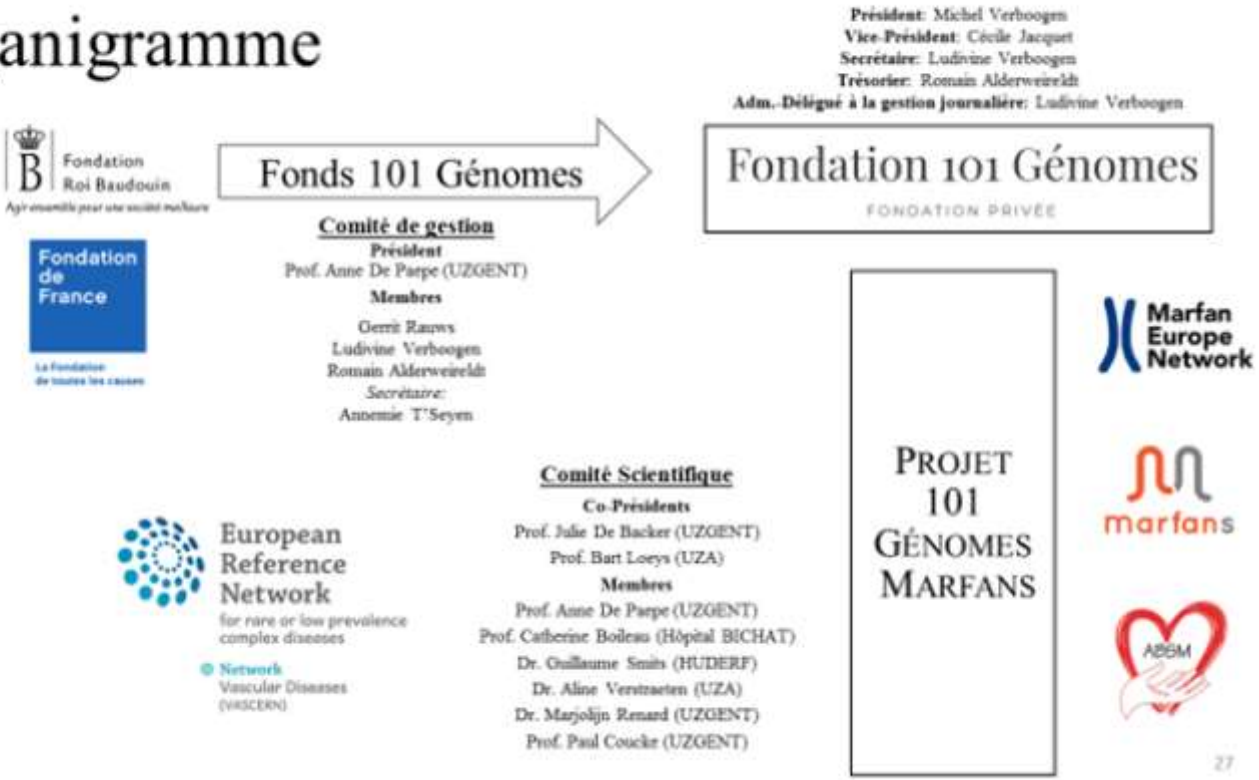


BINDWEEFSEL MAGAZINE



SPECIALE EDITIE

Organigramme



F101G Foundation

bindweefsel.be

VLAAMSE VERENIGING VOOR ERFELIJKE BINDWEEFSELAANDOENINGEN VZW

Editie 3 | Jaargang 12 dec 2018

INHOUDSTAFEL

Woordje van ...	3
Voorwoord—Anne De Paepe	4
Het genoom temperen om het onderzoek met 10 jaar vooruit te helpen	5
101 Genomen op één pagina	11
Interviews	12
Artikelen	31
Onderzoek Update	40
Poster	42

COLOFON

VERANTWOORDELIJKE UITGEVER: Charissa Frank
HOOFDREDACTIE: Charissa Frank, Rozemarijn Brrynaert
MET DANK AAN: F101 FOUNDATION, Genetica UZ Gent, ABSM, Genetica UZA, Vlaamse Pijnliga
COVER: F101 FOUNDATION
VORMGEVING: Charissa Frank

VLAAMSE VERENIGING VOOR ERFELIJKE BINDWEEFSELAANDOENINGEN VZW

Voor meer info of een luisterend oor: email: info@bindweefsel.be telefoon /gsm 0493 05 09 99

Help ons te besparen op papier, schrijf je daarom in op de digitale nieuwsbrief. Inschrijven kan door een mailtje te sturen naar info@bindweefsel.be.

website: www.bindweefsel.be

www.facebook.com/Bindweefsel.be - word lid van onze geheime groep stuur pb of email

www.twitter.com/bindweefsel of @bindweefsel.be

Instagram : [bindweefsel.be](https://www.instagram.com/bindweefsel.be)

IBAN: BE95 0682 5008 8558 BIC: GKCCBEBBI GIFTEN MET ATTEST MOGELIJK VIA EEN APARTE REKENING CONTACTEER ONS

Wij zoeken sponsors, adverteerders, help ons met netwerken. Dank u wel.

Woordje van ...

Bindweefsel.be steunt het 101 Genoomproject van de 101 Genomes Foundation. De vereniging heeft voor deze speciale editie samen gewerkt met het 101 Genomes Foundation en onze Waalse zustervereniging ABSM.

Het 101 Genoomproject is een innovatief project dat ons in staat zal stellen Marfan en aanverwante aandoeningen beter te begrijpen en dus beter te beheersen. Dit betere begrip geeft grote hoop in de controle en behandeling van Marfan, zowel medisch als psychologisch.

We kunnen alleen maar bewondering hebben voor de energie, professionaliteit en toewijding van Romain en Ludivine in dit project. Zij zijn erin geslaagd om verschillende Europese wetenschappers rond dezelfde grote zaak samen te brengen, deuren te openen, hun project te laten horen door belangrijke instanties en geld in te zamelen. Als vertegenwoordiger van een vereniging weet ik welke moeilijkheden dit met zich meebrengt en hoeveel energie het kost om positief te blijven ondanks de grillen van het leven. Dat is ook de reden waarom bindweefsel.be dit project steunt, in het bijzonder door het openen van de deuren van deze speciale uitgave van onze magazine.

Deze uitgave gaat exclusief over Marfan en aanverwante aandoening, maar onze andere exemplaar die binnen een week dit exemplaar opvolgt zal dan weer exclusief over de Ehlers-Danlos Syndromen gaan.

Voor iedereen wens ik ook alvast fijne feestdagen!



Charissa



bindweefsel.be is lid van of partners met :



↩ Jaaa, zalig dat je aan ons denkt bij je online shopping!

Koop bij al jouw favoriete webshops via onze pagina op

[www.trooper.be / bindweefsel](http://www.trooper.be/bindweefsel)



Voorwoord

Anne De Paepe—Voorzitter van het Directiecomité van het Genoomfonds 101 binnen de Koning Boudewijnstichting Hoogleraar Menselijke Genetica en Prorector van de Universiteit Gent Hoogleraar Menselijke Genetica en Prorector van de Universiteit Gent

Zeldzame (genetische) ziekten, zoals het syndroom van Marfan, zijn lange tijd een verwaarloosd domein geweest binnen de geneeskunde. Door hun zeldzaam karakter is er vaak onvoldoende kennis en interesse bij het medisch korps, waardoor vele patiënten een jarenlange zoektocht doormaken naar de juiste diagnose, opvolging en eventuele behandeling. Ook farmaceutische bedrijven hebben omwille van de kleine patiënten-aantallen meestal weinig interesse om te investeren in onderzoek dat tot betere behandelingen kan leiden.

De toegenomen aandacht voor zeldzame ziekten vanuit de scientific & medical community en recent ook vanuit nationale en Europese beleidsverantwoordelijken is in de eerste plaats te danken aan de patiëntenorganisaties zelf, die begrepen hebben dat ze hun lot (leur cause) in eigen handen moesten nemen. De sterke vooruitgang in wetenschappelijke kennis over en hernieuwde aandacht voor deze (zeldzame) ziekten is daarom in belangrijke mate mede tot stand gekomen dank zij initiatieven opgezet door patiënten en hun familieleden. Ze hebben zich enorm ingezet om de communicatie en kennis rond zeldzame ziekten te verbeteren en op grote (re) schaal fundraising initiatieven op te starten om de zo noodzakelijke financiële middelen ter ondersteuning van het onderzoek te verzamelen. In dit opzicht zijn de patiëntenorganisaties voor Marfan syndroom exemplarisch, met o.m. ABSM in België, en de Franse en Amerikaanse Marfanverenigingen die zich al jaren met grote inzet en efficiëntie inzetten om de betrokken wetenschappers en klinici te ondersteunen.

Patiënten met Marfan syndroom hebben een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire complicaties met vroegtijdig overlijden tot gevolg. Hoewel de levensverwachting in de voorbije jaren flink is verbeterd dank zij meer accurate en snellere di-



agnostische mogelijkheden alsook de mogelijkheid tot preventieve heelkunde van de aorta, bestaat vandaag geen afdoende medicatie om de ernstige complicaties te voorkomen, laat staan de ziekte te behandelen of te genezen. Veel vooruitgang is er geboekt in de diagnose en het aantonen van het verantwoordelijke genetisch defect - een mutatie in het gen dat codeert voor fibrilline 1 - een belangrijk structureel eiwit in het ondersteunend bindweefsel in o.m. de aortawand. Vandaag zijn heel wat fibrilline 1 mutaties gekend en is een molecu-

lair onderzoek in de diagnostische oppuntstelling van een vermoede diagnose van Marfan syndroom quasi standaard geworden. Maar de ontdekking van het verantwoordelijke gen en zijn defecten heeft geen verklaring gebracht voor de grote variabiliteit in de ernst van de klinische aantasting, waarbij patiënten, zelfs deze met éénzelfde fibrilline 1 mutatie - zowel binnen éénzelfde familie als tussen families onderling - zeer sterk kunnen verschillen in aard en ernst van klinische symptomen, complicaties en levensverwachting. Waarom heeft de ene patiënt een levensbedreigende aortaverwijding en de andere

slechts een milde prolaps van de hartklep? Waarom kampt de ene patiënt met ernstige oogproblemen en heeft de andere slechts milde bijziendheid? En waarom zijn de skelet afwijkingen zo variabel? Zijn bepaalde erfelijke en/of omgevingsfactoren beschermend en andere schadelijk?

De indrukwekkende evolutie die we nu meemaken in genetische technologie (o.m. whole genome sequencing) en bio-informatica biedt ongeziene perspectieven voor nieuwe onderzoeksstrategieën die kunnen leiden tot een antwoord op deze vragen.

Romain en Ludivine Alderweireldt, ouders van een zoon, Aurélien, met Marfan syndroom, hebben dit zeer goed begrepen. Gedreven door een uitzon-

derlijke motivatie en wilskracht om het wetenschappelijk onderzoek over Marfan syndroom '10 jaar' vooruit te doen gaan en aldus aan hun zoon - en met hem de ganse Marfan gemeenschap - een beter toekomstperspectief te kunnen bieden, hebben ze zich met een verbazingwekkende snelheid en efficiëntie ingewerkt in de wetenschappelijke, juridische en ethische aspecten van het wetenschappelijk onderzoek en hebben ze, met steun van de KBS - hun 'Fondation 101 Génomes' opgericht om de noodzakelijke financiële ondersteuning (fundraising) te realiseren.

Met het (pilot)project 101GM beogen ze een bio-informatisch platform ter beschikking te stellen dat zeer betrouwbare klinische en genomische gegevens van een cohorte van 101 Marfan patiënten met variabel klinisch beeld en ernst zal bevatten. Dit platform zal, op gemotiveerde wijze voor alle betrokken onderzoekers - wereldwijd - raadpleegbaar en bruikbaar zijn. Door het kruisen van de fenotypische en genomische databanken hopen ze genetische 'modifiers' te identificeren die bepalend zijn voor de klinische variabiliteit, mogelijks een 'protectief' of 'schadelijk' effect uitoefenen en dus zouden kunnen leiden naar nieuwe medicaties/ behandelingen die de ernstige complicaties kunnen voorkomen.

Het project is uitdagend en heel ambitieus en, zoals voor elk innovatief en origineel onderzoek, is de outcome niet voorspelbaar. Zeker is wel dat het tot nieuwe inzichten zal leiden die niet alleen voor het Marfan syndroom maar voor vele andere gene-

tische ziekten nuttig zijn.

Er zijn bovendien een aantal sterke troeven die de kans op slagen versterken: Voor de uitvoering van het project hebben Romain en Ludivine een multidisciplinair team van klinische en genetische top experts rond Marfan syndroom uit België en Parijs verenigd, samen met experts in de moleculaire biologie en de bio-informatica, en zullen ze ook kunnen beroep doen op waardevolle juridische en ethische expertise. De gekozen onderzoeksstrategie is uniek, bouwt voort op reeds interessante preliminaire resultaten, en maakt gebruik van de nieuwste en meest performante technieken voor analyse van het ganse genoom. Bovendien zal er heel zorgvuldig aandacht besteed worden aan de registratie van accurate klinische data, wat één van de moeilijkste en meest delicate aspecten is en dus vaak de zwakke schakel in dit soort onderzoeksinitiatieven. Tenslotte zal dit project via reeds bestaande links kunnen gealigneerd worden op belangrijke Europese initiatieven, zoals het European Reference Network, en onder aandacht komen van grote internationale consortia rond Marfan Syndroom en Aortic Aneurysms zoals het MAC consortium.

Het enthousiasme en begeestering van Romain en Ludivine maken van het project 101 G een ongezien en uniek voorbeeld van patientenparticipatie in wetenschappelijke onderzoek en een prachtig model en inspiratiebron voor zoveel andere zeldzame ziekten! Ze verdienen al onze steun, respect en appreciatie!

Het genoom temperen om het onderzoek met 10 jaar vooruit te helpen

Romain Alderweireldt

Het was een genoegen voor mijn vrouw en mij om in te gaan op de uitnodiging van Véronique Vrinds om mee te werken aan een speciale uitgave van het tijdschrift "Le Cœur & la Main", gewijd aan de "Projet 101 Génomes Marfan" (hierna P101GM) van de "Fondation 101 Génomes" (hierna F101G).

P101GM is het resultaat van de actie van ABSM en zou in zijn huidige vorm zeker niet bestaan zonder de steun van Léon, Rémi, Yvonne, Lauriane en Véronique. .

De cruciale rol van patiëntenorganisaties
Zoals veel ouders van kinderen met zeldzame ziek-

ten, wilden we iets doen na de diagnose van onze zoon. We wendden ons eerst tot ABSM, dat ons met open armen verwelkomde en ons de Belgische

en vervolgens Europese Marfan-gemeenschap liet ontdekken via VASCERN.

In deze context hebben we geleidelijk aan belangstelling getoond voor onderzoek naar het Marfan-syndroom. We hebben vastgesteld dat naast de ondersteuning van patiënten en hun families, patiëntenverenigingen een essentiële rol spelen bij het bevorderen van het onderzoek. Een communicatie- en financieringsrol zoals die van de Amerikaanse Marfan-organisatie (www.marfan.org) maar ook een directe ondersteunende rol voor onderzoek zoals die van de Association Française du syndrome de Marfan (www.assomarfans.fr).

De bijdrage van de Franse Vereniging aan de oprichting van de UMD-FBN1-gegevensbank was voor ons van bijzonder belang. UMD-FBN1 is een open databank die in 2003 werd gelanceerd en die onderzoekers wereldwijd in staat stelt om online (op www.umd.be/FBN1/) een inventaris te raadplegen van 3044 pathogene mutaties van het FBN1-gen dat codeert voor het Fibrilline-1-eiwit op chromosoom 15, geïdentificeerd als de oorzaak van het Marfan-syndroom.

Deze unieke database voorziet honderden wetenschappers over de hele wereld en wordt regelmatig geciteerd in de wetenschappelijke literatuur over het syndroom van Marfan. Het is een zeer belangrijk instrument dat al vele jaren in het onderzoek wordt gebruikt.

Naast de soms enigszins overeengekomen toespraken, leek UMD-FBN1 ons een van de concrete bewijzen van de cruciale rol van patiëntenverenigingen in de wetenschappelijke vooruitgang.

Door ons onderzoek voort te zetten met de waardevolle hulp van Dr. Guillaume Smits, hebben we vervolgens de beperkingen van UMD-FBN1 gemeten en snel een leemte - of een leegte zoals Cécile Chabot het noemt - vastgesteld die de wetenschappelijke gemeenschap zo snel mogelijk wilde kunnen opvullen: toegang tot het genoom.

De genoomrevolutie

Marfan syndroom specialisten hebben toegang nodig tot een enigszins "geüpgrade" versie van de UMD-FBN1 database die niet alleen informatie bevat over pathogene mutaties die zijn waargenomen op het enige FBN1 gen dat is aangetast door chromosoom 15, maar ook informatie over alle genen op

alle 23 paren van chromosomen die deel uitmaken van het genoom van patiënten met Marfan-syndroom.

Dit betekent dat de database voor elke patiënt zou toenemen van een gemuteerde pathogene "letter" naar..... 3 miljard letters die het DNA van een volledig genoom vertegenwoordigen!

Hoewel deze 3.000.000.000.000 % toename van de hoeveelheid informatie in de databank tot 2014 ondenkbaar was, is dit vandaag mogelijk, dankzij de technologische en bio-informatica vooruitgang die het nu mogelijk maakt om genoominformatie te verkrijgen tegen een sequencingkost van ongeveer 1.000 euro en een datavolume van ongeveer 300 gigabytes.

Om de metafoor over de observatie van sterrenstelsels gemaakt door Dr. Guillaume Smits in het interview dat u hieronder leest nogmaals aan te halen : met de technologische en bio-informatica evolutie van de afgelopen jaren, zijn wetenschappers als het ware overgestapt van de waarnemings-telescoop van Galileo naar de Hubble telescoop! Dit heeft de overgang mogelijk gemaakt van de genetica - de individuele studie van genen - naar de genomica - de studie van alle genen en hun interacties.

Het is deze evolutie die professor Paul Coucke beschrijft als een "technologische revolutie".

En het zijn de voordelen van deze "genoomrevolutie" die we ter beschikking willen stellen aan wetenschappers die het Marfan-syndroom bestuderen om hen in staat te stellen de ziekte beter te begrijpen. Zodat uiteindelijk zorgverleners patiënten dan "beter kunnen informeren en behandelen" zoals professor Julie De Backer uitlegt.

Het genoom begrijpen/doorgronden

De woord genoom voedt vele fantasieën die zich opstapelen met de fantasieën die verband houden met het algoritme dat noodzakelijkerwijs intervieneert om de buitengewone hoeveelheid aan gegevens die het genoom vertegenwoordigt te verwerken.

Hoewel sommige angsten volkomen legitiem zijn, is het belangrijk om vooroordelen te ontwarren met feiten. En P101GM maakt deel uit van deze poging

om het genoom te "temmen (begrijpen/ doorgronden?)".

Zoals Dr. Michel Verboogen opmerkt, zijn er nu wereldwijd verschillende initiatieven in deze richting in opkomst. Ze zijn te vinden in IJsland, Finland, Frankrijk, Estland, Canada, China, Dubai, Groot-Brittannië en de Verenigde Staten. Een van de meest ambitieuze initiatieven is het Britse "100.000 Genomes Project", dat staatsbudgetten mobiliseert om veel zeldzame ziekten - waaronder het Marfan-syndroom - te ondersteunen om het genoom te gebruiken voor diagnose en onderzoek.

Hoewel het Britse project als inspiratiebron diende voor de oprichting van de 101 Genomes Foundation, verschilt het van het project in die zin dat het zich in dit stadium richt op onderzoek dat uitsluitend betrekking heeft op het Marfan-syndroom (P101GM) en uitsluitend is gebaseerd op private financiering.

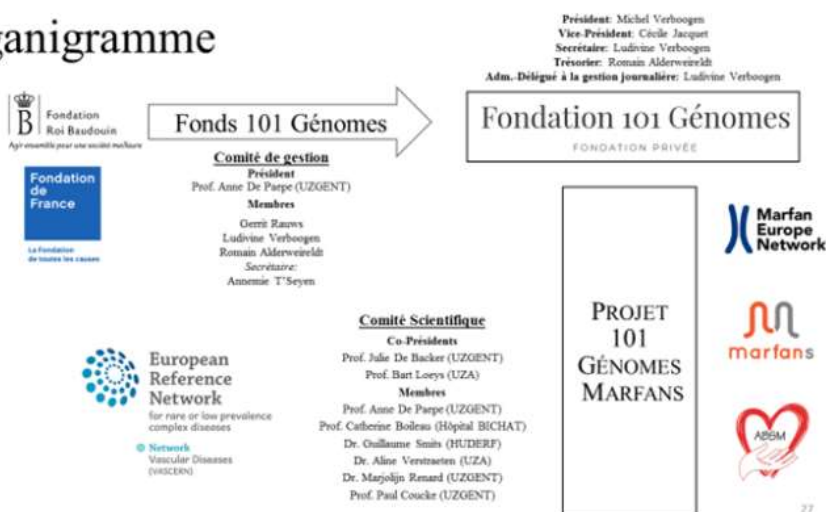
In België heeft het Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE) begin 2018 een rapport gepubliceerd waarin wordt gepleit voor de oprichting van een proefproject om de technologie, de kosten en de implicaties ervan beter te begrijpen alvorens het voorbeeld te volgen van landen die vooruitgang boeken in de studie van het genoom. In dit stadium begrijpen we dat de KCE voorstelt om een tussen-

liggende technologie te behouden en dat middelen beschikbaar worden gesteld als een prioriteit voor de oncologie in de zorgfase en om deel te nemen aan de diagnose van zeldzame ziekten in het algemeen. Het aspect van de deelname aan de vooruitgang van het onderzoek wordt volgens onze huidige inzichten in dit stadium nog niet volledig in aanmerking genomen.

Desalniettemin wordt er in België intensief nagedacht over het genoom en de minister van Volksgezondheid heeft de Koning Boudewijnstichting gevraagd om de mening van de burgers over het genoom te peilen. In deze context verwelkomde de Koning Boudewijnstichting ons initiatief, zoals uitgelegd door mevrouw Patricia Lanssiers en de heer Gerrit Rauws.

Het is op basis van hun kennis van het genoom in België dat de Koning Boudewijnstichting ons voorstelde om onze actie zo te structureren dat deze kan worden gerepliceerd voor andere zeldzame ziekten. Dit hebben we gedaan door de oprichting van het de twee fondsen, - Fonds 101 Génomes en Fondation 101 Génomes -, die het mogelijk maken om genoomprojecten op te zetten voor andere zeldzame ziekten op basis van de ervaring die we met P101GM hebben opgedaan, zoals Professor Anne De Paepe uitlegt.

Organigramme



Allemaal betrokken (Het gaat iedereen aan) een aan) ? "».

In het kader van de opdracht die de minister van Volksgezondheid de Koning Boudewijnstichting heeft toevertrouwd, heeft de stichting onlangs een zeer interessante brochure gepubliceerd met de titel "Mijn DNA, allemaal betrokken (Het gaat ieder-

Zoals de titel al aangeeft, behandelt deze brochure de kwestie van de individuele verantwoordelijkheid voor het genoom en het burgerschap op een menselijke schaal die daaruit voortvloeit. Deze vraag, die ook door Meester Bruno Fonteyn aan de orde is

gesteld, is bijzonder interessant.

Inderdaad, elk individu wiens genoom is gesequenced helpt mee aan een beter begrip van het menselijk genoom en hoe zijn genen met elkaar interageren.

Dit roept vragen op over ieders verantwoordelijkheid om deel te nemen aan een beter begrip van de mensheid om niet alleen door henzelf, maar mogelijk ook door anderen genezen te worden.

Een voorbeeld hiervan is het verhaal van Stephen Lyon Crohn, die als drager van een CCR5 genmutatie genetisch immuun was voor de meeste vormen van het aids-virus. De toevallige ontdekking van deze mutatie en de effecten ervan hebben geleid tot de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.

De genomerevolutie maakt het nu mogelijk om de mogelijkheden te vergroten om "superheldengenen" te ontdekken en uit te breiden naar het gebied van zeldzame ziekten, zoals Peter O'Donnell en Alisa Herero uitleggen. Met andere woorden, om modificerende genen te ontdekken waarvan de werking het pathogene effect van een gemuteerd gen bij de oorsprong (het ontstaan?) van een genetische ziekte tegenwerkt (of a contrario versterkt).

In deze context is deelname aan het genomavontuur een beetje zoals bloed geven: het kan het leven van iemand anders redden en het kan ook het onze redden.

De combinatie van genomgegevens / fenotypische gegevens

Er blijft één essentieel punt: de studie van de 3 miljard basissen (letters) die samen de genomgegevens vormen, is praktisch nutteloos vanuit het perspectief waarin we geïnteresseerd zijn.

Om echt bruikbaar en wetenschappelijk gecorreleerd te zijn, moeten genomgegevens worden gekoppeld aan gegevens die de waarneembare biologische kenmerken van de persoon bij wie het genoom wordt verzameld zo nauwkeurig, objectief en volledig mogelijk beschrijven: dit zijn fenotypische gegevens.

Concreet betekent dit, in het geval van P101GM, dat de onderzoekers alleen door de combinatie van "genomgegevens / fenotypische gegevens" kun-

nen proberen te achterhalen waar elk gen en/of mutatie precies mee overeenkomt en hoe ze op elkaar inwerken. Ze hopen zo de grote variabiliteit van het spectrum van stoornissen in de context van het Marfan-syndroom te begrijpen - zelfs van een identieke mutatie - die op dit moment niet te verklaren zijn, zoals met name de onderzoeker Aline Verstraeten heeft opgemerkt.

Deze kennis zal het mogelijk maken de patiënten beter te volgen en te behandelen, zoals professor Catherine Boileau heeft uitgelegd, en zal het mogelijk maken in te spelen op een bezorgdheid van de familie van de patiënten, zoals aangetoond door de voorzitter van ABSM, mevrouw Véronique Vrinds.

Veiligheid en anonimisering van persoonlijke gegevens

De 3 miljard letters die samen de genomgegevens vormen, zijn onbegrijpelijk voor elk mens zonder een geschikte interface. Bovendien zijn deze gegevens bijna identiek - bijna 99% - voor alle individuen die deel uitmaken van de mensheid. Het is dan ook moeilijk te geloven dat deze gegevens die door iedereen worden gedeeld, persoonlijke gegevens in de strikte zin van het woord zijn. Het lijkt echter geen twijfel dat de rest, verdrongen in een zee van letters, zo uniek is voor ons dat het gewoonweg uniek is voor elk mens. De toegang tot dit restant - en tot het geheel waarvan het geïsoleerd kan worden - moet daarom anoniem en veilig worden gemaakt.

Fenotypische gegevens zijn ook moeilijk te verwerken omdat het gaat om persoonlijke gegevens die in feite overeenkomen met het volledige medisch dossier van individuen. Deze fenotypische gegevens moeten dus met dezelfde zorg worden behandeld als het medisch dossier van een persoon dat ter beschikking van de onderzoekers wordt gesteld.

Daarbij moet erop worden toegezien dat de koppeling met de genomgegevens wordt beschermd.

We hebben ons omringd door een team van advocaten die gespecialiseerd zijn in de bescherming van persoonsgegevens om een juridisch kader op te zetten dat de veilige verwerking van patiëntengegevens garandeert met volledige inachtneming van de geldende wetgeving. Hieronder vindt u de toespraken van verschillende leden van ons team zoals: Michael Lognoul, Assistent aan de Universi-

teit van Namen (CRIDS); Bruno Fonteyn, advocaat aan de balie van Brussel, gespecialiseerd in life sciences en Cécile Chabot, advocaat belast met de omzetting van de "General Data Protection Regulation" (GDPR) in bedrijven.

Wat we doen en wat we niet doen

Om de kwestie van veilige toegang tot de genomics/phenotypische kruisverwijzingen database die P101GM wil opzetten te begrijpen, is het essentieel om een duidelijk inzicht te hebben in wat we doen en wat we niet doen.

In het kader van de P101GM heeft de 101 Genomes Foundation zichzelf de missie van financiering opgelegd:

1. Volledige genoomsequentiebepaling van 101 patiënten met het Marfan-syndroom aan de hand van de gouden standaard van de markt (momenteel Illumina technologie in 60 dekens (WGS 60x));
2. De opslag van deze informatie in drie formaten (FastQ, BAM en VCF) gedurende 10 jaar;
3. De implementatie van een bio-informaticaplatform om genoomgegevens te vergelijken met overeenkomstige fenotypische gegevens;
4. De integratie van de fenotypische gegevens van 101 patiënten op het platform;
5. Beheer van de toegang tot het platform en eventuele koppelingen met andere platformen

In dezelfde geest als UMD-FBN1 financiert de Stichting niet het werk van een bepaald team van onderzoekers, maar stelt ze alle teams van onderzoekers over de hele wereld in staat om hun onderzoekskosten aanzienlijk te verminderen en hun eigen Marfan-syndroomonderzoeken sneller uit te voeren.

Simpel gezegd zal het wetenschappelijk onderzoek worden uitgevoerd stroomafwaarts van het bio-informaticaplatform dat onder P101GM is opgezet. En het is al een "hel van een boost!" aan onderzoek, zoals uitgelegd door Lauriane Janssens, onderzoeker en voorzitter van het Europese Marfan Netwerk.

Toegang

De verschillende toegangsniveaus worden beheerd door een specifiek toegangscomité.

Op basis van het GnomAD-model zal het mogelijk zijn om open access onderzoek uit te voeren naar ruwe genoomgegevens in ruw formaat zonder enige link naar fenotypische gegevens.

Alle onderzoekscentra die het Marfan-syndroom bestuderen, zullen op gemotiveerd verzoek toegang krijgen tot kruisverwijzingen gegevens.

Alle verzoeken om opnieuw contact op te nemen met de leden van het cohort zullen worden ingediend via het Toegangscomité.

Om de farmaceutische industrie aan te moedigen om te investeren in de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor mensen met het Marfan-syndroom, zal ook een vorm van veilige toegang onder licentie worden ingevoerd die zal bijdragen tot de financiering van de ontwikkeling van het instrument.

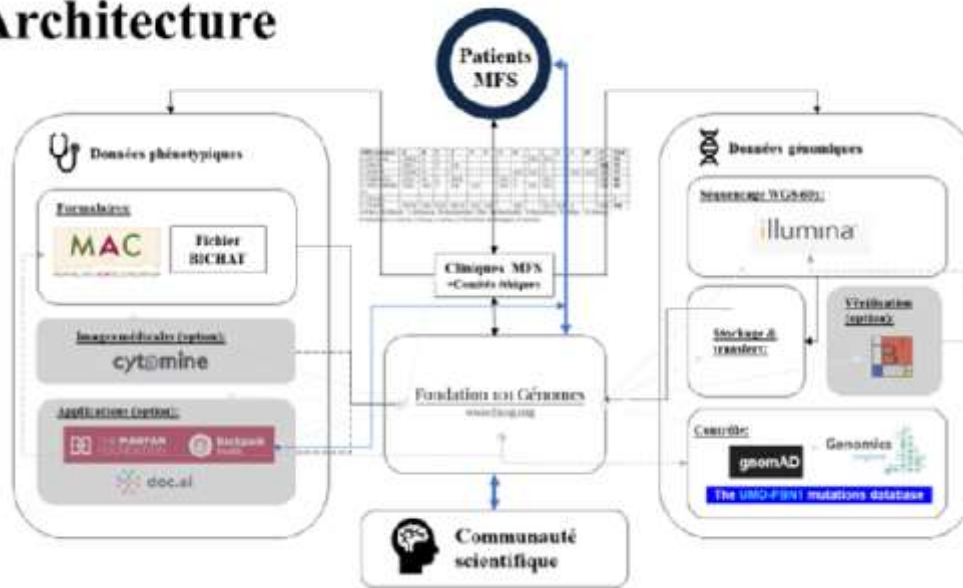
Parallel onderzoek

De onderzoeken met betrekking tot de implementatie van P101GM hebben al enkele interessante elementen aan het licht gebracht waaraan het team van Dr. Guillaume Smits van het Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels ((IB)²) werkt en die we graag willen zien.

Vragen in verband met de harmonisatie en objectivering van fenotypische gegevens om de database te voeden, hebben ons ertoe aangezet om contact op te nemen met Gregoire Vincke van het bedrijf Cytomine om de mogelijkheden te onderzoeken die het algoritme zou kunnen bieden voor het meten van aortametingen van patiënten en hun evolutie..

We hebben ontdekt dat de meest gebruikte genetische techniek die momenteel in België wordt gebruikt, niet in alle gevallen de diagnose Marfan toelaat en dat het gebruik van Whole Genome Sequencing (WGS) het mogelijk maakt een einde te maken aan de diagnostische odyssee van patiënten met dit probleem. Onze eigen ervaring en de ontmoeting met verschillende families leiden ons ertoe te geloven dat het gebruik van WGS-technologie de diagnostische odyssee in aanvulling op het voeden van onderzoeksprogramma's aanzienlijk kan verkorten. In dit perspectief hopen we de P101GM

Architecture



te kunnen voltooien en aan de bevoegde autoriteiten ter beschikking te kunnen stellen wat we hebben geleerd om hun ideeën over het gebruik van het genoom te voeden.

De tijd is gekomen...

Toen we het genoom en de behoeften van onderzoekers ontdekten, vroegen we ons af waarom het model dat we proberen te implementeren met P101GM nog niet bestond. Wanneer we de P101GM presenteren, komt deze vraag bijna systematisch aan de orde. En daar hebben we op dit moment nog steeds geen bevredigend antwoord op.

Een van de weinige antwoorden die we hebben gekregen, werd gegeven door een van de (vele) artsen die ons jongetje volgde toen hij uitlegde dat de obstakels zo talrijk waren dat de enige echte vooruitgang werd geboekt door patiëntenverenigingen.

Ons lot en dat van onze kinderen ligt in onze handen. Als we niet voor hen vechten en de artsen helpen die hen proberen te behandelen, zal niemand dat doen.

Dat is wat professor Guillaume Jondeau, vinden wij, heel goed weergegeven heeft door het te hebben over het omzetten "van een drama in een schepende kracht". En dit is ook wat mevrouw Stéphanie Delaunay, voorzitter van de Franse vereniging Marfans, heel goed lijkt te hebben begrepen door uit te leggen dat P101GM "een verenigend project voor Marfan patiëntenverenigingen" is.

In zijn commentaar op het artikel van Dessie en Laurens bevestigt professor Bart Loeys dat hij graag van start wil gaan om de volgende reden: **"De genetica heeft de laatste jaren een ware technologische revolutie doorgemaakt en de tijd is nu rijp om die technologie te gebruiken om genetische verklaringen voor klinische variatie tussen Marfan patiënten te ontdekken"**.

Het doel van F101G via P101GM is om onderzoekers als professor Bart Loeys te helpen hun werk 10 jaar vooruit te helpen door het genoom te temmen (doorgronden/begrijpen) en ten dienste te stellen van patiënten met zeldzame ziekten.

"De toekomst blijft onzeker en spannend", besluit Sams moeder Dessie.

- Mevrouw Véronique Vrinds, voorzitter van de vereniging, Belgisch Marfan-syndroom
- Zie het interview hieronder.
- De "letters" in kwestie zijn de beroemde nucleïnebasen A (Adenine), C (Cytosine), G (Guanine) en T (Thymine) waarmee het genoom is geschreven.
- Zie het interview hieronder.
- Zie het interview hieronder.
- Zie het interview hieronder.
- Een van de mensen achter dit project was de voormalige Britse premier David Cameron, wiens kleine jongen, Ivan, leed aan een zeldzame ziekte.
- KCE, " Het gebruik van whole genome sequencing in de klinische praktijk: uitdagingen en organisatorische overwegingen voor België " disponible sur le site du KCE à l'adresse <https://kce.fgov.be/en/the-use-of-whole-genome-sequencing-in-clinical-practice-challenges-and-organisational-considerations>
- Dit is geen volledige DNA-sequencing (Whole Genome Sequencing) maar een sequencing beperkt tot RNA (Whole Exome Sequencing). Het is zeker een interessante bron, maar helaas komt het niet overeen met de huidige gouden standaard.
- Dat wil zeggen, om te helpen bij het identificeren van de meest geschikte therapie om patiënten te behandelen.
- Zie het interview hieronder.
- Zie het interview hieronder.
- Zie het interview hieronder.
- Beschikbaar op: <https://www.kbs-frb.be/fr/Activities/Publications/2018/20180704PP>
- Zie het interview hieronder.
- Het verhaal van Stephen Lyon Crohn zal worden gelezen in "The Lancet": <https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140->

- 6736(13)62279-5/fulltext.
17. Zoals de "maraviroc".
 18. Zie artikel hieronder.
 19. We zullen met belangstelling de conclusies van het "Resilience Project" raadplegen, waarin 13 ogenschijnlijk gezonde volwassen personen werden geïdentificeerd die drager zijn van pathogene mutaties die bij hen ernstige zeldzame ziekten zouden moeten hebben veroorzaakt die zich normaal gesproken vanaf de kindertijd ontwikkelen (CHEN R. et al, "Analyse van 589.306 genomen geïdentificeerd individuen veerkrachtig tegen ernstige Mendeliaanse kinderziekten", *Natuur Biotechnologie*, 34, 531-538 (2016) doi:10.1038/nbt.3514, Ontvangen 29 juli 2015 Aanvaard op 12 februari 2016 Online gepubliceerd op 11 april 2016. Beschikbaar op: <https://www.nature.com/nbt/journal/v34/n5/pdf/nbt.3514.pdf>)
 20. Genoominformatie zonder fenotype kan echter ook nuttig zijn op andere gebieden zoals het bestuderen van bijvoorbeeld mutatiefrequenties in de populatie (controledatabank), migratiegeschiedenis, evolutieanalyse, enz
 21. Zie het interview hieronder.
 22. Zie het interview hieronder.
 23. Zie het interview hieronder.
 24. Zie het interview hieronder.
 25. Dit is de waarneming die in Zwitserland is gedaan door de Stiftung für Menschen mit seltenen Krankheiten | Foundation for People with Rare Diseases in Zurich, die nu systematisch gebruik maakt van WGS sequencing om zo snel mogelijk een betrouwbare diagnose te stellen. En de complexiteit van het institutionele systeem van ons land zou volgens deze beoefenaar niet helpen.
 26. Zie het interview hieronder.
 27. Zie het interview hieronder.
 28. Zie het interview hieronder.
 29. Zie het interview hieronder.
 30. Zie het interview hieronder.

101 Genomen op één pagina

De 101 Genomes Foundation (F101G) heeft als doel het onderzoek met 10 jaar te versnellen door het opzetten van een innovatieve database waarmee onderzoekers zich meester kunnen maken van het genoom om zeldzame ziekten beter te begrijpen en te behandelen.

De creatieve innovatie van de revolutie in genomics en bio-informatica maakt deze doelstelling vandaag de dag mogelijk.

Volgens professor Anne De Paepe, Prorector van de Universiteit Gent, is dit « een ongezien en uniek voorbeeld van patiëntenparticipatie in wetenschappelijke onderzoek ».

Concreet betekent dit dat F101G een bio-informaticatool zal ontwikkelen met volledige genomische (Whole Genome Sequencing) en cross-fenotypische gegevens van patiënten met zeldzame ziekten.

- Dit instrument zal vrij toegankelijk zijn voor de wetenschappelijke gemeenschap via een beveiligde interface om hen te helpen de oorzaken van zeldzame ziekten en de variabiliteit van de effecten die zij veroorzaken beter te begrijpen.
- Het instrument is dus bedoeld om mogelijke modificatiegenen te identificeren die bescherming bieden tegen negatieve effecten veroorzaakt door zeldzame ziekten.
- Een dergelijke ontdekking zou kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe behandelingen die deze beschermende effecten reproduceren.

Het 101 Genomes Marfan Project (P101GM) is het pilotproject van het F101G. Dit project richt zich op het syndroom van Marfan. Het is gebaseerd op een startcohort van 101 patiënten, dat later uit te breiden is.

Het Wetenschappelijk Comité van P101GM is samengesteld uit vooraanstaande wetenschappers die wereldleiders zijn op het gebied van het Marfan syndroom, genomics en algoritmen. Deze commissie bestaat uit de professoren Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau en Anne De Paepe.

P101GM wordt ondersteund door het Europese netwerk VASCERN en door verschillende Europese patiëntenverenigingen van Marfan. De Stichting ontving de Edelweiss-prijs 2018 uitgereikt door RaDiOrg, de Belgische Alliantie voor Zeldzame Ziekten.

Het Fonds dat de activiteiten van F101G financiert, is ondergebracht bij de Koning Boudewijnstichting.

Ludivine en Romain Alderweireldt-Verboogen, beide jurist van opleiding, hebben de 101 Genomes Foundation opgericht om kinderen te helpen die, net als hun kleine jongen Aurélien, een zeldzame ziekte hebben.

Interviews

De onderstaande interviews werden op 8 juni 2018 in Brussel gehouden ter gelegenheid van de tweede vergadering van het Wetenschappelijk Comité van het project 101 Genomes Marfan. Ze werden afgenomen en gerealiseerd door Maxime Kouvaras op basis van vragen van Guillemette Pardoux. Ze werden vervolgens getranscribeerd (en indien nodig vertaald) door het team van blindweefsel.be en F101.org

PROFESSOR BART LOEYS: "GENSEQUENCING ZAL HET ONDERZOEK BEVORDEREN EN EEN BELANGRIJKE BIJDRAGE LEVEREN AAN DE PATIËNTENZORG".

1. Kunt u zich voorstellen?

Ik ben Bart Loeyts. Ik ben klinisch geneticus bij het Centrum voor Medische Genetica van de Universiteit van Antwerpen.

Ik doe al jaren onderzoek op het gebied van het Marfan-syndroom en aanverwante ziekten.

2. Kun je uitleggen wat het 101 Marfan Genome Project is?

Het syndroom van Marfan is al lang bekend. In de jaren negentig ontdekten onderzoekers dat het gen dat ten grondslag ligt aan dit syndroom het gen is dat het Fibrilline 1 eiwit codeert. In de jaren negentig ontdekten onderzoekers dat het gen dat ten grondslag ligt aan dit syndroom het gen is dat codeert voor het Fibrilline 1 eiwit. En ik geloof dat een betere studie en een betere genetische categorisering van deze patiënten ons in staat zullen stellen om deze vraag beter te beantwoorden.

3. Waarom stemde u ermee in deel te nemen aan het Wetenschappelijk Comité van Project 101 Génomes Marfan?

Toen Romain Alderweireldt contact met mij opnam, was ik onmiddellijk bereid om aan dit project deel te nemen omdat ik het belangrijk vind dat we allemaal als internationale gemeenschap samenwerken en patiënten erbij betrekken. Het geeft ons een flinke impuls om alle energie te zien die Romain en de leden van de 101G Foundation in dit project hebben gestoken. En natuurlijk is er ook de wens om als onderzoeker een bijdrage te leveren aan het wetenschappelijke deel van dit project.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project?



Ik hoop dat het belangrijkste resultaat van dit project de identificatie van een modifierend gen zal zijn. Modifierende genen moeten ons in staat stellen beter te voorspellen welke Marfan-patiënten het risico lopen om bepaalde complicaties van de ziekte te ontwikkelen. Als we bijvoorbeeld de modifiers kunnen identificeren die bepalen welke patiënt al dan niet een aorta-aneurysma zal ontwikkelen, zal dit ons op lange termijn toelaten om een betere zorg voor deze patiënten te ontwikkelen.

5.. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Ik denk dat de sleutel tot dit project de samenwerking van verschillende internationale en nationale groepen is, maar ook dat we alle bestaande technologieën samenbrengen. We hebben nu de mogelijkheid om het hele genoom te sequencen, wat enkele jaren geleden nog niet mogelijk was. Genomic sequencing zal het onderzoek bevorderen en een belangrijke bijdrage leveren aan de patiëntenzorg. Ik denk dat als we dit project voor het Marfan-syndroom kunnen uitvoeren, het ook als model kan dienen voor toekomstig onderzoek naar andere zeldzame ziekten.

Het is een illusie te denken dat we erin zullen slagen om de P101GM zonder uw hulp uit te voeren.

Wij hebben uw hulp nodig.

Als u de mutatie **c.2645 C>T (p.Ala882Val)** op **exon 21** of de mutatie **c.7754 T>C (p.Ile2585Thr)** op **exon 62 op FBN1** draagt, bent u mogelijk een ideale kandidaat om toe te treden tot het onderzoek cohort volgens de criteria die in dit stadium door het Wetenschappelijk Comité P101GM worden overwogen.

Als je een andere mutatie hebt, zou je je kunnen aansluiten bij **de controlegroep** die zal moeten worden ingesteld als onderzoekers interessante elementen in de onderzoeksgroep willen identificeren.

Om ons te helpen donaties te verzamelen om P101GM te financieren. **Alle suggesties en initiatieven zijn welkom.**

Na 9 maanden van activiteit zijn we erin geslaagd om 335.000 euro op te halen. We hebben slechts 165.000 euro te weinig geld om aan de slag te gaan.

101 Genoomfonds

Gevestigd in de **Koning Boudewijnstichting**
voor België, Nederland en Luxemburg

IBAN: BE10 0000 0000 0404

BIC: BPOTBEB1

Gestructureerde communicatie:
*****017/1730/00036*****

De **Fondation de France** voor Frankrijk:

IBAN:

FR76 3005 6005 0205 0200 0363 678

BIC: CCFRFRPPP

Communicatie :

00459/ TGE-Fonds 101 Genomes

101 Stichting Genomes - particuliere stichting
Bedrijfsnummer: BE0684609172

GSM : +32(0)476.87.18.63

Internet : www.f101g.org

Email : info@f101g.org

Twitter : [@F101Genomes](https://twitter.com/F101Genomes)

Mevrouw Aline Verstraeten: "Individueen met dezelfde mutatie kunnen een breed spectrum aan fenotypen hebben en het is belangrijk om te weten welke patiënten beter te volgen".

Aline Verstraeten PhD : Cardiogenetica, Centrum voor Medische Genetica, Universiteit Antwerpen en Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Antwerpen, België



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Aline Verstraeten. Ik ben postdoctoraal onderzoeker aan de Universiteit Antwerpen. Eerst promoveerde ik op de ziekte van Parkinson, daarna ging ik op onderzoek naar aorta pathologieën. Mijn focus ligt op het zoeken naar nieuwe genen voor het syndroom van thoracale aorta-ortale aorta-aneurysma en op het zoeken naar modifier genen voor syndroomvormen van aneurys-

ma's zoals het syndroom van Marfan. Ik ben laboratoriumwetenschapper ("Wet-lab") en geen clinicus.

2. Kunt u uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

Het project bestaat uit het vinden van genetische factoren die kunnen verklaren waarom sommige mensen zeer ernstig en andere licht getroffen zijn, wat erg belangrijk is voor patiënten omdat individuen met dezelfde mutatie een breed spectrum aan fenotypen kunnen hebben en het belangrijk is om te weten welke patiënten zorgvuldiger te volgen omdat ze meer kans maken op een dodelijke dissectie dan anderen.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om deel uit te maken van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Marfan Genomes Project?

Ik denk dat het heel belangrijk is dat veel mensen samenkomen om onderzoek naar het Marfan-syndroom te bevorderen. In België werken verschillende mensen aan het Marfan-syndroom, maar ook in Nederland, Frankrijk en elders. Ik denk dat een dergelijke samenwerking, waarbij patiënten en onderzoekers betrokken zijn, het onderzoek alleen maar kan bevorderen. Ik denk ook dat het belangrijk is dat er verschillende niveaus van wetenschappers bij betrokken zijn, zoals laboratoriumonderzoekers en klinici, en dat verschillende soorten kennis worden gegroepeerd.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project?

Ik hoop dat we de genetische modifiers kunnen vinden die we zoeken. Als we dat doen, zullen we de mechanismen die ten grondslag liggen aan de ziekte beter begrijpen en ons nieuwe aanknopingspunten geven die we specifiek kunnen richten op het vinden van nieuwe therapieën. Als er een genetische factor wordt gevonden die verklaart waarom sommige mensen slechts licht getroffen zijn, kan deze factor specifiek worden gestimuleerd bij patiënten die ernstig getroffen zijn en proberen hun fenotype te verbeteren of zelfs het risico van fatale aortadissectie te beperken.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Voor Marfan-patiënten is dit, zoals ik al zei, belangrijk voor hun vitale prognose. En meer in het algemeen is het waar dat het in de context van zeldzame ziekten belangrijk is om alle kennis en alle patiënten in één grote groep samen te brengen, want als de ziekte zeldzaam is, is het moeilijk om interessante aanwijzingen te vinden. Ik ben er dan ook van overtuigd dat dit soort projecten als voorbeeld kan dienen voor andere zeldzame ziekten en dat andere onderzoekers kunnen leren van de aanpak die hier wordt gevolgd en van de manier waarop verschillende mensen uit verschillende disciplines aan dit project meewerken.

Dr. Guillaume Smits: "Van de drie miljard letters die worden vertegenwoordigd door het DNA van een genoom, wordt slechts een klein deel begrepen".

Dr. Guillaume Smits M.D. PhD: Afdeling Genetica, Koningin Fabiola Kinderziekenhuis, ULB Centrum voor Menselijke Genetica, Université Libre de Bruxelles, Brussel, België; Afdeling Genetica, Erasmusziekenhuis, ULB Centrum voor Menselijke Genetica, Université Libre de Bruxelles, Brussel, België; (IB)² Interuniversitair Instituut voor Bioinformatica in Brussel, Université Libre de Bruxelles, Brussel, België.

1. Kunt u zich voorstellen?

Ik ben Dr. Guillaume Smits, een geneticus, met een lange achtergrond in laboratorium en onderzoek. Het meest recentelijk heb ik acht jaar gewerkt in het Koningin Fabiola Kinderziekenhuis als kindergenicus, waar ik de gelegenheid had om de heer



en mevrouw Alderweireldt-Verboogen te ontmoeten die de 101 Genomes Foundation heeft opgericht.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

P101GM ging uit van het idee dat - ook al is het vandaag de dag gemakkelijk om de ziekte van Marfan te diagnosticeren omdat we het gen heel goed kennen en klinische symptomen helpen om patiënten te identificeren - het anderzijds moeilijk te begrijpen is waarom sommige patiënten een presentatie hebben die ernstiger kan zijn dan andere.

Het ideaal zou zijn om de behandeling van bepaalde patiënten te kunnen personaliseren en nieuwe hoop voor geneesmiddelen te vinden.

Vandaag de dag is het genoom een ongelooflijk krachtig hulpmiddel voor het vinden van ontbrekende informatie en in de hoop op een heel eenvoudige manier nieuwe kennis te creëren: gewoon het genoom van de patiënt in volgorde van binnenkomst. Maar we hebben veel patiënten nodig.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om lid te zijn van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Ik denk dat het duidelijk was: nadat ik de heer en mevrouw Alderweireldt-Verboogen als doctor in de genetica voor hen had ontmoet, moest ik hun vragen beantwoorden. Wat er heel natuurlijk gebeurde was dat ik, vanwege de nieuwsgierigheid van de ouders, tijd met hen begon door te brengen om hen de middelen te geven om de ziekte te begrijpen, om de genetica te begrijpen, om te begrijpen wat een zeldzame ziekte was.

En ze gingen verder, ze gingen verder in het begrijpen en ze gingen door naar een zeer indrukwekkende wetenschappelijke lezing. Nu heeft de heer Alderweireldt een kennis die hem in staat stelt om wetenschappelijke tijdschriftartikelen te schrijven, om bijna alles te begrijpen wat onderzoekers en artsen doen.

Nadat de heer en mevrouw Alderweireldt-Verboogen betrokken raakten bij F101G was het duidelijk om hen te volgen in hun project dat hopelijk een lange weg zal gaan en in staat zal zijn om de

boodschap van het belang van kennis van het genoom, het belang van het genoom voor patiënten met zeldzame ziekten en het belang van het genoom om hoop te brengen op gepersonaliseerde therapieën.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project?

Als wetenschapper of arts heeft het hele genoom vandaag de dag het voordeel dat het één enkel instrument biedt voor zowel klinische diagnose als een bijna oneindige onderzoekscapaciteit. Van de drie miljard letters die het DNA van een genoom vertegenwoordigt, wordt slechts een klein deel begrepen. Het is alsof je steeds krachtigere telescopen hebt: je krijgt een ongelofelijke hoeveelheid gegevens die wetenschappers en klinici dan kunnen relateren door gegevens over de symptomen van patiënten te verzamelen, waardoor er een sterk verband kan worden gelegd tussen genoomvariaten, ziektebiologie en fenotypen van patiënten. Als je eenmaal het genoom van de patiënt hebt, is het al jaren en jaren aanwezig en kun je onderzoek doen en opnieuw doen in hun drie miljard bases.

Het voordeel van het P101GM project is dat een eenvoudige sequentiebepaling van een genoom van hoge kwaliteit jarenlang onderzoek in vele richtingen mogelijk maakt; het onderzoeksmateriaal zal beschikbaar en stabiel zijn en zowel wetenschappers als klinici zullen het kunnen gebruiken. Deze eenvoud is de kracht van het F101G project: om te proberen geld te krijgen voor sequentie genomen en ze op een gecontroleerde manier beschikbaar te maken voor wetenschappers of klinici die ze nodig hebben om de kennis over de ziekte van Marfan te vergroten of misschien uit te breiden naar andere zeldzame soorten ziekten die ook kunnen profiteren van genoomkennis.

Al het ongelooflijke werk van de heer en mevrouw Alderweireldt-Verboogen is er al in geslaagd om een zeer mooi consortium van Belgische en Franse wetenschappers rond de tafel te krijgen. Zij zijn bezig om het uit te breiden naar Nederland, Engeland en heel Europa. Wat de genomen betreft, geeft het ook kennis en zichtbaarheid aan het grote publiek. De F101G benadrukt de eenvoud van het genoom en de ongelooflijke bron die het vertegenwoordigt voor toekomstig onderzoek.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk

maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

De P101GM is het pilootproject van de F101G dat voor het eerst alle logistieke, juridische, politieke, financiële en andere problemen onder ogen moet zien om alle verschillende noodzakelijke krachten (wetenschappelijke en andere) rond de tafel te

brengen. Dit alles kan worden geleerd door middel van dit proefproject. Dus F101G zal hebben verworven een kennis die het mogelijk zal maken om te helpen andere projecten veel sneller dat zou zich richten op andere ziekten die ofwel zeldzaam of zelfs een beetje meer gebruikelijk, maar dat zou ook vereisen het genoom van patiënten sequencing.

Professor Paul Coucke: "Dit is een technologische revolutie en de sequencingkosten zijn aanzienlijk verminderd, waardoor toegang tot genoomgegevens mogelijk wordt".

Professor Paul Coucke PhD : Centrum voor Medische Genetica, Universiteit Gent en Universitair Ziekenhuis Gent,

1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Paul Coucke. Ik ben hoogleraar aan de Universiteit Gent van het departement Medische Genetica waar ik verantwoordelijk ben voor het bindweefsellaboratorium. Ik houd toezicht op laboratoriumdiagnoses, dat wil zeggen, monsters die naar ons worden gestuurd voor diagnostische doeleinden, en ik houd ook toezicht op onderzoek in het laboratorium waar we onderzoek doen naar bindweefselaandoeningen, waaronder het Marfan-syndroom.

2. Kunt u uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

Het doel van P101GM is het maken van fenotype-genotype correlaties. Dit betekent dat, nu het genoom steeds toegankelijker wordt door de ontwikkeling van sequencingtechnologie, het interessant is om te zoeken naar correlaties tussen genvarianties in dit genoom en fenotypische uitingen bij patiënten. Dit zou verklaren waarom sommige patiënten groter zijn, waarom ze een karakteristiek oogprobleem hebben, waarom ze misvormingen of aortaanomalieën hebben. Het vaststellen van correlaties tussen deze anomalieën en variaties in genomen is zeer moeilijk. Op dit moment begint het mogelijk te worden om een dergelijke analyse te maken, wat vijf of zelfs drie jaar geleden nog niet mogelijk was. Dit is een grote uitdaging binnen de P101GM.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om deel uit te maken van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project?

Ik werk nu al meer dan 30 jaar in het genetisch on-



derzoek. Ik ben in 1985 begonnen. Ik ben altijd al betrokken geweest bij de genetica en heb de evolutie ervan meegemaakt. In de afgelopen vijf jaar is het uiterst interessant geworden door de evolutie van de genoomsequentie, zoals ik al zei. Dit is een technologische revolutie en de sequencingkosten zijn aanzienlijk verminderd, waardoor toegang tot genoomgegevens mogelijk wordt. De bedoeling van P101GM is om dit genoom te gebruiken in correlatie met de fenotypische kenmerken van Marfan patiënten. Ik geloof sterk in deze aanpak en ik vind dit project erg spannend.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project?

Het is heel moeilijk om te weten wat de uitkomst van dit onderzoek zal zijn, maar het sterke punt is dat het wetenschappers bij elkaar brengt. De meeste wetenschappers werken in hun afdelingen en laboratoria in goede faciliteiten, maar iedereen in zijn eigen hoekje. Communicatie tussen afdelingen of universiteiten vindt alleen plaats tijdens vergaderingen. In feite is het zo dat we samen moeten discussiëren over hoe we verder moeten gaan en patiënten- en patiëntgegevens moeten groeperen, dat we moeten werken. Dit komt echter niet zo

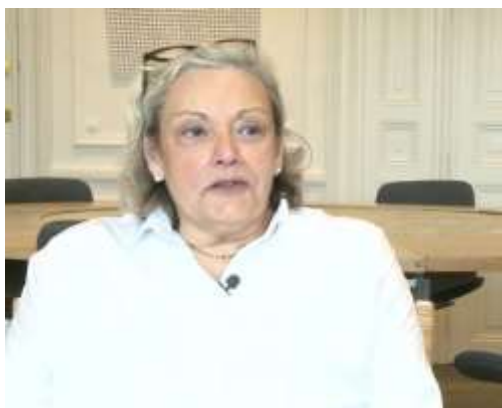
vaak voor in onderzoekscentra en zou dat ook meer moeten zijn. Dit is het voordeel van P101GM: de oprichters proberen zoveel mogelijk wetenschappers samen te brengen. Er is een competente groep uit Antwerpen, een zeer gespecialiseerde groep uit Gent en ook een zeer bekende groep wetenschappers uit Parijs. Naast P101GM hebben we contacten tussen ons, maar het zijn slechts contacten. Hier hebben we de middelen om uit te wisselen, te discussiëren, samenwerking op te zetten en verder te werken aan het verbeteren van het onderzoek.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

De technische evolutie van sequencing die dingen mogelijk maakt die nog nooit eerder mogelijk waren. Dat is de sleutel. En ook samenwerking: we kunnen en doen alleen in ons eigen laboratorium, maar we zijn veel sterker als we als groep optreden en onze krachten bundelen. Dit zijn de twee sterke punten van dit project.

Professor Catherine Boileau: "misschien proberen (.....) om de complicaties van de ziekte beter te behandelen en te voorkomen".

Professor Catherine Boileau PhD: CRMR Marfan Syndrome and Associates, Department of Cardiology (G.J., C.B.), Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148 (G.J., C.B.), en Department of Molecular Genetics (C.B.), Hôpital Bichat, Parijs, Frankrijk



1. Kunt u zich voorstellen?

Ik ben Catherine Boileau. Ik ben geneticus en hoofd van de afdeling genetica van het Bichat-ziekenhuis in Parijs.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

De P101GM bestaat erin om, voor het eerst, in een aantal van 101 Marfan-patiënten, een volledige sequencing van het genoom uit te voeren, dus van het erfelijke materiaal dat Marfans bij zich dragen. Dus het is echt heel innovatief en we verwachten er veel van.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om lid te zijn van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project van de 101

Genomes Foundation?

Als geneticus werk ik al lange tijd aan het Marfan-syndroom. De eerste vraag die we onszelf al heel lang geleden stelden was: "Wat is er verantwoordelijk voor het Marfan-syndroom? Deze vraag werd beantwoord in het begin van de jaren negentig toen werd aangetoond dat mutaties in het gen dat codes voor het eiwit Fibrilline 1 verantwoordelijk zijn voor de ziekte.

Door deze vraag te beantwoorden was het mogelijk om een laboratoriumdiagnose voor te stellen. Maar beetje bij beetje realiseerden we ons dat we met deze diagnose een grote stap voorwaarts hadden gezet, maar dat we de vraag niet konden beantwoorden: wat zal de vorm van de ziekte zijn, wat zal de persoon die de mutatie draagt die hij heeft geërfd doen, zal het ernstig zijn, niet ernstig, enz.

En dat is echt de uitdaging op dit moment: het is proberen te begrijpen wat het zo maakt dat de ziekte van de ene persoon op de andere niet dezelfde ernst zal hebben. Dit is van groot belang, niet alleen om patiënten te volgen en beter te controleren en te weten welke patiënten we op de voet moeten volgen, maar misschien ook om te proberen effectievere geneesmiddelen te hebben die de complicaties van de ziekte beter kunnen behandelen en voorkomen.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project?

De verwachtingen zijn natuurlijk die van de patiënten. Als onderzoeker en betrokken bij de diagnose is mijn verwachting dat ik de diagnose beter begrijp en, wat de diagnose betreft, dat ik, zoals ik nu doe, moet vaststellen of de patiënt al dan niet drager is van de mutatie, maar ook dat ik de mogelijkheid kan specificeren dat de ziekte ernstig is of niet.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Dit project is een model voor andere zeldzame ziekten. Waarom? Waarom? Omdat het probleem van zeldzame ziekten precies is wat het woord "zeldzaam" zegt. In zeldzame ziekten, om onderzoek te doen, moeten we veel teams samenbrengen om samen te werken, omdat het aantal men-

sen aan wie we kunnen werken klein is en daarom ontbreken alle statistische tests die nodig zijn om de resultaten te valideren, omdat er maar weinig monsters beschikbaar zijn.

Het model dat wordt geïmplementeerd met P101GM is een model dat het mogelijk maakt om een onderzoeksstrategie aan te passen aan dit probleem van patiënten die slechts een klein aantal patiënten vertegenwoordigen.

Bijvoorbeeld, een onderzoeksproject dat een veel voorkomende ziekte zoals myocardinfarct met zich mee zou brengen, is iets wat heel gewoon is in de wereld en in een land zijn er meer dan genoeg mensen met myocardinfarcten om een steekproef van de bevolking te vormen om aan te werken. Dit is helemaal niet het geval bij zeldzame ziekten en dus moeten we manieren vinden om effectief te zijn. Dit onderzoeksproject moet, als het succesvol is, ons in staat stellen om een model voor andere zeldzame ziekten voor te stellen.

Ludivine Verboogen: "Onze droom (.....) is om het onderzoek met 10 jaar vooruit te helpen".

Ludivine Verboogen LLM Europees recht, Master in de rechten: advocaat

1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Ludivine Verboogen, ik heb de F101G opgericht met mijn man Romain Alderweireldt en ik ben de moeder van Aurélien met het Marfan syndroom.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

De P101GM bestaat uit het opzetten van een bio-informaticaplatform dat verwijst naar fenotypische gegevens, d.w.z. het volledige medische dossier van patiënten, met genoomgegevens, d.w.z. de volledige genetische kartering van een cohort van 101 patiënten met Marfan syndroom.

Door deze gegevens te kruisen hopen we de variabiliteit van de ziekte, die enorm is, beter te kunnen verklaren en mogelijk zelfs beschermende genen te identificeren waarvan de effecten door geneesmiddelen gereproduceerd zouden kunnen worden. Ik zal een concreet voorbeeld geven: we nemen



twee personen met het Marfan-syndroom die dezelfde mutatie hebben, maar met zeer verschillende aandoeningen, waarvan de ene zeer mild en de andere zwaar getroffen is. Door het bestuderen van hun genetische kartering vervolledigt dus hun genoom, kunnen we ons realiseren dat, in degene die niet erg getroffen is, er een gen is dat actief is en hem beschermt tegen de Marfan mutatie die hetzelfde is.

Als we dit beschermende gen kunnen identificeren en vinden dat dit beschermende gen dit eiwit produceert, kunnen we proberen een geneesmiddel te

creëren dat de effecten van dit eiwit reproduceert en het aan meer getroffen patiënten geeft.

3. Waarom heeft u de Stichting 101 Genomes opgericht?

Bij de geboorte werd onze zoon Aurélien op jonge leeftijd gediagnosticeerd met Marfan. We realiseerden ons dat er medische oplossingen bestonden, maar mijn man en ik zouden alle Marfans-patiënten betere levensomstandigheden willen bieden door hen veel eerder in hun leven toegang te geven tot behandelingen en medicijnen - we richten ons ook op kinderen - waardoor ze grote operaties kunnen vermijden, met name van het hart, de rug en de ogen, en die echt kunnen helpen om de ernst van hun symptomen te verminderen.

4. Wat verwacht je van Project 101 Marfan Genomes?

Mijn man en ik dromen ervan om het onderzoek met 10 jaar vooruit te helpen. Een geneticus legde ons uit dat we door het opzetten van dit platform onderzoekers en wetenschappers een database ter beschikking zullen stellen waar ze vandaag de dag geen toegang toe hebben, zodat ze 10 jaar verder kunnen komen in het onderzoek.

Vanuit een onderzoeksperspectief is de ziekte van Marfan geen weesziekte omdat er over de hele wereld veel onderzoekers aan deze ziekte werken. Deze interesse van wetenschappers kan verklaard worden door het feit dat het een hart- en vaatziekte is en dat hart- en vaatziekten helaas tot de meest dodelijke ziekten behoren. Het kan dus interessant zijn om het Marfan-syndroom ook voor an-

dere ziekten te bestuderen. Hier bieden wij onderzoekers, alle onderzoekers, ongeacht hun land, taal of universiteit, een database met veilige en gratis toegang.

Sommige van deze onderzoekers werken al jaren aan het Marfan syndroom. Zodra ze toegang hebben tot deze nieuwe informatie, omdat sommigen van hen misschien al weten wat ze zoeken, kunnen ze een bevestiging van hun intuïtie hebben. We dromen dat dit het mogelijk zal maken om vrij snel nieuwe drugs vrij snel vrij te geven, hopen we.

5. Wat zijn voor u de belangrijkste sleutelfactoren voor het succes van het project?

We hebben een fantastisch team van wetenschappers samengesteld, dat is fundamenteel. Het zijn zeer gespecialiseerde mensen. De twee referentiecentra in de wereld voor het Marfan-syndroom zijn Gent en Baltimore - die zeer nauwe banden hebben met Antwerpen. In onze tegenslag hadden we het geluk dat we in België dicht bij de hypergespecialiseerde en hypergekwalificeerde centra in het veld waren. We hebben ook een uitstekend bio-informaticaplatform nodig, we zijn nog steeds in onderhandeling met partners die vooroplopen op het gebied van nieuwe technologieën. We hebben ook een goede communicatie met de buitenwereld nodig, in een poging om een eenvoudige en toegankelijke boodschap te krijgen, omdat de nieuwe technologieën van vandaag de dag echt de weg openen naar gepersonaliseerde geneesmiddelen, om verschillende en betere behandelingen aan te bieden om mensen te behandelen. En natuurlijk moeten we geld inzamelen om dit platform te financieren.

Mevrouw Patricia Lانسsiers: "De doelstelling van de F101G is (.....) volledig in overeenstemming met de doelstellingen en opdrachten van de Koning Boudewijnstichting".

Patricia Lانسsiers, Koning Boudewijnstichting



1. Kunt u zich voorstellen?

Ik ben Patricia Lانسsiers en ik werk bij de Koning Boudewijnstichting.

2. Waarom steunt u het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

De Koning Boudewijnstichting is een stichting van

openbaar nut ten dienste van het algemeen belang die op verschillende polen werkt, bijvoorbeeld een armoedepool, sociale rechtvaardigheid, een talentontwikkelingspool of democratie. Het gezondheidscentrum is een van onze belangrijkste centra binnen de Koning Boudewijnstichting en in dit gezondheidscentrum zijn zeldzame ziekten echt heel belangrijk. We werken aan verschillende assen: we werken aan een as waar we een belangrijke prijs hebben voor onderzoek naar zeldzame ziekten, de Generet Prijs, maar we hebben ook een groot aantal fondsen die specifiek gewijd zijn aan zeldzame ziekten, en F101G is een van deze fondsen binnen de Koning Boudewijnstichting.

F101G heeft als doel het onderzoek naar zeldzame ziekten en meer in het bijzonder het Marfan-syndroom te bevorderen. De doelstelling van de F101G is dus volledig in lijn met de doelstellingen en opdrachten van de Koning Boudewijnstichting.

Daarnaast heb ik veel respect voor het werk van Ludivine en Romain. Zij hebben zich omringd met wetenschappers van hoog niveau om het onderzoek naar deze ziekte en, meer in het algemeen, het onderzoek naar zeldzame ziekten te bevorderen.

Professor Julie De Backer: "Voor mij is beter informeren en behandelen van de patiënt het primaire doel".

Professor Julie De Backer Julie M.D. PhD : Centrum voor Medische Genetica, Universiteit Gent en Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België; Vakgroep Cardiologie, Universiteit Gent en Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België

1. Kunt u zich voorstellen?

Ik ben Julie De Backer. Ik ben cardioloog en klinisch geneticus in het Universitair Ziekenhuis Gent.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

Het doel van P101GM is om een correlatie te vinden tussen klinische en genetische aandoeningen bij het Marfan syndroom in de eerste plaats en vervolgens, op langere termijn, bij andere ziekten. Het identificeren van een relatie tussen de twee is het hoofddoel. Veel onderzoekers hebben al vele studies over dit onderwerp gedaan, maar met het oog op de nieuwe genomische technologieën waarin de laatste jaren een spectaculaire evolutie heeft plaatsgevonden, is het van groot belang om deze nieuwe technieken in het huidige genotypisch-fenotypisch onderzoek te introduceren.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om deel uit te maken van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Marfan Genomes Project?

Ik ben sinds 2001 betrokken bij het Marfan-syndroom en ben altijd zeer geïnteresseerd geweest in de kwestie van de correlatie tussen genotype en fenotype. Het is daarom uit wetenschappelijk belang dat ik heb besloten deel te nemen aan het Wetenschappelijk Comité van P101GM, maar vooral om te kunnen inspelen op de noodzaak om



patiënten beter te informeren over de risico's van hun ziekte door deze risico's met behulp van nieuwe genomische technologieën betrouwbaarder te identificeren.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Als wetenschapper hoop ik dat we meer manieren zullen hebben om patiënten betrouwbaarder te informeren dan nu het geval is. Er zijn altijd klinische gevallen waarin tragedies plaatsvinden omdat er een gebrek aan middelen is om te voorspellen welke patiënt welk soort ziekteprogressie zal hebben. Voor mij is een betere voorlichting en behandeling van de patiënt het primaire doel.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Iedereen in de geneeskunde heeft jarenlang geprobeerd om factoren te vinden die kunnen helpen om risico's te voorspellen. Natuurlijk zijn er omgevingsfactoren in het spel (geslacht, hypertensie, etc.), maar wat betreft de genetische aspecten

hoop ik dat we modifiers in de genen zullen vinden die ons kunnen helpen de risico's te voorspellen. Als het maar één factor is, is het al een grote stap in de goede richting.

De heer Michael Lognoul: "Er is dus behoefte aan een juridisch kader dat zo goed mogelijk aansluit bij de onderzoeksactiviteiten".

Michael Lognoul, licentiaat in de rechten: onderzoeker aan het Centre de recherche Information, Droit et Sociétés (CRIDS) van de rechtenfaculteit van de Universiteit van Namen



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Michael Lognoul. Ik ben onderzoeker bij het Centrum voor Onderzoek naar Informatie, Recht en Samenleving van de Faculteit der Rechtsgeleerdheid van de Universiteit van Namen. Ik ben onlangs gepromoveerd en ik ben assistent in onderwerpen die te maken hebben met informatica-recht, informatica en internet.

2. Waarom steunt u het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Bijna twee jaar geleden ontmoette ik Romain tijdens een juridische stage in zijn advocatenkantoor toen hij besloot om dit project bij Ludivine te starten en toen ik hem kon helpen op het gebied van

privacy, verwerking van persoonlijke gegevens met betrekking tot al deze onderzoeksthema's via bio-informatica, kunstmatige intelligentie en big data.

3. Is er potentieel met deze nieuwe technologieën?

Zeker. We hebben de mogelijkheid om, voor zinvolle doeleinden, nieuwe technologische hulpmiddelen te gebruiken die ons in staat stellen om de hoop levend te houden om kinderen zoals die van Romain en Ludivine en vele anderen te genezen.

4. Waarom is het belangrijk dat wetenschappers en advocaten samenwerken?

Om de eenvoudige reden dat het rechtskader op dit moment door de inwerkingtreding van de algemene verordening over de bescherming van persoonsgegevens behoorlijk is opgeschud. Er is dus behoefte aan een juridisch kader dat zo goed mogelijk aansluit bij de onderzoeksactiviteiten die door wetenschappers worden geïnitieerd.

Mevrouw Cécile Chabot: "F101G vult een leegte die nog steeds bestaat, namelijk die van de steun voor genetisch onderzoek".

Cécile Chabot DES Europees recht, meester in het recht: juriste.



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Cécile Chabot. Ik heb het syndroom van Marfan. Ik heb deelgenomen aan de activiteiten van ABSM, ik heb deze vereniging met andere bestuurders opgericht. Ik ben vooral geïnteres-

seerd in de F101G voor de hoop die het ons geeft in fundamenteel onderzoek.

2. Waarom steunt u het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Omdat er een groot probleem is in Marfan, namelijk de variabiliteit van de expressie van de ziekte. Het is een echte onbekende voor ons: waarom sommige mensen meer last hebben van het syndroom en waarom sommige mensen minder last hebben van het syndroom. Fundamenteel genetisch onderzoek is voor mij een manier om een antwoord te geven op deze vraag naar variatie in de expressie van de ziekte.

3. Wat verwacht je als persoon met het Marfan-syndroom van Project 101 Genomes?

Mijn hoop is op twee niveaus: op persoonlijk vlak, om te weten of dit de mensen die mij volgen in staat zou kunnen stellen om de zorgstrategieën op lange termijn te verfijnen, maar ook, meer in het algemeen in vergelijking met andere mensen met de ziekte van Marfan, om, als ik zelf deelnam aan de teststeekproef, hen te helpen de ziekte beter te begrijpen en hen te helpen meer geschikte, gerichte zorg te ontvangen. Concluderend, voor mij, vult de F101G een leegte die nog steeds bestond, dat is de steun voor genetisch onderzoek, dat is wat ik bijzonder belangrijk vind.

Mevrouw Stéphanie Delaunay: "Wij denken dat dit een verenigend project zou kunnen zijn voor patiëntenverenigingen, tenminste in Europa".

Stéphanie Delaunay, voorzitter van de Franse vereniging van marfans

1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Stéphanie Delaunay, ik ben voorzitter van de Franse Marfans Vereniging.

2. Waarom steunt u het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

De Franse vereniging Marfans heeft besloten dit project vanaf het begin te steunen omdat het een ambitieus project is dat onderzoekers en wetenschappers die aan het Marfan-syndroom werken in staat zal stellen de variabiliteit van het Marfan-syndroom beter te begrijpen bij patiënten en zelfs bij mensen uit dezelfde familie.

Dit project zal ons ook toelaten om nieuwe therapieën te ontwikkelen dankzij een beter begrip van deze fenomenen en een voorspelbaarheid van de evolutie van het Marfan syndroom dat interessant kan zijn voor de opvolging van patiënten.

Dit is een zeer belangrijk project voor ons, we zijn toegewijd aan dit project: verschillende leden van onze raad van bestuur helpen, heel bescheiden maar zo veel mogelijk, dit project en we zullen binnenkort financiële steun verlenen om bij te dragen aan het project.

3. Wat verwacht je als persoon met het Marfan-



syndroom van Project 101 Genomes?

Dit project brengt veel hoop voor de getroffen patiënten en families. De hoop al te weten hoe de ziekte zal evolueren door meer rekening te houden met het individu in het einde aangezien elke Marfan zijn eigen ziekte heeft en ontwikkelt het anders.

Het management zou bij deze patiënten doelgerichter kunnen worden aangepast door een beter begrip en een beter inzicht in de evolutie ervan. En tot slot is er natuurlijk hoop op een gerichte therapie voor het Marfan-syndroom die kan voorkomen dat patiënten in de toekomst bepaalde symptomen ontwikkelen.

4. Wilt u nog iets anders toevoegen?

Als Franse vereniging zijn we erg blij met de Europese samenwerking die rond dit project wordt opgezet. Wij denken dat het een verenigend project is voor wetenschappers en leden van de verschillende

referentiecentra in Europa - dit is al het geval, ze werken al vaak samen - maar ook voor patiëntenverenigingen.

Wij denken dat het een verenigend project kan zijn voor deze patiëntenverenigingen, in ieder geval in Europa. En voor ons is het ook een bron van hoop, want samen zullen we veel talrijker en dus effectiever zijn, als iedereen een beetje tijd en geld besteedt aan dit project, dat veel hoop geeft aan gezinnen, denken we dat we sterker en sneller kunnen zijn in het begrijpen van het syndroom en het ontwikkelen en implementeren van therapieën voor dit Marfan syndroom.

Een ander belangrijk punt dat we als patiëntenvereniging willen benadrukken is dat we erg verbaasd en bewondering hebben voor de investering van Romain en Ludivine in dit project. Om zelf vrijwilliger te zijn en samen te werken zoals Romain en Ludivine, weten we hoe moeilijk het is om een project te lanceren en we zijn zeer aangenaam verrast door de omvang die dit project op Europees niveau heeft aangenomen en de wil en dynamiek die Romain en Ludivine in dit project hebben gestoken. Wij zijn dan ook graag bereid om binnen de grenzen van onze mogelijkheden te helpen.



Dr. Michel Verboogen: "Het is mijn liefste wens dat dit een proefproject zou kunnen zijn dat zich uitstrekt tot andere ziekten en andere landen".

Dokter Michel Verboogen: Doctor neuropsychiatrische geneeskunde; voorzitter van de raad van bestuur van de Stichting 101 Genoom.



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Michel Verboogen, ik ben de voorzitter van F101G en ik ben ook de grootvader van Aurélien. In het leven ben ik een medisch specialist in de psychiatrie.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

P101GM is een project dat bestaat uit het vergelijken van fenotypische gegevens, d.w.z. de medische kenmerken van een patiënt, met de analyse van een genoom, d.w.z. de volledige genenkaart van een individu. Dit heeft grote vooruitgang geboekt in het huidige onderzoek, omdat het snel en gemakkelijk verkrijgen van deze genoomkaarten een vrij recente gebeurtenis is.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om lid te

zijn van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Ik ben hier niet op wetenschappelijke basis. Ik herinner me nog goed Romain's telefoontje toen hij mij vroeg om deel te nemen aan dit werk dat hij zou gaan doen en dat mij op dat moment volledig kolossaal leek, maar ik had me al intern voorbereid, ik had besloten om ja te antwoorden als hij om hulp vroeg. Ik ben hier vooral als vader en grootvader. Ludivine en Romain lanceerden dit project dat ik vond en nog steeds fantastisch vind en ik zei dat ik hen met heel mijn ziel, met heel mijn hart en met heel mijn kracht zou helpen. Zo zie ik mezelf in dit project. Bovendien hadden ze me niet veel nodig, want ik zag dat ze de genetica, de ethische en computercomponenten rondom dit project bestudeerden en ik was volledig verbaasd over de manier waarop ze met name wetenschappelijke kennis aan het vergaren waren.

4. Dit is een project dat u persoonlijk raakt, wat zijn uw verwachtingen en verwachtingen met betrekking tot het 101 Genomes Marfan Project?

Uiteraard is al het medisch onderzoek belangrijk en hier is het echt belangrijk voor ons omdat het de familie betreft. Ik hoop van harte dat het onderzoek

snel vordert. En ik ben vol hoop, want als ik de onderzoekers ontmoet en hun dynamiek en enthousiasme zie, zeg ik tegen mezelf dat het vrij snel resultaten zal opleveren. Ik hoop dat het onderzoek voor alle mensen met zeldzame ziekten, en vooral voor mijn kleinzoon, snel vordert.

5. De geïnterviewden bewonderen unaniem de energie die Romain en Ludivine in dit project hebben geïnvesteerd. Ik neem aan dat je het ook voelt?

Hun energie verbaast me. Dat had ik me nooit kunnen voorstellen. Toen ze me eerst uitlegden wat ze wilden doen, dacht ik bij mezelf: "Mijn God, dit is een enorme taak!" Toen zag ik ze in hun eigen tempo vooruitgang boeken met een ongelooflijke dynamiek, want het is belangrijk om te weten dat hun zoon ook veel tijd nodig heeft, er zijn veel medische bezoeken, veel zorg te geven. Zij hebben de tijd en energie gevonden om aan dit project te geven.

Het is een project dat veel kennis en intelligentie vereist, want er is veel te begrijpen, medisch gezien is er veel te begrijpen om met deze hoogvliegende wetenschappers te kunnen praten..... En er zijn ook de andere gebieden, buiten het medische veld, er is ethiek, recht, IT en dan de financier, er is een hele financiële strijd te voeren, hoewel ik daar zeer aangenaam verrast was door de vrijgevigheid van veel mensen, of het nu op de plaats waar ik werk of in instellingen of in de familie, iedereen raakte betrokken.

Het was een familielid dat het proces een beetje op gang heeft gebracht. We hadden het idee om het project te lanceren en vervolgens heeft iemand, zonder iemand te informeren, een vrij groot bedrag in een bank gestort voor het project. Toen Romain en Ludivine op de hoogte werden gebracht, dachten ze dat het een startschot was, een trigger voor het project en dat er geen tijd meer te verliezen was!

6. Voor mensen die niet volledig begrijpen wat de ziekte van Marfan is, kunt u uitleggen wat het betekent op een dagelijkse basis?

Het is een ziekte die veel systemen treft. Er is het cardiovasculaire systeem dat zeer regelmatig moet worden gecontroleerd, vooral het hart en vooral de aorta die zich uitbreidt, dus om de drie maanden moet deze dilatatie van de aorta worden gemeten om te zien of er geen te snelle evolutie is.

In Aurélien is het botprobleem het meest complexe nu, er is de ontwikkeling van een vrij belangrijke scoliose die moet worden gecorrigeerd door fysiotherapie sessies en een hele reeks korsetten en afgietsels en ook later door chirurgie. De scoliose is van dien aard dat het de longen en het hart begint samen te drukken, dus er moet iets worden gedaan.

Er zijn de ogen, het is niet de meest ernstige nu, Aurélien moet dragen bril met vrij belangrijke corrigerende lenzen, maar de ogen moeten ook worden gecontroleerd, omdat we kunnen bewegingen van de lens later hebben.

En dan is er ook nog het ligamentprobleem, we noemen het hyperlaxiteit, wat betekent dat de banden te flexibel en te elastisch zijn, waardoor het individu later het risico loopt op verstuingen of spanningen. Aurelien draagt dus laarzen die zijn enkels ondersteunen.

Er is dus veel zorg te geven, er is medische apparatuur te vinden, er zijn adviezen te vragen omdat het een zeldzame ziekte is, zodat artsen niet noodzakelijkerwijs bekend zijn met het Marfan syndroom. Ik herinner me bijvoorbeeld nog vaag dat ik het op school bestudeer, maar dan vergeten we het. U moet echt een patiënt in uw kantoor hebben om de wetenschappelijke informatie over deze ziekte die normaal gesproken uit het oog wordt verloren, zoals bij alle zeldzame ziekten, te bekijken.

7. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Dat is onze wens, het is onze wens, het is dat het wordt uitgebreid naar andere ziekten. Maar dat zal afhangen van de financiële middelen en de mogelijke betrokkenheid van andere patiëntenverenigingen. Als we meer geld bijeenbrengen, zouden we ons kunnen uitbreiden naar andere ziekten, aangezien het hier gaat om families van ziekten, waarvan er veel betrekking hebben op het hart.

Tijdens de vergadering van het wetenschappelijk comité van vandaag wordt hier bijvoorbeeld veel gesproken over cardiologie, want als er sprake is van dissectie van de aorta, kan er sprake zijn van een plotselinge dood. De ernstigste is hartmonitoring, andere problemen kunnen zorgvuldiger worden gemonitord. Uiteindelijk werd ik gepassioneerd

door wat er gebeurt.

Tegelijkertijd is het een triest verhaal voor onze familie, maar tegelijkertijd is het een spannend verhaal dat ons in staat stelt om het onderzoek op deze manier te stimuleren. En ik zou graag zien dat dit wordt uitgebreid naar andere zeldzame ziekten, het is mijn liefste wens, dat het een proefproject zou kunnen zijn dat zich uitstrekt tot andere ziekten en andere landen.

In ieder geval, toen het begon, begon het op de rechtervoet, dat is zeker, het was verrassend snel en dat maakt me gelukkig. Maar er is sprake van wetenschappelijke, juridische, instemmings-, computer- en financiële complexiteit, omdat het werk vereist om contact op te nemen met mensen, om bekend te worden om geld in te zamelen. Romain en Ludivine hebben dit allemaal heel goed gedaan, ze aarzelen niet om met veel mensen in contact te komen, om veel mensen te betrekken, ze durven te praten, ze durven er hoog uitzien. Ook hun vrijmoedigheid op dit gebied wekt mijn bewondering.

Professor Guillaume Jondeau: het transformeren van een "drama in een creatieve kracht".

Professor Guillaume Jondeau M.D. PhD: CRMR Marfan Syndrome and Associates, afdeling Cardiologie (G.J., C.B.), Laboratorium voor Vasculaire Translationele Wetenschappen, INSERM U1148 (G.J., C.B.) en afdeling Moleculaire Genetica (C.B.), Hôpital Bichat, Parijs, Frankrijk.



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Guillaume Jondeau, ik ben cardioloog in het Bichat ziekenhuis in Parijs. Ik ben verantwoordelijk voor het nationale referentiecentrum voor het Marfan-syndroom en aanverwante ziekten, dat ook wordt gehouden in het Bichat-ziekenhuis, het Franse netwerk voor zeldzame vasculaire ziekten en het Europese VASCERN "European Rare Disease Network", ook voor zeldzame vasculaire ziekten.

8. Heeft u een conclusie toe te voegen?

Ik ben optimistisch over dit project om drie redenen:

1. De dynamiek en het enthousiasme van niet alleen de projectleiders, maar ook van de onderzoekers die zich bij ons hebben aangesloten. En ik dank hen hartelijk omdat ze er zijn, en goed, ze komen uit Parijs en verschillende Belgische universiteiten.
2. We zijn in de geest van de tijd met het genoom: sinds ik deze wereld dankzij de Stichting ben binnengetreken, realiseer ik me dat er in wetenschappelijke tijdschriften en zelfs in de media veel wordt gesproken over het genoom en dat er overal ter wereld projecten zijn, in Engeland, Dubai, IJsland, enz. Ik zie dat het veel beweegt.
3. De vrijgevigheid die ik tegenkom, grote structuren, middelgrote structuren en individuen.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

Het doel van P101GM is om een deel van de variabiliteit in de ernst van een bepaalde pathologie, Marfan syndroom, die we vandaag de dag niet kunnen verklaren, te verklaren. De interesse in het begrijpen van de factoren van deze variabiliteit is om de ernst van de ziekte van een persoon te helpen voorspellen, wat prognostische informatie geeft; het kan ook helpen om te begrijpen welke factoren verantwoordelijk zijn voor een ernstige of milde vorm en eventueel te spelen op deze factoren om minder ernstige vormen te kunnen bevorderen, en mogelijk te genezen. De potentiële voordelen gaan verder dan het Marfan syndroom aangezien het aorta-aneurysma (d.w.z. dilatatie van de aorta) wordt waargenomen in een veel grotere populatie dan die van het Marfan syndroom. Inzicht in Marfan syndroom wat verantwoordelijk is voor aortaverwijding kan van toepassing zijn op andere gevallen van aortaverwijding.

Marfan syndroom combineert aandoeningen in verschillende systemen. De prognose is gericht op hart- en vaatziekten omdat er een risico is op aortaverwijding en dus op breuk, maar er is ook een oog-aandoening die kan leiden tot blindheid, een skeletaandoening die kan leiden tot scoliose, thoracale vervorming en dus pijn, ongemak, huid-aandoeningen, neurologische aandoeningen, enz. Deze verschillende systemen kunnen elk meer of minder ernstig worden getroffen. En we weten niet hoe we de ernst van de inbreuk in het ene systeem kunnen voorspellen, zelfs niet op basis van de ernst inbreuk in een ander systeem. Het doel van P101GM is om te onderzoeken welke genetische determinanten de ernst of afwezigheid van ernst kunnen verklaren, in eerste instantie in het cardio-vasculaire systeem, maar op de middellange termijn in andere systemen geassocieerd met het Marfan syndroom, dat zelf geassocieerd is met een mutatie in een bepaald gen.

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om lid te zijn van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Voor mij zijn er vele redenen om deel te nemen:

De eerste is dat het voor mij al tientallen jaren een onderwerp van werk is. In 1996 richtten we het eerste consultatiegesprek over het Marfan-syndroom in Frankrijk op, dus het is echt al enkele decennia geleden!

De tweede is dat dit een fundamentele vraag is die tot nu toe niet is beantwoord en het blijft een van de uitdagingen om te proberen in genetische ziekten uit te leggen waarom sommige ernstig zijn en andere niet. De antwoorden kunnen niet alleen gevolgen hebben voor het syndroom van Marfan, maar ook daarbuiten, zelfs in de manier waarop het probleem wordt benaderd.

De derde is dat het resultaat is van een benadering door bepaalde mensen die de vader en moeder zijn van een kind met het syndroom van Marfan. Zij hebben dit drama omgevormd tot een opmerkelijke creatieve drijvende kracht. Ze hebben een gewicht om iedereen achter zich te slepen dat uniek is en dus vordert het project in een indrukwekkend tempo. Iedereen wordt aangetrokken, geduwd en getraind door hun momentum. Het is opmerkelijk, het is zeer motiverend. Iemand hebben die gemotiveerd is door een persoonlijk verhaal en die in staat

is om een soort wetenschappelijke consensus achter hem op te bouwen omdat hij erin slaagt om te begrijpen waar het over gaat, is een buitengewone kracht omdat het geen invloed heeft op iemands domein en het voegt een bijzondere gevoeligheid toe die wetenschappers niet hebben, zelfs als ze de pathologie heel goed kennen, ook al zijn ze er min of meer direct bij betrokken, zelfs al zijn ze er door hun interesse in geïnteresseerd.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

De verwachtingen van dit project zijn veelvoudig. In de eerste plaats zijn er verwachtingen van wetenschappelijke resultaten, die daarom de variabiliteit moeten verklaren. Van daaruit mensen te kunnen behandelen of nauwkeuriger informatie te kunnen geven en niet alleen Marfans maar ook mensen met andere gerelateerde ziekten te kunnen behandelen.

De verwachtingen zijn ook om deel te nemen aan iets dat internationaal is omdat er in deze commissie niet alleen België maar ook de Fransen zijn, dat het een kwestie is om veel meer mensen erbij te betrekken dan dat, om toe te treden tot internationale consortia, Montalcino Aortic Consortium, en ook om dit project te integreren in een ander Europees project over zeldzame ziekten, het Europees referentienetwerk waar ik bij betrokken ben, dat is een van de redenen waarom ik hier ben. Er zijn dus vele factoren die samen het mogelijk maken om te zeggen dat het zeer interessant is om deel te nemen aan dit avontuur.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

De gevolgen die van dit project voor patiënten te verwachten zijn, zijn veelvoudig. De eerste is dat het geruststellend is om te zien dat er mensen zijn die samen werken aan een zeldzame ziekte die u treft. Het is goed voor de harten van de patiënten om te zien dat er werk is waarvoor zij het directe of indirecte doel zijn. Een ander voordeel is dat als we de factoren begrijpen die de ernst van het Marfan-syndroom verklaren en misschien zullen we gemakkelijker begrijpen wat de ernst van andere syndromen verklaart..... Als we begrijpen wat de schade ernstig maakt en wat de schade niet ernstig

maakt en dat we deze informatie kunnen gebruiken om de schade bij patiënten minder ernstig te maken, zullen patiënten direct profiteren, niet vandaag, misschien niet morgen, maar misschien overmorgen in termen van de ernst van hun persoonlijk-

ke schade, of het nu gaat om het Marfan-syndroom of om andere ziekten, aangezien de resultaten kunnen worden uitgebreid naar andere genetische of zeldzame ziekten.

De heer Gerrit Rauws: "Op verzoek van de minister van Volksgezondheid hebben we een dialoog met de burgers georganiseerd over de mogelijkheden om het genoom te sequencen, maar ook over de kwesties van vertrouwelijkheid en solidariteit".

Gerrit Rauws is directeur van het gezondheidsprogramma van de Koning Boudewijnstichting



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Gerrit Rauws. Ik ben directeur van het programma gezondheid bij de Koning Boudewijnstichting. We ondersteunen steunen filantropen om hun wensen en projecten voor het algemeen belang te realiseren. Daarnaast ontwikkelen zelf ook projecten voor een betere gezondheidszorg en meer levenskwaliteit voor patiënten. Binnen de Koning Boudewijnstichting is ook het Fonds Maladies Rares et Médicaments Orphelins actief, dat een overlegplatform biedt aan actoren die in België actief zijn voor de verbetering van de diagnose en behandeling van zeldzame ziekten.

2. Waarom is de Koning Boudewijnstichting geïnteresseerd in genomics?

Zeer veel zeldzame ziekten hebben een genetische oorsprong. Een betere kennis van genomics zal ongetwijfeld leiden tot een betere diagnose en kan richting geven aan de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. We financieren wetenschappelijk onderzoek naar de genetische oorsprong van pancreaskanker en een aantal zeldzame ziekten. Maar we hebben ook belangstelling voor de maatschappelijke aspecten van genome sequencing. Op vraag van de minister van gezondheid organiseren we een dialoog met burgers over de mogelijkheden van genome sequencing, maar ook over de vragen die ze zich stellen in verband met privacy en solidariteit.

3. Waarom steunt u het project 101 Genomes Marfan van de Stichting 101 Genomes?

Ludivine Verboogen en Romain Alderweireldt hebben met veel dynamisme een zeer solide, innovatief en bijzonder relevant projectvoorstel uitgewerkt. Ze hebben zich omringd met toponderzoekers, maar ook met vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen en tal van experts. Ik ben zeer onder de indruk van hun systematische aanpak. Via het Fonds 101 Génomes, dat wordt voorgezeten door Prof. Anne De Paepe, proberen we hen te helpen die project zo snel mogelijk te realiseren.



↩ Jaaa, zalig dat je aan ons denkt bij je online shopping!

Koop bij al jouw favoriete webshops via onze pagina op

[www.trooper.be / bindweefsel](http://www.trooper.be/bindweefsel)

Professor Anne De Paepe: "Ik ben ervan overtuigd dat het 101 Genomes Marfan project een prachtig model is en een bron van inspiratie voor vele andere zeldzame ziekten".

Professor Anne De Paepe M.D. PhD: Prorektor van de Universiteit Gent, Centrum voor Medische Genetica, Universiteit Gent en Universitair Ziekenhuis Gent, Gent, België; voorzitter van het Beheerscomité van het 101 Genoomfonds binnen de Koning Boudewijnstichting.



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Anne De Paepe, ik ben Prorektor van de Universiteit Gent, hoogleraar Humane Genetica en hoofd van de afdeling Medische Genetica in Gent, waar ik een onderzoekseenheid en een klinische dienst heb opgericht die gespecialiseerd is in het domein van bindweefselziekten, waaronder het Marfan syndroom. Het bestuderen van de genetische oorzaken en pathogenese van deze zeldzame ziekten om patiënten en getroffen families beter te helpen is de rode draad doorheen mijn professionele carrière geweest. Ik heb dan ook zonder aarzelen gereageerd op het verzoek van de heer en mevrouw Alderweireldt om het beheerscomité van het Genoomfonds 101 voor te zitten, dat zij binnen de Koning Boudewijnstichting hebben opgericht om de nodige fondsen te werven voor de financiering van het project 101 Genomen.

2. Kunt u ons uitleggen waaruit Project 101 Genomes Marfan bestaat?

Het 101 Genomes Marfan Fund werd opgericht door Romain en Ludivine Alderweireldt, ouders van Aurélien, die lijden aan het Marfan-syndroom, met als doel het ondersteunen van wetenschappelijk onderzoek naar deze ziekte en het vinden van therapieën die de leefomstandigheden van Marfans kunnen verbeteren door bijvoorbeeld zware chirurgische ingrepen te vermijden. Hoewel de genetische oorzaak van het Marfan-syndroom bekend staat als een mutatie in het fibrilline-1-gen - een belangrijk structureel eiwit in het bindweefsel - is het nog niet mogelijk om de hoge klinische variabiliteit van Marfan te verklaren, waar zelfs binnen dezelfde familie met dezelfde mutatie de intensiteit van cardiovasculaire, oculaire en skeletschade sterk varieert.

Met behulp van nieuwe genomotechnieken en bio-informatica wil het Fonds een computerplatform opzetten dat enerzijds fenotypische gegevens en anderzijds genoomgegevens uit een cohort van 101 Marfans kan combineren met als doel de genetische determinanten te identificeren die de ernst of afwezigheid van ernst kunnen verklaren. In eerste instantie zal het project gericht zijn op patiënten

met identieke mutaties, maar met een variabele betrokkenheid van het cardiovasculaire systeem. In een tweede fase worden de andere systemen van Marfan ondersteund. Het is te hopen dat dit "modificerende genen" zal vinden die de ernst kunnen moduleren en kunnen leiden tot de ontwikkeling van nieuwe beschermende therapieën die de evolutie kunnen vertragen of zelfs schadelijke manifestaties kunnen voorkomen. (en daarmee de levensverwachting te verbeteren).

3. Waarom heeft u ermee ingestemd om lid te zijn van het Wetenschappelijk Comité van het 101 Genomes Marfan Project van de 101 Genomes Foundation?

Zeldzame ziekten, in dit geval bindweefselziekten zoals het syndroom van Marfan, staan al jaren centraal in mijn professionele activiteiten. Hoewel er veel vooruitgang is geboekt in het onderzoek naar de genetische oorzaken van deze ziekten, zijn de therapeutische mogelijkheden nog zeer beperkt. Er is grote behoefte aan een therapie die de kwaliteit van leven van patiënten en families aanzienlijk kan verbeteren en zelfs, op zijn minst, de ontwikkeling (ernstige manifestaties) van de ziekte kan voorkomen. Hiervoor is een gecoördineerde actie van onderzoeksteams en klinici die gespecialiseerd zijn in het vakgebied van essentieel belang. Dit is precies het geval bij dit project, dat de gespecialiseerde teams in België en daarbuiten samenbrengt en dat ook de samenwerking zoekt met het zeer efficiënte team van professoren Boileau en Jondeau in Parijs.

Het feit dat dit initiatief afkomstig is van de familie

Alderweireldt, die rechtstreeks met de ziekte worden geconfronteerd, maakt het tot een uniek en exemplarisch avontuur dat zeker toekomstige initiatieven op het gebied van zeldzame ziekten zal inspireren.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Marfan Genomes Project van de 101 Marfans Genomes Foundation?

In de eerste plaats streef ik er als arts en wetenschapper natuurlijk naar om effectieve therapeutische methoden te ontdekken die klinische manifestaties kunnen voorkomen of vertragen en zo een betere kwaliteit van leven en perspectief kunnen bieden aan Marfan-patiënten en families.

Daarnaast ben ik ervan overtuigd dat het 101 Genomes Marfan-project een geweldig model en inspiratiebron is voor vele andere zeldzame ziekten en ik hoop dan ook dat het soortgelijke initiatieven zal genereren die wetenschappers en artsen op nationaal en internationaal niveau samenbrengen die de krachten bundelen om de moeilijke maar noodzakelijke uitdaging van het vinden van effectieve behandelingen aan te gaan.

De strategie die in dit project wordt toegepast zou zeer nuttig kunnen zijn voor een veel bredere gemeenschap van wetenschappers en onderzoekers op het gebied van genetische ziekten, en zou ons kunnen helpen meer inzicht te krijgen in frequente

ziekten zoals bijvoorbeeld aorta-aneurysma.

Tot slot hoop ik dat dit project kan worden afgestemd op bestaande Europese en internationale initiatieven en consortia, zoals het Europees referentienetwerk.

5. Wat is voor u het belangrijkste element dat Project 101 Marfan Genomes belangrijk maakt voor Marfan-patiënten? Hoe zit het met andere zeldzame ziekten?

Zoals reeds vermeld, het feit dat dit project verschillende onderzoeksteams en gespecialiseerde artsen op nationaal en internationaal niveau samenbrengt rond dezelfde oorzaak en de unieke strategie van dit project maakt het tot een model voor vele andere zeldzame ziekten.

Maar voor mij is het belangrijkste element vooral de dynamiek en de buitengewone motivatie van het Romeinse en Ludivijnse echtpaar, die een betere toekomst willen, niet alleen voor hun zoon maar ook voor alle Marfans en hun families, en die erin geslaagd zijn om niet alleen de juiste wetenschappelijke en medische gemeenschap te mobiliseren, maar ook de Marfan Association, de Koning Boudevijnstichting en al een indrukwekkend aantal mecenasen, om hun droom te ondersteunen: een beter leven voor hun zoon Aurélien en voor alle Marfans en hun families!

Mevrouw Lauriane Janssen: "Dankzij de vorming van de P101G en F101G hebben deze 3 problemen al een grote impuls gekregen! »

Lauriane Janssen PhD: Onderzoekseenheid Medische Beeldvorming, Natuurkunde en Technologie, Faculteit Geneeskunde, Universiteit van Oulu, Universiteit van Oulu, Finland; Micro-elektronica onderzoekseenheid, Faculteit Informatietechnologie en Elektrotechniek van de Universiteit van Oulu, Oulu, Finland; Membre du conseil d'administration de l'ABSM et ; Président du réseau Européen des associations Marfan (Marfan Europe Network).



1. Kunt u zich voorstellen?

Mijn naam is Lauriane Janssen. Ik heb het Marfan-syndroom en ben sinds 2017 voorzitter van het Europees netwerk van Marfanverenigingen (Marfan Europe Network). Ik

ben al bijna 10 jaar actief bij de Belgische Vereniging voor het Marfan Syndroom als wetenschappelijk contactpersoon voor Marfan-kwesties, via mijn opleiding biomedische wetenschappen.

2. Waarom steunt u het 101 Genomes Marfans Project van de 101 Genomes Foundation?

Al vele jaren volg ik het onderzoek naar het Marfan-syndroom op de voet en door mijn werk als wetenschappelijk onderzoeker begrijp ik de moeilijke

heden die ik in het onderzoek tegenkom.

De belangrijkste oorzaken van problemen in het onderzoek zijn vaak: financiering, samenwerking en toegang tot monsters/patiënten. Dankzij de vorming van de P101G en F101G hebben deze 3 problemen al een grote boost gekregen! In de eerste plaats werd een uitstekende groep specialisten samengebracht, die in staat waren om de wetenschappelijke criteria te definiëren die nodig zijn voor het welslagen van dit project. Ten tweede is F101G er al in geslaagd om een groot deel van de middelen die nodig zijn voor de lancering van het project bijeen te brengen en zal het gedurende het hele project blijven bijdragen aan de financiering. Ten derde zal de samenwerking tussen de medische centra van Marfan en de internationale Marfan-verenigingen gedurende het hele project het mogelijk maken om patiënten te rekruteren die voldoen aan de voorlopige inclusiecriteria die door het Wetenschappelijk Comité zijn vastgesteld, en om de cohort te vergroten naarmate deze criteria tijdens het project evolueren. Deze kenmerken zijn de ingrediënten bij uitstek voor het succes van de P101G.

3. Wat verwacht je als persoon met het Marfan-syndroom van Project 101 Genomes?

Ik denk dat het op alle gebieden altijd beter is om te begrijpen hoe iets werkt, zodat we het kunnen verbeteren. In context van het Marfan-syndroom was

de ontdekking van Fibrilline 1 als oorzaak van de ziekte in 1991 een enorme ontdekking voor patiënten, maar leidde niet tot genezing, en er zijn nog steeds veel grijze gebieden wat betreft de reden voor de verschillende fenotypische manifestaties die door dezelfde mutatie in dezelfde familie worden veroorzaakt. Inzicht in deze verschillen zou een impuls geven aan de beoordeling van gepersonaliseerde risico's (en behandelingen) voor personen met het syndroom en de deur openzetten voor toekomstige behandelingsmogelijkheden voor het syndroom.

4. Wat verwacht je als wetenschapper van het 101 Genomes Marfans Project van de 101 Genomes Foundation?

Naast de antwoorden die P101G hopelijk zal brengen aan de "Marfan" wereld, baant P101G de weg voor gelijkaardig onderzoek naar andere (zeldzame) ziekten en het begrip ervan. Bij de huidige stand van de wetenschappelijke kennis/kansen geloof ik dat genoomsequencing (tegen lagere kosten) het mogelijk zal maken om veel wetenschappelijke vragen te beantwoorden voor allerlei soorten ziekten.

Er gaat niets boven het ontwikkelen van nieuwe technologieën of nieuwe toepassingen op grote schaal voor beschikbare technologieën, om vragen te beantwoorden die al zo lang uitblinken!

Mevrouw Dessie Lividikou, de moeder van Sam: "De toekomst blijft onzeker en spannend".

Mevrouw Dessie Lividikou, Sam's moeder en oprichter van de Blog "Lieve Sam" lievesam.weebly.com



Waarom steunt u het 101 Genomen Marfan project?

Mijn naam is Dessie Lividikou en ik ben moeder van Sam. Na zijn geboorte op 24 september 2017 kwamen wij erachter dat Sam neonatale Marfan heeft. Een ernstige progressieve bindweefselaandoening. De artsen vertelden ons dat de meeste kindjes met neonatale Marfan niet ouder worden dan 2 jaar.

Wij zijn een blog gestart over Sam (lievesam.weebly.com) en via ons blog zijn we in contact gekomen met Romain en Ludivine en de stichting 101 Genomen

Zij doen fantastisch werk en wij steunen het project 101 Genomen Marfan van harte. Er is op dit moment geen behandeling voor het syndroom van Marfan, dus dat maakt goed onderzoek erg belangrijk.

Via ons blog hebben wij andere ouders ontmoet met kinderen met neonatale Marfan die veel ouder zijn dan 2 jaar. We kwamen er op die manier ook achter dat er grote verschillen zijn in hoe de aandoening zich manifesteert en waar de kinderen last van hebben.

Het project 101 Genomen Marfan wil juist die verschillen gaan onderzoeken en proberen te verklaren. En daarmee hopelijk behandelingen kunnen ontwikkelen die voor Sam, Aurelien en andere kinderen met Marfan van levensbelang kunnen zijn.

Sam heeft deze zomer zijn eerste hartoperatie gehad. De toekomst blijft onzeker en spannend. Wij hopen dat de medische wetenschap zich blijft ontwikkelen en geloven dat dit project daar een belangrijke bijdrage aan kan leveren.

Artikelen

Twee ouders gaan op een aanval op biomedisch onderzoek om hun kind te helpen..... en die van anderen....

Guillemette Pardoux - Dir. wetenschappelijke communicatie, Inserm, Parijs en lid van de Franse Marfans Assoc.

Brussel - Romain en Ludivine, ouders van een kind met een zeldzame ziekte, het Marfan's Syndroom, hebben onder auspiciën van de Koning Boudewijnstichting, de 101 Genoomstichting, een stichting opgericht voor de financiering van de oprichting van een geautomatiseerd platform voor genoomoogst en -analyse. Deze innovatieve bio-informatica tool kan gebruikt worden door onderzoekers die kennis over de ziekte willen ontwikkelen en nieuwe therapeutische oriëntaties voor patiënten willen ontwikkelen. Het echtpaar mobiliseert om geld in te zamelen om het project in januari 2019 te starten.

Wanneer de zeldzame ziekte wordt aangekondigd, is de verbazing...

Zoals alle ouders die geconfronteerd werden met de ontdekking van een zeldzame genetische ziekte bij hun kind, waren Romain en Ludivine geschokt en verbaasd. Ludivine: " *Ons verhaal begon tweeënhalve jaar geleden met de geboorte van onze zoon Aurélien. Zeven dagen na haar geboorte vertelt de kinderarts ons dat ze een bindweefselafwijking vermoedt. Een diagnostische odyssee begint dan en eindigt elf maanden later met de ontdekking van een spontane genetische mutatie die overeenkomt met het Marfan-syndroom.* »

De ouders van Aurélien maken zich zorgen over

hun zoon. De spontane variant van de ziekte voorspelt soms een kortere levensverwachting dan de erfelijke vorm. Zelfs als hun zoon eindelijk een goede vitale prognose lijkt te hebben, is het echtpaar zich toch bewust van de grote variabiliteit van de stoornissen die door het syndroom worden gegenereerd.

Omgaan met empowerment

Om betekenis te geven aan het onbegrijpelijke, leren Ludivijn en Romain te beheersen wat hen bangstigt. Begrijp de biologische mechanismen die de ziekten van hun zoon veroorzaken, de rol van genen in de productie van eiwitten die nuttig zijn voor het goed functioneren van het menselijk li-

chaam en de gevolgen van genetische verandering op het lichaam.

Ludivine: "We stelden onszelf veel vragen en probeerden antwoorden te vinden. Op het internet heeft Romain de naam van de genetische mutatie van onze zoon getypt en we hebben een overvloed aan wetenschappelijke literatuur ontdekt, dankzij het bestaan van een database die gratis toegankelijk is gemaakt (<http://www.umd.be/FBN1/>)".

De ontdekking van de grote onbekenden van het onderzoek

Romain en Ludivine begrepen ook snel de grote onbekenden van het onderzoek: "De aanvallen variëren sterk van persoon tot persoon, zelfs binnen dezelfde familie van erfelijke Marfans. Wetenschappers begrijpen deze zeer hoge variabiliteit niet volledig. »

Dankzij de hulp van een gerenommeerde geneticus, Guillaume Smits, ontdekten Romain en Ludivine een gebied dat hen tot nu toe onbekend was: genomics (1). Deze wetenschappelijke discipline die het menselijk genoom bestudeert zou het inderdaad mogelijk kunnen maken om sleutels te vinden om de grote variabiliteit in de expressie van het Marfan syndroom te begrijpen.

Innoveren door genomics

Van vruchtbare lezingen tot vruchtbare ontmoetingen, Romain en Ludivine ondernemen actie.

Het echtpaar heeft een stichting opgericht onder auspiciën van de Koning Boudewijnstichting - de 101 Genoomstichting - om bij te dragen tot de ontwikkeling van een bioinformaticadatabank, bedoeld om genoom- en fenotypische gegevens (2) van 101 mensen met het Marfan-syndroom te vergelijken.

Romain: "We kunnen hopen dat een dergelijk instrument het mogelijk maakt om de ziekte en de extreme variabiliteit van de effecten ervan beter te begrijpen. We dromen dat het het mogelijk zal maken om modifierende genen te identificeren waarvan de heilzame werking gerepliceerd zou kunnen worden door geneesmiddelen.

Een collectieve energie in een open wetenschapslogica

Om hun project uit te voeren, hebben Romain en

Ludivine hun krachten gebundeld met de hulp van grote namen in het onderzoek. Samenbracht rond een Belgische kern, Prof. Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, breidt de groep zich uit naar Europa met de komst van Prof. Catherine Boileau en Guillaume Jondeau (ook lid en voorzitter van het Europese onderzoeksnetwerk voor hart- en vaatziekten: VAS-CERN).

Romain: "Het basisidee is om wetenschappers de mogelijkheid te bieden toegang te krijgen tot de genomische informatie die de nieuwe generatie sequencers ons nu bieden".

"Het voordeel van onze aanpak is dat deze niet gericht is op één team van onderzoekers. Door de implementatie van de bio-informatica tool stellen we de hele gemeenschap in staat om onderzoek uit te voeren en tegelijkertijd de verschillende teams in staat om aanzienlijke besparingen te realiseren door de noodzaak om cohorten van patiënten te vormen te vermijden en vooral om de volledige sequencing (3) van genomen te financieren" (geciteerd op de website van de Koning Boudewijnstichting).

Hij concludeerde: "Als dit bio-informaticaplatform eenmaal is opgezet voor het 101 Marfan Genomes Pilot Project, hopen we dat de methode kan worden gerepliceerd voor andere projecten op het gebied van andere zeldzame ziekten.

De 101 Genoomstichting - onder auspiciën van de Koning Boudewijnstichting:

- Gemaakt in november 2017
- Opgericht door Romain Alderweireldt en Ludivine Verboogen, ouders van een kind met het syndroom van Marfan
- Doelstelling: 700.000 euro over een periode van 10 jaar bijeenbrengen voor de financiering van de oprichting van een bioinformaticadatabank met genoom- en fenotypische gegevens over 101 patiënten met het Marfan-syndroom.
- Agenda: gewenste operationele start begin januari 2019 over een periode van 10 jaar
- Wetenschappelijk comité: Prof. Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Catherine Boileau en Guillaume Jondeau.

Perscontact: Ludivine Verboogen +32(0) 476.87.18.63 - ludivine.verboogen@f101g.org

1. Genomica: de tak van de genetica die de genomen bestudeert, d.w.z. al het erfelijke materiaal dat bestaat uit nucleinezuren (DNA of RNA) van een cellulair element, organisme of soort.
2. Fenotypisch: verwijst naar alle schijnbare kenmerken van een individu
3. Sequencing: DNA-sequencing is het proces van het bepalen van de sequentie van nucleotiden voor een bepaald DNA-fragment. De DNA-sequentie bevat de informatie die nodig is om te overleven en zich voort te planten.

Project 101 Genomes Marfan

Dessie Lividikou en Laurens Ivens

Ons verhaal

Ons zoontje Sam is op 24 september 2017 geboren met neonatale Marfan, een ernstige variant van het Marfan Syndroom. Het syndroom van Marfan is een progressieve aandoening, waarbij het bindweefsel in het lichaam niet goed wordt aangemaakt. Dit heeft vooral gevolgen voor het hart, de longen, het skelet en de ogen. Er bestaat op dit moment geen oorzakelijke behandeling voor het syndroom van Marfan. Kindjes met neonatale Marfan hebben een lage levensverwachting. De artsen gaven Sam bij zijn geboorte een levensverwachting van maximaal 2 jaar.

Het syndroom van Marfan is een genetische aandoening die bij ongeveer 1 op de 5000 mensen voorkomt. Bij 3 op de 4 mensen is het Marfan syndroom overgeërfd, bij 1 op de 4 is het nieuw ontstaan. Neonatale Marfan is steeds nieuw ontstaan, zoals bij Sam.

Het syndroom van Marfan wordt veroorzaakt door een mutatie in het FBN1 gen (Marfan gen), waardoor het fibrilline-1 eiwit, en dus het bindweefsel, niet voldoende of niet goed wordt aangemaakt in het lichaam.

Via ons blog zijn wij in contact gekomen met de ouders van Aurélien, een jongetje van 2,5 jaar met neonatale Marfan in België. Zijn ouders, Romain Alderweireldt en Ludivine Verboogen, zijn een groot vernieuwend onderzoeksproject rond zeldzame ziektes in België gestart: 101 Genomen. Het doel van dit eerste pilotproject 101 Genomen Marfan is om een databank te creëren met genetische en klinische gegevens van 101 patiënten met het syndroom van Marfan. Met deze databank kunnen wetenschappers uit verschillende disciplines verder onderzoek gaan doen naar deze zeldzame bindweefselaandoening.

Waarom dit onderzoek?

Tot nu toe werd gedacht dat neonatale Marfan een aandoening is met een voorspelbaar verloop, **veroorzaakt door dit 'Marfan gen' en dat alle kindjes met neonatale Marfan binnen 2 jaar overlijden**. De laatste jaren stelden wetenschappers vast dat er meer variatie tussen patiënten bestaat met betrekking tot het verloop en de ernst van deze ziekte dan aanvankelijk werd gedacht. Deel van deze variatie kan verklaard worden door vroegere diagnose en betere symptomatische behandelingen, maar wijst er ook dat er natuurlijke variatie bestaat. Op dit moment wordt het neonatale Marfan syndroom dan ook eerder beschouwd als het meer ernstige uiteinde van het Marfan syndroom.

Ook bij het klassieke Marfan syndroom blijkt dat er veel variatie bestaat tussen patiënten en dat er zelfs binnen dezelfde familie (waarbij alle patiënten dezelfde FBN1 genetische verandering hebben) grote verschillen kunnen bestaan. Er zijn mensen met Marfan syndroom die weinig Marfan kenmerken vertonen en heel oud worden, maar ook mensen die heel jong overlijden. Dit maakt het voor wetenschappers mogelijk om die variatie verder te onderzoeken om te begrijpen of en zo ja welke andere **genetische factoren, naast het 'Marfan gen',** daar toe leiden.

Onderzoeksopzet

Het doel van dit onderzoek is om een databank te ontwikkelen van 101 patiënten met het syndroom van Marfan en onderzoek te doen naar al hun genetisch materiaal[1]. Waar tot nu toe altijd alleen **gekeken werd naar het 'Marfan gen', is het doel van dit project om juist alle genen[2]** van deze patiënten in kaart te brengen. Door alle genetische informatie van patiënten te koppelen aan hun ziektebeeld en dit te vergelijken tussen patiënten kunnen wetenschappers onderzoeken of er ook andere genen

zijn, naast het 'Marfan gen', die van invloed zijn op (het verloop van) dit syndroom. En of er dus andere genen zijn die ook een effect hebben op het verloop van Marfan en mogelijk kunnen verklaren waarom het Marfan syndroom zich bij sommige patiënten heel licht en bij andere heel ernstig manifesteert. Het in kaart brengen, **niet alleen van het 'Marfan gen', maar van alle genen van Marfan patiënten** maakt dit onderzoek dan ook vernieuwend en een belangrijke aanvulling op de reeds bestaande kennis over het syndroom van Marfan[3].

Indien er bij het vergelijken van Marfan patiënten patronen en overeenkomsten gevonden worden waaruit blijkt dat andere tot nu toe onbekende genen van invloed zijn op het syndroom van Marfan, dan wordt het misschien mogelijk om daarop in te grijpen en strategieën te ontwikkelen waarmee het effect van genen met een positieve invloed kan worden versterkt of het effect van genen met een negatieve invloed kan worden afgezwakt. Op basis hiervan kan men in de toekomst andere behandelingen of medicijnen ontwikkelen die daarop van invloed kunnen zijn.

De ouders van Aurélien hebben met de oprichting van dit project 101 Genomen de Edelweiss prijs 2018 gewonnen voor hun bijdrage aan zeldzame ziekten in België.

Waarom is dit onderzoek niet eerder gedaan?

Doordat het Marfan syndroom een zeldzame aandoening is, en neonatale Marfan nog veel zeldzamer, was tot nu toe ook weinig bekend over de grote variatie die bestaat tussen patiënten. Recent onderzoek laat zien dat er toch grote variabiliteit bestaat tussen kindjes met neonatale Marfan. Dat nieuwe inzicht maakt nieuw onderzoek mogelijk en

relevant.

Daarnaast was de techniek die nodig is om het hele palet aan genen van een patiënt (het hele genoom) **te 'lezen' en met andere patiënten te vergelijken tot** voor kort nog onbetaalbaar. Op dit moment is het dankzij de nieuwste wetenschappelijke ontwikkelingen **goed mogelijk om dit onderzoek 'betaalbaar'** uit te voeren.

Wat is er nodig?

Om dit onderzoek uit te voeren zijn twee dingen nodig. Ten eerste een cohort van minstens 101 patiënten met het syndroom van Marfan, met een aantal verschillende FBN1 mutaties en duidelijke variatie in de ernst van de aandoening. Hierdoor zullen patiënten met een milde en een ernstige vorm van het Marfan syndroom met elkaar genetisch kunnen worden vergeleken.

Ten tweede is een bedrag van 500.000 euro nodig voor 2018 om het onderzoek te kunnen opzetten en uit te voeren. Een deel van dit bedrag is nu al verzameld.

Dit project wordt uitgevoerd vanuit de Stichting 101 Genomen, opgezet door de ouders van Aurélien, in samenwerking met de Koning Boudewijnstichting in België. Een groot aantal nationale en internationale wetenschappers en organisaties werkzaam op het gebied van Marfan hebben hun steun en medewerking al toegezegd aan dit project.

1. Het betreft hier een koppeling van alle genomische gegevens van deze patiënten aan hun fenotypische kenmerken
2. Niet alleen het specifieke 'Marfan gen', maar het hele genoom van deze patiënten
3. Deze aanpak is geïnspireerd door de Genoom-brede associatie studies (GWAS)Kopengrond

Professor Bart Loeys, Universiteit Antwerpen:

"Het is zeer inspirerend om te zien hoe betrokken Sam en de ouders van Aurelien zijn bij wetenschappelijk onderzoek naar een betere behandeling van het syndroom van Marfan. Hun onuitputtelijke energie en ongebreidelde inzet moedigen ons aan om nog meer ontbrekende stukjes van de puzzel te zoeken. De "natuurlijke" variabiliteit in de ernst van de klinische symptomen bij Marfan-patiënten met dezelfde genetische mutatie op het FBN1-gen geeft aan dat de natuur zelf manieren vindt om het effect van de genetische mutatie tenminste gedeeltelijk te compenseren. Als we erachter kunnen komen hoe "moeder natuur" dit doet, kunnen we proberen behandelingsmethoden te vinden die hetzelfde effect hebben. Genetica heeft de laatste jaren een echte technologische revolutie ondergaan en het is tijd om deze technologie te gebruiken om genetische verklaringen voor klinische variaties tussen Marfan-patiënten te ontdekken. Ik ben blij en trots dat ik een bijdrage kan leveren aan deze nationale en internationale samenwerking tussen wetenschappers, patiënten en hun ouders. »

Professor Julie De Backer, Universiteit Gent:

"De kans om daadwerkelijk samen te werken met patiënten en families in het onderzoek is over het algemeen laag - over het algemeen gaat dit niet verder dan het opnemen van patiënten in studieprotocollen. De mogelijkheid die Romain en Ludivine ons bieden is uniek en stelt ons in staat om zeer concrete vragen te ontwikkelen vanuit het perspectief van de patiënt. Alles wat ze in zo'n korte tijd over het syndroom hebben geleerd is ongelooflijk en op basis daarvan hebben ze een solide project ontwikkeld.

De vraag wat ons zo aantrekt in het onderzoek wordt vaak gesteld - hoewel het antwoord op deze vraag duidelijk is: aandoeningen zoals het syndroom van Marfan gaan vaak gepaard met ernstige (soms fatale) problemen - het is erg moeilijk voor patiënten en hun familie om te dragen en zelfs als arts laat het hen niet onverschillig. Door actief deel te nemen aan het onderzoek proberen we (in kleine stappen) dit lijden te verlichten en dit geeft ons de nodige energie om ons werk voort te zetten. »

Verrassend - maar waar: er is hoop voor mensen met een genetische ziekte!

Peter O'Donnell en Alisa Herrero— journalist en MSc Ontwikkelingsstudies, Master in Politieke Wetenschappen, Consultant

Genetische ziekten zijn niet onoverwinnelijk

Elke dag ontdekt de wetenschappelijke gemeenschap nieuwe benaderingen om aangeboren ziekten te bestrijden. Er wordt een Belgisch initiatief opgezet om een innovatieve aanpak te ontwikkelen die in grote mate zal bijdragen tot deze doelstelling.

Tot voor kort konden mensen met genetische ziekten niet veel meer doen dan proberen de symptomen te verminderen met palliatieve behandelingen. Geboren worden met een genetische aandoening is voor veel mensen een lot dat weinig hoop biedt op een effectieve beheersing van de voortgang van de ziekte.

Marfan syndroom is een zeldzame genetische ziekte. Het wordt veroorzaakt door een willekeurige mutatie in het gen dat verantwoordelijk is voor de productie van fibrilline. Fibrilline is een belangrijk onderdeel van het bindweefsel; het werkt als een lijm tussen de cellen en geeft vorm en kracht aan het lichaamsweefsel. Deze mutatie leidt over het algemeen tot een te snelle groei van het skelet, gezichtsproblemen, ademhalingsproblemen en progressieve degeneratie van het hart.

Verschillende toonaangevende onderzoeksteams werken over de hele wereld om te begrijpen waarom de effecten van het Marfan-syndroom van persoon tot persoon zo verschillend zijn: terwijl som-

mige mensen ernstig getroffen zijn, hebben anderen weinig symptomen.

De ontdekking van dit 'Holy Grail for Marfan syndrome' biedt een realistisch perspectief om het leven van miljoenen mensen met deze genetische ziekte te verbeteren.

Maar wat is specifiek voor deze aanpak?

De sleutel tot het ontsluiten van dit potentieel is de recente doorbraak in het begrijpen van het menselijk genoom - de complexe relaties tussen de miljoenen genen die elk individu draagt en die grotendeels het gedrag van het lichaam van elke persoon bepalen.

Onderzoekers intensiveren nu hun nieuwe vermogen om te "zien" in het genoom. Door wetenschap te combineren met krachtige computerprogramma's, kunnen ze nu met ongekende duidelijkheid identificeren welke genetische mutaties het vaakst een genetische ziekte veroorzaken.

Dankzij traditionele genetische hulpmiddelen zijn er al meer dan 3000 verschillende mutaties waargenomen bij Marfan-patiënten. De locatie en het type mutatie kan in sommige gevallen een indicatie geven van de ernst van de ziekte.

Het belang van de nieuwe benadering van de menselijke genomica is de potentie om licht te kunnen

werpen op de vraag waarom een identieke mutatie (bijvoorbeeld aanwezig in meerdere leden van dezelfde familie) niet op dezelfde manier van invloed is op individuen.

Hoe kan ik een tegenaanval uitvoeren?

Nieuwe genomische hulpmiddelen en grote gegevens hebben het mogelijk gemaakt om te ontdekken dat sommige individuen niet lijden aan de gevolgen van een genetische ziekte, ook al dragen ze een kenmerkende genetische mutatie die beschouwd wordt als de oorzaak van de ziekte.

Deze mensen zijn, zo lijkt het, immuun. Hoewel er alle aanwijzingen zijn dat ze een genetische ziekte hebben, biedt iets anders in hun genetische samenstelling - dat wil zeggen, in hun genoom - een tegenwicht tegen het falen van het pathogene gen dat ze dragen. Een of meer andere genen wijzigen de schadelijke effecten van de pathogene mutatie en herstellen hun fysiologische functie tot een normaal evenwichtsniveau. De wetenschap heeft een term bedacht om deze modificatiegenen te beschrijven: "superheldengenen".

Nieuwe mogelijkheden

Deze ontdekking opende de deur naar een hele wereld van nieuwe mogelijkheden.

Het was al mogelijk om via de genetica de mutatie te identificeren die een genetische ziekte veroorzaakt. Maar als het nu mogelijk wordt om via genomics ook "superheldengenen" te identificeren die de impact van pathogene genen neutraliseren of tegenwerken, dan is het mogelijk om deze kennis te gebruiken om de behandeling van andere patiënten te verbeteren.

Op langere termijn kan deze aanpak een revolutie teweegbrengen in de behandeling van een groot aantal genetische ziekten die het leven van honderdduizenden of zelfs miljoenen mensen in Europa en de rest van de wereld beperken.

Wat gebeurt er om dingen te laten gebeuren?

Eind 2017 werd in België een innovatief project opgestart om het potentieel van deze hypothese te benutten.

Aan de oorsprong van het project liggen de ouders van de tweeënhalfjarige Aurélien, die de ziekte van Marfan heeft. Ondergedompeld in wetenschappelijke lezingen over deze ziekte, ontdekten zij het potentieel van genomics in de behandeling van genetische ziekten. Na vele discussies en ontmoetingen met onderzoekers uit de hele wereld besloten Romain en Ludivine om de "101 Genomes Foundation" op te richten ter ondersteuning van een innovatief idee: het opzetten van een database die genoomgegevens zou combineren met gegevens over de fysieke conditie van Marfan patiënten.

Enmaal voltooid, zou de database twee grote wetenschappelijke vorderingen kunnen maken. Ten eerste zou het de "superheldengenen" identificeren die sommige mensen beschermen tegen de negatieve gevolgen van een pathogene mutatie die verantwoordelijk is voor het Marfan-syndroom. Ten tweede zou het mogelijk zijn om nieuwe therapieën te ontwikkelen om de effecten van "superhelden" genen te repliceren en zo de behandeling van mensen met het Marfan syndroom te personaliseren.

Het idee trekt steeds meer belangstelling van de wetenschappelijke gemeenschap die gespecialiseerd is in het Marfan-syndroom. Gerenommeerde onderzoekers in België en Frankrijk hebben een wetenschappelijk comité opgericht dat bestaat uit de professoren Anne De Paepe, Julie De Backer, Paul Coucke, Marjolijn Renard (UZGENT), Bart Loeys en Aline Verstraeten (UZA), Guillaume Jondeau en Catherine Boileau (Bichat Hospital) en Dr. Guillaume Smits (HUDERF).

Deze onderzoekers kwamen samen om samen te bepalen wat de beste strategieën zijn om dit data-platform op te zetten, hoe patiëntengegevens te verzamelen en te analyseren. De onderzoeksteams zijn klaar om te starten.

Volgende stap: de begroting samenstellen
Het blijft een uitdaging om dit veelbelovende en spannende idee uit te voeren: 1 miljoen euro ophalen om de database de komende tien jaar op te zetten en te onderhouden. Dit budget zal de kosten van de sequencing van patiënten dekken, evenals de opslag en beschikbaarheid van gegevens, waardoor wetenschappers vooruitgang kunnen boeken in hun onderzoek en inspanningen om

deze beroemde "superhelden" genen te ontdekken en zo de behandeling van genetische ziekten doelgericht te maken.

Hoe dient dit initiatief de zaak van de patiënten van Marfan?

Statistisch wordt geschat dat één op de vijfduizend mensen lijdt aan de ziekte van Marfan. In België zijn er dus ongeveer 2000 mensen getroffen. Wereldwijd lijden bijna 2 miljoen mensen aan het Marfan-syndroom.

Daarnaast zou de F101G-databank kunnen worden gebruikt om een methodologie te ontwikkelen die van toepassing is op andere genetische syndromen. F101G kan dus beschouwd worden als een pilotproject met een enorm potentieel: het verbeteren van het leven van de 700.000 patiënten die lijden aan een zeldzame ziekte in België, 30 miljoen in Europa en 350 miljoen patiënten wereldwijd.

Dit project brengt dus hoop voor mensen met het Marfan-syndroom en mogelijk ook voor mensen

met andere zeldzame ziekten.

In maart 2018 kende RaDiOrg - de overkoepelende vereniging van de meeste Belgische patiëntenverenigingen voor zeldzame ziekten - de Edelweiss-prijs F101G toe voor een unieke bijdrage aan een netwerk van zeldzame ziekten.

Hoe kunt u het project F101G Foundation ondersteunen?

Voor meer informatie over het Marfan Syndroom kunt u terecht op de website: <https://www.marfan.org/>.

Voor meer informatie over F101G kunt u terecht op de website: www.f101g.org.

Als u een donatie wilt doen en wilt bijdragen aan de ontdekking van "superheldengenen" die sommige mensen beschermen tegen de gevolgen van het Marfan Syndroom, kunt u dit doen via de Koning Boudewijnstichting. Alle giften zijn fiscaal aftrekbaar.

Genomica van patiënten en familieleden: hoe word je expert onder de experts?

Fanny Duysens - Doctoraatskandidaat in de politieke en sociale wetenschappen, Centrum voor spiraalonderzoek, Universiteit van Luik

De projecten van de Stichting 101 Genomes zijn niet onbelangrijk. Een genoom dat ontcijfert, kwalen die worden gedecodeerd, ziekten die worden gedefinieerd, ziekten die worden gedefinieerd, behandelingen die worden ontwikkeld... En dan praten patiënten, familieleden, wetenschappers, artsen, of zelfs filantropen rond dezelfde tafel, gedreven door hoop, doelen, energieën die elkaar echoën. Maar ja, er is reden om verbaasd te zijn bij het lezen van de verschillende getuigenissen die deel uitmaken van dit nummer, want wat er vandaag de dag gebeurt, was enkele decennia eerder misschien nog niet eens denkbaar. Maar bovenal is er reden om de bestaansvoorwaarden van projecten als 101 Genomes Marfan in vraag te stellen in de hedendaagse context van het collectieve beheer van gezondheids- en ziekteproblematiek. Vanuit antropologisch perspectief stelt dit artikel voor om vooral na te denken over de plaats en de rol van de betrokken patiënten en familieleden.

Mobilisaties van patiënten en familieleden
De mobilisatie van patiënten en families tegen de ziekten die hen treffen heeft een lange geschiedenis over de hele wereld. In de vorige eeuw zijn er groepen gevormd rond één of meer gezondheidsproblemen met vergelijkbare etiologieën of symptomen. Hun belangrijkste doelstellingen waren vaak om elkaar te helpen met aspecten van de dagelijkse ervaring van het leven met een ziekte: pijnbestrijding, emotionele expressie of het uitwisselen van tips en trucs om de zorg beter op elkaars situatie af te stemmen. Als gevolg hiervan wordt binnen zelfhulpgroepen een hele "ervaringskennis" van ziekten gesmeed door alle kennis en vaardigheden die specifiek zijn voor de getroffen en op te nemen. Bovendien onderscheidt het bezit van deze vorm van kennis zich in belangrijke mate van andere actoren, zoals zorgprofessionals. Maar hoewel veel van deze groepen zich tot op de dag van vandaag hebben ontwikkeld in de privacy van hun eigen huis, zijn er tegelijkertijd mobilisaties van patiënten en familie-

leden ontstaan die meer gericht zijn op actie in de publieke sfeer.

Van ervaring naar expertise

In de tweede helft van de 20e eeuw heeft de opkomst van het evidence-based medicine paradigma en de toepassingen ervan in het beheer van gezondheidssystemen de kloof tussen sommige geaccrediteerde deskundigen en andere actoren zonder gelijkwaardige macht, in dit geval patiënten en familieleden, vergroot [1]. Zij eisten vervolgens steeds vaker hun legitimiteit op om betrokken te raken bij de gezondheids- en ziekteproblematiek die hen zorgen baart. Sommigen hebben zich bijvoorbeeld ten doel gesteld om deel te nemen aan de leiding en uitvoering van wetenschappelijk en medisch onderzoek ter voorkoming, diagnose en behandeling van ziekten. Internationale pioniers zijn activisten die de biomedische wetenschap van hiv/aids hebben helpen vormgeven, ouders van kinderen met myopathiën die initiatieven hebben gelanceerd zoals de Telethon om onderzoeksteams te ondersteunen, en het DEBRA-netwerk, waarvan de leden in eerste instantie betrokken waren bij de opleiding van professionele zorgverleners gespecialiseerd in epidermolyse bullosa.



Wanneer patiënten en familieleden de openbare ruimte betreden..... (Journée des Maladies Rares van het Universitair Ziekenhuis van Luik, 28/02/2018)

Herdefiniëren van het vermogen om op te treden

Als gevolg daarvan is de plaats en rol van patiënten en familieleden in de openbare ruimte geleidelijk aan geëvolueerd. Vanuit een beeld van passieve slachtoffers die overspoeld worden door de moeilijkheden van het dagelijks leven als gevolg van hun ziekten, zijn zij actoren op hun aandachtsgebieden geworden. Ze durven niet alleen de dialoog aan te gaan met geaccrediteerde experts, maar lijken ook in staat om te oriënteren, te beïnvloeden, denk- en handelwijzen te transformeren. Patiënten en gemobiliseerde familieleden beweren niet alleen dat zij beschikken over ervaringskennis van



"Samenwerkingsstrategieën om niemand achter te laten": de grote gemeenschap van zeldzame ziekten in vergaderingen (Bron: Rare Diseases Europe,

in zelfhulpgroepen gesmeedde ziekten, maar ook over kennis op andere gebieden: wetenschappelijk en medisch onderzoek, maar ook op het gebied van overheidsbeleid, wetgeving, farmaceutische markten, informatie- en communicatietechnologieën, enz. Met andere woorden, om recht te hebben op het hoofdstuk, beweren zij deskundigen te zijn onder de deskundigen. Maar hoe, in de praktijk?

De actiestrategieën van patiënten en hun families zijn even divers als hun dynamiek en effecten. Een vergelijkende studie van verschillende initiatieven op het gebied van wetenschappelijk en medisch onderzoek toont zowel hun variatie in inhoud en vorm volgens de context als een algemene trend: die van de betrokkenheid van patiënten en familieleden zelf. Met betrekking tot het specifieke geval van zeldzame (genetische) ziekten lijken er twee redenen te zijn om dit te verklaren.

Aan de ene kant moet worden opgemerkt dat, hoewel de publieke opinie hun empowerment verkondigt, hun geautoriseerde deelname aan onderzoek in veel gevallen niet verder gaat dan opname in studieprotocollen en klinische proeven. Aan de andere kant is er een gemeenschappelijk gevoel op dit gebied van een gebrek aan interesse van gezondheidswerkers in kwesties die van cruciaal belang zijn voor patiënten en familieleden, zoals Romain Alderweireldt, de initiatiefnemer van het 101 Genomes Marfan Project, het uitdrukt in zijn artikel in dit nummer: "ons lot en dat van onze kinderen ligt in onze handen en als we niet voor hen vechten en de artsen die hen proberen te behandelen, zal niemand het willen helpen". Spontane betrokkenheid bij het beheer van gezondheids- en ziekteproblematiek lijkt daarom de meest effectieve manier om de macht te verkrijgen om op te treden.

Genomica van patiënten en familieleden

Voor patiënten en hun families is de uitdaging om gezondheidswerkers bewust te maken van hun ervaringen met de ziekte, hen te interesseren voor hun case study en hun samenwerking in een onderzoeksproject te stimuleren. Om dit te doen, is het een kwestie van het identificeren van een paar multidisciplinaire specialisten die het begrip van ziekten en de ontwikkeling van therapieën kunnen bevorderen en vervolgens informeel met hen te socialiseren, om nieuwe samenwerkingsverbanden te stimuleren. Daarnaast zijn de actiestrategieën van de ouders die het 101 Genomes Marfan Project dragen, naar aanleiding van andere initiatieven van

de nationale verenigingen die al jaren onderzoek naar deze ziekte ondersteunen, volledig in overeenstemming met de hedendaagse context van de "gentificatie" van wetenschap en maatschappij. Ze hebben samengebracht medewerkers die met elkaar gemeen hebben dat ze in hun activiteiten de mechanismen van ziekte begin en expressie in genomische termen ontwerpen. En zij hebben zelf een opleiding in deze wetenschap gevolgd om genomics te promoten die ook hun eigen is, dat wil zeggen, dat wil zeggen, die beantwoordt aan hun eigen zorgen en verwachtingen. Medewerkers die de gemeenschappelijke taal van de wetenschap van het menselijk genoom spreken, stellen zich samen een "zorgethiek" voor die hen aanmoedigt om hun identiteiten, plaatsen, rollen en bevoegdheden in de publieke sfeer [1] (opnieuw) te definiëren.

De waarde van socialisaties

In de projecten van de Stichting 101 Genomes en, meer in het algemeen, van vele andere verenigingen van patiënten en familieleden die betrokken willen worden bij het collectieve beheer van zaken die hen zorgen baren, is het gemakkelijk te geloven dat de standpunten van elke werknemer effectief tot uitdrukking zullen komen. En het enthousiasme dat uit de getuigenissen van de getuigenissen van de 101 Genomes Marfan Project naar voren komt, ontkent het niet. Het valt echter nog te bezien hoe dergelijke actiestrategieën op een meer formele wijze kunnen worden uitgevoerd, of zelfs geïnstitutionaliseerd, om duurzaam te zijn binnen de gezondheidszorgstelsels. In België en elders zijn de hinderpalen opmerkelijk: gebrek aan steun voor het vrijwilligerswerk van actieve leden van verenigingen, onvoldoende financiële steun, structurele tekortkomingen bij de overheidsinstellingen, het voortbestaan van een omgevingstechnocratie in politieke besluitvormingsprocessen, enz. Maar dit artikel wil ons niet herinneren aan de problemen die verenigingen voortdurend aan de kaak stellen. In het licht van alle getuigenissen in dit nummer van het tijdschrift van de Belgian Marfan Syndrome Association is de boodschap die we moeten behouden dat de waarde van constructieve socialisaties in de verbeelding van de toekomstige genomica van patiënten en verwanten, zodat de successen van sommigen van gisteren vandaag kunnen worden herhaald.

1. Deze uitdrukking komt uit een artikel geschreven door een team van antropologen: Heath, Deborah, Rayna Rapp en Karen-Sue Taussig. "Genetisch burgerschap". In *A Companion to the Anthropology of Politics*, uitgegeven door David Nugent en Joan Vincent, Wiley-Blackwell,

Onderzoek Update



Dit is de nieuwe reeks publicaties over Marfan-onderzoek van april 2018 tot en met augustus 2018. Deze keer vinden we vooral artikelen over de genotype-fenotype associatie, over oogproblemen en natuurlijk over cardiologische problemen. Zoals altijd is het voor ons niet mogelijk om de samenvattingen van al deze zoekopdrachten in ons tijdschrift te plaatsen, maar als u geïnteresseerd bent in een aantal van deze zoekopdrachten, kunt u gemakkelijk naar de Engelse samenvatting op Pubmed gaan (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) en eventueel Google translate of een andere online vertaler gebruiken als uw niveau van Engels u niet toestaat om de samenvatting te begrijpen. Als u vragen of opmerkingen heeft over deze nieuwe sectie, aarzel dan niet om een korte e-mail te sturen naar I.janssen@marfan.be.

Cardiologisch onderzoek

- Studie die het gebruik van 12-punts elektrocardiogrammen (ECG's) aanbeveelt naast de traditionele echocardiogrammen in de cardiologische follow-up van Marfan-kinderen. ARUNAMATA A. A., NGUYEN C. T., CERESNAK S. R., DUBIN A. M., OLSON I. L., MURPHY D. J., & SELAMET TIERNEY E. S. (2018). "Nut van seriële 12-lood elektrocardiogrammen bij kinderen met het Marfan-syndroom." *Cardiologie in de jeugd*, 28 (8), 1009-1013.
- Gebruik van een siliconen aorta model om het bloedstroompatroon in verwijde aorta te vergelijken met de normale aorta. GULAN U., CALEN C., DURU F., & HOLZNER M. (2018). "Bloedstroompatronen en drukverlies in de opstijgende aorta: een vergelijkende studie van fysiologische en aneurysmatische condities." *Journal of Biomechanics*, 76, 152-159.
- Artikel over de verschillende klinische studies over de cardiologische medische behandeling van Marfan-kinderen. LINDSAY M. E. (2018). "Medische behandeling van aortazièktes bij kinderen met het syndroom van Marfan." *Huidig advies in de kindergeneeskunde*.
- Een studie om de genen te identificeren die verantwoordelijk zijn voor erfelijke thoracale aorta-orta-aneurysma's (HTAD, inclusief Marfan) en deze te classificeren naar ernstgraad (risico op dissectie). RENARD M., FRANCIS C., GHOSH R., SCOTT A. F., WITMER P. D., ADES L. C., ANDELFINGER G. U., ARNAUD P., BOILEAU C., CALLEWAERT B. L., GUO D., HANNA N., LINDSAY M. E., MORISAKI H., MORISAKI T., PACTHER N., ROBERT L., ... DE BACKER J. (2018). "Klinische validiteit van genen voor erfelijke aorta-arithische anesthesie en dissectie." *Journal of the American College of Cardiology*, 72(6), 605-615.
- Onderzoek waaruit blijkt dat aortastijfheid kan worden gebruikt als een niet-invasieve methode om de

voorspellende factor voor aortadilatatie en andere klinische complicaties goed te beoordelen. SELAMET TIERNEY E.S., LEVINE J.C., SLEEPER L.A., ROMAN M.J., BRADLEY T.J., COLAN S.D., CHEN S., CAMPBELL M.J., COHEN M.S., DE BACKER J., HEYDARIAN H., HOSKOPPAL A., LAI W. W., LIU A., MARCUS E., NUTTING A., OLSON A. K., ... LACRO R. V. (2018). "Invloed van aortale stijfheid op het groeipercentage van de aorta-voet en het resultaat bij patiënten met het Marfan-syndroom." *Het Amerikaanse tijdschrift voor cardiologie*.

Onderzoek in oogheelkunde

- Evaluatie van oogletsel bij het Loeys Dietz syndroom (LDS), met centrale corneale verdunning en myopie bij LDS patiënten in vergelijking met controles. BUSCH C., VOITL R., GOERGEN B., ZEMOJTEL T., GEHLE P., & SALCHOW D. J. (2018). "Oculaire bevindingen bij het Loeys-Dietz syndroom." *Het British Journal of Ophthalmology*, 102(8), 1036-1040.
- Onderzoek waaruit blijkt dat de axiale lengte van het oog bij Marfan-patiënten varieert met de leeftijd, terwijl de kromming van het hoornvlies onveranderd blijft. CHEN J., JING Q., TANG Y., QIAN D., LU Y., & JIANG Y. (2018). "Leeftijdsverschillen in axiale lengte, corneale kromming en corneaal astigmatisme bij het Marfan syndroom met Ectopia Lentis." *Journal of Ophthalmology*, 2018, 1436834. <https://doi.org/10.1155/2018/1436834>
- Artikel over een nieuwe niet-invasieve methode voor de evaluatie van corneale vervorming bij patiënten Marfan SCHEIBENBERGER D., FRINGS A., STEINBERG J., SCHULER H., DRUCKKIV V., KATZ T., VON KODOLITSCH Y., & LINKE S. (2018). "Oculaire manifestatie bij het Marfan syndroom: corneale biomechanische eigenschappen hebben betrekking op verhoogde systemische scorepunten." *Graefes Archief voor Klinische en Experimentele Ophthalmologie = Albrecht von Graefes Archiv Fur Klinische Und Ex-*

perimentelle Ophthalmologie.

- Studie die een tragere dilatatie van de leerlingen van Marfan-patiënten (volwassenen en kinderen) laat zien in vergelijking met controlegroepen. SJAH S. S. S. S., KURUP S. P., RALAY RANAIVO H., METS-HALGRIMSON R. B., & METS M. B. B. (2018). "Pupillaire manifestaties van het Marfan syndroom: van het Marfan oog consortium van Chicago". *Oogheelkundige genetica*, 1-3.

Verloskundig onderzoek

- Étude décrivant l'impact de la grossesse sur des maladies induisant une dysplasie du mésenchyme. RADETSKAYA L. S., MAKATSARIYA A. D., BITSADZE V. O., & KHIZROEVA J. K. (2018). "Zwangerschap en mesenchymale dysplasie (Marfan syndroom, Ehlers-Danlos syndroom, erfelijke hemorragische telangiectasie)". *Het Tijdschrift van Maternal-Fetal & Neonatal Medicine : Het Publicatieblad van de Europese Vereniging van Perinatale Geneeskunde, de Federatie van Perinatale verenigingen in Azië en Oceanië, de Internationale Vereniging van Perinatale Verloskundigen*, 31(13), 1768-1776.
- Onderzoek op cel- en moleculair niveau
- Een artikel dat de activering van een nieuwe signaalweg identificeert, door een verandering in de integrinsamenstelling veroorzaakt door TGFbeta, wat resulteert in de activering van de RICTOR (Rapamycine-afhankelijke component van TOR) signaalweg. PARKER S. J. P., STOTLAND A., MACFARLANE E., WILSON N., OROSCO A., VENKATRAMAN V., MADRID K., GOTTLIEB R. A., DIETZ H. C., & VAN EYK J. E. (2018). "Proteomics onthult Rictor als een niet-kanoniek TGFβ-sig-naaldoel tijdens de Aneurysm-progressie in Marfan Muizen.". *American Journal of Physiology. Hart- en bloedsomloopfysiologie*.
- Onderzoek waaruit blijkt dat de locatie van fibrilline (1 en 2) in verschillende delen van het hart niet wordt beïnvloed door de leeftijd van de muis of geslacht. STEIJNS F., VAN HENGEL J., SIPS P., DE BACKER J., & RENARD M. (2018). "Een hart voor fibrilline: ruimtelijke ordening in volwassen wild-type muizen myocardisch weefsel.". *Histochemie en Celbiologie*.
- Studie naar de genen die betrokken zijn bij de TGF-beta signaalweg en de ziekten die geassocieerde thoracale aneurysma's induceren. TAKEDA N., HARA H., FUJIWARA T., KANAYA T., MAEMURA S., & KOMURO I. (2018). "TGF-beta-sig-naal-gerelateerde genen en thoraxale aorta-neurismen en dissecties.". *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7).
- Artikel reprennant la structure des microfibrilles de fibrilline et les fibres élastiques ainsi que leur interaction avec divers facteurs de croissance. THOMSON J., SINGH M., ECKERSLEY A., CAIN S. A., SHERRATT M. J., & BALDOCK C. (2018). "Fibrillinmicrofibrillen en elastische vezeleiwitten: Functionele interacties en extracellulaire regulatie van groeifactoren.". *Seminars*

in Cel- & Ontwikkelingsbiologie.

Genetisch en fenotypisch onderzoek

- Artikel met een beschrijving van de studies die al gedaan zijn over het genotype-fenotype verband, en suggesties voor wat er daarna gedaan zou kunnen worden. DE BACKER J., CAMPENS L., & MUINO MOSQUERA L. (2018, juni). "Op zoek naar de ontbrekende schakels: uitdagingen in de zoektocht naar Genotype-Fenotype Correlatie in het Marfan Syndroom.". *Verkeer. Genomic en Precisie Geneeskunde*. Verenigde Staten.
- Studie gebaseerd op artikelen die mutaties beschrijven in TGF-beta receptoren (TGFB1 en TGFB2), met als conclusie dat mutaties in deze receptoren bij marfan patiënten de ernst van hart- en vaatziekten bij deze patiënten moduleren. DE CARIO R., STICCHI E., LUCARINI L., ATTANASIO M., NISTRI S., MARCUCCI R., PEPE G., & GIUSTI B. (2018). "Rol van TGFB1 en TGFB2 genetische varianten bij het Marfan syndroom.". *Journal of Vascular Surgery*, 68(1), 225-233.e5.
- Étude utilisant une technique de reconnaissance faciale afin d'identifier des patients Marfan. DOLCI C., PUCCIARELLI V., GIBELLI D. M., CODARI M., MARELLI S., TRIFIRO G., PINI A. EN SFORZA C. (2018). "Het gezicht bij het marfan syndroom: Een 3D kwantitatieve benadering voor een betere definitie van dysmorphe kenmerken.". *Klinische Anatomie (New York, N. Y.)*, 31(3), 380-386.
- Studie die een verband toont met het type mutatie (missense) en de aanwezigheid van kristallijne ectopie, evenals een toename van de aorta-diameter bij patiënten met een cysteinemutatie (vergeleken met patiënten met mutaties in andere aminozuren). SEO G. H., KIM Y.-M., KANG E., KIM G.-H., SEO E.-J., LEE B. H., CHOI J.-H., & YOO H.-W. (2018). "De fenotypische heterogeniteit van patiënten met Marfan-gerelateerde aandoeningen en hun variatiespectrums.". *Geneeskunde*, 97(20), e10767.
- Studie die een hoger risico op het ontwikkelen van een aorta-aneurysma laat zien in het geval van een mutatie die haploinsufficiëntie induceert, in vergelijking met negatieve dominante mutaties. TAKEDA N., INUZUKA R., MAEMURA S., MORITA H., NAWATA K., FUJITA D., TANIGUCHI Y., YAMAUCHI H., YAGI H., KATO M., NISHIMURA H., HIRATA Y., IKEDA Y., KUMAGAI H., AMIYA E., HARA H., FUJIWARA T., KOMURO I. (2018). "Impact van pathogene FBN1-varianttypes op de progressie van aortaziektes bij patiënten met het Marfan-syndroom.". *Verkeer. Genoom- en precisiegeneeskunde*, 11(6), e002058.
- Artikel dat de moeilijkheid beschrijft om te bepalen of een mutatie in het FBN1-gen al dan niet een ziekte zal veroorzaken. WEST M., & SUMMERS K. (2018, juni). "Identificatie van pathologische FBN1-varianten is niet eenvoudig.". *Verkeer. Genomic en Precisie Geneeskunde*. Verenigde Staten.

Onderzoek naar de kwaliteit van het leven

- Étude sur plus de 300 patients Marfan montrant que la fatigue mentale, plus encore que l'effet de médicaments, affecte grandement la qualité de vie des patients Marfans. RATIU I., VIRDEN T. B., BAYLOW H., FLINT M., & ESFANDIAREI M. (2018). "Uitvoerende functie en kwaliteit van leven bij personen met het Marfan-syndroom.". *Kwaliteit van leven Research: Een internationaal tijdschrift voor de kwaliteit van het leven Aspecten van behandeling, zorg en revalidatie*.

Ander onderzoek

- Deze studie toont in een diermodel van parodontale ziekte (tandvleesaandoening) aan dat marfanmuizen minder snel genezen en meer ontstekingen hebben dan controlemuizen. HANDA K., ABE S., SURESH V. V., FUJIEDA Y., ISHIKAWA M., ORIMOTO A., KOBAYASHI Y., YAMADA S., YAMABA S., MURAKAMI S., & SAITO M. (2018). "Fibrilline-1 insufficiëntie verandert parodontale wondgenezing in een muismodel van het Marfan-

syndroom.". *Archief van Orale Biologie*, 90, 53-60.

- Étude montrant une fragilité du tendon dans des enfants souffrant de maladies des tissus conjonctifs (Marfan et EDS classique). JENSEN J. K., NYGAARD R. H., SVENSSON R. B., HOVE H. D., MAGNUSSON S. P., KJAER M., & COUPPE C. (2018). "Biomechanische eigenschappen van de patellapees bij kinderen met erfelijke bindweefselaandoeningen.". *European Journal of Applied Physiology*.
- Retrospectieve studie die de aanwezigheid van dilatatie van de belangrijkste longslagader bij 8% van de kinderen aantoonde, wat geassocieerd wordt met vroegedilatatie van de aorta, mitrale prolaps en meer systemische schade in vergelijking met de groep zonder pulmonaire dilatatie. STARK V. C., HUEMMER M., OLFE J., MUELLER G. C., KOZLIK-FELDMANN R., & MIR T. S. (2018). "De longslagader bij kinderen met het syndroom van Marfan: een onderschat aspect van de ziekte.". *Pediatrische cardiologie*.

Poster

ABSTRACT

DOELSTELLINGEN: De 101 Genome Foundation (F101G) heeft tot doel een bio-informatica-instrument te creëren dat de volgende elementen bevat de genomische en fenotypische kruisgegevens van patiënten met zeldzame ziekten (zoals erfelijke Thoracale aortaziektes) Ziekte (HTAD)). Deze tool, toegankelijk voor wetenschappers via een beveiligd computerplatform, zal het mogelijk maken om onderzoekers om een beter inzicht te krijgen in de variabele fenotypische expressiviteit bij zeldzame ziekten.

Bovendien biedt het de mogelijkheid om na te gaan of er mogelijk modificatiegenen bestaan die het volgende beschermen tegen (of verergeren) de belangrijkste schade veroorzaakt door de primaire mutatie bij zeldzame ziekten. Identificatie van mogelijke beschermende modifier genen kunnen de ontwikkeling van behandelingen mogelijk maken die een replicatie van hun beschermende effecten bij patiënten van wie de genen niet op dezelfde manier geactiveerd zijn.

METHODE: Het 101 Marfan Genome Project (P101GM) is het proefproject van de F101G en is gewijd aan Marfan syndroom (MFS). Het is gebouwd op een uitbreidbaar beginnend cohort van 101 patiënten met MFS.

De P101GM zal zich in eerste instantie richten op cardiovasculaire manifestaties, maar is in een later stadium uitbreidbaar naar andere MFS-gerelateerde manifestaties. Personen met dezelfde terugkerende FBN1-mutaties, maar met variatie in hun cardiovasculair fenotype worden gekozen voor de samenstelling van de initiële cohort, na welke patiënten aan de uiteinden van het fenotypische spectrum zullen worden geselecteerd voor verdere analyse. WGS-gegevens worden gegenereerd door de geselecteerde deelnemers en opgeslagen in een beveiligd computerplatform.

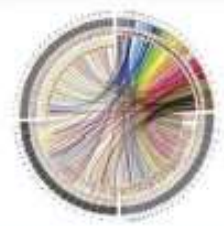
CONCLUSIE: Het platform zal onderzoekers in staat stellen de klinische variabiliteit in MFS en MFS beter te begrijpen. Het identificeren van mogelijke beschermende modifier genen die cardiovasculaire manifestaties veroorzaakt door MFS.

The 101 Genomes Marfan Project

of the Fondation 101 Génomes

www.f101g.org

@F101Genomes



Authors

Alderweireldt Romain LL.M.^{1*}, Verboogen Ludvine LL.M.^{1*}, Janssen Lauriane Ph.D.^{2,3,4,5}, Youssef Bouysran Ph.D.^{6,7}, Claudio Reggiani Ph.D.^{8,9,10}, Renard Marjolijn Ph.D.¹¹, Verstraeten Aline Ph.D.¹², Coucke Paul Ph.D.¹³, Jordeau Guillaume MD Ph.D.¹⁴, Sotile Guillaume MD Ph.D.^{15,16,17}, De Paepe Anne MD Ph.D.¹⁸, Boileau Catherine Pharm.D. Ph.D.¹⁹, Loeyz Bart M.D. Ph.D.^{20,21} and De Backer Julie M.D. Ph.D.^{22,23}

Affiliations

- 1) Fondation 101 Génomes, Brussels, Belgium;
- 2) Research Unit of Medical Imaging, Physics and Technology, Faculty of Medicine, University of Oulu, Oulu, Finland;
- 3) Microelectronics Research Unit, Faculty of Information Technology and Electrical Engineering University of Oulu, Oulu, Finland;
- 4) Machier Learning Group, Université Libre de Bruxelles, Brussels, 1050 Belgium;
- 5) IIB² Interuniversity Institute of Bioinformatics in Brussels, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;
- 6) Department of Genetics, Hôpital Erasme, ULB Center of Human Genetics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;
- 7) Center for Medical Genetics, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium;
- 8) Cardiogenetics, Center for Medical Genetics, University of Antwerp and Antwerp University Hospital, Antwerp, Belgium;
- 9) CRMR Syndrome de Marfan et apparentés, Service de Cardiologie (G.J., C.B.), Laboratoire for Vascular Translational Science, INSERM U1148 (G.J., C.B.), and Département de génétique moléculaire (C.B.), Hôpital Bichat, Paris, France;
- 10) Department of Genetics, Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, ULB Center of Human Genetics, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium;
- 11) Department of Human Genetics, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands;
- 12) Department of Cardiology, University of Ghent and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

* Corresponding authors: romain.alderweireldt@f101g.org, ludvine.verboogen@f101g.org
= Authors contributed equally

Objectives

The 101 Genome Foundation (F101G) aims at creating a bioinformatics tool containing the genomic and phenotypic cross data of patients with rare diseases (like Heritable Thoracic Aortic Disease (HTAD)). This tool, accessible to scientists through a secure computer platform, will allow researchers to reach a better comprehension of variable phenotypic expressivity in rare diseases. Moreover, it provides the opportunity to identify the existence of possible modifier genes that protect against (or aggravate) the major damage caused by the primary mutation in rare diseases. Identification of possible protective (or aggravating) modifier genes could allow the development of treatments that replicate their protective effects in patients whose genes are not activated in the same way.

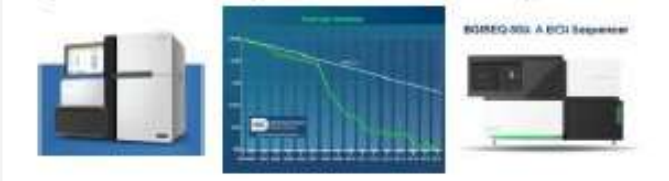
Origin

The idea to create F101G sparked after reading an interview with the Professor [Hal Ditzig](#) in which he mentions that the crossing of genomic and phenotypic data could help to understand "how natural genetic variants can protect some people from the consequences of a fibrillin-1 mutation" and that, on this basis, scientists might possibly be able to "identify drugs that can mimic nature's successful strategy" [WEISMAN B., "Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan gene and Current Research", January 10, 2017].

Unfortunately, scientists do not yet have access to the bioinformatics tool that would allow this research to be conducted. Such a tool implies a paradigm shift since it is not a question of studying an isolated gene but of studying the interactions of a gene with the whole human genome (Whole Genome Sequencing - WGS) without limiting the study to the 3% of coding parts of it (Whole Exome Sequencing - WES). This paradigm shift is the shift from genetics to genomics.



This evolution was made possible by the development of bioinformatics tools and the gradual reduction in the cost of using New Generation Sequencing tools (NGS), which plunged from \$100,000,000 in 2001 to \$1,000 in 2017 (and which could continue to fall if the WGS were to become widespread and/or if competition between the two main operators (Illumina and BGI) were to intensify).



Each genome sequenced in WGS represents a volume of about 300GB of data (BAM/FASTQ/VCF) that must be kept securely and whose integrity must be absolute. The examination of these data and their cross-referencing with phenotypic data requires the involvement of different domains of expertise.

Method

The 101 Genome Marfan Project (P101GM) is the pilot project of the F101G and is dedicated to Marfan syndrome (MFS). It is built on an expandable starting cohort of 101 patients with MFS. The P101GM will initially focus on cardiovascular manifestations, but is extendable in a later stage to other MFS related manifestations. Individuals harboring the same recurrent *FBN1* mutations but with variation in their cardiovascular phenotype are chosen for the composition of the initial cohort, after which the patients at the extreme ends of the phenotypical spectrum will be selected for further analysis. WGS data will be generated from the selected participants and stored in a secure computer platform.

The scientific committee aims to identify MFS families segregating specific recurrent *FBN1* mutations with phenotypical cardiovascular variability. These *FBN1* mutations have been selected based on their relatively high incidence in the *FBN1*-UKD database. This criterion was used in order to increase the chance of identifying a sufficiently large cohort of patients that could be used for modifier identification strategy. From this cohort in a later stage the extreme ends (young and cardiovascularly affected versus old and no cardiovascular disease) will be selected for genome sequencing with the aim to identify modifiers. The specific selected *FBN1* variants are:

Flow	cDNA annotation	Protein annotation
2/3	c.297>TGG>A (E792>D) (A)	p.E792D
6/7	c.640>G>A	p.R214G
21	c.324>C>T	p.R108C
46-47	c.4788>G>A (p.L1596>S) (A)	p.L1596S
57	c.7030>T>G (del.47)	p.Trp2347fs (del.12)
59	c.7454A>T	p.Asp2518V
62	c.7754T>C	p.Ile2587V

Clinical centers/worldwide have been invited to answer to the 3 following questions for each of these selected *FBN1* variants:

1. How many probands (or such families) are known with this specific mutation in your center?
2. For each proband/family, how many mutation carrying individuals have been tested (so mutation positives beyond the proband of that family)?
3. How many of these mutation carrying individuals (proband included) are above age 40 and do not present an aortic dilatation (Z-score < 2 or absolute size < 40 mm) and how many already have aortic dilation above Z>2 below age 25yrs?

Conclusion

The platform will allow researchers to better understand the clinical variability in MFS and identifying possible protective modifier genes that prevent cardiovascular manifestations caused by MFS.

References

- Chen R. et al., "Analysis of 309,306 genomes identifies individuals resistant to severe bleeding in childhood disease", *Nat. Genet.*, 21 April 2016, doi:10.1038/ng.3514.
- Dietz H., "Marfan Syndrome", *ClinDiagnosis*, 18 April 2001.
- Dietz H., "Living in Nature's Case", 6 august 2017.
- Escamez M.J. et al., "Exome sequencing of aortic phenotypes identifies DCTN4 as a modifier of clinical Penetrance amongst patients affected by Marfan", *Hum. Genet.*, 44, 889-895 (2012), doi:10.1007/s00439-012-1244-4.
- Panneton R. et al., "Genetic Outcome of Laserless Therapy Depends on Type of *FBN1* Mutation in Marfan Syndrome", *Proc Natl Acad Sci U S A*, April 2015, doi:10.1073/pnas.1410089112.
- Panneton R. et al., "Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome", *Hum. Genet.*, May 3 2017, doi:10.1007/s00439-016-1700-1.
- Guo S. et al., "A reference human genome dataset of the 30x200x-350 sequencer", *Genomics*, Volume 6, Issue 5, 1 May 2017, Pages 1-9, <https://doi.org/10.1016/j.genomics.2016.07.024>.
- Lorenz B. et al., "Marfan syndrome: from gene to therapy", *Curr Opin Pediatr.*, 2012, doi:10.1097/MOP.0b013e3182557694.
- MacArthur J. et al., "The new NGS2017 Catalog of published genome wide association studies (GWAS Catalog)", *Nucleic Acids Res.*, 4 January 2017, 45:D986-D991, doi:10.1093/nar/gkw1133.
- Marfan J. et al., "Variable severity of cardiovascular phenotypes in patients with an early-onset form of Marfan syndrome harboring *FBN1* mutations in exon 24-27", *Hum. Genet.*, January 2016, doi:10.1007/s00439-016-0793-2.
- Olson J. et al., "Micro-ripple method: aortic disease in mice deficient in the microfibrillar protein Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome", *Nat. Med.*, 23, 200-212 (2017), doi:10.1038/nm.4296.
- Pinn Q. et al., "A novel fibrillin-1 gene mutation associated with Marfan syndrome: a case report and review of the mutation spectrum", *Hum. Genet.*, 30 April 2016, doi:10.1007/s00439-016-0586-6.
- Roustan M. et al., "Sex, pregnancy and aortic disease in Marfan syndrome", *PLoS ONE*, July 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181156>.
- Brennan J.D., Mariani J.H., "From Fazio to Disease: Modifier Genes, Network Regulation and the Genetics of Thromb", *The American Journal of Human Genetics*, 101, 177-191, 3 August 2017, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.004>.
- Stevenson C. et al., "Prognostic Factors in Probands With an *FBN1* Mutation Diagnosed Before the Age of 7 Year", *Pediatric Research*, March 2011, doi:10.1007/s12013-010-9272-9.
- Weisman B., "Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research", 10 January 2017, available at: <http://www.marfan.org/press-room/2017/01/10/introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research/>.

Acknowledgements

- To RadOrg for the Edelweiss 2018 award.
- To the Association Belge de Syndrome de Marfan team: Youssef Inzary, Véronique Vriens, Lauriane Janssen, Rémi Rodia, Léon Brandt, Martine Henk, Maril Vandenbosclic and Cathy Kaye.
- To the Association Française de Syndrome de Marfan and especially to Jean-Michel Adde, Stéphane Delaunay, Guillaume Pardooux et Laurence Lefebvre.
- To the FASCERN team and especially to Marie Huard for a great work.
- To Delen bank and especially to René Havranek.
- To King Baudouin Foundation and especially to Amélie T'Seyen, Gerit Razzy and Patricia Lasciers.
- To Florent Dubois, Michael Loguol, Joëlle Froidmont, François Duprez, Peter O'Donnell, Eléonore Pauwels, Bruno Fonteyn, Pierre-Axel Chabot, Alice De Smith and Luc Verboogen.
- To, Annal, Florence & Tom, Laurens, Desiré & Sam, Julien, Alina & Lucie.
- To Patrice, Camille & their family.





PB-PP
BELGIE(N) - BELGIQUE

Editie 31 Jaargang 12 | Dec 2018 | verschijnt 4x per jaar |

Afgiftekantoor Antwerpen X | **P209986**



 **bindweefsel.be**
VLAAMSE VERENIGING VOOR ERFELIJKE BINDWEEFSELAANDOENINGEN VZW

Verantwoordelijke Uitgever:
Charissa FRANK, Bindweefsel.be
Heerbaan 71, 3582 Koersel
Niet op openbare weg gooien!