

Fondation 101 Génomes

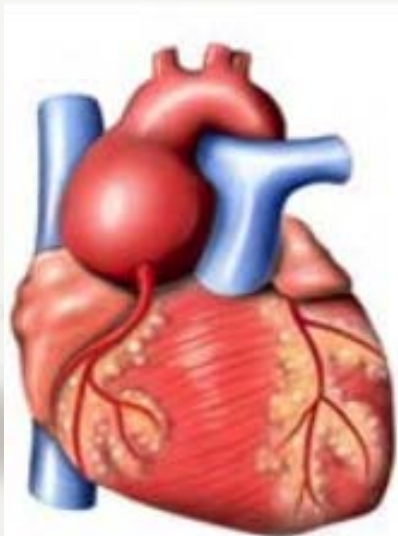
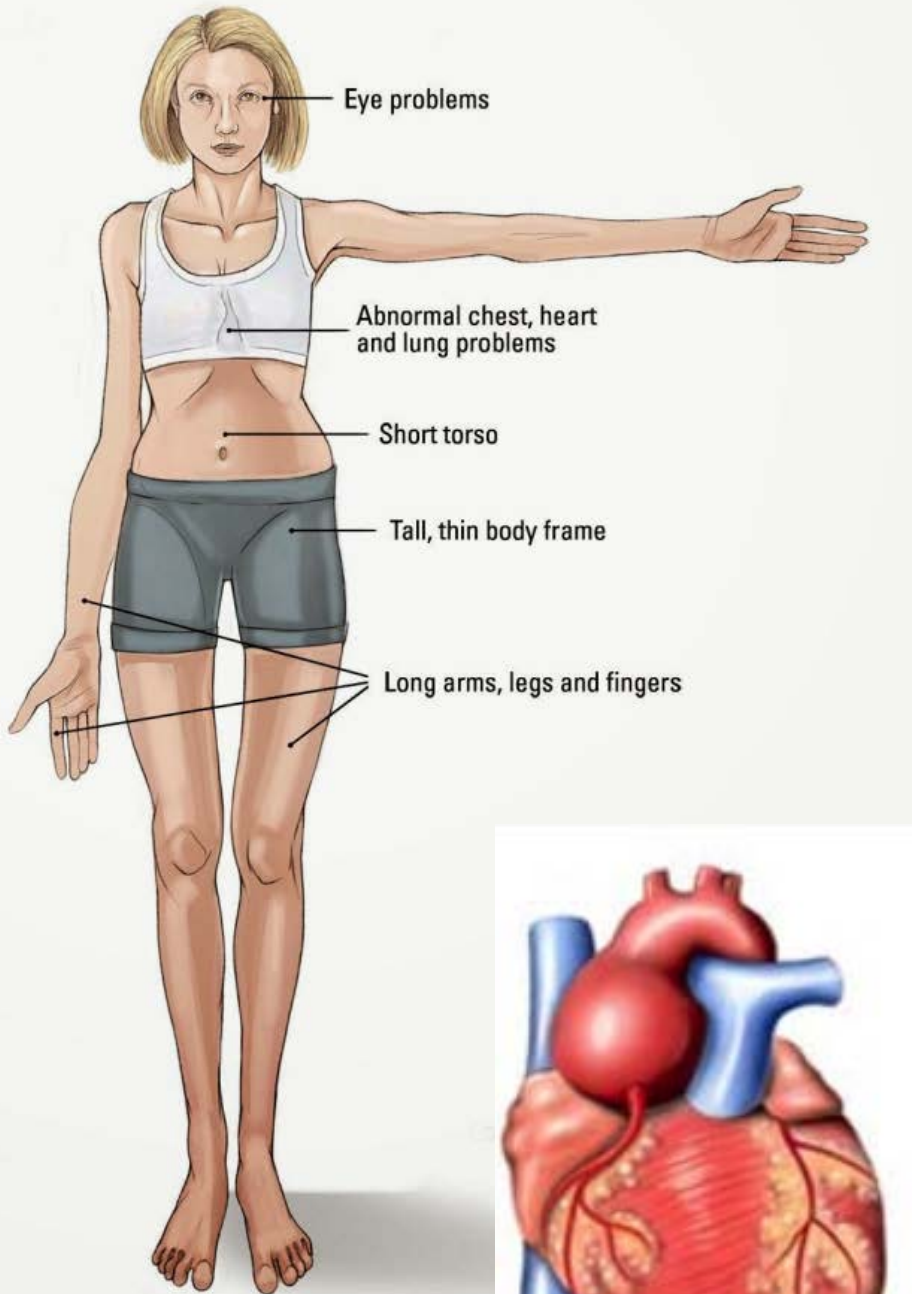
FONDATION PRIVÉE

« Participation de patients au niveau
européen: VASCERN & 101 Génomes »

AGENCE FÉDÉRALE DES MÉDICAMENTS ET DES PRODUITS DE SANTÉ
Bruxelles, 25 septembre 2018

Syndrome de Marfan

Association Belge du Syndrome de
Marfan



Syndrome de Marfan (1/4)

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 (2/4)

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 (3/4)

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



Javier Botet

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

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

Syndrome de Marfan (4/4)

Association Belge du Syndrome de Marfan | ABSM asbl

- 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.**
- L'actuelle Présidente de l'ABSM, **Madame Véronique Vrinds**, m'a proposé de représenter l'ABSM au niveau du « **Réseau Européen de Référence** » (European Reference Network – **ERN**) dédié aux **maladies complexes et rares**.



VASCERN

European Reference Network

VASCERN (1/6)

Réseau Européen de Référence

- Le **Réseau Européen de Référence** (European Reference Network – ERN) a été lancé le **1^{er} mars 2017**.
- Le réseau est composé de **24 réseaux thématiques (ERNs)** qui réunissent à travers **l'Europe** les meilleurs experts du diagnostic et du traitement des **maladies complexes et rares**.
- En Belgique, 68 équipes spécialisées de 10 hôpitaux participent à 23 réseaux.

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

Share. Care. Cure.

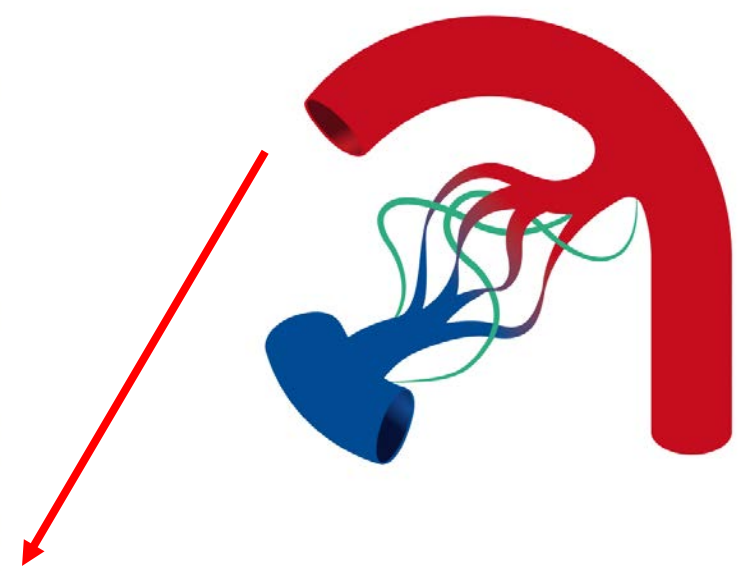


Endo-ERN	European Reference Network on endocrine conditions
ERKNet	European Reference Network on kidney diseases
ERN BOND	European Reference Network on bone disorders
ERN CRANIO	European Reference Network on craniofacial anomalies and ENT disorders
ERN EpiCARE	European Reference Network on epilepsies
ERN EURACAN	European Reference Network on adult cancers (solid tumours)
ERN EuroBloodNet	European Reference Network on haematological diseases
ERN eUROGEN	European Reference Network on urogenital diseases and conditions
ERN EURO-NMD	European Reference Network on neuromuscular diseases
ERN EYE	European Reference Network on eye diseases
ERN GENTURIS	European Reference Network on genetic tumour risk syndromes
ERN GUARD-HEART	European Reference Network on diseases of the heart
ERNICA	European Reference Network on inherited and congenital anomalies
ERN ITHACA	European Reference Network on congenital malformations and rare intellectual disability
ERN LUNG	European Reference Network on respiratory diseases
ERN PaedCan	European Reference Network on paediatric cancer (haemato-oncology)
ERN RARE-LIVER	European Reference Network on hepatological diseases
ERN ReCONNECT	European Reference Network on connective tissue and musculoskeletal diseases
ERN RITA	European Reference Network on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases
ERN-RND	European Reference Network on neurological diseases
ERN Skin	European Reference Network on skin disorders
ERN TRANSPLANT-CHILD	European Reference Network on transplantation in children
MetabERN	European Reference Network on hereditary metabolic disorders
VASCERN	European Reference Network on multisystemic vascular diseases

VASCERN (2/6)

24 ERNs

Parmi les **24 ERNs**, le réseau **VASCERN** dédié **aux maladies rares vasculaires et multi-systémiques** rassemble les **meilleurs spécialistes européens** du syndrome de Marfan.

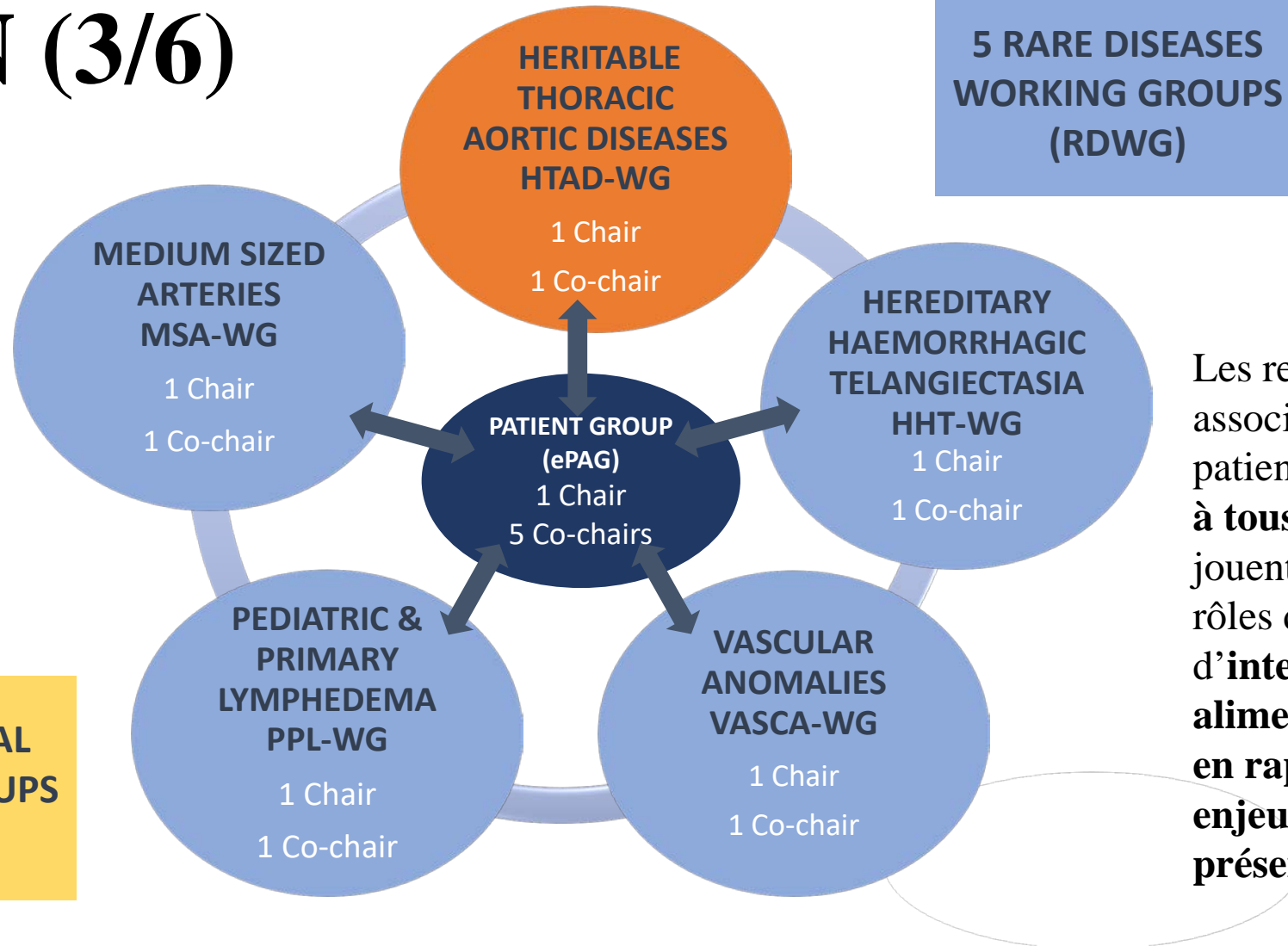


VASCERN (3/6)

Structure

L'ePAG est coraqué par des représentants d'Eurodis qui aident les représentants des patients à s'organiser et à structurer leurs actions afin de les traduire pour les professionnels de la médecine.

5 TRANSVERSAL WORKING GROUPS (WG)



Les représentants des associations de patients sont **présents à tous les niveaux** et jouent notamment des rôles d'**observateurs**, d'**intervenants** et **alimentent le débat en rappelant les enjeux par leur présence.**

VASCERN (4/6)

HTAD- WG

Heritable Thoracic Aortic Diseases (HTAD-WG)



Prof Guillaume JONDEAU

VASCERN Coordinator

Cardiologist, Coordinator Centre of Reference (CRM) for Marfan Syndrome and related disorders

Department of Cardiology, Hôpital Bichat, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Coordinator FAVA-Multi, French Rare Multisystemic Vascular Diseases Network

guillaume.jondeau@aphp.fr



BELGIUM



Pr. Bart LOEYS

Center of Medical Genetics
University Hospital of Antwerp
University of Antwerp, Belgium



BELGIUM

Chair



Pr. Julie De BACKER

Pr. Frank VERMASSEN

Center for Medical Genetics Ghent
Ghent University Hospital
Ghent, Belgium



UNITED KINGDOM



Dr. Leema ROBERT

Consultant Clinical Genetist
South East Thames Regional Genetics Service
Dr. Bijan MODARAI
Guy's Hospital
London, UK

VASCERN (5/6)

« Les connaissances médicales de pointe qui voyagent, et non le patient »

EN QUOI LES RÉSEAUX
EUROPÉENS DE RÉFÉRENCE
PEUVENT-ILS AIDER LES PATIENTS?

**Videoconférences mensuelles
des groupes de travail:**

- discussion des projets,
- des parcours de soin
- de cas cliniques complexes

**Représentants des Centres +
Représentant des Patients**

The screenshot displays a Zoom meeting interface. The main window shows a PowerPoint slide titled "General Pathway" for "Suspect of HTAD". The slide content includes:

- Family history:** Aortic Dissection, Aortic aneurysm, Skeletal features, Ectopia lentis, Recurrent pneumothorax.
- Personal history:** Aortic Dissection, Aortic aneurysm, Skeletal features, Ectopia lentis, Recurrent pneumothorax.
- Genetic counseling** leads to **Genetic testing (if appropriate)** and **Single genes? Panels?**
- Multidisciplinary clinical evaluation** leads to **Exclusion of other CRF** (Cardiovascular Imaging: Cardiac, US - CT, Ophthalmology, Skeletal evaluation, Pneumology) and **Clinical diagnosis**.
- Clinical diagnosis** includes: Marfan, LDS → type, Non syndromic HTAD, Non H TAD, BAV-HTAD.

The slide also features the logo for the **European Reference Network** for rare or low prevalence complex diseases, specifically **Network Vascular Diseases (VASCERN)** and **VASCERN - HTAD WG**.

The Zoom interface shows a list of participants on the right side:

- marine hurard (moi)
- Julie De Backer (Organisateur)
- alessandro pini
- Barbara Mulder
- Bart
- Call-in_User_2
- Call-in_User_3
- dulfer
- Erik Björck
- Gisela Teixido Tura
- Guglielmina
- guillaume jondeau
- Ingrid van de Laar
- jolien
- Kalman Benke

VASCERN (6/6)

Publications de lignes directrices

Marfan syndrome and related disorders

List of abbreviations.....	4	Aortic dissection.....	17
Introduction.....	5	Extra-aortic peripheral arterial dissection.....	18
Pregnancy, delivery and postpartum care		Pulmonary embolism.....	
1.1 Before Pregnancy.....	6	Fibroscope.....	
1.2 During Pregnancy.....	7	Glaucoma.....	
1.3 Delivery.....	8	Spontaneous haemorrhage.....	
1.4 Postpartum care.....	9	Infiltrations.....	
Physical activity.....	10	Contraindications.....	
Anaesthesia.....	11	Odontology/Dentistry.....	
Antiplatelet agents and anticoagulants.....	12	Pneumothorax.....	
Stroke.....	13	Acute coronary syndrome.....	
Orthopaedic surgery.....	14	Abdominal/gastrointestinal.....	
Colonoscopy, gastroscopy and laparoscopy.....	15	emergencies.....	
Retinal detachment.....	16	Editorial Board/C	

Physical activity

Sports can be of great value considering body weight, blood pressure and fitness of the patient. Many symptoms like aches, pains and migraines may benefit from exercise. Sports can also be dangerous if they are accompanied by a significant increase in arterial blood pressure or if there is a risk of impact (to the eye in particular).

✔ WHAT IS RECOMMENDED

- Endurance sports such as swimming, walking, running, and cycling.
- The physical activity level should be adjusted by the cardiologist based on the evaluation of aortic dimensions and valvular function, both in children and adults.

✘ WHAT YOU SHOULD NOT DO

- Abrupt, isometric exercises, such as weightlifting, football, basketball, handball, and tennis.
- Expose oneself to the risk of bodily collisions which could increase the likelihood of ectopia lentis.



European
Reference
Network

for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Vascular Diseases
(VASCERN)

VASCERN DO'S AND DON'TS FACTSHEETS
FOR RARE VASCULAR DISEASE PATIENTS
FACING FREQUENT SITUATIONS

Marfan syndrome and related disorders



Génomique

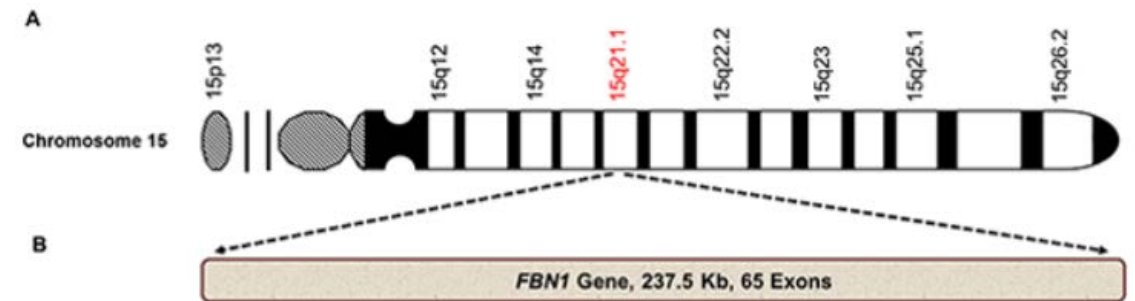
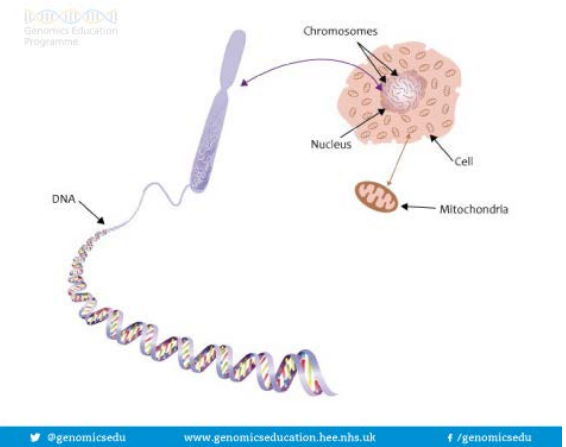
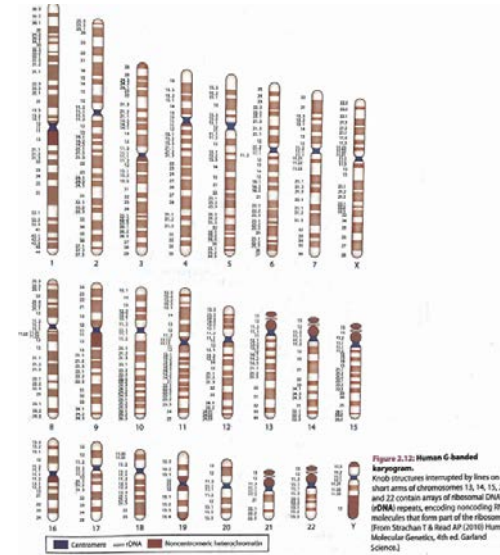
Révolution génomique

Génomique (1/6)

23 paires de chromosomes

- Nos cellules conservent en leur noyau **23 paires de chromosomes** qui nous sont propres.
- Chaque chromosome contient des **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).

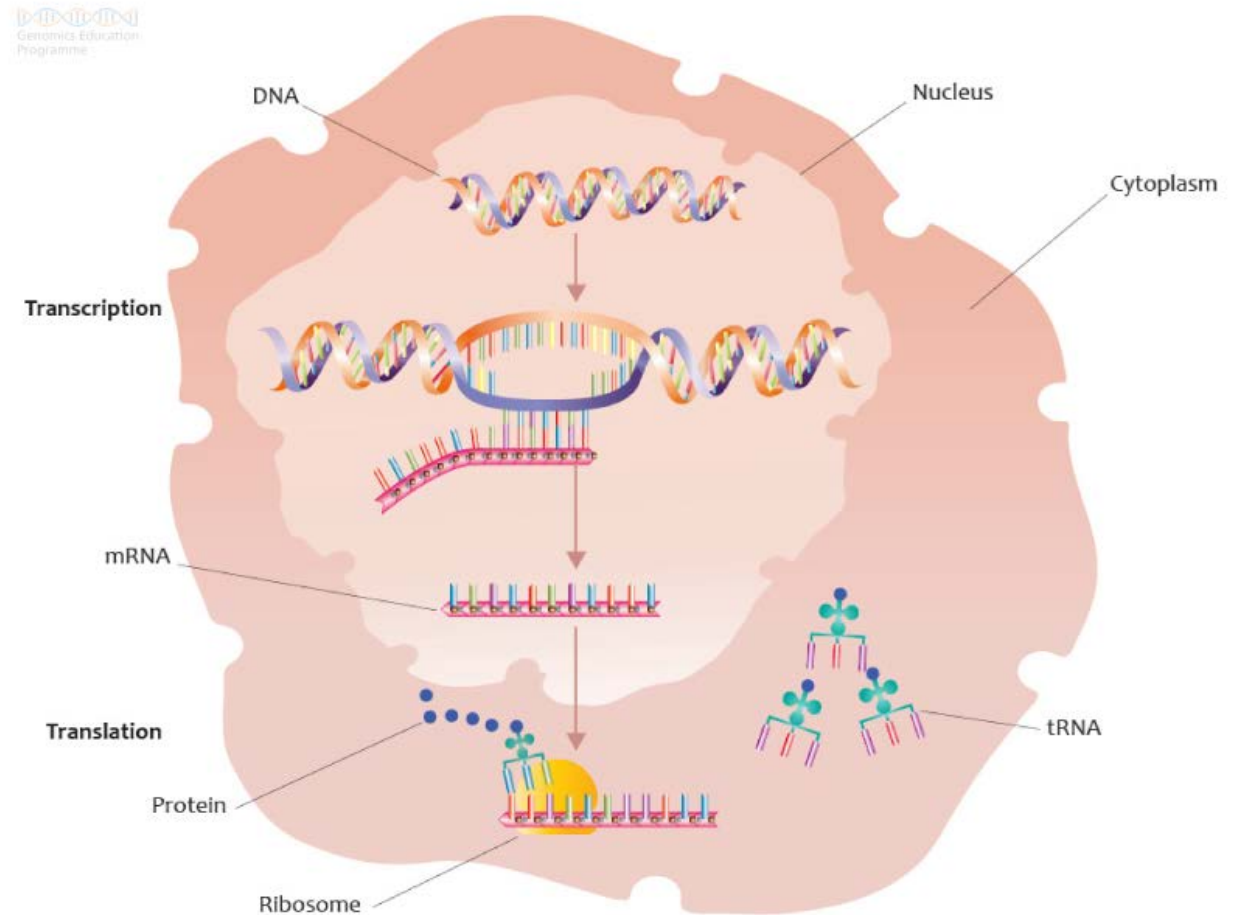
Note: en dehors de l'ADN contenu dans les chromosomes, on trouve aussi de l'ADN mitochondrial (conservé en dehors du noyau cellulaire).



Génomique (2/6)

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.
- 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 (3/6)

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);
2. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble de l'exome appelé **Whole Exome Sequencing (WES)** et;
3. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) de l'ensemble du génome appelé **Whole Genome Sequencing (WGS)**.

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

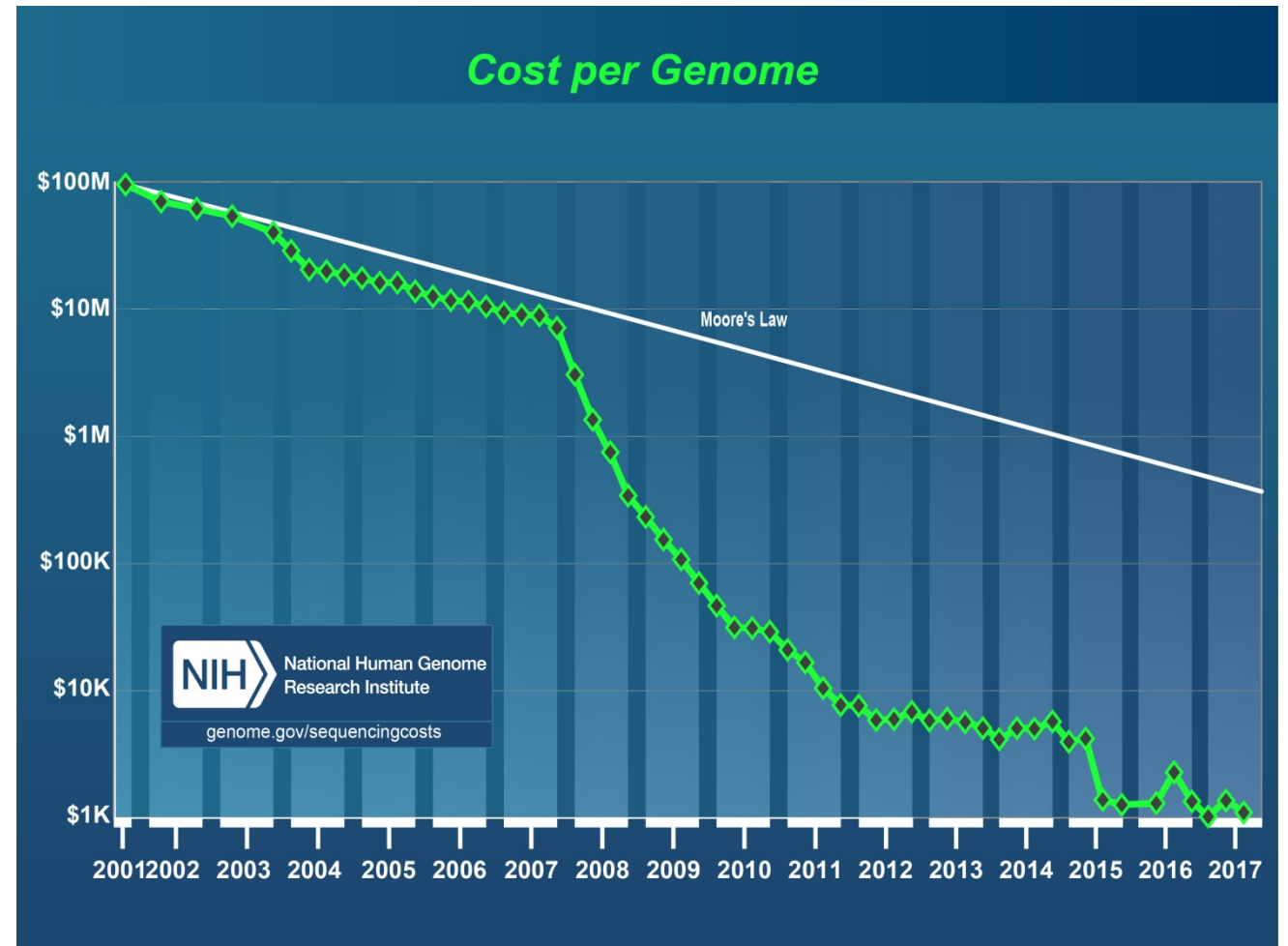
- The study of heredity
- The study of the function and composition of single genes.
- 'Gene'- specific sequence of DNA which codes for a functional molecule.

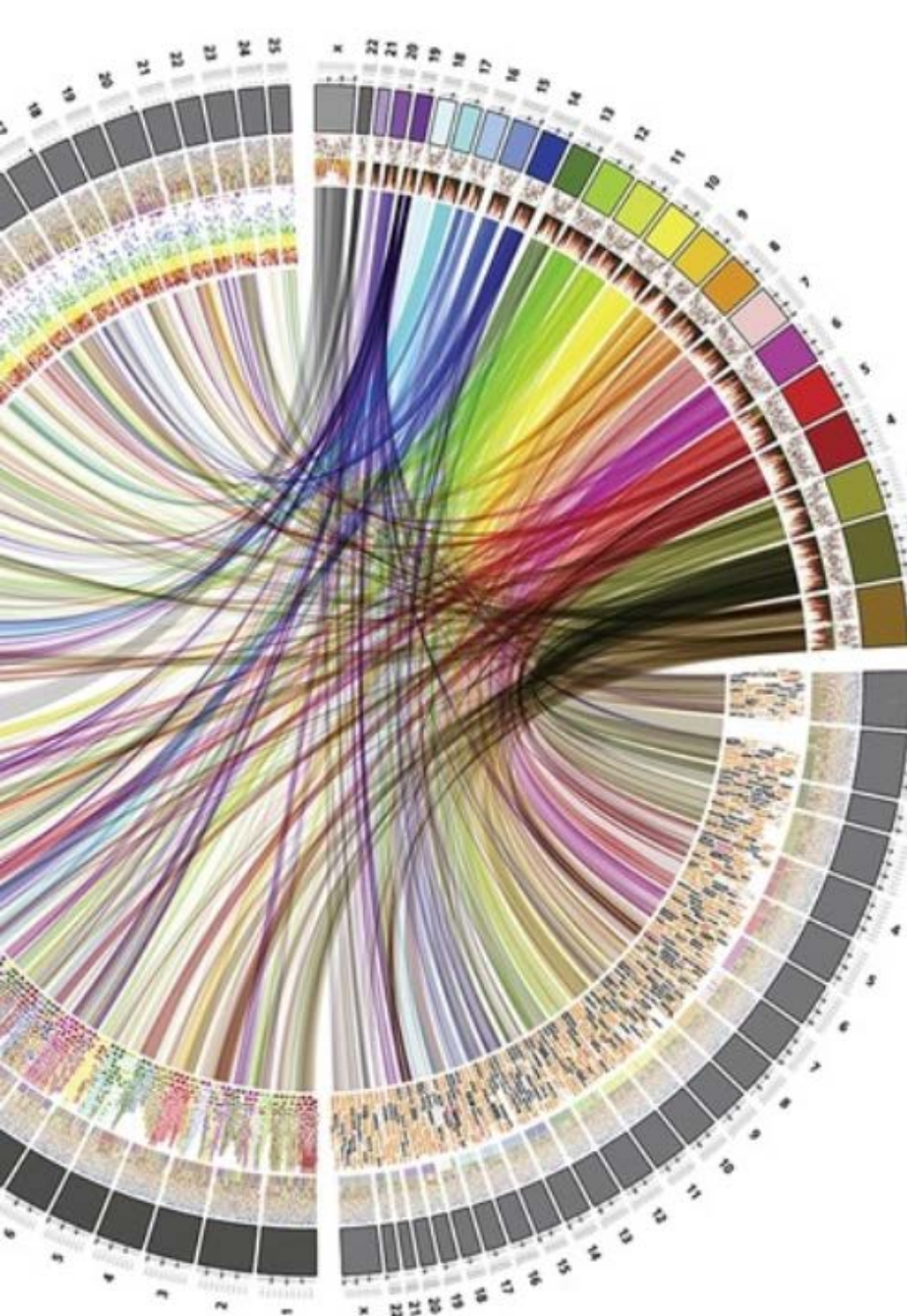
Génomique (4/6)

\$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 (5/6)

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 (6/6)

Prof. 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>



101 Génomes

Fondation 101 Génomes et
Projet 101 Génomes Marfans

101 Génomes (1/6)

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 de mieux comprendre les maladies rares pour mieux les soigner.
- **L'innovation créatrice** que représente la **révolution génomique et bio-informatique** rend aujourd'hui cet objectif possible.



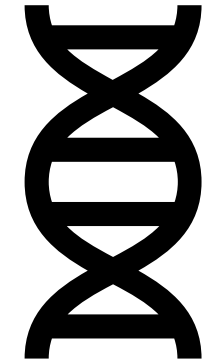
Selon le Professeur Anne De Paepe, Prorecteur de l'Université de Gand et Présidente du Fonds 101 Génomes, il s'agit: *« d'un exemple unique et sans précédent de participation de patients à la recherche scientifique ».*

101 Génomes (2/6)

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 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 (3/6)

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 (4/6)

Comité scientifique

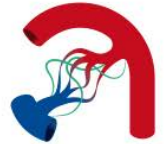
- Le **Comité scientifique du P101GM** est composé de **scientifiques de premier plan** qui font mondialement autorité dans les domaines du syndrome de Marfan, de la génomique et de l'algorithmique.
- Ce comité réunit notamment les professeurs : **Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Smits, Guillaume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

101 Génomes (5/6) & VASCERN



VASCERN

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



- Le P101GM s’inscrit dans la **dynamique européenne créée par le lancement des ERNs.**
- Il est activement soutenu par le réseau européen **VASCERN** et par les **principaux membres du WG-HTAD:**
 - Aide au sein du réseau pour **l’établissement de la stratégie de composition de cohorte;**
 - Mise en lien avec le **100.000 Genomes Project britannique.**

p Asp1070Ala	c.3209A>C	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1070Gly	c.3209A>G	25-26	1070	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Ile1071Ser	c.3212T>G	26	1071	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1072Tyr	c.3214G>T	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement		
p Asp1072Gly	c.3215A>G	26	1072	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	A->G
p Glu1073Lys	c.3217G>A	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Ts	G->A
p Glu1073Asp	c.3219A>T	26	1073	cb EGF-like #12	Ca2+ binding	Small rearrangement	Tv	A->T
p Cys1074Arg	c.3220T>C	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	T->C
p Cys1074Tyr	c.3221G>A	26	1074	cb EGF-like #12	Disulfide bonds 1074-1086 (C1)	Small rearrangement	Ts	G->A

Fondation 101 Genomes a retweeté

David Cameron @David_Cameron · 28 févr.

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

À l'origine en anglais



What I learnt from our son's rare disease
Originally published in The Times on 28 February 2018. (Photo credit: Roger Taylor/ Rex Features) Picture this. The most precious thing in the world
linkedin.com

101 Génomes (6/6)

& Associations européennes



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

- **Associations Belge du Syndrome de Marfan;**
- **Associations Française du Syndrome de Marfan;**
- **Marfan Europe Network.**

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



RaDiOrg.be
Rare Diseases Organisation

« 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

Remerciements

- **Aux scientifiques:** Guillaume Smits, Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau, Paul Coucke, Aline Verstraeten, et Marjolijn Renard.
- **A l'équipe de l'ABSM:** Yvonne Jousten, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia, Léon Brandt, Muriel Vandebossche, 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 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 Genomes