

Stichting 101 Genomen

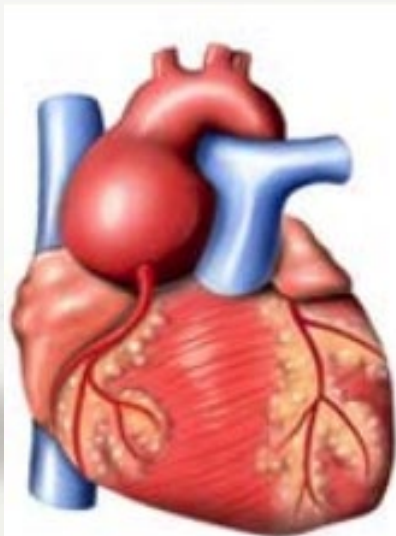
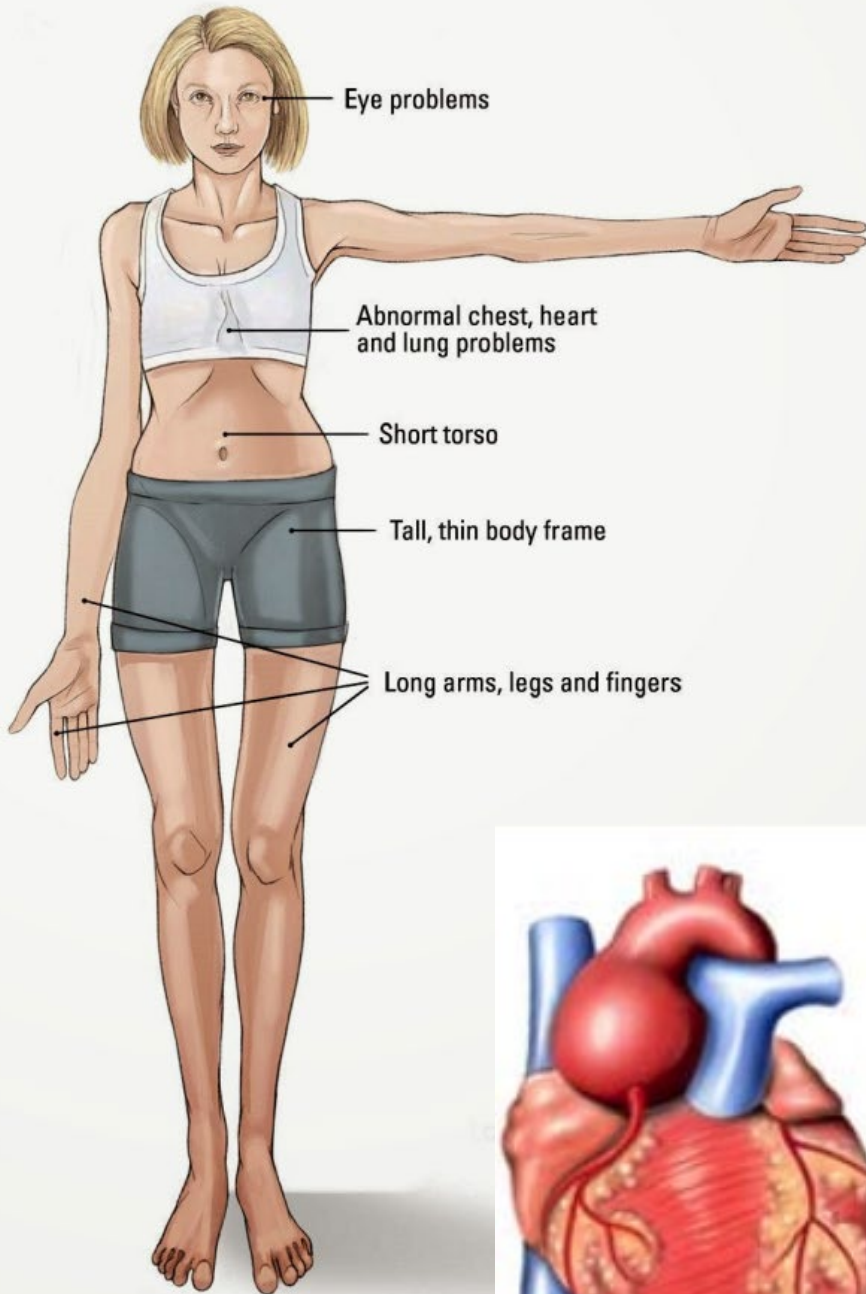
Project 101 Genomen Marfan

VERENIGING VAN VROUWELIJKE ONDERNEMERS LEUVEN

Brussel, 12 december 2018

Het syndroom van Marfan

Een erfelijke aandoening van het bindweefsel



Syndroom van Marfan

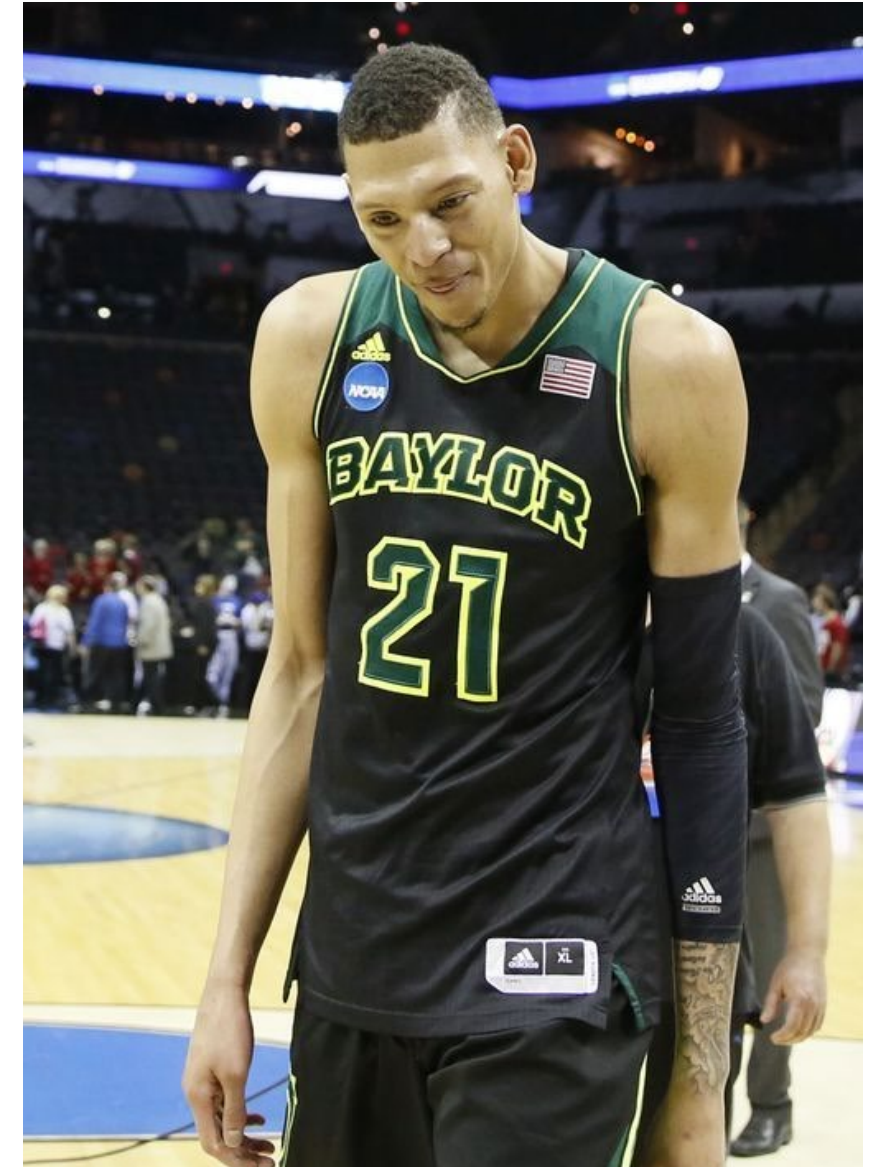
FBN1 en fibrilline

- Het syndroom van Marfan is een erfelijke stoornis van het **bindweefsel** in het lichaam, d.i. het weefsel dat de cellen en organen in het menselijk lichaam ondersteunt en bijeen houdt.
- Deze aandoening wordt veroorzaakt door een mutatie in het **FBN1 gen**, die leidt tot een gebrek of stoornis van het **eiwit 'fibrilline'**, een belangrijke component van het bindweefsel.
- De aandoening is **multi-systemisch** en heeft onder meer gevolgen voor het **spier- en beenderstelsel, longen, ogen, hart en bloedvaten**.
- Het grootste gevaar voor patiënten met het Marfan syndroom is een progressieve verwijding van de aorta die kan leiden tot een **scheur in de aorta, (aortaruptuur)** waarvan de gevolgen –zelfs reeds op jonge leeftijd- fataal kunnen zijn.

Syndroom van Marfan

Prevalentie

- De ziekte komt voor bij ongeveer **1/5000 personen**. Er zouden dus **2.200 personen** met de ziekte zijn in België en **148.200 personen** in heel Europa.
- De ziekte wordt nog vaak **miskend** en daardoor te weinig **gediagnosticeerd**. Heel wat mensen weten niet dat ze ziek zijn.
- In **70%** van de gevallen wordt de ziekte doorgegeven door één van de ouders (autosomale dominante ziekte) en
- In **30%** van de gevallen treedt de ziekte spontaan op als gevolg van een *de novo mutatie*.



Isaiah Austin

Syndroom van Marfan

De ernst van de aandoening is heel variabel
(zowel tussen families als binnen éénzelfde familie)



Javier Botet

- Het klinisch spectrum van het MFS varieert van een milde aantasting zonder ernstige cardiovasculaire symptomen tot een zeer ernstige aantasting met hoog risico op vroegtijdig overlijden door hartfalen en/of aortaruptuur.
- Bij de zeer ernstige ‘**neonatale vorm van Marfan**’ is de **statistische levensverwachting** van getroffen **kinderen** nauwelijks **16 maanden**. Bij neonatale Marfan bevinden de mutaties zich in de meeste gevallen op **exonen 24 tot 32** van het FBN1 gen.
- De meeste Marfan patiënten bevinden zich tussen de beide uitersten maar worden vaak zwaar belast door de ziekte en dienen regelmatig de verwijding van hun grote lichaamsslagader (aorta) te laten controleren. Er bestaat op heden geen efficiënte preventie, enkel symptomatische (medicatie en heelkunde) therapie.

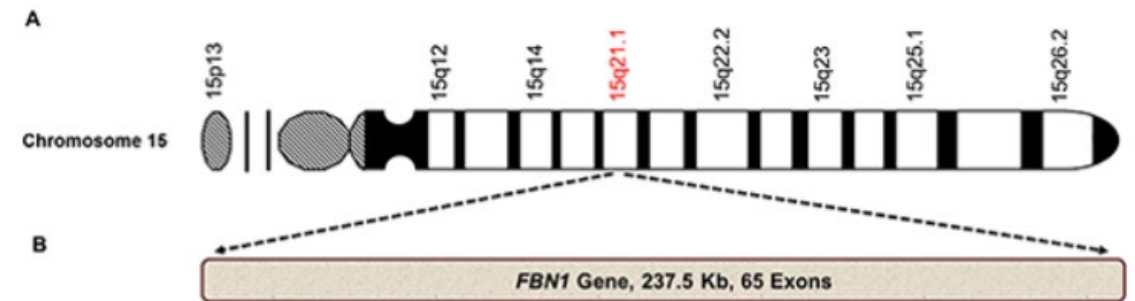
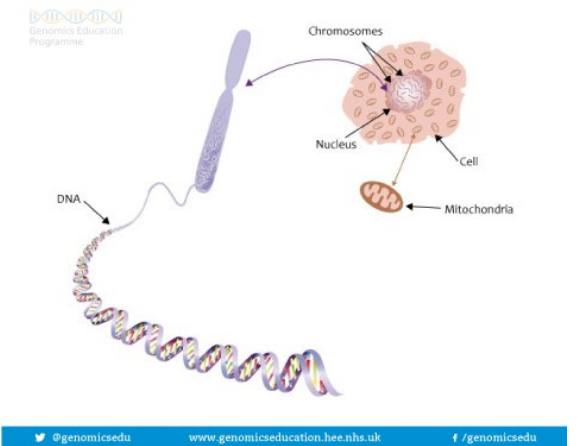
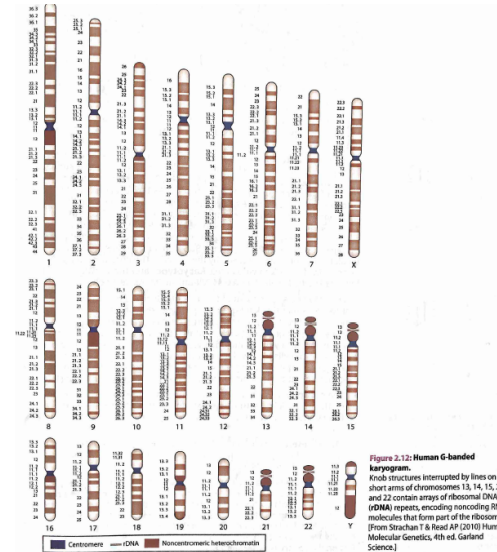
Met de huidige wetenschappelijke kennis kan de oorzaak van deze grote variabiliteit van de aandoening nog niet goed worden verklaard.

Van ‘Genetics’ naar ‘Genomics’

De genomische revolutie

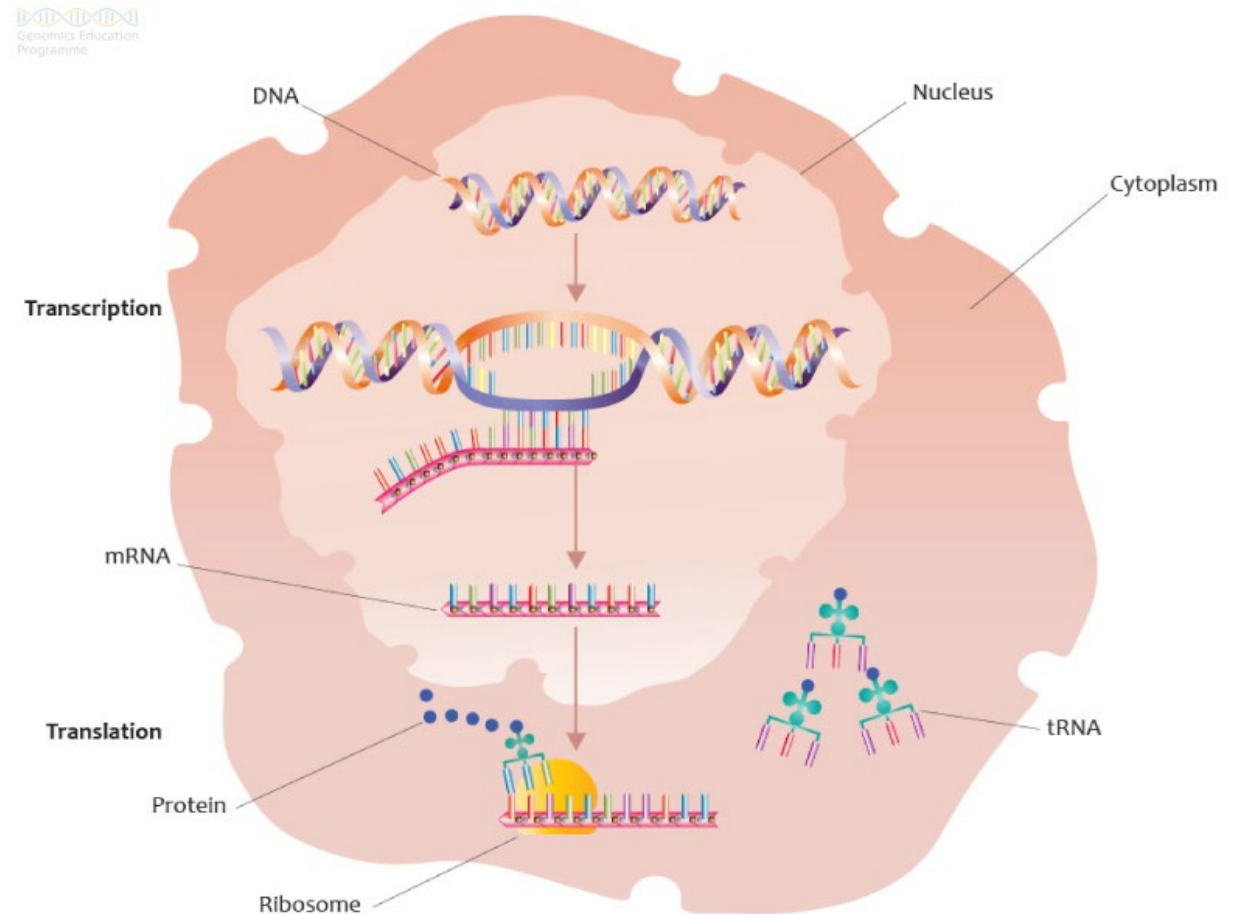
23 chromosomenparen

- Ons erfelijk materiaal zit bevat in **23 chromosomenparen** die in de kern van elk van onze lichaamscellen aanwezig zijn.
- Elk chromosoom bevat honderden **genen (DNA)** die de informatie bewaren nodig voor de aanmaak van eiwitten die ons **fenotype** bepalen (geheel van waarneembare kenmerken). Het DNA bevat vier verschillende bouwstenen (nucleotiden of baseparen genoemd) die in een bepaalde volgorde voorkomen. Deze volgorde is uniek voor elke persoon.
- **Chromosoom 15** bevat het **FBN1** gen dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van **fibrilline**, het eiwit dat defect is bij mensen met Marfan.



Genoom en Exoom

- Het **genoom** is het geheel van genetische informatie (al dan niet coderend) van een menselijk wezen.
- Het **coderend deel of exoom** is het deel van het genoom van een menselijk wezen dat rechtstreeks deelneemt aan de aanmaak van eiwitten (**3% van het genoom**). Het FBN1 gen is meer dan 200,000 bp lang en het coderende deel is verdeeld over 65 exonen.
- Het 'vertalen' van de erfelijke informatie die opgeslagen is in ons DNA gebeurt via een tussenstap waarin de genen (**DNA**) kopieën genereren van hun coderende sequenties (**RNA**) die de informatie voor het aanmaken van eiwitten overbrengen naar buiten de celkern.
- Fouten in hetzij de primaire DNA sequentie van een gen, hetzij in het proces van de 'vertaling' naar eiwit noemt men **een mutatie**, waardoor een genetische aandoening kan ontstaan. Zo zijn er reeds honderden verschillende mutaties geïdentificeerd in het FBN1 gen die Marfan syndroom kunnen veroorzaken.



Sequentiebepaling

Dankzij de komst van ‘nieuwe generatie sequencers’ zijn er tegenwoordig drie benaderingen om genen te bestuderen:

1. De ‘traditionele’ sequentiebepaling van het individuele gen (of per panel van enkele genen) **[een gen]**;
2. De ‘nieuwe generatie’ sequentiebepaling (NGS) van het gehele exoom of **Whole Exome Sequencing (WES)** **[3% van het genoom]** en;
3. De ‘nieuwe generatie’ sequentiebepaling (NGS) van het hele genoom of **Whole Genome Sequencing (WGS)** **[alle genen op alle chromosomen]**. Hiermee zullen ook interactieve effecten tussen genen onderling beter bestudeerd kunnen worden.

Door de nieuwe sequencers treden wetenschappers geleidelijk binnen in het tijdperk van de genomica



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.

VS

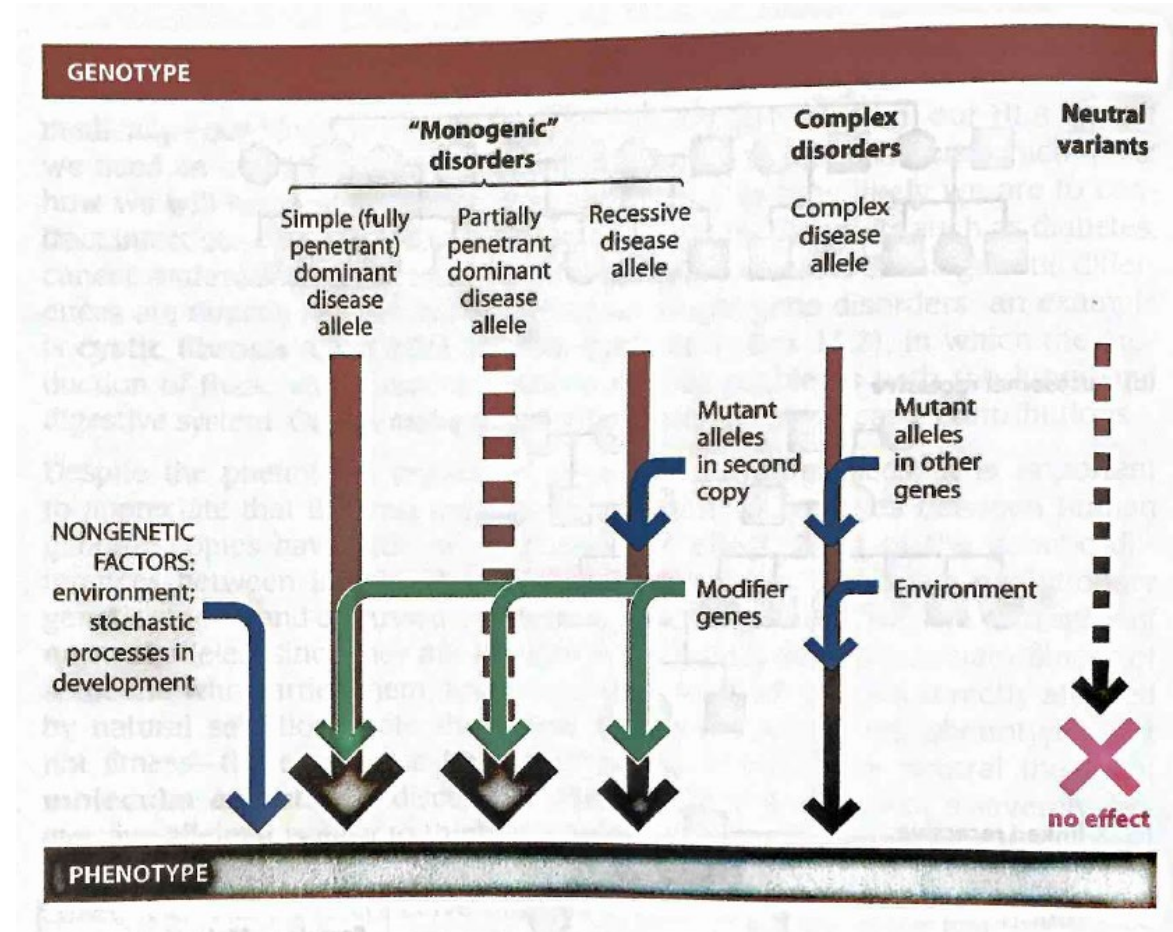


Genetics

- 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.

Epistatische (modifierende)genen?

- **Epistasis** is het fenomeen waarbij een gen de expressie van één of meerdere genen beïnvloedt. (modificerend gen)
- Een **beschermend** of een **aggraverend gen** is een modificerend gen waarvan de werking een individu **beschermt** of meer gevoelig maakt voor de schadelijke invloed van een gen met een pathogene mutatie .
- Men veronderstelt dat de klinische variabiliteit in het Marfan syndroom onder meer kan verklaard worden door een interactief effect van het FBN1 gen en modifierende genen (epistatisch effect)

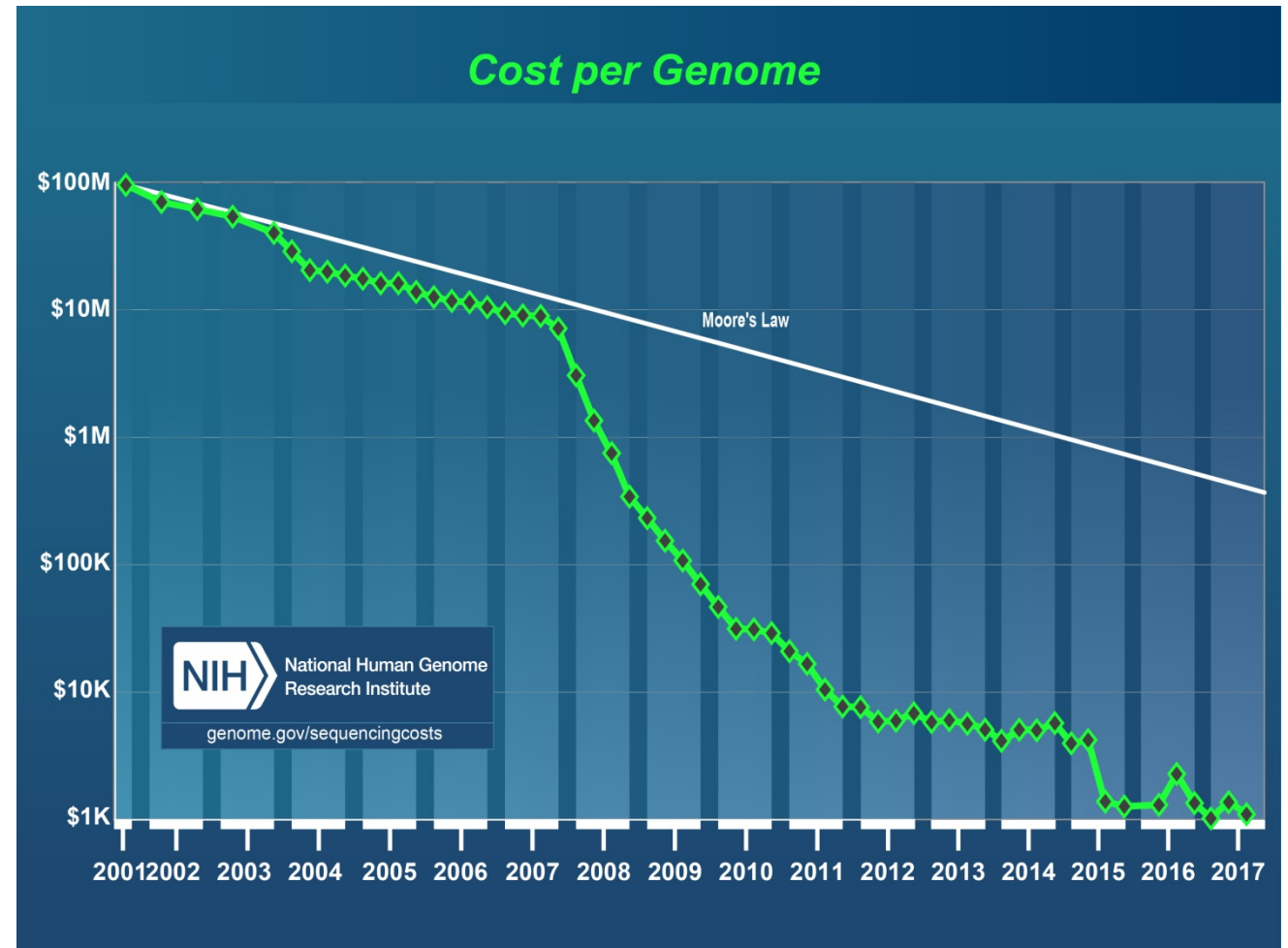


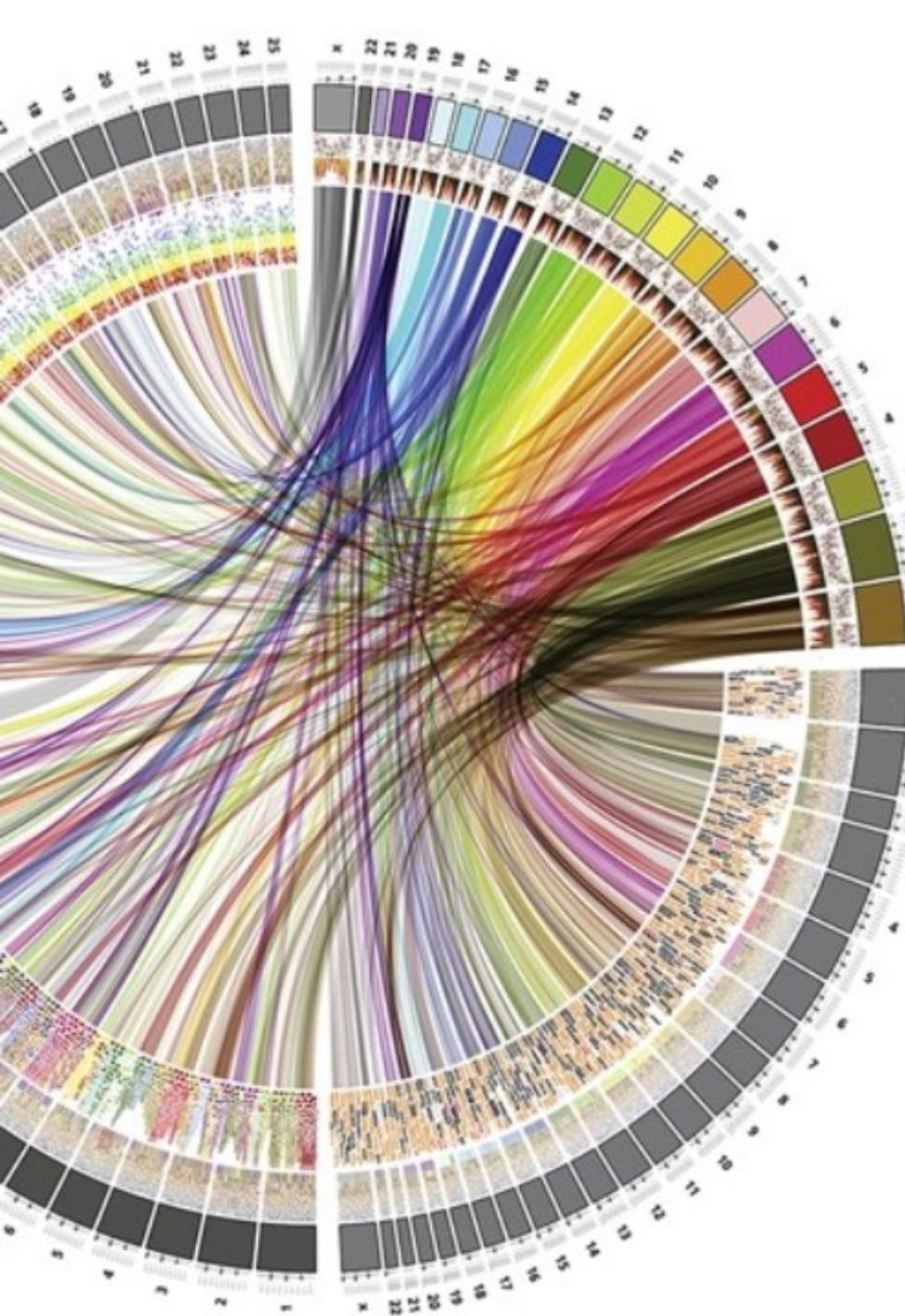
TYLER-SMITH et al., Human evolutionary genetics (second edition), Garland Science, 2014, ISBN 978-0-8153-4148-2, page 46

WGS voor 1000\$

En de geleidelijke kostenvermindering van sequentiebepaling bevordert deze overgang:

- De kost voor sequentiebepaling is gedaald van **\$100.000.000** per genoom in 2001 tot
- **1000\$** per genoom in 2017!





Cartografie van het genoom

- Toevoeging van elk nieuwe genomische sequentie laat toe het inzicht in het **‘menselijk genoom’** geleidelijk te verfijnen.
- Elk nieuw gesequeneerd genoom – gedeeld met en gekoppeld aan fenotypische gegevens– helpt om **‘het genoom in kaart te brengen’** en **alle interacties tussen de genen beter te begrijpen.**
- Deze technologie plaveit de weg naar **gepersonaliseerde geneeskunde.**

Zoektocht naar een diagnose

“Het zwaarste was dat we niets wisten”



“Het zwaarste was dat we niets wisten. Zodra de ziekte geïdentificeerd was, konden we een actieplan opstellen”

Ludivine Verboogen, mama van Aurélien, 2,5 jaar



Delen via facebook

Leven met een zeldzame ziekte

Toen hij 10 maanden oud was, viel de diagnose: Aurélien heeft het syndroom van Marfan, een zeldzame ziekte van het bindweefsel. Nadat ze waren gekomen van de eerste schok, begonnen zijn ouders halsoverkop de ziekte en zelfs de genetica in het algemeen te bestuderen. Uiteindelijk richtten ze het Fonds 101 Genomen op, gezamenlijk beheerd door de Koning Boudewijnstichting en de Stichting 101 Genomen, dat aan wetenschappers een bio-informaticatool ter beschikking stelt om hun onderzoek naar de ziekte vooruit te helpen.

Als moeder van twee kinderen had Ludivine Verboogen al snel door dat haar babytje Aurélien zich niet ontwikkelde zoals de anderen. “Ik vond hem te rustig.” De adviezen van artsen liepen uiteen. Ludivine voelde zich echter niet gerustgesteld: haar ervaring en haar moederinstinct zeiden haar dat er ‘iets was’.

Pas toen Aurélien tien maanden oud was en er ruis op zijn hart werd ontdekt, kwam de beslissing om grondige genetische tests te doen. “We kregen te horen dat onze zoon het syndroom van Marfan had: deze zeldzame ziekte wordt veroorzaakt door een gen-mutatie die de productie van fibriline, een essentieel eiwit voor het bindweefsel, verstoort. Dit bindweefsel is een soort lijm die heel ons organisme samenhoudt. Als dat aangetast is, heeft dat gevolgen voor het hele lichaam: bij Marfan gaat het voornamelijk om cardiovasculaire schade, een risico op oogaandoeningen, en problemen met het skelet en de spieren die daarmee samengaan”, legt Ludivine Verboogen uit.

Actieplan

De diagnose was een schok, maar ook een verlichting, vervolgt ze: “Het zwaarste was dat we niets wisten. Zodra de ziekte geïdentificeerd was, konden we een actieplan opstellen. Dat had iets geruststellends.”



Fondation 101 Genomes 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](#)

Stichting 101 Genomen

oprichting en doelstelling

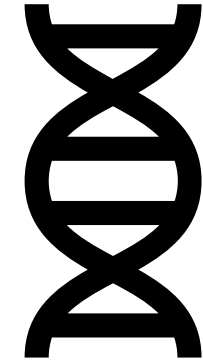


- Romain en Ludivine Alderweireldt hebben , na de geboorte van hun zoontje, Aurélien, met Marfan syndroom , het initiatief genomen om de **Stichting 101 Genomen (F101G)** op te richten ter bevordering van het onderzoek naar zeldzame ziekten en het Marfan syndroom in het bijzonder. Het doel is om deze zeldzame ziekten beter te begrijpen en daardoor ook beter te kunnen behandelen.
- Dit initiatief is een ‘uniek en ongezien voorbeeld van patiënten & burger participatie aan het wetenschappelijk onderzoek. Ter ondersteuning van het initiatief werd binnen de **Koning Boudewijnstichting (KBS)** het **Fonds 101 Genomen** opgericht.
- **De creatieve innovatie** die de **genomische en bio-informatica revolutie** inhoudt, maakt deze doelstelling tegenwoordig mogelijk en vormt de basis van het ‘**Project 101 Genomen Marfan**’

Project 101 Genomen Marfan

Bio-informaticatool: genomische en fenotypische gegevens

- Met het project ‘101 Genomen Marfan’ willen we een **bio-informatica platform** creëren waarin zeer preciese **genomische** (Whole Genome Sequencing) en **fenotypische (klinische) gegevens** opgeslagen worden van 101 patiënten met Marfan syndroom met een sterk uiteenlopend profiel van klinische aantasting (van zeer mild naar zeer ernstig)
- De **kruising** van deze **genomische en fenotypische gegevens** kan toelaten te begrijpen ‘*hoe de natuurlijke genetische varianten bepaalde personen kunnen beschermen tegen de gevolgen van een mutatie van fibrilline-1*’ en op die basis eventueel in staat is om ‘*geneesmiddelen te vinden die de successtrategie van natuur kunnen nabootsen*’.
- Het project zal zich in eerste instantie toespitsen op de zoektocht naar **modificerende genen** die een effect hebben op de ernstige cardiovasculaire aantasting, die meest bepalend is voor de levensverwachting binnen het Marfan syndroom.
- Het platform zal **gratis toegankelijk zijn voor de internationale wetenschappelijke gemeenschap** via een **beveiligde interface** en aldus internationale samenwerking faciliteren naar het beter begrijpen van de oorzaak en klinische variabiliteit van het Marfan syndroom alsook van vele andere zeldzame ziekten.





Wetenschappelijk comité

- Het **Wetenschappelijk comité van P101GM** bestaat uit **vooraanstaande wetenschappers** met internationale erkenning op het vlak van het syndroom van Marfan, genomica en algoritmiek.
- In dit comité zetelen de volgende professoren: **Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau en Anne De Paepe.**

101 Genomen & VASCERN



VASCERN

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



- Het P101GM ligt in de lijn van de **Europese dynamiek gecreëerd door de opstart van de ERNs.**
- Het wordt actief ondersteund door het Europese netwerk **VASCERN** en door de belangrijkste leden van de **WG-HTAD**:
 - Binnen het netwerk voor de **strategiebepaling wat samenstelling van de groep betreft;**
 - Koppeling aan het Britse project **100.000 Genomen.**

p Asp1070Ala	c 3209A>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1070Gly	c 3209A>G	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Ile1071Ser	c 3212T>G	26	1071	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1072Tyr	c 3214G>T	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1072Gly	c 3215A>G	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G
p Glu1073Lys	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



Organigram



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Vascular Diseases
(VASCERN)

Fonds 101 Génomes

Management Committee

President

Prof. Anne De Paepe (UGENT)

Members

Gerrit Rauws

Ludivine Verboogen

Romain Alderweireldt

Secrétaire:

Annemie T'Seyen

Scientific Committee

Co-Presidents

Prof. Julie De Backer (UGENT)

Prof. Bart Loeys (UZA)

Members

Prof. Anne De Paepe (UGENT)

Prof. Catherine Boileau (BICHAT Hospital)

Dr. Guillaume Smits (HUDERF)

Dr. Aline Verstraeten (UZA)

Dr. Marjolijn Renard (UZGENT)

Prof. Paul Coucke (UZGENT)

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

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

**101
GENOMES
MARFANS
PROJECT**



Conclusie : ‘Beter begrijpen om beter te genezen ‘

(*C. De Duve, nobelprijswinnaar*)

- Het **P101GM** is een ‘piloot’project dat zich zal richten naar de studie van 101 genomen van patienten met Marfan syndroom maar kan zich uitbreiden een veel groter aantal patienten via de internationale netwerking (bvb VASCERN) en samenwerking met andere nationale initiatieven zoals bvb het Engelse project 100.000 genomen waaruit het is geïnspireerd.
- Bovenal hopen we dat dit project zal leiden tot een **beter begrip van het Marfan syndroom en zal bijdragen tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen die de effecten van potentiële beschermende genen kunnen repliceren.**
- Bovendien is het project een inspirerend studiemodel dat voor verder onderzoek naar oorzaak en behandeling van vele andere zeldzame ziekten!

Dankwoord

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

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](https://www.instagram.com/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