

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

Projet 101 Génomes Marfan

EURORDIS
Bruxelles, 22 octobre 2018

1

Aurélien

- L'histoire commence le **3 septembre 2015** à la naissance de notre fils Aurélien.
- Sept jours plus tard, 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**.

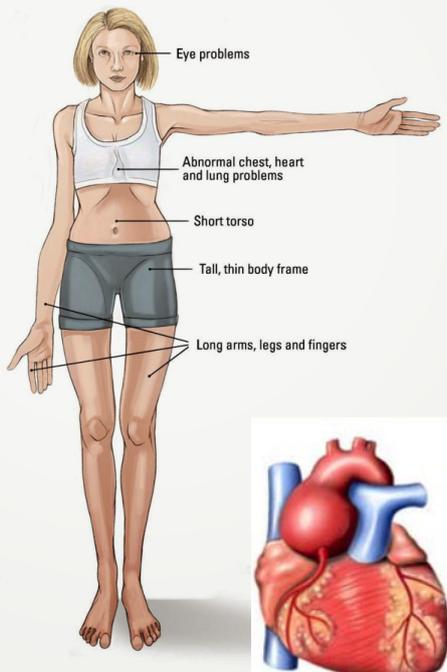


2

1. Syndrome de Marfan

3

Marfan syndrome



The illustration shows a woman with characteristic features of Marfan syndrome: a tall, thin body frame, long arms, legs, and fingers, and a short torso. Labels point to 'Eye problems', 'Abnormal chest, heart and lung problems', 'Short torso', 'Tall, thin body frame', and 'Long arms, legs and fingers'. Below the woman is a detailed anatomical diagram of the heart, showing the aorta and other major vessels.

Syndrôme de Marfan (1/5)

FBN1 et fibrilline

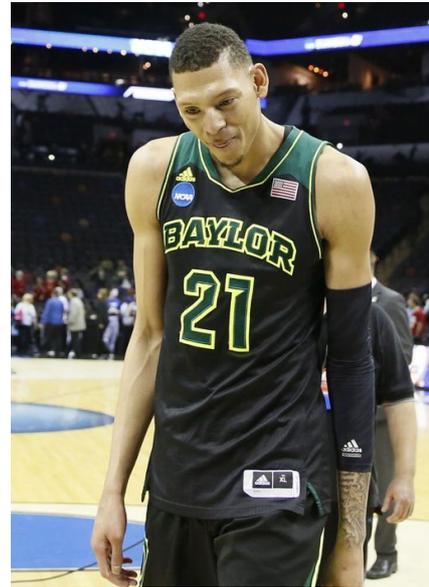
- Le syndrome de Marfan résulte d'une **anomalie des tissus conjonctifs** qui retiennent entre-elles les cellules qui composent le corps humain.
- Cette anomalie est causée par un **défaut de la protéine fibrilline** codée par le **gène FBN1** à la suite d'une mutation pathogénique.
- **L'atteinte est pluri-systémique** et porte, entre autre, sur les systèmes **musculosquelettique, pulmonaire, oculaire** et **cardio-vasculaire**.
- Le principal danger pour les patients atteints du syndrome est celui d'une **dissection aortique** dont les conséquences sont généralement fatales.

4

Syndrome de Marfan (2/5)

Prévalence

- La **prévalence** de la maladie est de l'ordre de **1/5000**. Il y aurait donc **2.200 personnes atteintes en Belgique** et **148.200 personnes atteintes à travers l'Europe**.
- La maladie est cependant **méconnue et sous-diagnostiquée**. De nombreuses personnes ignorent être malades.
- Dans **70% des cas la maladie est transmise** par l'un des parents (maladie autosomique dominante) et
- Dans **30% des cas la maladie apparaît spontanément** alors qu'aucun des parents n'est porteur à la suite d'une mutation *de novo*.



Isaiah Austin

Syndrome de Marfan (3/5)

L'intensité des atteintes est très variable
(même au sein des familles)



Javier Botet

- Certaines personnes touchées par le syndrome présentent peu d'atteintes.
- A l'autre extrémité du spectre, l'**espérance de vie statistique** de certains **Marfans néonataux** rapportée par la littérature scientifique est à peine de **16 mois**. Chez les Marfans néonataux, les mutations se situent dans la plupart des cas sur les **exons 24 à 32** du gène FBN1.
- Entre ces deux extrémités, l'on retrouve la majorité des patients Marfan que la maladie handicape parfois lourdement et qui doivent régulièrement contrôler la dilatation de leur aorte.

En l'état actuel des connaissances scientifiques, la cause de cette grande variabilité des atteintes et de leur intensité n'est pas encore bien comprise.

II. Génomique

Révolution génomique

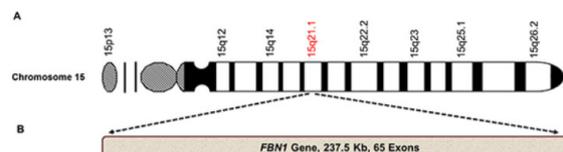
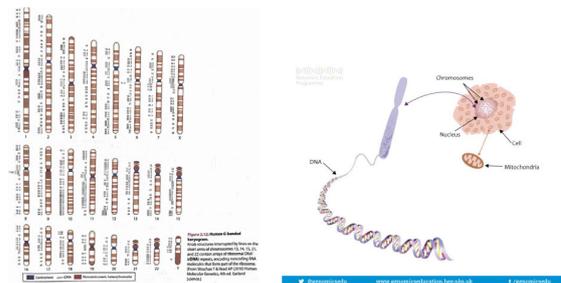
9

Génomique (1/9)

23 paires de chromosomes

- Nos cellules conservent en leur noyau **23 paires de chromosomes** qui nous sont propres.
- Les chromosomes contiennent une grande partie des **20.000 gènes (ADN)** qui conservent les informations nécessaires à la production de protéines qui conditionnent notre **phénotype** (ensemble des traits observables).
- Le **chromosome 15** contient le **gène FBN1** qui permet la production de la **fibrilline** qui est déficiente (ou insuffisante chez les Marfans).

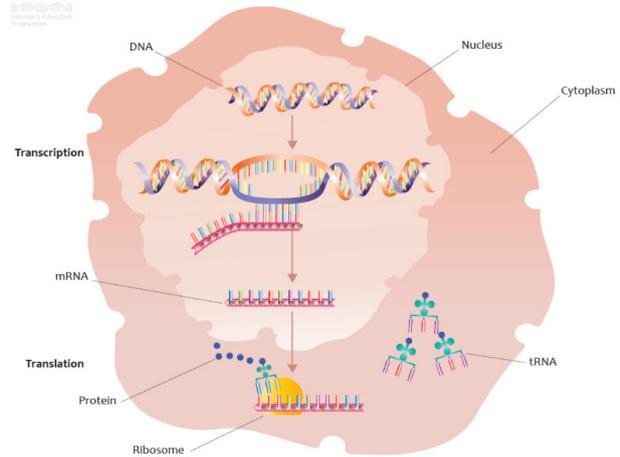
Note: en dehors de l'ADN contenu dans les chromosomes, on trouve aussi de l'ADN mitochondrial (conservé en dehors du noyau cellulaire).



Génomique (2/9)

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 **génome** est l'ensemble des informations génétiques (codantes ou non, chromosomique ou mitochondriale) d'un être humain (soit 3 milliards de bases nucléiques).
- 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**).



@genomicsedu

www.genomicseducation.hee.nhs.uk

/genomicsedu

*11

Génomique (3/9)

Séquençage

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) [**1 gène**];
2. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble de l'exome appelé **Whole Exome Sequencing (WES)** [**3% du génome**] et;
3. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble du génome appelé **Whole Genome Sequencing (WGS)** [**tous les gènes sur tous les chromosomes**].

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



Genomics



Genetics

VS

- 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.

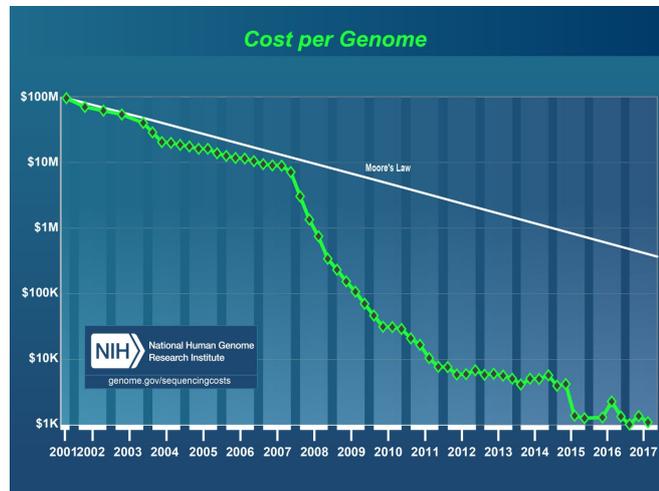
- The study of heredity
- The study of the function and composition of single genes.
- 'Gene'- specific sequence of DNA which codes for a functional molecule.

Génomique (4/9)

\$1000 pour un WGS

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!



*13

Génomique (5/9)

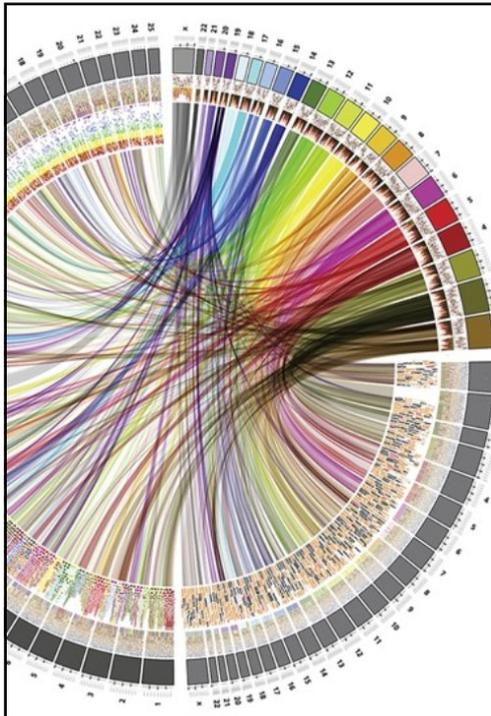
illumina® SIGN IN

AREAS OF INTEREST ▾ TECHNIQUES ▾ SYSTEMS ▾ PRODUCTS & SERVICES ▾ INFORMATICS ▾ SCIENCE & EDUCATION ▾

Unlocking the Power of the Genome

Sequencing and array-based solutions for analysis of genetic variation and function, in fields ranging from cancer research to agriculture

*14



Génomique (6/9)

Cartographie du génome

- L'addition de chaque nouveau génome séquencé permet d'**affiner** progressivement la compréhension du « **génom 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**.

*15

Génomique (7/9)

The Resilience Project

- Dans le cadre de ce projet **589.306 «génomomes»** (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.
- Les personnes découvertes par le **Resilience Projet** **auraient dû être malades mais ne le sont pas**.
- Il se pourrait que ces personnes soient protégés par l'action de **gènes modificateurs protecteurs**.

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}, Jürg Hakenberg^{1,2}, Brian Naughton^{3,11}, Pamela Sklar^{1,2,4}, Jianguo Zhang⁵, Hanlin Zhou⁷, Lifeng Tian⁸, Om Prakash¹, Mathieu Lemire⁹, Patrick Sleiman⁶, Wei-yi Cheng¹², Wanting Chen¹, Hardik Shah^{1,2}, Yulan Shen², Melschem Fromer^{1,2,4}, Larsson Omborg², Matthew A Deardorff¹⁰, Elaine Zackar⁹, Jason R Bobel^{1,2}, Elissa Levin^{1,2}, Thomas J Hudson⁸, Leif Groop², Jun Wang¹⁰, Hakon Hakonarson⁶, Anne Wojcicki¹, George A Diaz^{1,2}, Lisa Edelmann^{1,2}, Eric E Schadt^{1,2} & Stephen H Friend^{1,2,9}

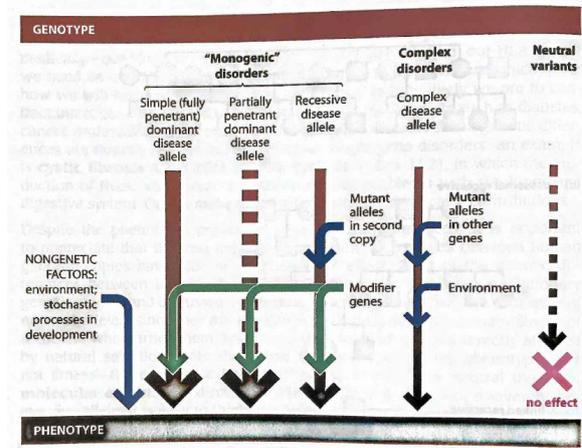
CHEN R, et al., « *Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases* », Nature Biotechnology, 34, 531–538 (2016) doi:10.1038/nbt.3514, Received 29 July 2015 Accepted 12 February 2016 Published online 11 April 2016. Disponible à l'adresse: <https://www.nature.com/nbt/journal/v34/n5/pdf/nbt.3514.pdf>

*16

Génomique (8/9)

Gènes modificateurs? Gènes épistatiques?

- 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**).



TYLER-SMITH et al., Human evolutionary genetics (second edition), Garland Science, 2014, ISBN 978-0-8153-4148-2, page 46

*17

Génomique (9/9)

Professeur Hal Dietz

- La *Marfan Foundation* américaine a publié sur son site une interview du **Professeur Hal Dietz** (The Johns Hopkins Hospital (Baltimore - USA).
- 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>



*18

III. 101 Génomes

Fondation 101 Génomes et Projet 101 Génomes Marfans

19

101 Génomes (1/7)

Fondation 101 Génomes : création et objectif

- La **Fondation 101 Génomes (F101G)** a pour objectif de **faire avancer la recherche de 10 ans** en créant une **base de données inédite** qui permettra aux chercheurs **d'apprivoiser le génome** pour mieux comprendre les maladies rares et pour mieux les soigner.
- **L'innovation créatrice** que représente la **révolution génomique et bio-informatique** rend aujourd'hui cet objectif possible.



Selon le Professeur Anne De Paepe, Prorecteur de l'Université de Gand et Présidente du Fonds 101 Génomes à la Fondation Roi Baudouin , il s'agit: « *d'un exemple unique et sans précédent de participation de patients à la recherche scientifique* ».

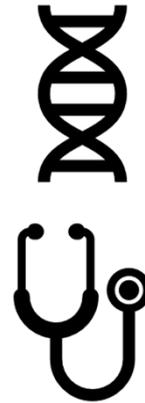
20

101 Génomes (2/7)

Outil bio-informatique : données génomiques et phénotypiques

Concrètement, la F101G va créer **un outil bio-informatique** contenant les **données génomiques complètes** (Whole Genome Sequencing) et **phénotypiques croisées** de patients atteints de **maladies rares**.

- Cet outil sera **gratuitement accessible à la communauté scientifique** par une **interface sécurisée** pour l'aider à **mieux comprendre les causes des maladies rares** et la **variabilité des atteintes** qu'elles provoquent.
- L'outil vise ainsi, notamment, à **identifier d'éventuels gènes modificateurs qui protègent contre** les atteintes majeures causées par les maladies rares.
- Une telle découverte pourrait permettre la **mise au point de nouveaux traitements qui reproduisent ces effets protecteurs**.



21

101 Génomes (3/7)

Projet 101 Génomes Marfans

- **Le Projet 101 Génomes Marfan (P101GM) est le projet pilote de la F101G.** Ce Projet est dédié au **syndrome de Marfan**.
- Il est basé sur une cohorte de départ extensible de **101 patients**. Il n'est **pas exclu d'élargir la cohorte (+1... +x)**.
- **L'outil bio-informatique** mis en place dans le cadre du projet pilote pourra ensuite **être étendu pour héberger d'autres projets dédiés à d'autres maladies rares** qui profiteront de l'expérience acquise.



22



101 Génomes (4/7)

Comité scientifique

- Le Comité scientifique du P101GM est composé de **scientifiques de premier plan** qui font mondialement autorité dans les domaines du syndrome de Marfan, de la génomique et de l'algorithmique.
- Ce comité réunit notamment les professeurs : **Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau et Anne De Paepe.**

101 Génomes (5/7)

& Associations européennes




- Le P101GM est soutenu par **plusieurs associations de patients Marfan européennes**:
 - Associations Belge du Syndrome de Marfan;
 - Associations Française du Syndrome de Marfan;
 - Marfan Europe Network.
- Il a reçu le **Prix Edelweiss 2018** décerné par l'alliance belge pour les maladies rares : **RaDiOrg**.





24

101 Génomes (6/7)

VASCERN “incubateur”



VASCERN

Gathering the best expertise in Europe to provide accessible cross-border healthcare to patients with rare vascular diseases



- Le P101GM s’inscrit dans la **dynamique européenne créée par le lancement des réseaux européens de référence: ERNs.**
- Il est activement soutenu par le réseau **VASCERN consacré aux maladies cardio-vasculaires** et par les principaux membres du groupe HTAD en son sein.
 - Ce soutien s’est concrétisé lors de **l’établissement de la stratégie de composition de la cohorte d’analyse:**

p_Asp1070Ala	c 3209A>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->C
p_Asp1070Oly	c 3209A>G	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G
p_Ile1071Ser	c 3212T>G	26	1071	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	T->G
p_Asp1072Tyr	c 3214G>T	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	G->T
p_Asp1072Oly	c 3215A>G	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G
p_Glu1073Leu	c 3217G>A	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	G->A
p_Glu1073Asp	c 3219A>T	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->T
p_Cys1074Arg	c 3220T>C	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	T->C
p_Cys1074Tyr	c 3221G>A	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	G->A

25

101 Génomes (7/7)

100.000 Genomes Project UK

- Le VASCERN a aussi permis une mise en lien avec le **100.000 Genomes Project britannique.**
- Le Secrétaire d’état à la santé britannique a annoncé le 2 octobre l’extension de ce Projet de 100.000 à **1 million de génomes** avec
- L’ambition d’atteindre **5 millions de génomes d’ici 5 ans**

Secretary of State for Health and Social Care announces ambition to sequence 5 million genomes within five years

Posted on October 2, 2018 at 5:00 pm

Secretary of State for Health and Social Care, the Rt Hon Matt Hancock MP, today set out an ambitious vision for genomic medicine in the NHS – with plans to sequence 5 million genomes over the next five years.

The announcement, made as part of the Secretary of State’s speech to the Conservative Party Conference in Birmingham, recognises the critical importance of genomic medicine to the future of the NHS. Mr Hancock announced:

- Expansion of the 100,000 Genomes Project to see 1 million whole genomes sequenced by the NHS and UK Biobank in five years.
- That from 2019, the NHS will offer whole genome analysis for all seriously ill children with a suspected genetic disorder, including those with cancer. The NHS will also offer the same for all adults suffering from certain rare diseases or hard to treat cancers.
- Revealed the aspiration to sequence 5 million genomes in the UK, within an unprecedented five-year period.



Health and Social Care Secretary Matt Hancock

26

IV.

Odyssée

Génomique et diagnostic

27

Odyssée (1/2)

L'angoisse de ne pas savoir



“Le plus dur, c’est de ne pas savoir. Une fois qu’on a identifié la maladie, on peut établir un plan d’action”

Ludivine Verboogen, maman d'Aurélien, 2 ans et demi



Partager sur Facebook

Vivre avec une maladie rare

À l'âge de dix mois, le diagnostic génétique est tombé : Aurélien est Marfan, une maladie rare qui touche les tissus conjonctifs. Une fois se plongés dans l'étude de cette maladie et même de la gène Fonds 101 Génomes, co-géré par la Fondation Roi Baudouin et la Fondation 101 Génomes, veut mettre à la disposition des scientifiques un outil bioinformatique pour les recherches sur la maladie.

Déjà mère de deux enfants, Ludivine Verboogen s'est rendu compte que Aurélien, n'évolue pas comme les autres. "Je le trouvais trop ça avis des médecins différents. Ludivine n'est pas rassurée : au fond et son instinct de mère lui disent qu'il y a "quelque chose"..."

Enfin, c'est lorsqu'un souffle au cœur est détecté chez Aurélien, que des tests génétiques approfondis sont menés. "Nous avons alors atteint du syndrome de Marfan : cette maladie rare est causée par une perturbation de la production de fibrilline, une protéine essentielle au bon fonctionnement du tissu conjonctif. Or ce tissu est un peu la colle qui tient ensemble tout le corps affecté, il en résulte diverses conséquences qui touchent l'ensemble principalement chez les Marfans d'atteintes cardiovasculaires, ou "squelettiques", explique Ludivine Verboogen.

Plan d'action

Le diagnostic a été un choc, mais aussi un soulagement, poursuit-elle : "Le plus dur, c'est de ne pas savoir. Une fois qu'on a identifié la maladie, on peut établir un plan d'action. Cela a quelque chose de rassurant."

Fondation 101 Génomes a retweeté



David Cameron @David_Cameron · 28 févr.

On world @rareDiseaseday, what I learnt from our son's rare disease & how genetic testing, like that carried out by @illumina, is making a transformational change in healthcare, ending the anguish & uncertainty #ShowYourRare

À l'origine en anglais



What I learnt from our son's rare disease

Originally published in The Times on 28 February 2018. (Photo credit: Roger Taylor/ Rex Features) Picture this. The most precious thing in the world
linkedin.com

28

Odyssée (2/2)

Un diagnostic fiable et rapide

Soigner à l'ère de la génomique

Enjeux éthiques,
juridiques et sociaux
dans la pratique médicale



- **Notre histoire:**
 - multiplication des tests génétiques avant de parvenir au diagnostic (faux espoirs et cruelles leçons);
- **Témoignages:**
 - 11 années d'attente;
 - 6 années sans soin;
 - Adultes toujours dans l'attente...
- Selon la *Foundation for People with Rare Diseases* à Zurich en Suisse, il est plus rapide et plus économique de procéder au séquençage en WGS pour poser le plus rapidement possible un diagnostic fiable.
- Le P101GM alimentera peut-être aussi les réflexions par rapport à **l'utilisation du génome dans le contexte du diagnostic.**

29

V. Conclusion

30

Conclusion (1/2)

Étincelle

- 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 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**.

*31

Conclusion (2/2)

Le temps est venu

« La génétique a connu une véritable révolution technologique ces dernières années et le moment est venu d'utiliser cette technologie pour découvrir les explications génétiques des disparités observées entre les patients Marfan »

Professeur Bart Loeys

*32

Organigram

President: Michel Verboogen
Vice-President: Cécile Jacquet
Secretary: Ludivine Verboogen
Treasurer: Romain Alderweireldt
CEO in the daily Management: Ludivine Verboogen



La Fondation de toutes les causes

Fonds 101 Génomes

Management Committee

President
 Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

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



European Reference Network
 for rare or low prevalence complex diseases

Network
 Vascular Diseases (VASCERN)

Scientific Committee

Co-Presidents
 Prof. Julie De Backer (UZGENT)
 Prof. Bart Loeys (UZA)

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

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

101
 GENOMES
 MARFANS
 PROJECT

