



Belvue
museum



MARFAN & INNOVATIONS

26/11/2022 (14-17H)
BELVUE MUSEUM,

PL. DES PALAIS 7 PALEIZENPLEIN - 1000 BXL

**PROF. JULIE DE BACKER, FILIP REGA, BART LOEYS,
DR. SIMON VANDERGUGTEN, ROMAIN ALDERWEIRELDT**



LINE-UP

- 14h00 : Dr. Douchka PEYRA & Ludivine VERBOOGEN
- 14h10 : Prof. Julie DE BACKER (UZ Gent)
- 14h40 : Dr. Simon VANDERGUGTEN (UCLouvain)
- 15h10 : Prof. Filip REGA (KU Leuven)
- 15h40 : BREAK
- 16h00 : Prof. Bart LOEYS (UZA)
- 16h30 : Romain ALDERWEIRELDT(F101G)



MARFAN & INNOVATIONS

**26/11/2022 (14-17H)
BELVUE MUSEUM,
PL. DES PALAIS 7 PALEIZENPLEIN - 1000 BXL**

PROF. JULIE DE BACKER, FILIP REGA, BART LOEYS,
DR. SIMON VANDERGUGTEN, ROMAIN ALDERWEIRELDT



Belvue!
museum



Nouvelles Pistes – Nouvelles Thérapeutiques

Julie De Backer

Cardiologie et Génétique Clinique

Présentation

1. Les résultats de nos recherches

2. Sujets de Paris

3. Nouvelles directives

(américaines) sur la pathologie

aortique



Présentation

1. Les résultats de nos recherches

2. Sujets de Paris

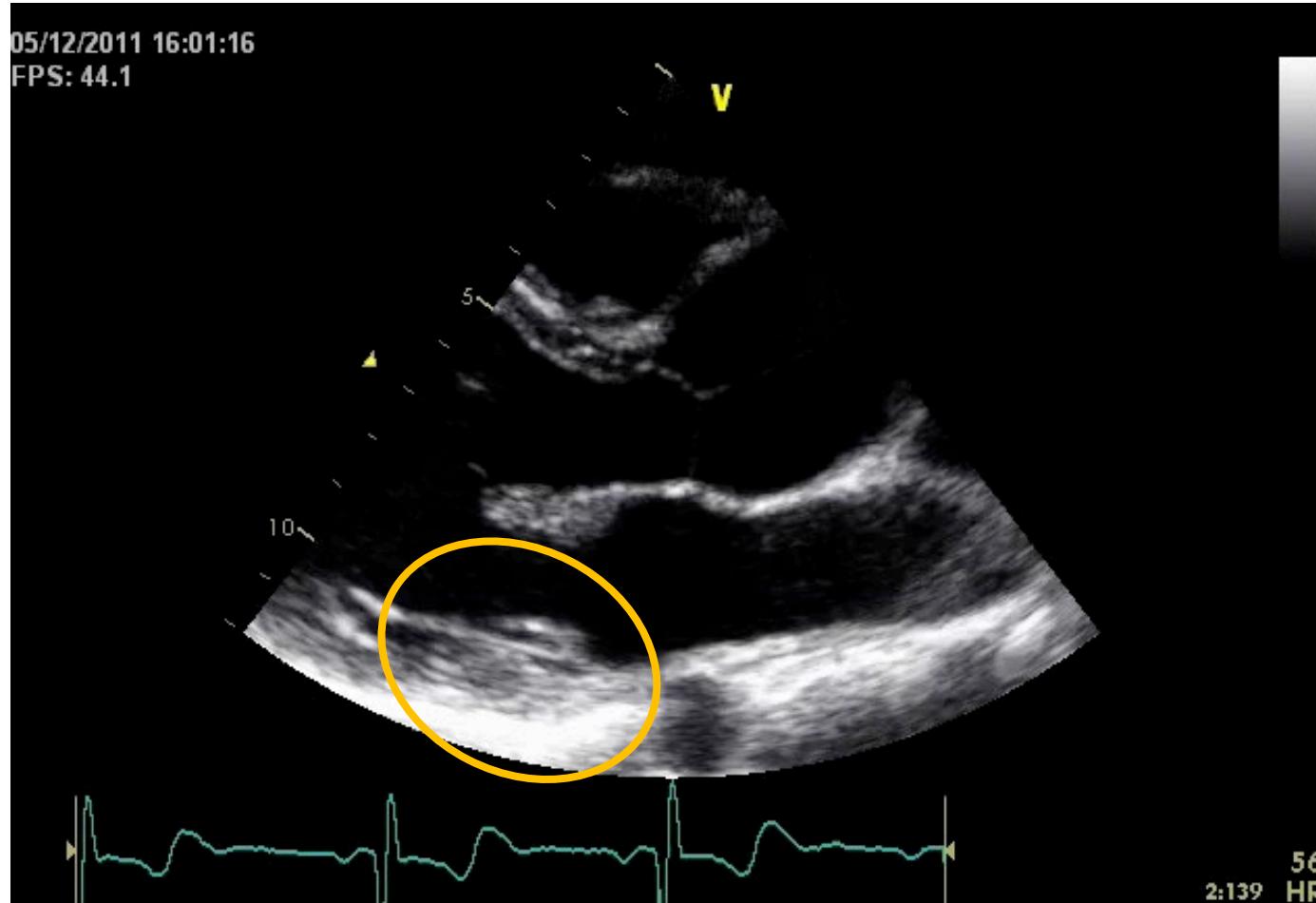
3. Nouvelles directives

(américaines) sur la pathologie

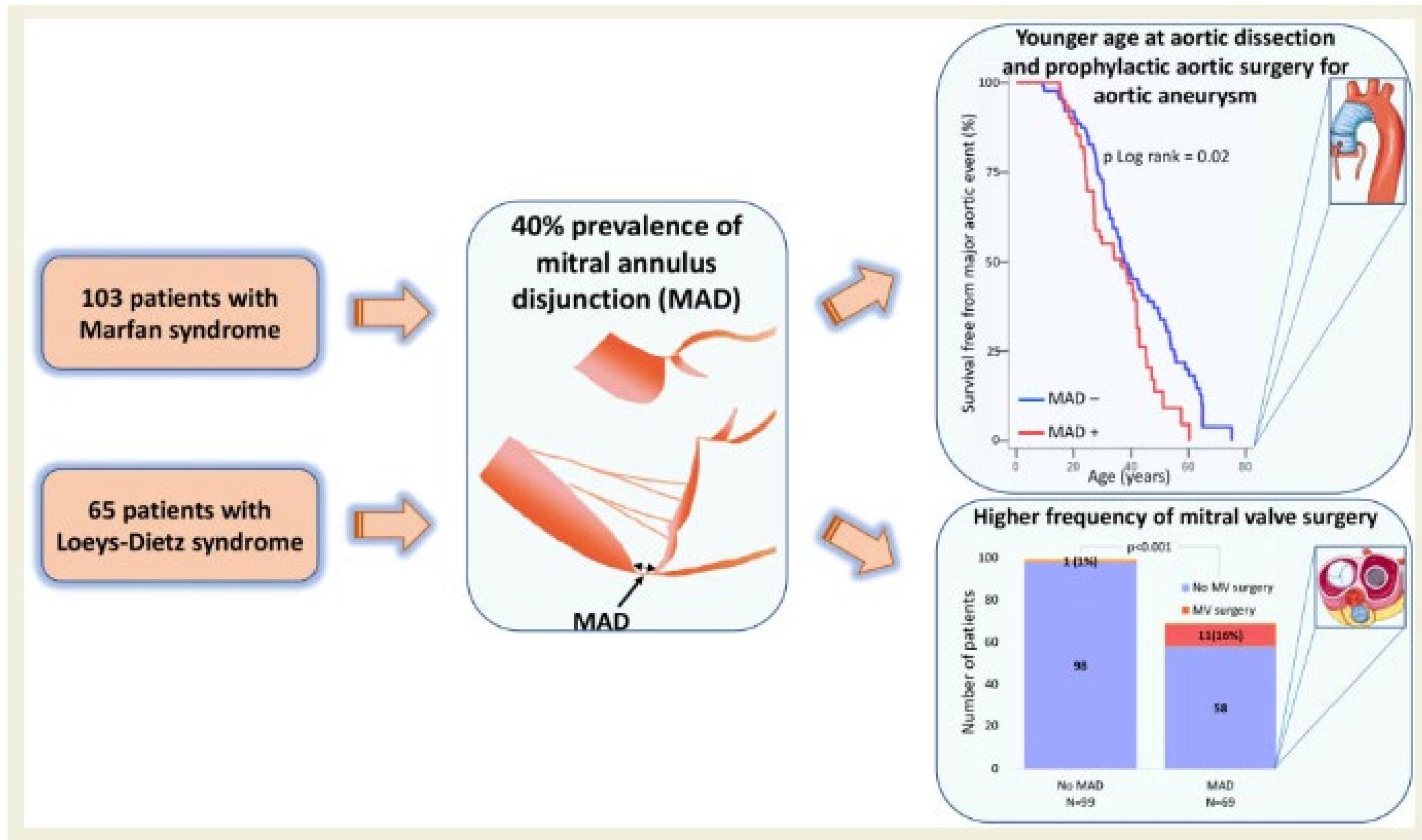
aortique



Mitral Annular Disjunction study

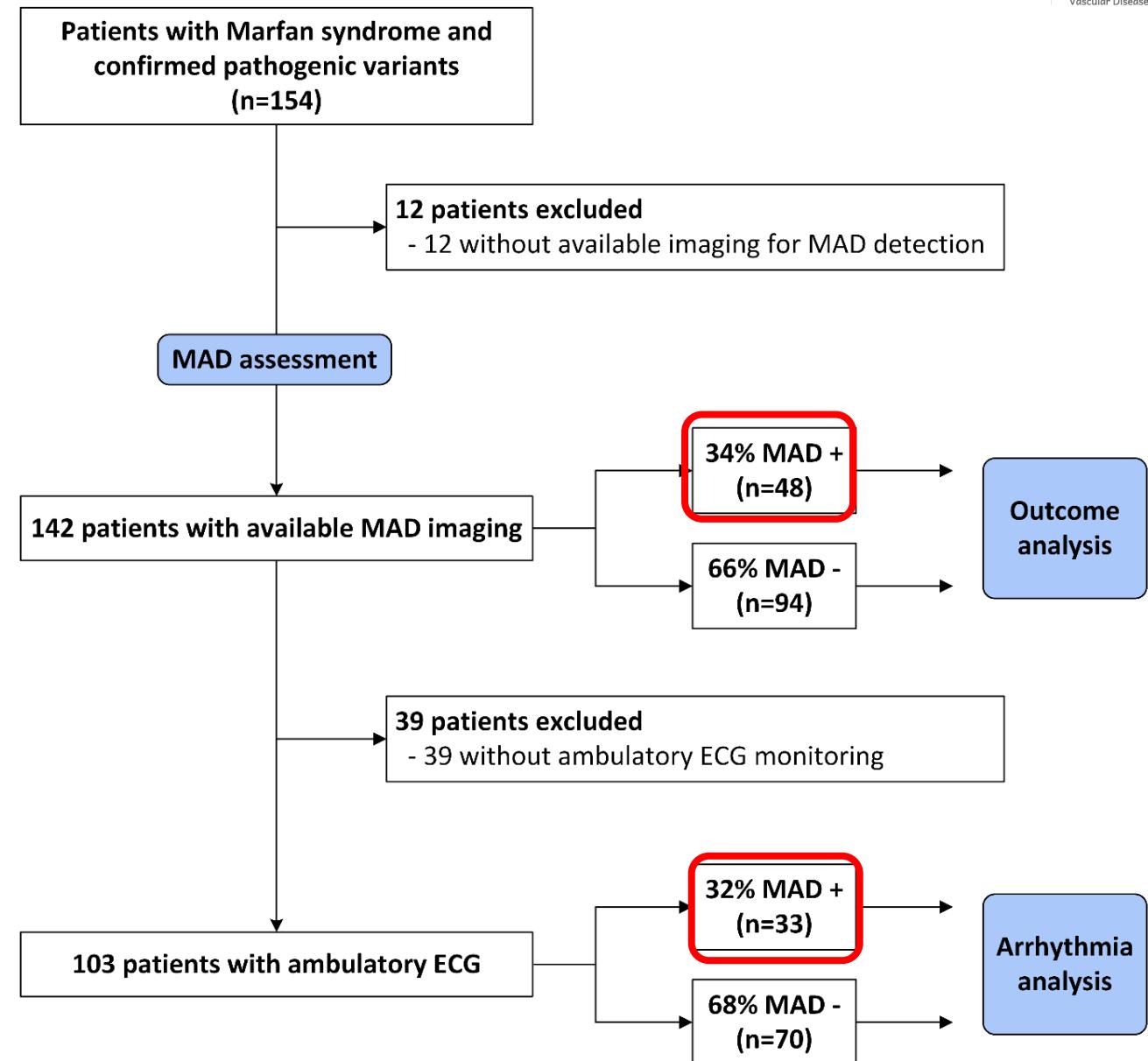


- 20% des patients avec MVP + MR
- 8,7% de la population générale

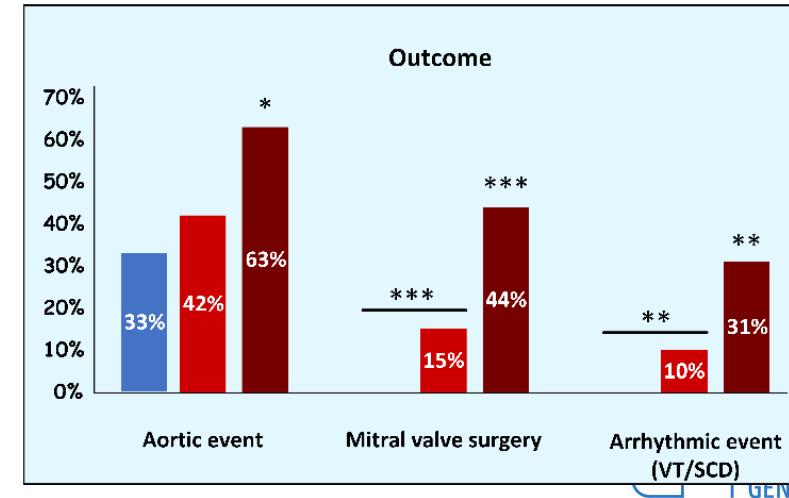
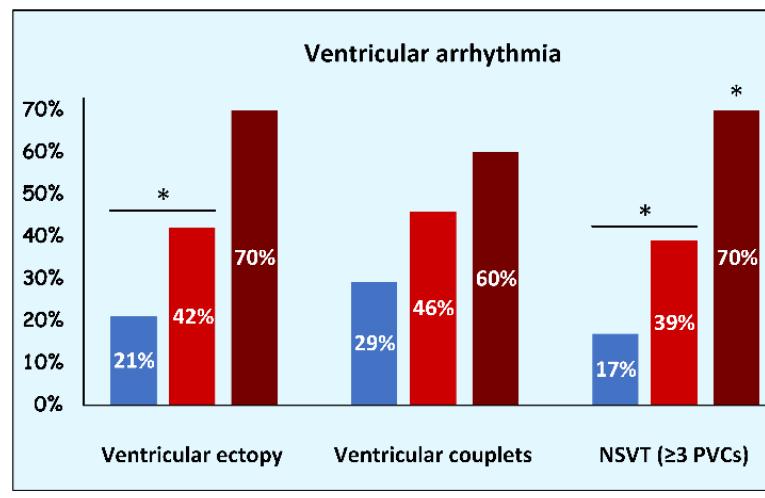
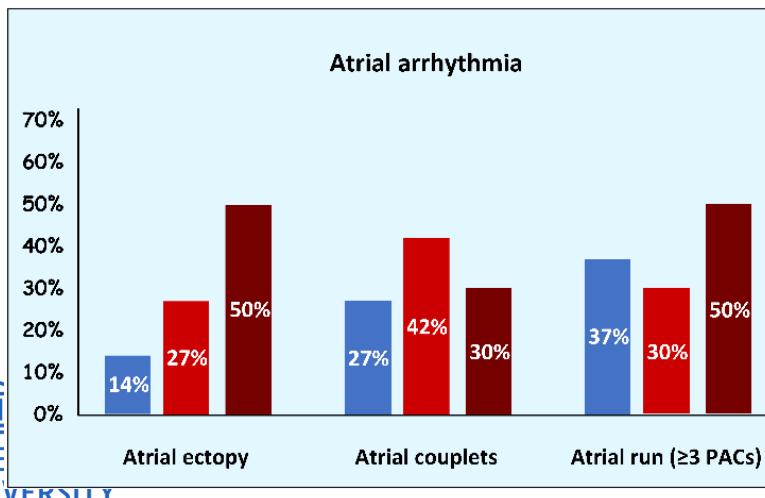
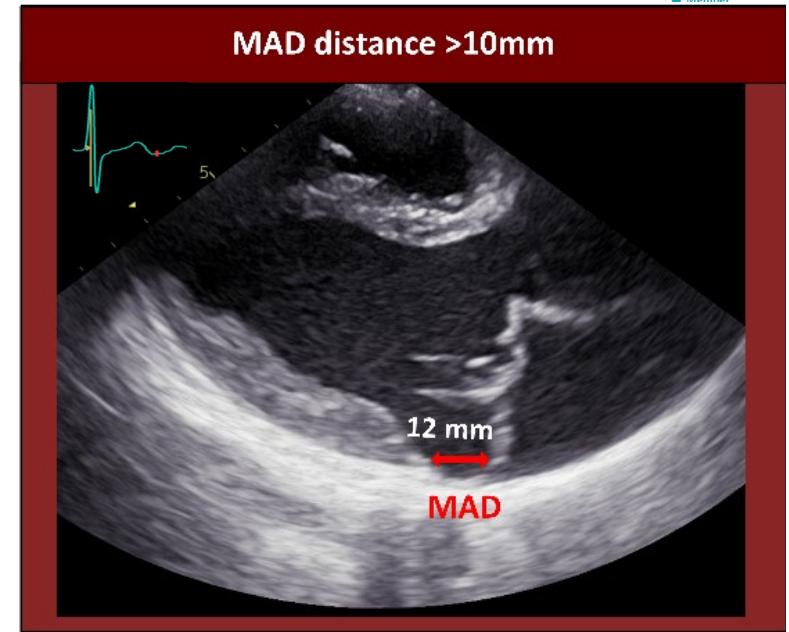
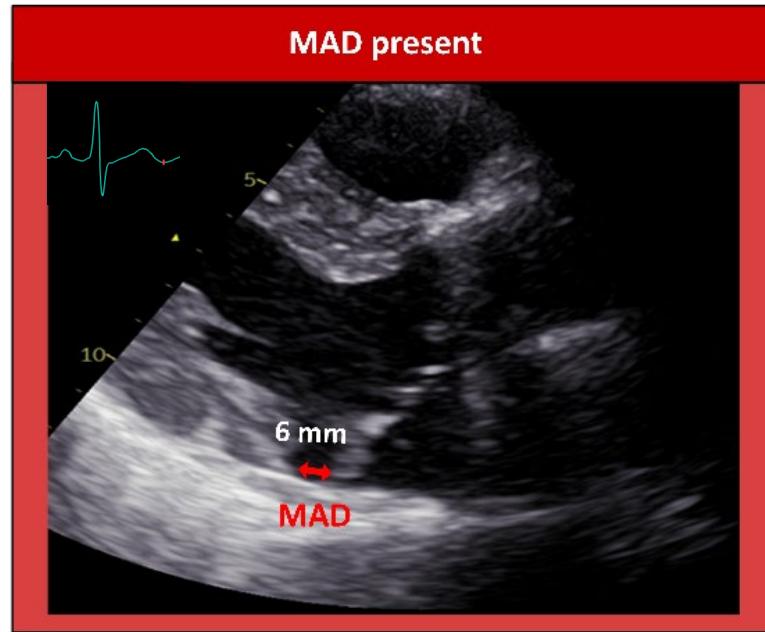
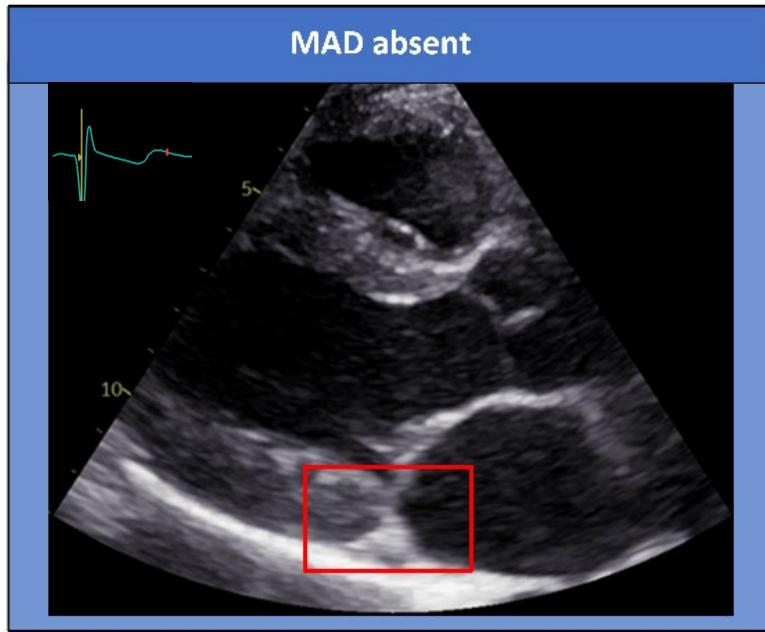


Association of Mitral Annular Disjunction With Cardiovascular Outcomes Among Patients With Marfan Syndrome

Anthony Demolder, MD; Frank Timmermans, MD, PhD; Mattias Duytschaever, MD, PhD;
Laura Muiño-Mosquera, MD, PhD; Julie De Backer, MD, PhD



Results



Arythmie (+SCD) -

Cardiomyopathie

Marfan – *FBN1*:

- Risque de mort subite: x7 *Schaeffer, B.N. et al., 2015. Clinical research in cardiology*
- Atteinte légère mais significative du myocarde (\uparrow volumes, \downarrow fonction, \uparrow arythmie)
 - Risque accru en cas de chirurgie ant

Muiño Mosquera L, ... De Backer J et al, OJRD 2020

HTAD – *FBN1, TGFRBR1/2, SMAD3, A*



European Journal of Medical Genetics 65 (2022) 104503

Contents lists available at ScienceDirect

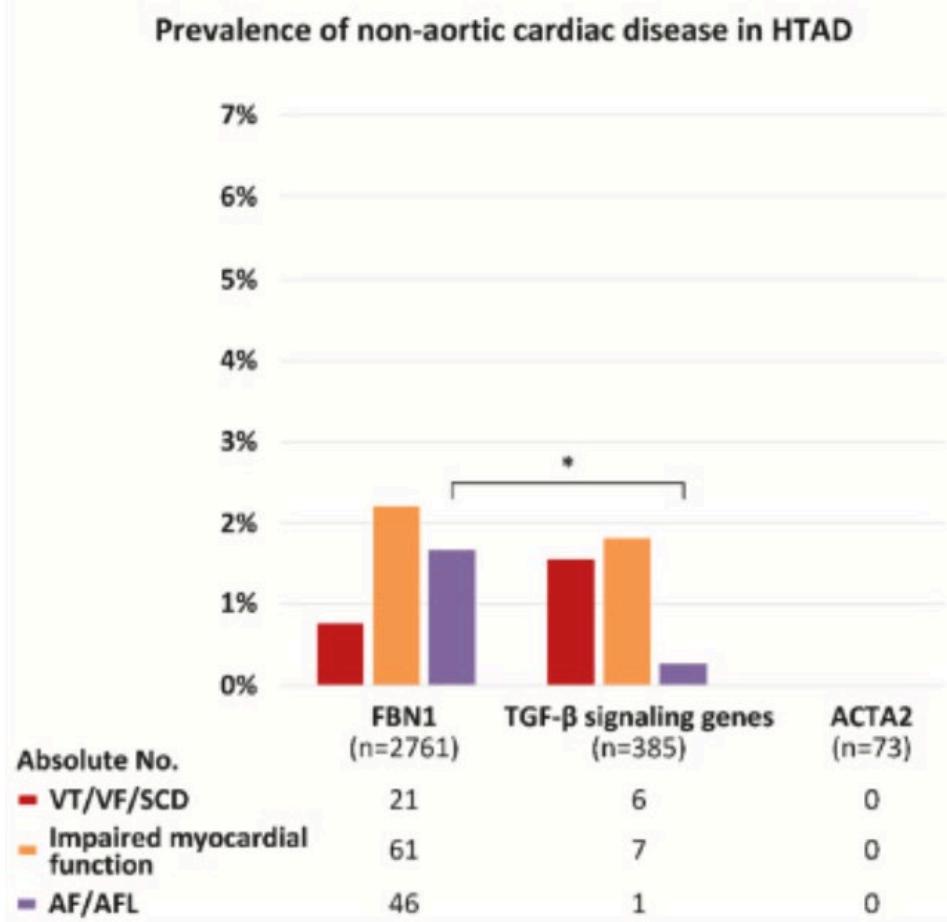
European Journal of Medical Genetics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmg

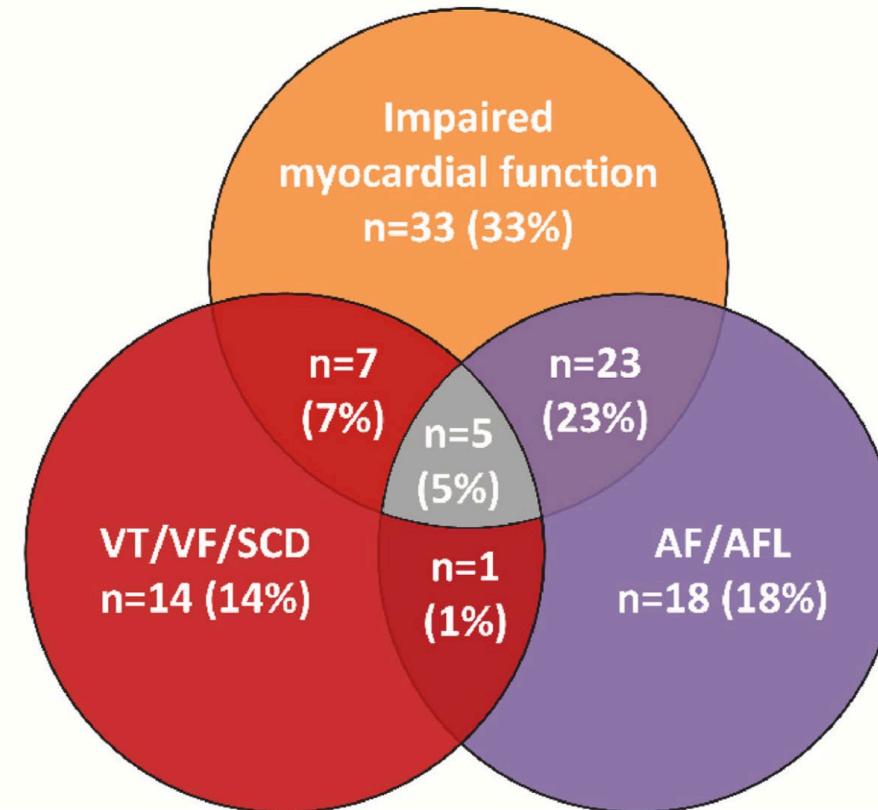
Arrhythmia and impaired myocardial function in heritable thoracic aortic disease: An international retrospective cohort study

Anthony Demolder ^{a,m}, Lisa Bianco ^b, Maryanne Caruana ^{c,d}, Elena Cervi ^e, Arturo Evangelista ^{f,g}, Guillaume Jondeau ^{g,h}, Lisa Lauren Buttigieg ^{c,d}, Ángela López-Sainz ^{f,g}, Elena Montañés Delmás ⁱ, Alessandro Pini ^j, Anna Sabaté-Rotés ^b, Katalin Szöcs ^{g,k}, Maria Tchitchinadze ^{g,h}, Gisela Teixidó-Tura ^{f,g}, Yskert von Kodolitsch ^{g,k}, Laura Muiño-Mosquera ^{a,g,l}, Julie De Backer ^{a,g,l,m,1,*}

3219 pts – 9 centres – 7 pays



Patients with HTAD presenting non-aortic cardiac disease (n=101)



Bien que peu fréquente, la cardiopathie non aortique doit être reconnue comme potentiellement grave, touchant également les jeunes patients sans maladie valvulaire ou aortique significative sous-jacente.

Présentation

1. Les résultats de nos recherches

2. *Sujets de Paris*

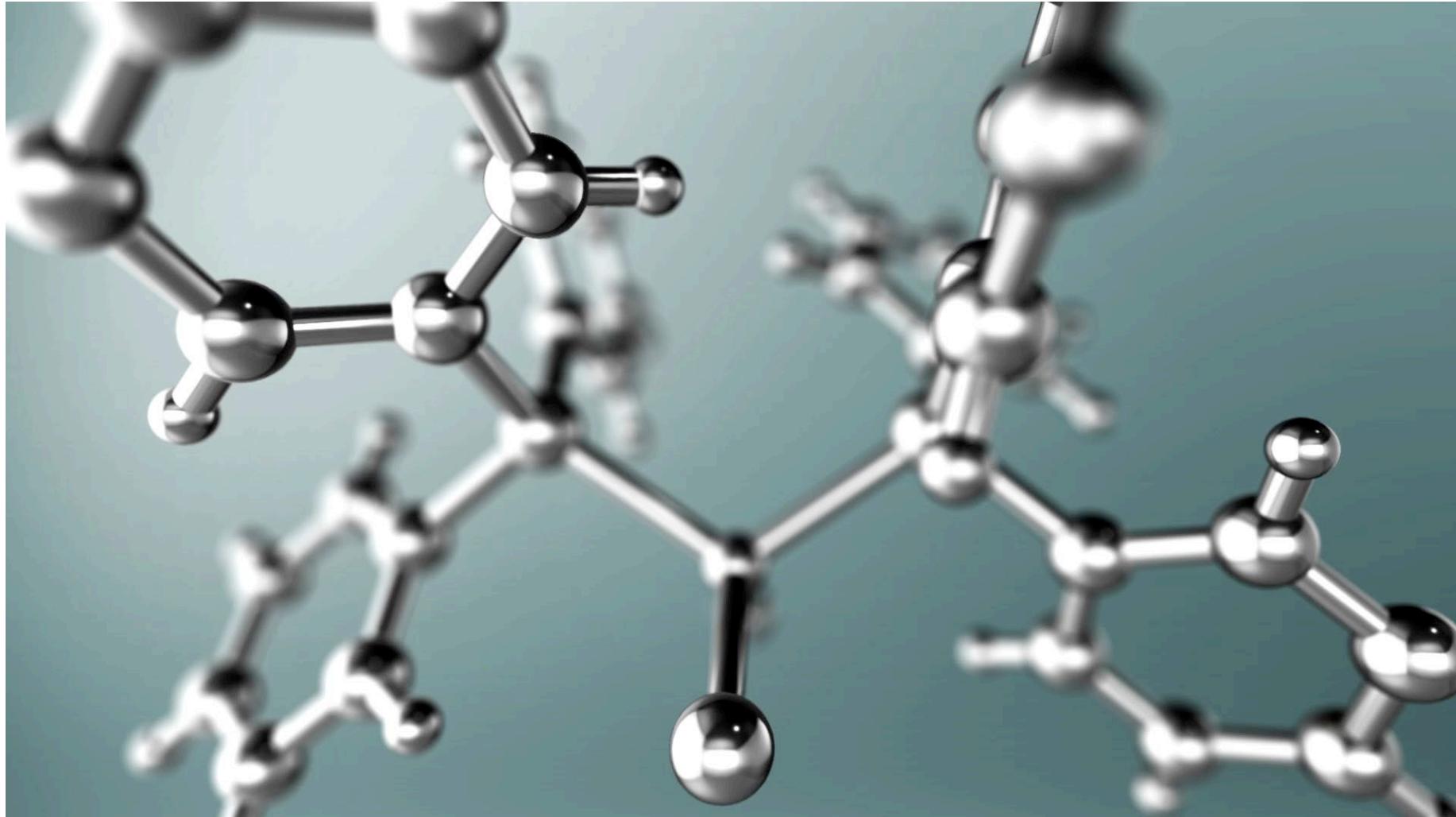
3. Nouvelles directives

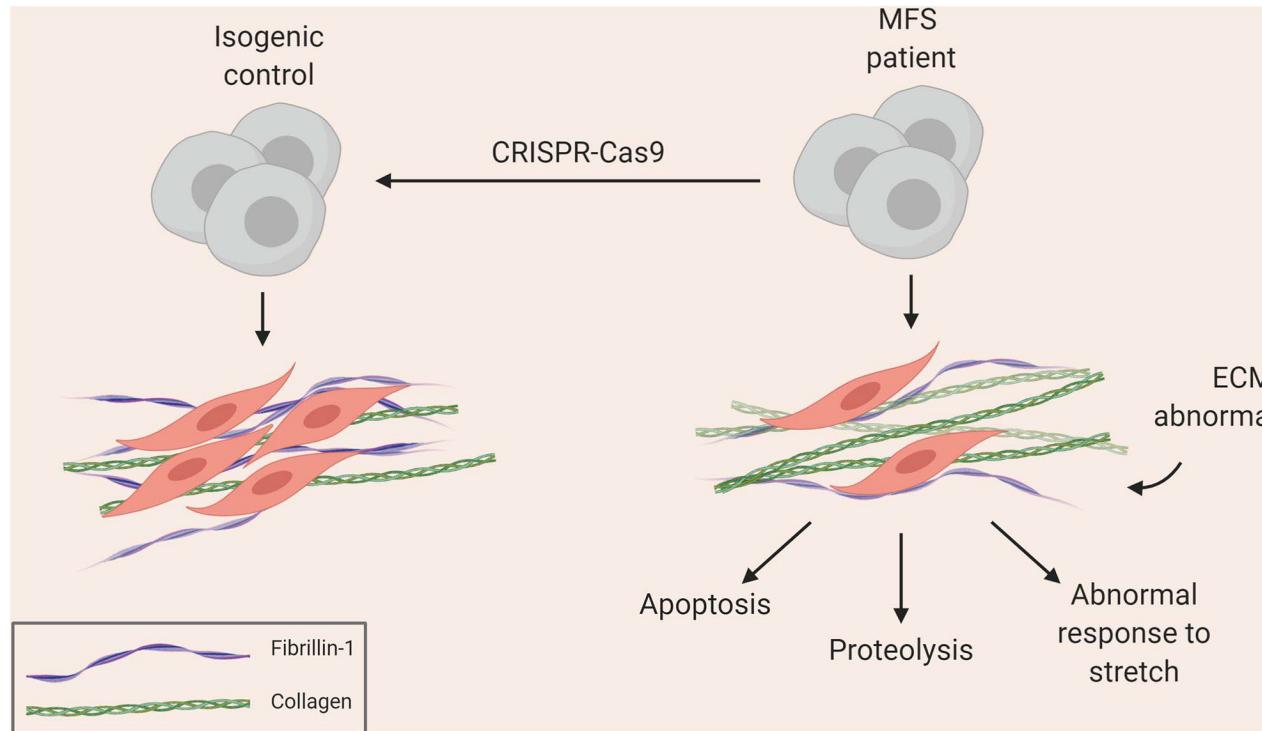
(américaines) sur la pathologie

aortique



NEW MODEL SYSTEMS, TECHNOLOGY, AND THERAPEUTICS





Hongorzul Davaapil, Cambridge

Q: how 6 additional MFS patient lines respond to drug R/

- pan-MMP inhibitor doxycycline
- angiotensin receptor blocker losartan
- p38 inhibitor (losmapimod)
- GSK3 β inhibitor (AZD1080)

patient lines do not respond uniformly to drug treatment,

-> more complex disease mechanisms underlying MFS yet to be uncovered

Towards Personalised Medicine – An iPSC Model of Marfan Syndrome Identifies Differential Responses to Drugs

Combination Therapy Targeting the Major Angiotensin II Receptors Prevents Thoracic Aortic Aneurysm Formation in Marfan Syndrome Mice by Reversing eNOS Uncoupling

Anna Cantalupo, Mount Sinai, NYC

$Fbn1^{mgR/mgR}$ mice treated with the AT1r antagonist losartan or the AT2r agonist compound 21 (C21) or both drugs.

R/ from P16 to P180 when all vehicle-treated $Fbn1^{mgR/mgR}$ mice are expected to die from TAA complications



- the combination of AT1r inhibition and AT2r stimulation prevented TAA formation and death from AD in nearly 90% of $Fbn1^{mgR/mgR}$ mice.
- statistically significant enlargement of the ascending aorta only in the losartan treatment arm -> co-treatment with C21 had a longer lasting effect on preventing aneurysm formation.

Allopurinol Blocks the Formation and Progression of Aortic Aneurysm in a Mouse Model of Marfan Syndrome

Isaac Rodriguez-Rovira, Barcelona

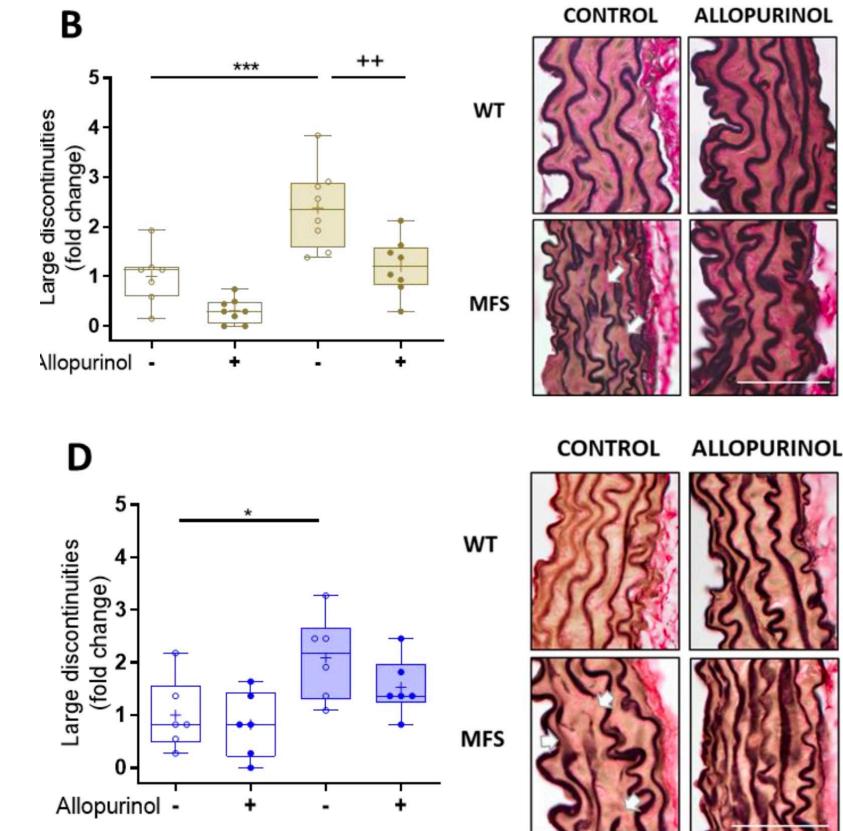
Evidence for redox stress in MFS aortopathy

Humans: ↑ XOR protein levels in aortic samples

MFS mice (C1041G), ↑ XOR mRNA transcripts and enzymatic activity of XO in the injured aorta.

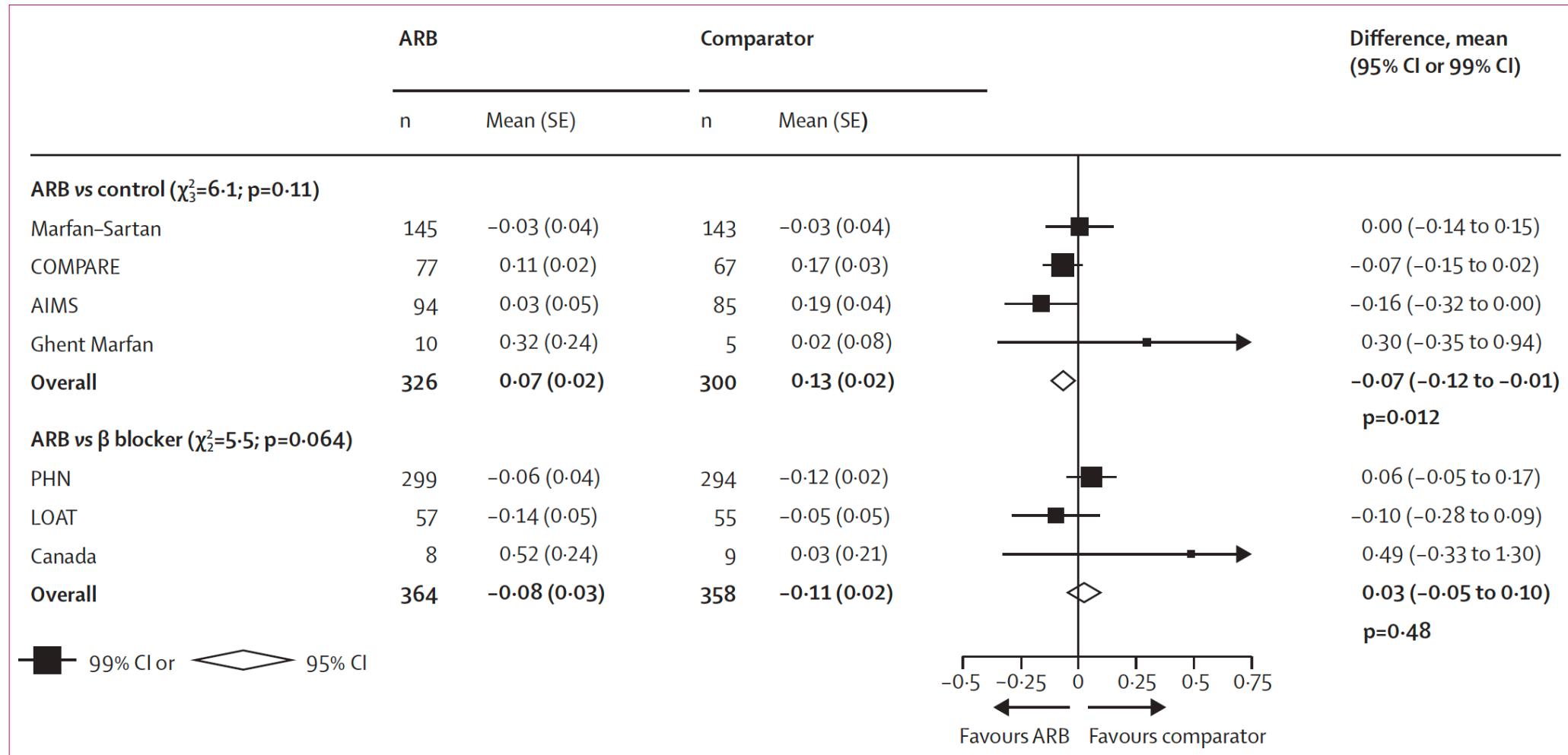
XOR inhibitor allopurinol

- blocked the *progression* of aortic root aneurysm
- *protective* when administrated before the appearance of aneurysm.
- reduced the elastic fiber fragmentation, fibrotic remodeling, endothelial dysfunction and large production of H₂O₂



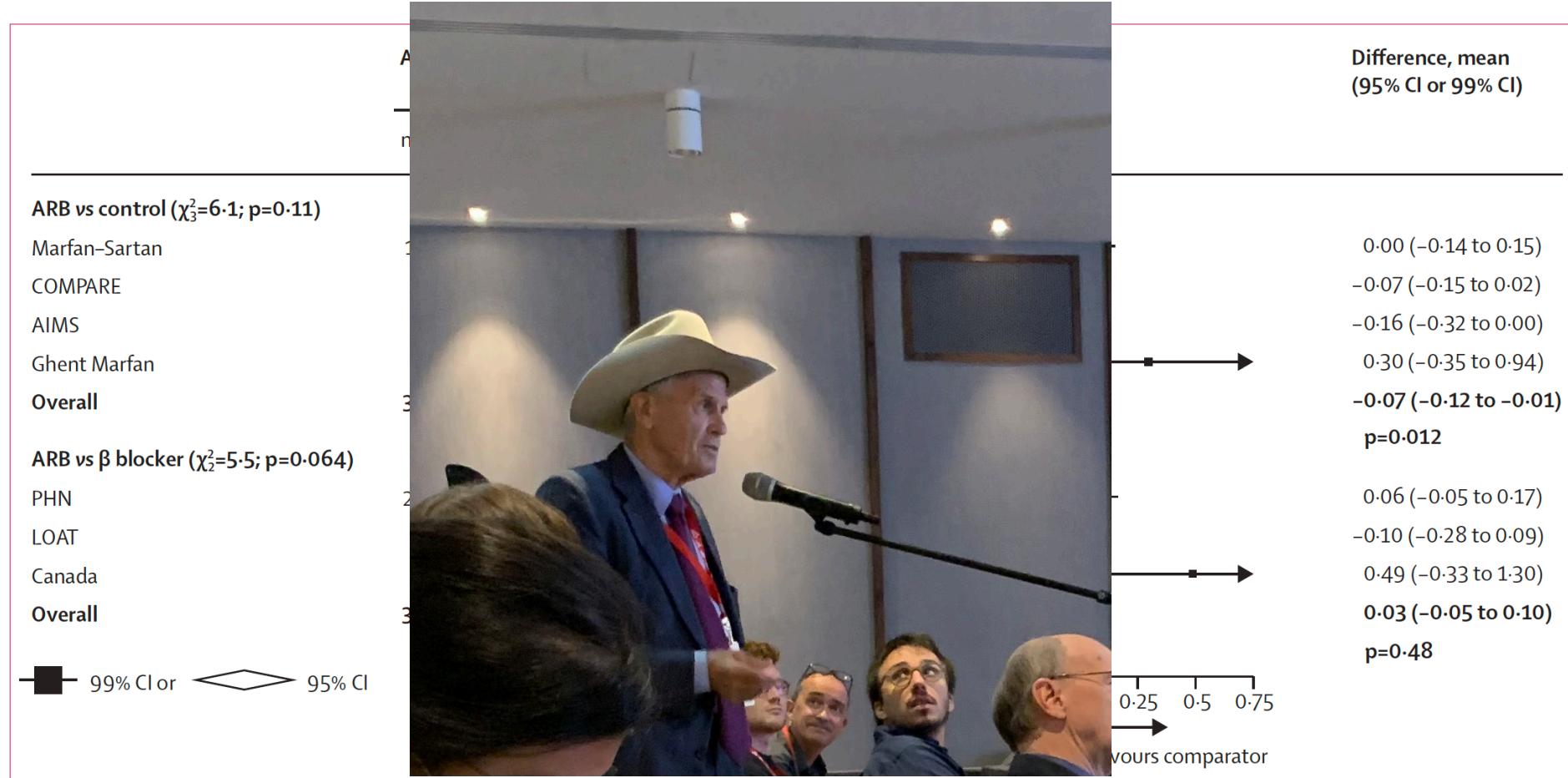
Marfan Trial Meta Analysis

Alex Pitcher, Oxford



Marfan Trial Meta Analysis

Alex Pitcher, Oxford



Conclusions

- Les ARB réduisent le taux de croissance aortique dans MFS
- Les effets des ARB sont plus importants chez les personnes présentant des variantes pathogènes de FBN1.
- Les bêta-bloquants semblent efficaces dans les analyses indirectes.
- Aucune preuve d'une interaction entre les effets des ARB et ceux des bêta-bloquants - envisager une thérapie combinée.
- Les humains ne sont pas des dindes ni des souris mutées....
- Sharing is Caring! Le partage des données est le nec plus ultra en matière de santé
- Des données collaboratives sont nécessaires (dès le début ?)



Recherche sur la Qualité de Vie

Quality of Life and VO₂ in Children and Young Adults with Marfan and Related Conditions

Thomas Edouard, Toulouse

- 63 Marfan/HTAD; 5 - 21 yrs
- PedsQLTM 4.0 and KidScreen compared with healthy age-equivalent cohort
- CPET + VO₂max in 28
 - VO₂max 63.8% of expected
 - Correlation between the QoL and CPET
- l'impact des dommages multisystémiques et du déconditionnement de la MFS sur la qualité de vie est évident dès le plus jeune âge et ne doit pas être négligé
- les soins devraient inclure des programmes d'activité physique adaptée dès le plus jeune âge



An Online Tool to Define Which School Physical Activities are Safe for Each Child with Marfan Syndrome Based on Age And Gender

Olivier Milleron, Paris

- Online tool
- French Marfan clinics
- Physical examination and TTE, skeletal characteristics, severity of ectopia lentis and the level of increased blood pressure allowed are entered
- A pdf report is generated containing the list of the physical activities for the school grade and the mention for each “allowed” or “contraindicated”.
 - printed or sent by email
 - 165 reports were generated



Aortic Root Dilation in Pediatric Marfan Patients?

Elef Selamet Tierney, Palo Alto

- 24 MFS 8-19 yrs
 - 6-month exercise intervention: 10,000 steps/day, tracked by an activity tracker.
 - AoR dimension@ baseline and 6 months + arterial stiffness, endothelial function, physical activity indices, inflammatory biomarkers, and coping scores.
 - Controls: 15 age-matched Marfan patients
- AoR z-score significantly lower rate of change/y (rate of change - 0.24 vs. +0.008, p=0.01)



Présentation

1. Les résultats de nos recherches

2. Sujets de Paris

3. Nouvelles directives

(américaines) sur la pathologie

aortique



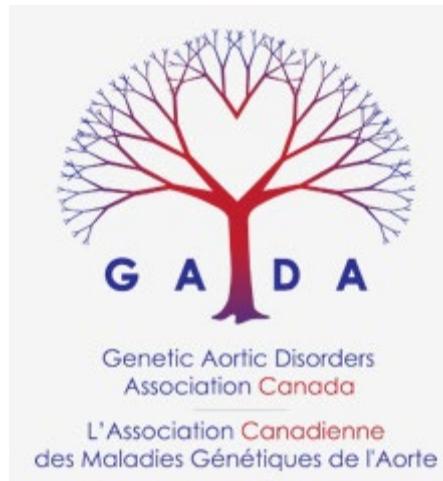
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease

A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology
Joint Committee on Clinical Practice Guidelines

Developed in collaboration with and endorsed by the American Association for Thoracic Surgery,
American College of Radiology, Society of Cardiovascular Anesthesiologists,
Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons,
and Society for Vascular Surgery

Endorsed by the Society of Interventional Radiology and Society for Vascular Medicine



A. Braverman



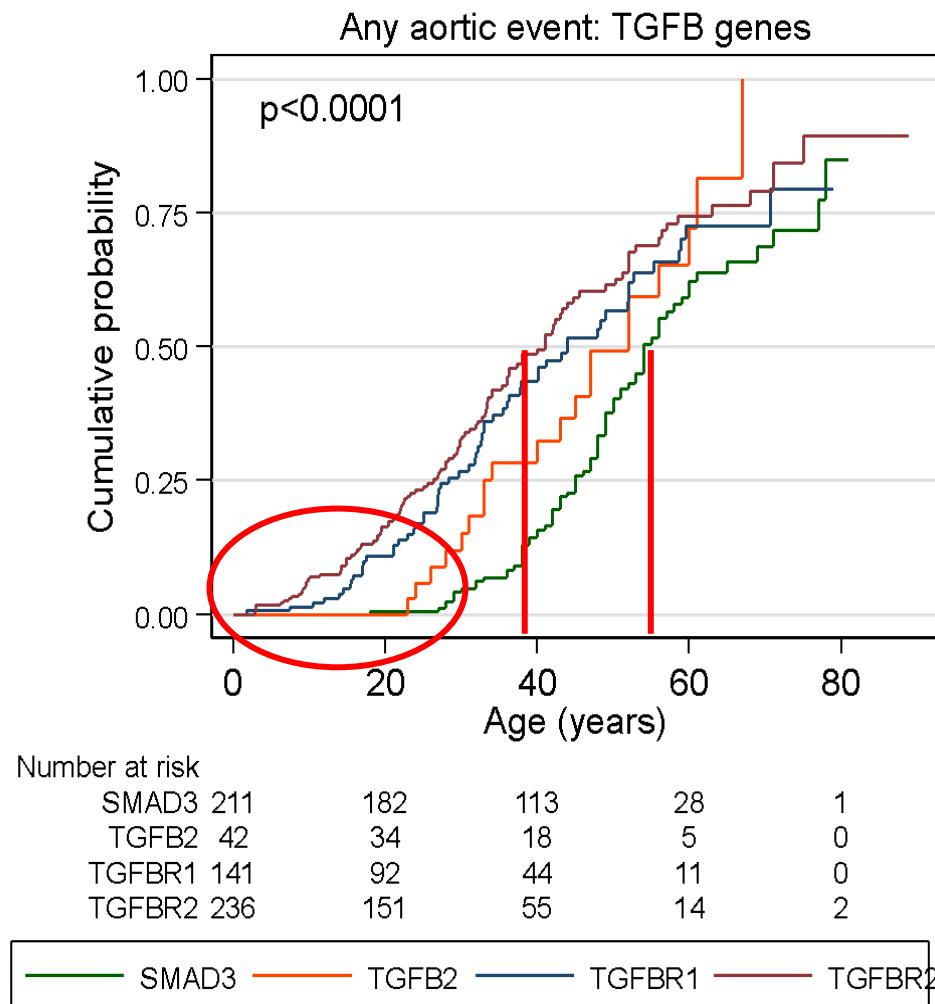
D. Milewicz

ACC/AHA Guidelines – Aortic Disease

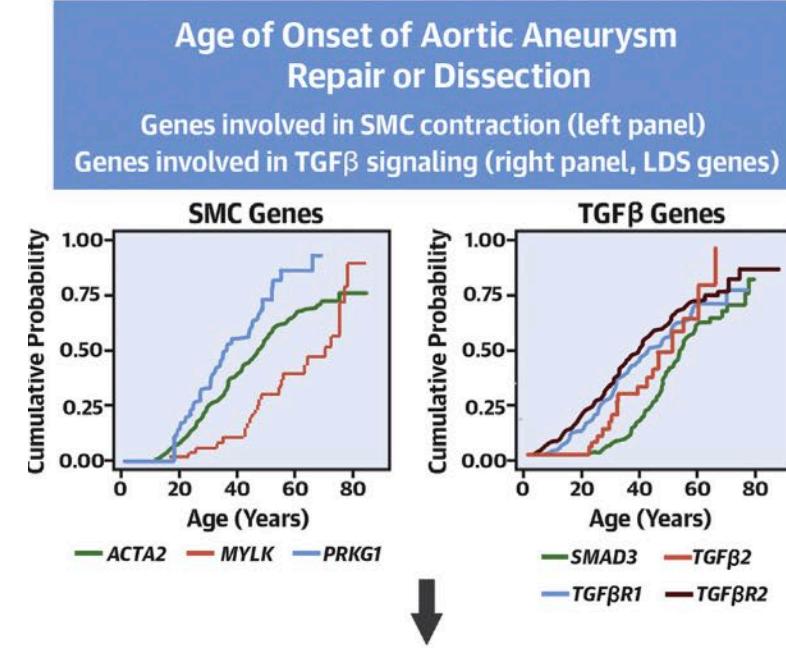
- 171 pages!
- Messages Principales
 - Equipes Multidisciplinaires
 - Shared Decision Making
 - Importance des maladies Génétiques



CENTRAL ILLUSTRATION Gene-Specific Thoracic Aortic Risk Models From the Montalcino Aortic Consortium



Kegarido E, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;80(9):851–869.



Personalized Medicine
Gene- and variant-based treatment guidelines
for patients with HTAD

variants in seven genes predisposing to heritable
aortic disease were stratified based on both the altered

The international Montalcino Aortic Consortium (MAC) collects patient data to generate gene- and pathogenic variant-specific risk models to improve outcomes for individuals with heritable thoracic aortic disease (HTAD).

Prochaines Etapes

- Élargir l'étude rétrospective arythmie/cardiomyopathie Marfan – concept prospectif
 - + Examen IRM du myocarde (fibrose)
- Fonction mitochondriale
- Impact d'activité physique



MAC

- Mitral Valve Disease

Laura.muinomosquera@ugent.be
Julie.debacker@ugent.be

VASCERN

- Grossesse
- Uniformité du traitement
- BBI/Losartan dans la prévention de la chirurgie



mercis

Karo De Rycke Marina Horvátesbeth Wilder Van Woluwe Muiño Mosquera
Griet De Smet Violette De Leeuw Julie De Backer Lisa Caboor Patrick Sips



Fondation **101** Génomes
Genomics
for Rare Diseases

fwo Opening new horizons

MAC
MONTALCINO AORTIC CONSORTIUM





SCOLIOSE

prise en charge dans le
syndrome de MARFAN

Simon VANDERGUGTEN
Philippe MAHAUDENS
Francois DECAMP
Anne RENDERS
Clara SELVES

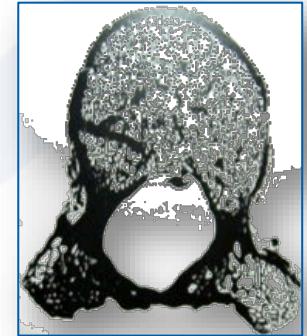


Cliniques universitaires
SAINT-LUC
UCL BRUXELLES

SCOLIOSE: démarche diagnostique

rappel

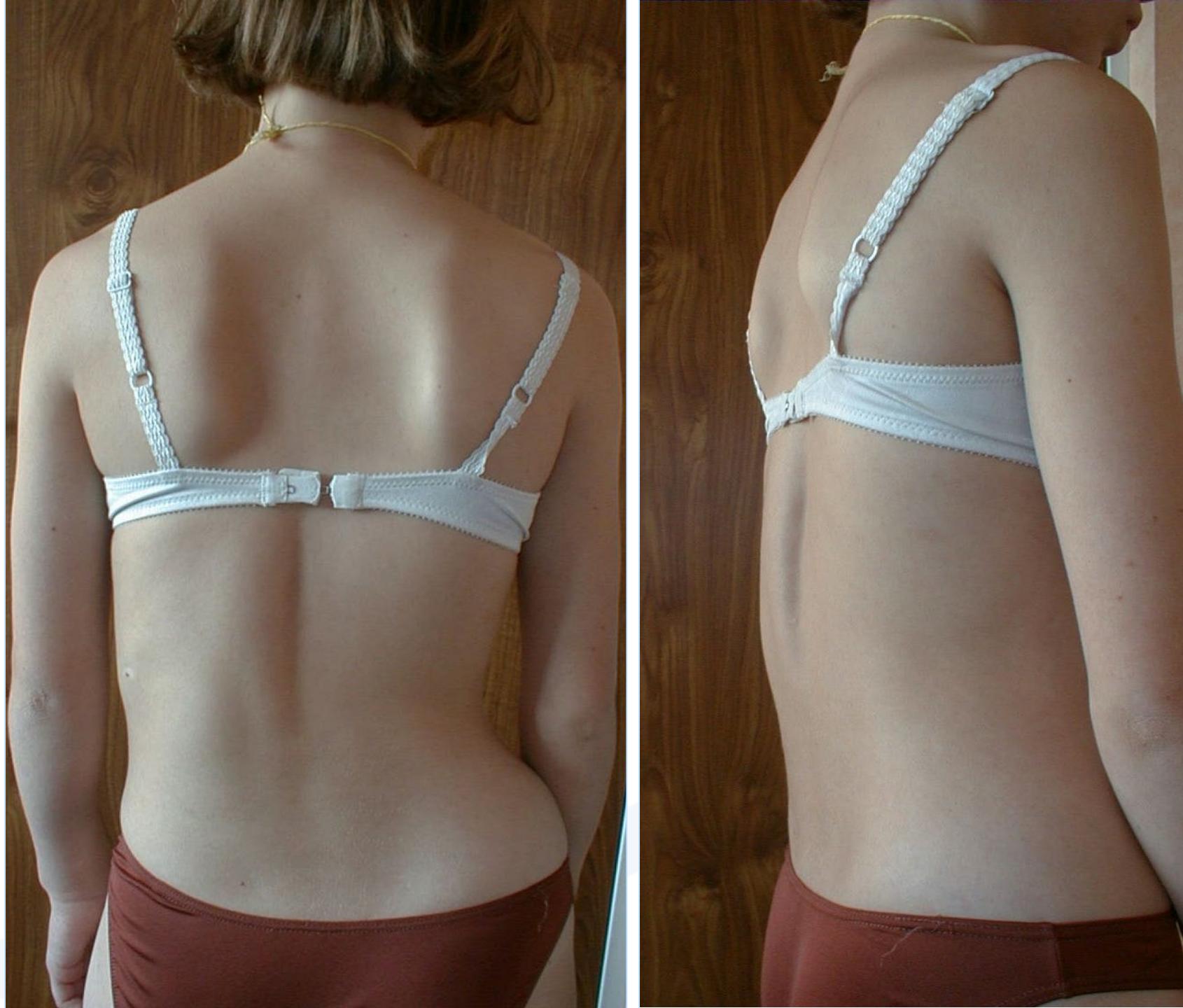
- Déformation rachidienne,
- Déplacement progressif de vertèbres par rapport aux adjacentes,
- Dans les trois plans de l'espace,
- Sans perte de continuité ostéo-ligamentaire
- Sur tout ou partie du rachis,
- Essentiellement pendant la période de croissance.



(Dubousset, 1986)



SCOLIOSE: démarche diagnostique



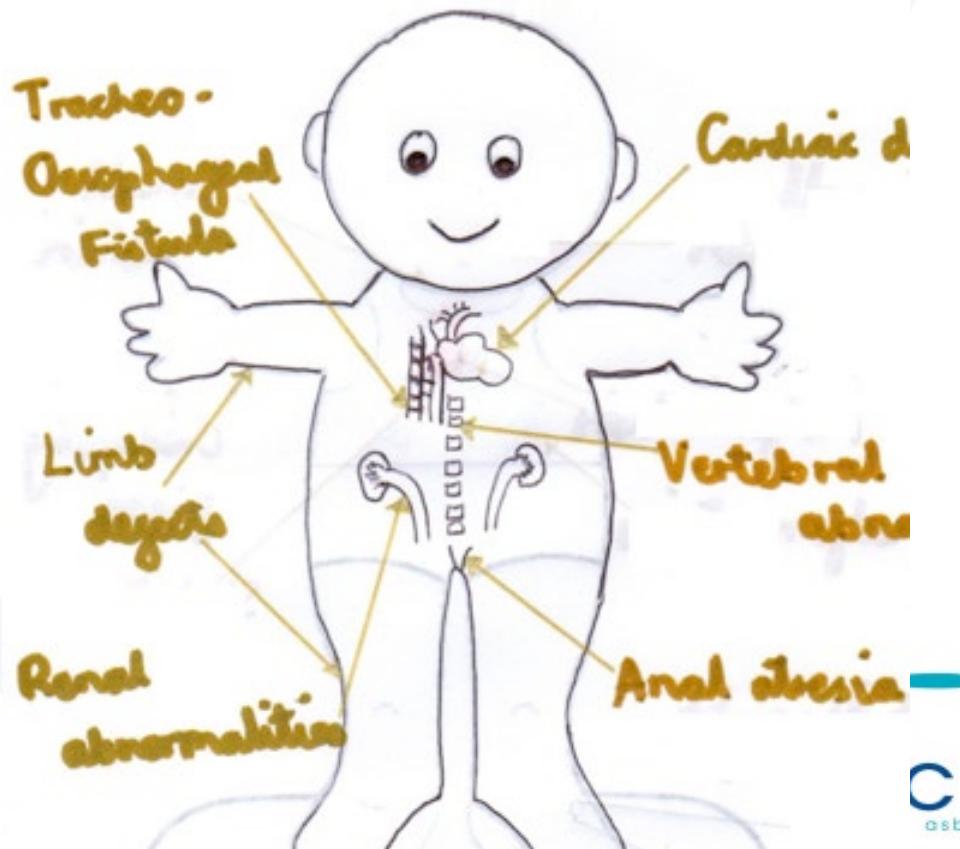
SCOLIOSE: démarche diagnostique





SCOLIOSE: démarche diagnostique

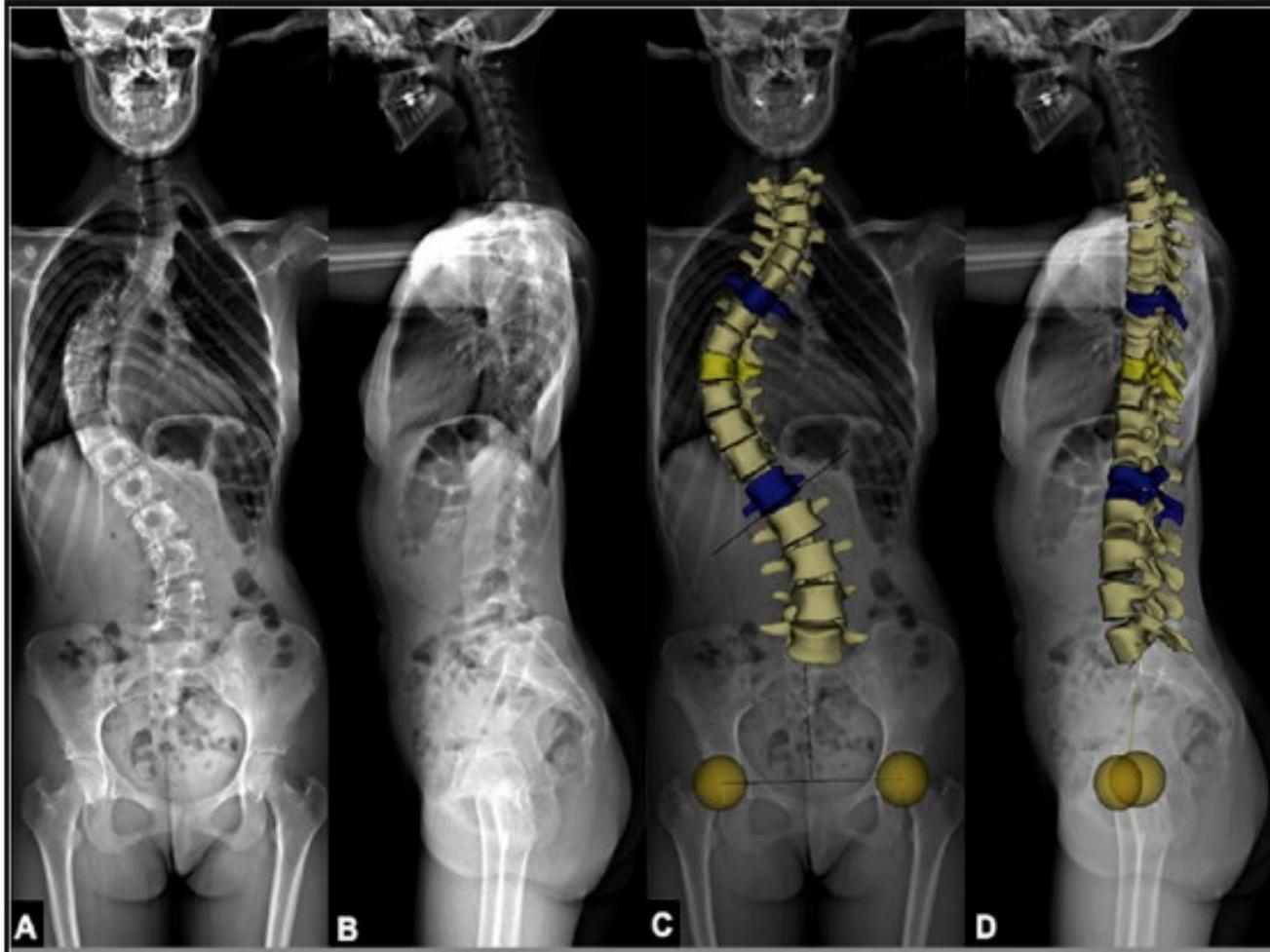
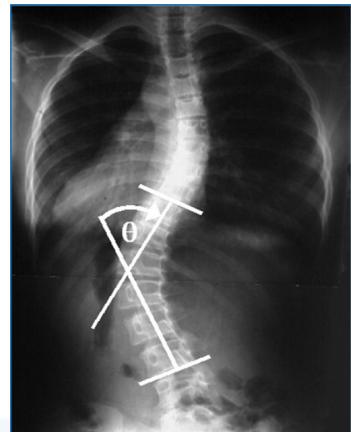
- IDIOPATHIQUE = diagnostic d'exclusion (75%)
- Neuromusculaires (10%)
 - Paralysie Cérébrale (Infirmité Motrice Cérébrale)
 - Paraplégie (myéloméningocoele)
 - Myopathies
 - Amyotrophie Spinale
- Congénitales = malformatives (5%)
 - Hémivertèbre/barre isolée
 - Syndrôme VACTERL
- Neurofibromatose
- Pathologies du tissu conjonctif (Marfan)
- Tumeur, infection, lésions traumatiques



SCOLIOSE: diagnostic positif = RX ou EOS

Colonne totale debout
face + profil

- Angle de COBB
- Nombre de courbure
- Localisation
- Profil

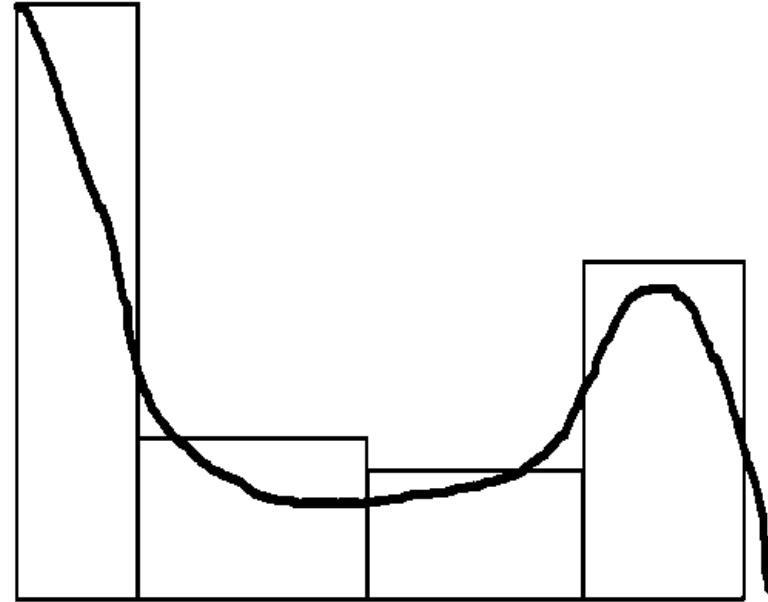


Croissance rachis

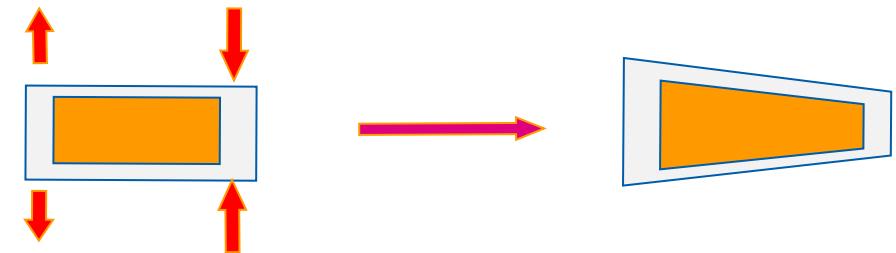
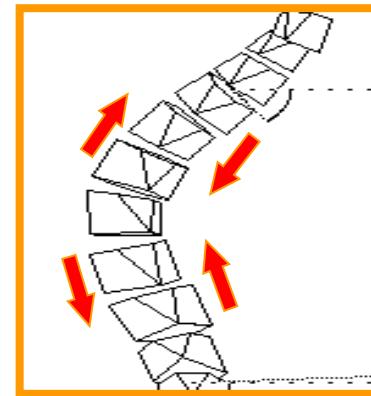
Elle n'est pas linéaire

Pics de croissance

Gravité des scolioses
infantiles



Croissance rachis
Est mystérieuse...



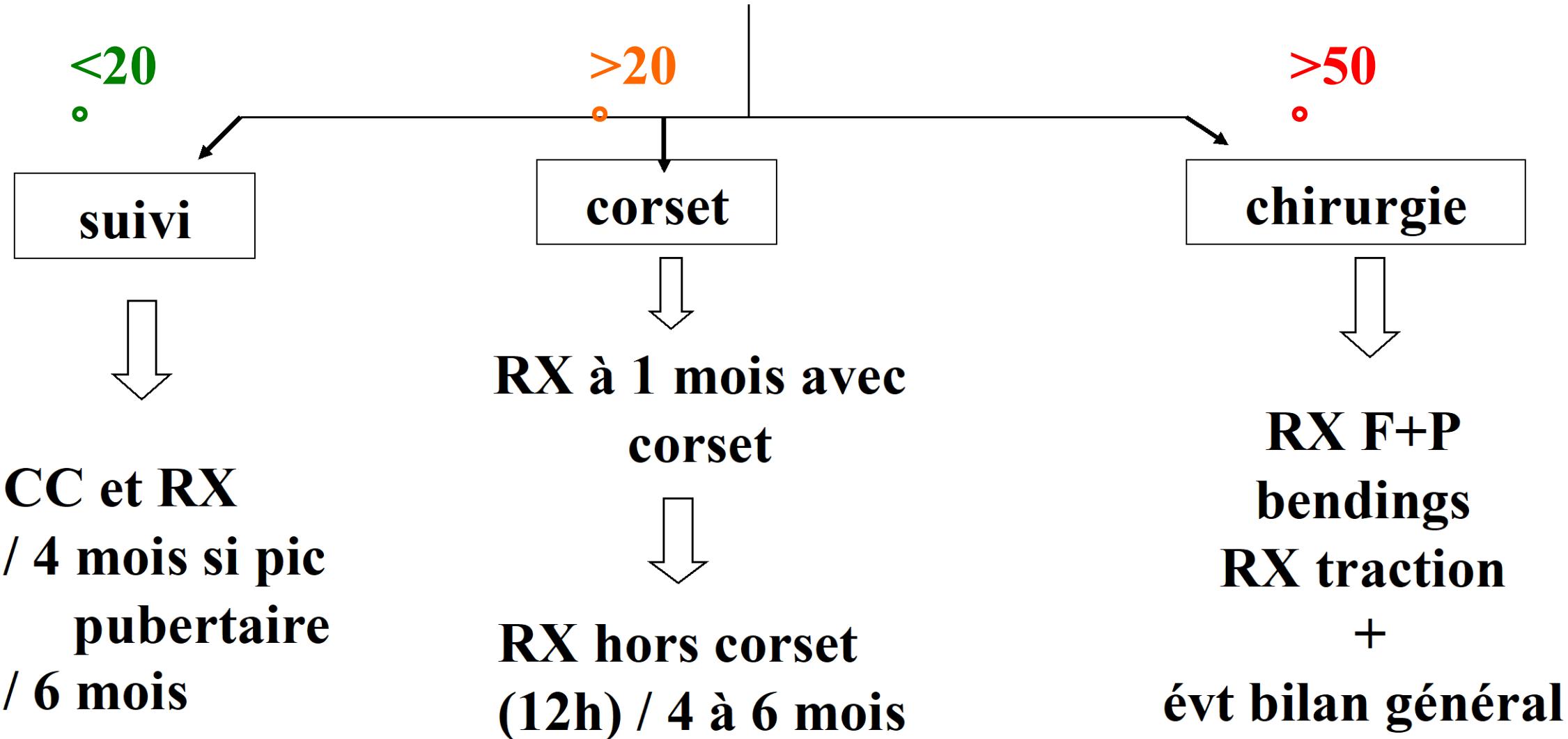
lois de Delpech
et Hueter Volkman

loi de Frost



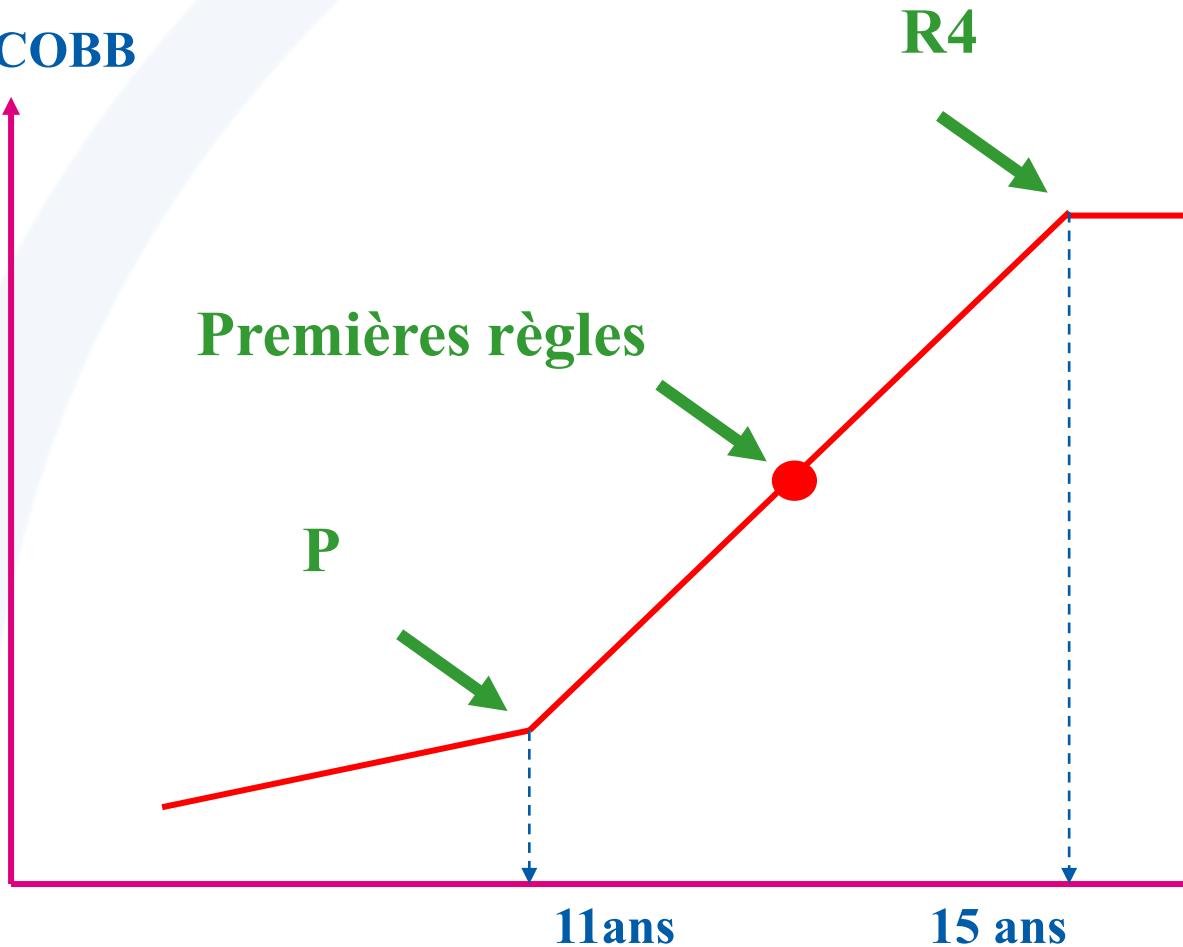
SCOLIOSE: principe du traitement

1ère visite : RX full spine (F+P) debout + évt âge osseux



SCOLIOSE: traitement

COBB



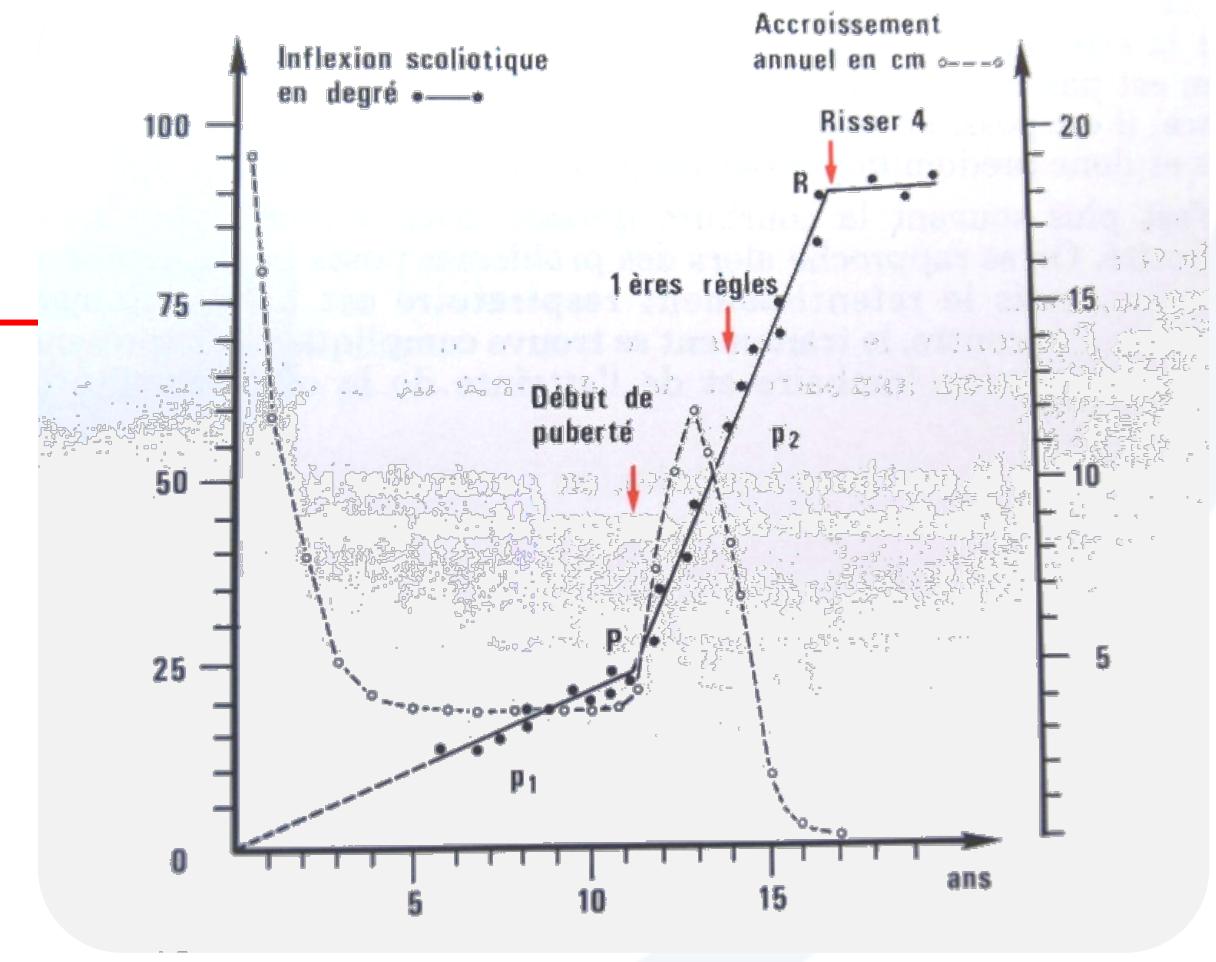
Évolution lente

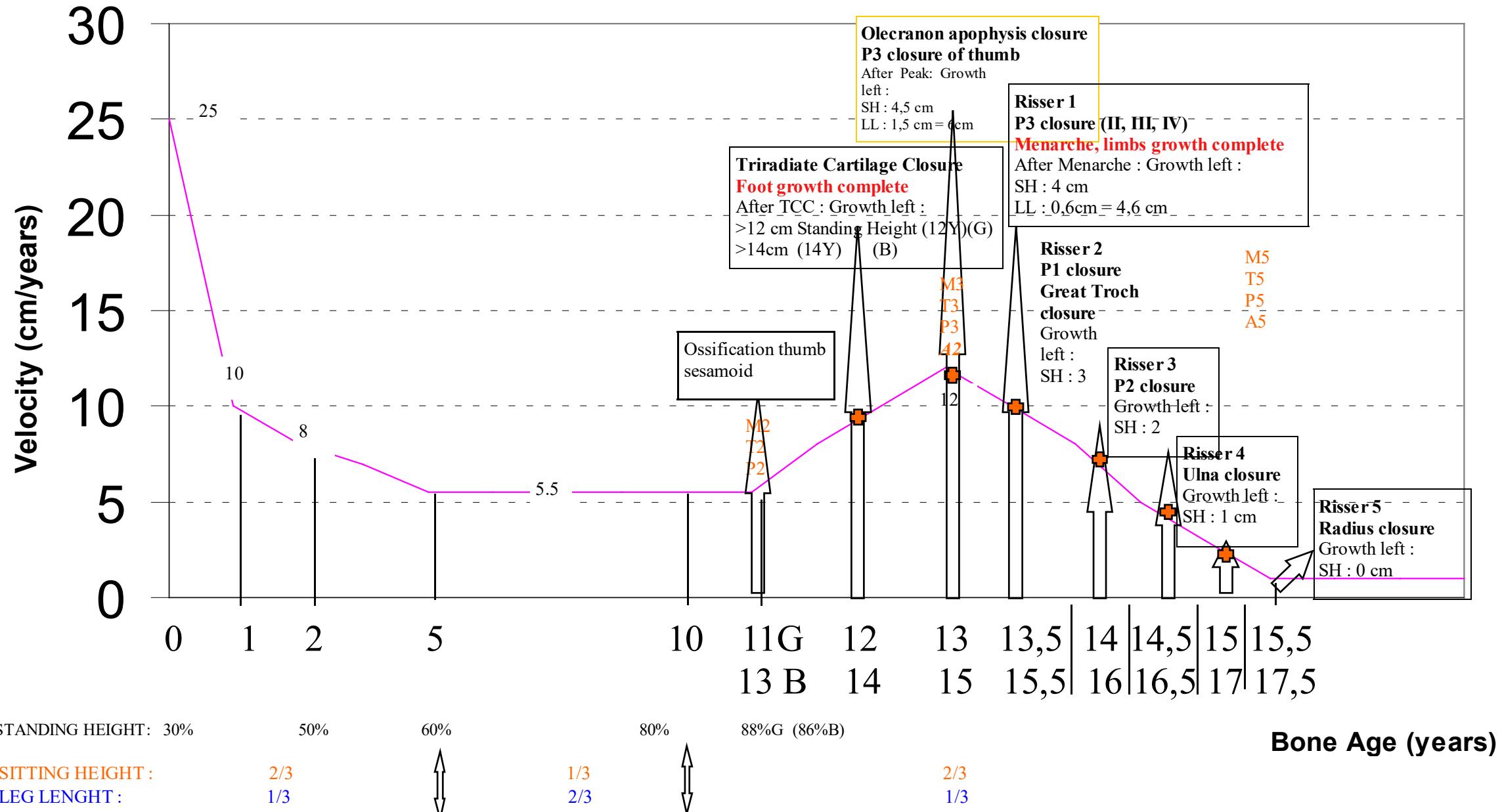
Accélération rapide

Stabilisation

Maturation indices in the surveillance of scoliosis
Duval-Beaupère G.

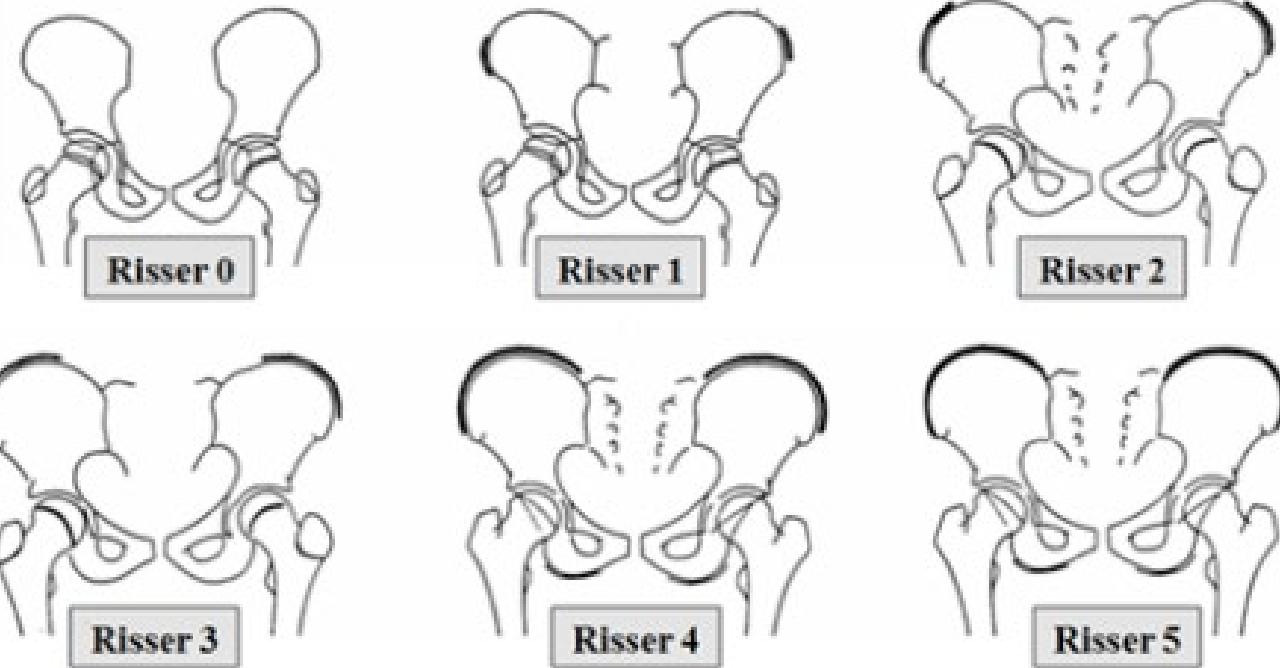
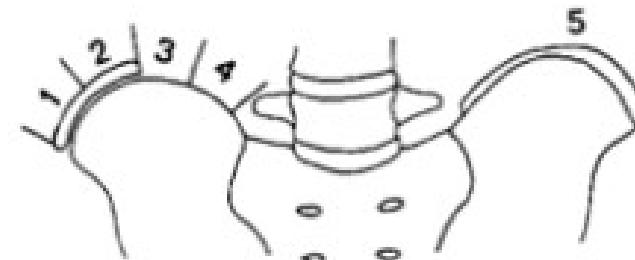
Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 1970 Jan-Feb;56(1):59-76





After 5 Y: Growth left : SH : 30 cm LL : 35 cm = 65cm	After 10 Y: Growth left : SH : 18 cm LL : 10 cm = 28 cm (G) 20 cm 18 cm = 38 cm (B)	During ascending phase : Growth left : SH : 7,5 cm LL : 7 cm = 14,5cm (G) 8 = 16,5cm (B)	After Peak: Growth left : SH : 4,5 cm LL : 1,5 cm = 6cm (G = B)
--	--	--	--

SCOLIOSE: traitement dépend du potentiel de croissance résiduel

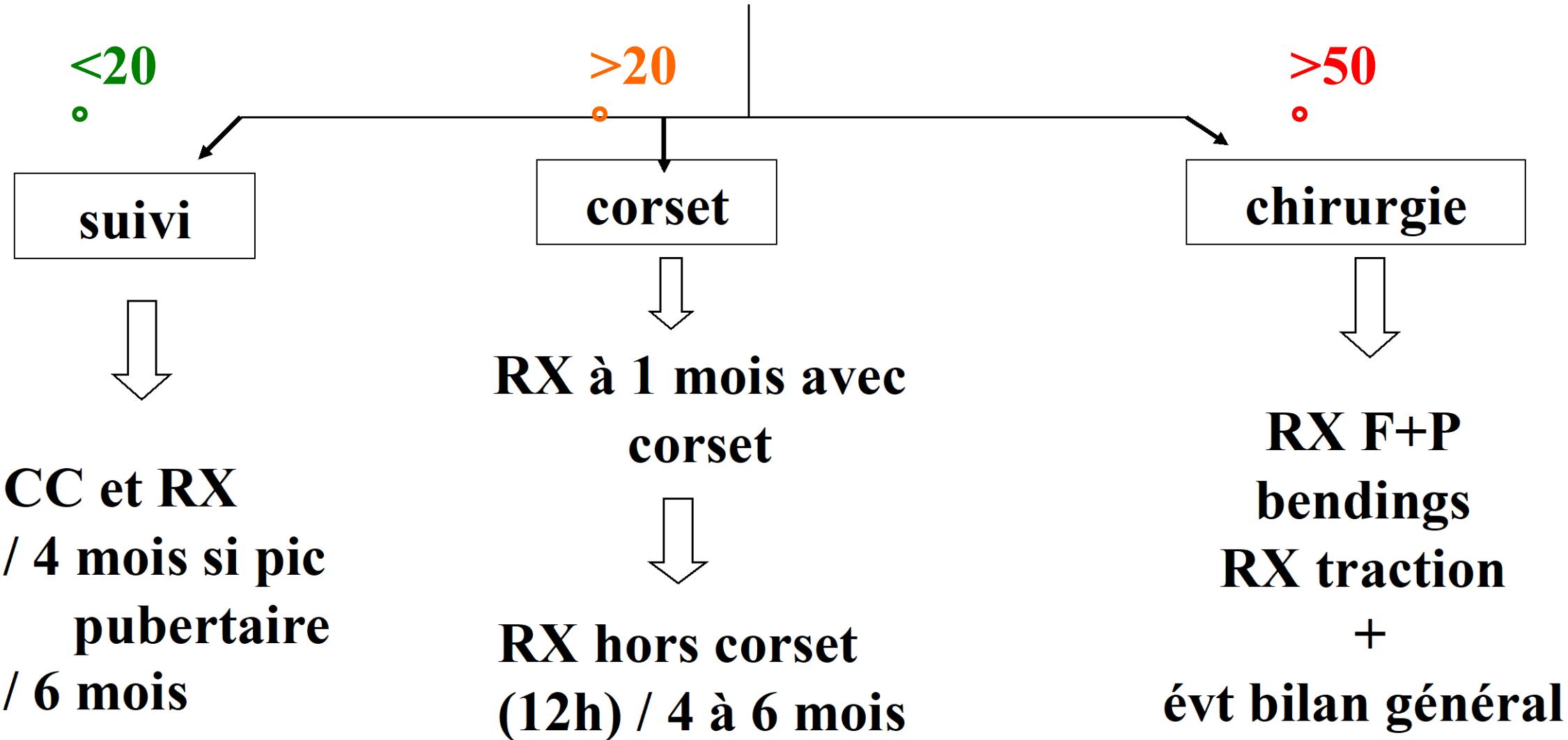


Tanner JM. 1962. Growth at adolescence; with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity. Springfield, Ill.
The iliac apophysis; an invaluable sign in the management of scoliosis.
Risser JC Clin Orthop. 1958;11:111-9.



SCOLIOSE: traitement

1ère visite : RX full spine (F+P) debout + évt âge osseux



SCOLIOSE: traitement

1° La rééducation = KINE

Fait partie **intégrante** du traitement

Education posturale, tonification érecteurs rachis et abdominaux

Agit sur la trophicité et le renforcement musculaire

En **complément** du traitement orthopédique ou préparation à la chirurgie

N'empêche **pas** une scoliose évolutive de progresser



SCOLIOSE: traitement



Traitement orthopédique:

- Le corset **ne guérit pas la scoliose**
- Il **ralenti ou stoppe la progression**
- La rééducation n'a **pas prouvé son efficacité**



Weinstein SL et col. Effects of bracing in adolescents with idiopathic scoliosis.
N Engl J Med. 2013



SCOLIOSE: traitement corset

	Scoliose thoracique	Milwaukee Corset nocturne	Monocoque CTM	Plâtre puis lyonnais	
	Scoliose thoraco-lombaire	Milwaukee ou Corset nocturne	Monocoque CTM	Plâtre puis lyonnais	
	Scoliose double majeure	Milwaukee ou Corset nocturne	Monocoque CTM Ou 4 points	Plâtre puis 3 points	
	Scoliose ombaire	Corset nocturne	3 points ou GTB	Fin de puberté (scoliose++)	

LYONNAIS



TLSO = CTM =
CHENEAU



4 valves
asymétrique



GTB

3 valves
asymétrique



3 valves
élastiques

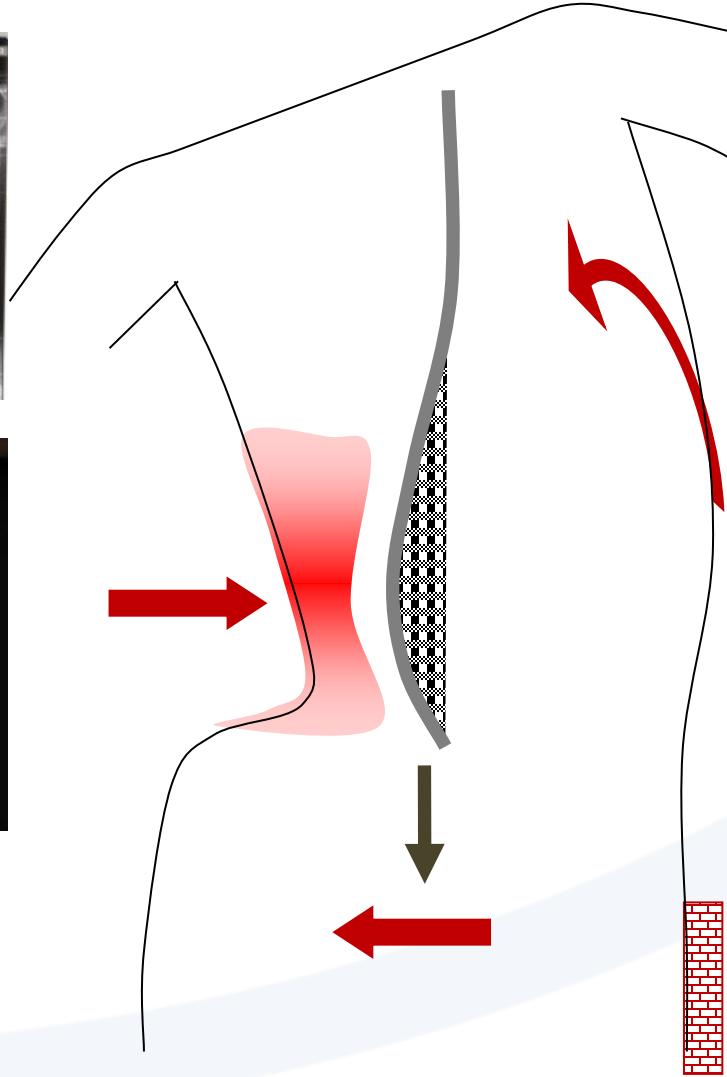
GARCHOIS



Milwaukee



SCOLIOSE: traitement: corset hypercorrecteur nocturne



Bending thoracique
sans appui

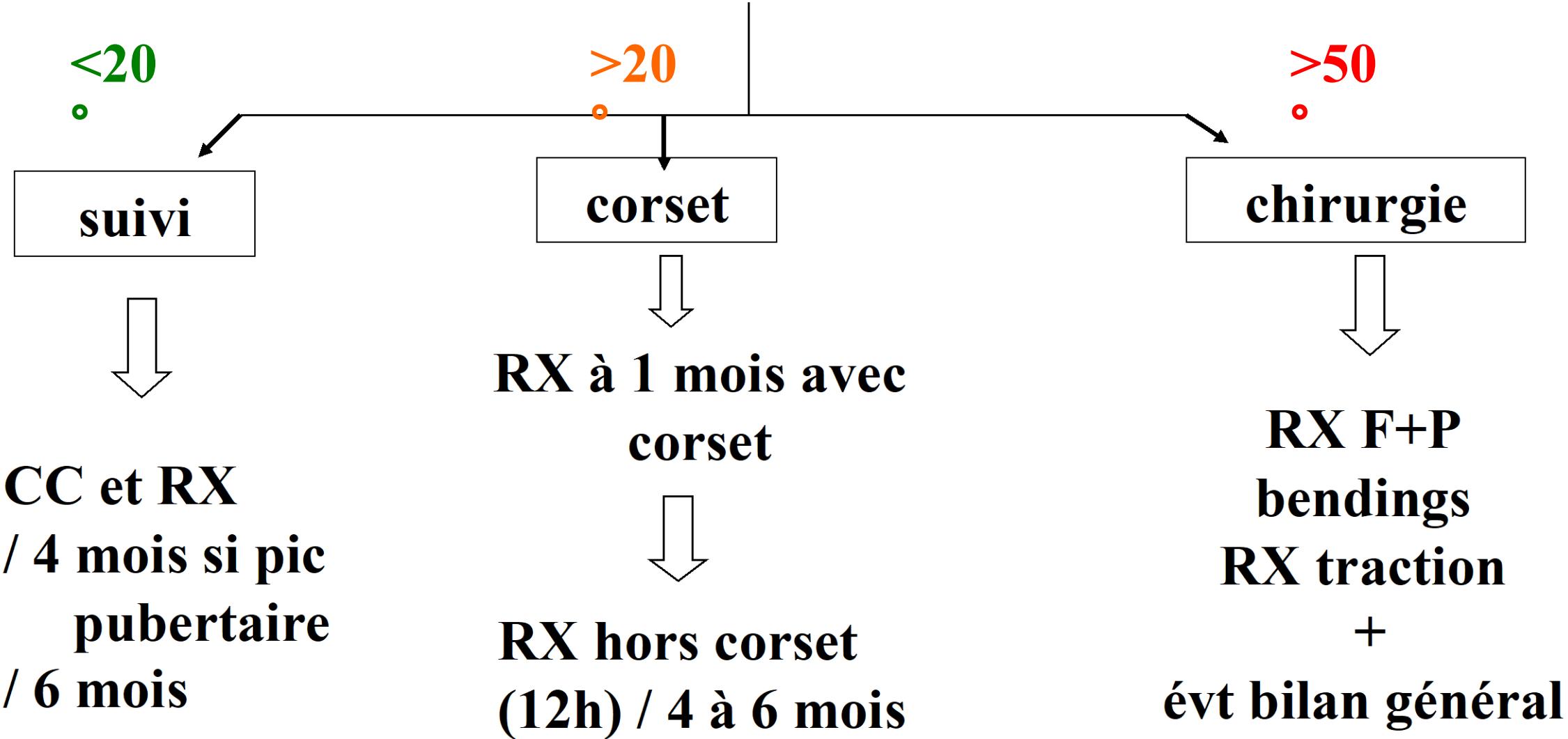
Appui lombaire
postéro latéral type
GTB1 avec toit
horizontal

Appui trochanter
opposé augmente la
translation du bassin



SCOLIOSE: traitement

1ère visite : RX full spine (F+P) debout + évt âge osseux



SCOLIOSE: traitement chirurgical



- En dernier recours
= si on pense que l'évolution sans opérer sera mauvaise

- Scoliose évolutive :
thoracique $>50^\circ$
lombaires $> 40^\circ$

→ Réduction & arthrodèse

→ Modulation de croissance :
en cours d'évaluation



SCOLIOSE: évolution naturelle sans traitement

- Pronostic à long terme : bon
- Seul un faible pourcentage d'entre eux présentera des plaintes nécessitant un traitement chirurgical à l'âge **adulte**
- Pourcentage un peu plus important de patients scoliotiques se plaint de douleurs, mais le plus souvent sans aucune répercussion fonctionnelle
- La plupart des patients scoliotiques développent des signes sévères d'arthrose au contrôle radiographique, mais au même titre que la population vieillissante **normale**
- Aucune corrélation n'a pu être retrouvée entre la sévérité de la scoliose et les plaintes du patient, de même qu'entre la sévérité de l'arthrose et les plaintes du patient



Ascani E et al. Natural history of untreated idiopathic scoliosis after skeletal maturity. Spine 1986

Weinstein SL et al. Health and function of patients with untreated idiopathic scoliosis. A 50-year natural history study. JAMA 2003;289:559-67.



SCOLIOSE: évolution naturelle sans traitement

Asymptomatique à l'adolescence

Evolution lente à l'âge adulte: $> 40 \text{ à } 50^\circ$ en fin de croissance:

→ progression à l'âge adulte à raison de **1° par an.**

Une minorité de patients : diminution sévère qualité de vie **due à leur scoliose**

→ **évolution arthrosique** douloureuse et neurologique

Impact sur la **qualité de vie** et sur les capacités de travail

Retentissement respiratoire et cardiaque si facteurs favorisants associés

ou scoliose très sévère

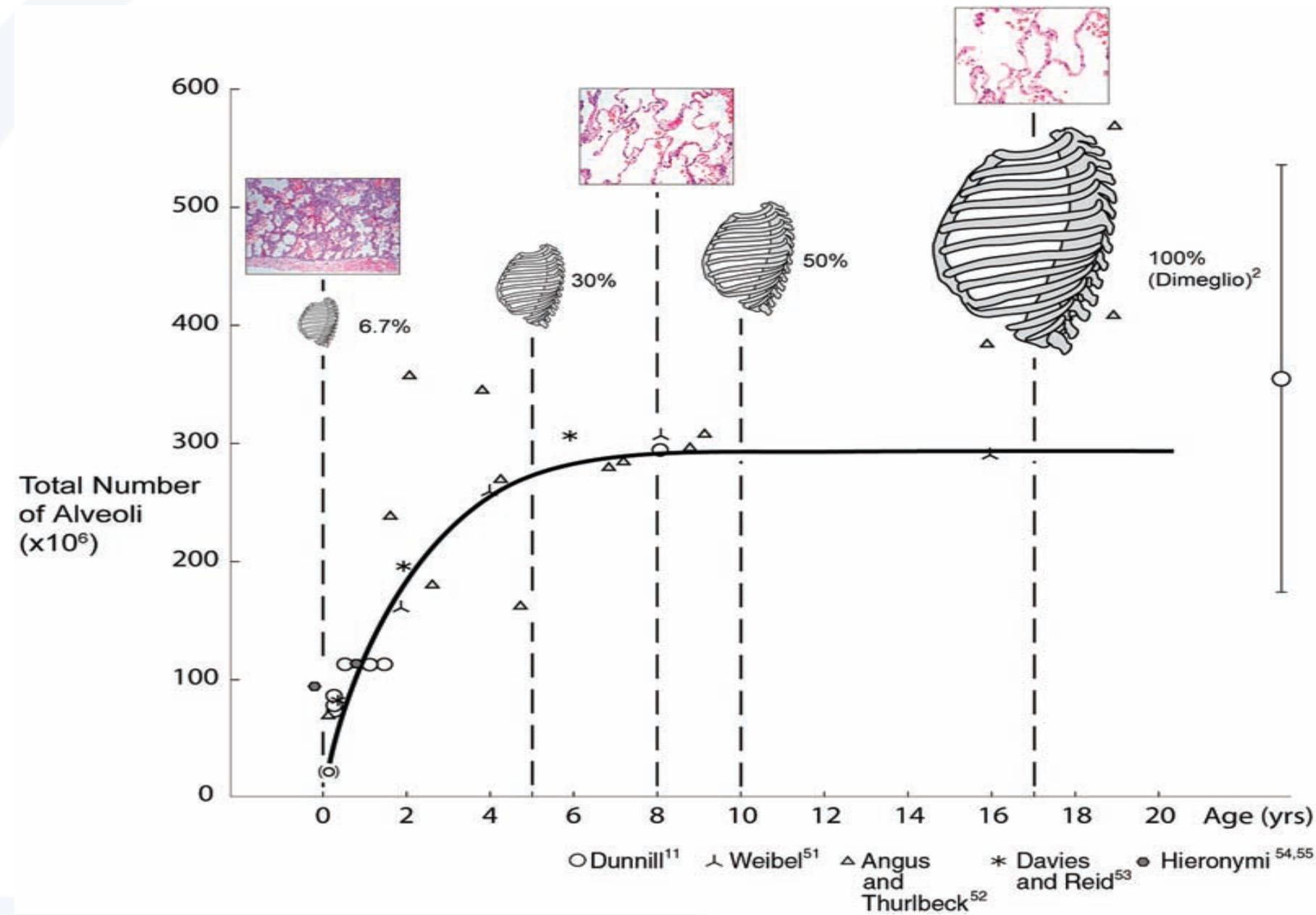


Freidel K et col. Idiopathic scoliosis and quality of life. Stud Health Technol Inform. 2002

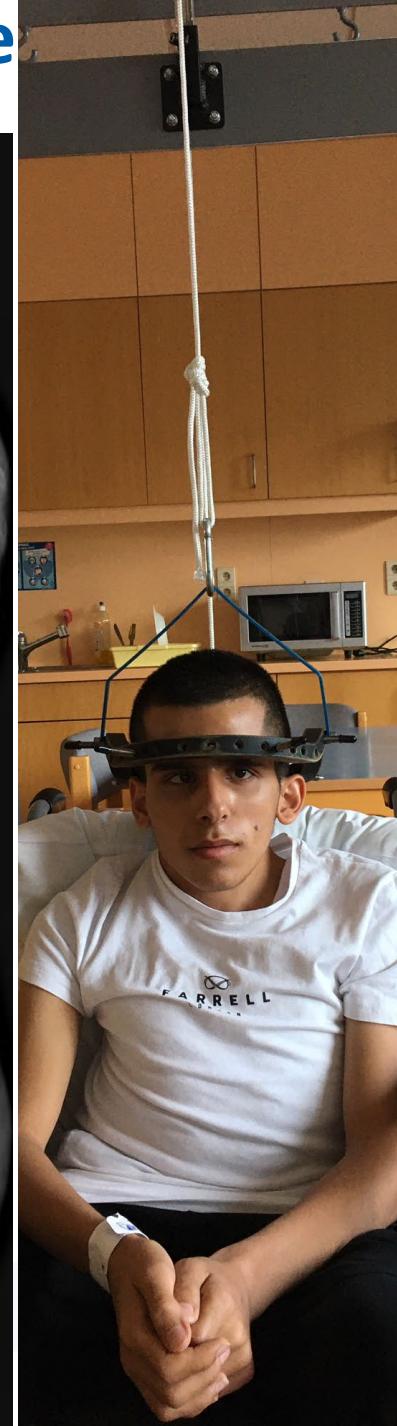
Weinstein SL, Ponseti IV. Curve progression in idiopathic scoliosis. JBJS [Am] 1983



SCOLIOSE: traitement



SCOLIOSE: préparation éventuelle



,DU/b71S
101270813
RX STATIQUE...
i79721c

UCL St Luc
Vandergu
Précéde
am: RX STATIQUE...
FACE HS;Normal Res...
27/01/2021 10:00:00

DUT)>

FUJIFILM

27/01/2021 10:00:00

DUT)>

UCL St Luc
Vandergu
Précéde
am: RX STATIQUE...
FACE HS;Normal Res...
27/01/2021 10:00:00

DUT)>

Vand
ascuin,DU/b71S
2/06/2021
Acq time : 11:54:35
Shimadzu Corp. DR-300
Dose : 1.41
85kV
4
400
43% Pixel

DUT)>

Clinique Universitaire St-Luc |
Vandergugten, Simon cuin,DU/b71S
2/06/2021 11:57:34
Acq time : 11:54:35
Shimadzu Corp. DR-300
Dose : 1.41
85kV
4
400
43% Pixel

DUT)>

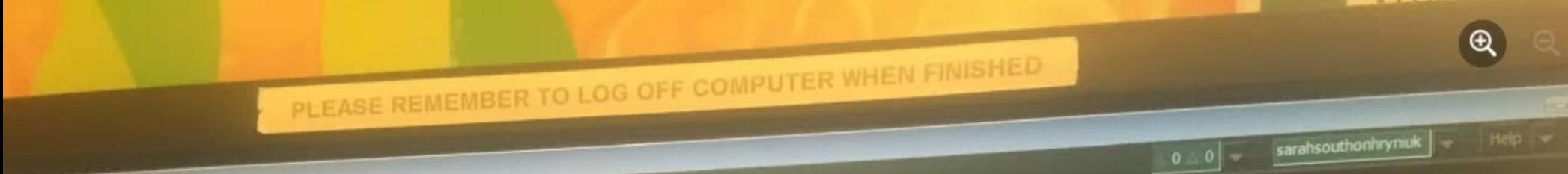
UCL St Luc - Wol
Vandergugten, Si
Précéde
am: RX STATIQUE...
FACE HS;Normal Res...
27/01/2021 16:21:
FUJIFILM Corpora
63%

DUT)>



Coll. R Alderweireldt





REEVES,FELIX,BRYAN DOUGLAS
10/8/2020 1:02:48 PM
AHS1327411

0 0

sarahsouthonhryniuk

Help

RYAN DOUGLAS

University of Alberta Hospital
19 LBS traction
10/08/2020
10:54:08

REEVES,FELIX,BRYAN DOUGLAS
[REDACTED]
[REDACTED]
Mr.
ACC# [REDACTED]
M
004Y

University of Alberta H
09/08
13



OSIS SERIES=SP
2047

IM:1002

SE:1002

aeuahcrfuru08

KV:

mAs

GR SCOLIOSIS SERIES=SP

W 65535 : L 32767

IM:6

SE:159959

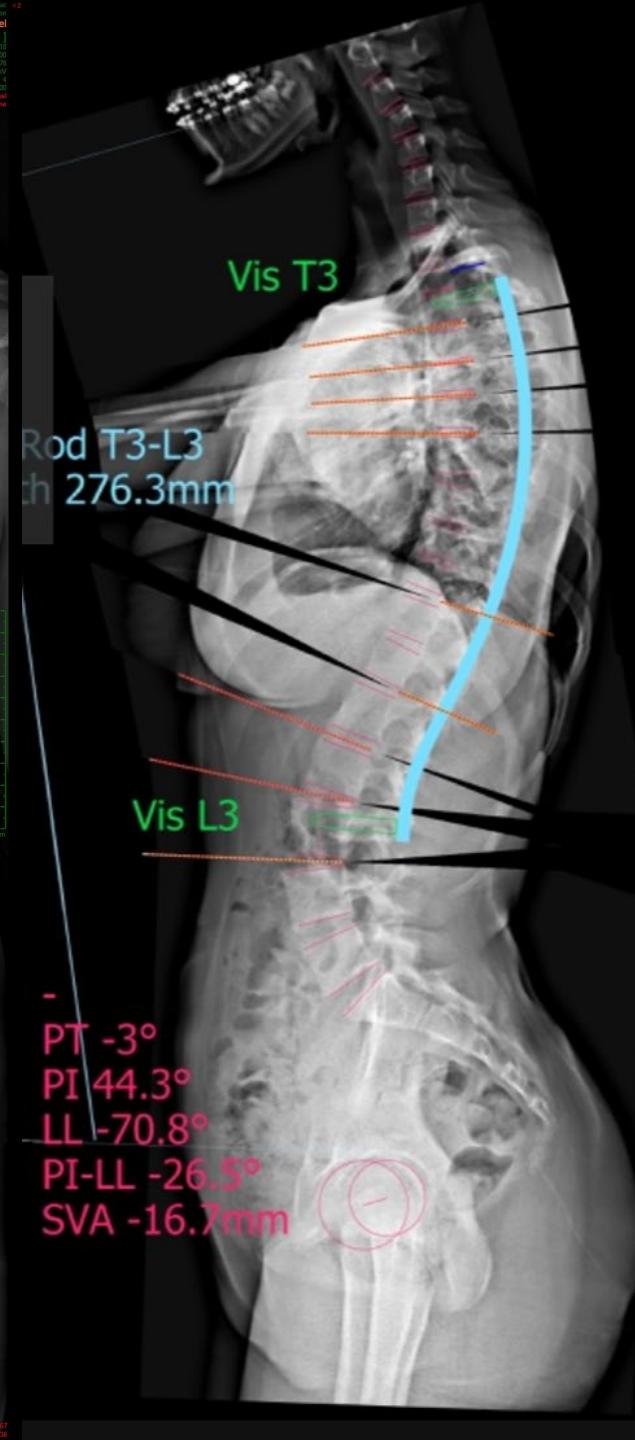
DREOCAPUA

Coll. R Alderweireldt

SCOLIOSE: arthrodèse vertébrale



D



SCOLIOSE: arthrodèse vertébrale: redresse et stabilise la colonne

Mais Bloque la mobilité du secteur arthrodésé

Arrêt de la croissance



SCOLIOSE: arthrodèse vertébrale postérieure



Bloque définitivement la mobilité et la croissance de la colonne vertébrale :
Contraindiqué avant 10 ans



Early Onset Scoliosis :
traitement conservateur max
peu importe angulation

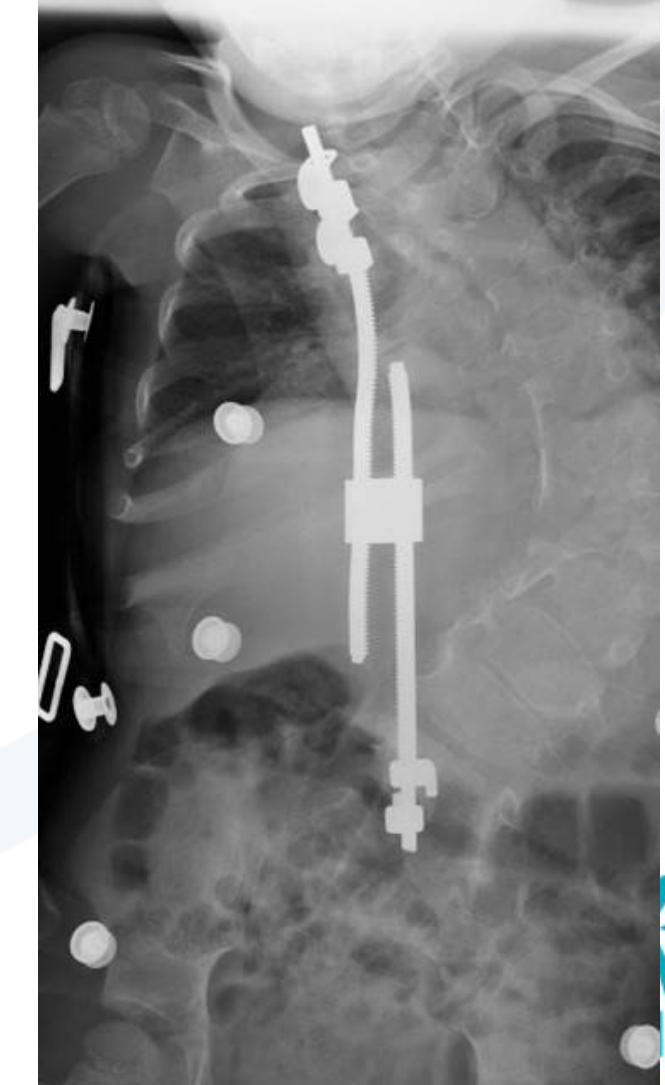
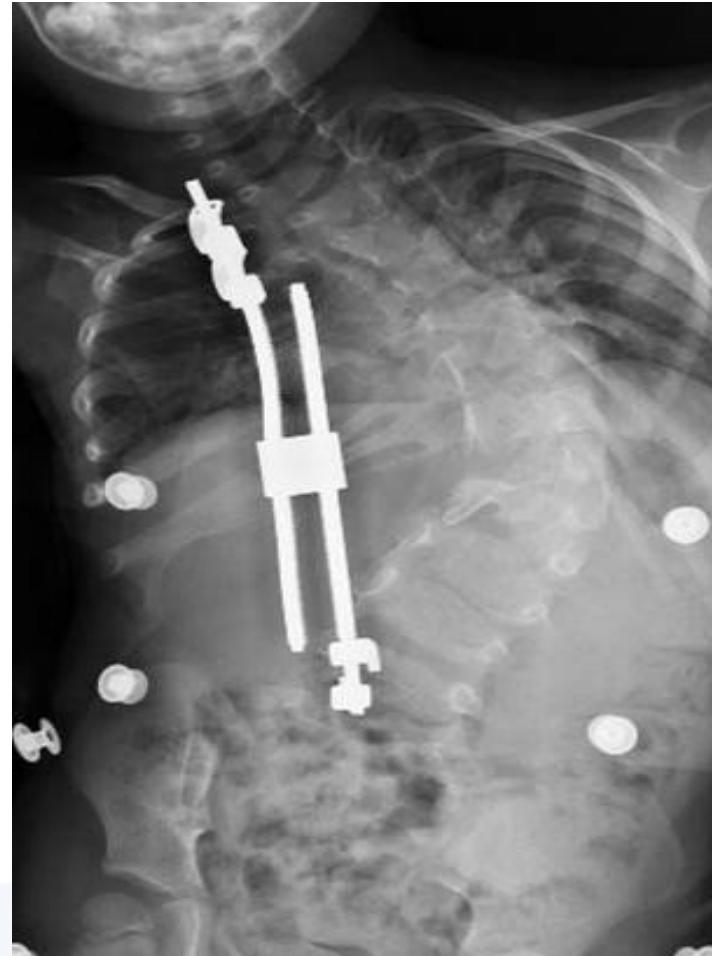


SCOLIOSE: si traitement conservateur dépassé avant 10ans:

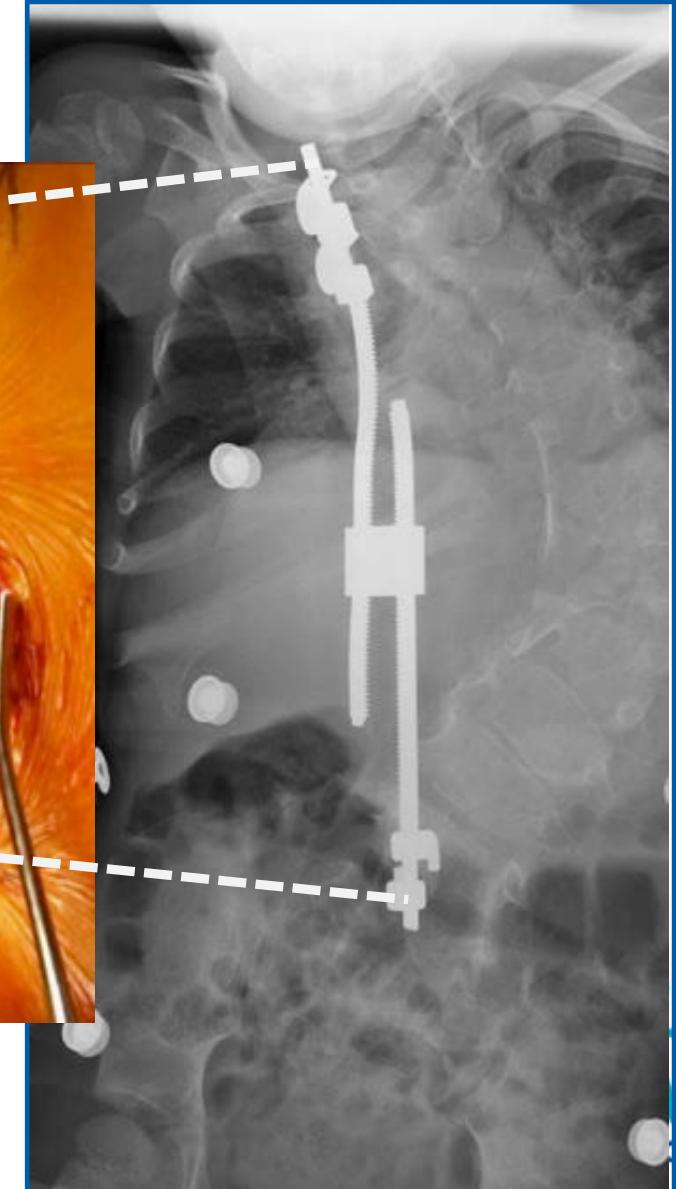
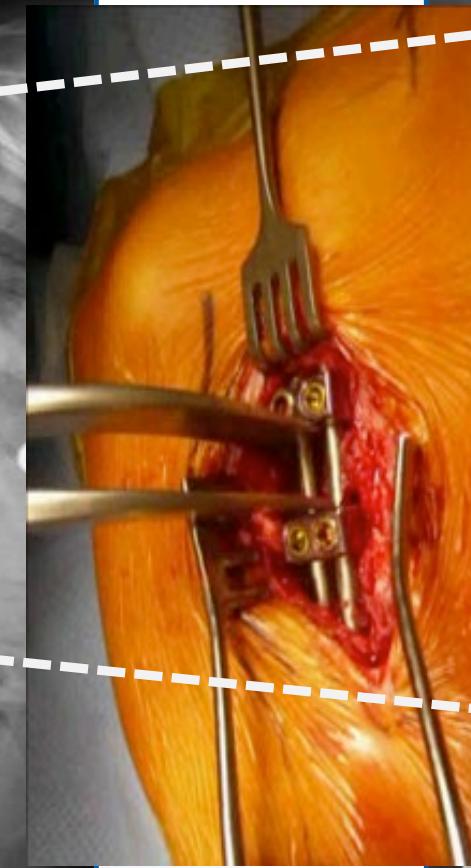
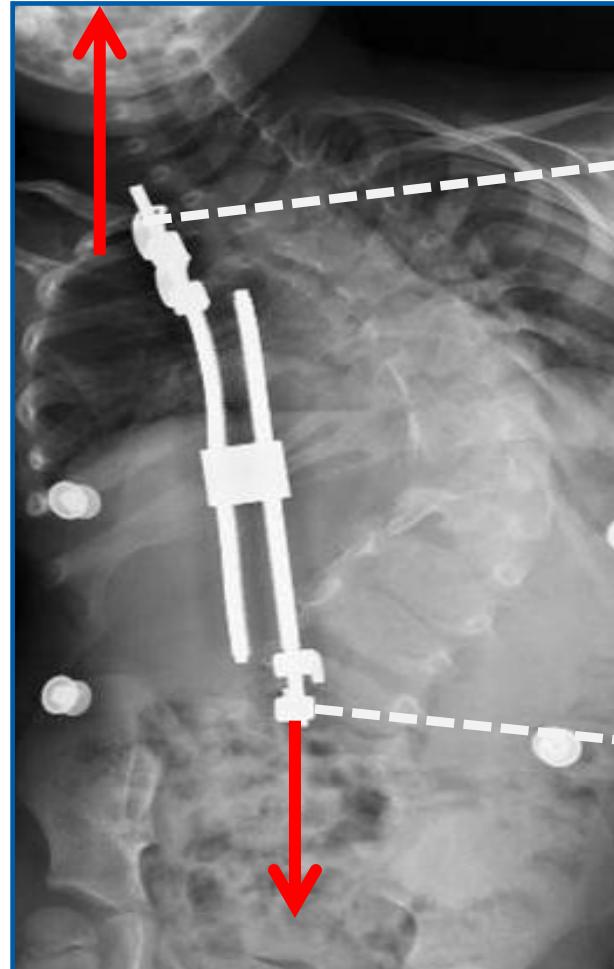
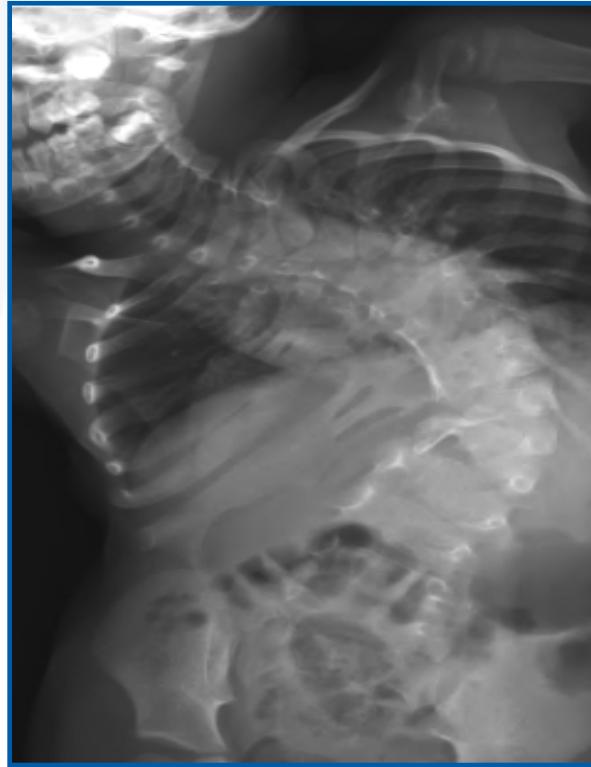
- On respecte la croissance
- Pas d'arthrodèse
- Un point d'ancrage à chaque extrémité de l'arc de la scoliose
- La tige, à la corde de l'arc est allongée régulièrement



Coll. V Cunin

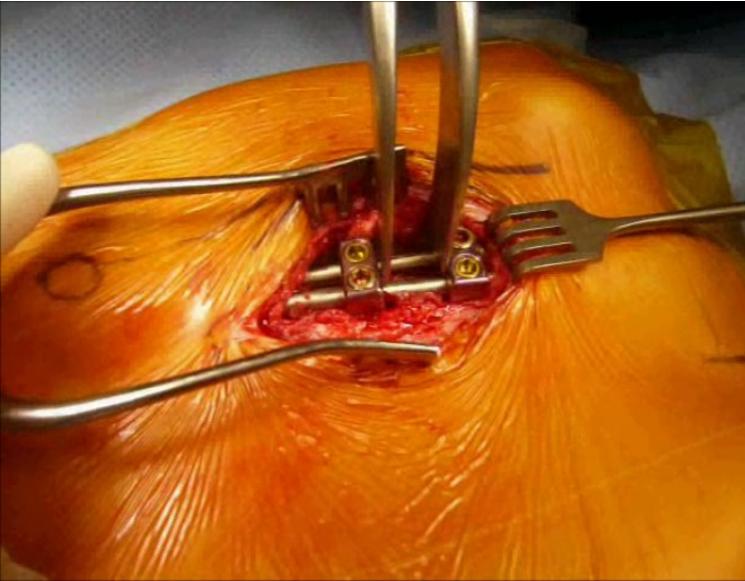
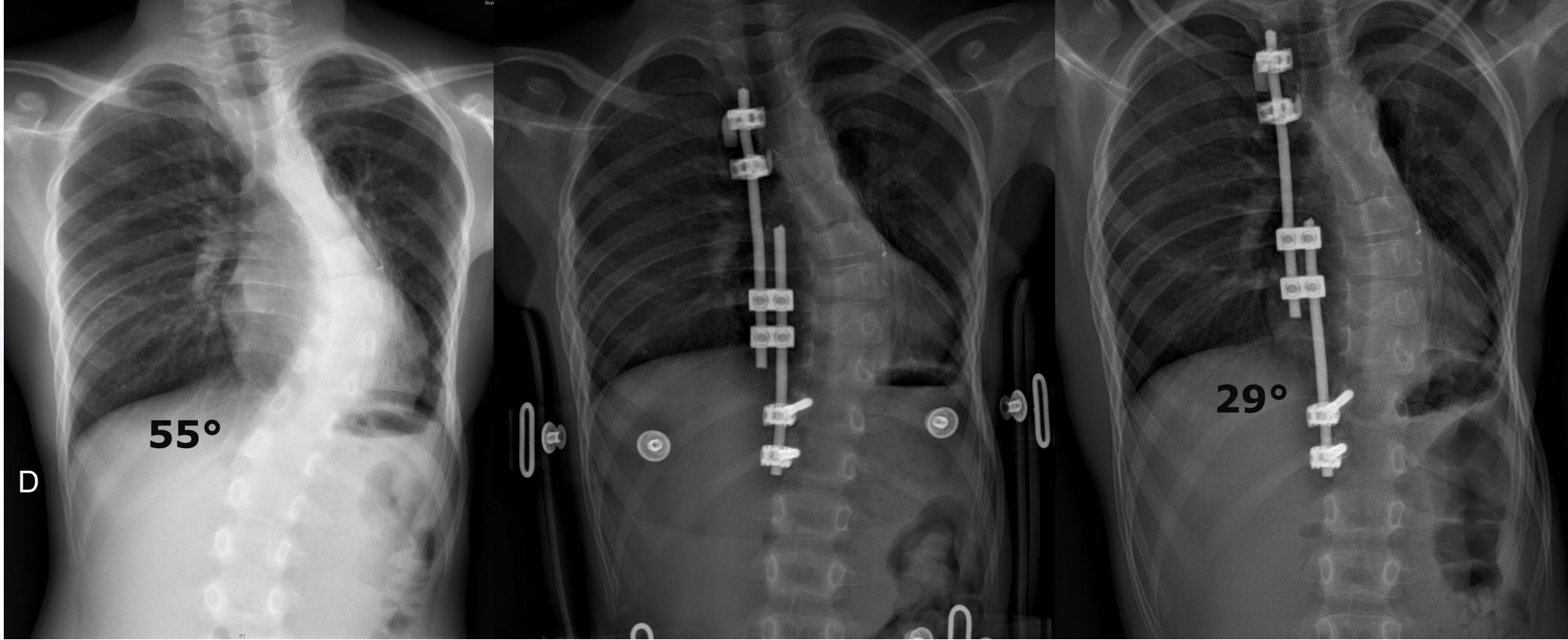


SCOLIOSE: si traitement conservateur dépassé avant 10ans:

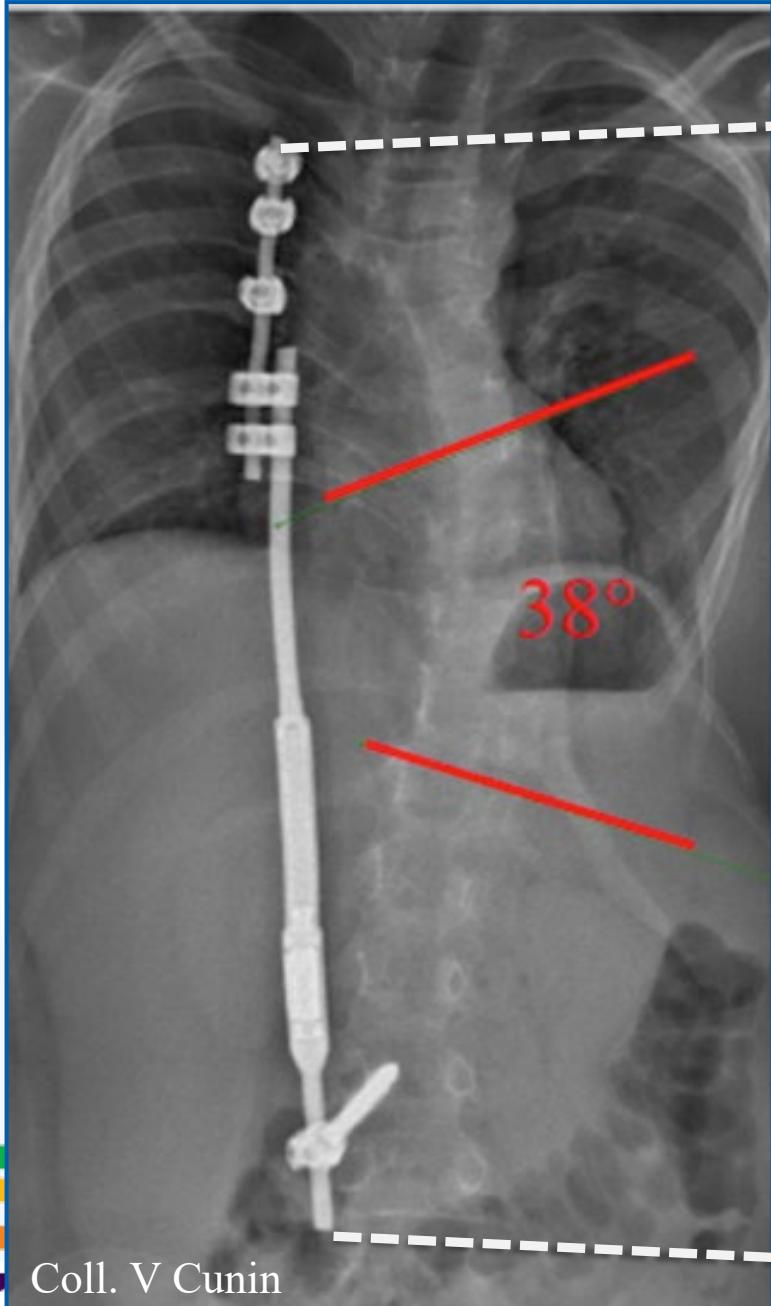


Coll. V Cunin

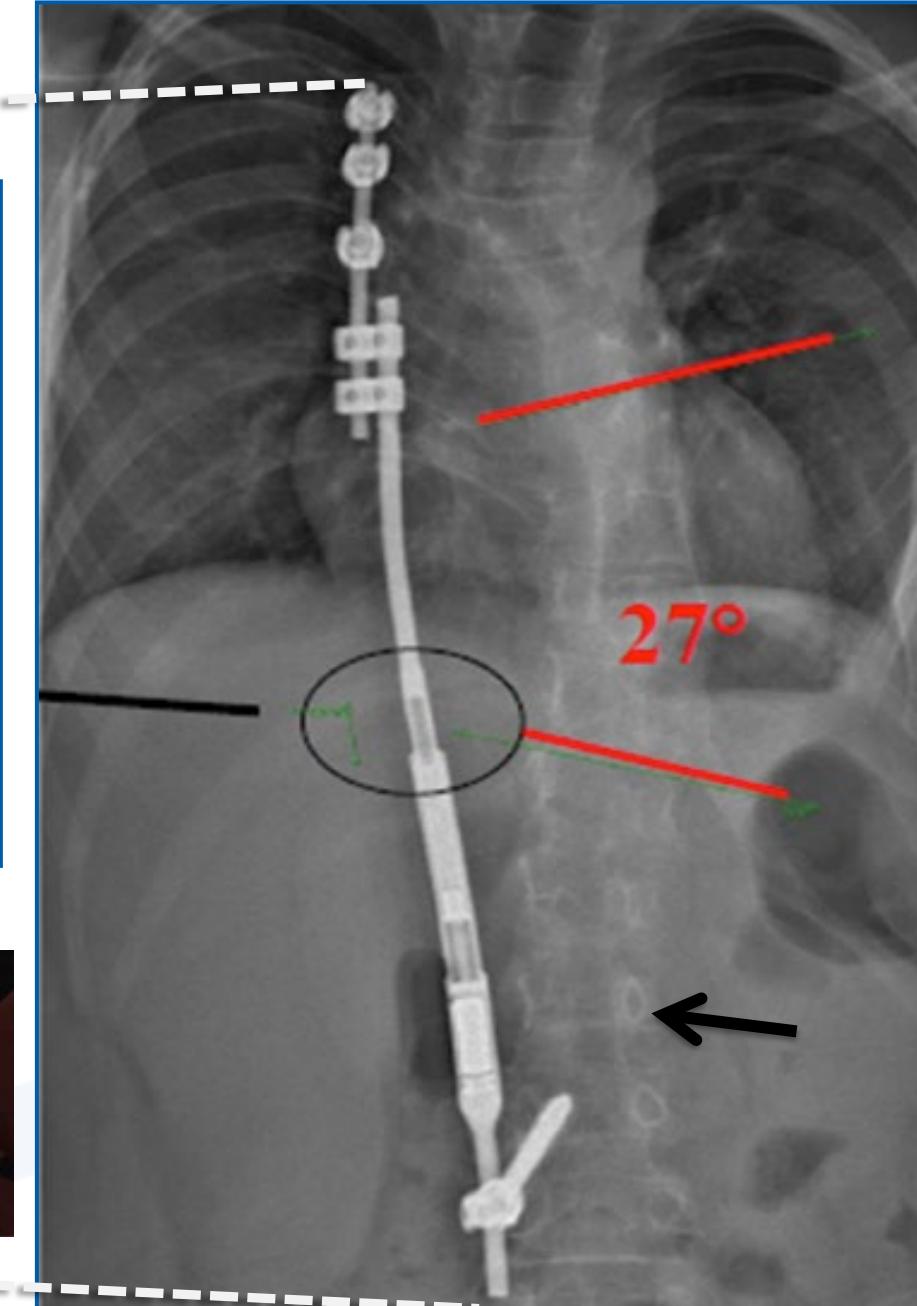
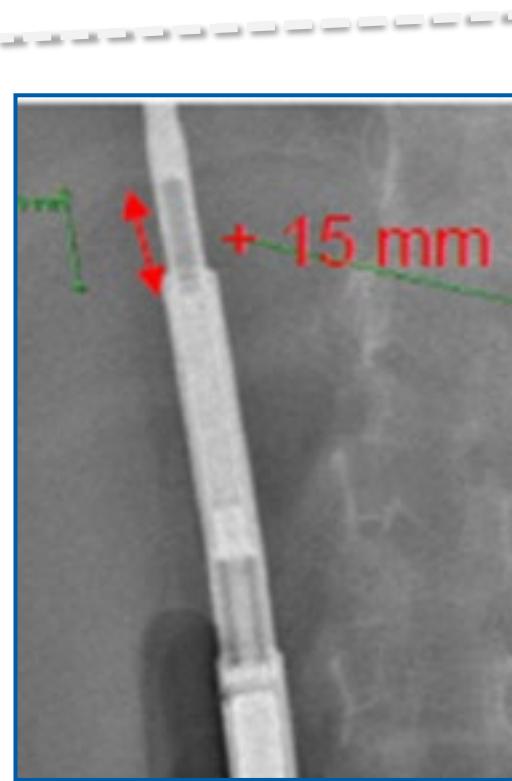
Sc
osbl



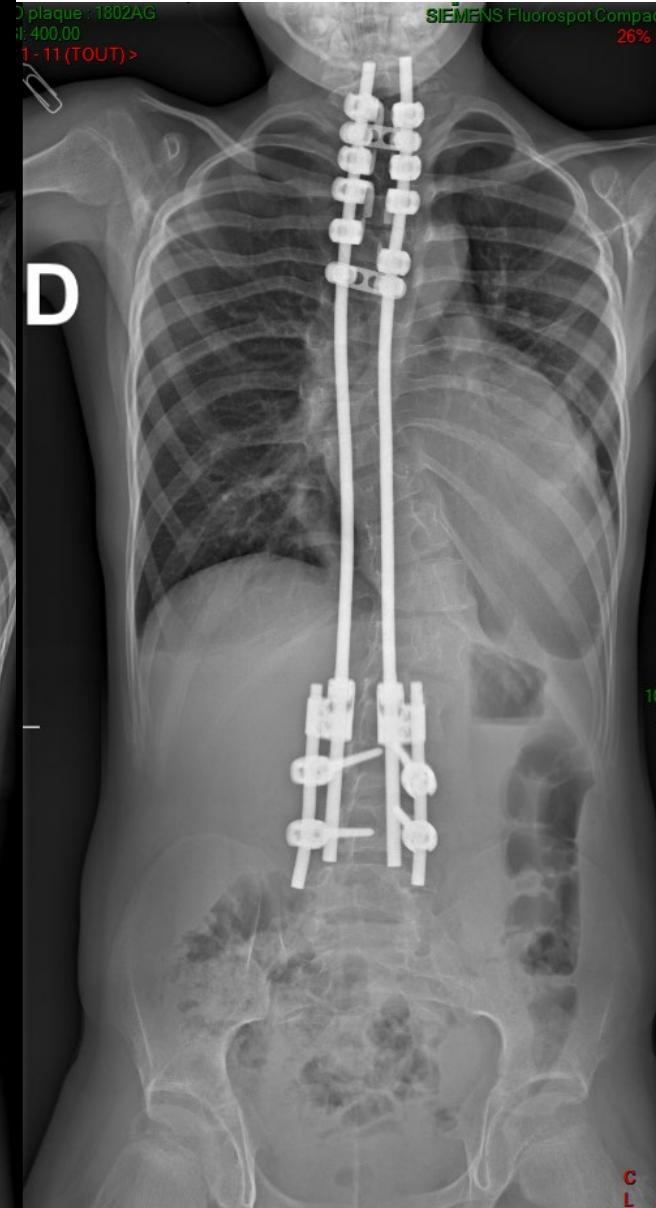
SCOLIOSE: tige magnétique



Coll. V Cunin

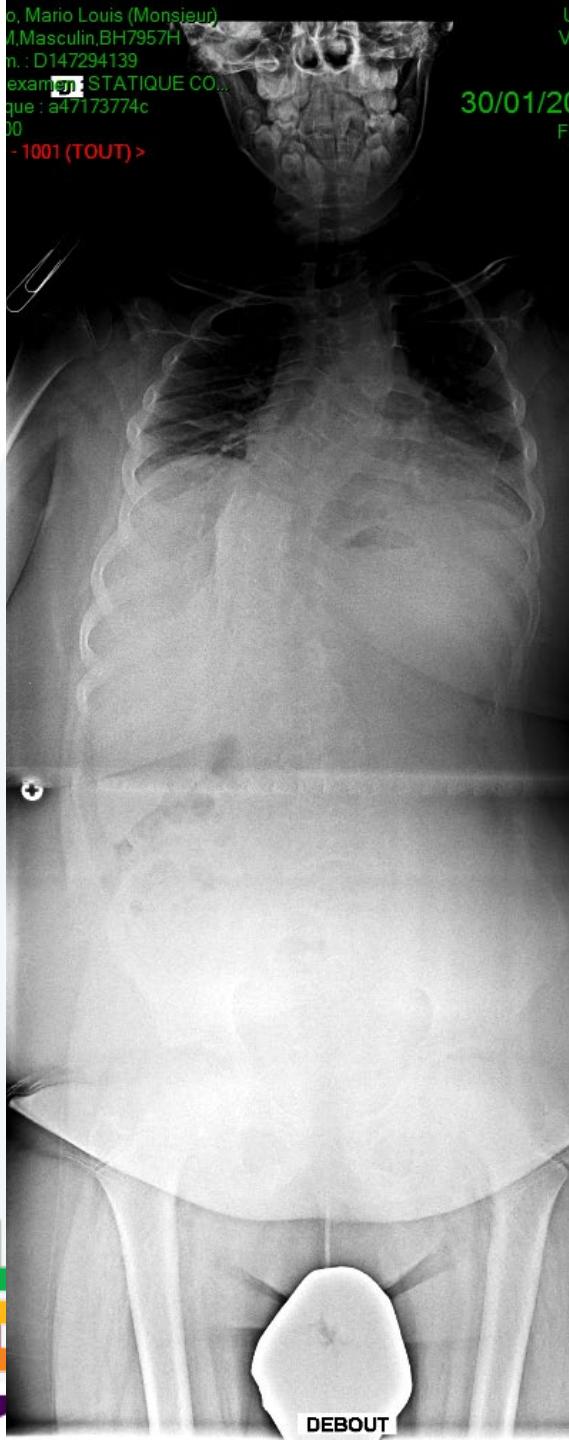


SCOLIOSE: tige mécaniques “automatique”



Miladi L, Khouri N, Pradon J, Elie C, Treluyer JM. One-way self-expanding rod for early-onset scoliosis: early results of a clinical trial of 20 patients. Eur Spine J. 2021

b, Mario Louis (Monsieur)
M.Masculin,BH7957H
n. : D147294139
examen : STATIQUE CO...
que : a47173774c
00
- 1001 (TOUT) >



U, Mario Louis (Monsieur)
V,Masculin,BH7957H
L : D148593372
examen : STATIQUE C...
FUT FACE HS;Normal Res...
TOUT) >

30/01/2020
Acq time : normal Resol...
Shimadzu Corp.
Do

D

Clinique Uni Mario Louis (Monsieur)
LMasculin,BH7957H
F : IM202209290997
examen : RX FULL SPINE...
AcT FACE HS;Normal Resol...
Shimadzu Corp.

21/10/2020
Acq time : normal Resol...
Shimadzu Corp.
Do

D

Clinique Universitaire Monsieur
Vandergugter57H
A : 997
examen : RX FULL SPINE...
Acq time : normal Resol...
Shimadzu Corp.
Do

[29/09/2022 08 LL SPINE...
Acq time : normal Resol...
Shimadzu Corp.
Do

31

Clinique Universitaire
Vandergugter57H
[29/09/2022 08 LL SPINE...
Acq time : Shimadzu Corp.
Do

3



C

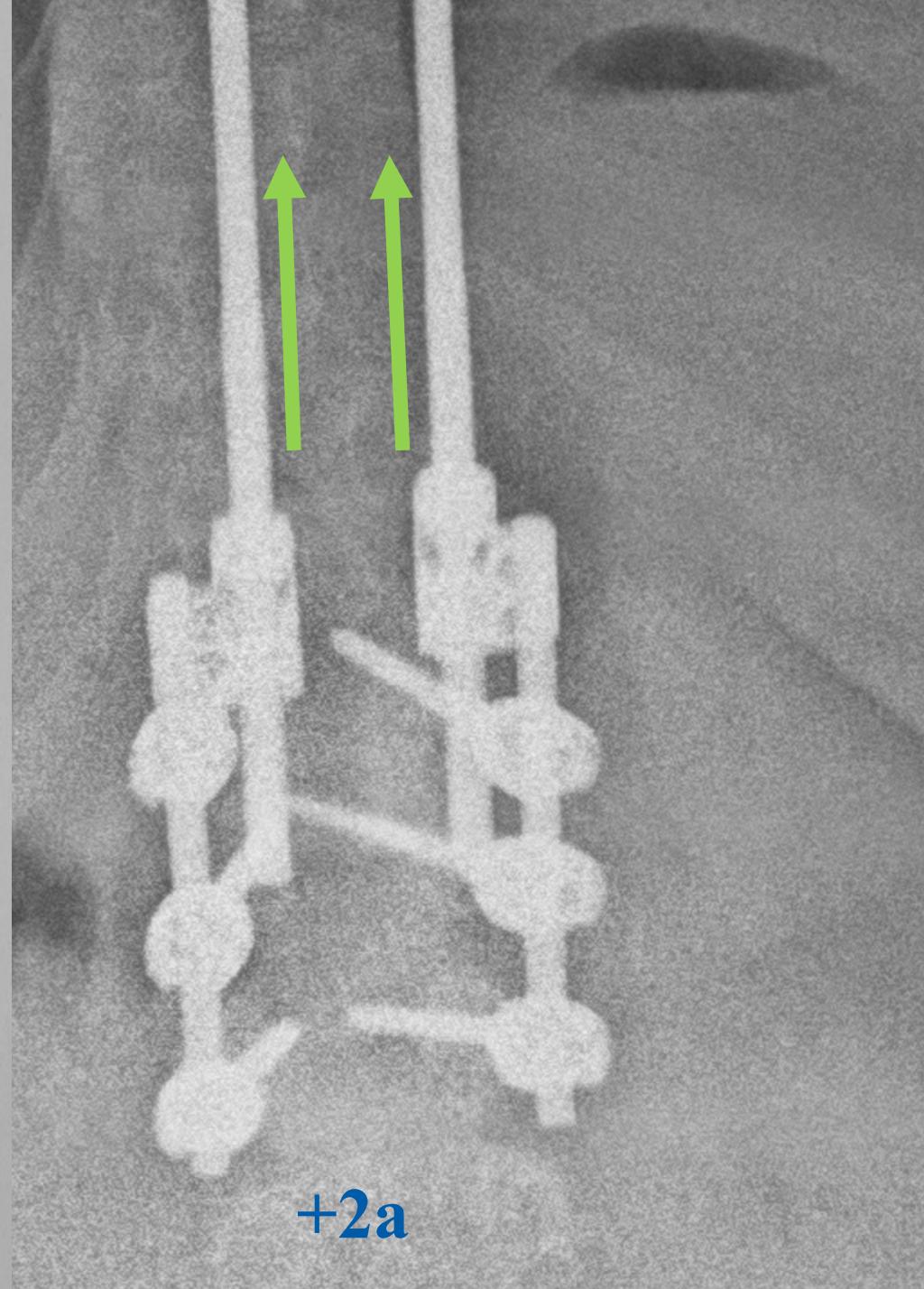
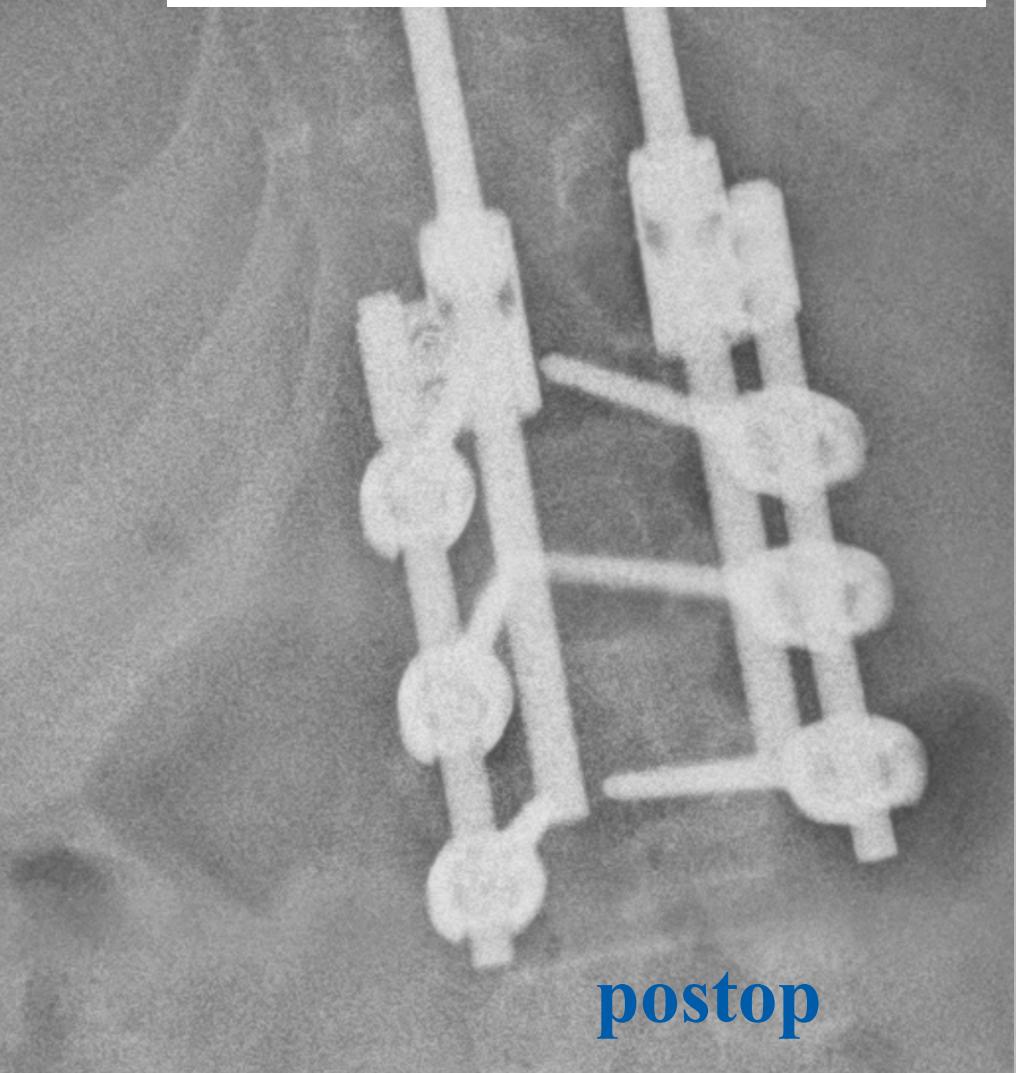


C



DEBOUT

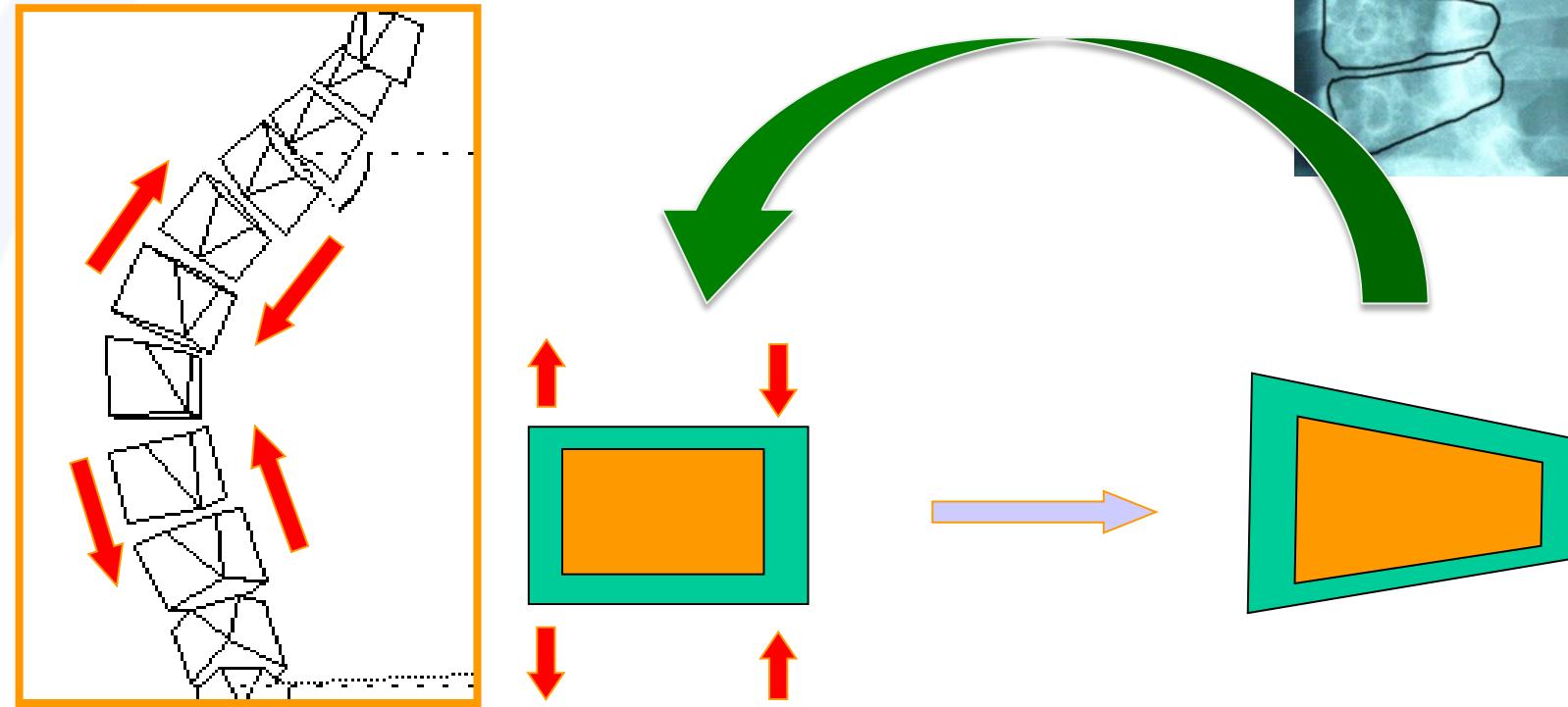
Miladi L, Khouri N, Pradon J, Elie C,
Treluyer JM. **One-way self-expanding rod** for early-onset scoliosis: early results of a clinical trial of 20 patients. Eur Spine J. 2021



SCOLIOSE: traitement

Modulation de croissance ?

Anterior Vertebral Body Tethering (AVBT)



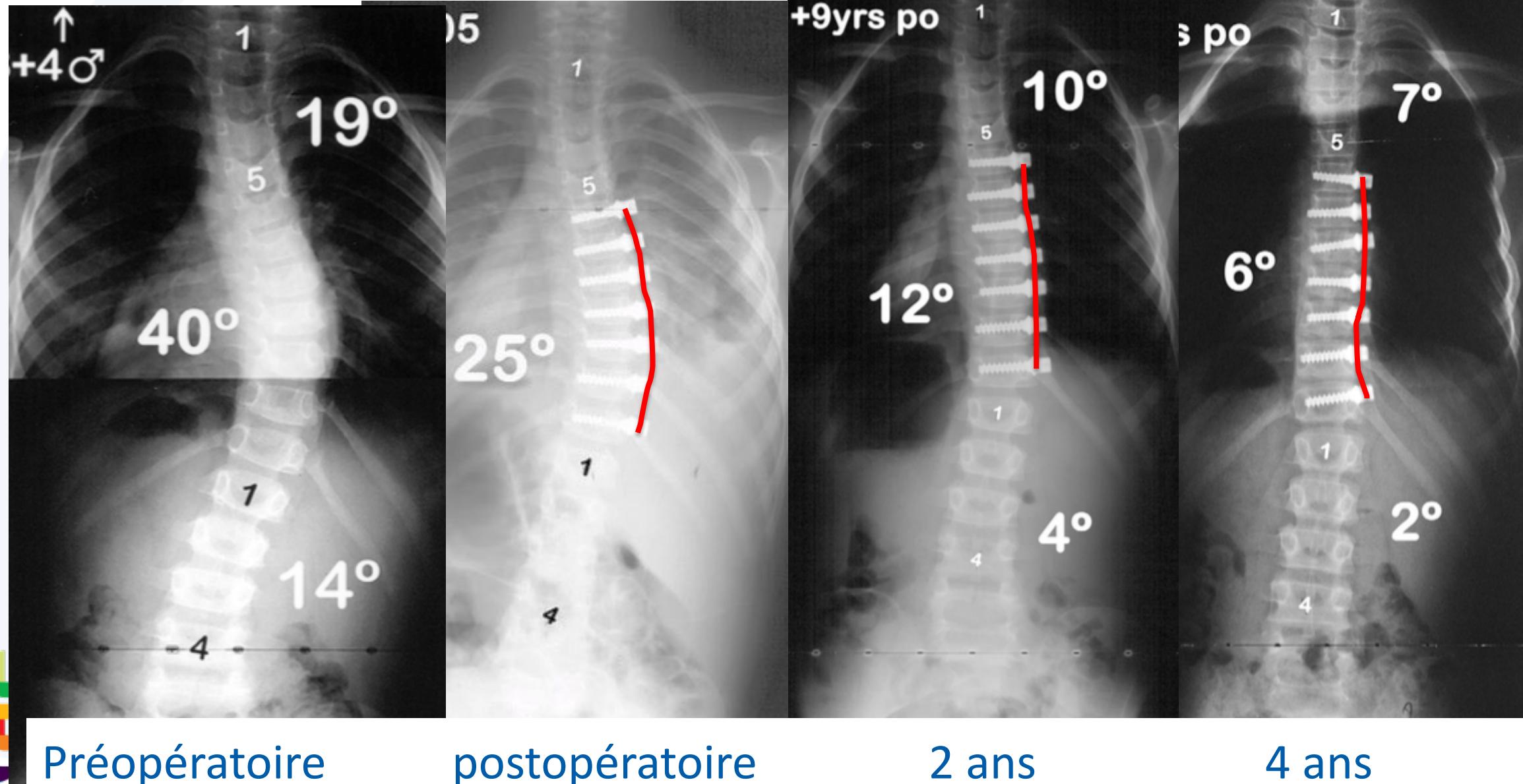
On s'aide de la croissance pour
corriger un défaut d'axe
« Epiphysiodèse »

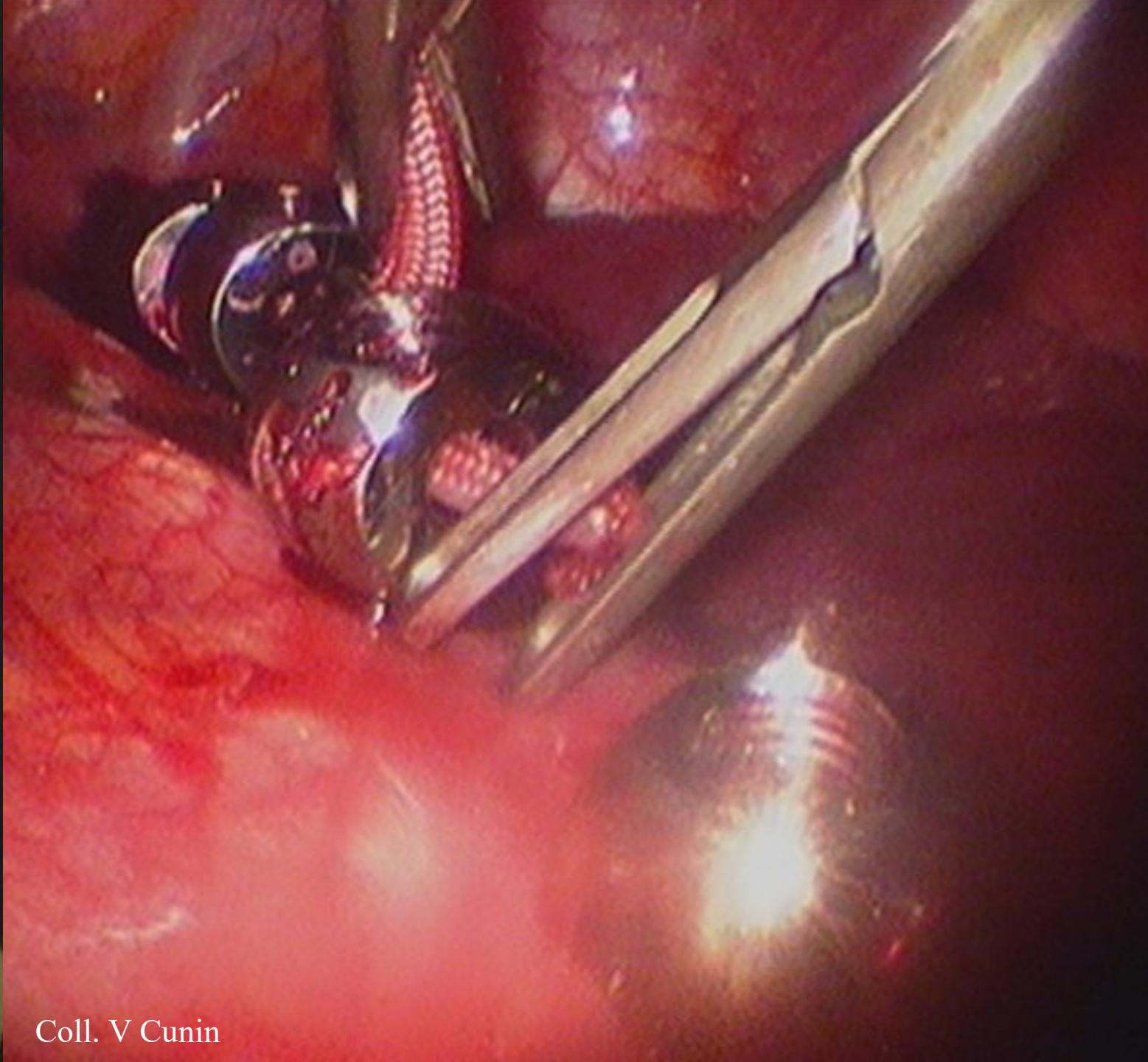


SCOLIOSE: traitement

Modulation de croissance ?

Growth modulation by means of anterior tethering resulting in progressive correction of juvenile idiopathic scoliosis: a case report.
Crawford CH , Lenke LG. J Bone Joint Surg Am. 2010



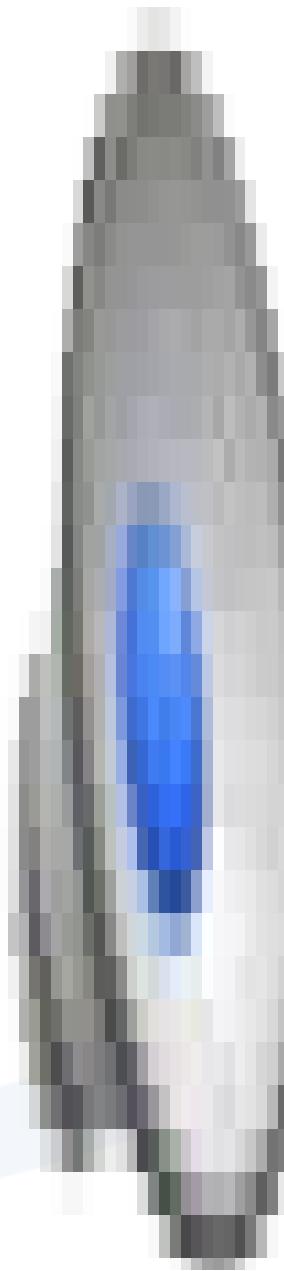


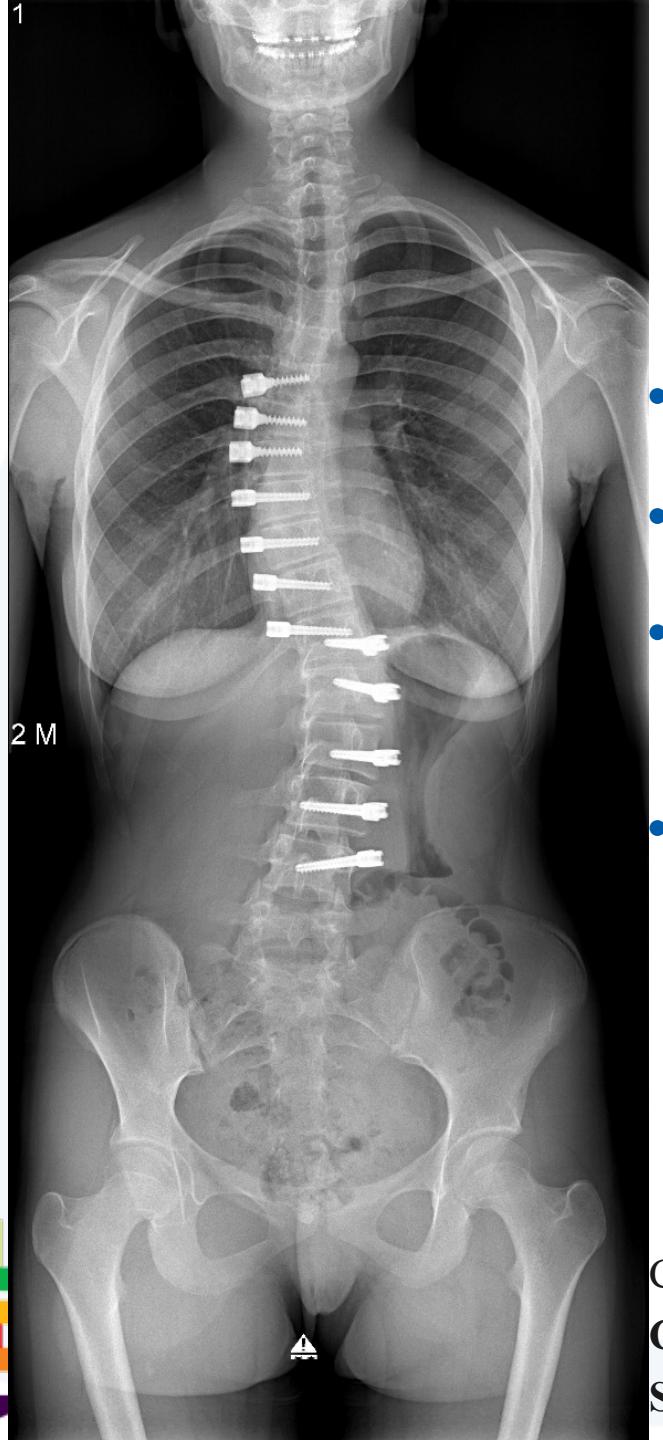
Coll. V Cunin





Coll. A Courvoisier





SCOLIOSE: traitement

Modulation de croissance ?

INDICATIONS

- Scoliose **IDIOPATHIQUE**
- Cobb entre **40 et 70°**
- Maturation osseuse < Risser 1
(triradié ouvert / **Risser 0**)
- Age osseux
 - > 9/10 ans F
 - > 11/12 ans G

Correction des scolioses par modulation de croissance
Cunin V, Vandergugten S, Couvoisier A.
SoFOP 2019.



Scoliose dans la maladie de MARFAN

TAKE HOME MESSAGES



Coll. R Alderweireldt

Le traitement orthopédique est plus « léger »

→ orthèses plus confortables, souvent nocturnes

Le traitement orthopédique est donc plus **précoce**

L'objectif du traitement chez l'enfant et l'ado **c'est la vie adulte.**

→ Développement thoracique et pulmonaire

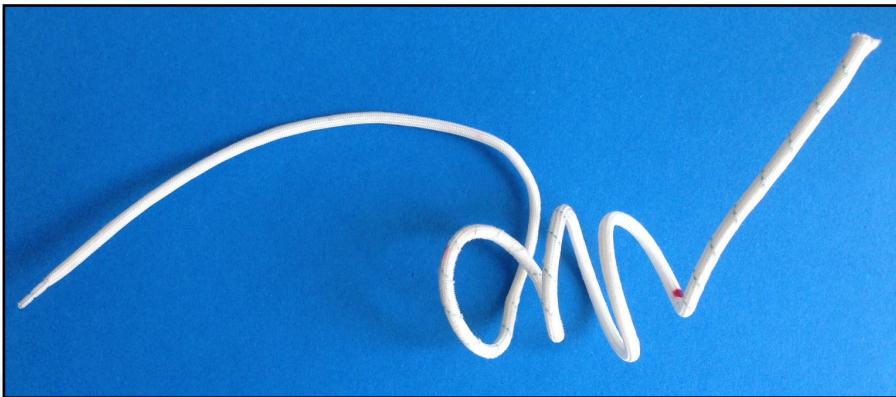
→ Correction de la déformation rachidienne

Si **chirurgie**

→ préparation avec halo-crânien très efficace

→ tige de croissance « automatique »: séduisant

Le mouvement c'est la vie !







PEARS

November 26, 2022 Brussels

Filip Rega, MD, PhD

The PEARS Project

Marfan's Syndrome

- 1 in 3,000 to 5,000
- FBN1 gen (fibrillin 1) that codes for connective protein
- Symptoms: Skeletal, Eyes, CV, Lungs, CNS

Commonest cause of death: Dissecting Aorta

Strongest predictor: root dimension

The PEARS Project

TABLE 3. Current guidelines for aortic root replacement at our institution

Diagnosis	Indications for VSRR in children
Marfan syndrome	Maximum diameter >5.0 cm or increase of >0.5 cm/y Diameter of 4.5-5.0 cm if: Family history of or rupture Aortic valve regurgitation Need for mitral valve repair and aortic root 4.0-5.0 cm

CONGENITAL: AORTIC VALVE

Valve-sparing aortic root replacement in children: Outcomes from 100 consecutive cases

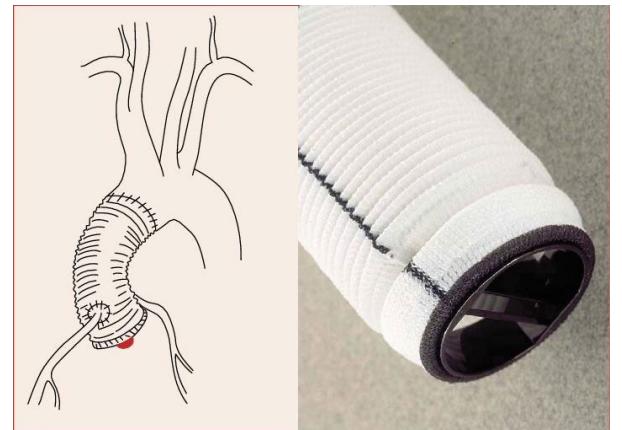
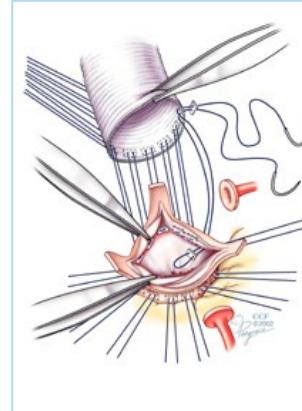


Charles D. Fraser III, MD,^a Rui Han Liu, BS,^a Xun Zhou, MD,^a Nishant D. Patel, MD,^a Cecillia Lui, MD,^a Alejandro Suarez Pierre, MD,^a Marshall L. Jacobs, MD,^a Harry C. Dietz, MD,^b Jennifer Habashi, MD,^b Narutoshi Hibino, MD,^a Duke E. Cameron, MD,^c and Luca A. Vricella, MD^a

The PEARS Project

Prevention dissection in Marfan's syndrome

- Non valve sparing (Bentall)
- Valve sparing (Yacoub, David)
- Bentall
 - Thrombo-embolic hazard 0,7%/yr
- Valve sparing
 - Failure rate 1,3% yr



The PEARS Project



The PEARS Project



First described in 2004 (Lancet)

The Tailor of Gloucester: a jacket for the Marfan's aorta

Much is known about the genetic abnormalities that result in the various patterns of fibrillin deficiencies that constitute the Marfan's phenotype, but the life-threatening manifestation is the aortic root abnormality in which the proximal aorta dilates and is prone to dissection and rupture.

Patients are offered regular echocardiographic monitoring with eventual replacement of the aortic root (with or without the aortic valve), according to criteria based on absolute size, rate of change, and family history.¹² As aortic root surgery has become safer surgeons have felt entitled to offer replacement earlier in the progression.¹³ However, this involves major surgery. If the valve is replaced (the standard and most

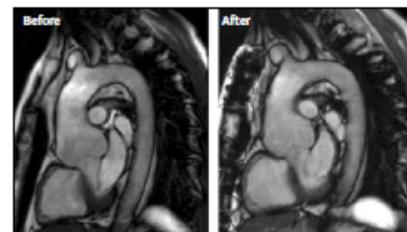


Figure: Diastolic steady-state in free precession (white blood) image acquired in oblique sagittal plane before and after insertion of external aortic root support (EARS). Thickening of aortic wall by the support is just appreciable on post EARS image and is seen extending to proximal aortic arch.

Early outcomes 2010



External aortic root support for Marfan syndrome: early clinical results in the first 20 recipients with a bespoke implant

John Pepper¹ • KM John Chan¹ • Jemyrr Gavino¹ •
Tal Golesworthy² • Raad Mohiaddin¹ • Tom Treasure³

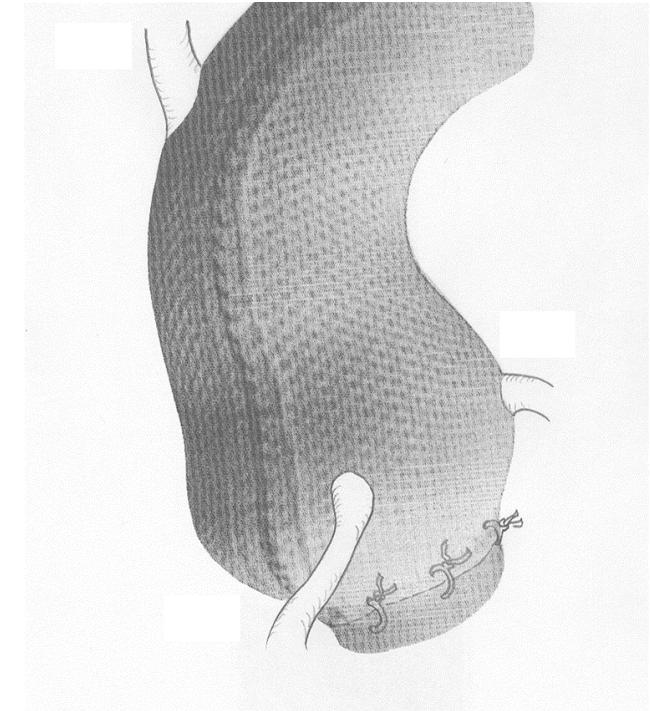
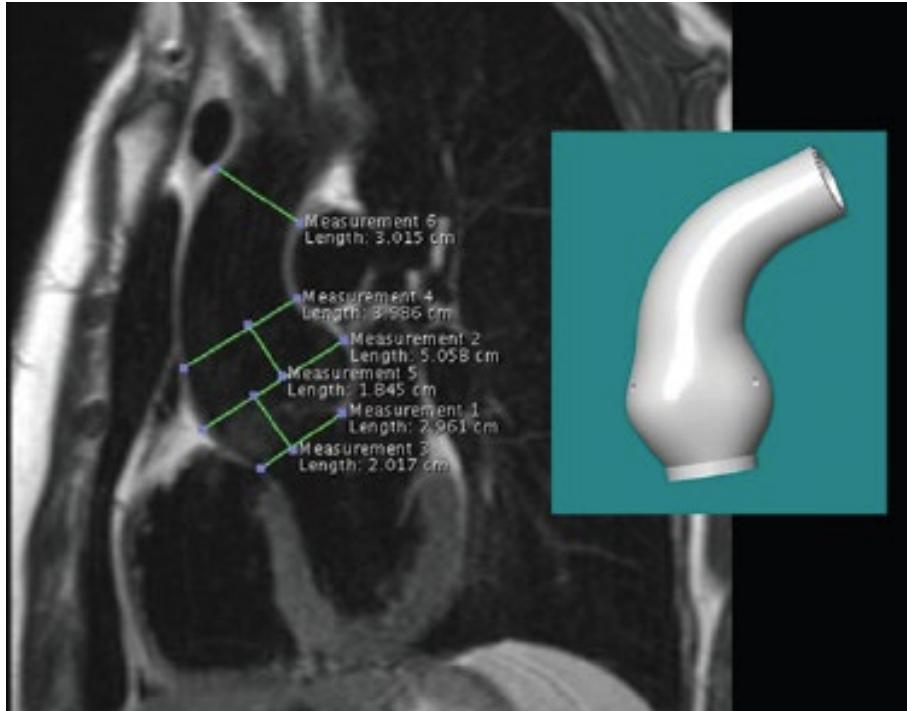
¹ Royal Brompton Hospital, London SW3 6NP, UK

² Exstent Ltd, Theocsbury House, Tewkesbury, Gloucestershire, England, UK

³ Clinical Operational Research Unit, UCL (Department of Mathematics), 4 Taviton Street, London WC1H 0BT, UK

Correspondence to: Tom Treasure. E-mail: tom.treasure@gmail.com

The PEARS Project

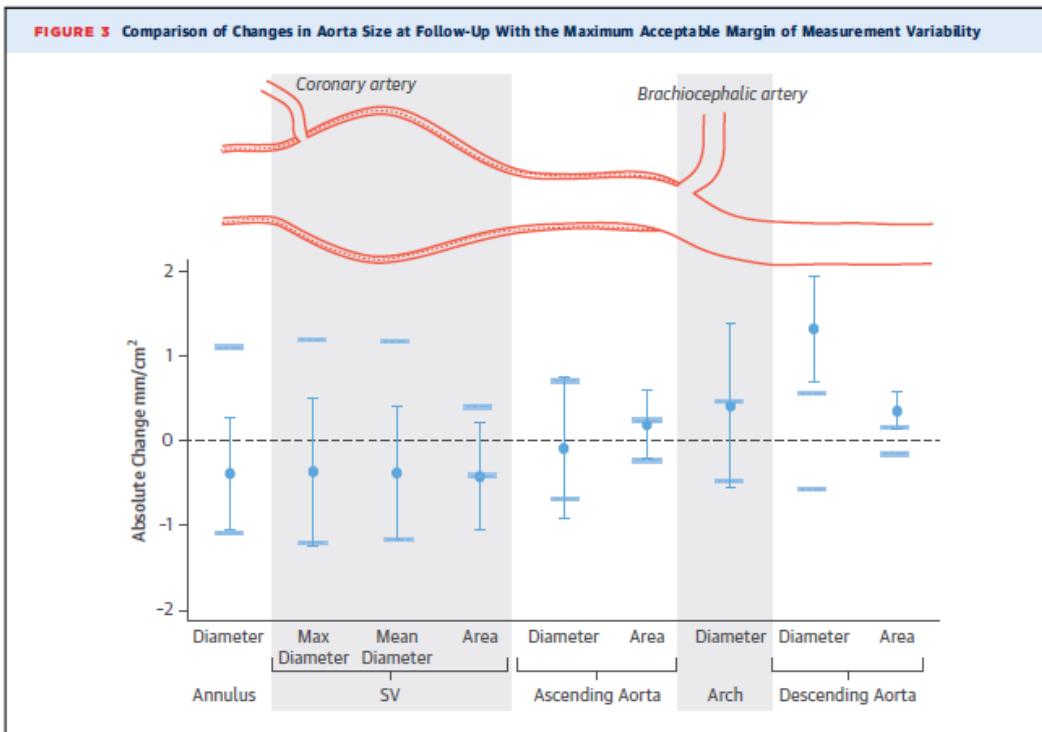


PEARS Stabilizes the root
Pepper et al. ICVTS 2009.

The PEARS Project

- Alternative to VSRR procedure
- 80% Off pump
- Root Aneurysm
- Mobilisation up to the AortoVentricular groove

The PEARS Project



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2018 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER

VOL. 72, NO. 10, 2018

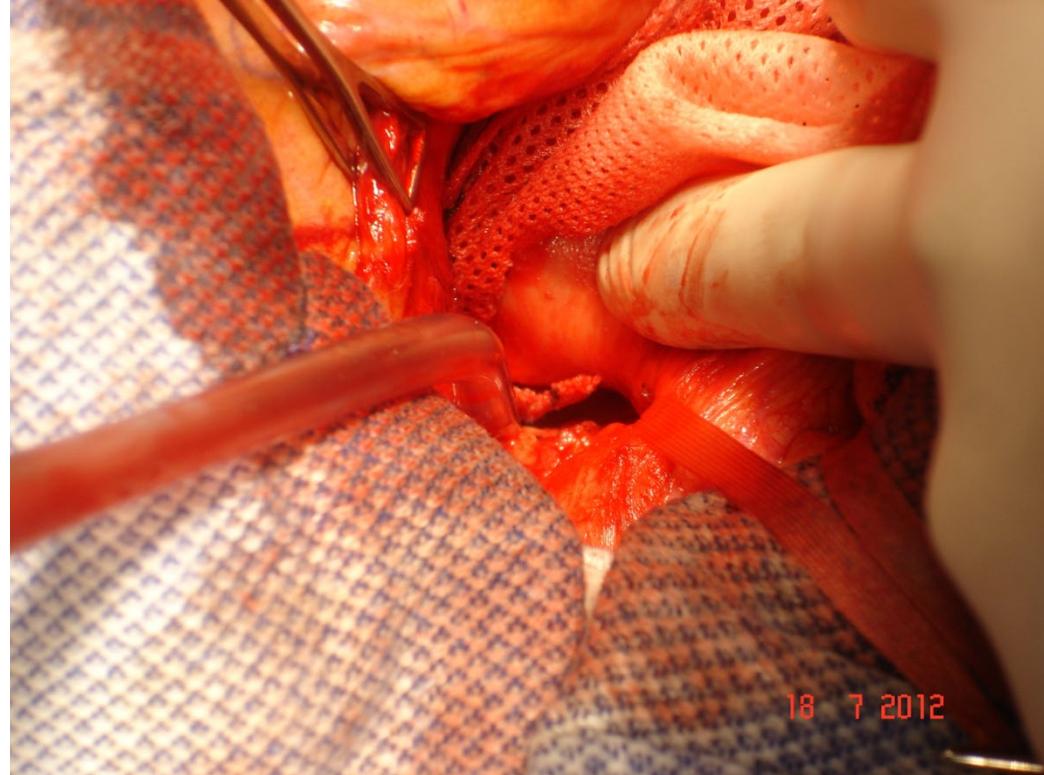
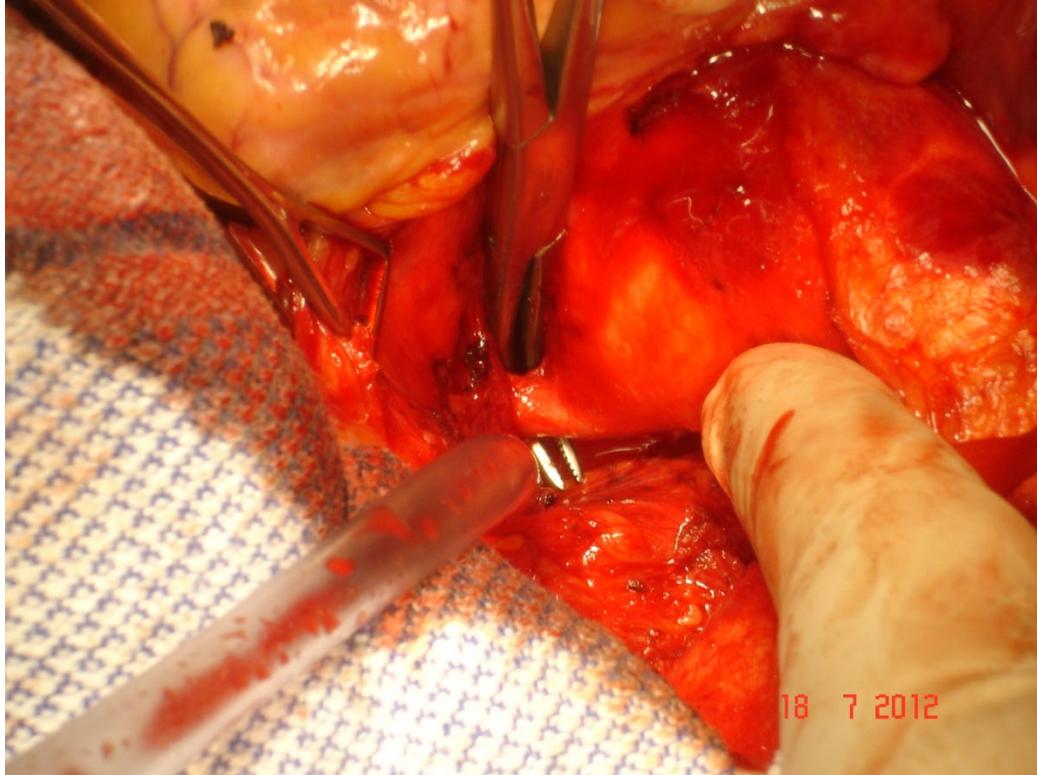


External Aortic Root Support to Prevent Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome

Cemil Izgi, MD,^a Simon Newsome, MSc,^b Francisco Alpendurada, PhD,^{a,c} Eva Nyktari, MD,^a Maria Boutsikou, PhD,^a John Pepper, MD,^c Tom Treasure, MD,^d Raad Mohiaddin, PhD^{a,c}

24 PEARS patients
FU 6.3 ± 2.6 y

The PEARS Project



Pepper et al. MMCTS Video Tutorial 2013

The PEARS Project

PEARS surgery has been applied with the following established conditions:

- Marfan syndrome – 309 (19 patients having concurrent mitral repair)
- Loeys-Dietz syndrome - 39 (1 patient having concurrent mitral repair)
- Bicuspid Aortic Valve disease – 93 (1 patient having concurrent mitral repair)
- Idiopathic aortic dilation/other – 115 (inc. Turner's Syndrome, SMAD3, ...)
- ACTA2 mutation – 3
- Ehlers Danlos Syndrome - 1
- Tetralogy of Fallot - 1
- Transposition of the great arteries repaired by an arterial switch operation - 7
- Post free-standing root Ross op. autograft dilation – 11 (1 patient having concurrent MV repair)
- Aortic valve disease treated by the Ross Procedure – 92 (1 patient having concurrent mitral repair)
- Case Report Form yet to be received – 60

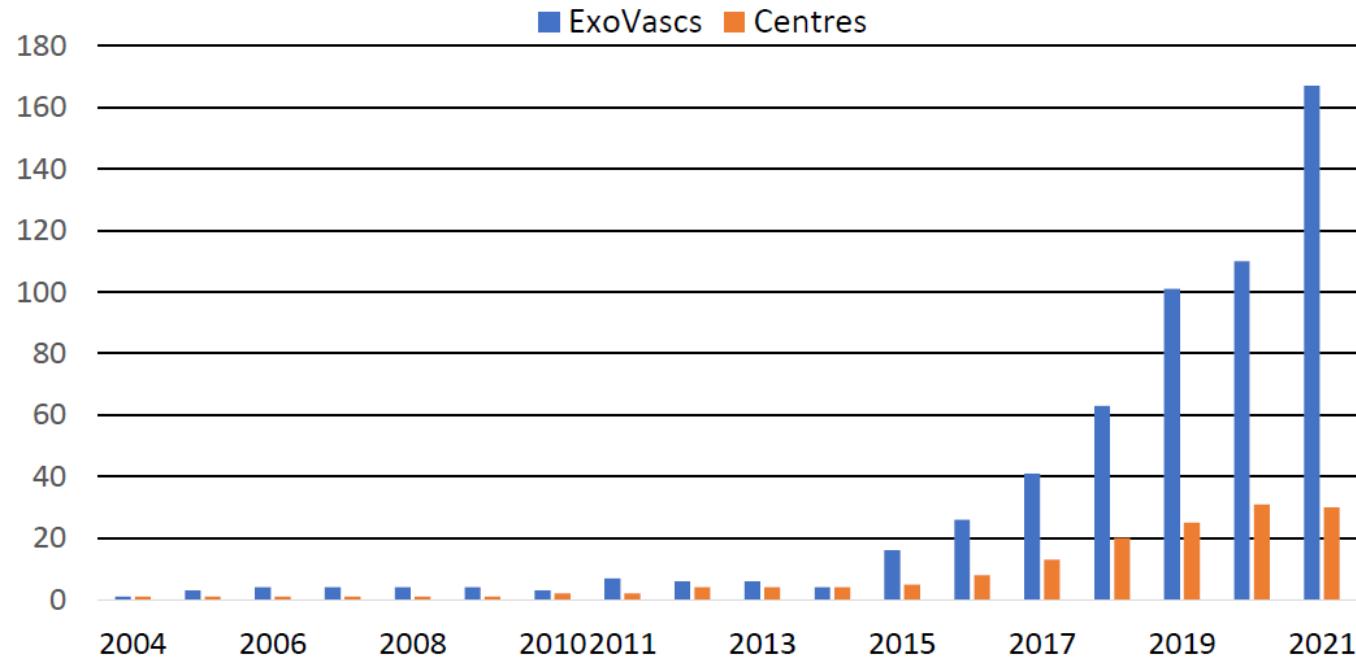
The PEARS Project

PEARS surgery has been applied with the following established conditions:

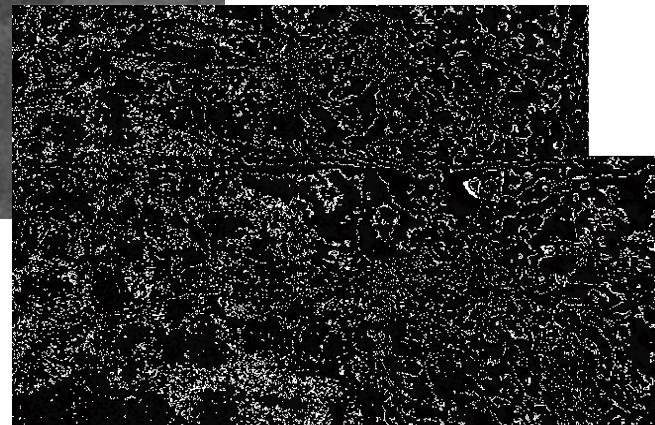
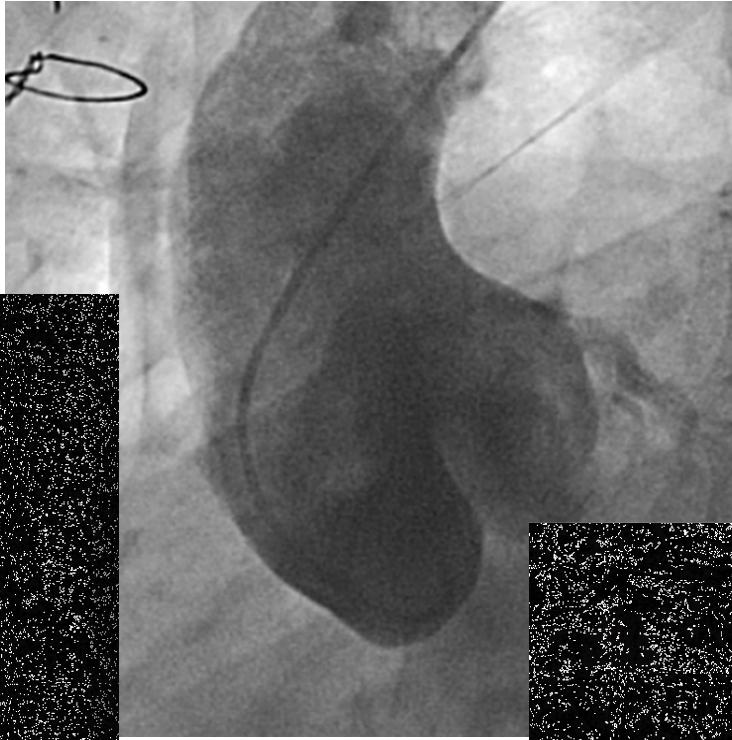
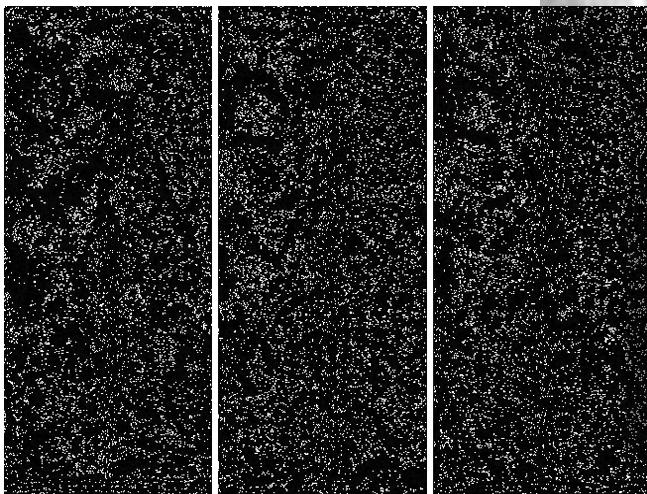
- Marfan syndrome – 309 (19 patients having concurrent mitral repair)
- Loeys-Dietz syndrome - 39 (1 patient having concurrent mitral repair)
- Bicuspid Aortic Valve disease – 93 (1 patient having concurrent mitral repair)
- Idiopathic aortic dilation/other – 115 (inc. Turner's Syndrome, SMAD3, ...)
- ACTA2 mutation – 3
- Ehlers Danlos Syndrome - 1
- Tetralogy of Fallot - 1
- Transposition of the great arteries repaired by an arterial switch operation - 7
- Post free-standing root Ross op. autograft dilation – 11 (1 patient having concurrent MV repair)
- **Aortic valve disease treated by the Ross Procedure – 92 (1 patient having concurrent mitral repair)**
- Case Report Form yet to be received – 60

The PEARS Project

PEARS surgery has been applied with the following established conditions:



The PEARS Project



Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 15 (2012) 528-530
doi:10.1093/icvts/ivs237 Advance Access publication 13 June 2012

CASE REPORT - VASCULAR

External aortic root support for the Marfan aorta: anatomically normal coronary orifices imaged seven years after surgery[†]

Carlo DiMario^a, John Pepper^a, Tal Golesworthy^b and Tom Treasure^{c*}

^a Royal Brompton Hospital, London, UK

^b ExStent Ltd, Tewkesbury, UK

^c Clinical Operational Research Unit, Department of Mathematics, University College London, London, UK

* Corresponding author. Clinical Operational Research Unit, Department of Mathematics, University College London, London WC1H 0BT, UK.
Tel: +44-7957-168754; fax: +44-1233-740378; e-mail: tom.treasure@gmail.com (T. Treasure).

Received 18 January 2012; received in revised form 9 March 2012; accepted 1 April 2012

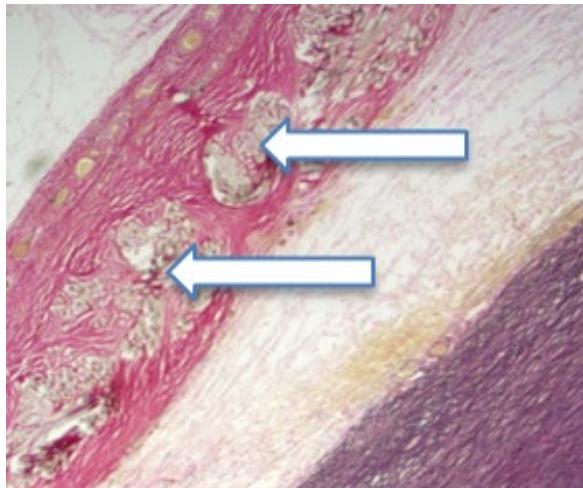
The PEARS Project

Patient 16: death due to arrhythmia >4 years after implant

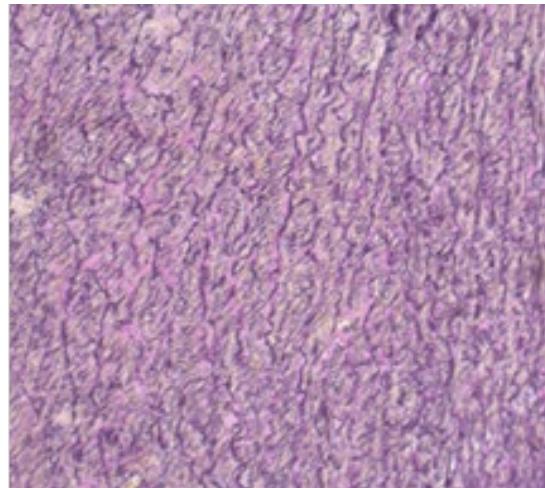
Aorta, valve and coronaries intact

Mesh incorporation

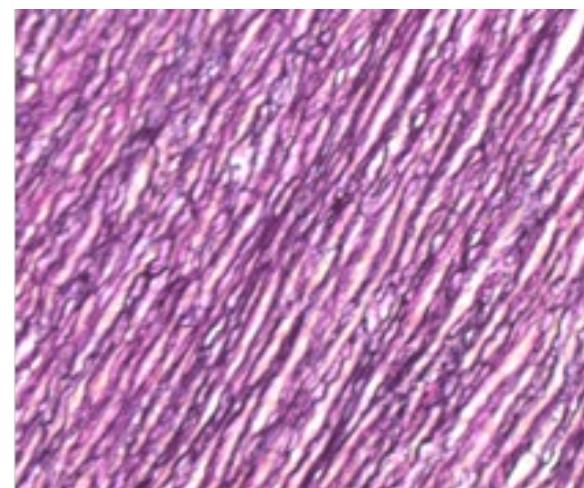
Normal tunica media under support



Incorporation



Unsupported Arch



Supported Aorta

Pepper et al. EJCTS 2015

The PEARS Project

Aortic and vascular disease

Original research

Personalised external aortic root support for elective treatment of aortic root dilation in 200 patients

Lucas Van Hoof ,¹ Filip Rega,¹ Tal Golesworthy,² Peter Verbrugghe,¹ Conal Austin,³ Johanna J M Takkenberg,⁴ John R Pepper,^{5,6} Tom Treasure 

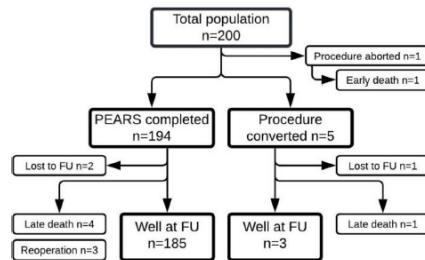


Figure 2 Flow chart of the first 200 patients operated on with the intention to perform PEARS for aortic root aneurysm. 3 patients were lost to follow-up, follow-up.

Table 1 Demographic characteristics of the first 200 patients to undergo primary aortic PEARS

Variable	Total population (n=200)
Male	138 (69)
Age (years)	33 (23–45; 3–75)
Height (cm)	185 (178–193; 107–206)
Root diameter (mm)	47 (44–49; 28–60)
Surgical indication	
Marfan syndrome	147 (73.5)
BAV	17 (8.5)
Loeys-Dietz syndrome	15 (7.5)
ACTA2 mutation	2 (1)
Idiopathic/other	19 (9.5)
Previous cardiac surgery	
Mechanical AVR	2 (1)
MV repair	2 (1)
Coarctation repair	2 (1)
Fallot tetralogy repair	1 (0.5)
VSD closure	1 (0.5)
Preop AR grade*	
0/4	130 (65)
0.5/4	17 (8.5)
1/4	45 (22.5)
2/4	6 (3)
LVEF (%)	60 (57–64; 40–72)
LVEDD (mm)	52 (46–56; 31–68)

Table 2 Operative characteristics and adverse events for all patients undergoing surgery with the intention to perform PEARS

In-hospital outcome for 200 procedures with intention to perform PEARS	
PEARS completed	194 (97)
Isolated aortic PEARS	166 (83)
PEARS + mitral valve repair	20 (10)
PEARS + elective OPCAB	3 (1.5)
PEARS + mitral valve replacement	1 (0.5)
PEARS + pulmonary homograft	1 (0.5)
PEARS + PFO closure	1 (0.5)
PEARS + pectus repair	1 (0.5)
PEARS from aortic annulus to distal arch	1 (0.5)
Converted to VSRR	3 (1.5)
Converted to TRR	2 (1)
Procedure aborted*	1 (0.5)
Implant size (n=194)	
95%	106 (54.6)
100%	88 (45.4)
Completed PEARS procedures (n=194)	
Operative duration (min)	183±65
Isolated aortic PEARS (n=166)	
Operative duration (min)	174±51
CPB used	35 (21.1)
CPB time (min)	62±24
Length of stay (d) (n=194)	6 (5–7)
Adverse events	
Perioperative mortality*	1 (0.5)
Intervention for ischaemia or coronary injury	11 (5.5)
CABG	6 (3)
CABG + PCI	1 (0.5)
CABG + IABP	1 (0.5)
CABG + VA-ECMO*	1 (0.5)
IABP	1 (0.5)
Revision to release tension on implant	1 (0.5)
Myocardial infarction	5 (2.5)
Intraoperative aortic dissection	1 (0.5)
Cerebrovascular event	2 (1)

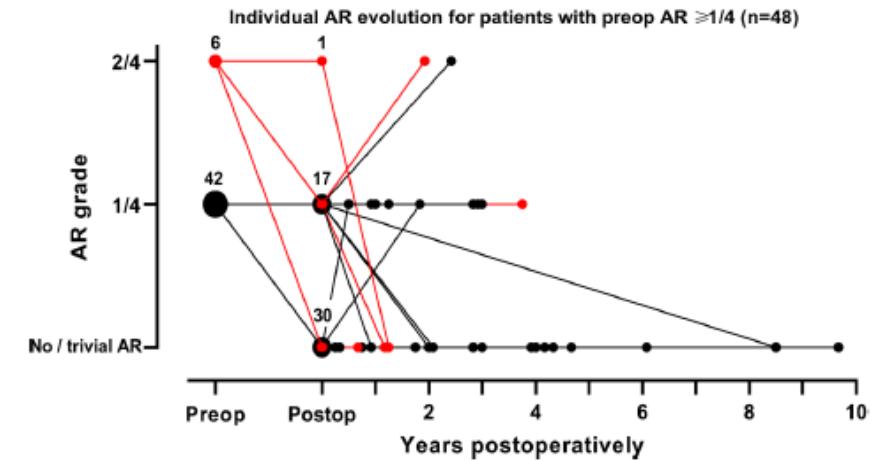
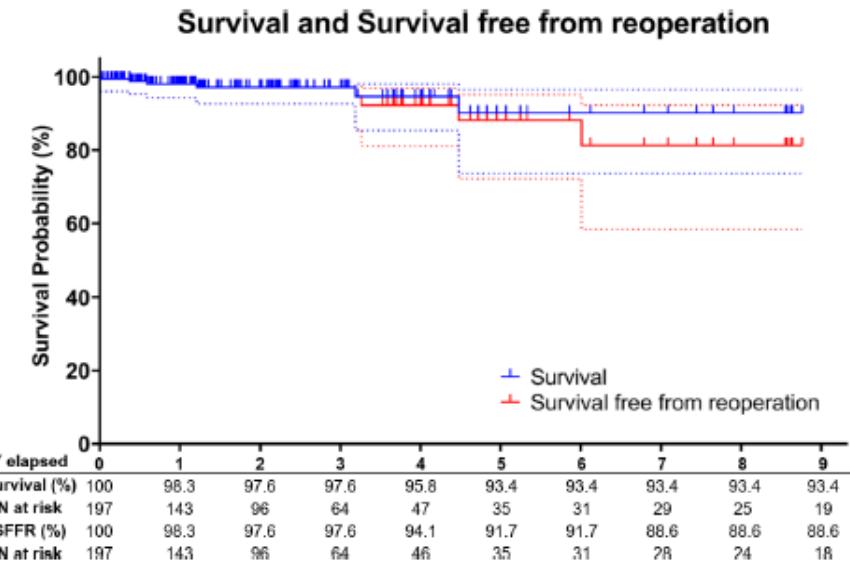
The PEARS Project

Aortic and vascular disease

Original research

Personalised external aortic root support for elective treatment of aortic root dilation in 200 patients

Lucas Van Hoof ,¹ Filip Rega,¹ Tal Golesworthy,² Peter Verbrugge,¹ Conal Austin,³ Johanna J M Takkenberg,⁴ John R Pepper,^{5,6} Tom Treasure ,⁷



The PEARS Project

AATS THE AMERICAN ASSOCIATION FOR THORACIC SURGERY

Home > Digital Education & Resource Center > Personalized external aortic root support and valve sparing root replacement in syndromic aortic root aneurysm: a propensity score-matched analysis.

RESOURCE TYPE: PRESENTATION

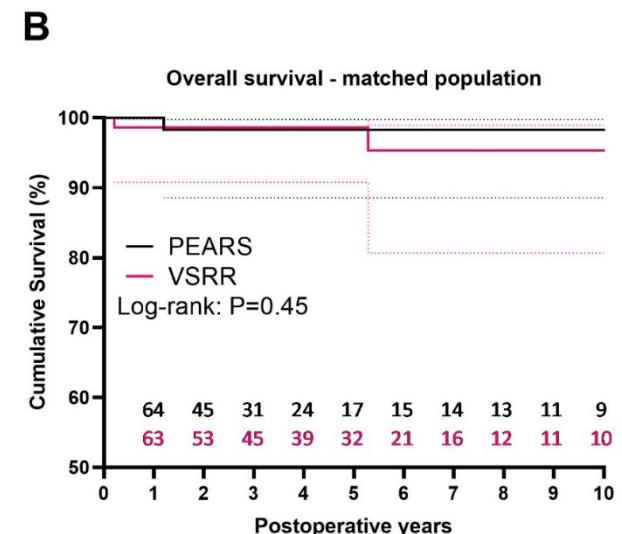
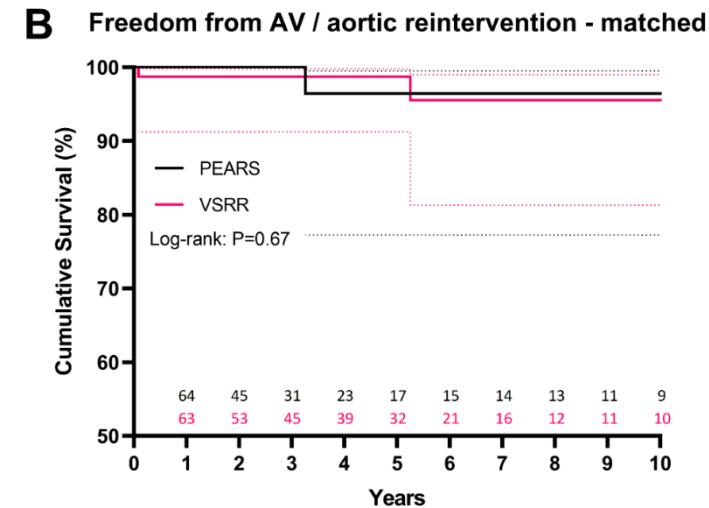
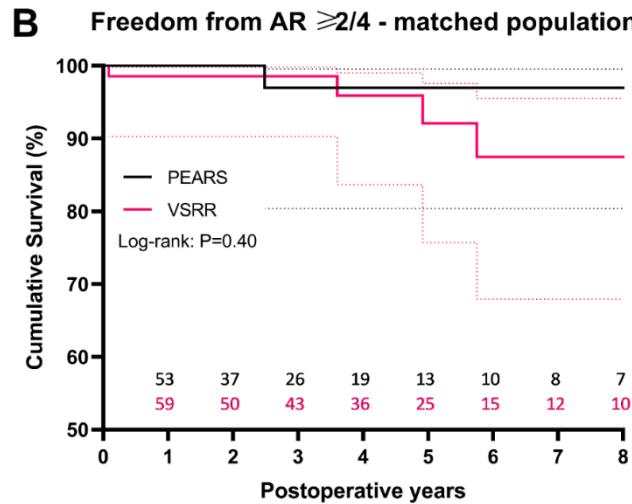
PERSONALIZED EXTERNAL AORTIC ROOT SUPPORT AND VALVE SPARING ROOT REPLACEMENT IN SYNDROMIC AORTIC ROOT ANEURYSM: A PROPENSITY SCORE-MATCHED ANALYSIS.

May 13, 2022

Presented by: Lucas Van Hoof, Abstract Presenter Source: Aortic Symposium Workshop Boston, Romain Alderweireldt

IN-HOSPITAL OUTCOMES	PEARS (n=80)	VSRR (n=80)	P-value
Reoperation for bleeding	0 (0%)	6 (7.5%)	0.031
Coronary revascularization	1 (1.3%)	0 (0%)	1.000
Myocardial infarction	1 (1.3%)	0 (0%)	1.000
Stroke	1 (1.3%)	1 (1.3%)	1.000
Perioperative dissection	1 (1.3%)	0 (0%)	1.000
Perioperative death	0 (0%)	0 (0%)	NA
Length of stay	6 (5 - 7)	7 (6 - 9)	<0.001
AR grade postop			0.21
0/4	69 (86.3%)	62 (77.5%)	
1/4	9 (11.3%)	16 (20.0%)	
2/4	0 (0%)	0 (0%)	

The PEARS Project



The PEARS Project

- PEARS is a safe and reliable alternative to VSRR
- Marfan's syndrome and good valve function
- Histological incorporation
- Aortic valve function preserved or even improved
- More FU needed



PEARS

November 26, 2022 Brussels

Filip Rega, MD, PhD

The PEARS project

Histological incorporation

Sheep carotid artery

Mesh support for 6 months

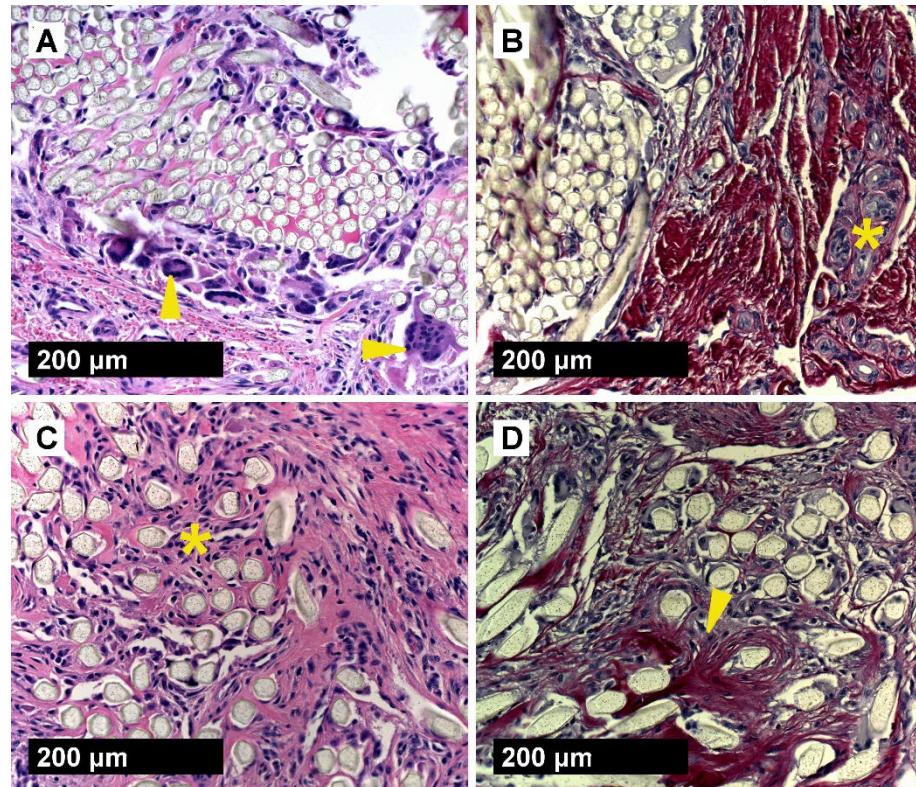
Incorporation, thickness preserved, tensile strength ↑



Verbrugghe et al. ICVTS 2013.

The PEARS project

Histological incorporation



Dacron graft

PEARS Mesh

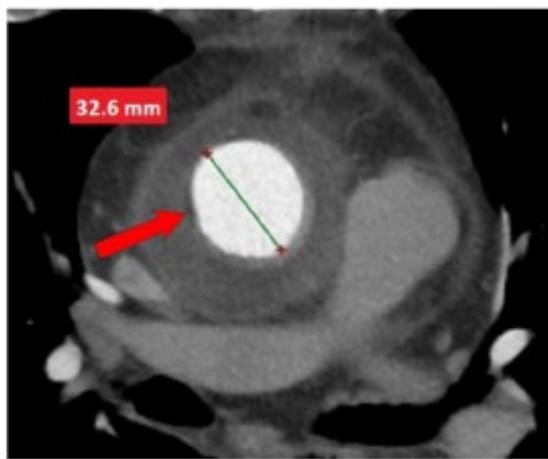
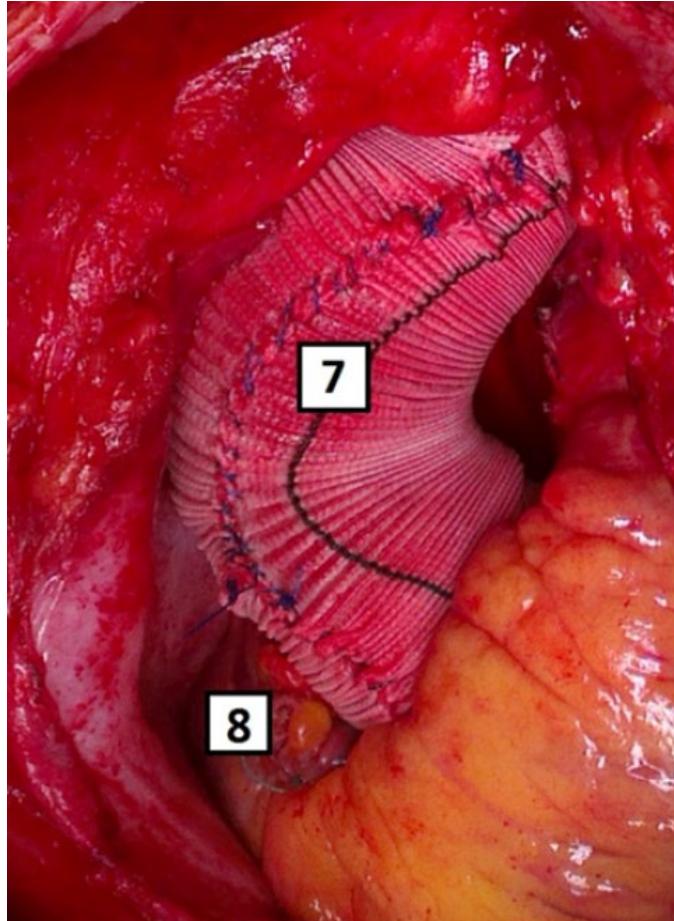
H&E: cellular details

Sirius red: collagen

Van Hoof et al. ICVTS 2017.

The PEARS project

Comparison with Dacron wrapping



Ronek et al. *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2016) 11:89
DOI 10.1186/s13019-016-0487-y

Journal of
Cardiothoracic Surgery

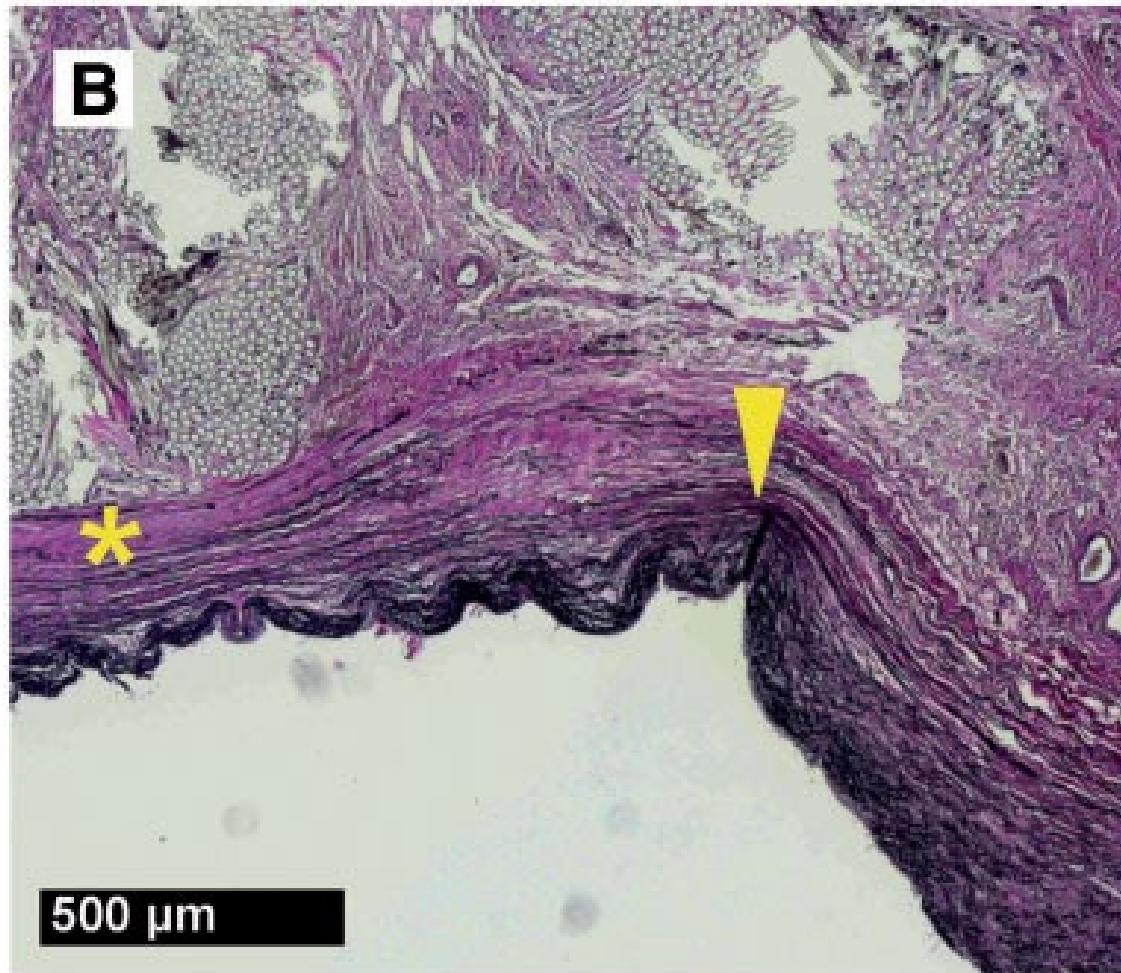
RESEARCH ARTICLE

Open Access

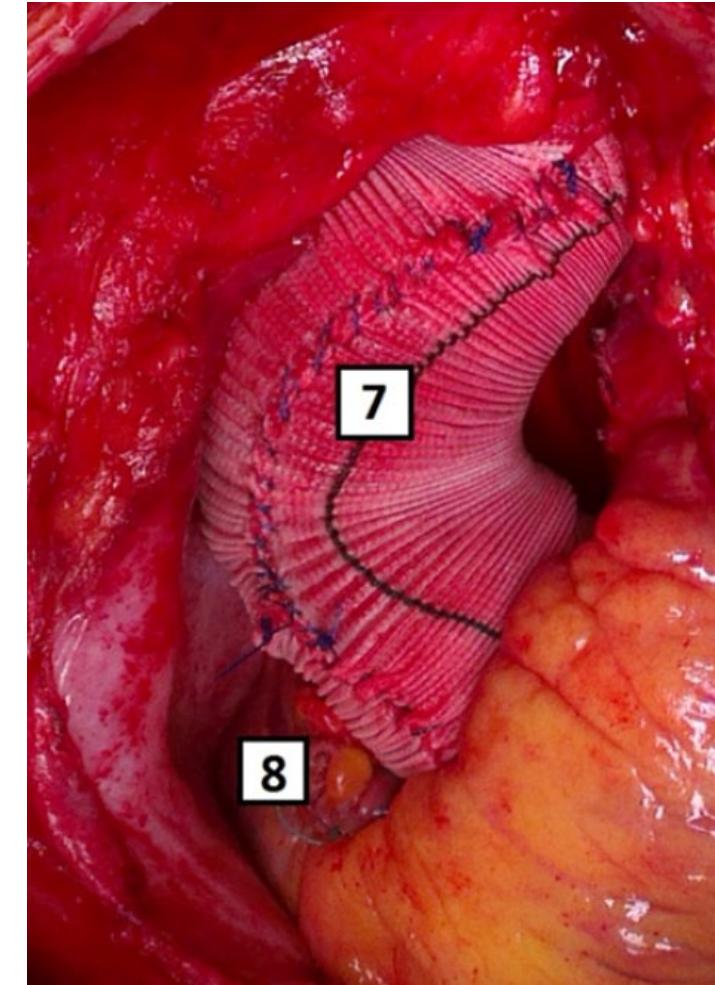
Computed tomography angiography of
aorta subjected to external wrapping



Comparison with Dacron wrapping



Van Hoof et al ICVTS 2017



Plonek et al JCTS 2016

The PEARS project

Concerns raised

- Thinning of the arterial wall
 - Not seen in the animal studies or in human explant
- Migration
 - Incorporation renders this unlikely
 - Aortogram in patient 1 and histology from patient 16: valve and coronary orifices normal
- Dissection within the sleeve
 - Not seen in 670 postoperative patient years of follow-up
 - Unlikely due to incorporation and stabilization of dimensions
 - If it occurs, the mesh-aorta composite allows
- Dilatation beyond the support
 - Not seen on follow up imaging
 - Likelihood less than with interposition grafts

Florida sleeve and PEARS

What is the difference (2/6): Operative data

Florida Sleeve

PEARS

Table 2: Operative data

Variables ^a	Propensity score-matched groups		
	DV (n = 58)	FS (n = 57)	P-Value
Minimally invasive approach	42 (72)	44 (77)	0.555
Cusp patch augmentation	12 (21)	15 (26)	0.477
Cusp suture repair	37 (64)	32 (56)	0.402
CABG	4 (7)	11 (19)	0.057
Mitral valve procedure	2 (3)	8 (14)	0.053
Aortic arch surgery	15 (26)	22 (39)	0.144
CPB time (min)	193 (129–412)	162 (91–262)	<0.001
X-clamp time (min)	147 (105–203)	113 (69–194)	<0.001

	PEARS (n=159)	VSRR (n=142)
PEARS completed	156 (98.1) 136 (85.5) 18 (11.3) 1 (0.6) 1 (0.6)	
Operative technique		Reimplantation (David) 81 (57) Remodeling + external annuloplasty 53 (37.4) Remodeling (Yacoub) 8 (5.6)
Aortic leaflet procedures		
Tricuspid aortic valve	2 (1.3)	139 (97.9)
No repair	1 (0.6)	92 (64.8)
1 cusp repaired		28 (19.7)
2 cusps repaired		11 (7.8)
3 cusps repaired		8 (5.6)
Bicuspid aortic valve		3 (2.1)
No repair		1 (0.7)
1 cusp repaired		2 (1.4)
Undergoing concomitant procedure		26 (18.3)
Total concomitant procedures		29 (20.4)
Mitral valve repair		16 (11.3)
PFO closure		5 (3.5)
CABG		4 (2.8)
Ablation		2 (1.4)
Extra-anatomic celiac trunk bypass		1 (0.7)
Tricuspid valve annuloplasty		1 (0.7)
Aortic cross-clamp time		138 ± 33

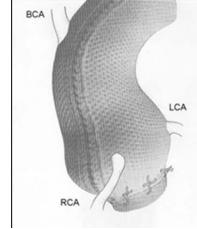
Florida sleeve and PEARS

Where is the role, what is the difference: Summary



Florida Sleeve

- Alternative to VSRR procedure
- Root Aneurysm in comparable population VSRR
- Type 1 AR (2.6/4 (n 45))
 - Reduction annuloplasty
 - On pump, Xclamp
- On pump, Xclamp
- Outcome:

PEARS

- Alternative to VSRR procedure
- Root Aneurysm in patients with tissue disorders
- Type 1 AR $\frac{1}{4}$ or more in 25% (n 200)
 - 100%, 95%, 90% fit
- 80% Off pump
- Outcome:


The PEARS Project



The PEARS Project



BREAK



Fonds
Moulaert-Laloux



VASCERN

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

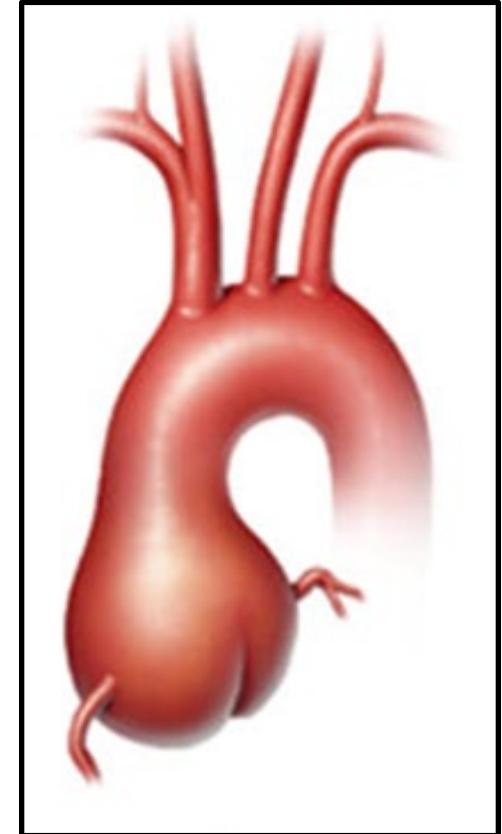
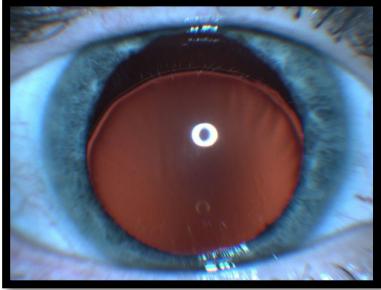


GEMS project

Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study

Marfan et Innovations – 26 novembre 2022 – ABSM

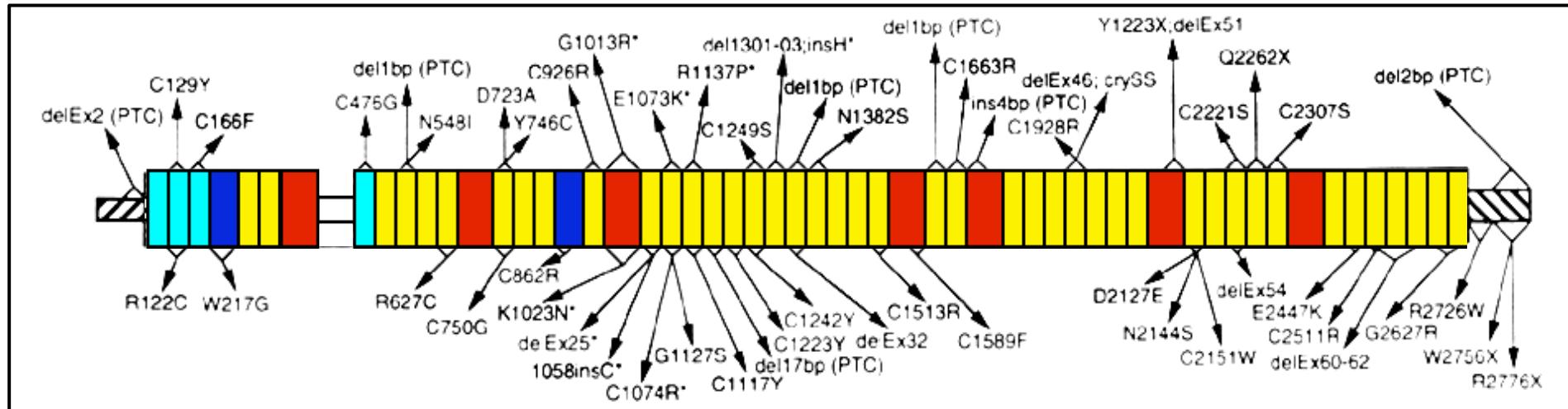
Marfan syndrome



The current genomic challenges for Marfan disease...

1. *FBN1* gene mutations explain > 95% of all Marfan patients.
2. Genotype guided prediction of phenotype evolves slowly.
3. Current aortic risk models are poor at precisely predicting aortic dissection.
4. Contemporary treatment strategies do not stop aortic growth.

FBN1 – associated phenotypes

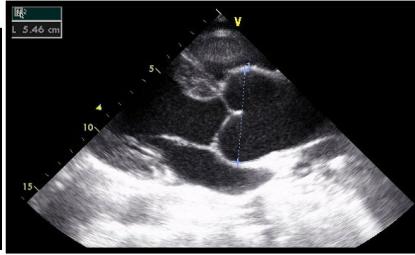
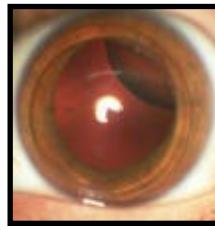
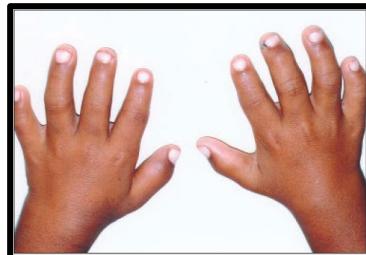


Widespread *FBN1* mutations cause:

- Marfan syndrome
- Ectopia Lentis Syndrome
- Familial marfanoid body habitus
- Familial aortic aneurysm, MASS phenotype, MVP syndrome
- Weill-Marchesani syndrome (microspherophakia, short stature, brachydactyly)

Domain specific *FBN1* mutations cause:

- Stiff skin syndrome (4th LTBP domain – RGD motif)
- Acromicric/geleophysic dysplasia (5th LTBP domain): short stature, joint stiffness



Stiff skin syndrome/acromelic dysplasia

Marfan syndrome

Short stature

Tall stature

No aortic root dilation

Aortic root dilation

No ectopia lentis

Ectopia lentis

Brachydactyly

Arachnodactyly

Stiff joints

Joint hypermobility

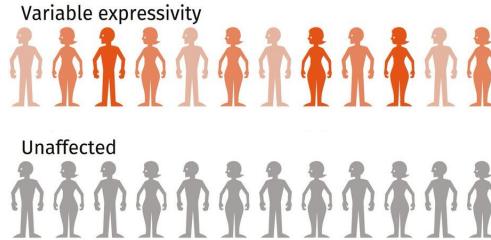
Specific domain *FBN1*
mutations

Thousands of *FBN1*
mutations reported

Clinical observations in Marfan syndrome

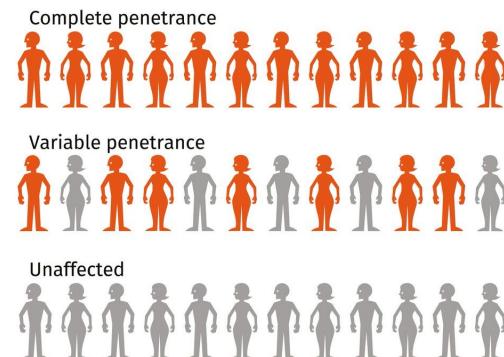
- **Variable expressivity**

Two Marfan patients with different *FBN1* mutation have not the same clinical expression



- **Intrafamilial variability**

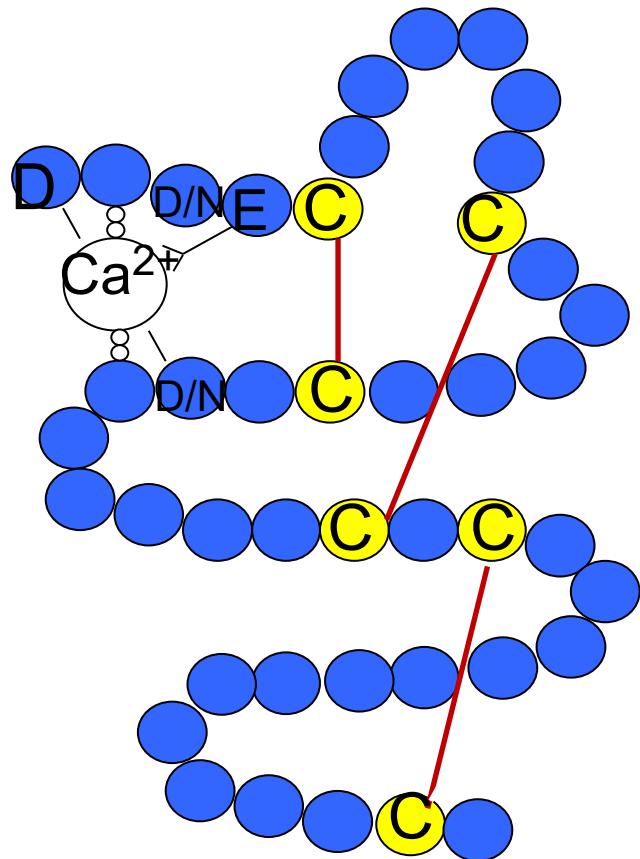
Even within a family (with identical *FBN1* mutation), affected family members differ from each other with regards to severity



What explains the inter- and intrafamilial variability in phenotypical severity ?

1. at the level of the *FBN1* mutation
2. at the level of other genomic variation

Are there specific type of *FBN1* mutations in Marfan syndrome ?



An *FBN1* mutation deleting or creating a cysteine (=C) implies a **threefold** higher risk of developing lens dislocation



Is the type of *FBN1* mutation important ?

Heart, 2017

Aortic and vascular disease

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome

Romy Franken,^{1,2} Gisela Teixido-Tura,¹ Maria Brion,³ Alberto Forteza,⁴ Jose Rodriguez-Palomares,¹ Laura Gutierrez,¹ David Garcia Dorado,¹ Gerard Pals,⁵ Barbara JM Mulder,^{2,6} Artur Evangelista⁷

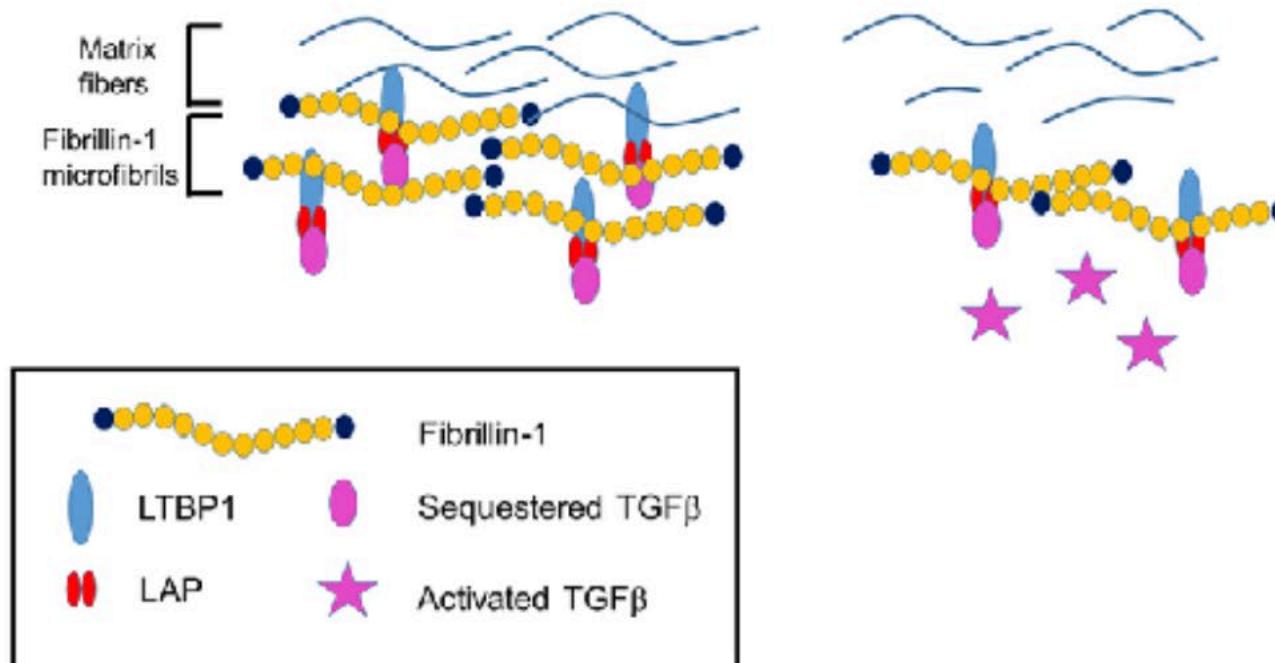
HMG, 2015

The clinical presentation of Marfan syndrome is modulated by expression of wild-type *FBN1* allele

Mélodie Aubart¹, Marie-Sylvie Gross¹, Nadine Hanna^{1,2}, Marie-Thérèse Zabot⁴, Marc Sznajder⁵, Delphine Detaint^{1,3,†}, Laurent Gouya³, Guillaume Jondeau^{1,3}, Catherine Boileau^{1,3} and Chantal Stheneur^{3,*}

FBN1 HI and DN classification

	Normal	Haplo-insufficiency (HI)
DNA	No abnormalities	Most commonly nonsense, frameshift, splice site or deletion
Protein	Normal	Not made or degraded



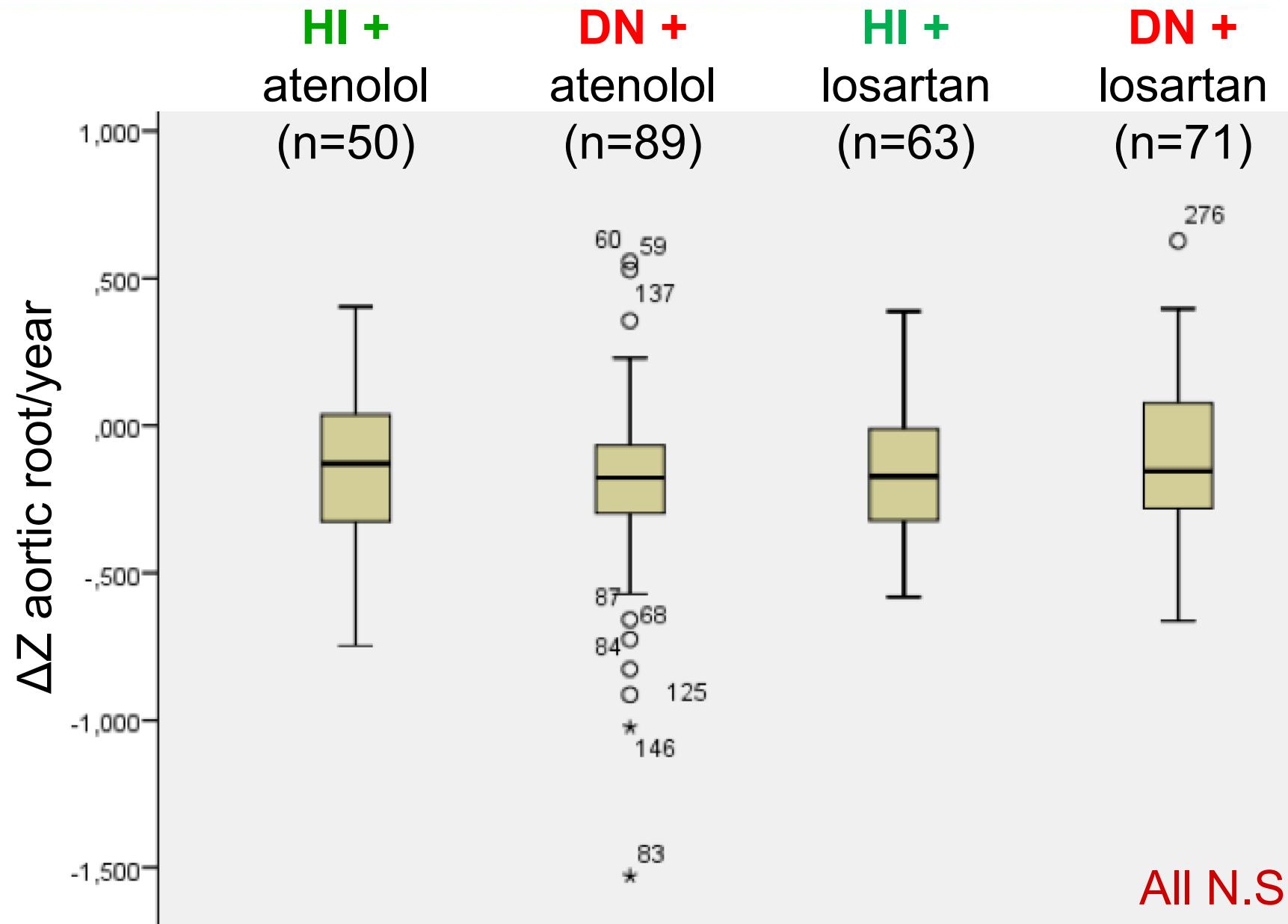
Comparison DN vs HI

DN (n=175)

25%	Pulm. Art. Z-score >2.0	33%
42%	Dural ectasia	26%
37%	Striae	39%
66%	Arachnodactyly	69%
67%	Pes planus	78%
64%	Pectus	74%
30%	Scoliosis	28%
80%	Joint hypermobility	89%

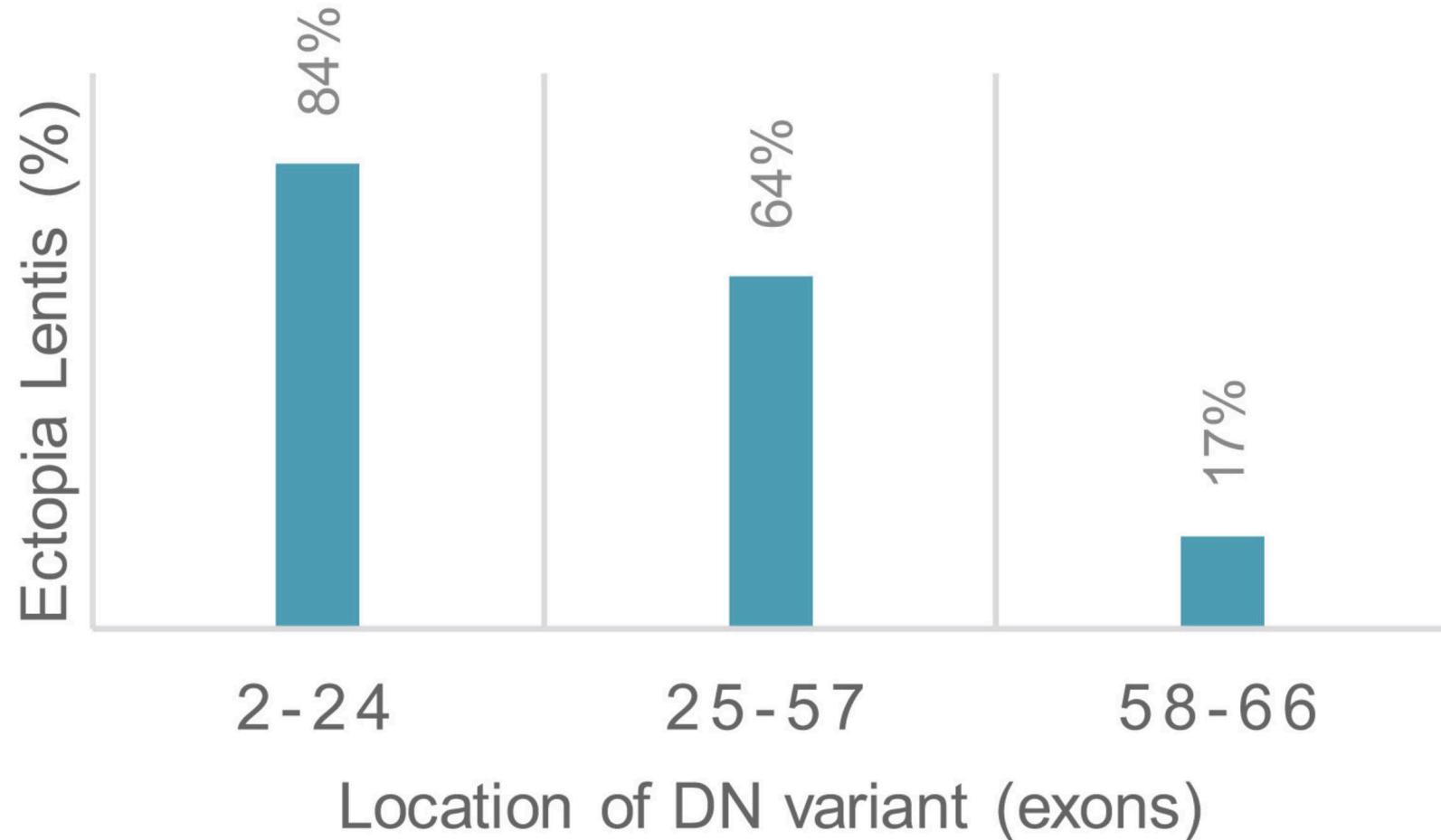
HI (n=125)

Effect of genotype on treatment outcome



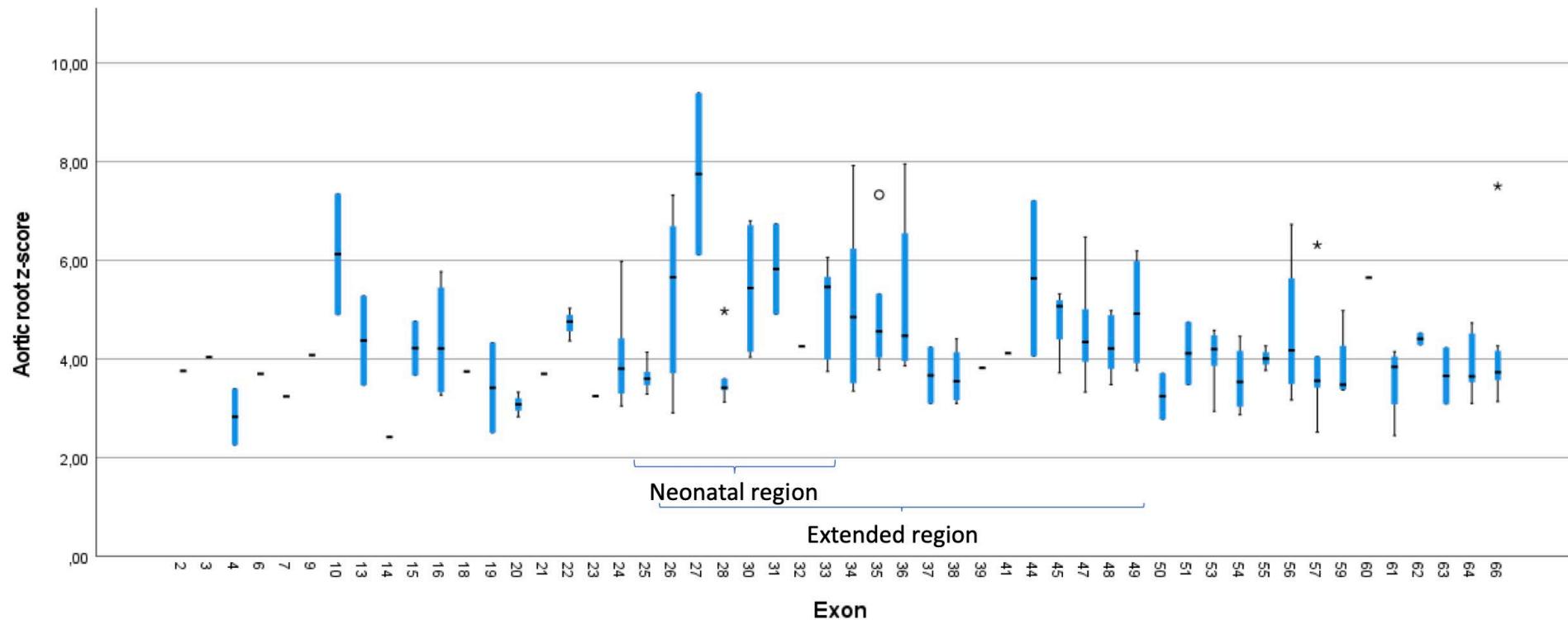
Is the location of *FBN1* mutation important ?

Frequency of EL by DN variant location



Is the location of *FBN1* mutation important ?

Aortic Z-scores of DN patients according to variant location

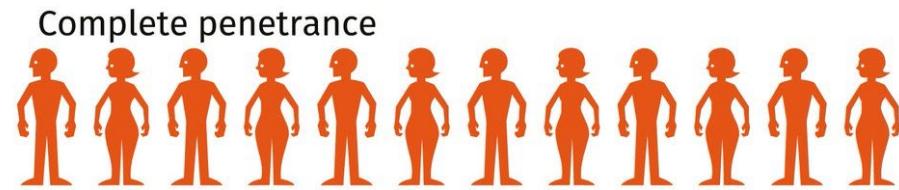


Current conclusion for *FBN1*

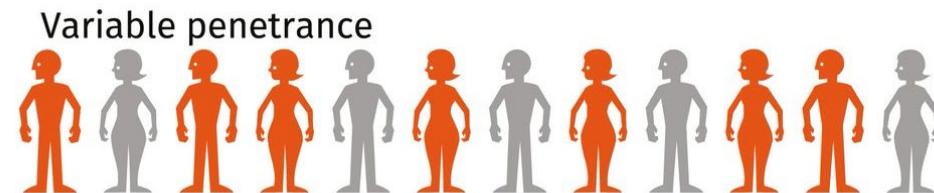
The type and location of the *FBN1* mutation has poor predictive value for the clinical outcome of the phenotype, especially for the cardiovascular severity

Affected versus unaffected mutation carriers

Complete penetrance: all mutation carriers have aortic root dilatation



Incomplete penetrance: some mutation carriers do NOT have aortic root dilatation



Most opposing:
young affected mutation carriers (AMC) versus old unaffected mutation carriers (UMC)

Two burning questions in Marfan syndrome:

1. What explains the **phenotypical variability**: i.e. why does one Marfan patient develop a severe cardiovascular phenotype and another does not, even if they have the identical genetic *FBN1* cause (e.g. within the same family) -> genomic modifiers!
2. If we understand mother nature's own modifying capabilities, how can we mimic them for **therapy development**

Intra- and interfamilial variable severity of Marfan aortopathy

Identical *FBN1*-gene mutation



Variable aortopathy expressivity



Normal



Severe



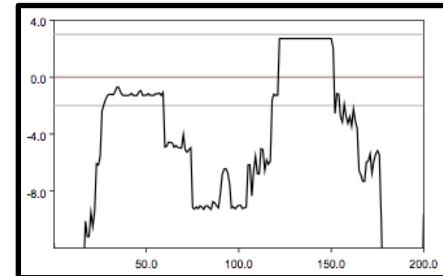
Genetic modifiers ?

Strategy 1 – Traditional Linkage analysis

Step 1. Identify large MFS families with discrete cardiovascular severity: ie aortic dilatation at young age versus no aortic dilatation at old age



Step 2. Perform classic linkage analysis with cardiovascular severity as phenotype on all individuals with *FBN1* mutation



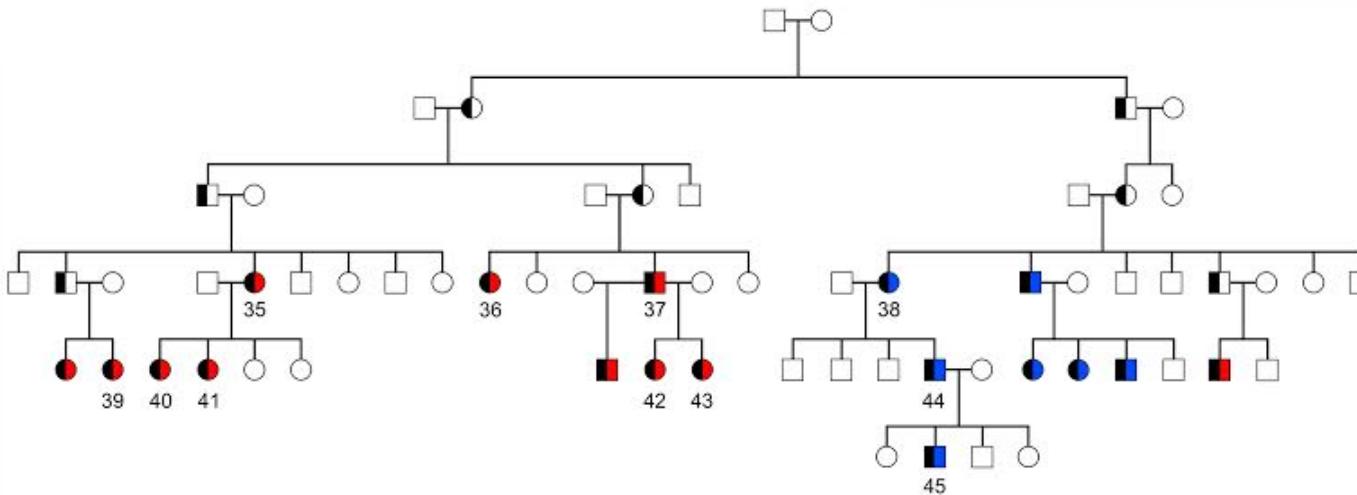
Step 3. Identify modifier under linkage peak



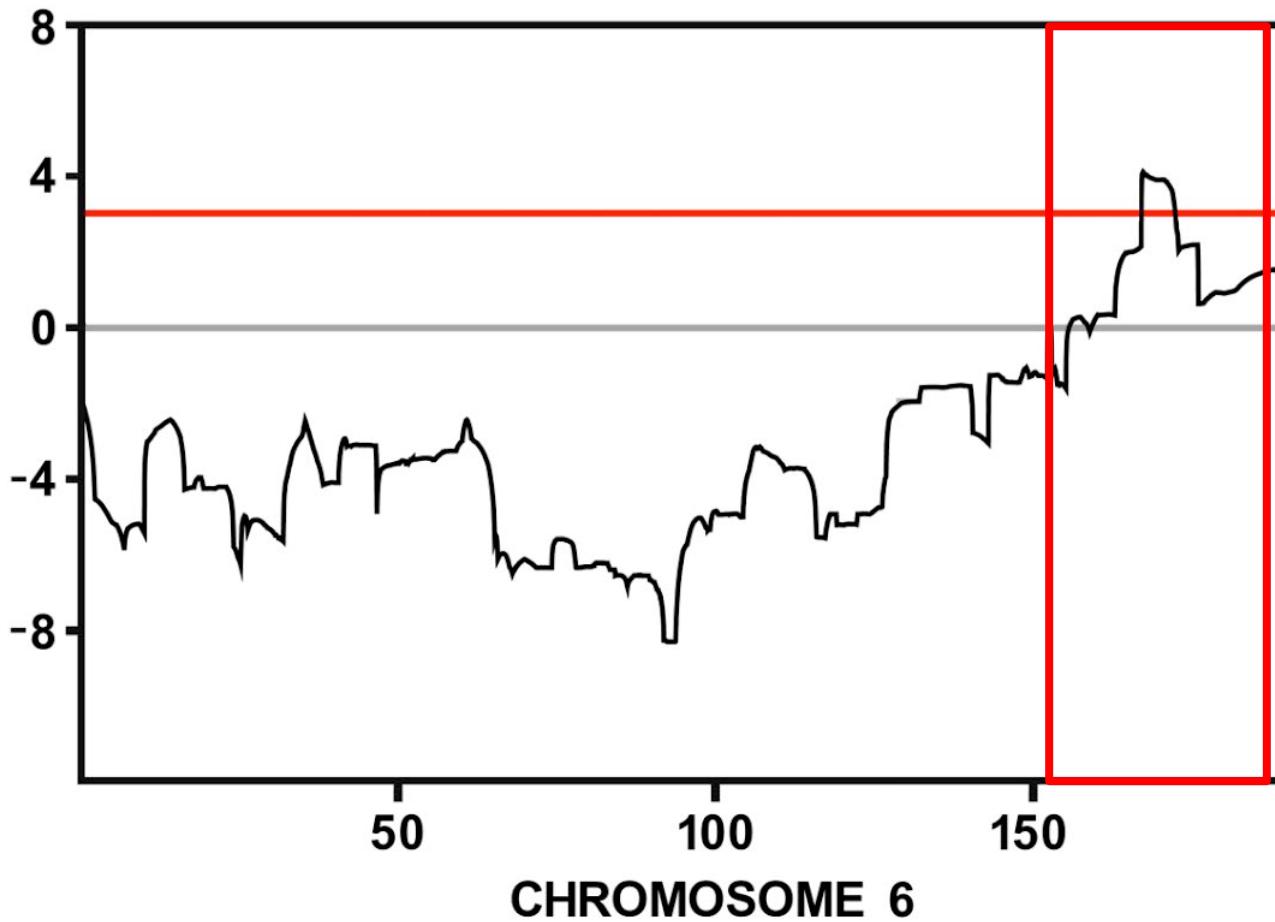
Marfan syndrome presents with
variable clinical presentation

- MFS mild or no aortic disease
- MFS with severe aortic disease
- MFS with indeterminate data
- No MFS

Based on aortic Z-score,
events and age



Parametric linkage



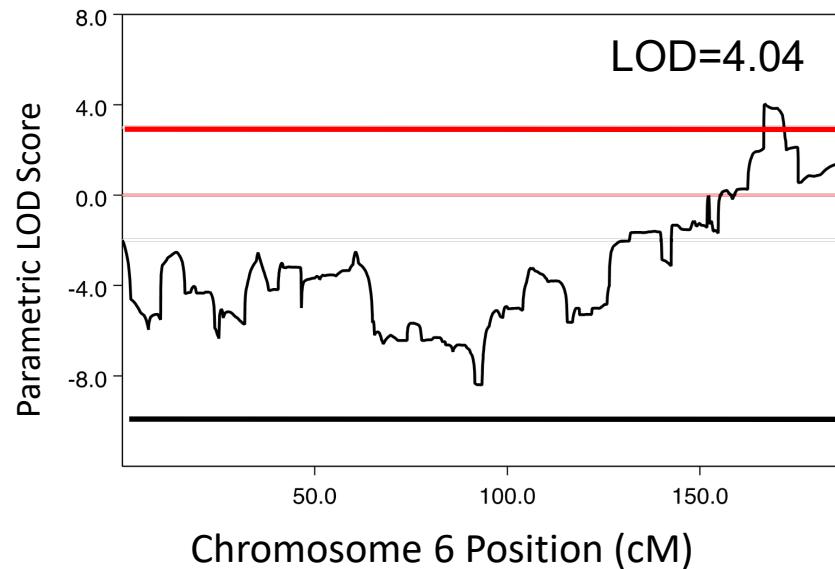
Single locus on chr 6 with
LOD-score = 4

No common haplotype
across families but all 20
individuals classified as
having mild disease sharing a
3.9Mb familial haplotype
between markers rs676017
and rs6455736.

Association between the presence of the protective haplotype and disease status (mild aortic disease 20/20 vs severe aortic disease 1/18): $p < 0.0001$

Identification of protective modifier

Five exceptional MFS families with defined *FBN1* mutation showing marked phenotypic variation



Protective modifier mapped on chr. 6:
MAP3K4

In collaboration with H Dietz
Nature Genetics, under review

Strategy 2 – Applying next generation sequencing

“ Progress in science depends on new techniques, new discoveries, and new ideas, probably in that order ”

Sidney Brenner, 2002 Noble Prize Winner

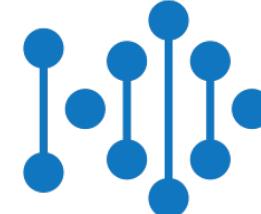


Overall F101G future goal

Apply current genomic technology into precision medicine in order to answer questions on rare diseases that were previously difficult to answer and that require an international collaborative effort



Fondation 10¹ Génomes



Genomics
for Rare Diseases



Development of novel scientific strategy



1. What is the best approach to identify these genomic modifiers?
2. Is the approach feasible?
3. What is needed to carry out the ideal approach?

1. Selection of the best approach

First choice strategy: Identify MFS individuals with specific *FBN1* variants that are common enough to collect sufficient patients AND present a wide range of cardiovascular phenotypical severity

-> **Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study**

GEMS

As a proof of concept for 101 genomes project

2. Preliminary data supporting feasibility

Selection of the 7 most recurrent (familial) *FBN1* variants

	<i>FBN1</i> mutation	UMD-<i>FBN1</i> (n=3077)	Published (n=4343)
#1	c.IVS2+1G>A (c.247+1G>A) – exon 2-3	21	31
#2	p.Gly214Ser; c.640G>A – exon 6	16	17
#3	p.Ala882Val; c.2645C>T – exon 21	15	18
#4	c.IVS46+5G>A (c.5788+5G>A) – exon 46-47	29	34
#5	p.Met2347ValfsX19; c.7039_7040del AT – exon 57	16	18
#6	p.Asp2485Val; c.7454A>T – exon 59	16	18
#7	p.Ile2585Thr; c.7754T>C – exon 62	30	35

Mutation present in 1% of all MFS patients

2. Preliminary data supporting feasibility

Most common missense variant:
FBN1 p.Ile2585Thr

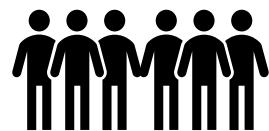
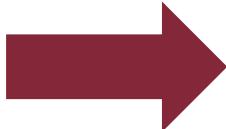
Cohort: > 200 mutation carriers assembled

GnomAD: asymptomatic cases

Clinical phenotyping: extreme variability demonstrated

UMC: unaffected mutation carrier

AMC: affected mutation carrier



Normal



Severe



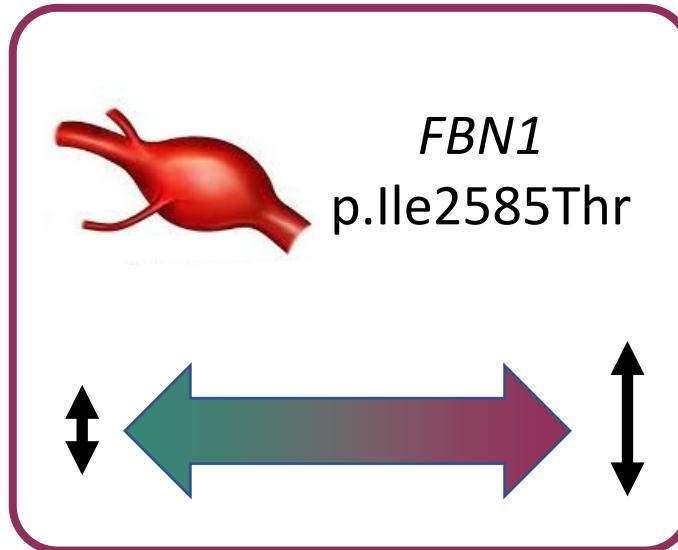
3. Methodology

Stratification of MFS patients according to the severity of aortic aneurysmal disease (based on Z-score, timing of surgery and expert curation)

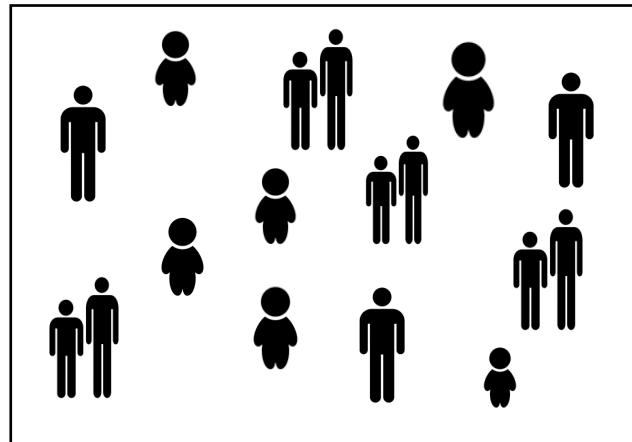


Selection of the 5% and 25% cardiovascular extreme ends for in-depth transcriptomic and genomic investigation

3. Methodology: identification of modifier genes



Extremes ~ Z-score & age



P0-P25 & P75-P100

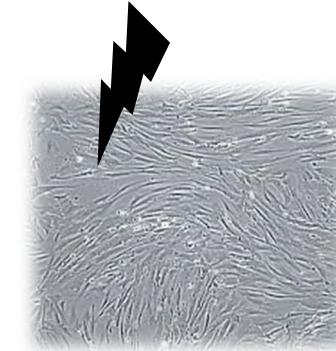
iPSC-VSMC

P0-P5 (UMC) & P95-P100 (AMC)

WGS (n=100)



CRISPR-Cas9



RNA-seq (n=20)





Two possible ways to collaborate

- Physician driven inclusion
- Patient recruitment via website
- Both options have been approved by ethics committee of Antwerp and Ghent, in progress in the Netherlands, France, UK.

Physician driven inclusion

- Physician seeks local IRB approval
- Physician contacts patient about study
- Patient gives consent
- Patient will get blood drawing for WGS and iPSC creation simultaneously
- Patient gives permission to physician to share clinical data

Patient recruitment via website

- Physician makes patient aware about study
- Patient gives consent via website
- Patient receives and returns saliva kit for WGS
- Patient gives permission to physician to share clinical data
- Patient will be recontacted in case of blood drawing for iPSC creation

<https://www.101gems.be/>

Fondation 101 Génomes

Accueil FAQ Vidéo Blog Connexion fr ▾

REJOINDRE GEMS

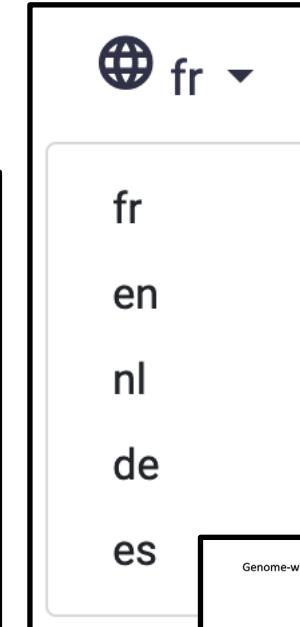
Étude de l'épitasis à l'échelle du génome pour comprendre la sévérité cardiovasculaire dans le cadre du syndrome de Marfan

Pourquoi y a-t-il des pathologies cardiovasculaires différentes même en cas de mutation génétique identique ?

Conception de l'étude et bénéfice pour le patient

Qui peut s'inscrire ?

Schermafbeelding



Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS) 1

Fiche d'information et document de consentement éclairé à destination des patients

Titre de l'étude : « Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS) » : Etude des interactions entre les gènes dans l'entièreté du génome en vue de mieux comprendre la gravité des atteintes cardiovasculaires dans le syndrome de Marfan (GEMS) et ce, en vue d'ouvrir la voie à des protocoles de traitement individualisés.

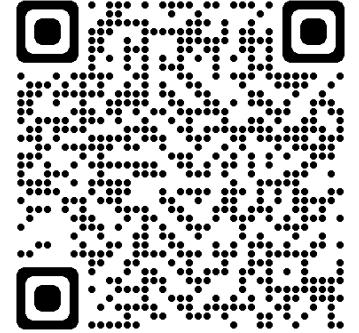
Initiateur de l'étude : Centre de génétique médicale, Hôpital universitaire d'Anvers, Prins Boudewijnlaan 43/6, 2650 Anvers-Edegem Belgique

Comité d'éthique : Comité d'éthique de l'Université d'Anvers

Médecin-chercheur: Professeur Bart Loeys, Centre de génétique médicale, Hôpital universitaire d'Anvers, Prins Boudewijnlaan 43/6, 2650 Anvers-Edegem Belgique. Tel: +32-3-275.97.74

Personne à contacter pour toute demande d'information: Professeur Bart Loeys, Centre de génétique médicale, Hôpital universitaire d'Anvers, Prins Boudewijnlaan 43/6, 2650 Anvers-Edegem Belgique. Tel: +32-3-275.97.74

Contact en cas d'urgence: Service d'urgence de l'hôpital universitaire d'Anvers, I +32-3-821.38.06



Interested to participate?

- We are especially looking for young affected females and older unaffected males
- Log on to the website or contact us and we can set up a teams meeting to discuss practical arrangements
- Email: bart.loeys@uantwerpen.be

The Antwerp research team

erc

fwo



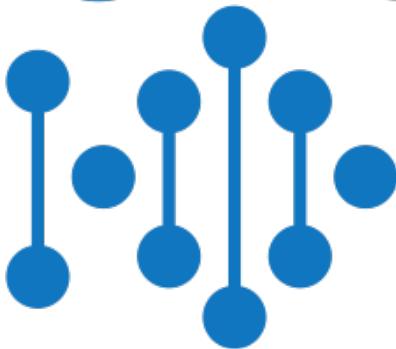
Loeys-Dietz
Syndrome Foundation

THE MARFAN FOUNDATION

Fondation 10¹ Génomes
Genomics
for Rare Diseases



Fondation 10¹ Génomes



Genomics
for Rare Diseases

101 Génomes Marfan

ABSM – 7, Place des Palais 1000 Bruxelles

26 novembre 2022



Application de
gestion des
consentements



Associations
de patients

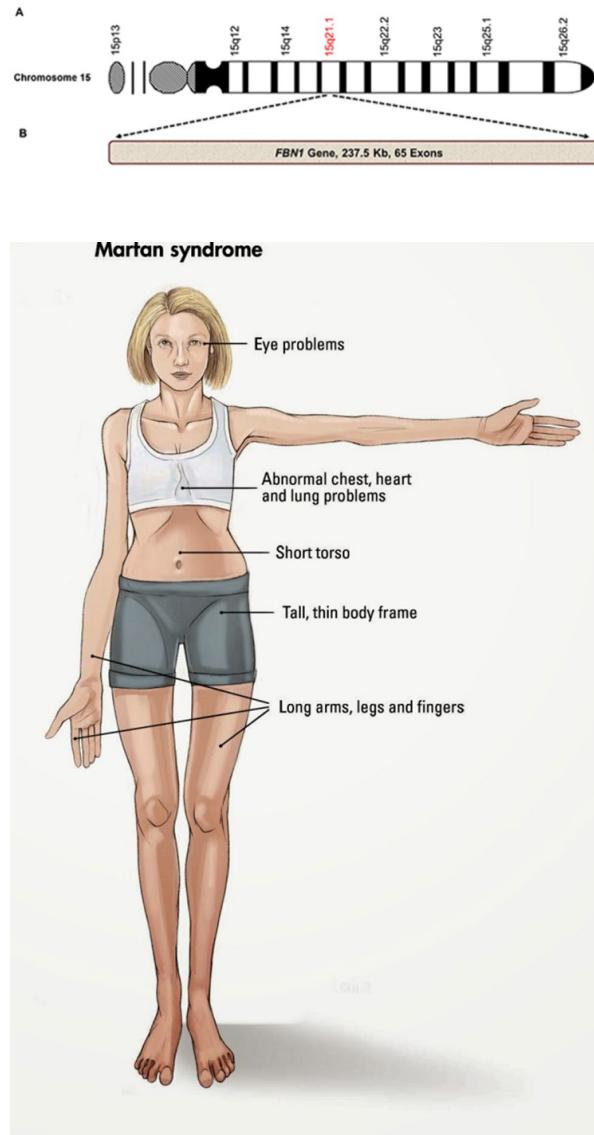


Bio-Biobanque
(Informatique)



Fondation 101
Genomes

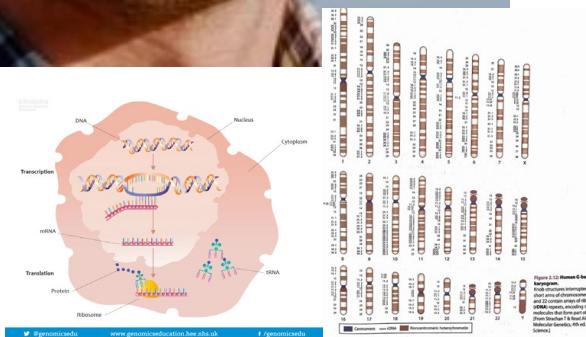




Exons 24 à 32

« 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 ».

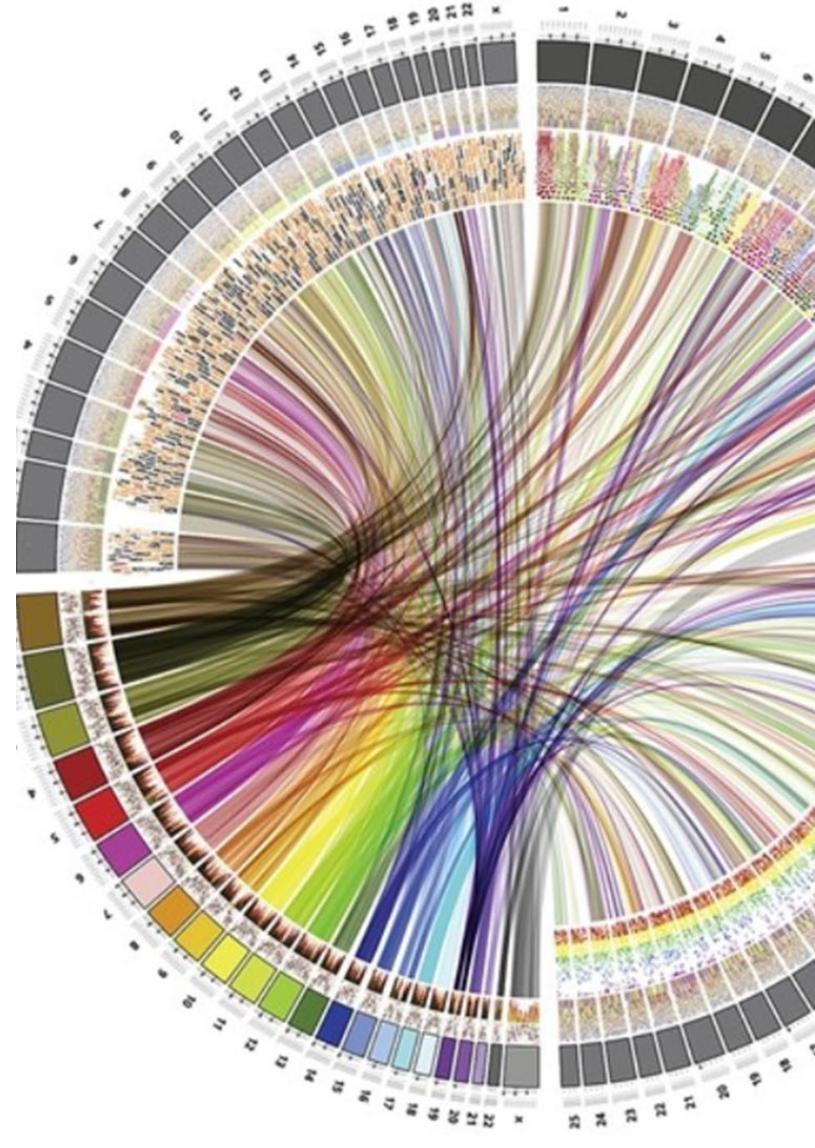
PENG Q. et al., « *A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome : a case report and review of the mutation spectrum* », BMC Pediatrics, 30 avril 2016, 16:60, DOI [10.1186/s12887-016-0598-6](https://doi.org/10.1186/s12887-016-0598-6)



Séquençage «traditionnel» gène individuel
(ou panel de quelques gènes)
1 gène (ou x gènes)

Séquençage de l'ensemble de l'exome
Whole Exome Sequencing (WES)
3% du génome ARN

Séquençage de l'ensemble du génome
Whole Genome Sequencing (WGS)
tous les 20.000 gènes ADN



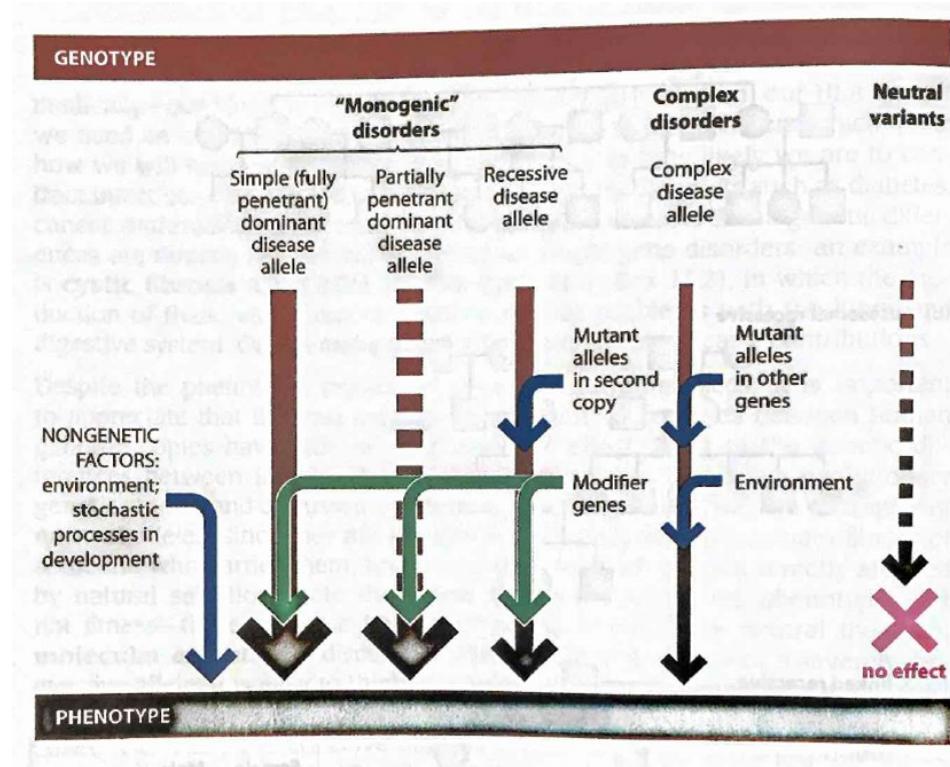
Quête des gènes protecteurs

nature
biotechnology

ARTICLES

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

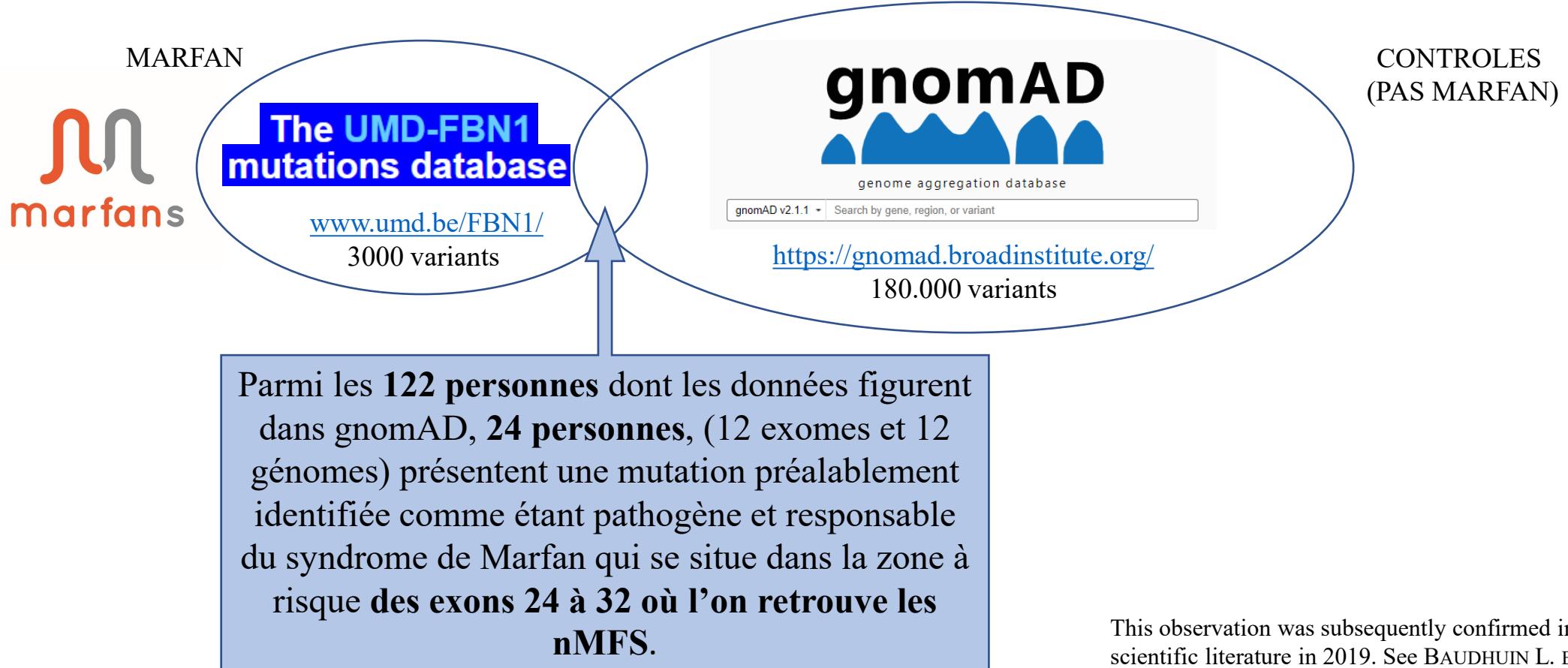
Rong Chen^{1,2,12}, Lisong Shi^{1,2,12}, Jörg Hakenberg^{1,2}, Brian Naughton^{3,11}, Pamela Sklar^{1,2,4}, Jianguo Zhang⁵, Hanlin Zhou⁵, Lifeng Tian⁶, Om Prakash⁷, Mathieu Lemire⁸, Patrick Sleiman⁶, Wei-yi Cheng^{1,2}, Wanting Chen⁵, Hardik Shah^{1,2}, Yulan Shen⁵, Menachem Fromer^{1,2,4}, Larsson Omberg⁹, 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}



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



Quid pour FBN1?



This observation was subsequently confirmed in the scientific literature in 2019. See BAUDHUIN L. ET AL., « *Variability in gene-based knowledge impacts variant classification: an analysis of FBN1 missense variants in ClinVar* », *EJHG*, 21 May 2019, <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0440-3>.

La stratégie couronnée de succès de la nature

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>

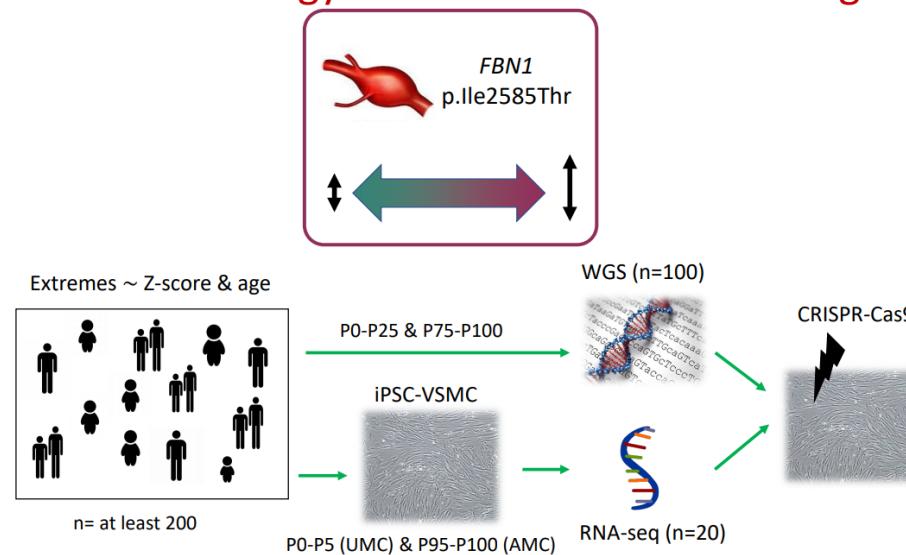


GEMS

Cohorte de **plus de 260** porteurs des deux mutations sélectionnées

21 Centres de références suivent les patients éligibles pour la cohorte d'investigation.

3. Methodology: identification of modifier genes

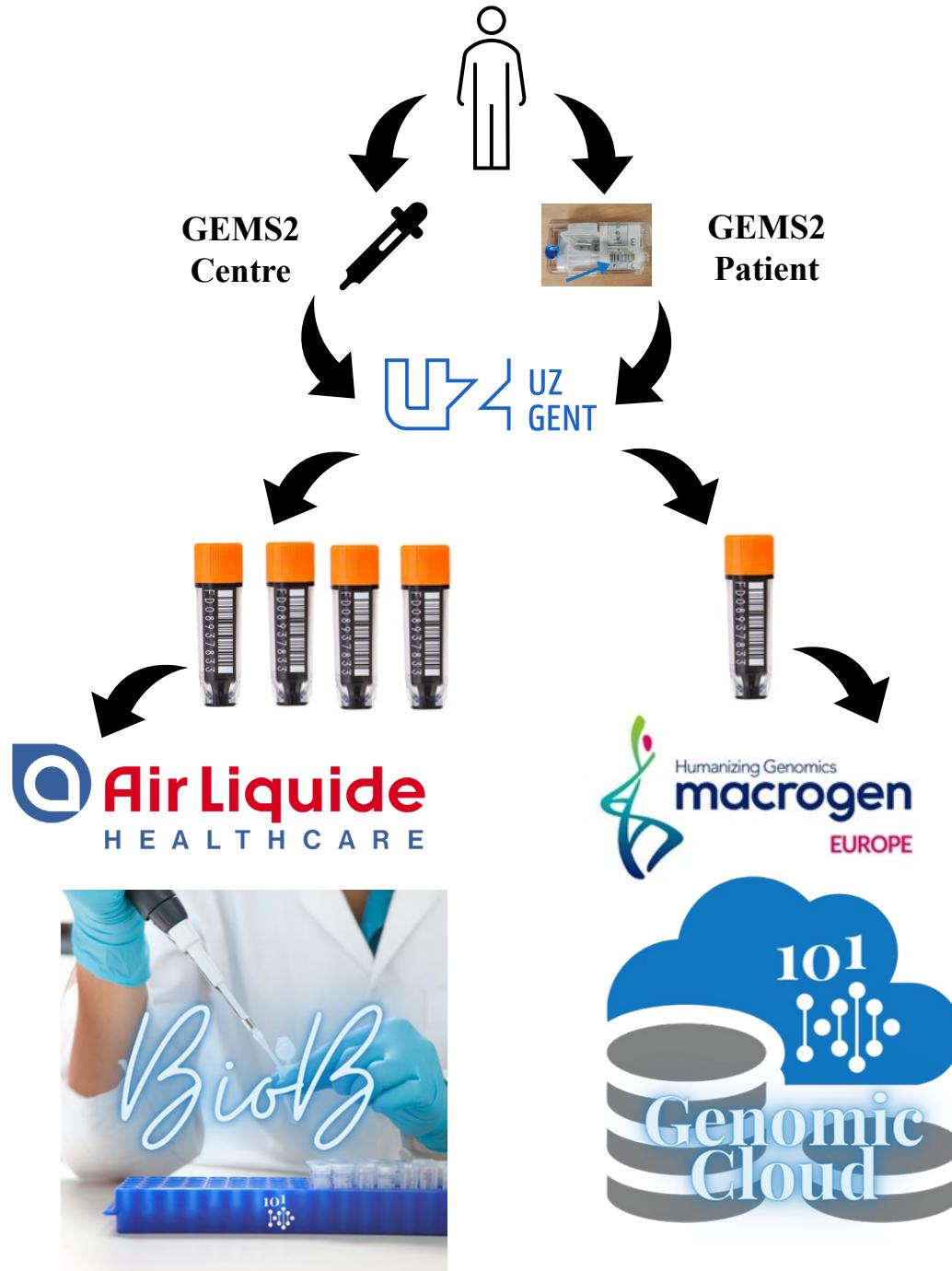


	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	TOTAL
FBN1 mutation																						
#3 p.Ala882Val; c.2645C>T – exon 21	0	4	1	0	53	6	0	0	1	3	3		1	3							4	79
#7 p.Ile2585Thr; c.7754T>C – exon 62	8	13	20	2	93	12	10	0	2	1		3	2		3	1	4	6	3	7	183	
Number of patients	8	17	21	2	146	18	10	0	3	4	3	3	3	3	3	1	4	6	7	262		
	3%	6%	8%	1%	56%	7%	4%	0%	1%	2%	1%	1%	1%	1%	1%	0%	2%	2%	3%	100%		

Distance from UZA (km)	0	60	138	180	348	378	722	777	564	654	693	947	984	1161	1376	1519	2166	5655	6145
------------------------	---	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------

Comment concrétiser cette quête de gènes protecteurs ?

En créant une biobanque et une bio-biobanque!



Les échantillons sont collectés au laboratoire de Gand.

Là, l'ADN est extrait et distribué pour chaque patient dans 5 tubes de stockage d'ADN (bouchons à vis).

Un tube de stockage d'ADN est envoyé à *MacroGen* pour le séquençage et

Quatre tubes de stockage d'ADN sont stockés dans la BioBank.

Biobanque



Air Liquide
HEALTHCARE

Cliniques universitaires de Bruxelles
Route de Lennik 808
B-1070 Bruxelles
T +32 2 555 31 11
M contact@erasme.ulb.ac.be
S www.erasme.ulb.ac.be

Hôpital Erasme 
ULB

Dr VERBOOGEN Michel
Médecin, Neuropsychiatre,
Président du Conseil d'administration
de Fondation 101 Génomes
Rue Camille 31
7500 Tournai

Bruxelles, le 05/04/2022

Comité d'Ethique
hôpitalo-facultaire
Erasme - ULB
(021 / 406)

Secrétaire
T 02 555 32 07
02 555 37 11
F 02 555 32 09
M comite.ethique@erasme.ulb.ac.be
www.erasme.ulb.ac.be/ethique

Cher VERBOOGEN Michel,

Dans le cadre de sa mission légale définie à l'article 7, §1^{er}, alinéa 5, de la loi du 10 décembre 2000 relative à l'obligation et la réalisation de mesures pour assurer la sécurité destinée à des applications médicales humaines ou à des fins de recherche scientifique, le Comité d'éthique hôpitalo-facultaire Erasme-ULB a pris connaissance du dossier de soumission de la biobanque de MCH « Biobanque de matériel corporel humain de la Fondation 101 Génomes » (Ref. B220001).

- Le dossier évalué comprend les pièces suivantes :
- Cover Letter, dated March 13, 2022
 - Demande d'avis du Comité d'éthique, dated March 13, 2022
 - Annexe : Ilen : 20220313 F101G Biobanque

Le Comité octroie, en date du 05/04/2022, un avis favorable par rapport aux activités et objectifs, tels que décrits dans le dossier de soumission.

Nous vous prions d'agréer, Cher VERBOOGEN Michel, l'expression de nos meilleurs sentiments.



Pr J.M. BOEYNAEMS
Président

afmps 
agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Cellule Matériel Corporel Humain

Philippe De Buck
Tél. : +32 2 528 40 00
e-mail : biobanks@fagg-afmps.be

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Avenue Galilée 5/3
1210 Bruxelles
www.afmps.be

FIOIG Biobanque
Avenue de Sumatra 6
1180 Uccle
Belgique

Votre lettre du	Vos références	Nos références	Annexe(s)	Date
		0000	0	

Objet: Notification établissement biobanque

Madame, monsieur,

J'accuse bonne réception de votre notification concernant votre biobanque conformément à l'art. 3 de l'arrêté royal du 9 janvier 2018 relatif aux biobanques. Nous avons reçu la notification en date du 31-05-22 et nous vous confirmons que le dossier est complet et recevable.

En date du 09-06-2022 le numéro de notification BB220008 est accordé à la biobanque sise à FIOIG Biobanque Avenue de Sumatra 6 1180 Belgique

L'exploitant de la biobanque est : Fondation 101 Génomes
le gestionnaire du matériel corporel humain au sein de la biobanque est : Verboogen, Michel

Ce numéro de notification vous est accordé sans préjudice de toutes consultations ou vérifications ultérieures relatives à la conformité aux dispositions de l'Arrêté Royal 9 janvier 2018 relatif aux biobanques.

Toute modification aux renseignements fournis la pour la présente notification ou toute cessation temporaire ou définitive envisagée des activités de la biobanque doit, conformément l'art. 4 l'arrêté Royal du 9 janvier 2018, immédiatement être signalée à l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. Ces informations peuvent être communiquées soit par lettre soit par courriel adressée à l'adresse biobanks@fagg-afmps.be, toujours en mentionnant le numéro de notification.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées,

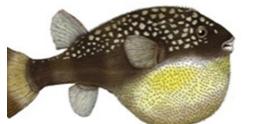
Digitally signed by
Philippe De Buck
(Signature)
Date: 2022.06.10
17:41:24 +02'00'

Philippe De Buck,
Chef de division autorisation.

Bio-biobanque



Genomics
in the Cloud
Using Docker, GATK, and WDL in Terra

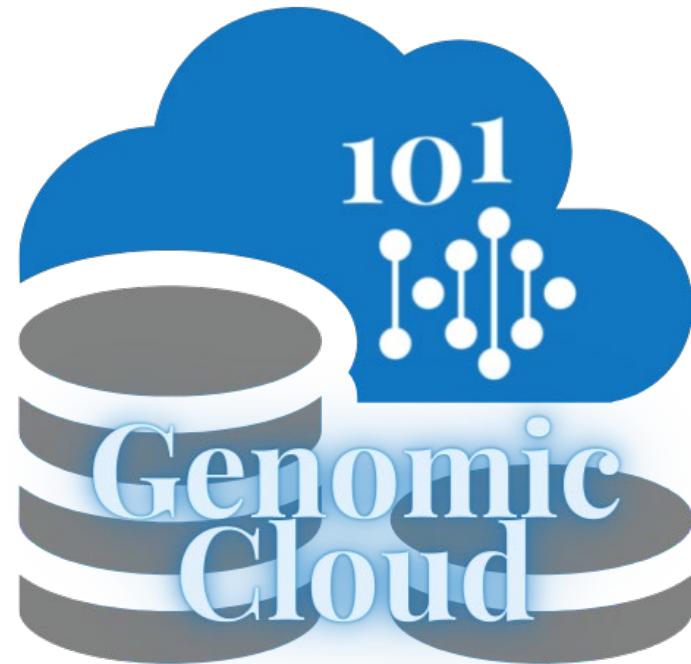


Geraldine A. Van der Auwera
& Brian D. O'Connor



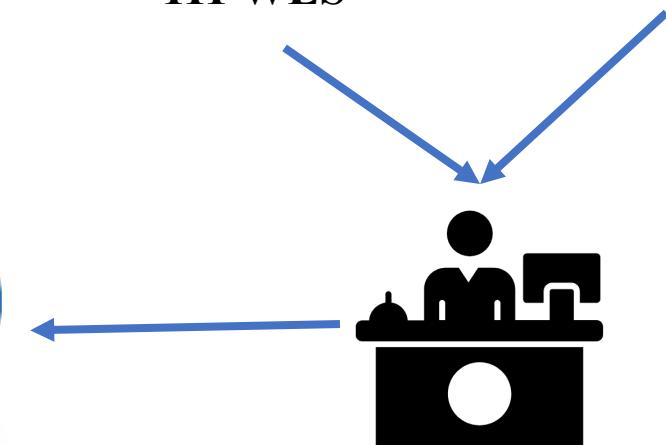
Premier SFTP transfer entre
Macrogen et Azure!

47 WGS



111 WES

300 panels



Reception Desk ...

Reception Desk is the Team linked to the SharePoint entry for data reception.

LUDIVINE EN CUISINE PRÉPARANT UN CLOUD GÉNOMIQUE



10¹ GEMS



Application Web pour la collecte du consentement,
de sa gestion et la collection de données phénotypiques



REJOINDRE GEMS

Étude de l'épitasis à l'échelle du génome pour comprendre la sévérité cardiovasculaire
dans le cadre du syndrome de Marfan

Pourquoi y a-t-il des pathologies
cardiovasculaires différents même
en cas de mutation génétique
identique ?

Conception de l'étude et bénéfice
pour le patient

Qui peut s'inscrire ?

Médecin de Référence

Comment puis-je m'inscrire ?

Qu'adviendra-t-il de mes données ?

Qui sommes-nous

Fondation 101 Gé

Autres partenai

REJOINDRE GE



Consentement

Choix de la langue

Pour commencer, nous vous demandons de confirmer la langue dans laquelle vous souhaitez poursuivre (si la langue dans laquelle vous souhaitez poursuivre n'est pas celle sélectionnée par votre navigateur, c'est le moment de la changer).

 Français Anglais Néerlandais Allemand Espagnol

← Retour

Suivant →

A titre personnel ou en tant que représentant légal

Nous vous demandons ensuite de préciser si vous remplissez ce formulaire à titre personnel ou en tant que représentant légal d'une autre personne physique.

Je complète ce formulaire à titre personnel

Je complète ce formulaire en tant que représentant légal d'un adulte en incapacité légale

Je complète ce formulaire en tant que représentant légal d'un enfant de plus de 12 ans

Je complète ce formulaire en tant que représentant légal d'un enfant de moins de 12 ans

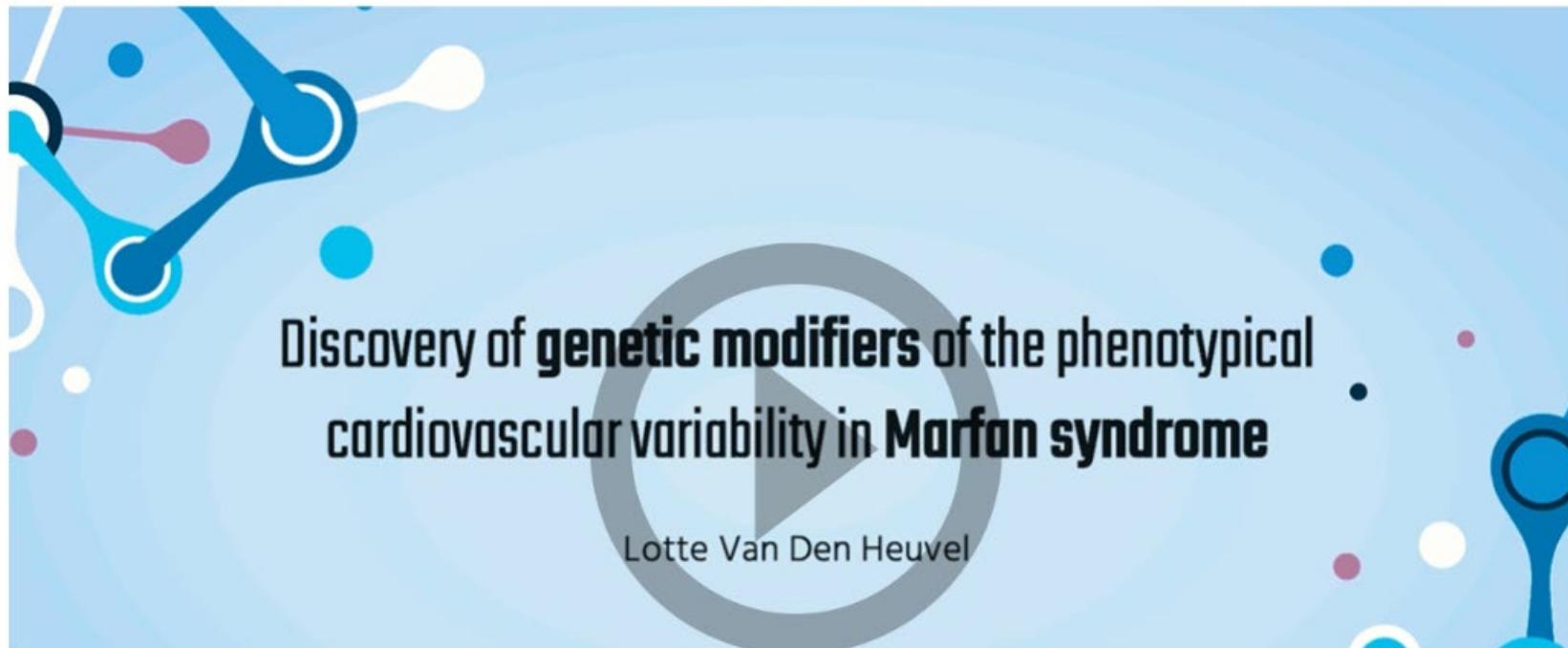
← Retour

Suivant →

Vidéo et documentation

Avant de rejoindre l'étude "**Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS)**" qui étudie les interactions entre les gènes de l'ensemble du génome afin de mieux comprendre la gravité des atteintes cardiovasculaires dans le syndrome de Marfan, nous vous invitons:

1. à visionner la **vidéo** qui décrit l'étude GEMS;
2. à prendre connaissance de la **fiche d'information du patient et du consentement éclairé** de l'étude GEMS;
3. à consulter la politique de **vie privée** de la Fondation 101 Génomes **accessible via le lien suivant**.



30% du formulaire rempli



Vérification

Afin de vérifier que **votre consentement est informé et véritable**, vous devez à présent **répondre correctement aux cinq questions suivantes** pour vous permettre de continuer la procédure.

Si vous ne répondez pas correctement, vous serez invité à recommencer jusqu'à ce que vous répondiez correctement aux cinq questions proposées.

Pour information, les questions sont générées aléatoirement et **le nombre d'essai est illimité**.

PS: Toutes les réponses aux questions se trouvent sur **les pages d'accueil et d'avertissement**.

← Retour

Suivant →

Félicitations!

Session d'information juridique et/ou génétique en ligne

Félicitations ! En passant l'étape de vérification, vous avez démontré que vous avez une compréhension suffisante de l'étude GEMS pour y participer.

Si vous avez encore des questions scientifiques ou juridiques, vous pouvez, si vous le souhaitez, prendre un rendez-vous pour une session en ligne de 15 minutes d'information juridique et/ou d'information à la génétique pour répondre à vos éventuelles dernières questions en cliquant sur le lien ci-dessous:

[Prendre un rendez-vous](#)



Fondation 101 Génomes

SÉLECTIONNER UN SERVICE

Session d'information juridique

Session d'information génétique

Le consentement de GEMS

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ : Étude des interactions génétiques à l'échelle du génome pour mieux comprendre la sévérité cardiovasculaire dans le syndrome de Marfan afin d'ouvrir la voie à des protocoles de traitement individualisés.

Je confirme que je suis parfaitement informé(e) sur cette étude et que j'ai reçu une copie de la "fiche d'information du patient et du consentement éclairé".

J'ai lu ces documents, j'ai compris ces informations et j'ai eu suffisamment de temps pour poser des questions. Mon médecin-rechercher m'a expliqué les conditions, la durée, les effets et les risques de l'étude en ce qui me concerne.

J'ai compris que ma participation à cette étude peut être interrompue à tout moment après en avoir informé mon médecin de recherche, sans aucune conséquence sur mes soins médicaux ultérieurs.

J'autorise l'initiateur de cette étude, le Prof. Dr. Bart Loeys et les organisations associées (après pseudonymisation) à avoir accès à mon dossier médical. Mon dossier médical sera traité de manière strictement confidentielle et utilisé dans le cadre de cette étude.

Je donne l'autorisation de rassembler, traiter et utiliser mon dossier médical comme décrit dans la fiche d'information destinée au patient. Je donne également l'autorisation d'utiliser et de traiter ces données dans d'autres pays européens dans le cadre international de cette étude.

Je donne volontairement mon consentement pour participer à cette recherche et à tous les examens associés. Je suis disposé(e) à donner des informations supplémentaires sur mes antécédents médicaux, ma consommation de médicaments et ma coopération à d'autres études.

Signature

Nous vous invitons maintenant à formaliser votre consentement, à signer tous les documents légaux et à nous fournir les informations nécessaires pour participer à l'étude GEMS en utilisant l'interface "DocuSign" qui vous permettra d'être officiellement identifié et d'authentifier votre signature.

Vous serez redirigé vers l'interface "DocuSign" et reviendrez ensuite sur le formulaire.

Information personnelle

Prénom

Romain

Nom de famille

Alderweireldt

Numéro de téléphone au format (+32 4123456789)

+32475859824

Date de naissance

19/03/1976



Genre

Homme



Adresse du domicile

Let's Verify Your Identity



First, you need to agree that we can process some of your personal information to verify your identity.

[How we process your information](#)

I AGREE



Tell Us About Your ID

Issued in

Belgium

ID type



itsme®



Smart card



Passport



Photo ID

Identification card, Driver license, Residence permit

[My ID isn't listed](#)

[How we process your information](#)

Tell Us About Your ID

Issued in

France

ID type



Photo ID

Identification card, Driver license, Residence permit



Passport

or



S'identifier avec
FranceConnect

[What is FranceConnect?](#)



[My ID isn't listed](#)

Please Review & Act on These Documents



101 Genomes Foundation
Fondation 101 Génomes

Fondation 101 Génomes
Institut Pasteur

Powered by DocuSign

Please review the documents below.

CONTINUE

OTHER ACTIONS ▾

Nom de l'étude: « Genome-wide epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS) »
Etude des interactions entre les gènes dans l'ensemble du génome en vue de mieux comprendre la gravité des atteintes cardiovasculaires dans le syndrome de Marfan (GEMS) et ce, en vue d'ouvrir la

Please review the documents below.

FINISH



START

DocuSign Envelope ID: 8892C997-9DB4-4A71-9125-4DEA80F2A4FC

Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS), version 2- 14 Octobre 2021 1

Fiche d'information et document de consentement éclairé à destination des patients

NEXT

DocuSign Envelope ID: 8892C997-9DB4-4A71-9125-4DEA80F2A4FC

Genome-wide Epistasis for cardiovascular severity in Marfan Study (GEMS), version 2- 14 Octobre 2021 6

Romain Alderweireldt

DocuSigned by:

Signature
6892C997-9DB4-4A71-9125-4DEA80F2A4FC...

20 November 2022

Date (jour/mois/année)

Nom du patient
(Majuscules)

Ready to Finish?

You've completed the required fields. Review your work, then select FINISH.

FINISH

Nom (Majuscules)

Signature

Date (jour/mois/année)

Cette partie est réservée à l'équipe de recherche (il n'est pas nécessaire que le médecin chercheur passe par la procédure d'information et de CI, cela peut également être fait par un autre membre de l'équipe de recherche):

Je confirme par la présente que _____ (nom du patient ou de son représentant légal) a été informé de l'étude et qu'il/elle a volontairement donné son autorisation pour participer à cette étude.



Méthode de livraison



Lieu de livraison

Coût de livraison 0,00 €

Sélectionnez la méthode de livraison souhaitée



à domicile

Livraison à domicile ou sur votre lieu de travail?
La livraison bpack@home est faite pour vous.



point d'enlèvement

Livraison via le réseau bpack@bpost: vous faites livrer à l'endroit qui vous convient le mieux parmi plus de 1.250 points relais.



distributeur de colis

Faites livrer vos paquets dans un distributeur de paquets: facilement accessibles, ouverts 24h sur 24, 7 jours sur 7!



Données personnelles

Prénom

* Romain

Nom

* Alderweireldt

Adresse e-mail

* roman.alderweireldt@f101g.org

Numéro de portable

+32475859824

* champs obligatoires

Données de livraison

Entreprise

Rue

 * Avenue de Sumatra

Numéro

 * 6

Boîte

Code postal

 * 1180

Localité

 * Uccle (Bruxelles)

Pays

 * BelgiqueFondation 101 Génomes
fair genomicsFondation 101 Génomes
fair genomics

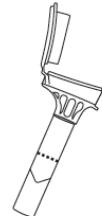
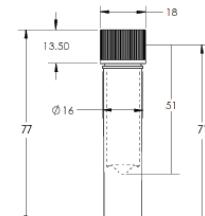
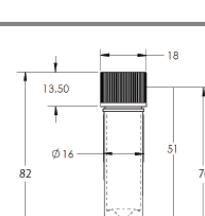
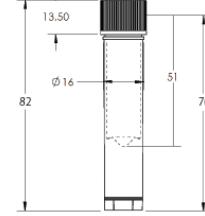
Retour

Suivant

Kit de collecte de salive

DNA genotek

Oragene® 600 series product weight and dimensions

Catalogue numbers	Saliva volume	Pre-collection			Post-collection	
		Clamshell (mm)	Components	Collector	Total sample volume [†]	Tube dimensions (mm)
OG(X)-600	2 mL		 Instructions for use		4 mL	
OG(X)-675	.75 mL via sponge				1.5 mL	
OG(X)-610	1 mL				2 mL	
ON-600	.5 mL					
OG(X)-600.S2P	2 mL				4 mL	
OG(X)-675.S2P	.75 mL via sponge				1.5 mL	
OG(X)-610.S2P	1 mL				2 mL	
ON-600.S2P	.5 mL					

[†] Weight is inclusive of all product configurations within referenced catalogue numbers.

^{††} Total sample volume includes saliva and Oragene stabilization solution. May vary based on volume of saliva collected.

© 2017 DNA Genotek Inc., a subsidiary of OraSure Technologies, Inc. all rights reserved.
Patent (www.dnagenotek.com/legalnotices)

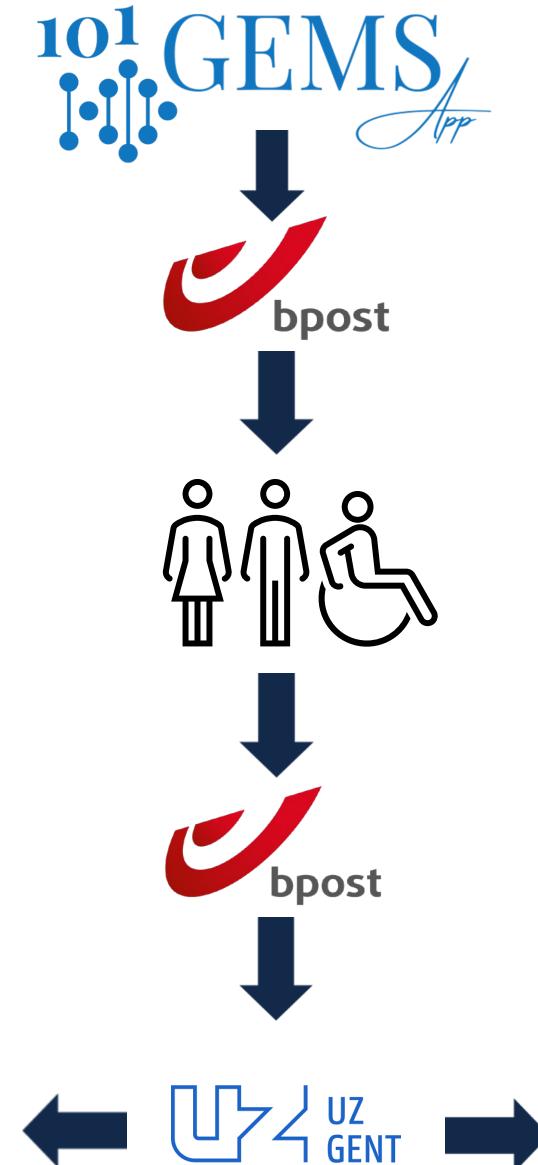


Bioflow

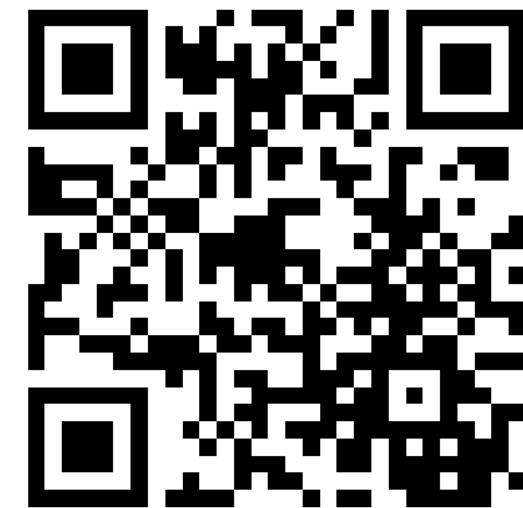
Individuals = GEMS2Patient



(4 DNA storage tubes).



<https://www.101gems.be/>



(1 DNA storage tube).

60% du formulaire rempli



Signature

Merci!

Nous vous confirmons que vous avez bien signé le formulaire de consentement pour rejoindre l'étude GEMS.

Votre formulaire signé est dès à présent disponible en téléchargement via l'interface de gestion de votre profil et vous en recevrez une copie lorsqu'il aura aussi été contresigné par le chercheur en charge de l'étude GEMS.

Vous recevrez d'ici quelques jours un kit contenant tout le matériel et les instructions nécessaires au prélèvement d'un échantillon salivaire et à l'envoi prépayé de celui-ci au laboratoire d'analyse.

← Retour

Suivant →

NEXT

Mutation FBN1

Pourriez-vous nous renseigner la mutation FBN1 qui vous a été communiquée lors de votre diagnostic et qui vous rend éligible à la participation à l'étude GEMS? Cette information nous permettra de rediriger vos données dans la cohorte d'investigation ou dans la cohorte contrôle.



Je suis porteur de la mutation c.7754T>C (référence c.DNA) ou p.Ile2585Thr (référence protéinique) sur le gène FBN1



Je suis porteur de la mutation c.2645C>T (référence c.DNA) ou p.Ala882Val (référence protéinique) sur le gène FBN1



Je suis porteur d'une autre mutation



Je ne connais pas la mutation à l'origine du diagnostic de mon syndrome de Marfan.

← Retour

Suivant →

Invitation à faire un don

Votre participation à l'étude GEMS coûte près de 1000 euros à la Fondation 101 Génomes.

Si vous le souhaitez, mais ce n'est absolument pas obligatoire, vous pouvez à procéder à une **donation fiscalement déductible** (partout en Europe au-delà de 40 euros) qui permettra de couvrir en tout ou en partie ce coût et de soutenir le travail de la Fondation 101 Génomes.

Les dons déductibles peuvent être effectués en ligne via le module sécurisé mis à notre disposition par la Fondation Roi Baudouin en cliquant ci-dessous:

Faire un don

Alternativement, les dons peuvent être versés à la **Fondation Roi Baudouin** au profit du Fonds 101 Génomes au compte IBAN: **BE10 0000 0000 0404** | BIC: BPOTBEB1 avec la Communication structurée:
*****017/1730/00036*****.

← Retour

Suivant →



Fondation
Roi Baudouin

Agir ensemble pour une société meilleure

Français English Nederlands Deutsch

1. Mon don

Je veux faire un don pour le Fonds 101
Génomes

 €

2. Mes coordonnées officielles (pour l'attestation fiscale)



Email*



Je fais un don au nom d'une organisation ou
d'une société

Civilité*

Prénom*

Nom*

Adresse*

Complément adresse

3. Mon règlement



Plateforme de paiement 100%
sécurisée

PAIEMENT PAR CARTE BANCAIRE



VALIDER

Merci d'avoir rejoint GEMS!

Cher GEMS-participant,

Nous confirmons que votre consentement a été enregistré et qu'un kit de prélèvement de salive vous sera envoyé à l'adresse que vous nous avez indiquée.

La Fondation 101 Génomes et les professeurs Bart Loeys et Paul Coucke vous remercient de votre confiance.

Votre participation permettra de faire progresser la compréhension du syndrome de Marfan. Une meilleure compréhension du syndrome de Marfan et de la manière dont certains gènes interagissent entre eux pour prévenir ou aggraver les dommages cardiovasculaires causés par cette maladie ouvre la voie à un meilleur diagnostic et à de nouveaux horizons thérapeutiques.

Au nom de toutes les personnes touchées par le syndrome de Marfan et de leurs familles: MERCI!

Gérez votre profil

Toutes les informations que vous nous avez communiquées ainsi que les documents de consentement que vous avez signés sont désormais accessibles via votre portail de gestion de profil en ligne à l'adresse:

<https://www.101gems.be/profile>.

Via ce portail, vous pourrez à tout moment mettre à jour et compléter les informations communiquées et prendre connaissance des recherches et publications réalisées grâce à votre participation.

Gestion de profil

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Informations personnelles

Sur cette page vous pouvez retrouver les informations personnelles que vous avez partagées avec nous.

Vous pouvez à tout moment mettre à jour ces informations ici.

Informations personnelles

Prénom

Romain

Nom de famille

Alderweireldt

Email

romain.alderweireldt@f101g.org

Téléphone

+32475859824

Date de naissance

19/03/1976



Genre

Homme

Lien entre le représentant légal (Parent 01) et la personne représentée

Père

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Info



Médecin
référent



Consentement



Données de
santé



Impact



Kit



GDPR

Coordonnées du médecin référent

Sur cette page vous pouvez retrouver les coordonnées du médecin référent que vous avez partagées avec nous.

Vous pouvez à tout moment mettre à jour ces informations ici.

Coordonnées du médecin référent

Prénom

Elena

Nom de famille

Dain

Email

el@dain.com

Téléphone

+3212345678

INAMI

123456

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Consentement

Vous pouvez retrouver et télécharger ici le(s) consentement(s) que vous avez signé(s).

Vous pouvez à tout moment retirer (ou reconfirmer) votre(vos) consentement(s) en le(s) désactivant(s) (ou en le(s) réactivant(s)) en utilisant le bouton curseur d'activation.

1. GEMS adult ✓

Télécharger ce consentement

Consentement actif



Invitation à rejoindre d'autres études

Vous trouvez ici les autres études soutenues par la Fondation 101 Génomes que vous êtes invité à rejoindre.

Genome4Good (G4G)

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Info



Médecin
référent



Consentement



Données de
santé



Impact



Kit



GDPR

Groupes de recherche

Vous pouvez retrouver ici les noms des groupes de recherches qui ont été autorisé à accéder aux données collectées par la Fondation 101 Génomes.



Publications

Vous pouvez retrouver ici les références des publications scientifique fondées sur des données collectées par la Fondation 101 Génomes.

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Enregistrement du kit

Sur cette page vous êtes invité à communiquer la date à laquelle vous avez utilisé le kit et à renseigner le numéro du code barre de votre kit de prélèvement salivaire (qui apparaît sur le kit lui-même et sur la lettre d'accompagnement).

Pourriez-vous indiquer ici la date à laquelle vous avez utilisé le kit de collecte d'échantillon salivaire? Notez que sans l'indication de cette date, le prélèvement ne pourra pas être séquencé.

 dd/mm/yyyy

Pourriez-vous indiquer ici le numéro du code barre de votre kit de prélèvement salivaire (qui apparaît sur le kit lui-même et sur la lettre d'accompagnement)?

 12345678901234

Gestion de votre profil

Tableau de bord de gestion de la vie privée



Droits conférés par le GDPR

Via le portail de "Gestion de votre profil - Tableau de bord de gestion de la vie privée" vous êtes en mesure d'exercer tous les droits qui vous sont conférés par le GDPR.

Vous pouvez exercer:

- votre droit à l'information, notamment, via la page "Impact";
- vos droits à l'accès à la rectification via les pages "Info"; "Médecin référent" et "Données de santé";
- vos droits de retrait du consentement, de l'effacement, de l'opposition au traitement et de la limitation du traitement via la page "Consentement";
- votre droit à la portabilité des données à caractère personnel en téléchargeant ici l'ensemble des données personnelles que nous avons collectées via le lien ci-dessous "Télécharger mes données".

 Télécharger mes données 

Données de santé

Gestion de votre profil

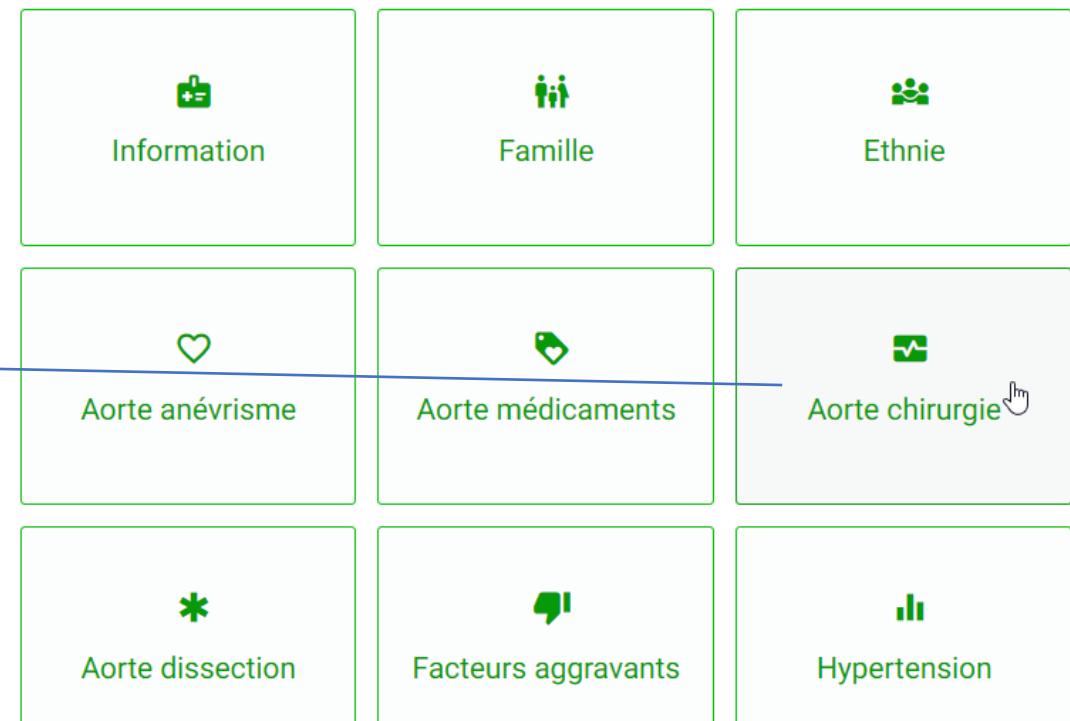
Tableau de bord de gestion de la vie privée

The screenshot shows a navigation bar with tabs: Info, Médecin référent, Consentement, Données de santé (highlighted in blue), Impact, Kit, and GDPR. Below the bar, a large blue header says 'Données de santé'. A text block below it says: 'Sur cette page vous pouvez retrouver les données de santé que vous avez partagées avec nous. Vous pouvez à tout moment compléter et mettre à jour ces informations via le lien ci-dessous vers les boîtes PHENO.' At the bottom left, there's a button labeled 'PHENO Boîtes (mise à jour)' with a hand cursor icon.

PHENO Boîtes

Via les différentes "boîtes" ci-dessous vous pouvez choisir de communiquer des données de santé très importantes pour le projet GEMS: ce sont ces données qui permettront de "déchiffrer" l'alphabet du génome et d'éclairer les interactions entre les gènes.

Vous pouvez communiquer ces informations par étape et y revenir régulièrement pour les mettre à jour. Chaque boîte complétée change de couleur et apparaît en vert.



Aorte chirurgie

Avez-vous déjà subi une opération de l'aorte (racine et/ou valve)?

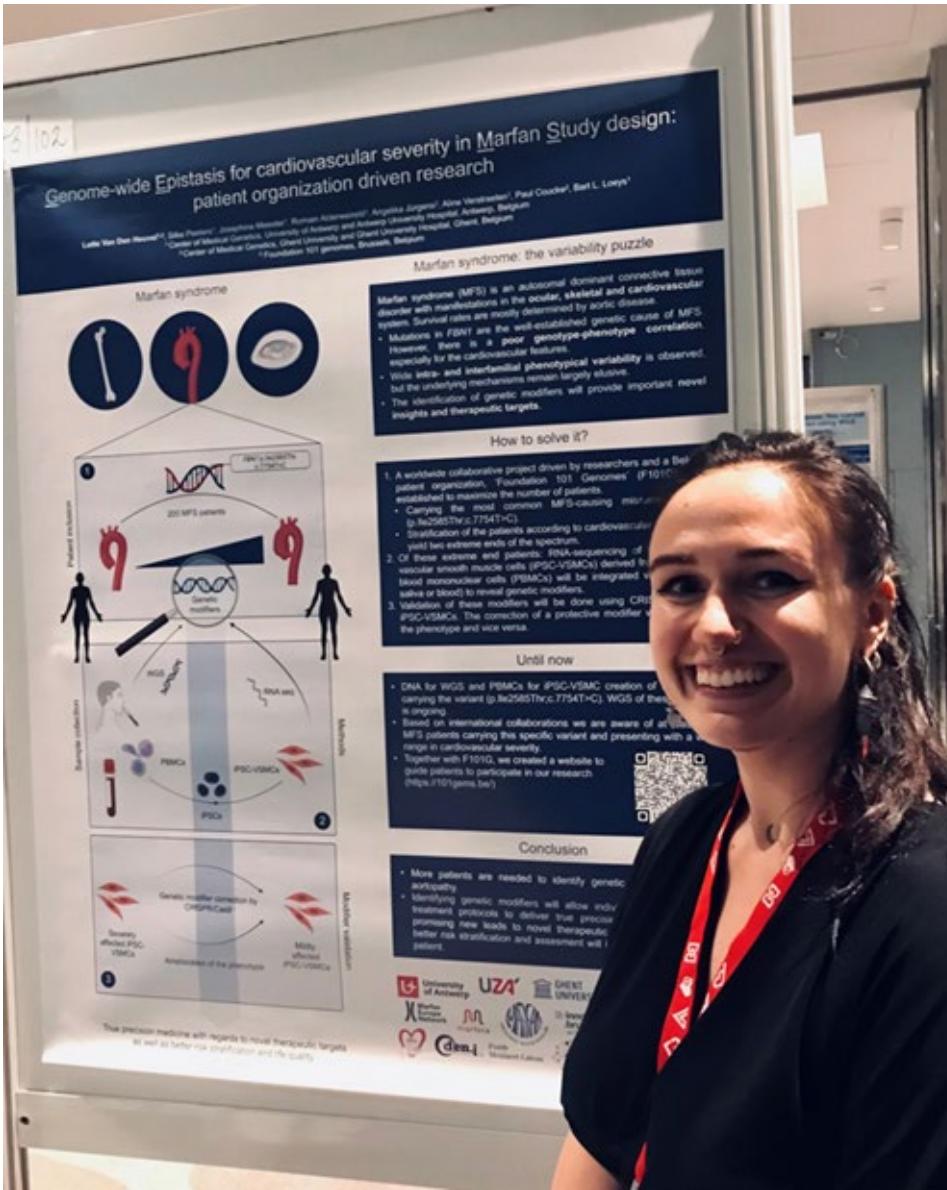
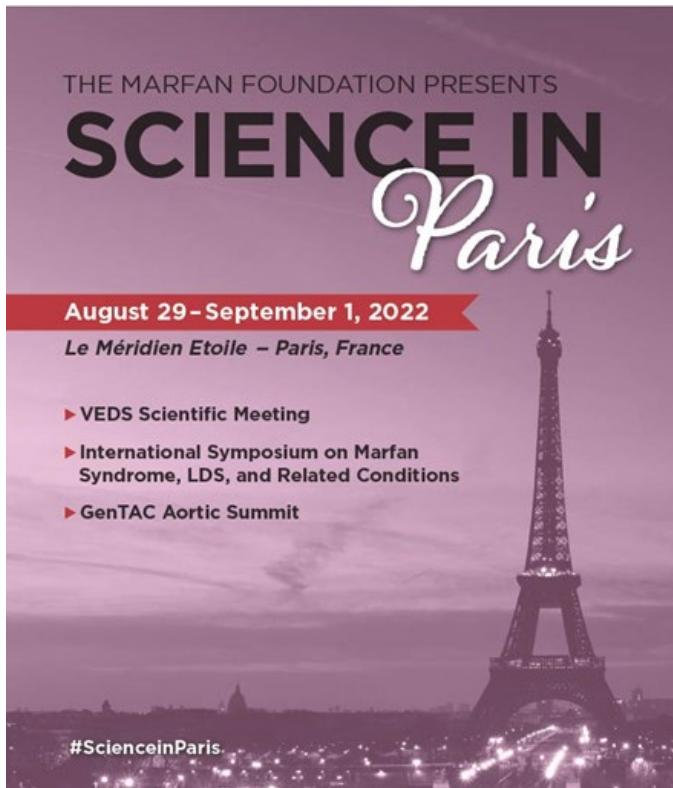
<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
---	------------------------------

Pouvez-vous nous indiquer le type d'opération de l'aorte que vous avez subie?

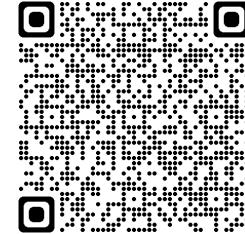
Bentall	David	<input checked="" type="checkbox"/> PEARS	Supra-coronaire
---------	-------	---	-----------------

Pouvez-vous nous indiquer en millimètre quel était le plus grand diamètre mesuré de votre aorte avant l'opération?

Le plus grand diamètre en millimètre	
--------------------------------------	--



BIOVOX



Marfan patients team up with researchers to catch their silent killer

November 23, 2022 | Article | SciMingo

f in



<https://biovox.eu/marfan-patients-team-up-with-researchers-to-catch-their-silent-killer/>

OU VAS-TU COMME ÇA ?



JE VAIS DONNER
MON GÉNOME POUR
FAIRE AVANCER
LA SCIENCE.

Genome4Brussels



INTERUNIVERSITY INSTITUTE OF
BIOINFORMATICS IN BRUSSELS



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 CAN ASK FOR .
DNA HAS ALL YOO CAN ASK FOR .

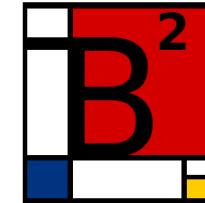
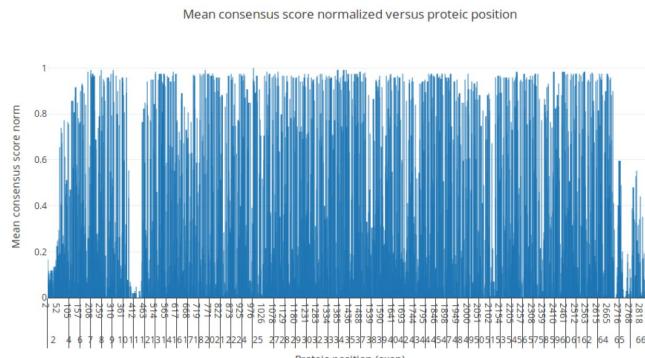


DNA HAS ALL YOU .
DNA HAS ALY OUC ANA SKF OR



DNA HAS ALL LOU CAN ASK FOR .

GEMVAP FBN1 top5 whole gene prediction



Interuniversity
Institute of
Bioinformatics in
Brussels



"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 [...]

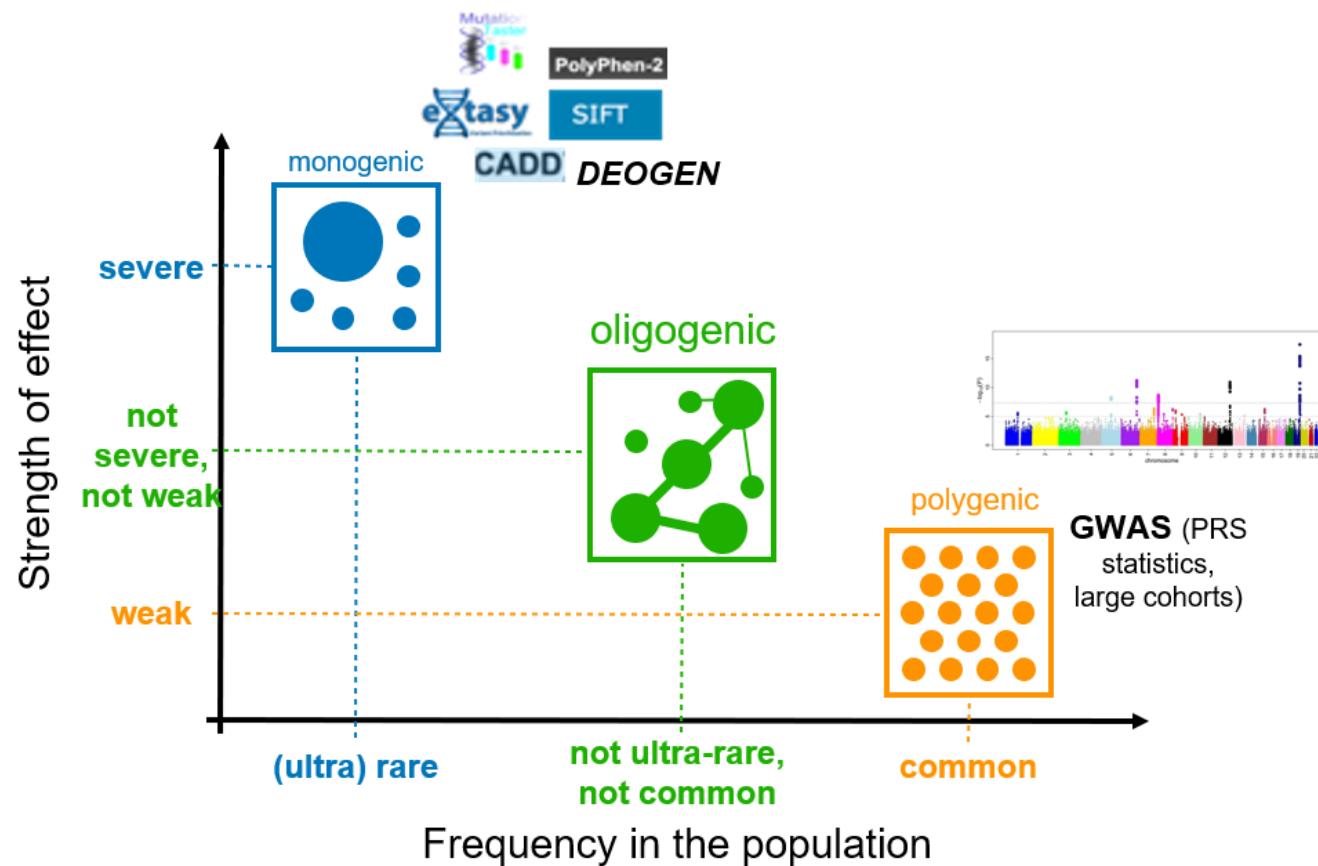
Share:



20191012

Maladies monogéniques, oligogéniques et polygéniques

Réseau de gènes



McCarthy, M. I., Abecasis, G. R., Cardon, L. R., Goldstein, D. B., Little, J., Ioannidis, J. P., & Hirschhorn, J. N. (2008). Genome-wide association studies for complex traits: consensus, uncertainty and challenges. *Nature reviews genetics*, 9(5), 356.

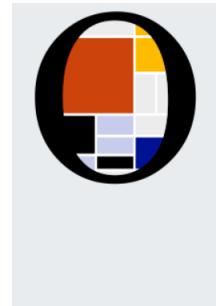
Avec l'aimable autorisation du professeur Tom Lenaerts MLG-IB2-ULB

ORVAL

Genome4Brussels

- **Résultats :**

- **Aide au diagnostic** : Les médecins qui doivent poser un diagnostic sur une mutation observée dans le gène FBN1 peuvent utiliser cet outil pour effectuer une première classification et accélérer leur diagnostic.
- **Réseau de gènes** : Une fois qu'un variant pathogène est confirmée, l'outil est combiné avec d'autres outils utilisant l'IA pour identifier des réseaux de gènes et l'ampleur de leurs interactions.



ORVAL: Oligogenic Resource for Variant AnaLysis

A platform for the prediction and exploration of candidate disease-causing oligogenic variant combinations

[Run it!](#) [Learn more »](#)



Submit and filter your variants

Submit a variant list of a **single individual** (VCF or tab-delimited list) and **filter** your variants based on their Minor Allele Frequency (MAF), their position in the gene and/or based on a specific gene panel of your choice.



Predict candidate pathogenic combinations

Predict candidate pathogenic combinations of variants in any gene pair with **VarCoPP** and further predict their digenic effect (True Digenic, Monogenic with a Modifier variant or Dual Diagnosis) with the **Digenic Effect Predictor**.



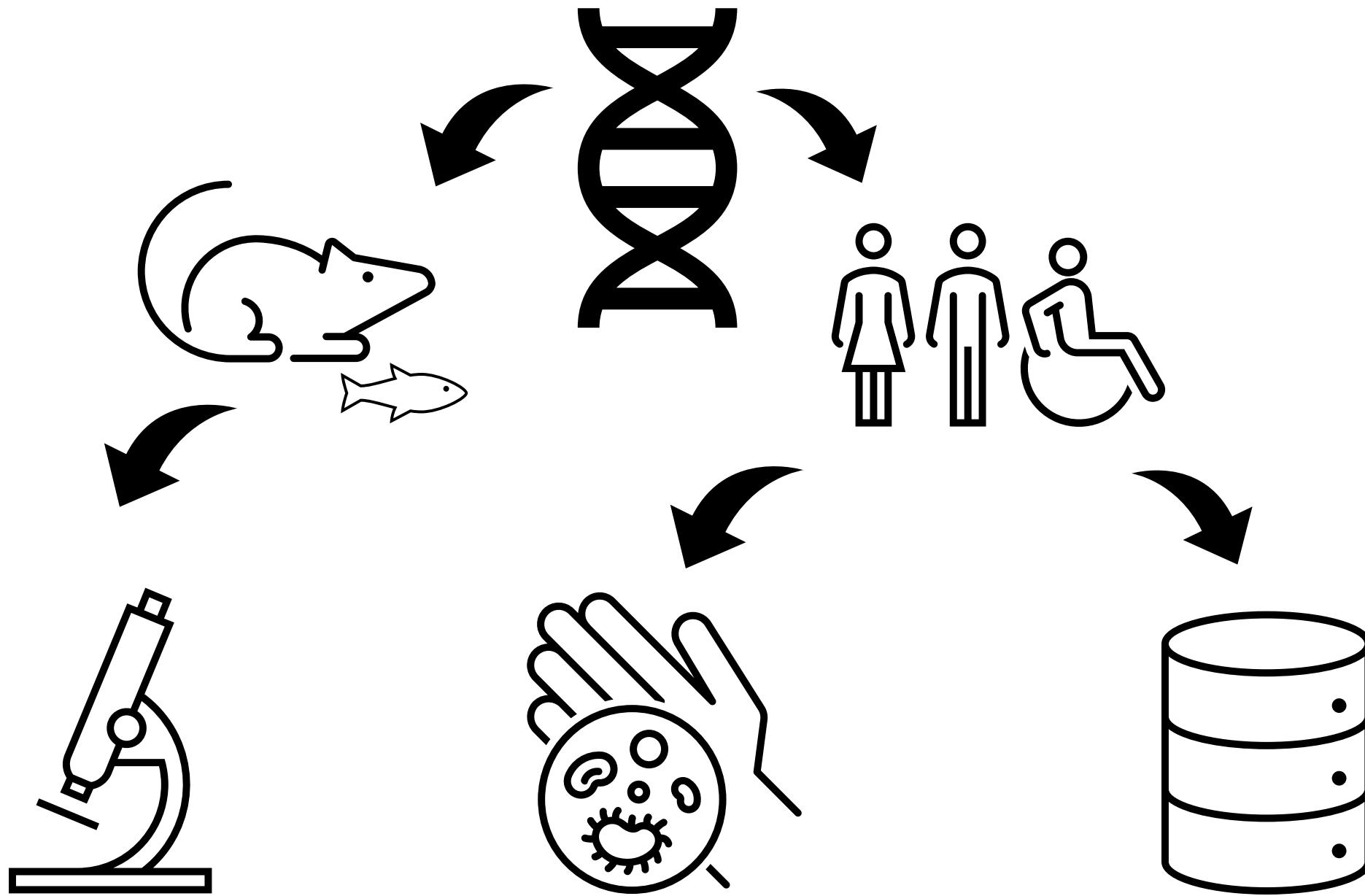
Explore oligogenic signatures

Investigate potential oligogenic disease signatures by exploring the **predicted gene networks** and examine them in the context of their pathways, protein-protein interactions and cellular locations.

Réalisé avec
Marie Glanc,
AssoMarfans

2017: 1
2021: 3
2022: 10

Titre	Date publication	nom gène	loci impact	1er auteur
No prominent role for complement C1-esterase inhibitor in Marfan syndrome mice	30/10/2022	IL11	poumon	Ng B.
DNA methylation alternation in Stanford- A acute aortic dissection	29/10/2022	Fas, ANGPT2, DUSP6, FARP1, CARD6	aorte	Chen Y.
Embryologic origin influences smooth muscle cell phenotype modulation signatures in Marfan syndrome aortic aneurysm	24/10/2022	C1R	aorte	Hibender S.
Il11 Causes Pulmonary Tissue Remodeling and Emphysematous Lung Disease in the Fbn1C1041G/+ Mouse Model of Marfan Syndrome	01/09/2022	TWIST1	aorte	Pedroza A. J.
Inhibition of HIPK2 Alleviates Thoracic Aortic Disease in Mice With Progressively Severe Marfan Syndrome	01/06/2022	CNP	aorte	Clerc S.
Novel Effector Molecules Regulating Smooth Muscle Cell Contractility in Marfan Syndrome: Phosphoprotein 1 Secreted by Fibroblasts	23/05/2022	Mir-122	aorte	Zhang R.-M.
The C-type Natriuretic Peptide: a new player in the development of the Marfan syndrome?	17/05/2022	SPP1	aorte	Chen R.
A phenotypic screen of Marfan syndrome iPSC-derived vascular smooth muscle cells uncovers GSK3β as a new target	12/04/2022	GSK3β	aorte	Davaapil H.
Aortic Dilatation in Marfan Syndrome: A Result of Amplification of Molecular Mechanisms of Aging?	15/02/2022	NOTCH3	aorte	Jespersen K.
Impact of Notch3 Activation on Aortic Aneurysm Development in Marfan Syndrome	01/02/2022	TTN, POMT1	aorte	Min-Rou L.
Application of Whole Exome Sequencing and Functional Annotations to Identify Genetic Variants Associated with Marfan Syndrome	02/10/2021	PRKG1	aorte	Toral M.
Extracellular Tuning of Mitochondrial Respiration Leads to Aortic Aneurysm	21/09/2021	HIPK2	aorte	Caescu C. I.
The NO signalling pathway in aortic aneurysm and dissection	25/05/2021	TFAM	aorte	Oller J.
Fibrillin-1-regulated miR-122 has a critical role in thoracic aortic aneurysm formation	01/05/2017	RUNX2	aorte	Hagler M. A.



Conclusion



Application de
gestion des
consentements



Associations
de patients



Bio-Biobanque
(Informatique)



Fondation 101
Genomes



Conclusion

Etincelle

- Limité à 101 génomes, notre Projet n'est qu'une **étincelle** en comparaison d'autres projets **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**.

Vous pouvez rejoindre le projet dès maintenant en nous aidant à tester l'application GEMS !



<https://www.101gems.be/>

101 Genomes



F101G – Avec le soutien de la Fondation Roi Baudouin, Ludivine et Romain Alderweireldt-Verboogen ont créé la Fondation 101 Génomes pour aider les enfants qui, comme leur petit garçon, sont atteints d'une maladie rare.

Pourquoi? – En examinant une base de données génétiques d'individus en bonne santé qui servent de contrôle à la recherche, Romain a découvert que celle-ci contenait de nombreux variants sur le gène *FBN1* considérés dans la littérature scientifique comme étant des variants pathogéniques à l'origine des formes les plus graves du syndrome de Marfan.

La découverte d'individus apparemment en bonne santé alors qu'ils arborent des variants pathogéniques permet d'envisager qu'ils soient génétiquement protégés même des formes les plus graves du syndrome de Marfan grâce à l'action de ce que l'on appelle un gène protecteur (épistatique) capable de contrecarrer la défaillance du gène *FBN1* à l'origine de la maladie.

L'identification au sein du génome d'éventuels gènes protecteurs permettrait d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques qui en répliqueraient les effets protecteurs.

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](https://twitter.com/F101Genomes)

Coordonnées bancaires

Fondation Roi Baudouin –

Fonds 101 Génomes

BE10 0000 0000 0404

BIC : BPOTBEB1

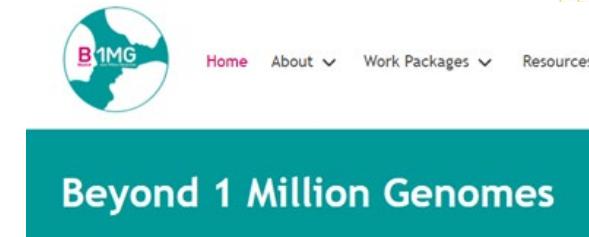
Communication structurée :

017/1730/00036

European ‘1+ Million Genomes’ initiative

<https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative>

- **18 April 2018:** Declaration of cooperation
- **Signed by 22 Member States (20 May 2021) and ...the UK and Norway**
- **Belgium joined the‘1+ Million Genomes’ initiative and the B1MG project.**
- **1+MG & B1MG | 1+ Million Genomes & Beyond 1 Million Genomes** <https://b1mg-project.eu/> .
- Romain is a member of the Belgian Mirror Group for WP02/WG02 ELSI and WP07/WG08 Rare diseases



EU countries agreed to cooperate in linking genomic data across borders



Belgian Genome Biobank

Prof. Joris Vermeesch : 10.500 individuals (10k SNP + 500 WGS)

Write here about your own group how it integrates in the BGB initiative (according to the expertise of your research group):

- *F101G would share with BGB the lessons learned from the implementation of its own cloud-based genomic research platform.*
- *Through the Genome4Brussels project, the F101G could contribute to extending the scope of the BGB project (currently limited to the Belgian Flemish Community) to the Brussels Region.*
- *F101G's cloud-based genomics research platform could be used to test the interoperability of the BGB infrastructure with other genomics initiatives.*
- *The F101G can participate in the development of the access management policy, in particular by mentioning the solutions it has opted for and the possibility of pooling certain solutions (bodies).*
-





DNA HAS ALL YOU CAN ASK FOR .
DNA HAS ALL YOO CAN ASK FOR .



DNA HAS ALL YOU .
DNA HAS ALY OUC ANA SKF OR



DNA HAS ALL LOU CAN ASK FOR .