Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

Parent d'un enfant diagnostiqué Marfan *de novo* durant sa première année de vie

E-3 Summit

Webinar, 11 septembre 2020

Introduction

Réserve : Pas un scientifique, un parent

Contexte: Demande d'Elena de Moya Rubio (VASCERN)

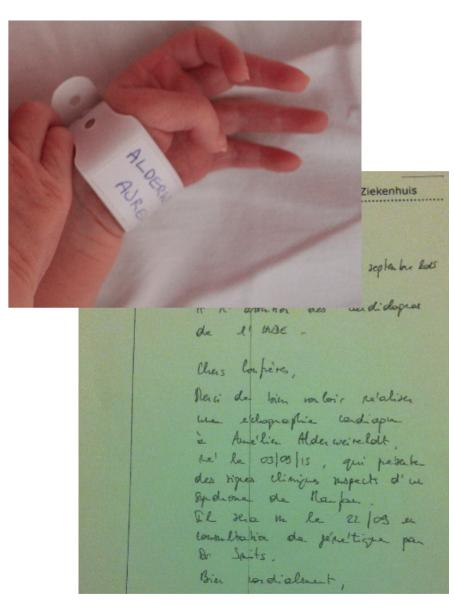
5 thèmes:

- 1. Odyssée diagnostique
- 2. Syndrome de Marfan & néonatal (nMFS)
- 3. Ressources
- 4. Accompagnement médical
- 5. Résilience: Fondation 101 Génomes



Septembre 2015 (1/5)

- Mon fils Aurélien nait le **3 septembre 2015** à Bruxelles.
- Huit jours plus tard, le <u>11 septembre 2015</u>, la pédiatre qui l'a examiné à la naissance nous annonce qu'elle suspecte un problème chez notre enfant
- Elle nous parle d'anomalie des tissus conjonctifs et le syndrome de Marfan est « évoqué » pour la première fois
- Malgré une demande du généticien bruxellois qui examine Aurélien, le **centre de référence pour la Belgique** qu'il contacte refuse de procéder à une analyse génétique
- Commence alors une bien trop longue odyssée diagnostique.



Ascenseur émotionnel (2/5)

- En l'absence de diagnostique génétique différents hypothèses sont évoquées.
- Après quelques mois, le centre de référence accepte de tester notre enfant pour le syndrome de Beals (FBN2) et ce syndrome est écarté.
- Le soulagement ne dure que quelques heures: le pédiatre auquel nous annonçons la nouvelle découvre un **souffle au cœur** chez Aurélien.
- Des examens complémentaires menés dans l'heure révèlent une nette dilatation aortique accompagnée d'une régurgitation des valves aortiques et mitrales
- Le centre de référence **accepte enfin**, 9 mois après la première demande, de tester Aurélien pour le syndrome de Marfan.
- Après des longs mois sans traitement et une absence de prise de poids inquiétante, Aurélien reçoit enfin un traitement médicamenteux approprié (atenolol+losartan)
- L'attente des résultats est particulièrement **difficile à gérer** mais nous faisons une **belle rencontre**...

Review | Open Access | Published: 01 June 2006

Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome)

Ergül Tuncbilek

& Yasemin Alanay

Orphanet Journal of Rare Diseases 1, Article number: 20 (2006) | Cite this article
21k Accesses | 38 Citations | 4 Altmetric | Metrics

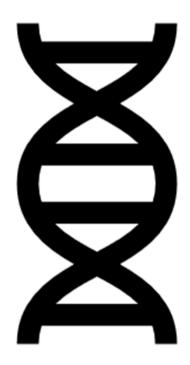
Abstract

Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome) is an autosomal dominantly inherited connective tissue disorder characterized by multiple flexion contractures, arachnodactyly, severe kyphoscoliosis, abnormal pinnae and muscular hypoplasia. It is caused by a mutation in FBN2 gene on chromosome 5q23. Although the clinical features can be similar to Marfan syndrome (MFS), multiple joint contractures (especially elbow, knee and finger joints), and crumpled ears in the absence of significant aortic root dilatation are characteristic of Beals syndrome and rarely found in Marfan syndrome. The incidence of CCA is unknown and its prevalence is difficult to estimate considering the overlap in phenotype with MFS; the number of patients reported has increased following the identification of FBN2 mutation. Molecular prenatal diagnosis is possible. Ultrasound imaging may be used to



Août 2016 (3/5)

- L'odyssée diagnostique s'achève enfin 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.
- Aurélien ayant été diagnostiqué durant sa première année de vie, on nous explique qu'il entre dans la catégorie des personnes atteintes d'une forme « néonatale » du syndrome de Marfan.



L'angoisse de ne pas savoir (4/5)



"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 Marfan, une maladie rare qui touche les tissus conjonctifs. Une foi se sont plongés dans l'étude de cette maladie et même de la géné Fonds 101 Génomes, co-géré par la Fondation Roi Baudouin et la l' yeut mettre à la disposition des scientifiques un outil bioinformatie

« Le plus dur est de ne pas savoir, une fois qu'on a un diagnostic, on peut mettre en place un plan d'action »

perturbe la production de fibrilline, une protéine essentielle au bo conjonctif. Or ce tissu est un peu la glue qui tient ensemble tout affecté, il en résulte diverses conséquences qui touchent l'ensem principalement chez les Marfans d'atteintes cardiovasculaires, o squelettiques", explique Ludivine Verboogen. 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

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."



7 Fondation 101 Genomes a retweeté

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

A l'origine en anglais



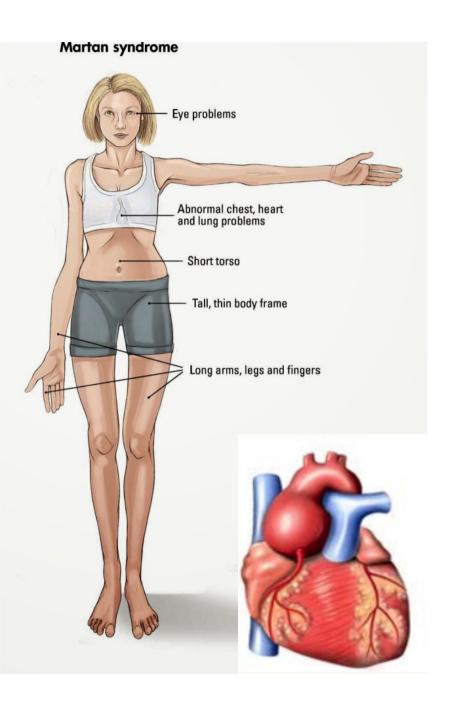
disease

Un diagnostic fiable et rapide (5/5)



- 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) plutôt que sur une analyse génétique « traditionnelle » monogénique
- Le séquençage du génome permet:
 - 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.

2/ Syndrome de Marfan & néonatal (nMFS)

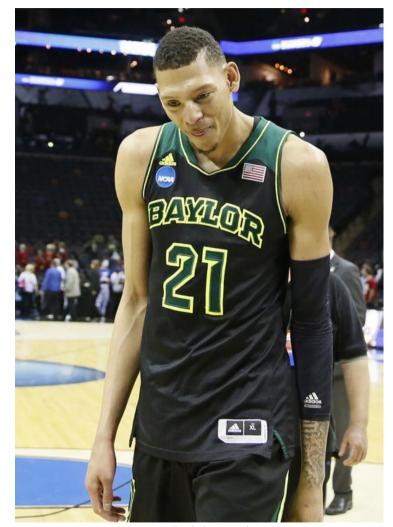


Syndrome de Marfan (1/3) EBN1 et fibrilline

- 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 (2/3) Prévalence

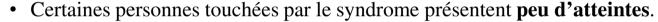
- La prévalence de la maladie est de l'ordre de 1/5000. Il y aurait donc 2.200 personnes atteintes en Belgique et 148.200 personnes atteintes à travers l'Europe.
- La maladie est cependant **méconnue et sous-diagnostiquée**. De nombreuses personnes ignorent être malades.
- Dans **70%** des cas la maladie 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 (3/3)

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



- Alors que d'autres personnes sont sévèrement atteintes, parfois lourdement handicapée et leur espérance de vie peut être assez réduite.
- Entre ces deux extrémités, l'on retrouve la majorité des patients Marfan que la maladie handicape 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



nMFS (1/3) nMFS ou early-onset MFS

- Hors des cas « classiques », l'on retrouve les cas les plus particuliers qui sont généralement tellement atteints qu'ils sont détectés dès leur première années de vie: les néonataux (désignés par l'abréviation: « nMFS »).
- Chez eux l'on retrouve pratiquement toutes les atteintes « classiques » qui se déclenchent très rapidement, c'est la raison pour laquelle ils sont parfois aussi appelés: marfan à déclenchement rapide (ou « early-onset MFS »).

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

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

tion of the great vessels and mitral 15 months after birth was 73.68%. In were arachnodactyly, dilatation of the rate was 61.11%. Overall genetic con diagnosis of early onset Marfan syndro ment should take place in a tertiary of is essential in order to perform an ade

ARTICLE HISTORY Accepted 23 November 2018

Received 26 February 2018 Congenital Marfan syndrome: diaphragmatic

hernia; early onset Marfan syndrome: magnetic resonance imaging: neonatal Marfan syndrom

information on 55 cases. Including our 34,54% of the cases, In these cases, th What is "Neonatal" Marfan syndrome

- Also called "Infantile", "Severe", or "Early-onset"
- Features:
- Downward slanting and deep-set eyes
- Aged-looking face
- Crumpled ears
- Loose skin
- Early onset of skeletal features
 - Pectus
 - Scoliosis
 - Contractures/joint laxity

What is "Neonatal" Marfan syndrome

- · Can also have:
- Early lens dislocation/severe myopia
- Emphysema (lung disease)
- Poor eating/weight gain
- · A main concern is the cardiac features
- Mitral valve prolapse and regurgitation (insufficiency) in infancy (or prenatally), can result in heart failure
- Severe aortic root dilation at an early age
- Tricuspid valve prolapse and regurgitation
- Cardiomyopathy

Source: Shaine Morris

nMFS (2/3)

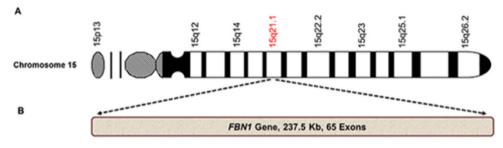
Exons 24-32 et valve mitrale

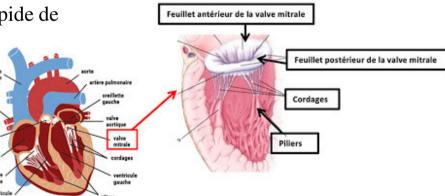
• Il s'agit presque toujours de <u>cas spontané</u>: *de novo*

• L'analyse génétique rapporte que l'on retrouve généralement (mais pas toujours) ces cas lorsqu'une mutation pathogénique intervient au cœur du gène FBN1 sur l'intervalle des exons 24 à 32

• Une signature de cette forme est l'atteinte rapide de

la valve mitrale





nMFS (3/3) Espérance de vie statistique

• Certains auteurs rapportent que l'espérance de vie statistique de cette forme particulière serait d'à peine de 16,3 mois:

« Marfan syndrome (MFS) (OMIM 154700) is an autosomal dominant disorder of fibrous connective tissue involving the ocular, skeletal, and cardiovascular systems. MFS patients present with clinical variability, in which the rare neonatal Marfan syndrome (nMFS) has the most severe presentation in early childhood. The prognosis of nMFS is very poor, with a mean survival age of only 16.3 months. Valvular insufficiencies and diaphragmatic hernias have been associated with shorter survival in patients diagnosed before the age of 1 year. [...] The term neonatal Marfan syndrome was first used in 1991 to describe the most severe phenotype of MFS similar to cases previously known as infantile Marfan syndrome, congenital Marfan syndrome, and severe perinatal Marfan syndrome. Recently, it has been suggested that the term neonatal MFS should be replaced by early onset and rapidly progressive MFS to represent the most severe features of MFS in early childhood.»

PENG Q. et al., « A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome : a case report and review of the mutation spectrum », BMC Pediatrics, 30 avril 2016, 16:60, DOI 10.1186/s12887-016-0598-6

3/ Ressources

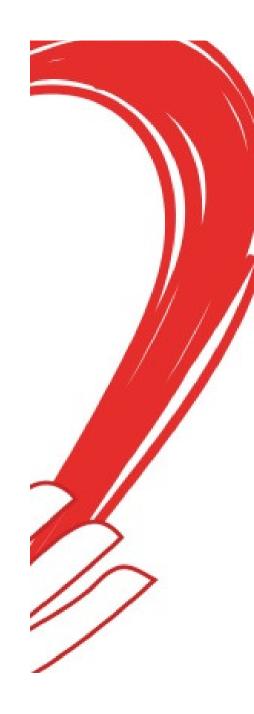
Ressources (1/5)



Ressources (2/5)

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/ | <a h





Ressources (4/5)

Sam, Dessie et Laurens





Lieve Sam

Project 101 Genomen

1 Reactie

ware week haalde ik Sam Corona moeten we buiten et hoekje komen, een grote et. Hij liet de juf zowaar los af. Een heerlijk moment.

zwaar. Sam weer naar het afschrijven van haar n) vol aan het werk. De drie gaat, zijn gezellig en pittig



ek alleen al om hem naar school te brengen en weer te halen. 6.30 (Coronarooster) opgehaald worden, dus moeten mijn bevatten. De dagen dat hij thuis is, staat Dessie te goochelen. ijd in beslag nemen. Alleen al het eten van die twee kinderen

Auteur

Laurens en Dessie, de ouders van Sam

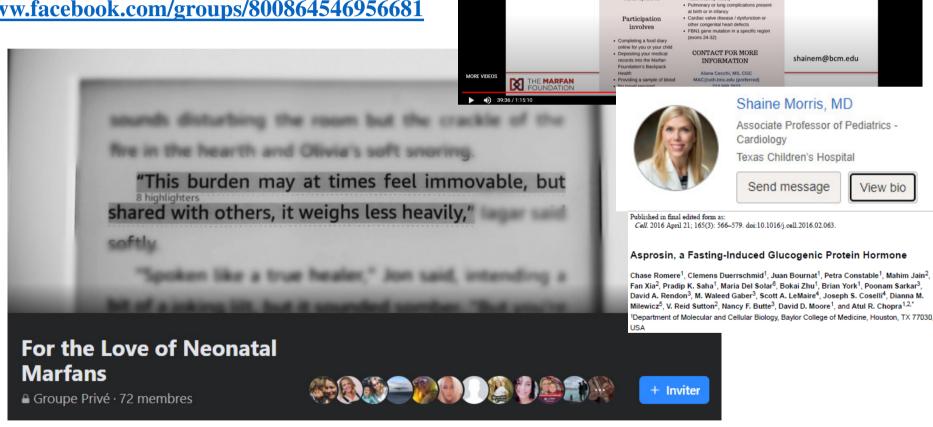
Archieven

September 2020 Augustus 2020 Juli 2020 Mei 2020 April 2020 Maart 2020 Februari 2020 Januari 2020 December 2019 November 2019 Oktober 2019 September 2019 Augustus 2019 Juli 2019 luni 2019

https://lievesam.weebly.com/blog

Ressources (5/5)

https://www.facebook.com/groups/800864546956681



View bio

PARTICIPANTS NEEDED FOR NEONATAL MARFAN SYNDROME STUDY

Who is eligible?

diagnosis of neonata Marfan syndrome

What is neonatal

Marfan syndrome?

that is evident at birth or infancy

· Absent family history

4/ Accompagnement médical

Accompagnement médical (1/3)

Cardiovasculaire

- Surveillance régulière: contrôle tous les trois mois
- Mesures: Problématique de la qualité des mesures:

 Il faut faire mieux! Tant pour le suivi que pour l'objectivation des mesures pour la recherche
- **Interventions chirurgicale:** intervention sur la valve mitrale +PEARS?

Skin in the game : l'histoire extraordinaire de Tal Golesworthy

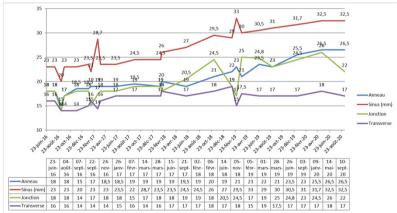
Le samedi 9 décembre 2017, l'ABSM organise sa journée scientifique annuelle à Namur. Le Docteur Filip Rega sera présent lors de cette journée et présentera une technique alternative de protection externe de l'aorte pour prévenir les déchirures de celle-ci. Cette technique vient renforcer l'arsenal médical dont disposent les chirurgiens pour venir en aide aux personnes souffrant de maladies thoraciques aortiques héréditaires telles que le syndrome de Marfan. Derrière le développement de cette technique, il y a l'histoire extraordinaire d'un homme extraordinaire: Tal Golesworthy.

C'est son histoire que vous allez lire à présent.

ExoVasc: Applications

Marfan Syndrome(198) / Concomitant Mitral repair(13)





Accompagnement médical (2/3)

Orthopédique

• Surveillance régulière: contrôle régulier, kiné, natation.

Soutiens: Corset, plâtre, attelles, etc.

• Interventions chirurgicale: Inévitable dès qu'un poids suffisant sera atteint

• MILADI, LOTFI, "Minimally Invasive Surgery for Neuromuscular Scoliosis Results and Complications in a Series of One Hundred Patients", SPINE Volume 43, Number 16, pp E968-E975, DOI: 10.1097/BRS.0000000000002588



Figure 1. The bipolar construct anchored proximally by hooks in a double claw and distally by iliosacral screws through a minimally







■-□Fiche d'identité du Dr Stéphane LUYCKX



ecteur : Chirurgie pédiatrique Statut : Chef de clinique adjoint pécialité(s) : Chirurgie urologique

Autre(s) statut(s) : Vice-président du Conseil médical

Rendez-vous: +32 (0)2 477.21.52 Secrétariat médical : +32 (0)2 477.31.97 (ne donne pas de rendez-vous)

ax: +32 (0)2 477.34.49

Droite (février 2020)

Hernie inguinale (inguinal hernia)

Gauche (avril 2020)

Accompagnement médical (3/3)







5/ Résilience

Génomique

Génomique (1/7)

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

- Après le choc du diagnostic, **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.

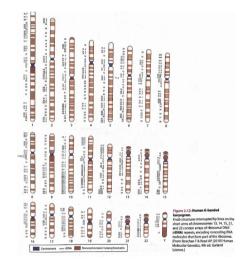


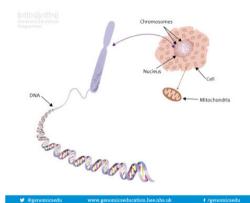
Génomique (2/7)

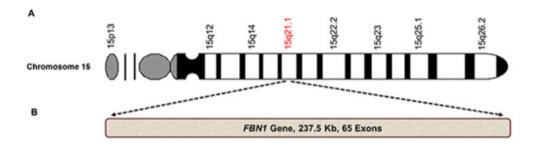
23 paires de chromosomes

- 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).



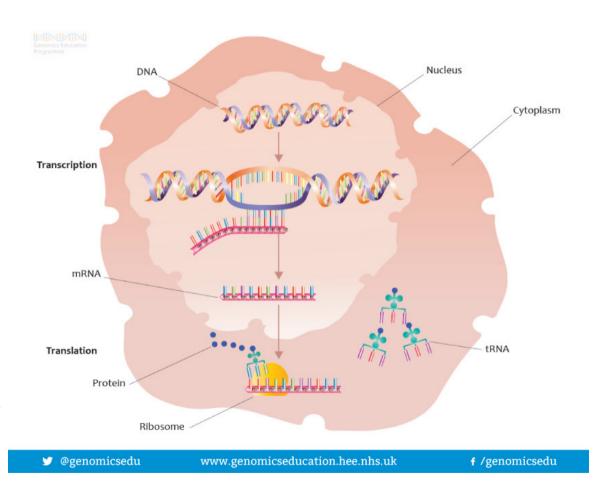




Génomique (3/7)

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 (4/7)

Séquencage

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

- Le séquençage «traditionnel» de gène individuel (ou par panel de quelques gènes) [1 gène];
- Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble de l'exome appelé Whole Exome Sequencing (WES) [3% du génome] et;
- 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



VS



Genomics



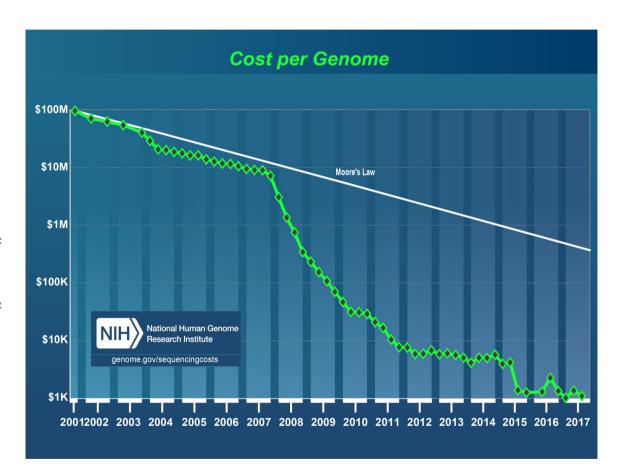
- The study of an organism's complete set of genetic information.
- 'Genome'- the complete genetic information of an organism.
- The genome includes both genes and noncoding DNA.

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

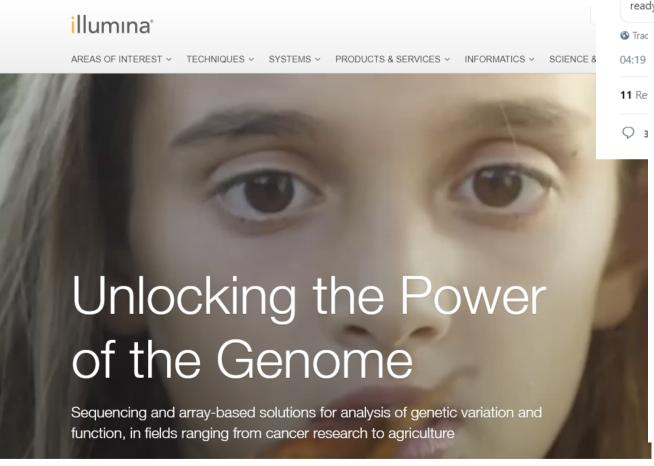
Génomique (5/7) \$1000 pour un WGS

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 (6/7)







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/...

Spencer Wells 🤡 @spwells

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

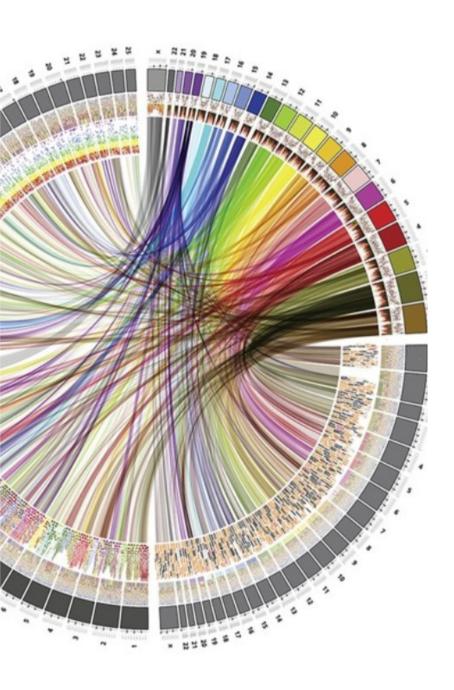
♀ ₃ ready

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



Génomique (7/7)

Cartographie du génome

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

Gène épistatique

Gène épistatique (1/3)

The Resilience Project

- Dans le cadre de ce projet 589.306 «génomes» (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.

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

nature

biotechnology

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

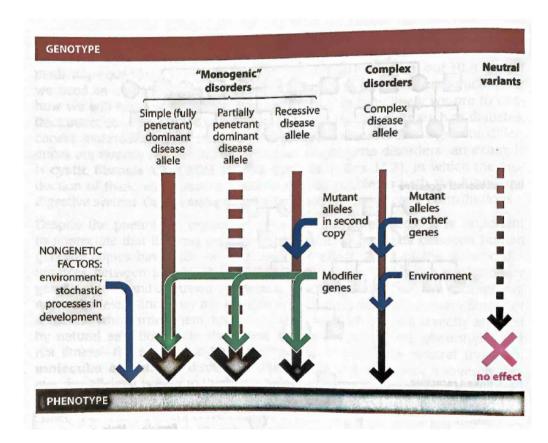
- Les personnes découvertes par le Resilience Projet auraient dû être malades mais ne le sont pas.
- Il se pourrait que ces personnes soient protégés par l'action de gènes modificateurs protecteurs.



Gène épistatique (2/3)

Gènes modificateurs et gènes protecteurs

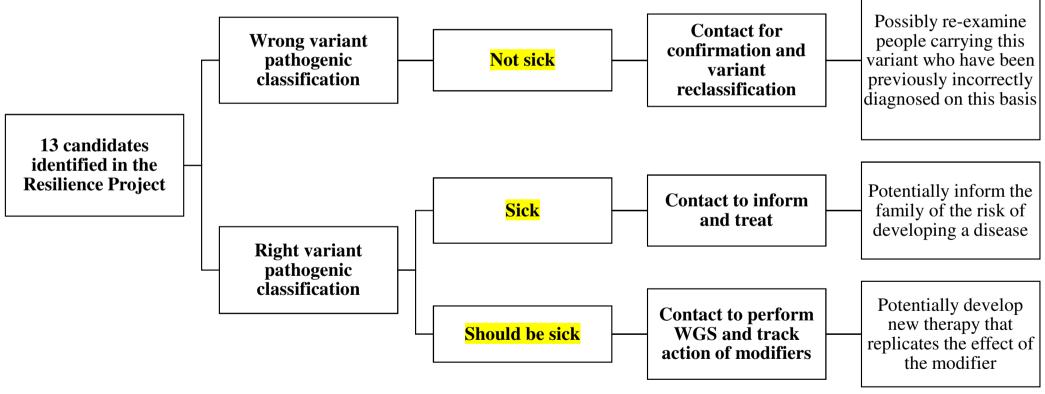
- Un gène modificateur est un gène qui affecte l'expression d'un ou de plusieurs gènes (=épistasie).
- Un gène protecteur est un gène modificateur (= gène épistatique) dont l'action protège un individu de l'influence délétère d'un gène portant une mutation pathogène (= gène hypostatique).



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

Gène épistatique (3/3)

Not sick, sick or should be sick



Recontact? No re-contact possible (68% of the total cohort come from ...23andMe!)

Gène protecteur: Quid pour FBN1?

Quid for FBN1? (1/4)

Professeur Hal Dietz

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



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

Quid for FBN1? (2/4)

2016 | UMD-FBN1+HGMD+Franken vs gnomAD



Marfans

This database includes 280 references and 3077 mutations

(1847 different mutations and 1096 proteic variants)

Variants pathogéniques

www.umd.be/FBN1/



genome aggregation database

gnomAD v2.1.1 ▼ Search by gene, region, or variant

Variants bénins, non- pathogéniques

https://gnomad.broadinstitute.org/

	FBN1 Mutations								
GnomAD database (2017)	24-juin-17	0	http://gnomad.l	/gnomad.broadinstitute.org/					
HGMD (2017)	14-sept-17	1.311	http://www.hgmd.cf.ac.uk/						
UMD-FBN1 Mutations database (2014)	28-août-14	3.077	http://www.um	d.be/FBN1/					
Francken (2017)	03-mai-17	314	<u>Heart</u>						
			Exomes	Genomes					
Identical mutations in at least two databases		122	64	58					
GnomAD/HGMD		45	23	22					
GnomAD / UMD-FBN1		<i>7</i> 5	40	35					
GnomAD / Franken		2	1	1					
Identical mutations in three databases		66	35	31					
Identical mutations in four databases		4	2	2					

Cette observation a par la suite été confirmée dans la littérature scientifique en 2019. Voir BAUDHUIN L. ET AL., « *Variability in gene-based knowledge impacts variant classification: an analysis of FBN1 missense variants in ClinVar* », <u>EJHG</u>, 21 May 2019, https://doi.org/10.1038/s41431-019-0440-3.

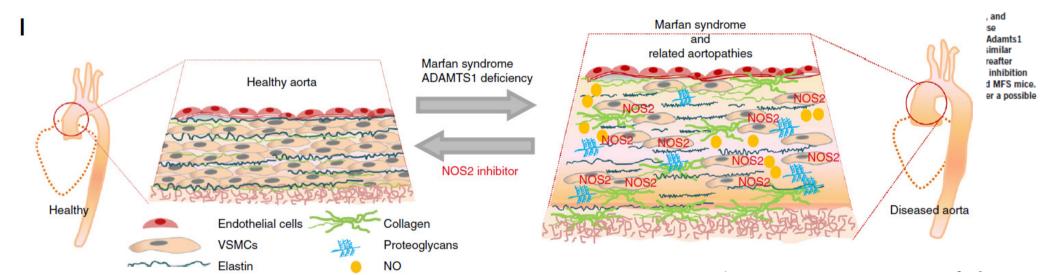
Parmi les **122 personnes** dont les données figurent dans gnomAD, **24 personnes**, (12 exomes et 12 génomes) présentent une mutation préalablement identifiée comme étant pathogène et responsable du syndrome de Marfan qui se situe dans la zone à risque **des exons 24 à 32 où l'on retrouve les nMFS.**

Υ.	EXON 🖻	Chrom K	Source 🔛	Protein Consequence	Transcript Co
74	3:	2 15	E	p.Gly1334Asp	c.4001G>A
77	3:	1 15	E	p.Gly1313Ser	c.3937G>A
_	30	0 15	E	p.Tyr1266Phe	c.3797A>T
	2	9 15	E	p.Pro1225Leu	c.3674C>T
	2	8 15	EG	p.Asp1191Asn	c.3571G>A
	2	8 15	EG	p.Val1172Met	c.3514G>A
	2	7 15	EG	p.Pro1148Ala	c.3442C>G
	2	5 15	E	p.Lys1043Arg	c.3128A>G
	24	4 15	EG	p.Val984IIe	c.2950G>A
	30	0 15	E	p.Asn1247Ile	c.3740A>T
	3:	2 15	E	p.Gly1353Arg	c.4057G>A
	3:	1 15	E	p.Asn1282Ser	c.3845A>G
	29	9 15	E	p.lle1198Thr	c.3593T>C
	2	8 15	EG	p.Arg1170His	c.3509G>A
	28	3 15	E	p.Asn1168Ser	c.3503A>G
	27_2	9 15	G	p.Asp1155Asn	c.3463G>A
	2	7 15	EG	p.Ala1152Val	c.3455C>T
	2	7 15	EG	p.Pro1141Leu	c.3422C>T
	2.	5 15	E	p.Leu1038Phe	c.3112C>T
	24	4 15	EG	p.Thr1020Ala	c.3058A>G
	24	4 15	E	p.Ala1015Thr	c.3043G>A
	24	4 15	G	p.Cys996Arg	c.2986T>C
	24	4 15	EG	p.Ala986Thr	c.2956G>A
	24	4 15	EG	p.Arg976His	c.2927G>A

Quid for FBN1? (3/4)

Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome

Jorge Oller^{1,10}, Nerea Méndez-Barbero^{1,10}, E Josue Ruiz¹, Silvia Villahoz¹, Marjolijn Renard², Lizet I Canelas¹, Ana M Briones³, Rut Alberca¹, Noelia Lozano-Vidal¹, María A Hurlé⁴, Dianna Milewicz⁵, Arturo Evangelista⁶, Mercedes Salaices³, J Francisco Nistal⁴, Luis Jesús Jiménez-Borreguero⁷, Julie De Backer³, Miguel R Campanero^{8,11} & Juan Miguel Redondo^{1,9,11}



OLLER, J. et a., « *Nitric oxide mediates aortic disease in mice deficient in the metalloprotease Adamts1 and in a mouse model of Marfan syndrome* », NATURE, published online 9 January 2017; <u>doi:10.1038/nm.4266</u>.

Considering that NOS2 inhibitors have been safely used in clinical trials for endotoxemia, rheumatoid arthritis and migraine (https://clinicaltrials.gov/ct2/home identifiers: NCT00184990, NCT00370435 and NCT00242866), our results point to NOS2-specific inhibitors as a promising alternative for the treatment of aortic disease that could be implemented with minimal delay.

Quid for FBN1? (4/4)

Fondation 101 Génomes

- Ma femme et moi, nous sommes alors rendu compte que:
 - Qu'il y avait un espoir de découvrir un gène modificateur pour FBN1 (NOS2?)
 - Que les chercheurs n'avaient pas à leur disposition l'outil nécessaire pour mener cette recherche.
- Nous avons donc décidé de mettre les ressources manquantes à la disposition de tous les scientifiques.
- Et pour ce faire, nous avons créé la « Fondation 101 Génomes »:

Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

Fondation 101 Génomes & Projet 101 Génomes Marfan

101 Génomes (1/5)

Fondation 101 Génomes : création et objectif

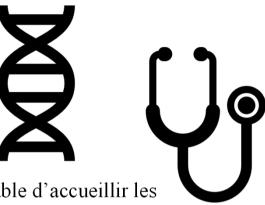
- La Fondation 101 Génomes (F101G) a pour objectif de faire progresser la recherche en créant un lac de données génomique qui permettra aux chercheurs d'apprivoiser le génome pour mieux comprendre les maladies rares et pour mieux les soigner.
- L'innovation créatrice que représente la révolution génomique 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 (2/5)

Un lac de données génomiques



- Concrètement, la F101G a créé le <u>1^{er} juin 2020</u> un lac de données («data lake ») capable d'accueillir les données génomiques complètes (Whole Genome Sequencing) et phénotypiques (dossier médical et images) de patients atteints de maladies rares.
- La F101G prend en charge les coûts de séquençage génomique, opérationnels et de stockage pour que ces données soient accessible à la communauté scientifique par une interface sécurisée et pour l'aider à mieux comprendre les causes des maladies rares et la variabilité des atteintes qu'elles provoquent.
- L'outil vise ainsi, prioritairement, 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 (3/5)

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).
- La solution bio-informatique mise 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 (4/5)

Comité scientifique

- Le Comité scientifique du P101GM est composé de scientifiques de premier plan qui font mondialement autorité dans les domaines <u>du syndrome de Marfan</u>, de la <u>génomique</u> et de <u>l'algorithmique</u>.
- 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

DECLARATION OF COOPERATION

TO THE 101 GENOMES PROJECT DEDICATED TO MARFAN SYNDROME

OF THE 101 GENOMES FOUNDATION

101 Génomes (5/5)

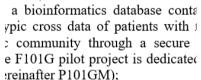
& Associations européennes

BETWEEN

The 101 Genomes Foundation (F101G) was founded in November 2017. Its objective is to advance

- 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**.













Dimensions





Phenotypic data

Data forms:



Specific: P101GM FBN1 template commun VASCERN



"AORta Automatic Measurement"







Reference centres MFS



VASCERN



Fondation 101 Génomes

www.f101g.org



Genomic data

Sequencing WGS 30x + pipeline VCF:



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

FBN1 mutation	Α	В	c	D	Ε	F	G	н	1	J	K	L	M	Total
c.247+1G>A		1		Т					$^{-}$		\top	\top		33+1= 34
c.640G>A	1(2)		1	1				\Box	т		т	т		23+5= 28
c.2645C>T			1	Т	0						\top			77+1= 78
c.5788+5G>A		1(2)		3				\Box	т		т	т		60+6= 66
c.7039_7040del AT			1(2)	Т							\top			50+3= 53
c.7454A>T														1
c.7754T>C	1(1)	4(2)	1(1)	1	0				т		т	т		162+11 = 17

Classification: GEMVAP









Scientific Community







GEMS VASCERN "incubateur"

More information available at: https://vascern.eu
Follow us on Twitter, Facebook, YouTube and LinkedIn

- 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 l'étude «Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study» mené par le comité scientifique de la F101G et conduite par le Prof. Bart Loeys.



"An evocation of current research and future perspectives" by Professor Bart Loeys

ABSM 20 GALA, 2019

Professor Bart LOEYS, University of Antwerp & Co-Chair of the Scientific Committee of the 101 Genomes Marfan Project, presents the state of research initiated by the action of F101G: Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS) and its vision for the future at the Gala des 20 ans de [...]



Fondation 101 Génomes

FONDATION PRIVÉE

GEMS

Soutien des associations européennes

Brussels, 13th August 2019

Dear Professor Bart Loevs,

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 cofund 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,

Ludivine Verboogen & Romain Alderweireldt Co-founders.

HARMOTHIO

Fondation 101Génomes

President, Association Française du

Syndrome de Marfan

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

Margit Aschenbrenner Chairwoman

Marfan Initiative Österreich

Stéphanie Delaunay

Lauriane Janssen President.

Marfan Europe Network

Ine Woudstra, President. Contactgroep Marfan Nederland

Douchka Peyra

President,

Association Belge du

Syndrome de Marfan

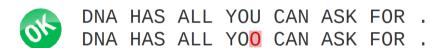
Charissa Frank President. Bindweefsel

53

GEMVAP

Improve clinical diagnosis of rare genetic disorders with a GEne-specific Missense VAriant Predictor framework

Missense variant interpretation is challenging





DNA HAS ALL YOU .

DNA HAS ALY OUC ANA SKF OR

DNA HAS ALL LOU CAN ASK FOR .

GEMVAP FBN1 top5 whole gene prediction

Mean consensus score normalized versus proteic position







"Artificial Intelligence (AI) for the diagnosis of Marfan Syndrome" by Professor Guillaume Smits

ABSM 20 GALA, 2019

Professor Guillaume SMITS, Université Libre de Bruxelles, member of the Scientific Committee of the 101 Genomes Marfan Project, explains the "GEne specific Missense VAriant Predictor (GEMVAP)" tool developed thanks to F101G and the role of artificial intelligence in the diagnosis of Marfan syndrome at the Gala des 20 ans [...]

Share:



AORAM

Aorta Automatic Measurements

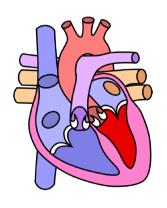


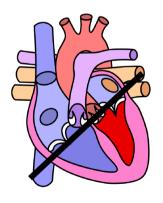
COLLABORATIVE BIOMEDICAL IMAGE ANALYSIS

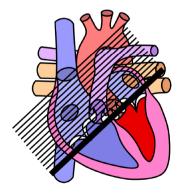
- Alpha 1 manual tool to explore medical images, annotate them and train algorithms
- <u>Alpha 2</u> expand Alpha 1 for automatic detection of the aortic valve reference plane
- Alpha 3 logical workflow managing Alpha 1 and Alpha 2

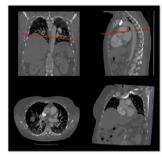
Challenge

Extraction of slices throughout the 10 first centimeters of the aorta and AI computation of metrics

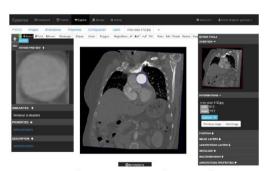








Osimis: CT/MRI slicer



Cytomine: annotation and AI

Conclusion

Conclusion (1/3)

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

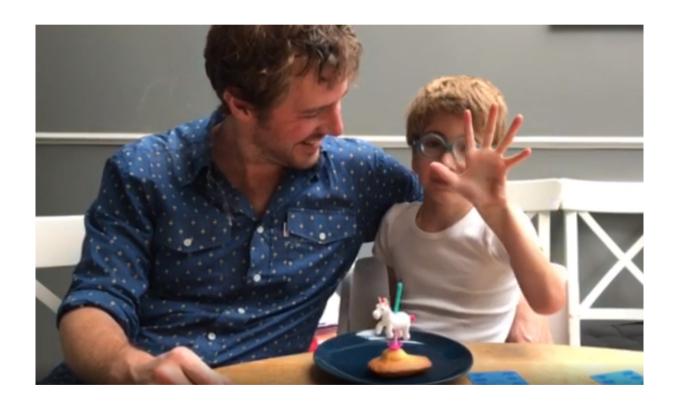
Conclusion (2/3)

Etincelle

- 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.

Conclusion (3/3)

5 ans!



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.
- <u>A l'équipe de l'ABSM:</u> Yvonne Jousten, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia, Léon Brandt, Muriel Vandenbossche, Cathy Kaye.
- <u>A l'équipe de l'AssoMarfans:</u> Jean-Michel Adda, Stéphanie Delaunay, Guillemette Pardoux.
- <u>A l'équipe du VASCERN:</u> Natasha Barr et Marine Hurard.
- <u>A:</u> René Havaux, Annemie T'Seyen et Gerrit Rauws.
- <u>A:</u> Michael Lognoul, Joëlle Froidmont, Filip Ragolle, Sébastien Snoeck, Frederique Pirenne,

Janik De Goÿ, François Deprez, Eleonore Pauwels et Me Bruno Fonteyn.

- <u>A:</u> Sébastien Van Neylen, Cécile Chabot, Dessie Lividikou, Florence Roth, Peter O'Donnell, Julien Wolf et Alisa Herrero.
- <u>A:</u> Carole Wininger, Patrice Touboulie et sa famille.

www.f101g.org

Contact

Fondation 101 Génomes

F101G fondation privée N° d'entreprise: BE0684609172 6 avenue de Sumatra, 1180 Bruxelles, Belgique

+32(0)476.87.18.63 www.f101g.org info@f101g.org @F101Genomes

Coordonnées bancaires

Belgique | Fondation Roi Baudouin BE10 0000 0000 0404

BIC : BPOTBEB1

Communication structurée :

017/1730/00036

France | Fondation de France FR76 3005 6005 0205 0200 0363 678

BIC : CCFRFRPP Communication :

00459/ TGE-Fonds 101 Genomes

Organigram





Management Committee

President

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

Members

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

European

Reference

Network

complex diseases

Vascular Diseases

Network

(VASCERN)

for rare or low prevalence



La Fondation de toutes les causes

Scientific Committee

Prof. Catherine Boileau (BICHAT Hospital)

Dr. Marjolijn Renard (UZGENT)

Prof. Paul Coucke (UZGENT)

FONDATION PRIVÉE

President: Michel Verboogen

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

Fondation 101 Génomes

101

GENOMES

MARFANS

PROJECT







Co-Presidents

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

Members

Prof. Anne De Paepe (UZGENT)

Dr. Guillaume Smits (HUDERF)

Dr. Aline Verstraeten (UZA)

100.000 WGS UK

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 fiveyear period.



Health and Social Care Secretary Matt Hancock

impatients!

impatients!

Trouver une page

Q

& BONJOUR ROMAIN



Les impatients!

51 137 € récoltés

New Research on rare diseases. Now!

https://www.theimpatients.org/