les travaux de nombreux chercheurs de par le monde.**



Dr. Guillaume Smits

(IB)² | HUDERF (Bruxelles - Belgique)

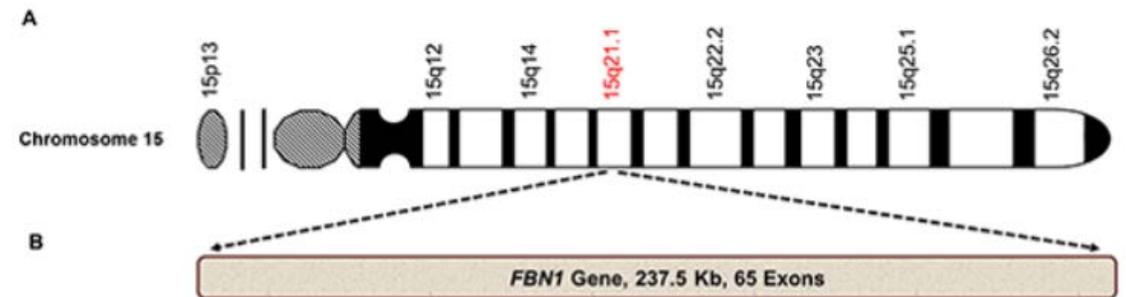
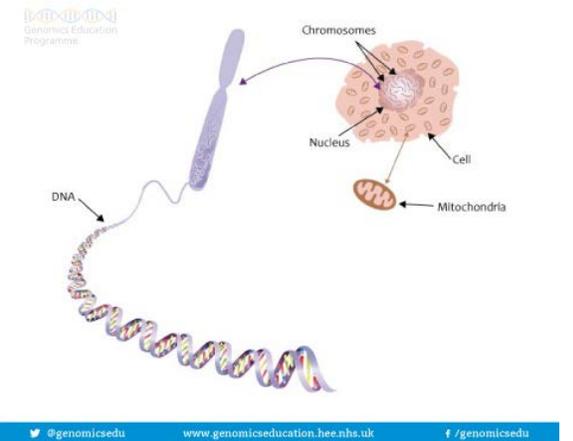
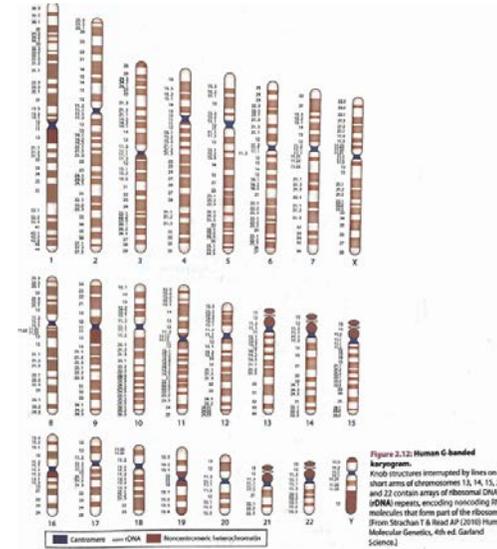
- A la suite des informations découvertes sur UMD-FBN1, nous sommes retournés vers le généticien qui accompagne Aurélien depuis sa deuxième semaine de vie: le Dr Smits.
- Nous l'avons assailli –et nous continuons à l'assaillir– de **questions**.
- Il est rapidement apparu que le Dr Smits: était
 - Est l'un des fondateurs d'un des premiers **Institut de bioinformatique de Belgique (IB)²** et
 - qu'il a été formé à la génomique au prestigieux **Sanger Institute**.
- Il nous a **patiemment répondu** en contribuant à ce qu'il appelle notre «**empowerment**».
- Voici un très court et très superficiel résumé de ce que nous avons appris:



23 paires de chromosomes

- Nos cellules conservent en leur noyau **23 paires de chromosomes** qui nous sont propres.
- Chaque chromosome contient des **gènes (ADN)** qui conservent les informations nécessaires à la production de protéines qui conditionnent notre **phénotype** (ensemble des traits observables).
- L'exemple avec lequel vous êtes familier est celui du **chromosome 15** qui contient le **gène FBN1** qui permet la production de la **fibrilline**.

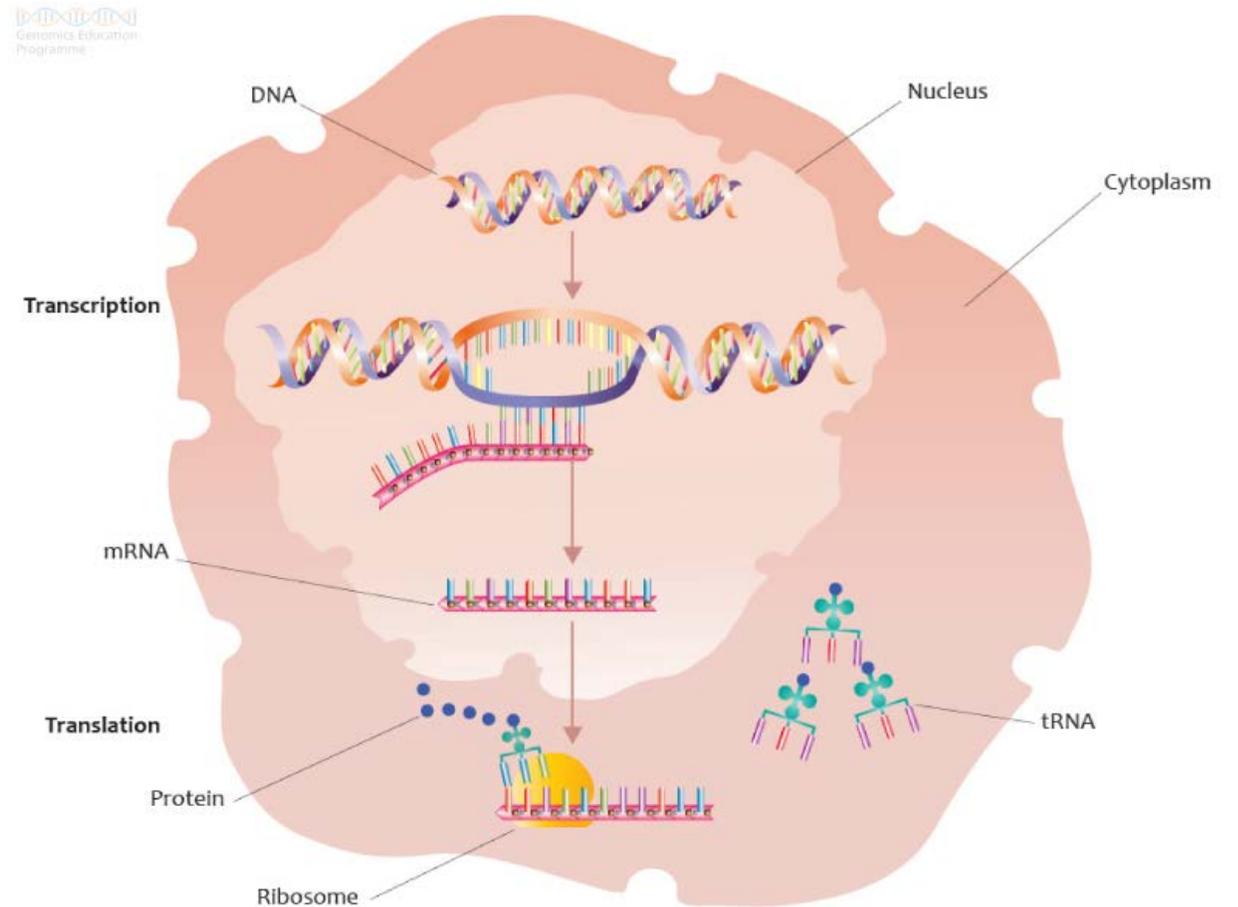
Note: en dehors de l'ADN contenu dans les chromosomes, on trouve aussi de l'ADN mitochondrial (conservé en dehors du noyau cellulaire).



ADN et ARN

Génome et Exome

- Il existe une étape intermédiaire lors de laquelle les gènes (ADN) génèrent des copies de leurs séquences codantes (ARN) qui vont permettre de synthétiser les protéines en dehors du noyau cellulaire.
- Le **génom**e est l'ensemble des informations génétiques (codantes ou non, chromosomique ou mitochondriale) d'un être humain.
- L'**exome codant** est l'ensemble des régions du génomes d'un être humain qui participent directement à la production de protéines (**soit 3% du génome**).



La génomique

Aujourd'hui, grâce à l'apparition de séquenceurs de nouvelle génération, trois approches coexistent pour étudier les gènes:

1. Le séquençage «traditionnel» de gène individuel (ou par panel de quelques gènes);
2. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble de l'exome appelé **Whole Exome Sequencing (WES)** et;
3. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble du génome appelé **Whole Genome Sequencing (WGS)**.

Avec les nouveaux séquenceurs, les scientifiques sont progressivement entrés dans l'ère de la génomique



Genomics

- The study of an organism's complete set of genetic information.
- 'Genome'- the complete genetic information of an organism.
- The genome includes both genes and non-coding DNA.



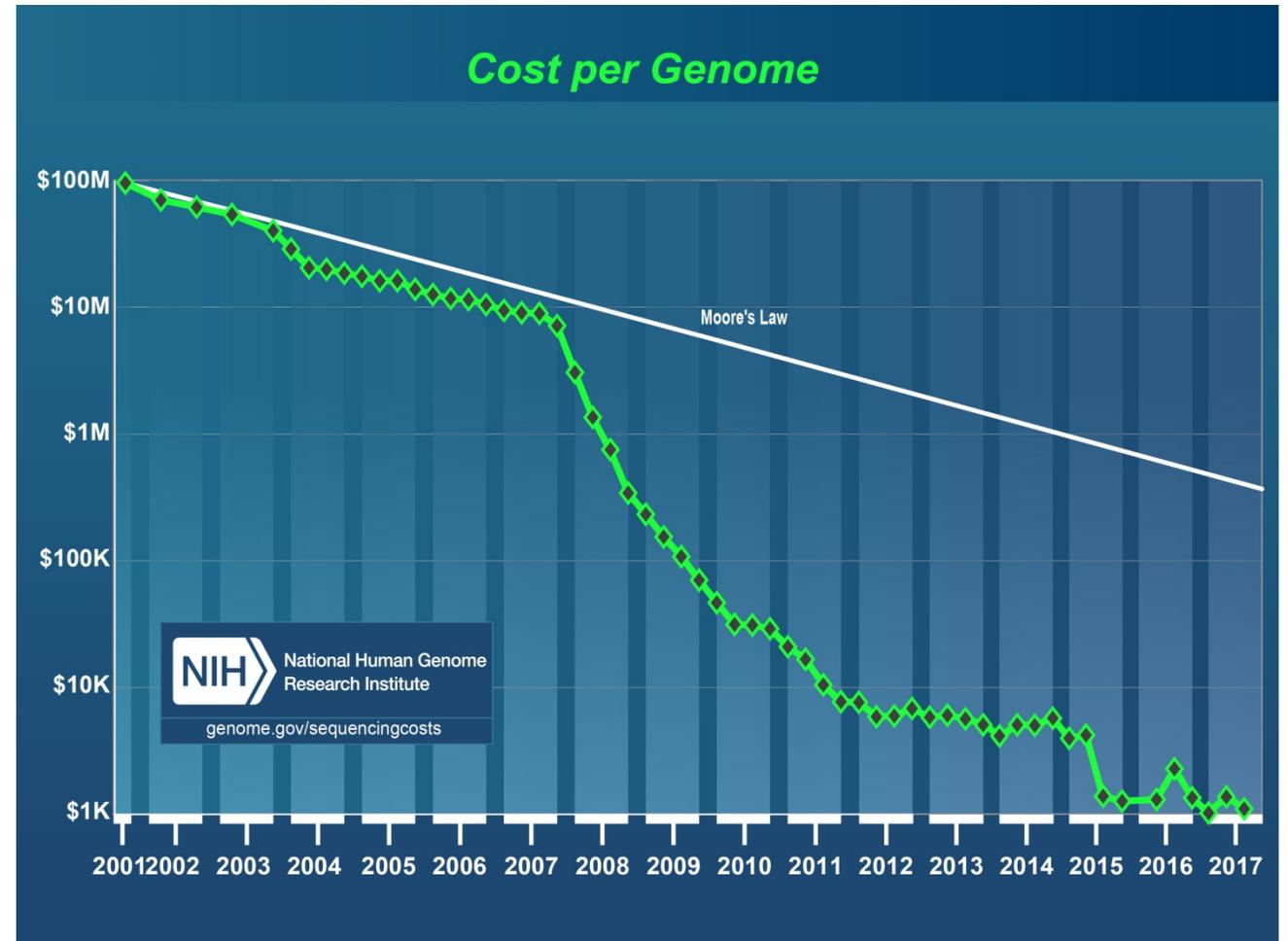
Genetics

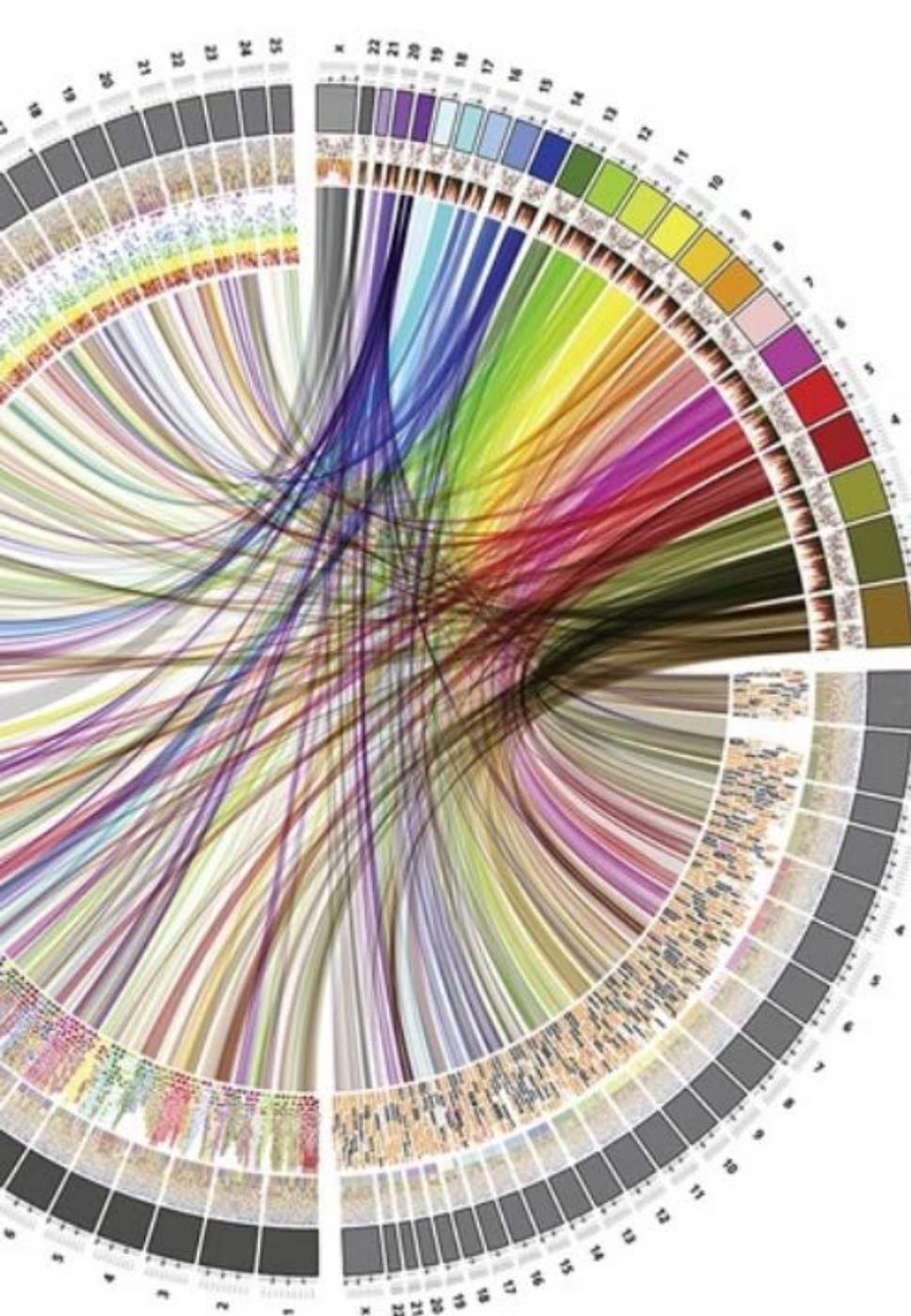
- The study of heredity
- The study of the function and composition of single genes.
- 'Gene'- specific sequence of DNA which codes for a functional molecule.

WGS 30x à \$1000

Et la diminution progressive des coûts de séquençage favorise cette transition:

- Le coût de séquençage est ainsi passé de **\$100.000.000** par génome **en 2001** à
- **\$1000** par génome **en 2017!**





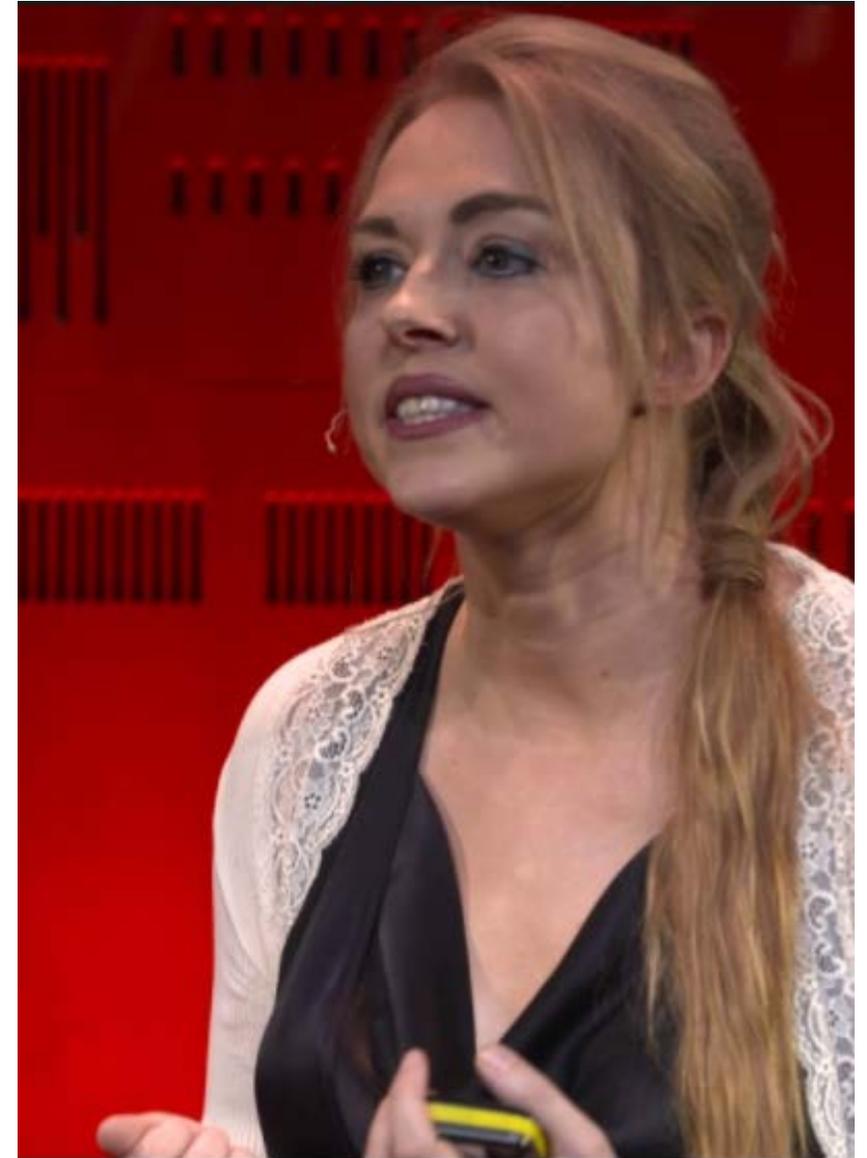
Cartographie du génome

- L'addition de chaque nouveau génome séquencé permet d'**affiner** progressivement la compréhension du «génome humain».
- Chaque nouveau génome séquencé –partagé et couplé à des données phénotypiques– contribue à «**cartographier le génome**» et à **mieux comprendre l'ensemble des interactions entre les gènes**.
- C'est cette technologie qui ouvre la voie de la **médecine personnalisée**.

Eléonore

Wilson Center (Washington - USA)

- Durant nos mois de recherches notre amie Eléonore –qui étudie les questions de génomique pour le Wilson Center à Washington– nous a renseigné l'existence du *Resilience project* (<http://resilienceproject.com/>).
- Le «Resilience Projet» avait pour objet de découvrir des «**Super héros génétiques**» qui **auraient dû être malades mais qui ne le sont pas** car ils sont protégés par l'action de **gènes modificateurs protecteurs** que l'étude de leur **génome** permettrait d'identifier.



The Resilience Project

- Dans le cadre de ce projet **589.306 «génomés»** (il s'agissait en réalité d'une combinaison de WES et de WGS) **récoltés au hasard** dans d'autres contextes **qui ont été réétudiés**.
- Cette étude a permis d'identifier **13 individus adultes apparemment sains** alors qu'ils sont porteurs de mutations pathogènes qui auraient dû provoquer chez eux de sévères maladies rares qui se développent normalement dès l'enfance.

nature
biotechnology

ARTICLES

Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases

Rong Chen^{1,2,12}, Lisong Shi^{1,2,12}, Jörg Hakenberg^{1,2}, Brian Naughton^{3,11}, Pamela Sklar^{1,2,4}, Jianguo Zhang⁵, Hanlin Zhou⁵, Lifeng Tian⁶, Om Prakash⁷, Mathieu Lemire⁸, Patrick Sleiman⁶, Wei-yi Cheng^{1,2}, Wanting Chen⁵, Hardik Shah^{1,2}, Yulan Shen⁵, Menachem Fromer^{1,2,4}, Larsson Omberg⁹, Matthew A Deardorff⁶, Elaine Zackai⁶, Jason R Bobe^{1,2}, Elissa Levin^{1,2}, Thomas J Hudson⁸, Leif Groop⁷, Jun Wang¹⁰, Hakon Hakonarson⁶, Anne Wojcicki³, George A Diaz^{1,2}, Lisa Edelmann^{1,2}, Eric E Schadt^{1,2} & Stephen H Friend^{1,2,9}

CHEN R. et al., « *Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases* », Nature Biotechnology, 34, 531–538 (2016) doi:10.1038/nbt.3514. Received 29 July 2015 Accepted 12 February 2016 Published online 11 April 2016. Disponible à l'adresse: <https://www.nature.com/nbt/journal/v34/n5/pdf/nbt.3514.pdf>

Prof. Hal Dietz

The Johns Hopkins Hospital (Baltimore - USA)

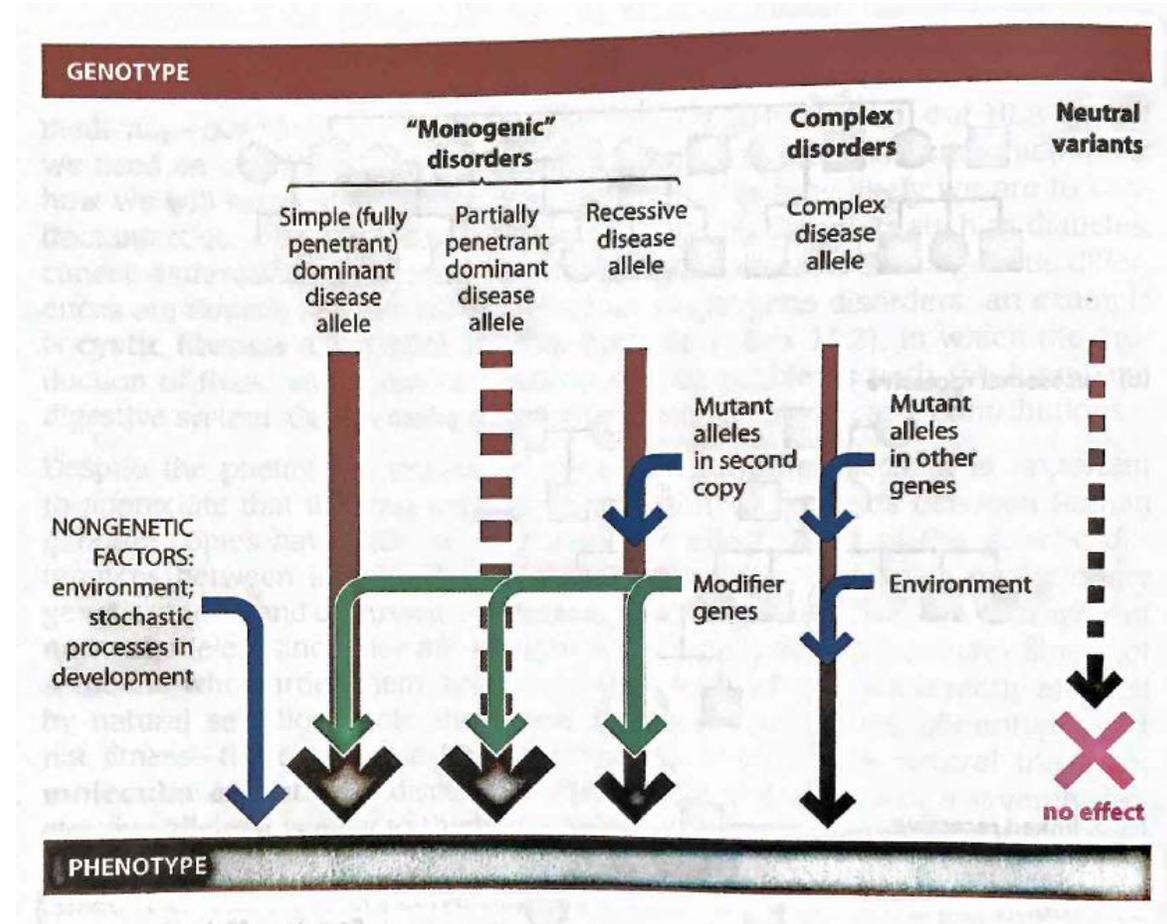
- La «Marfan Foundation», grande sœur américaine des associations Marfans, a publié sur son site une interview du **Professeur Hal Dietz**
- Dans laquelle il mentionne que **le croisement de données génomiques et phénotypiques** pourrait permettre de comprendre *«comment les variants génétiques naturels peuvent protéger certaines personnes des conséquences d'une mutation de fibrilline-1»* et sur cette base éventuellement être en mesure d'*«identifier les médicaments capables d'imiter la stratégie couronnée de succès de la nature»*.

WEISMAN R., *«Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research»*, 10 janvier 2017. Disponible à l'adresse : <http://blog.marfan.org/meet-your-gene-an-introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research>



Gènes modificateurs? Variants protecteurs?

- De quoi est-il question?
- Que sont les gènes modificateurs? Les variants protecteurs?
- Un **gène modificateur** est un gène qui affecte l'expression d'un ou de plusieurs gènes (=épistasie).
- Un **gène protecteur** est un gène modificateur (= **gène épistatique**) dont l'action **protège** un individu de l'influence délétère d'un gène portant une mutation pathogène (= **gène hypostatique**).



Données génomiques et phénotypiques

- Sur base de ces éléments le Dr. Smits nous a expliqué qu'une plateforme croisant les données génomiques (WGS) et phénotypiques de personnes atteintes du syndrome de Marfan pourrait **faire gagner un temps précieux à la recherche en donnant accès à une ressource dont les chercheurs ne disposent pas encore.**
- Cette plateforme permettrait aux scientifiques de **traquer, sur l'ensemble du génome,** des gènes modificateurs protecteurs interagissant avec FBN1 qui pourraient:
 1. expliquer la **grande variabilité** des atteintes même au sein d'une même famille et
 2. aider à orienter la **recherche de médicaments.**
- Nous nous sommes alors attelés à l'étude de la faisabilité de la mise en place d'un tel outil en contactant divers partenaires potentiels.
- **Quelques mois plus tard,** une première version de la présentation de notre projet était prête.



Prof. Julie De Backer

VASCERN | Université de Gand (Belgique)

- Le 20 septembre 2017, lors d'une conférence organisée à Anvers, nous avons remis (avec une certaine fébrilité) notre présentation au Professeur Julie De Backer.
- Elle a immédiatement parcouru la présentation devant nous puis après quelques minutes elle a dit: «*C'est bien. C'est ça qu'il faut faire*».
- Elle nous a annoncé qu'elle allait prendre le temps de l'examiner plus attentivement et nous a demandé de partager la présentation avec les Professeurs Jondeau, Boileau et Loeyes.
- Par la suite, le Professeur Julie De Backer a accepté d'assurer la Co-Présidence du comité scientifique du **Projet 101 Génomes Marfans**.

Prof. Bart Loeys

VASCERN | Université d'Anvers (Belgique)

- Le Professeur Bart Loeys s'est également montré positif.
- Il nous a reçu avec Aline Verstraeten pour passer en revue toute la présentation et la commenter de manière complète.
- Il a suggéré des approches alternatives –notamment en matière de séquençage– qui ont permis au projet d'évoluer.
- Par la suite, le Professeur Bart Loeys a accepté d'assurer la Co-Présidence du comité scientifique du **Projet 101 Génomes Marfans**.



Prof. Catherine Boileau et Guillaume Jondeau

VASCERN | Hôpital Bichat (Paris - France)

- Les Professeurs Catherine Boileau et Guillaume Jondeau se sont montrés positifs et encourageants.
- Tous les scientifiques ont insisté sur **la nécessité** d'inscrire le projet dans la **dynamique européenne** créée par le lancement du **VASCERN**.



“Il n’y a qu’un seul enjeu: sauver les Marfans”

Patrice Touboulie

- J’ai rencontré Patrice lors de la réunion annuelle du VASCERN qui s’est tenue à **Paris le 14 octobre 2017**.
- Durant deux jours, Patrice a écouté l’histoire d’Aurélien, m’a raconté son histoire et a évoqué ses projets pour le futur.
- Je lui ai remis une copie de la présentation du projet. Il m’a promis de la lire.
- Quelques jours plus tard, Patrice m’appelait pour me dire qu’il trouvait le **projet fantastique et innovant**.



Associations



RaDiOrg.be
Rare Diseases Organisation



- Après avoir communiqué la présentation, à Patrice nous l'avons partagée avec l'équipe de l'**Association Belge du Syndrome de Marfan (ABSM)** et la Présidente du **Marfan Europe Network**.
- Les réactions enthousiastes d'Yvonne Jousten, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia et Léon Brandt nous ont touchés.
- L'engagement de l'**ABSM**, de l'**AssoMarfans** et du **Marfan Europe Network** à soutenir le projet nous a beaucoup encouragé!
- **RaDiOrg**, l'alliance belge pour les maladies rares (reconnue par Eurordis), nous a remis le 10 mars le **prix Edelweiss 2018** pour notre contribution unique à un réseau de maladie rares. Nous avons été **très étonnés et surtout très honorés** de recevoir ce prix.



Projet 101 Génomes Marfans, Fondation 101 Génomes et Fonds 101 Génomes



- **L'architecture finale de l'ensemble** s'est dessinée lors de discussions avec la **Fondation Roi Baudouin** (qui est l'équivalent belge de la Fondation de France) au cours desquelles il a été proposé d'adapter notre projet de manière à ce que **l'outil bioinformatique** mis en place pour étudier le syndrome de Marfan **puisse potentiellement être étendu** à d'autres maladies rares.
- Ainsi:
 1. Le **Projet 101 Génomes Marfans** est le projet pilote de
 2. La **Fondation 101 Génomes** qui peut potentiellement accueillir en parallèle des projets relatifs à d'autres maladies rares, les sommes nécessaires à la mise en place de l'outil bio-informatique sont recueillies sur
 3. Le **Fonds 101 Génomes** cogéré par la Fondation Roi Baudouin et la Fondation 101 Génomes.

Organigramme



European Reference Network
for rare or low prevalence complex diseases
 **Network**
Vascular Diseases (VASCERN)



Fonds 101 Génomes

Comité de gestion

Président

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

Membres

Gerrit Rauws
Ludivine Verboogen
Romain Alderweireldt
Secrétaire:
Annemie T'Seyen

Comité Scientifique

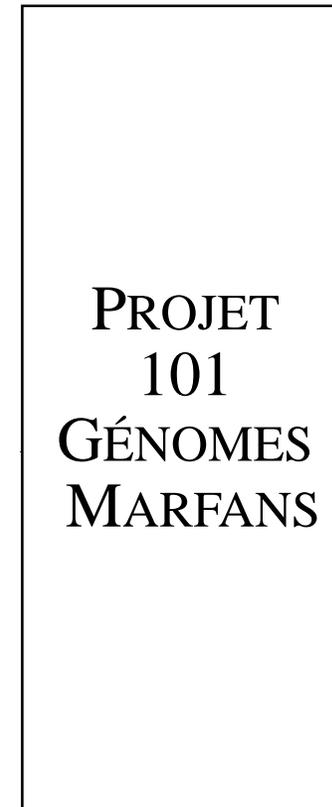
Co-Présidents

Prof. Julie De Backer (UZGENT)
Prof. Bart Loeys (UZA)

Membres

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)
Prof. Catherine Boileau (Hôpital BICHAT)
Dr. Guillaume Smits (HUDERF)
Dr. Aline Verstraeten (UZA)
Dr. Marjolijn Renard (UZGENT)
Prof. Paul Coucke (UZGENT)

Président: Michel Verboogen
Vice-Président: Cécile Jacquet
Secrétaire: Ludivine Verboogen
Trésorier: Romain Alderweireldt
Adm.-Délégué à la gestion journalière: Ludivine Verboogen



Prof. Anne De Paepe

Université de Gand (Belgique)

- Le Professeur Julie De Backer a remis notre présentation au Professeur Anne De Paepe qui nous a ensuite fait part de **sa volonté de nous aider**.
- Nous l'avons invitée à rejoindre l'aventure, ce qu'elle a fait en acceptant:
 - D'assumer la Présidence du comité de gestion du **Fonds 101 Génomes** (dont la réunion d'installation a eu lieu le 11 janvier 2018 au siège de la Fondation Roi Baudouin) et;
 - De rejoindre le comité scientifique du **Projet 101 Génomes Marfans**.



Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Première réunion

- La **première réunion** du comité scientifique du Projet 101 Génomes Marfans co-présidée par les Professeurs Julie De Backer et Bart Loeys a eu lieu à Bruxelles le **19 janvier 2018**.
- Le Professeur **Catherine Boileau** était présente et **Jean-Michel Adda** y était convié en tant que représentant de l'association Marfans.
- Lors de cette réunion les scientifiques ont abordé les défis que posent:
 - la **collecte de données phénotypiques**;
 - la **composition de la cohorte de 101 patients** à séquencer en WGS.
- A la suite de cette réunion, différentes manières de répondre aux défis posés par la collecte de données sont à l'étude pour déterminer la méthode de collecte la plus fiable et la plus économique.



Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données phénotypiques

Concernant la collecte des données phénotypiques de la cohorte, il a été décidé que:

1. Le modèle de formulaire de référence établi par le *Montalcino Aortic Consortium* pourra être utilisé comme **base de travail** pour les partenaires en bioinformatique en charge du paramétrage de la plateforme;
2. La possibilité technique de collecter et d'héberger des **images médicales est à l'étude**;
3. La mise en place d'une solution de «mapping» pour assurer la **collecte automatisée ou semi-automatisée** des données dans les centres de référence est à l'étude;
4. Pour le court terme, une solution de collecte des données par un **data manager** doit être investiguée.

Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données génomiques | *Proof of concept*

La présence du Professeur **Catherine Boileau** au sein du Comité scientifique a permis de donner un **coup d'accélérateur** au Projet 101 Génomes Marfans (P101GM):

- Elle a révélé au Comité scientifique qu'une étude menée à l'**Hôpital Bichat** croisant les **données phénotypiques et «exomiques»** (et pas génomique) d'une cohorte de patients atteints du syndrome de Marfan a fourni certains éléments qui permettraient de mieux comprendre la maladie.
- Les autres généticiens membres du Comité scientifique ont considéré que **cette étude** menée à Bichat –à laquelle certains d'entre vous ont peut-être participé– pouvait servir de «**validation de concept**» de la méthode retenue par le Comité scientifique pour le P101GM.

*« Il n'y a pas de bonne
recherche sans bonnes
données »*

Prof. Catherine Boileau

Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données génomiques | Pourquoi 101?

- La plupart des scientifiques qui ont rejoint le projet ont insisté sur le fait que **la cohorte devrait accueillir plus de 101 génomes** pour permettre d'augmenter les probabilités de découvrir un gène modificateur.
- À ce stade, le **Projet 101 Génomes Marfans** est **limité à 101 génomes en fonction des coûts budgétisés** de séquençage, de stockage et de mise à disposition des informations.
- Il n'est **pas exclu d'élargir la cohorte** si certains coûts pouvaient diminuer ou si la levée de fonds que nous organisons devait rencontrer un grand succès **mais à l'heure actuelle notre objectif est limité à 101 génomes.**



Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données génomiques | 101 vs 100.000

- 101 génomes, c'est effectivement très peu en comparaison par exemple du **100.000 Genomes Project britannique** qui mobilise des budgets étatiques.
- Mais à l'inverse de ce type de projets, le **Projet 101 Génomes Marfans** est **focalisé sur la recherche** (et pas sur le diagnostic) et **sur une seule maladie** le syndrome de Marfan.
- Le **Projet 101 Génomes Marfans** adopte une approche «bottom-up» alors que le **Projet 100.000 Génomes britanniques** s'inscrit dans une logique «top-down».



Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données génomiques | Stratégie de composition de cohorte

- Une étude menée à partir des exomes d'une **cohorte de 91 patients construite sur base d'une stratégie de composition des extrêmes** a permis d'identifier l'existence d'un gène modificateur affectant le déclenchement de la mucoviscidose.
- Dans un second temps, cette découverte a été validée par l'analyse **d'une autre cohorte indépendante de 696 exomes supplémentaires**.
- Cet exemple démontre l'importance de la **stratégie de composition de cohorte**.

« Another search for modifiers of lung infection in CF patients used an “extreme phenotype” study design to increase efficiency of modifier gene identification. Exome sequencing was performed on individuals with CFTR mutations specifically selected from the top and bottom of the distribution for age at onset of infection. **From a set of just 91 affected subjects, missense mutations in DCTN4 (dynactin 4 [MIM: 614758]) were linked to early infection.** A validation set of 696 affected subjects provided further support for a modifier effect of DCTN4 on susceptibility to airway infection conferred by CFTR mutation. »

RIORDAN, « From Peas to Disease: Modifier Genes, Network Resilience and the Genetics of Health » in *The American Journal of Human Genetics*, 101, 177–191, 3 August 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.004> se référant à EMOND M.J. et al., « Exome sequencing of extreme phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis » in *Nat. Genet.* 44, 886–889 (2012), doi:10.1038/ng.2344.

Projet 101 Génomes Marfans

Comité scientifique | Données génomiques | Stratégie de composition de cohorte | *Smart analysis*

- En raison de la taille réduite de la cohorte, les scientifiques ont retenu une approche «*smart analysis*» dont le **point d’ancrage** est le gène FBN1 et qui passe par la **combinaison des différentes stratégies** de composition de cohortes qui sont:
 1. La récurrence des mutations;
 2. La pénétrance incomplète;
 3. L’analyse des extrêmes (de bénin à sévère) et
 4. L’existence de larges familles.
- Sur cette base –et en utilisant UMD-FBN1– **le Professeur Bart Loeys a identifié 7 mutations de FBN1** dont les porteurs pourraient **être invités en priorité** à rejoindre la cohorte pour que leurs génomes soient séquencés.

c.IVS2+1G>A (c.247+1G>A) – exon 2-3
p.Gly214Ser; c.640G>A – exon 6
p.Ala882Val; c.2645C>T – exon 21
c.IVS46+5G>A (c.5788+5G>A) – exon 46-47
p.Met2347ValfsX19; c.7039_7044del AT – exon 57
p.Asp2485Val; c.7454A>T – exon 59
p.Ile2585Thr; c.7754T>C – exon 62

Projet 101 Génomes Marfans

Budgets et objectifs

- Nous allons entamer une **campagne de levée de fonds** pour financer le **Projet 101 Génomes Marfans**.
- Nous avons ébauché un **budget minimum**, un **budget intermédiaire** et un **budget optimal** qui varient principalement en fonction de la **technologie de séquençage** et des **options de paramétrages de l'outil bioinformatique** qui seront retenus.
- Ces choix seront effectués et le budget final sera adopté **en fonction des sommes** que nous serons parvenus à réunir au début du **mois d'octobre 2018** pour espérer que la plateforme puisse être opérationnelle **dès le mois de mars 2019**.

Projet 101 Génomes Marfans

Étincelle

- Le **Projet 101 Génomes Marfans** s'inscrit dans la suite logique de la mise en place **d'UMD-FBN1** et de **l'étude croisée phénotype/exome** qui ont été soutenues par l'**association Marfans**.
- Limité à 101 génomes, notre Projet n'est qu'une **étincelle** en comparaison, par exemple, du projet anglais 100.000 Génomes dont nous nous sommes inspirés.
- Cette étincelle est concentrée sur le **syndrome de Marfan** et nous espérons –comme le souhaitait Patrice– que dans la dynamique créée par le **VASCERN**, elle va **embraser l'Europe continentale** et qu'elle va éventuellement se propager à l'étude **d'autres maladies rares**.
- Nous espérons surtout que cette étincelle permettra de **mieux comprendre le syndrome de Marfan** et nous rêvons qu'elle **contribuera au développement de nouveaux médicaments capables de répliquer les effets d'éventuels gènes protecteurs**.

Remerciements

- **Aux scientifiques:** Guillaume Smits, Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau, Paul Coucke, Aline Verstraeten, et Marjolijn Renard.
- **A l'équipe de l'ABSM:** Yvonne Jousten, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia, Léon Brandt, Muriel Vandenbossche, Cathy Kaye.
- **A l'équipe de l'AssoMarfans:** Jean-Michel Adda, Stéphanie Delaunay, Guillemette Pardoux.
- **A l'équipe du VASCERN:** Natasha Barr et Marine Hurard.
- **A:** René Havaux, Annemie T'Seyen et Gerrit Rauws.
- **A:** Michael Lognoul, Joëlle Froidmont, Filip Ragolle, Sébastien Snoeck, Frederique Pirenne, Janik De Goÿ, François Deprez, Eleonore Pauwels et Bruno Fonteyn.
- **A:** Sébastien Van Neylen, Cécile Chabot, Dessie Lividikou, Florence Roth, Peter O'Donnell, Julien Wolf et Alisa Herrero.
- **A:** Carole Wininger, Patrice Touboulie et sa famille.

www.f101g.org

Contact

Fondation 101 Génomes

F101G fondation privée

N° d'entreprise: BE0684609172

6 avenue de Sumatra, 1180 Bruxelles,
Belgique

+32(0)476.87.18.63

www.f101g.org

info@f101g.org

@F101Genomes

Coordonnées bancaires

Belgique | Fondation Roi Baudouin

BE10 0000 0000 0404

BIC : BPOTBEB1

Communication structurée :

017/1730/00036

France | Fondation de France

FR76 3005 6005 0205 0200 0363 678

BIC : CCFRFRPP

Communication :

00459/ TGE-Fonds 101 Genomes