

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

Projet 101 Génomes Marfan

Gala 20 ans de l'ABSM

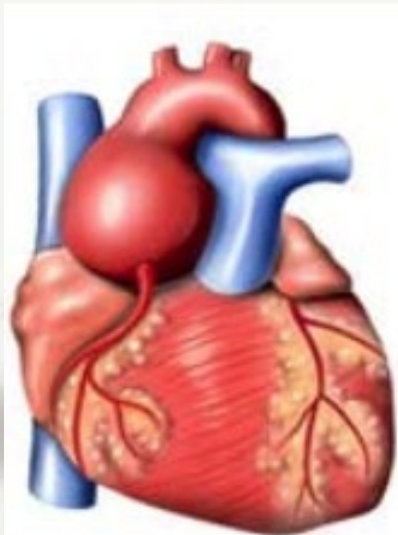
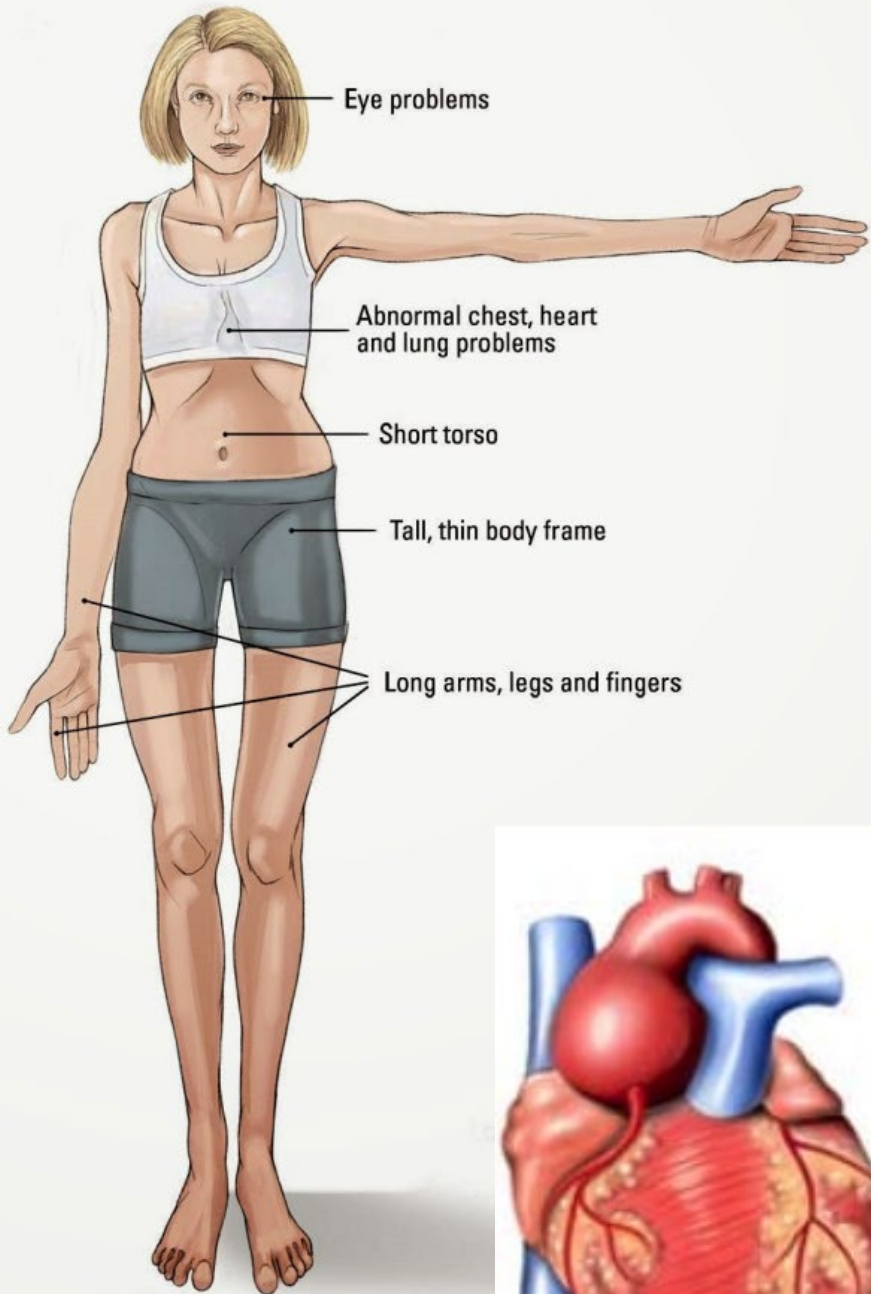
Bruxelles, 5 octobre 2019

Aurélien

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



Syndrome de Marfan



Syndrome de Marfan (1/7)

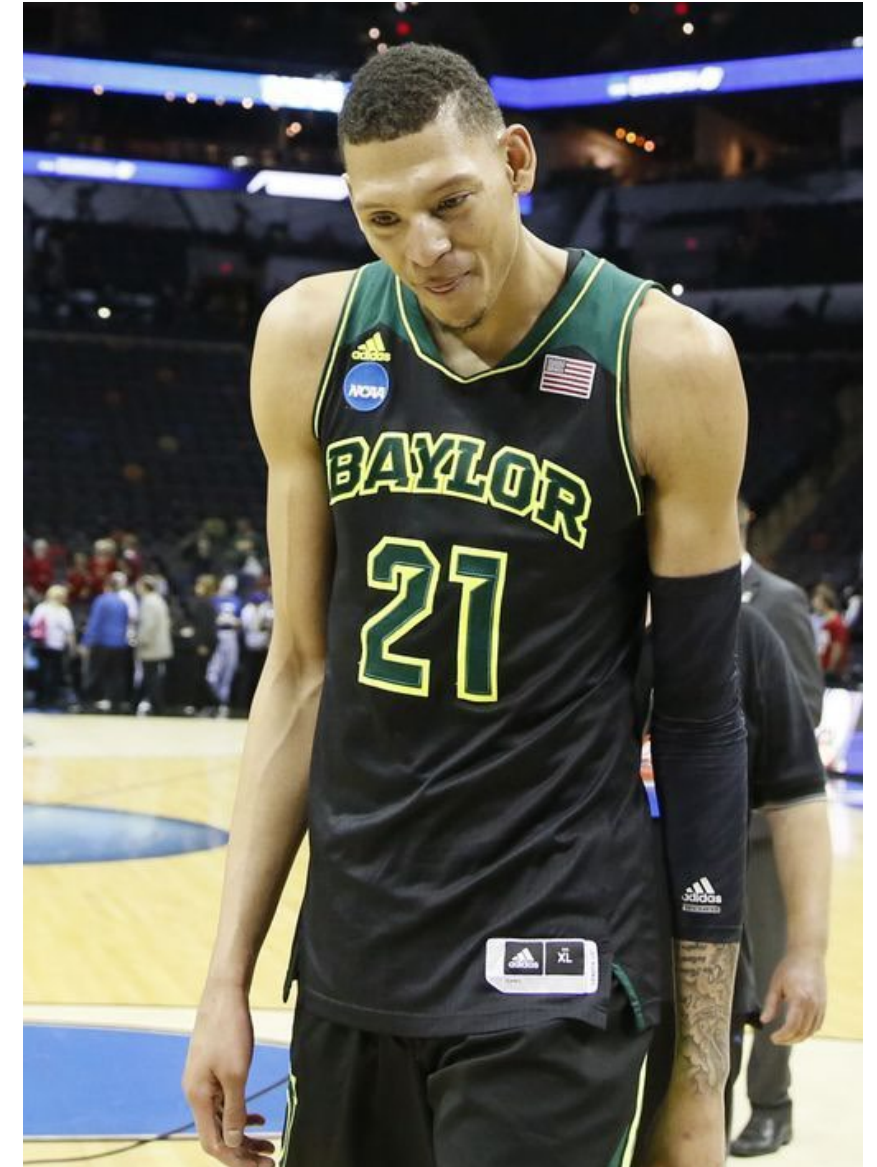
FBN1 et fibrilline

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

Syndrome de Marfan (2/7)

Prévalence

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



Isaiah Austin

Syndrome de Marfan (3/7)

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



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

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



Javier Botet

Perinatal diagnosis and management of early-onset Marfan syndrome: case report and systematic review

Amanda Veiga-Fernández, Laura Joigneau Prieto, Teresa Álvarez, Yolanda Ruiz, Ricardo Pérez, Francisco Gámez, Virginia Ortega Abad, Fátima Yllana and Juan De León-Luis
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

ABSTRACT

Early onset Marfan syndrome is the most severe form of Marfan syndrome diagnosed during perinatal period. Early onset Marfan syndrome is associated with high mortality rates, usually within the first 2 years of life. First, we present a case of prenatally diagnosed early onset Marfan syndrome in a dichorionic diamniotic twin pregnancy, where suspicion was raised at 35 weeks of gestation. Ultrasound and fetal magnetic resonance imaging were used to assess prenatal findings in the affected fetus. She presented right diaphragmatic eventration, elongation of humerus and femur and subluxation of the crystalline lens. She died 3 months after birth. Secondly, we present a PubMed-based review of the published articles on early onset Marfan syndrome, with pre- or postnatal suspicion or diagnosis. We found 39 articles published between 1981 and 2017, arising information on 55 cases. Including ours, early onset Marfan syndrome was prenatally diagnosed in 34.54% of the cases. In these cases, the most frequent prenatal findings were cardiomegaly, dilatation of the great vessels and mitral or tricuspid regurgitation. Mortality rate during the first 15 months after birth was 73.68%. In the postnatally diagnosed cases, the most frequent findings were arachnodactyly, dilatation of the great vessels and mitral or tricuspid regurgitation. Mortality rate was 61.11%. Overall genetic confirmation was performed in 67.27% of the cases. Prenatal diagnosis of early onset Marfan syndrome is challenging but of utmost importance, since management should take place in a tertiary care center, by a multidisciplinary team. Differential diagnosis is essential in order to perform an adequate genetic counseling.

ARTICLE HISTORY

Received 26 February 2018
Accepted 23 November 2018

KEYWORDS

Congenital Marfan syndrome; diaphragmatic hernia; early onset Marfan syndrome; magnetic resonance imaging; neonatal Marfan syndrome

Syndrome de Marfan (4/7)

Association Belge du Syndrome de Marfan | ABSM asbl

- A l'annonce du diagnostic, l'Association Belge du Syndrome de Marfan nous a accueilli.
- L'ABSM a été créée par Madame Yvonne Jousten en 1999.
- L'ABSM soutien les patients belges et leur famille et finance la recherche depuis près de 20 ans.
- <https://www.marfan.be/> | <https://www.facebook.com/marfanbe/> | <https://twitter.com/marfanbe>



Syndrome de Marfan (5/7)

Association Marfans (France)

- L'association française du syndrome de Marfan (Association Marfans) a aussi joué un rôle important.
- Cette association a financé en grande partie la base de données **UMD-FBN1** mise en place par le **Dr Gwenaëlle Collod-Beroud**.
- Cette **base de donnée est disponible en accès libre** (à l'adresse www.umd.be/FBN1/)
- Elle permet de consulter un inventaire de **3044 mutations du gène FBN1** codant pour la protéine Fibrilline 1 sur le chromosome 15, ayant été **identifiées** dans la littérature scientifique et dans les laboratoires **comme étant pathogéniques** et à l'origine du syndrome de Marfan.



Syndrome de Marfan (6/7)

UMD-FBN1

- UMD-FBN1 nourrit les travaux de nombreux chercheurs à travers le monde et est un outil important pour le diagnostic de la maladie.
- Découverte d'UMD-FBN1 en revenant de l'hôpital en "googlant" la mutation pathogène de notre fils,
- Il est apparu sur UMD-FBN1 que la mutation de mon fils avait déjà été observée (à Gand !) chez un autre patient et rapportée dans la littérature scientifique.
- UMD-FBN1 a servi de point de départ à notre Projet.

The UMD-FBN1 mutations database

Mutations involving exon 26

UMD Nomenclature	Exon	Codon	Structure	HCD	Rearrangement	Mutation type	Mutational event	# records
c.1_8613del	1	1	Signal peptide		Large rearrangement Deletion from exon 1 to 65	InF	Stop at 46	3
c.1589_6163del	12-13	530	cb EGF-like #04	Ca2+ binding	Large rearrangement Deletion from exon 13 to 49	InF	In frame del	2
c.2114_5422del	16-17	705	TGFBP#02		Large rearrangement Deletion from exon 17 to 43	InF	In frame del	1
c.2729_8613del	22-23	910	cb EGF-like #10	Ca2+ binding	Large rearrangement Deletion from exon 23 to 66	Fr	Stop at 928	1
c.2855_3337del	23-24	952	TGFBP#03	conserved AA in TGFBP	Large rearrangement Deletion from exon 24 to 26	InF	In frame del	1
c.3208G>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	G->C	1
c.3209A>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->C	1
Sample ID			Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group		Reference
UMD-F0522 10359			Female	Heterozygous	FRANCE	NA		207
c.3209A>G	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G	1
c.3209T>G	26	1071	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	T->G	1
c.3209T>T	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	G->T	1
Sample ID			Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group		Reference
UMD-F0056 101			Male	Heterozygous	AUSTRALIA	NA		134
c.3209T>G	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G	1
c.3209T>G	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	G->A	7
c.3209T>G	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->T	1
c.3209T>G	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	T->C	2
c.3209T>G	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	G->A	1
Sample ID			Gender	Mutation status	Geographic origin	Phenotypic group		Reference
UMD-F0056 101			NA	Heterozygous	UK	NA		109
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12			Small rearrangement		Stop at 1079	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12			Small rearrangement	Fr	Stop at 1082	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12			Small rearrangement	Ts	T->C	2
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		conserved AA in cbEGF-like	Small rearrangement	Fr	Stop at 1089	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		conserved AA in cbEGF-like	Small rearrangement	Fr	Stop at 1087	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1081-1095 (C2)	Small rearrangement	Tv	T->G	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	T->C	2
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	G->A	3
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Tv	T->A	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	A->G	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Tv	A->T	1
c.3209T>G	1076	cb EGF-like #12		Disulfide bonds 1074-1086 (C3)	Small rearrangement	Ts	C->T	1
Geographic origin						Phenotypic group		Reference
BELGIUM						NA		225

Syndrome de Marfan (7/7)

Prof. Guillaume Smits (IB)² | HUDERF – ERASME

- Après nos découvertes sur UMD-FBN1, **nous sommes revenus vers le généticien** qui suit Aurélien depuis sa deuxième semaine de vie : le Prof Guillaume Smits.
- Il a **patiemment répondu** à nos très nombreuses questions.
- Avec ses explications, **nous avons progressivement compris** que nous pouvions peut-être **essayer d'aider notre fils et d'autres enfants atteints de maladies rares**.



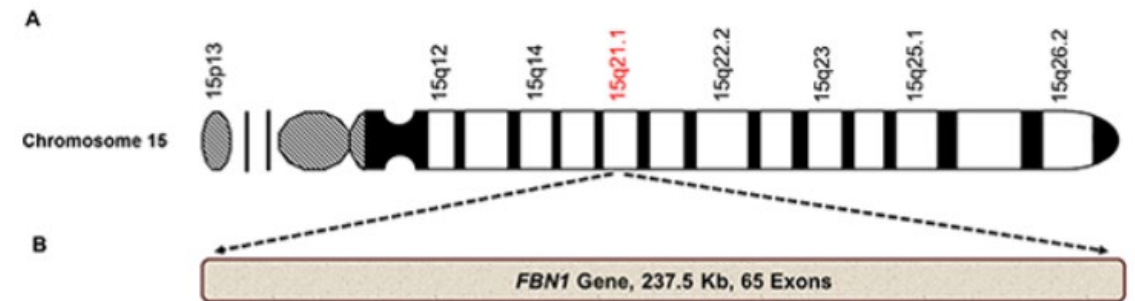
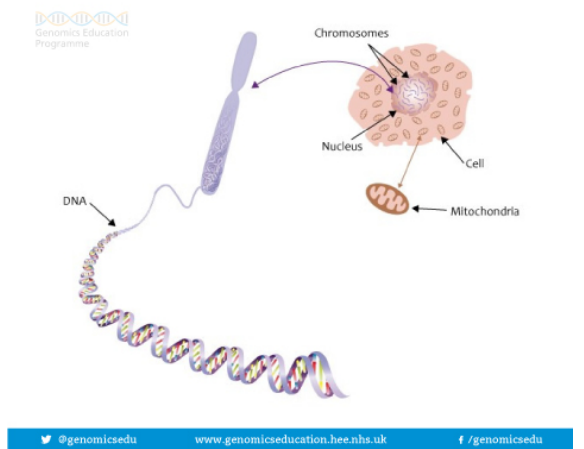
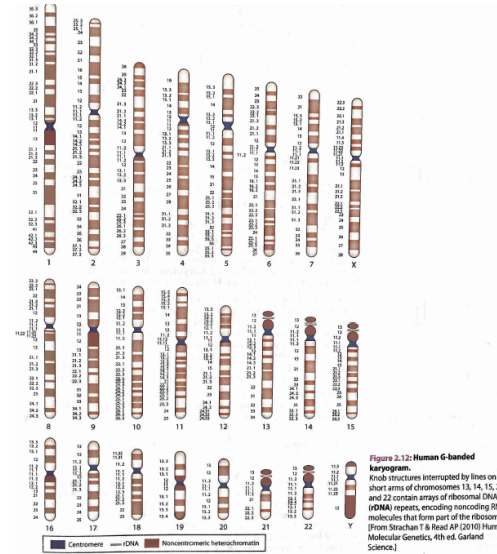
Génomique

Génomique (1/9)

23 paires de chromosomes

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

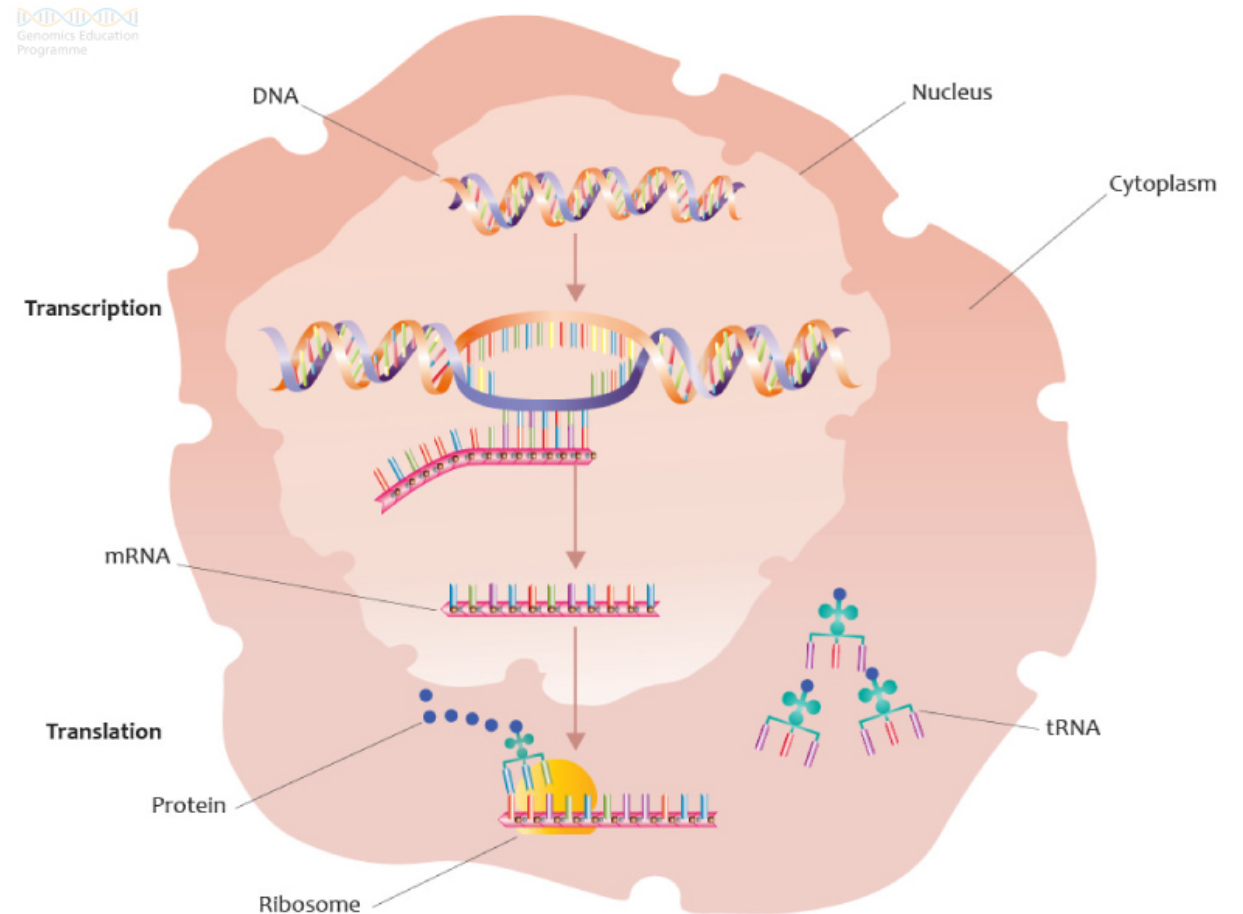
Note: en dehors de l'ADN contenu dans les chromosomes, on trouve aussi de l'ADN mitochondrial (conservé en dehors du noyau cellulaire).



Génomique (2/9)

Génome et Exome

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



Génomique (3/9)

Séquençage

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

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

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



Genomics

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

VS



Genetics

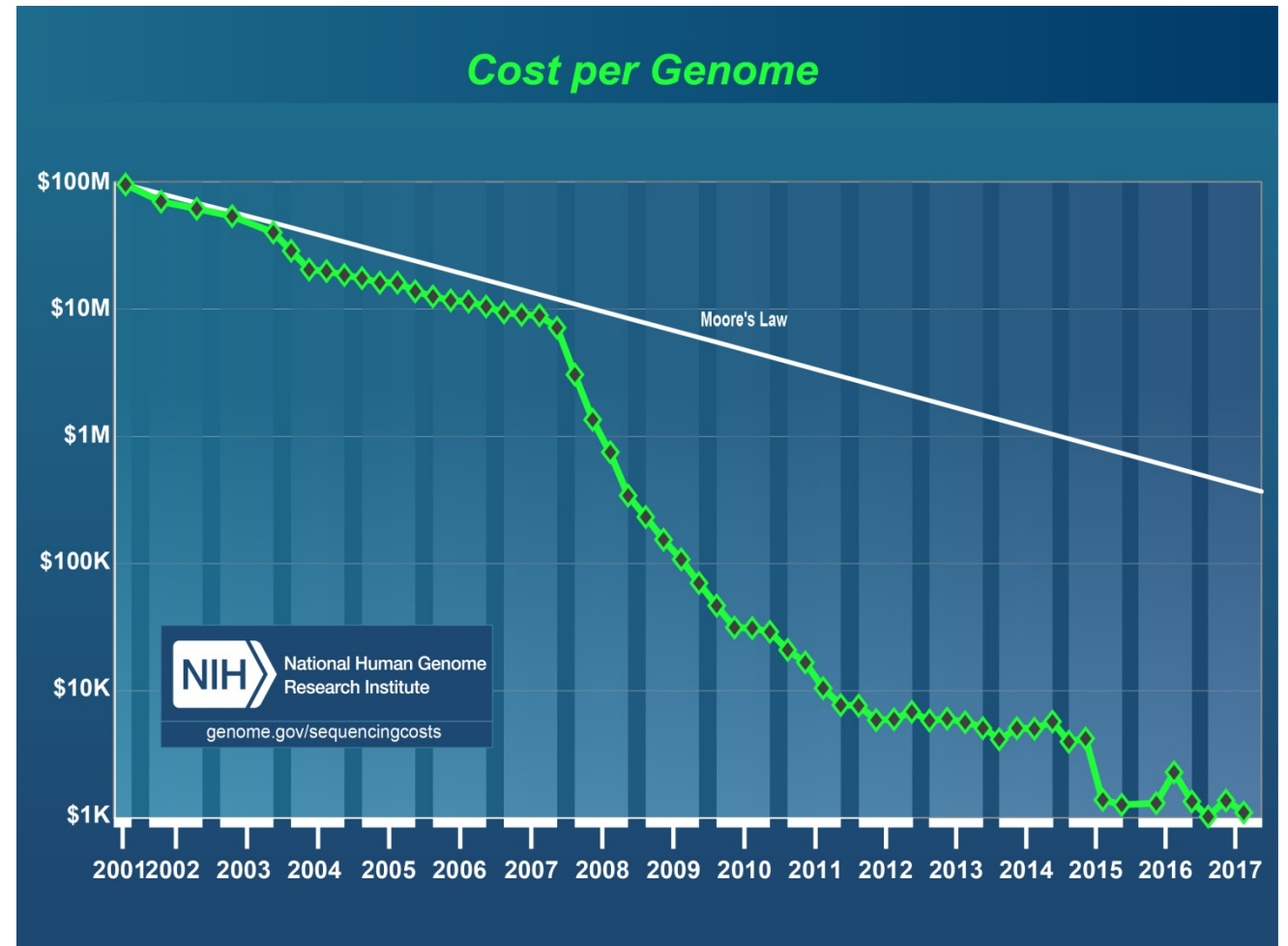
- The study of heredity
- The study of the function and composition of single genes.
- 'Gene'- specific sequence of DNA which codes for a functional molecule.

Génomique (4/9)

\$1000 pour un WGS

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

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



Génomique (5/9)

illumina®

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

Unlocking the Power of the Genome

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



Daniel MacArthur
@dgmacarthur

Abonné

We're ready. Bring it on, @fdesouza. 😊

Spencer Wells ✓ @spwells

With a \$100 genome getting closer, the CEO of @illumina thinks the world may not be ready [bloomberg.com/news/articles/...](https://www.bloomberg.com/news/articles/)

Trac

04:19



Spencer Wells ✓
@spwells

Suivre

11 Re

3

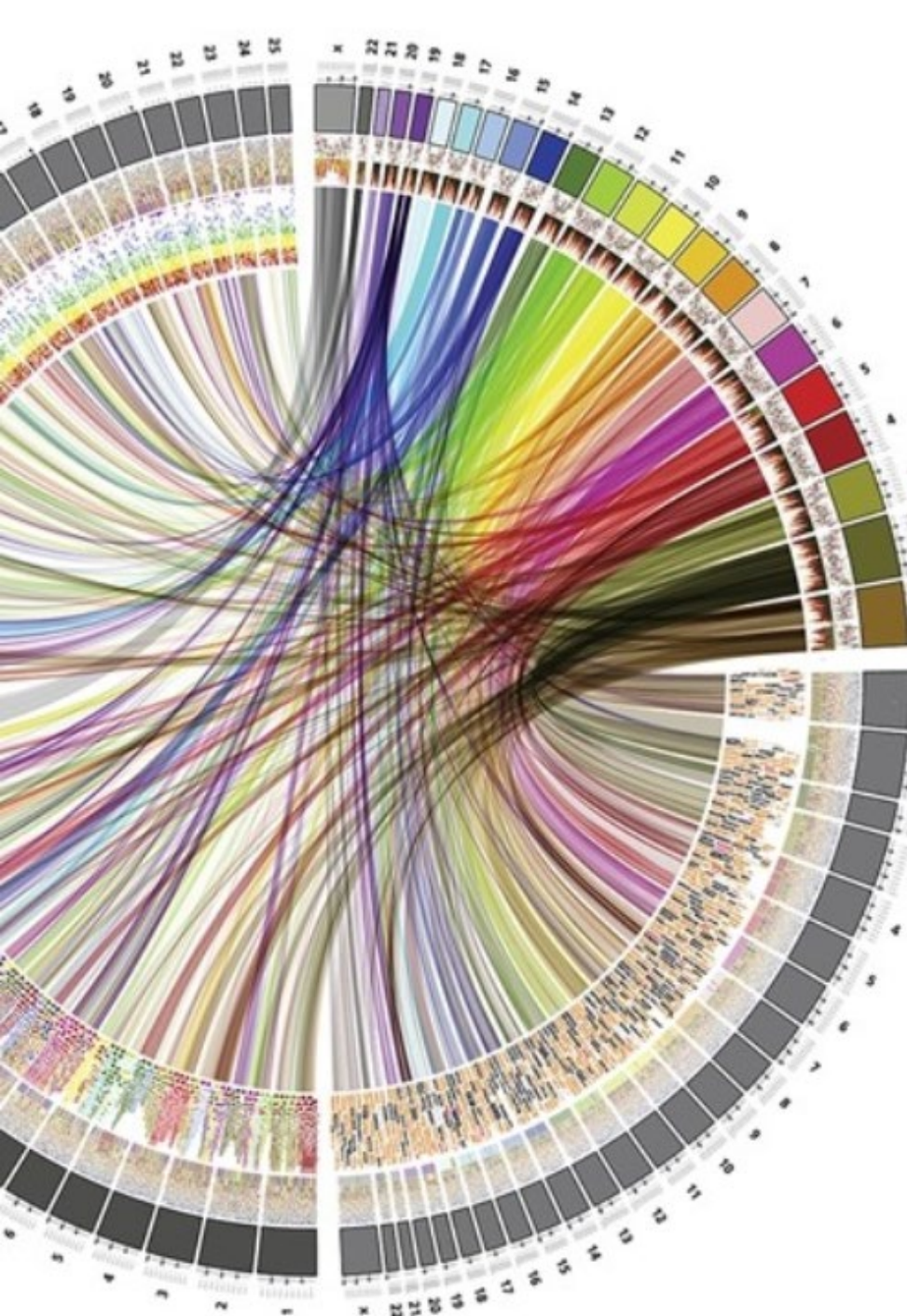
With a \$100 genome getting closer, the CEO of @illumina thinks the world may not be ready

Traduire le Tweet



A \$100 Genome Within Reach, Illumina CEO Asks If World Is Ready

For years, the cost to decode a full human genome has been falling much like computer processing costs -- from hundreds of thousands of dollars per person to... [bloomberg.com](https://www.bloomberg.com)



Génomique (6/9)

Cartographie du génome

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

Génomique (7/9)

The Resilience Project

- Dans le cadre de ce projet **589.306 «génomomes»** (il s'agissait en réalité d'une combinaison de WES et de WGS) **récoltés au hasard** dans d'autres contextes **qui ont été réétudiés**.
- Cette étude a permis d'identifier **13 individus adultes apparemment sains** alors qu'ils sont porteurs de mutations pathogènes qui auraient dû provoquer chez eux de sévères maladies rares qui se développent normalement dès l'enfance.
- Les personnes découvertes par le *Resilience Projet* **auraient dû être malades mais ne le sont pas**.
- Il se pourrait que ces personnes soient protégés par l'action de **gènes modificateurs protecteurs**.

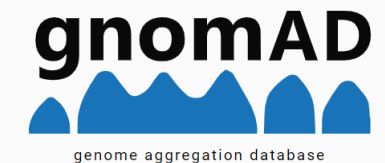
nature
biotechnology

ARTICLES

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

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

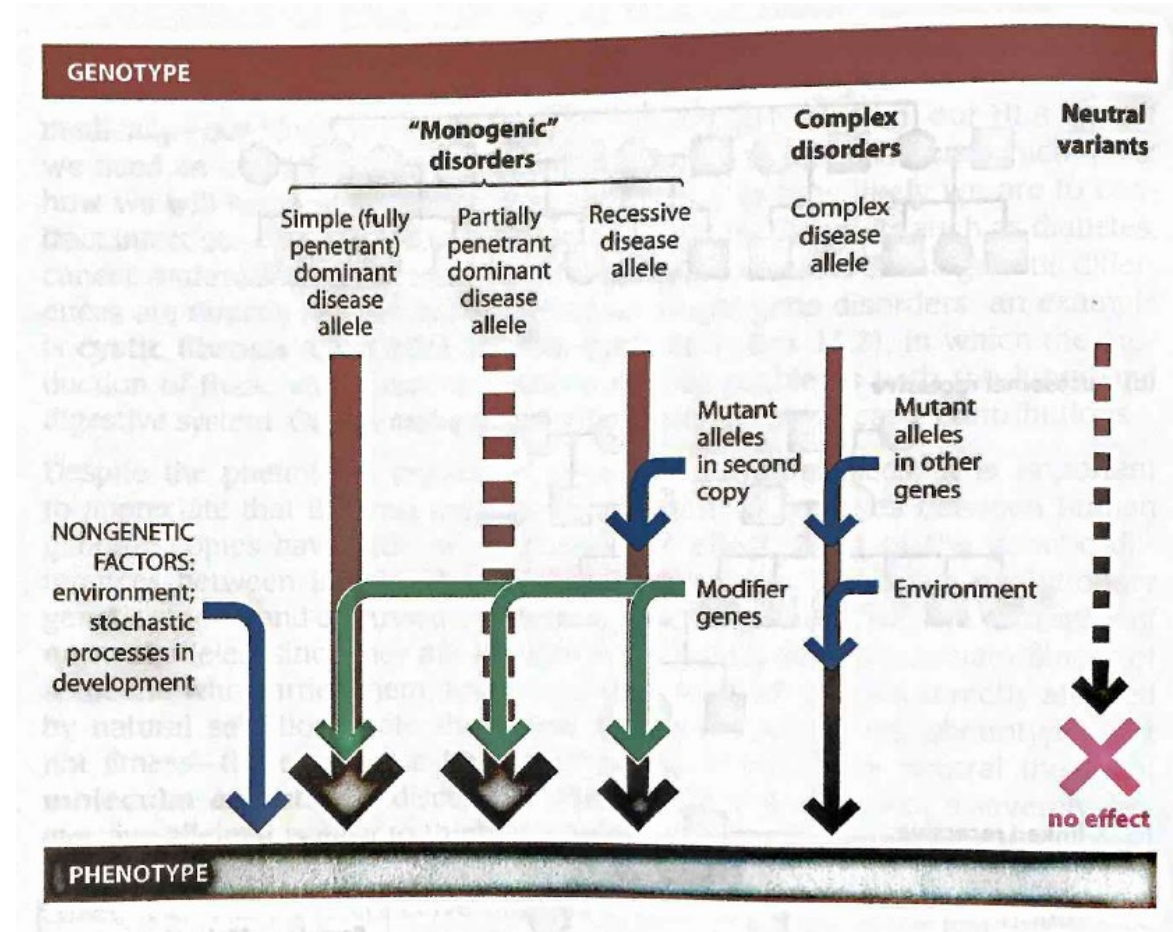
CHEN R. et al., « *Analysis of 589,306 genomes identifies individuals resilient to severe Mendelian childhood diseases* », Nature Biotechnology, 34, 531–538 (2016) doi:10.1038/nbt.3514, Received 29 July 2015 Accepted 12 February 2016 Published online 11 April 2016. Disponible à l'adresse: <https://www.nature.com/nbt/journal/v34/n5/pdf/nbt.3514.pdf>



Génomique (8/9)

Gènes modificateurs et gènes protecteurs

- Un **gène modificateur** est un gène qui affecte l'expression d'un ou de plusieurs gènes (=épistasie).
- Un **gène protecteur** est un gène modificateur (= **gène épistatique**) dont l'action **protège** un individu de l'influence délétère d'un gène portant une mutation pathogène (= **gène hypostatique**).



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

Génomique (9/9)

Professeur Hal Dietz

- La *Marfan Foundation* américaine a publié sur son site une interview du **Professeur Hal Dietz** (The Johns Hopkins Hospital (Baltimore - USA) dans laquelle il mentionne que **le croisement de données génomiques et phénotypiques** pourrait permettre de comprendre « *comment les variants génétiques naturels peuvent protéger certaines personnes des conséquences d'une mutation de fibrilline-1* » et sur cette base éventuellement être en mesure d'« *identifier les médicaments capables d'imiter la stratégie couronnée de succès de la nature* ».
- Nous nous sommes alors rendu compte que les chercheurs n'avaient pas à leur disposition l'outil nécessaire pour mener la recherche proposée.
- Nous avons donc **décidé de mettre l'outil manquant à la disposition de tous les scientifiques.**
- Et pour ce faire, nous avons créé la « **Fondation 101 Génomes** ».



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

Fondation 101 Génomes

101 Génomes (1/8)

Fondation 101 Génomes : création et objectif

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



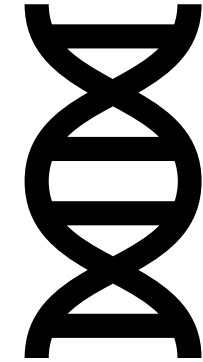
Selon le Professeur Anne De Paepe, Prorecteur de l'Université de Gand et Présidente du Fonds 101 Génomes à la Fondation Roi Baudouin, il s'agit: « *d'un exemple unique et sans précédent de participation de patients à la recherche scientifique* ».

101 Génomes (2/8)

Outil bio-informatique : données génomiques et phénotypiques

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

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



101 Génomes (3/8)

Projet 101 Génomes Marfans

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





101 Génomes (4/8)

Comité scientifique

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



VASCERN, the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases, is dedicated to gathering the best expertise in Europe in order to provide accessible cross-border healthcare to patients with rare vascular diseases (an estimated 1.3 million concerned). These include arterial disease (affecting aorta to small arteries), arterio-venous anomalies, venous malformations, and lymphatic diseases.

VASCERN currently consists of 31 highly specialised multidisciplinary Healthcare Providers (HCPs) from 11 EU Member States and of various European Patient Organisations and is coordinated in Paris, France.

Through our 5 Rare Disease Working Groups (RDWGs) as well as several thematic WGs and the ePAG – European Patient Advocacy Group, we aim to improve care, promote best practices and guidelines, reinforce research, empower patients, provide training for healthcare professionals and realise the full potential of European cooperation for specialised healthcare by exploiting the latest innovations in medical science and health technologies.

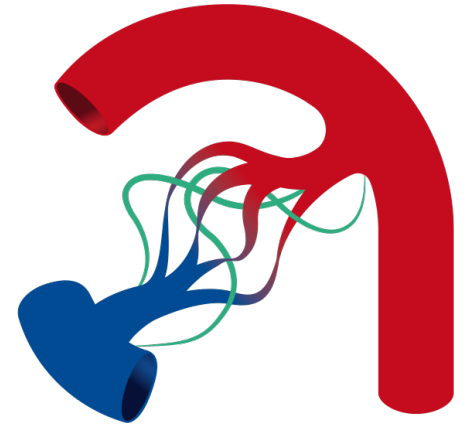
More information available at: <https://vascern.eu>

Follow us on [Twitter](#), [Facebook](#), [YouTube](#) and [LinkedIn](#)



101 Génomes (5/8)

VASCERN “incubateur”



- Le P101GM s’inscrit dans la **dynamique européennes** créée par le lancement des réseaux européens de **référence: les ERNs**.
- Il est activement soutenu par le réseau **VASCERN consacré aux maladies cardio-vasculaires** et par les principaux membres du groupe HTAD en son sein,
- Ce soutien s’est notamment concrétisé lors de **l’établissement de la stratégie de composition de la cohorte pour le projet «Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study»** mené par le comité scientifique de la F101G (qui sera évoqué par le Prof. Loeys).

A=Paris; B=Ghent; C=Antwerp; D=Amsterdam (The Netherlands); E=Barcelona; F=Milan; G=Vienna; H=Baltimore; I=Zurich; J=Pavia; K=Umea; L=Sheffield; M=Bologna; N=London;
A=Paris; B=Ghent; C=Antwerp; D=Amsterdam (The Netherlands); E=Barcelona; F=Milan; G=Vienna; H=Baltimore; I=Zurich; J=Pavia; K=Umea; L=Sheffield; M=Bologna; N=London

<i>FBN1</i> mutation	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	Total
c.247+1G>A		1												33+1= 34
c.640G>A	1(2)		1	1										23+5= 28
c.2645C>T			1		0									77+1= 78
c.5788+5G>A		1(2)		3										60+6= 66
c.7039_7040del AT			1(2)											50+3= 53
c.7454A>T														1
c.7754T>C	1(1)	4(2)	1(1)	1	0									162+11 = 173

101 Génomes (6/8)

GEMS | Soutien international

Brussels, 13th August 2019

Dear Professor Bart Loeys,

Concerning: letter of support for GEMS-Generet application

It is with the greatest interest that we have read the excellent and very interesting work of the three reviewers who examined the Project “*Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study*” (GEMS) that you submitted for the Generet Fund.

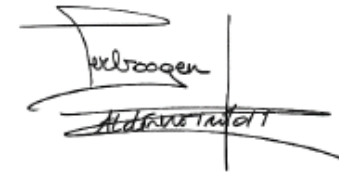
After reading these reviews, we would like to confirm that, in accordance with its social object and within the limits of its resources, the *Fondation 101 Génomes* will fully support and co-fund the whole genome sequencing effort described in the GEMS Generet application.

We would like to emphasize that F101G has raised money for co-funding the Generet effort, thanks in particular to the unfailing support of our respective patients organisations : the *Association Française du Syndrome de Marfan* (AssoMarfans), the *Association Belge du Syndrome de Marfan* (ABSM), the *Association Luxembourgeoise du Syndrome de Marfan* (den-I), *Bindweefsel vzw*, *Contactgroep Marfan Nederland*, the *Marfan Initiative Österreich* and the *Marfan European Network*.

The GEMS study is truly at the heart of the F101G initiative and it is fully supported by our patients associations. We expect a lot from the GEMS study and are willing to mobilize if necessary, to make it a success.

We would like to congratulate you once again for your extraordinary work and thank you all again for the hope it brings to patients and their families.

Sincerely yours,



Ludvine Verboogen &
Romain Alderweireldt
Co-founders,
Fondation 101Génomes



Stéphanie Delaunay
President,
Association Française du
Syndrome de Marfan



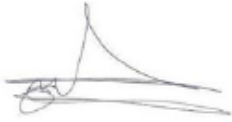
Douchka Peyra
President,
Association Belge du
Syndrome de Marfan



Denis Garzaro
President, Den-I asbl,
Association Luxembourgeoise
du Syndrome de Marfan



Lauriane Janssen
President,
Marfan Europe Network



Ine Woudstra,
President,
Contactgroep Marfan
Nederland



Margit Aschenbrenner
Chairwoman
Marfan Initiative Österreich



Charissa Frank
President,
Bindweefsel

101 Génomes (7/8)

& Associations européennes

DECLARATION OF COOPERATION

TO THE 101 GENOMES PROJECT DEDICATED TO MARFAN SYNDROME

OF THE 101 GENOMES FOUNDATION

BETWEEN

The 101 Genomes Foundation (F101G) was founded in November 2017. Its objective is to advance a bioinformatics database containing typical cross data of patients with Marfan syndrome and to support the Marfan community through a secure and reliable F101G pilot project is dedicated to Marfan syndrome (hereinafter P101GM);



Whole
which is
prove
is the

- Le P101GM est soutenu par **plusieurs associations de patients Marfan européennes:**

- **Associations Belge du Syndrome de Marfan;**
- **Associations Française du Syndrome de Marfan;**
- **den-i (Luxembourg)**
- **Marfan Europe Network.**

- Il a reçu le **Prix Edelweiss 2018** décerné par l'alliance belge pour les maladies rares : **RaDiOrg**.



101 Génomes (8/8)

100.000 Genomes Project UK

- Le VASCERN a aussi permis une mise en lien avec le **100.000 Genomes Project britannique**.
- Le Secrétaire d'état à la santé britannique a annoncé le 2 octobre 2018 l'extension de ce Projet de 100.000 à **1 million de génomes** avec
- L'ambition d'atteindre **5 millions de génomes d'ici 5 ans**
- **Le Projet 101 Génomes Marfan est depuis janvier 2019 affilié au 100.000 Genomes Project Britannique.**

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



Posted on October 2, 2018 at 5:00 pm

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

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

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



Health and Social Care
Secretary Matt Hancock

Conclusion

Conclusions

Étincelle

- Limité à 101 génomes, notre Projet n'est qu'une **étincelle** en comparaison, par exemple, du projet anglais 100.000 Génomes dont nous nous sommes inspirés **mais elle peut s'embraser**.
- Cette étincelle est, pour le moment, concentrée sur le **syndrome de Marfan mais elle peut se propager à l'étude d'autres maladies rares**.
- Cette étincelle est amorcée par **les patients**.
- Notre seule ambition est de mettre à la disposition de la communauté scientifique les données génomiques/phénotypiques dont elle a **besoin pour mieux comprendre les maladies rares**.
- Nous rêvons que, peut-être, cette étincelle pourrait contribuer à **la mise au point de nouveaux médicaments qui pourraient améliorer la vie de nos enfants**.



Phenotypic data

Data forms:



Specific
P101GM
FBN1 template

AORAM: “AORta Automatic
Measurement”



Reference centres MFS



European
Reference
Network

VASCERN



Fondation 101 Génomes

www.f101g.org



Scientific
Community



Genomic data

Sequencing WGS 30x + pipeline VCF:



GEMS: “Genome-wide Epistasis for
cardiovascular severity in Marfan Study”

FBN1 mutation	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	Total
c.247+1G>A		1												33+1= 34
c.640G>A	1(2)		1	1										23+5= 28
c.2645C>T			1		0									77+1= 78
c.5788+5G>A		1(2)		3										60+6= 66
c.7039_7040del AT			1(2)											50+3= 53
c.7454A>T														1
c.7754T>C	1(1)	4(2)	1(1)	1	0									162+11= 173

Control:



Classification:
GEMVAP



Remerciements

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

www.f101g.org

Contact

Fondation 101 Génomes

F101G fondation privée

N° d'entreprise: BE0684609172

6 avenue de Sumatra, 1180 Bruxelles,
Belgique

+32(0)476.87.18.63

www.f101g.org

info@f101g.org

@F101Genomes

Coordonnées bancaires

Belgique | Fondation Roi Baudouin

BE10 0000 0000 0404

BIC : BPOTBEB1

Communication structurée :

017/1730/00036

France | Fondation de France

FR76 3005 6005 0205 0200 0363 678

BIC : CCFRFRPP

Communication :

00459/ TGE-Fonds 101 Génomes

Organigram



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases

 **Network**
Vascular Diseases
(VASCERN)

Fonds 101 Génomes

Management Committee

President

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

Members

Gerrit Rauws

Ludivine Verboogen

Romain Alderweireldt

Secrétaire:

Annemie T'Seyen

Scientific Committee

Co-Presidents

Prof. Julie De Backer (UZGENT)

Prof. Bart Loeys (UZA)

Members

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

Prof. Catherine Boileau (BICHAT Hospital)

Dr. Guillaume Smits (HUDERF)

Dr. Aline Verstraeten (UZA)

Dr. Marjolijn Renard (UZGENT)

Prof. Paul Coucke (UZGENT)

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

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

**101
GENOMES
MARFANS
PROJECT**



Odysée

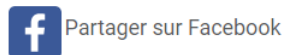
Odyssée (1/2)

L'angoisse de ne pas savoir



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

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



Vivre avec une maladie rare

À l’âge de dix mois, le diagnostic génétique est tombé : Aurélien est atteint de Marfan, une maladie rare qui touche les tissus conjonctifs. Une fois qu’on a identifié la maladie, on peut établir un plan d’action. La Fondation 101 Génomes, co-gérée par la Fondation Roi Baudouin et la Fondation de la Recherche Médicale, veut mettre à la disposition des scientifiques un outil bioinformatique.

Dr. Aurélien Verboogen

Marfan perturbe la production de fibrilline, une protéine essentielle au bon fonctionnement du tissu conjonctif. Or ce tissu est un peu la glue qui tient ensemble tout le corps. Si il est affecté, il en résulte diverses conséquences qui touchent l’ensemble du corps, principalement chez les Marfaniens d’atteintes cardiovasculaires, osseuses ou squelettiques”, explique Ludivine Verboogen.

Plan d’action

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



rare disease

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

Odyssée (2/2)

Un diagnostic fiable et rapide

Soigner à l'ère
de la génomique

Enjeux éthiques,
juridiques et sociaux
dans la pratique médicale



- Les circonstances du diagnostic de notre fils (multiplication des tests génétiques, faux espoirs, etc.) nous ont amené à comprendre le **double avantage** du diagnostic basé sur le séquençage du génome entier (WGS) :
 - **Un diagnostic génétique plus rapide et plus fiable sans perte de temps et d'argent** en séquençant les mauvaises parties du génome ;
 - **Une valeur ajoutée immédiate à la recherche** puisque chaque génome séquencé et partagé contribue à cartographier et à comprendre l'interaction entre les gènes dans les génomes humains.

Conclusions (2/2)

Le temps est venu

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

Professeur Bart Loeys