

# Fondation 101 Génomes

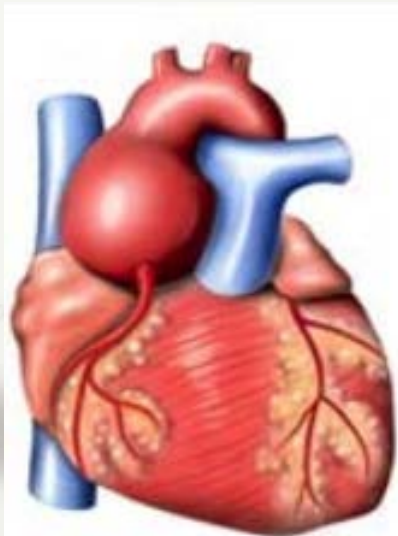
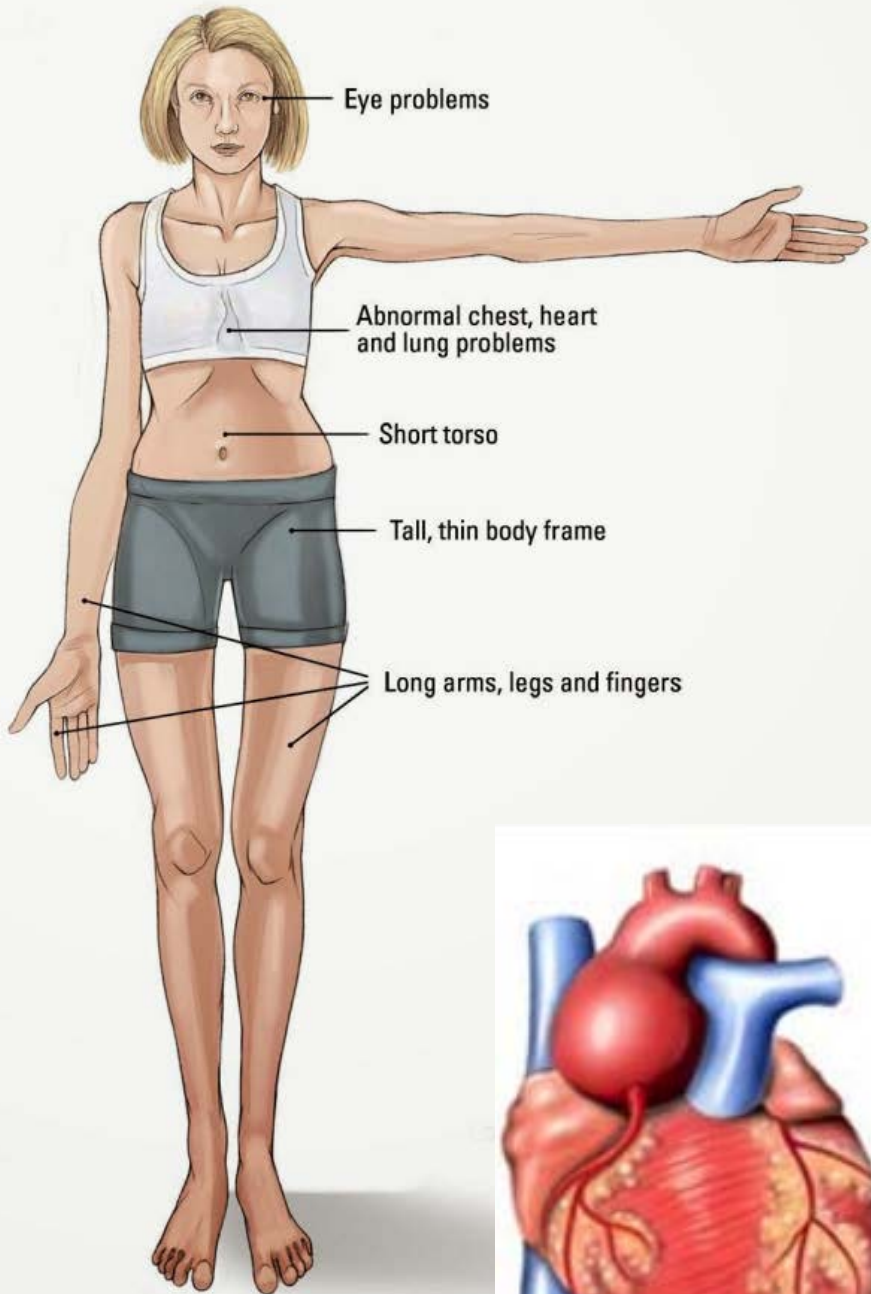
FONDATION PRIVÉE

‘Bijdrage van patiënten op Europees niveau:  
VASCERN & 101 Genomen’

FEDERAAL AGENTSCHAP VOOR GENEESMIDDELEN EN GEZONDHEIDSPRODUCTEN  
Brussel, 25 september 2018

# **Syndroom van Marfan**

Belgische vereniging van het syndroom  
van Marfan



# Syndroom van Marfan (1/4)

## FBN1 en fibrilline

- Het syndroom van Marfan is het gevolg van een **afwijking van het bindweefsel** dat de cellen van het menselijk lichaam onderling bijeen houdt.
- Deze afwijking wordt veroorzaakt door een **gebrek aan het eiwit fibrilline** gecodeerd door het **gen FBN1** als gevolg van een pathogene mutatie.
- **De aandoening is pluri-systemisch** en heeft onder meer gevolgen voor **spier- en beenderstelsel, longen, ogen, hart en bloedvaten**.
- Het grootste gevaar voor patiënten met het syndroom is een **scheur in de aorta**, waarvan de gevolgen meestal fataal zijn.

# Syndroom van Marfan (2/4)

## Prevalentie

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



Isaiah Austin

# Syndroom van Marfan (3/4)

De intensiteit van de aandoeningen is heel variabel  
(zelfs binnen families)



Javier Botet

- Sommige personen met het syndroom hebben weinig aandoeningen.
- Aan het andere uiterste van het spectrum is **de statistische levensverwachting** van bepaalde **kinderen met neonatale Marfan**, gerapporteerd door de wetenschappelijke literatuur, nauwelijks **16 maanden**. Bij neonatale Marfan bevinden de mutaties zich in de meeste gevallen op **exonen 24 tot 32** van het gen FBN1.
- Tussen beide uitersten vindt men de meeste Marfan patiënten die soms zwaar belast worden door de ziekte en die regelmatig de verwijding van hun grote lichaamsslagader (aorta) moeten laten controleren.

**Met de huidige wetenschappelijke kennis kan de oorzaak van deze grote variabiliteit van de aandoeningen en de intensiteit ervan nog niet goed worden verklaard.**

# Syndroom van Marfan (4/4)

Belgische Vereniging van het Syndroom van Marfan | ABSM asbl

- De Belgische vereniging van het Syndroom van Marfan heeft ons ontvangen.
- De ABSM werd in 1999 opgericht door **Mevrouw Yvonne Jousten**.
- **De ABSM steunt al bijna 20 jaar Belgische patiënten en hun familie en financiert onderzoek.**
- De huidige voorzitter van de ABSM, **Madame Véronique Vrinds**, heeft me voorgesteld om de ABSM te vertegenwoordigen op het niveau van het **European Reference Network – ERN** inzake **complexe en zeldzame ziekten**.



**VASCERN**

European Reference Network



# VASCERN (1/6)

## European Reference Network

- Het **European Reference Network** werd opgestart op **1 maart 2017**.
- Het netwerk bestaat uit **24 themanetwerken (ERNs)** die in heel **Europa** de beste diagnose- en behandelingsexperten van **complexe en zeldzame ziekten** groeperen.
- In België nemen 68 gespecialiseerde teams van 10 ziekenhuizen deel aan 23 netwerken.

**EUROPEAN REFERENCE NETWORKS**  
FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES

**Share. Care. Cure.**



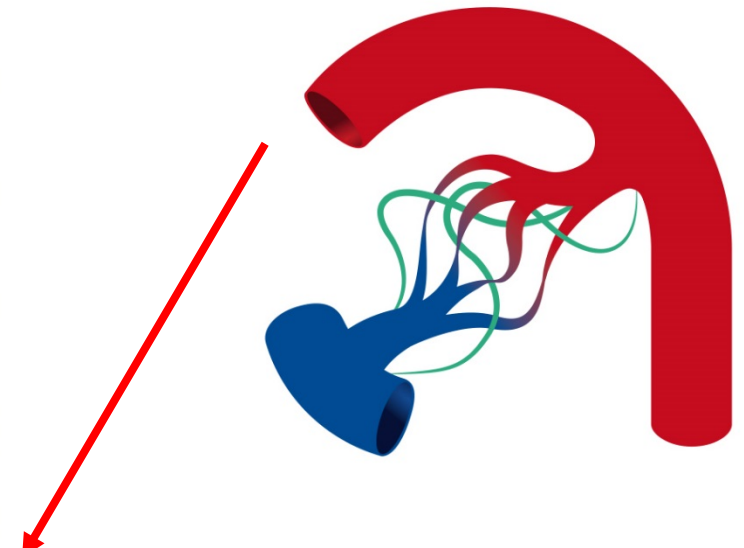


Endo-ERN	European Reference Network on endocrine conditions
ERKNet	European Reference Network on kidney diseases
ERN BOND	European Reference Network on bone disorders
ERN CRANIO	European Reference Network on craniofacial anomalies and ENT disorders
ERN EpiCARE	European Reference Network on epilepsies
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 ReCONNET	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
<b>VASCERN</b>	<b>European Reference Network on multisystemic vascular diseases</b>

# VASCERN (2/6)

24 ERNs

Van de 24 ERNs is het netwerk **VASCERN** gewijd aan **zeldzame vasculaire en multi-systemische ziekten**; het groepeerde de **beste Europese specialisten** van het syndroom van Marfan.



# VASCERN (3/6)

## Structuur

De ePAG wordt geleid door vertegenwoordigers van Eurordis die patiëntvertegenwoordigers helpen om zich te organiseren en hun acties te structureren om ze te vertalen voor de geneeskundeprofessionals.

5 TRANSVERSAL WORKING GROUPS (WG)

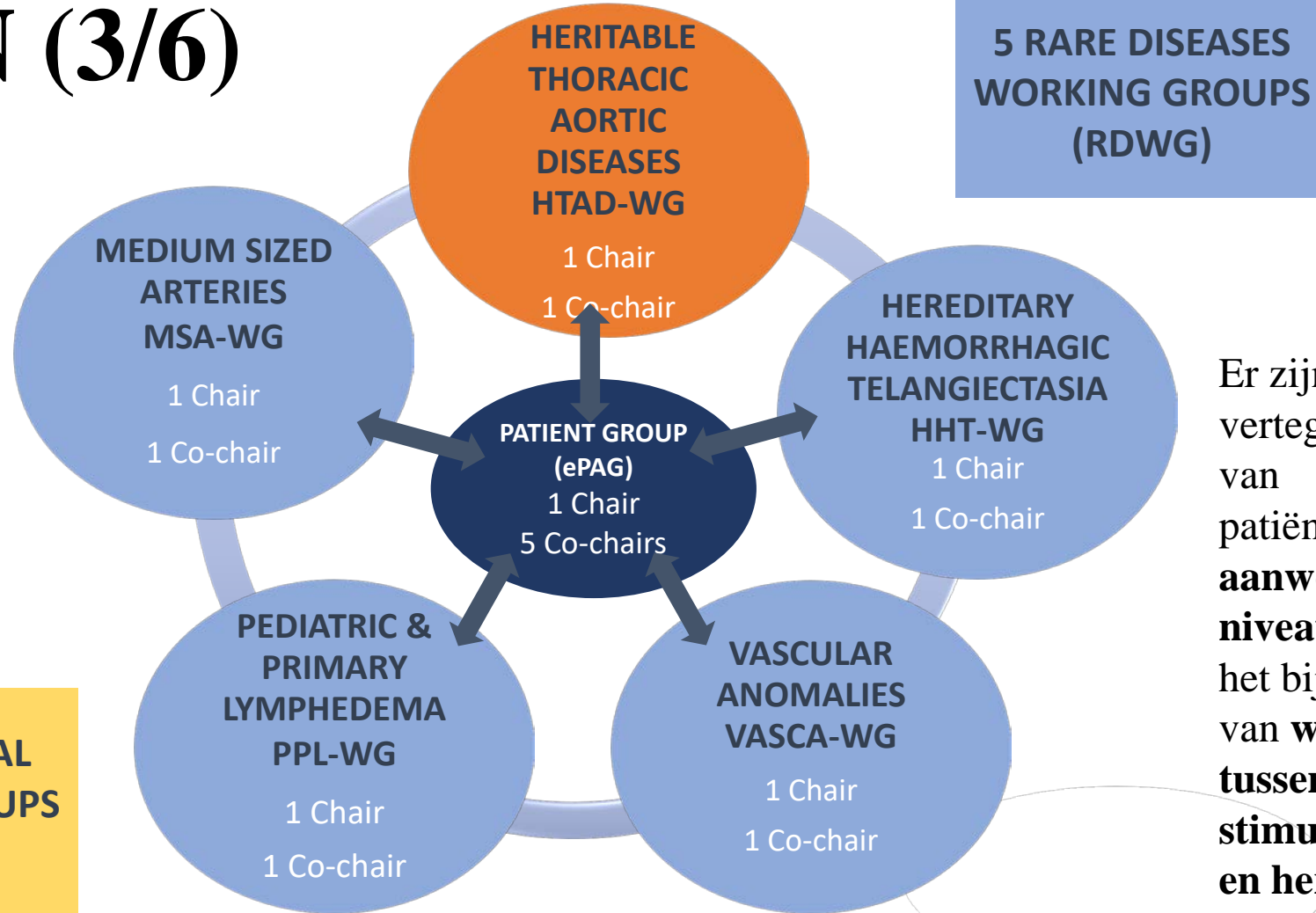
Communicatie  
1 Chair  
1 Co-chair

eHealth  
1 Chair  
1 Co-chair

Ethics  
1 Chair  
1 Co-chair

Patient Registry  
1 Chair  
1 Co-chair

Training & Education  
1 Chair  
1 Co-chair



5 RARE DISEASES WORKING GROUPS (RDWG)

Er zijn vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen aanwezig op alle niveaus. Ze spelen in het bijzonder de rol van waarnemers en tussenpersonen; ze stimuleren het debat en herinneren aan de uitdagingen door hun aanwezigheid.

# 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](mailto: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)

'Geavanceerde medische kennis die reist, en niet de patiënt'

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

Maandelijkse  
videoconferenties van de  
werkgroepen:

- bespreking van projecten,
- zorgtrajecten
- complexe klinische gevallen

Vertegenwoordigers van  
Centra +

The screenshot displays a Zoom meeting interface. The main window shows a PowerPoint presentation titled 'VASCERN HTAD WG call 26062017.pptx'. The slide content includes a flowchart for 'General Pathway' for 'Suspect of HTAD'. The flowchart starts with 'Suspect of HTAD' and branches into 'Genetic counseling' and 'Multidisciplinary clinical evaluation'. 'Genetic counseling' leads to 'Genetic testing (if appropriate)', which then leads to 'Clinical diagnosis'. 'Multidisciplinary clinical evaluation' leads to 'Exclusion of other CRF' (Cardiovascular Risk Factors) and 'Marian' (LDS type, Non syndromic HTAD, Non H TAD, BAV-HTAD). The 'European Reference Network' logo is also visible. The participants list on the right includes: 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, and Kalman Benke.

# VASCERN (6/6)

## Publicaties van richtlijnen

### 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	Fibroscopy.....	
1.2 During Pregnancy.....	7	Glaucoma.....	
1.3 Delivery.....	8	Spontaneous haemorrhage.....	
1.4 Postpartum care.....	9	Infiltrations.....	
Physical activity.....	10	Contraindicated interventions.....	
Anaesthesia.....	11	Odontology/Dentistry.....	
Antiplatelet agents and anticoagulants.....	12	Pneumothorax.....	
Stroke.....	13	Acute coronary syndrome.....	
Orthopaedic surgery.....	14	Abdominal/gastrointestinal emergencies.....	
Colonoscopy, gastroscopy and laparoscopy.....	15	Editorial Board/C	
Retinal detachment.....	16		

### 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



# Genomica

Genomische revolutie

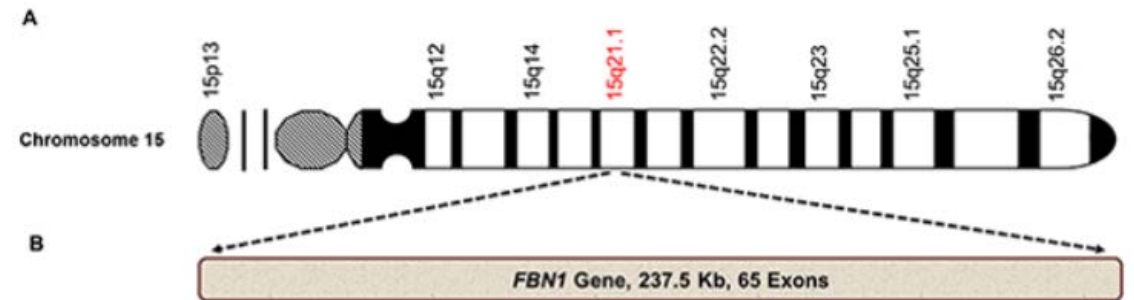
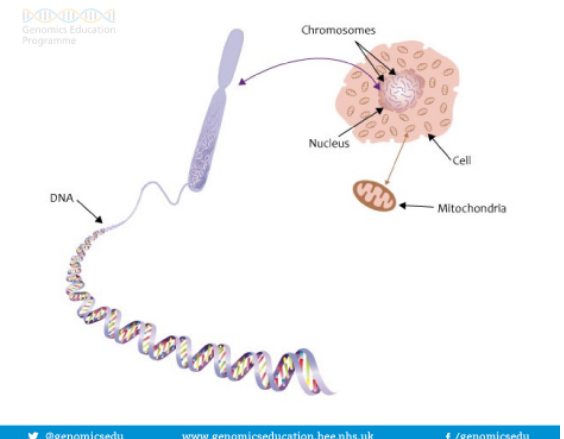
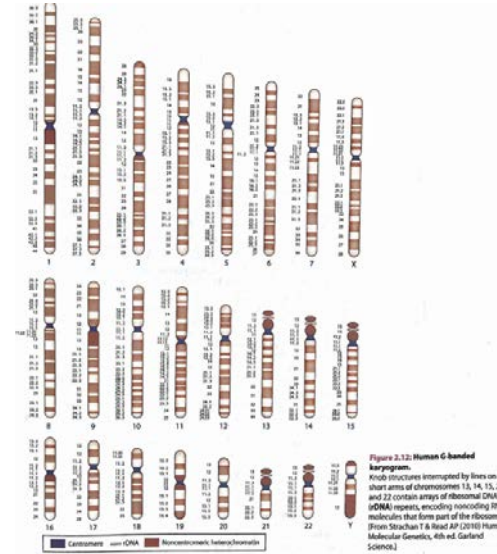


# Genomica (1/6)

## 23 chromosomenparen

- Onze cellen bewaren in hun kern **23 chromosomenparen** die ons eigen zijn.
- Elk chromosoom bevat **genen (DNA)** die de informatie bewaren nodig voor de aanmaak van eiwitten die ons **fenotype** bepalen (geheel van waarneembare kenmerken).
- **Chromosoom 15** bevat het **gen FBN1** dat de aanmaak mogelijk maakt van **fibrilline** dat niet goed is (of onvoldoende bij mensen met Marfan).

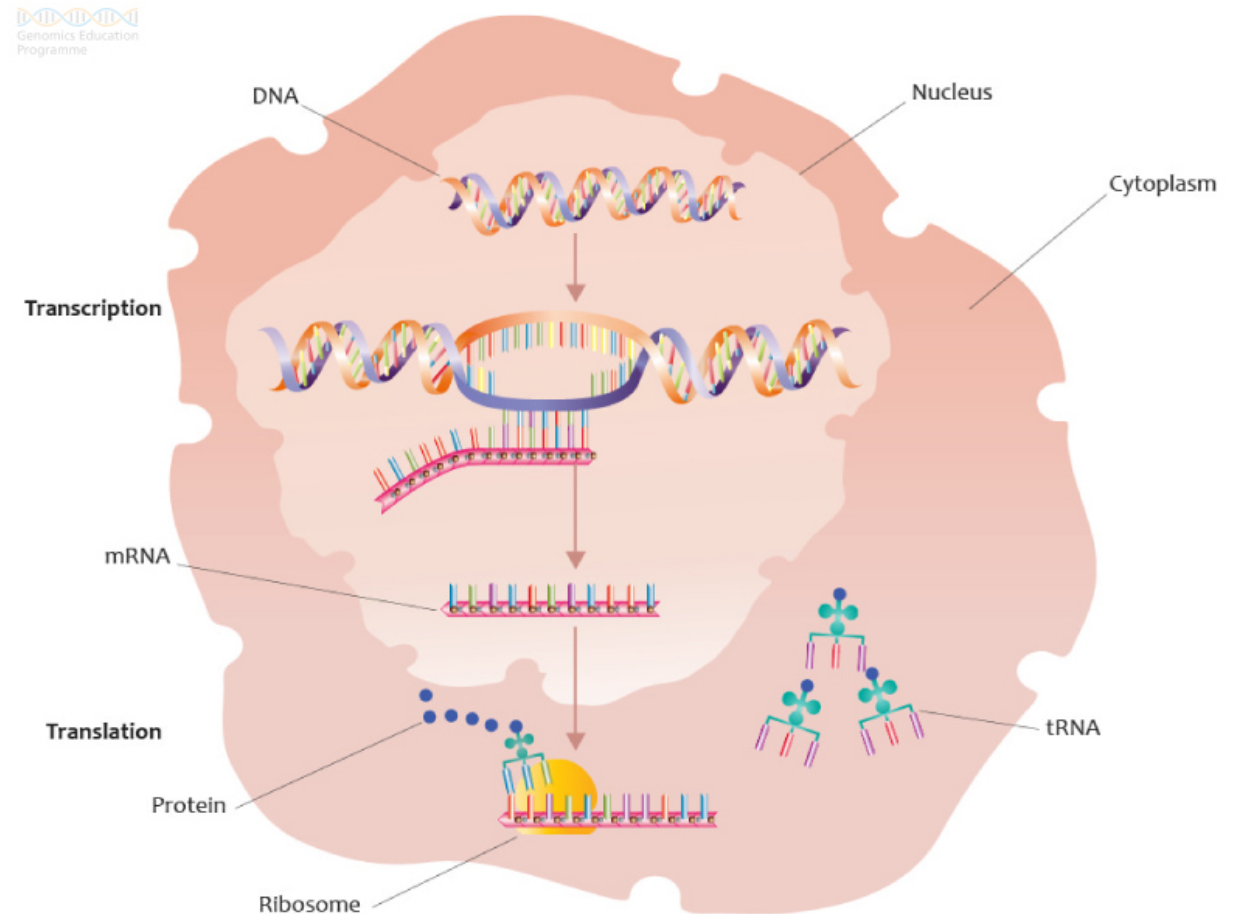
*Opmerking: buiten het DNA in de chromosomen, vindt men ook mitochondriaal DNA (bewaard buiten de celkern).*



# Genomica (2/6)

## Genoom en Exoom

- Er is een tussenstap waarin de genen (**DNA**) kopieën genereren van hun coderende sequenties (**ARN**) die het mogelijk zullen maken om eiwitten buiten de celkern te synthetiseren.
- Het **genoom** is het geheel van genetische informatie (al dan niet coderend, chromosomaal of mitochondriaal) van een menselijk wezen.
- Het **coderend exoom** is het geheel van genomenregio's van een menselijk wezen die rechtstreeks deelnemen aan de aanmaak van eiwitten (**of 3% van het genoom**).



# Genomica (3/6)

## Sequentiebepaling

Dankzij de komst van nieuwegeneratie sequencers zijn er tegenwoordig drie benaderingen om genen te bestuderen:

1. De ‘traditionele’ sequentiebepaling van het individuele gen (of per panel van enkele genen);
2. De nieuwegeneratie sequentiebepaling (NGS) van het gehele exoom of **Whole Exome Sequencing (WES)** en;
3. De nieuwegeneratie sequentiebepaling (NGS) van het hele genoom of **Whole Genome Sequencing (WGS)**.

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



### Genomics

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

VS



### Genetics

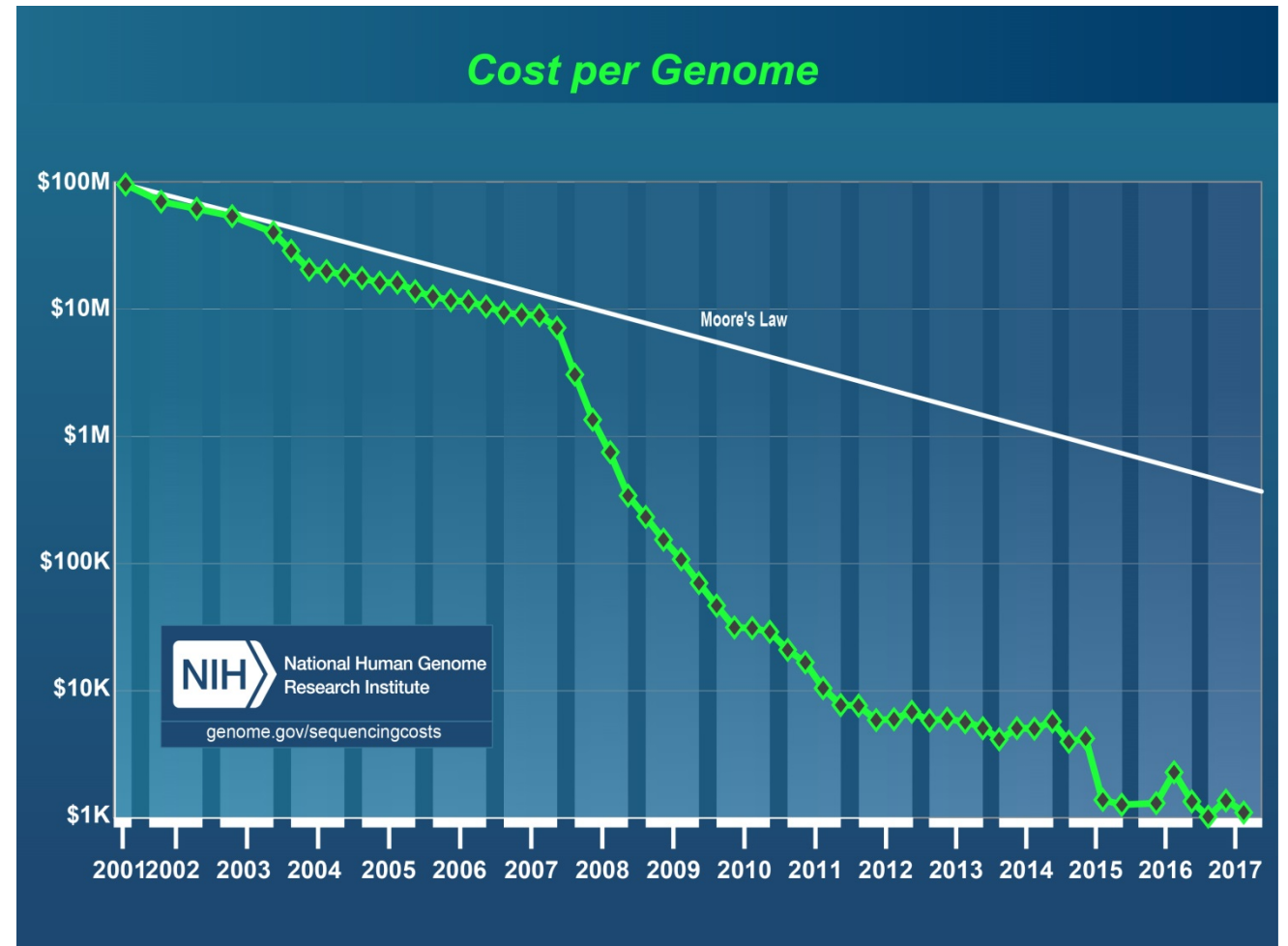
- The study of heredity
- The study of the function and composition of single genes.
- 'Gene'- specific sequence of DNA which codes for a functional molecule.

# Genomica (4/6)

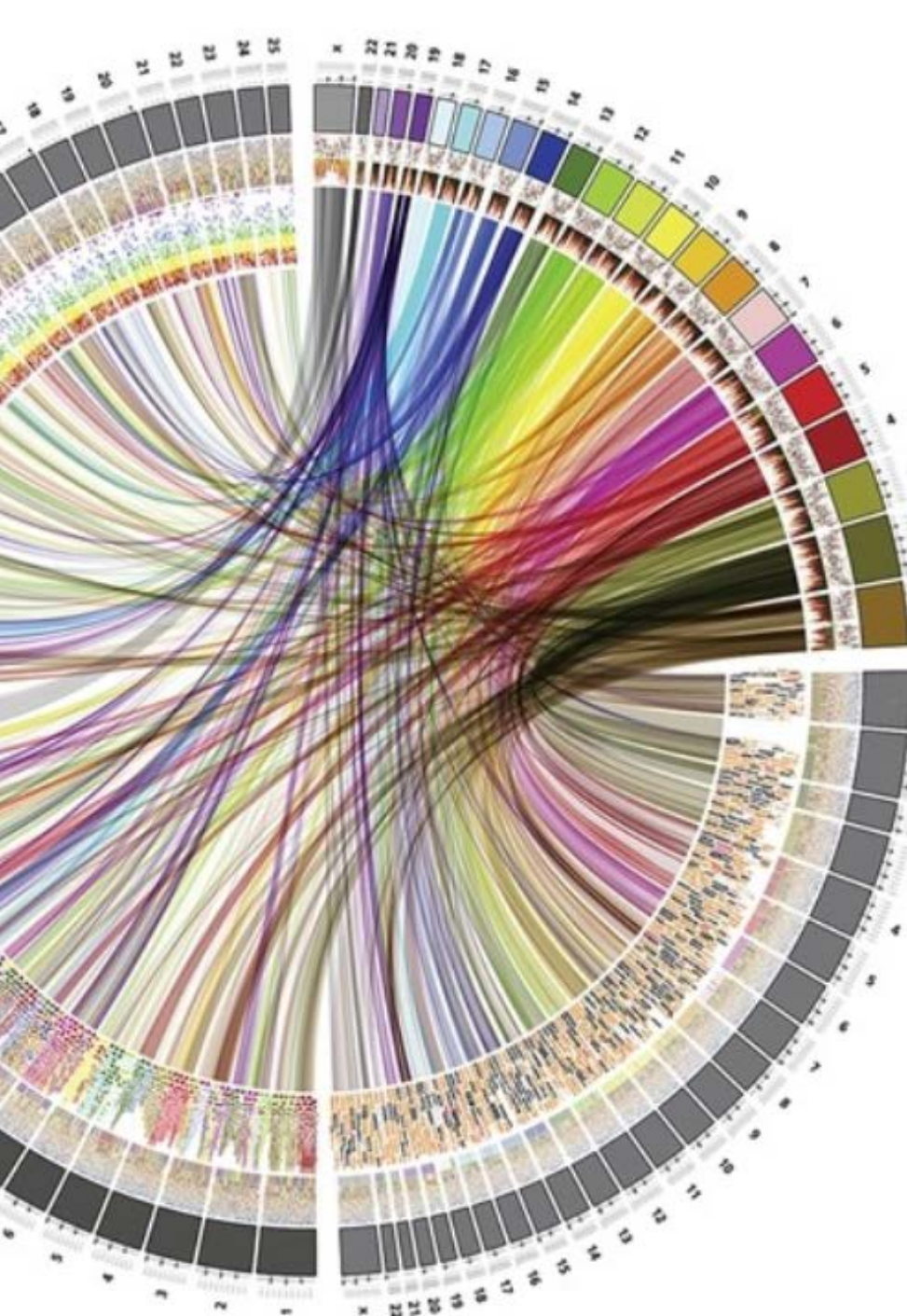
1000\$ voor een WGS

En de geleidelijke kostenvermindering van sequentiebepaling bevordert deze overgang:

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







# Genomica (5/6)

## Cartografie van het genoom

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

# Genomica (6/6)

Prof. Hal Dietz

- De Amerikaanse *Marfan Foundation* heeft op haar site een interview gepubliceerd met **Professor Hal Dietz** (The Johns Hopkins Hospital (Baltimore - USA)).
- Daarin zegt hij dat **de kruising van genomische en fenotypische gegevens** zou kunnen toelaten te begrijpen *‘hoe de natuurlijke genetische varianten bepaalde personen kunnen beschermen tegen de gevolgen van een mutatie van fibrilline-1’* en op die basis eventueel in staat zou kunnen zijn om *‘geneesmiddelen te vinden die de successtrategie van natuur kunnen nabootsen’*.

WEISMAN R., *‘Meet Your Gene: An Introduction to the Marfan Gene and Current Research’*, 10 januari 2017. Te vinden op het adres: <http://blog.marfan.org/meet-your-gene-an-introduction-to-the-marfan-gene-and-current-research>





# **101 Genomen**

Stichting 101 Genomen en  
101 Genomen Marfan Project

# 101 Genomen (1/6)

## Stichting 101 Genomen: oprichting en doelstelling

- Het doel van de **Stichting 101 Genomen (F101G)** is onderzoek van 10 jaar te doen vorderen door een nieuwe **database** te creëren die onderzoekers zal toelaten zeldzame ziekten beter te begrijpen om ze beter te behandelen.
- **De creatieve innovatie** die de **genomische en bio-informatica revolutie** inhoudt, maakt deze doelstelling tegenwoordig mogelijk.



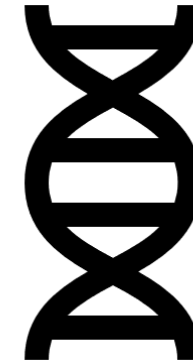
Volgens Professor Anne De Paepe, oud-rector aan de Universiteit van Gent en Voorzitster van de Stichting 101 Genomen, gaat het om: *‘een uniek en ongezien voorbeeld van bijdrage van patiënten aan het wetenschappelijk onderzoek’*.

# 101 Genomen (2/6)

**Bio-informaticatool: genomische en fenotypische gegevens**

Concreet zal de F101G een **bio-informatica tool creëren die de genomische (Whole Genome Sequencing) en fenotypische gegevens** van patiënten met **zeldzame ziekten** bevat.

- Deze tool zal **gratis toegankelijk zijn voor de wetenschappelijke gemeenschap** via een **beveiligde interface** om haar te helpen **de oorzaken van zeldzame ziekten** en de **variabiliteit van de aandoeningen** die ze veroorzaken, **beter te begrijpen**.
- De tool wil zo **eventuele modifierende genen vinden die beschermen tegen** de belangrijkste aandoeningen, veroorzaakt door zeldzame ziekten.
- Een dergelijke ontdekking zou het mogelijk maken om **nieuwe behandelingen op punt te stellen die deze beschermende effecten nabootsen**.



# 101 Genomen (3/6)

## 101 Genomes Marfan Project

- **Het 101 Genomes Marfan Project (P101GM) is het proefproject van de F101G. Dit Project is gewijd aan het syndroom van Marfan.**
- Het is gebaseerd op een uitbreidbare vertrekgroep van **101 patiënten**. Een **uitbreiding van de groep is niet uitgesloten (+1... +x)**.
- **De bio-informatica tool**, ingevoerd in het kader van het proefproject, zal vervolgens kunnen **worden uitgebreid voor toepassing in andere projecten, gewijd aan andere zeldzame ziekten**, die gebruik zullen kunnen maken van de ervaring.







## 101 Genomen (4/6)

### Wetenschappelijk comité

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

# 101 Genomen (5/6)

## & VASCERN



VASCERN

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



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

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

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 Genomen (6/6)

## & Europese verenigingen



- De P101GM wordt gesteund door **verschillende Europese verenigingen van Marfan-patiënten:**

- **Belgische vereniging van het Syndroom van Marfan;**
- **Franse vereniging van het Syndroom van Marfan;**
- **Marfan Europe Network.**

- Het heeft de **Edelweiss prijs 2018 ontvangen**, uitgereikt door de Belgische koepelvereniging voor zeldzame ziekten: **RaDiOrg.**



**RaDiOrg**.be  
Rare Diseases Organisation

*‘De genetica heeft de laatste jaren een echte technologische revolutie gekend en nu kunnen we deze technologie gebruiken om de genetische oorzaken te ontdekken van de afwijkingen die we zien bij Marfan-patiënten’*

**Professor Bart Loeys**

# Dankwoord

- **Aan de wetenschappers:** Guillaume Smits, Anne De Paepe, Julie De Backer, Bart Loeys, Guillaume Jondeau, Catherine Boileau, Paul Coucke, Aline Verstraeten en Marjolijn Renard.
- **Aan het team van de ABSM:** Yvonne Jousten, Véronique Vrinds, Lauriane Janssen, Rémi Rondia, Léon Brandt, Muriel Vandebossche, Cathy Kaye.
- **Aan het team van AssoMarfans:** Jean-Michel Adda, Stéphanie Delaunay, Guillemette Pardoux.
- **Aan het team van VASCERN:** Natasha Barr en Marine Hurard.
- **Aan:** René Havaux, Annemie T'Seyen en Gerrit Rauws.
- **Aan:** Michael Lognoul, Joëlle Froidmont, Filip Ragolle, Sébastien Snoeck, Frederique Pirenne, Janik De Goÿ, François Deprez, Eleonore Pauwels en Bruno Fonteyn.
- **Aan:** Sébastien Van Neylen, Cécile Chabot, Dessie Lividikou, Florence Roth, Peter O'Donnell, Julien Wolf en Alisa Herrero.
- **Aan:** [www.f101g.org](http://www.f101g.org) en zijn familie.

## 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](http://www.f101g.org)

[info@f101g.org](mailto: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