

## 16. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2007

Dr. med. Frederick S. Kaplan, Dr. med. David L. Glaser, Dr. med. Robert J. Pignolo und Dr. Eileen M. Shore

„Alle Wahrheiten sind einfach zu verstehen, wenn sie erst einmal ans Tageslicht kommen“, sagte im 16. Jahrhundert der italienische Physiker, Astronom und Philosoph Galileo Galilei. „Der Punkt ist, sie zu entdecken.“ In heutiger Zeit sagte der Schriftsteller und Philosoph E. O. Wilson: „Große wissenschaftliche Entdeckungen sind wie Sonnenaufgänge; zuerst berühren sie die Spitzen einiger Gipfel und Kirchtürme; danach erhellen sie die ganze Welt.“ Diese zwei Stückchen Weisheit verkörpern die Geschichte der FOP-Forschung für das Jahr 2006.

In der Wissenschaft sind Entdeckungen nicht offiziell solange sie nicht veröffentlicht sind. Am Sonntag den 23. April 2006 um 18 Uhr mittlere Greenwichzeit wurde ein kurzer Artikel von der angesehenen Fachzeitschrift *Nature Genetics* aus London veröffentlicht, der den Moment festhielt, in dem ein Team von Forschern der University of Pennsylvania und deren internationale Mitarbeiter aus fünf Kontinenten (Nordamerika, Südamerika, Asien, Europa und Australien) die FOP-Flagge auf dem Gipfel eines der höchsten, abgelegensten und verbotensten Berge der Skelettbiologie und –medizin hissten.

Die Nachricht verbreitete sich mit Lichtgeschwindigkeit um den ganzen Globus und lieferte von London bis Los Angeles, von New York nach Neu Dheli, von Minneapolis nach Moskau, von San Francisco nach Sydney, von Chicago nach Kairo, von Philadelphia nach Paris und von Baltimore nach Buenos Aires Schlagzeilen. Wie ein Informationstsunami erfuhren Doktoren, Wissenschaftler, Patienten, Familien, Freunde, Fremde und Gemeinden auf dem ganzen Planeten von der Entdeckung des FOP-Gens – der unerreichbar scheinende heilige Gral in der wissenschaftlichen Ruhmeshalle eines der größten Geheimnisse der Medizin. Plötzlich ist ein großes Geheimnis der Natur gelüftet worden – der Schlüssel zu einem katastrophalen und normalerweise verbotenen biologischen Prozess in der Metamorphose des Menschen – die Umwandlung eines Organsystems in ein anderes.

Nach fünfzehn langen Jahren ist das Forschungsteam endlich auf dem Gipfel des Berges angekommen und erklärt der Welt, dass das FOP-Gen gefunden wurde. Reinhold Messner, einer der größten Bergsteiger aller Zeiten, sagte, während er über die größten Gipfel sprach: „Wenn du auf deinen Händen und Knien krabbelst, wirst du ankommen.“

Aber die Entfernung und die Höhe können dich in den Bergen in die Irre führen. Und mit der Bekanntgabe der neuerlichen Entdeckung, die größte seit FOP das erste Mal vor 300 Jahren beim Namen genannt wurde, wurden die Grenzen der entferntesten Weiten sichtbar – die Berge, die vermessen werden müssten, um an ein Heilmittel zu gelangen. Isaac Newton, das große Genie der Physik im 17. Jahrhundert, schrieb Robert Hooke, dem Erfinder des Mikroskops, „Hätte ich weiter sehen wollen, hätte ich auf den Schultern eines Riesen stehen müssen.“ Von den Gipfeln hoher Berge können wir sogar noch weiter blicken.

Manche Jahre verändern wenig; die anderen verändern die Geschichte. Jetzt, ein Jahr nach der bedeutungsvollsten Entdeckung der Geschichte von FOP, erschüttern immer noch Nachbeben die wissenschaftliche und medizinische Welt. Dr. Thomas Einhorn, der Vorsitzende der orthopädischen Chirurgie an der Universität Boston, schrieb: „Der Beitrag dieser Entdeckung zum Verständnis von FOP und die sich allmählich ausbreitende Wirkung werden großen Einfluss auf unser generelles Verständnis für Knochenbiologie nehmen.“

M.K. Timmerman, ein Wissenschaftler aus den Niederlanden, schrieb: „Die Entdeckung des FOP-Gens hat das Potential, etwas Faszinierendes über die Eigenschaft der Knochenbildung auszusagen. Weiterhin hat die Identifizierung dieser Mutation wichtige Auswirkungen auf die Behandlung nicht nur für Patienten mit FOP, sondern vielleicht auch auf Patienten mit Osteoporose oder auf andere, die von einer Knochenvermehrung profitieren könnten.“

Patrick Warnke von der Universität Kiel in Deutschland, führt in einem Beitrag in der Zeitschrift **Science** aus: „Die kürzlich entdeckte Genmutation, die in **Nature Genetics** beschrieben wurde, hat nicht nur starke therapeutische Auswirkungen für diese bis dahin nicht zu behandelnde Krankheit, sondern eröffnet vielleicht neue Zugänge, sich die tragische Gabe der FOP-Patienten, Knochen im Übermaß zu produzieren, zunutze zu machen. Wir brauchen immer festes Gewebe. Der FOP-Gendefekt könnte uns den Weg zeigen, wie man Knochenwachstum herbeiführt.“

William Gelbert ein Professor für Genetik und Entwicklungsbiologie an der Harvard University sagte: „Es ist recht erstaunlich, dass der Gendefekt so spezifisch ist. Es ist meine Hoffnung, dass nun ein

Versuch mit FOP-Mäusen aufgebaut werden kann, um tiefer gehende Studien über diese Krankheit und eine mögliche Entwicklung von Medikamenten zuzulassen.“

In einem Beitrag in der Zeitschrift **Orthopaedics**, schrieb Dr. Jennifer Wolf von der Orthopädischen Abteilung des Health Science Center an der University of Colorado in Denver: „Die Identifizierung der spezifischen Genmutation, die die Knochenbildung bei FOP veranlasst, hat immense Auswirkungen auf die Orthopädie im Allgemeinen. Die genetische Basis für diese seltene aber katastrophale Krankheit heterotoper Ossifikationen zu kennen, kann uns zu einer Behandlung bekannterer Dinge führen. Stellen Sie sich die Möglichkeit vor, ein Schienbein zum Heilen zu bringen, eine Wirbelsäule sich selbst zu fixieren, oder ein verzögertes Zusammenwachsen auf vorhersagbare Weise zu stabilisieren, indem man den Schalter zur Knochenbildung anschaltet! In der FOP-Gemeinschaft ist das nächste Ziel, zu erfahren, wie man den abnormalen Rezeptor ACVR1 blockiert oder umgeht, um die progressive heterotope Knochenbildung aufzuhalten, die bei diesen Patienten auftritt. Was wir aus diesem Prozess lernen können ist, wie und wann man Knochenbildung stimulieren kann. Der genetische Schlüssel für FOP bietet die Möglichkeit zu zeigen, wie man Knochenbildung auf molekularer Ebene kontrolliert und modifiziert, was die Art, wie wir Operationen durchführen und Patienten behandeln, revolutionieren könnte.“

Die Entdeckung des FOP-Gens leitet neue Ansätze ein, Behandlungsmöglichkeiten und schließlich eine Heilung für FOP zu entwickeln, unsere letzte Mission. Aber auch dies wird Zeit benötigen und viel zusätzliche Arbeit erfordern. Zelluläre Versuche und Tiermodelle werden entwickelt werden. Neue Medikamente werden hergestellt und überprüft werden, und Sicherheitsüberprüfungen werden durchgeführt und abgeschlossen, bevor den Patienten mit FOP neue Medikamente verabreicht werden.

Die Identifikation von Genen mit klinischer Relevanz ist äußerst wichtig für die Entwicklung von Medikamenten für Krankheiten wie FOP, und bekanntere Krankheiten, bei denen Teile der Molekularbahn gleich sind. Im Wesentlichen ist die Entdeckung des FOP-Gens für jede Krankheit relevant, die mit der Skelettbildung zu tun hat. Antworten darauf, was bei FOP zur Knochenbildung führt, werden für viele bekannte Krankheiten von Bedeutung sein, wie nicht vererbte heterotope Ossifikationen, die sich nach dem Einsetzen eines kompletten neuen Hüftgelenks, einer Rückenmarksverletzung, einer Gehirnverletzung, einer Bindegewebsverletzung, einer Verbrennung, einer Herzklappenerkrankung und sogar Knochensporen bei Osteoarthritis bilden. Schließlich könnte es möglich sein, sich das FOP-Gen zu Nutze zu machen und Knochen, da wo er dringend gebraucht wird, auf kontrolliertere Art herzustellen, wie z.B. bei Brüchen, die nicht heilen, bei chirurgischen Eingriffen bei Wirbelsäulenbrüchen, bei großem Knochenverlust durch Verletzungen und Osteoporose, sowie vererbten Fehlbildungen. Die Entdeckung des FOP-Gens ist ein großer Funke Hoffnung für alle von uns in der FOP-Gemeinschaft und für alle diejenigen in einer weltweit größeren Gemeinschaft, die von Krankheiten des Skeletts betroffen sind. Gemeinsam haben wir den Gipfel eines sehr hohen Berges erreicht, aber wir haben einen noch höheren Gipfel zu erklimmen. Während des letzten Jahres haben wir ein Basiscamp in der Nähe des Gipfels errichtet, inspiziert den Horizont oben vom Berg, dokumentierten unseren tückischen und berauschenden Aufstieg und berichteten der Welt, wo wir sind, was wir erreicht haben und wohin wir gehen. Wir haben um Verstärkung gebeten, neue Kletterer mit besonderen Fachkenntnissen rekrutiert, uns mit Experten nah und fern beraten und eine neue Zusammenarbeit mit Kollegen von überall her aufgebaut. Wir planten unsere nächsten Schritte auf dieser Reise und sandten Teams voraus, den Weg zu erkunden. Wir studierten unsere Karten und zeichneten sie fast täglich neu, da neue Daten entdeckt und neue Erkenntnisse in dieser Phase der Reise gewonnen wurden. Und währenddessen haben wir uns selbst, euch, die Mitglieder der FOP-Gemeinschaft, und unser wissenschaftliches und medizinisches Team mit der größten aller Herausforderungen beauftragt,

- dem letzten Anstieg zum letzten Gipfel
- dem am weitesten entfernten und höchsten Gipfel am Horizont, der Behandlung und schließlich der Heilung von FOP.

DER ORT: LONDON, ENGLAND

DAS DATUM: 14. APRIL 1736

John Freke, ein Londoner Chirurg, schrieb: „Da kam ein gesund aussehender Junge von etwa 14 Jahren und fragte uns im Krankenhaus, **was man tun sollte um ihn zu heilen**. Er hatte viele große Schwellungen am Rücken, die vor ca. drei Jahren zum ersten Mal auftraten und ständig weiter wuchsen. An manchen Stellen waren sie so groß wie ein 150g schweres Brot (penny-loaf), besonders auf der linken Seite. Sie begannen an der ganzen Halswirbelsäule und reichten bis hinunter zum Kreuzbein. Genauso entstanden sie an jeder Rippe seines Körpers und vereinten sich in allen Teilen seines Rückens, wie die Verästelungen bei Korallen, und wurden zu einem knochigen Mieder.“ Heute, 271 Jahre später, ist unser Wissen unendlich viel größer, aber die Herausforderung bleibt. „**Was hätte man tun sollen, um ihn zu heilen?**“ Die Frage stellt sich heute genauso wie vor fast 300 Jahren, aber unsere Hoffnung hat eine neue Dimension.

Wie die Familie Snow aus Santa Monica, Kalifornien, so wortgewandt in ihrem Ferienbrief von 2006 feststellte: „Hoffnung sieht das Unsichtbare, fühlt das Unberührbare und erreicht das Unmögliche.“

DER ORT: PHILDALPHIA, PA

DAS DATUM: SONNTAG, 23. APRIL 2006

Was für ein Tag war das? Um die Worte eines berühmten Journalisten zu umschreiben: „Es war ein Tag wie jeder andere, voller Ereignisse, die unsere Zeit verändern und erleuchten.“ Es war ein Tag, an dem es Dr. Freke wahrscheinlich die Sprache verschlagen hätte. Es war ein Tag, der uns alle Ehrfurcht einflößte.

Die Entdeckung des FOP-Gens ist nicht nur ein monumentaler Meilenstein in der Geschichte von FOP, sondern ein wesentlicher Schwerpunkt für die gesamte zukünftige FOP-Forschung. Wir bitten alle Leser eindringlich – diejenigen, die neu in der FOP-Welt sind und diejenigen, die zu den Veteranen dieser ehrwürdigen Gemeinschaft gehören – den 15. Jahresbericht des FOP Collaborative Research Project genau und in voller Länge zu lesen/nachmals zu lesen. Dies führt zu einem tieferen und besseren Verständnis von allem, was in diesem Bericht folgt. Im Hauptteil dieses 16.

Jahresberichts, werden wir einige der größeren Forschungsentwicklungen und Ausblicke dieses erstaunlichen und historischen Jahres besonders hervorheben.

#### COMPUTERMODELL DES VERÄNDERTEN ACVR1(R206H) REZEPTOR-SCHALTERS BEI FOP:

Die Gestaltung der Dinge, die kommen

Kurz nach der Entdeckung des FOP-Gens, nahmen wir Kontakt mit Jay Groppe, einem der führenden Kristallographen der Welt auf dem Gebiet der BMP-Signalgebung, auf und baten ihn, uns dabei zu helfen, besser zu verstehen, wie die ACVR1-Mutation FOP verursacht. Fast augenblicklich begann Jay mit einer komplexen Studie namens Protein-Homologie-Kartierung, die die atomare Struktur des veränderten ACVR1-Schalters vorhersagte und weitete die ursprünglichen Beobachtungen aus, die in dem historischen Bericht, der die Entdeckung des FOP-Gens beschrieb, veröffentlicht wurden.

In seiner Studie über die Struktur des veränderten ACVR1-Proteins entdeckte Jay eine Eigenschaft des Rezeptors, die bis zu diesem Zeitpunkt unbeachtet geblieben war. Diese Entdeckung erlaubte es ihm, vorherzusagen, dass die FOP-Mutation gravierende Auswirkungen auf die Funktion des ACVR1-Rezeptors haben würde. Diese Entdeckung führte zu einer neuen Hypothese über die unmittelbare chemische Umgebung des Rezeptors, die vermuten ließ, warum der veränderte ACVR1-Rezeptor vielleicht „undicht ruht“, aber nicht stark hyperaktiv ist, außer in Stresssituationen und bei Bindegewebsverletzungen. Ihr werdet noch viel mehr darüber erfahren, wenn die Arbeit weiter voranschreitet. Dies ist ein außergewöhnlich aufregendes neues Forschungsgebiet, das die Möglichkeit hat, ganz präzise herauszufinden, wie die FOP-Mutation die atomare Struktur und Funktion des ACVR1-Rezeptors ändert und wie die lokale Umgebung des Rezeptors (wie im Falle einer Gewebeverletzung) die funktionale Stabilität des Rezeptorschalters ändert. Diese faszinierenden neuen Zukunftsperspektiven liefern die Basis für eine vernünftige Entwicklung von Medikamenten, die darauf abzielen, die abtrünnige Aktivität dieses veränderten Schalters, der eine explosionsartige neue Knochenbildung auslöst, zu unterbrechen.

#### ABWEICHUNGEN BEI FOP LEGEN NEUE MUTATIONEN BEI ACVR1 OFFEN

Die FOP-Gen Entdeckung ist eine starke Leistung, aber wir werden uns nicht auf dem Gipfel ausruhen! Nachdem wir bei Einzelpersonen, die die klassische Form von FOP haben (der typische missgebildete große Zeh und charakteristische Muster progressiver heterotoper Ossifikationen), die FOP-Gen-Mutation identifiziert haben, weiteten wir unsere Untersuchungen auf Einzelpersonen aus, die atypische FOP haben (klassische FOP mit weiteren klinischen Eigenschaften, die man gewöhnlich bei FOP nicht sieht) und auf Einzelpersonen, die FOP-Varianten haben (Varianten bei den klassischen klinischen Eigenschaften der Krankheit). Wir fanden heraus, dass jeder, der klassische oder atypische FOP oder FOP-Varianten hat, Mutationen im ACVR1-Gen hat. Das alleine ist schon bemerkenswert. Einige Einzelpersonen jedoch, die atypische FOP haben und alle Einzelpersonen, die FOP-Varianten haben, hatten statt der klassischen R206H-Mutation die neuen Mutationen im ACVR1-Gen. Wir waren erstaunt. Bei jeder Person erschien die Mutation in einem funktionalen Bereich des Proteins, von dem erwartet wird, dass er die BMP-Signalgebung beeinflusst.

Die Entdeckung der einzigartigen ACVR1-Mutationen bei Einzelpersonen, bei denen Variationen bei den klassischen, klinischen Eigenschaften von FOP auftreten, ist eine äußerst wichtige Entdeckung und eine aufregende neue Entwicklung in der FOP-Forschung. Diese fortlaufenden genetischen Studien helfen uns ganz entscheidend, das Spektrum der klinischen Auswirkungen, die den Mutationen in ACVR1 zugeordnet sind, besser zu verstehen und sie helfen uns, leichter Behandlungsstrategien dafür zu konzipieren. Wir gehen davon aus, dass wird durch diesen aktuellen Bereich der Untersuchungen viele neue Einblicke gewinnen werden, und Sie werden noch viel mehr darüber erfahren, sobald die Arbeit vorangeht.

## GENTEST FÜR FOP IST JETZT VOR DEM AUFTRETEN DER HETEROTOPEN OSSIFIKATION MÖGLICH

Die richtige FOP-Diagnose kann nicht gestellt werden, wenn man FOP nicht vermutet. Klinische Aufklärung über die klassischen klinischen Eigenschaften von FOP – der missgebildete große Zeh und die Schwellungen des Bindegewebes, sind ein sicheres Zeichen, dass FOP richtig diagnostiziert wurde. Wenn FOP erst einmal vermutet wird, kann ein Gentest durchgeführt werden, um die Diagnose der klassischen FOP zu bestätigen oder um FOP auszuschließen. Derart frühe diagnostische Gewissheit auf molekularem Niveau dient sowohl den Ärzten als auch den Eltern als Sicherheitsfaktor, durch den es möglich wird, präventive Perspektiven bei FOP zeitlich und rational anzugehen.

Wenn man frühzeitig auf die leicht erkennbaren Zeichen und Symptome bei FOP achtet, bevor die zur Behinderung führenden heterotopen Ossifikationen auftreten, kann man die Behinderung und das lebenslange Leiden, das aus Diagnosefehlern und unangemessenen Eingriffen resultiert, begrenzen. Da es jetzt noch keine endgültigen Therapien für FOP gibt, können frühzeitige klinische Diagnosen und Gentests ein hohes Maß an diagnostischer Gewissheit liefern, die dazu benutzt werden kann, unnötiges Leiden zu verhindern.

## EIN GESCHENK VON DER ZAHNFEE: ZELLEN AUS MILCHZÄHNEN VON FOP-PATIENTEN HABEN ENTSCHEIDENDE SCHLÜSSEL ÜBER DIE FUNKTION DES ABTRÜNNIGEN ACVR1-GENS IN SICH

FOP ist eine Krankheit, die herausfordert, sie zu untersuchen. Da physikalische und chirurgische Verletzungen FOP verschlimmern, weil sie Knochenbildung auslösen, ist es schwierig, Gewebeproben von FOP-Patienten für detaillierte biochemische und molekulare Analysen zu entnehmen. Ein Verstehen des molekularen Chaos, das durch die ACVR1-Mutation bei FOP verursacht wird, wird durch einen Mangel an bereits verfügbaren Bindegewebszellen von FOP-Patienten eingeschränkt. Um das Unheil von FOP auf molekularem Niveau besser zu verstehen, haben wir vorsichtig Zellen in der Vorstufe zu Bindegewebszellen aus den Milchzähnen der FOP-Patienten und nicht betroffenen Personen entnommen und untersuchten die Unterschiede auf der BMP-Signalbahn in ruhendem Zustand und nach der Stimulation mit BMP. Zellen, die aus dem Mark der Milchzähne stammten, wuchsen unter Laborbedingungen gut und haben die Eigenschaft, sich in unterschiedliche Bindegewebszelltypen einschließlich Knorpel- und Knochenzellen aufzuteilen. Man schlug kürzlich vor, diese Zellen als menschliche Stammzellenquelle für Gewebeerzeugung zu nutzen. Milchzähne sind eine sichere und reichliche Quelle an Zellen, um das abnormale Verhalten des FOP-Gens zu untersuchen. Zellen aus diesen Milchzähnen stellen, wenn sie unter Laborbedingungen wachsen, Knochenproteine her und aktivieren die beiden wichtigen Zweige der BMP-Signalbahn. In unseren vorausgegangenen Untersuchungen fanden wir heraus, dass die Fähigkeit, nachgelagerte Zielgene in der BMP-Kaskade zu aktivieren in FOP Zellen höher war, als in Kontrollzellen. Wichtig dabei war, dass die Milchzahnzellen von FOP-Patienten im Vergleich zu Zellen von Kindern, die nicht an FOP leiden, eine deutliche Veränderung des Sollwerts und der Sensitivität für die BMP-Signalgebung aufwiesen.

Was genau meinen wir, wenn wir sagen, dass FOP-Zellen eine deutliche Veränderung beim Sollwert und der Sensitivität für die BMP-Signalgebung aufweisen? Stellen Sie sich einen Moment lang vor, dass ACVR1 (das Protein, das durch das FOP-Gen hergestellt wird) ein kleiner Schalter ist, der das Licht in einem Zimmer an- und ausschaltet. Man kann sich sogar vorstellen, dass der Lichtschalter einen Dimmer hat, mit dem man die Helligkeit an die Bedürfnisse der Zellen, des Gewebes oder des Organs, in dem er sich befindet, anpassen kann. Bei Personen, die kein FOP haben, ist der Schalter die meiste Zeit auf „AUS“, und wird nur eingeschaltet, wenn die Zelle oder das Gewebe ihn eingeschaltet haben wollen. In FOP-Zellen fanden wir ein Flackern des Lichts obwohl der Schalter auf „AUS“ war. Und wenn der Schalter eingeschaltet wird, erstrahlte das Licht nicht nur in ganzer Helligkeit, sondern die Waschmaschine, der Fernseher und die Stereoanlage gingen an und das Garagentor des Nachbarn ging auf! Das FOP-Gen ist also nicht nur überaktiv, sondern macht auch Dinge, die es niemals an Stellen machen sollte, an denen es nichts verloren hat.

Für diejenigen, die eine Parallele mit Rohrleitungen vorziehen: Stellen Sie sich einen Wasserhahn vor. Im Fall von FOP tropft der Wasserhahn, wenn er abgedreht ist, verspritzt aber das Wasser in den ganzen Raum, wenn er aufgedreht ist. Das meinen wir damit, wenn wir sagen, dass FOP-Zellen eine Veränderung des Sollwert (das Flackern des Lichts oder das Tropfen des Wasserhahns) und der Sensitivität (das Öffnen des Garagentors des Nachbarn oder das Verspritzen des Wassers im ganzen Umfeld) bei der BMP-Signalgebung haben. Die Untersuchung der Knochen bildenden Zellen aus den Milchzähnen liefert uns ein Zellsystem das wir nutzen können, um unsere Kenntnisse über die ACVR1-Genmutationen bei FOP zu erweitern. Es liefert wichtige neue Einblicke in die fehlgesteuerte BMP-Signalbahn bei FOP und steuert weiteres Wissen bei, das in Zukunft in die Entwicklung von Medikamenten fließen wird.

## DER FOP-ZOO

Tiermodelle sind wichtig für das Vorankommen in der FOP-Forschung, aber mit einem Tiermodell alleine können nicht alle wichtigen Fragen, die beantwortet werden müssen, beantwortet werden. Deshalb möchten wir Ihnen gerne das Konzept des FOP-Zoos vorstellen. Zoos sind nicht nur Orte, an denen man seltene Tierarten beobachten kann, sondern auch Orte, an denen man Kenntnisse über die einzigartige Beziehung zwischen den Tieren und den Menschen erlangen kann. Es gibt viele große Zoos auf der ganzen Welt, aber bald wird niemand mit dem FOP-Zoo, mit seinen kreativen Tiermodellen, zum Verstehen des molekularen Schadens bei FOP konkurrieren können. Genetische Veränderungen bei Tieren sind ein sehr wichtiges Werkzeug für die Entwicklungsstudien und fangen an, ein wesentlicher Bestandteil unseres Verständnisses hinsichtlich der FOP-Mutation und des dadurch ausgelösten Metamorphoseprozesses zu werden.

Die Entwicklung einschlägiger Tiermodelle für FOP ist eine Notwendigkeit. Tiermodelle sind wichtig für das Verstehen der FOP-Genmutation und für das Austesten von Behandlungsmöglichkeiten, die schließlich bei Kindern und Erwachsenen mit FOP angewendet werden. Während Experimente mit Zellen aus Kulturen dazu dienen, die molekulare Aktivität des FOP-Gens besser zu verstehen, reichen sie nicht aus, die Aktivität des veränderten ACVR1-Gens im Gewebe, den Organen und im Organismus zu erforschen. Außerdem reichen Untersuchungen mit Zellkulturen nicht aus, um die starken Nebenwirkungen oder Komplikationen von möglichen Therapien für FOP zu erkennen. Während des letzten Jahres haben wir unsere Tierversuche ausgeweitet, um das mit einzubeziehen, was zum besseren Verständnis der BMP-Signalbahn, des auf ACVR1 bezogenen Entwicklungsprozesses und der postnatalen heterotopen Ossifikationen, die als Ergebnis der ACVR1-Mutation bei FOP auftreten, beiträgt. Zu den wichtigen Tierversuchen werden genetisch veränderte Mäuse, aber auch Küken, Fische und Fliegen gehören. Wir bereiten gerade ein neues Schild für den Eingang zum Labor vor, das lautet: „Keine Fliegenklatschen, Angelruten oder Mausefallen erlaubt ... und zählen Sie nicht ihre Küken bevor sie schlüpfen!“

## DESIGNER-GENE FÜR DEN FOP-ZOO: DIE ENTWICKLUNG EINER MAUSART MIT FOP

Wir haben angefangen, eine FOP-Maus zu entwickeln – nicht nur eine gewöhnliche FOP-Maus – sondern eine, die genetisch identisch ist mit FOP beim Menschen. Die einfachste Art, eine Maus zu gestalten, die FOP ähnlich ist, ist eine so genannte transgenetische Maus. In eine solche Maus werden zusätzliche Kopien des veränderten ACVR1-Gens in eine embryonale Stammzelle eingeführt und nach der Implantation hat man eine Maus geschaffen. Der transgenetische Ansatz schafft vielleicht einen ganz ähnlichen Doppelgänger, aber er ist nicht gut genug. Bei einem solchen Ansatz ist man nie sicher, wie viele zusätzliche Kopien des Gens in das Mausgenom eingeführt werden oder wo die veränderten Gene in der Maus-DNS aufgenommen werden. Mit einem solchen Ansatz ist es daher möglich, dass die Einführung des mutierten ACVR1-Gens in die Maus durch einen „Schrotschuss“ unter Umständen den Aufbau weiterer wichtiger Gene in der Maus-DNS unterbricht. Man kann sich auch niemals sicher sein, dass die klinischen Eigenschaften, die die Maus entwickelt, auf die ACVR1-Veränderung oder auf unvorhergesehenes Einbringen des Gens an eine unbekannt Stelle in der Maus-DNS zurückzuführen sind.

Um diese eventuell verwirrende Situation zu vermeiden, haben wir besondere Vorsorgemaßnahmen getroffen, um das veränderte ACVR1 (FOP)-Gen an die genaue Stelle im Mausgenom einzuführen, wo sich eine der beiden normalen Kopien des ACVR1-Gens befindet. Wir müssen eine veränderte Kopie des FOP-Gens genau an der Stelle im Mausgenom einbringen, wo sich eine der beiden normalen Kopien befindet und sie mit einer normalen Kopie des ACVR1-Gens der Maus, die normalerweise an dieser Stelle sitzt, austauschen. Dieses verdeckte molekulare Ziel stellt sicher, dass das veränderte Gen genau an der richtigen Genomadresse eingeführt und gegen eine normale Kopie des ACVR1-Gens ausgetauscht wird, das normalerweise dort sitzt. Diese molekularen Manipulationen sind sehr zeitaufwändig, langwierig und technisch schwierig, aber sie sind notwendig um die Wiedergabetreue des daraus entstehenden Mausmodells für FOP sicher zu stellen.

Diese verdeckte molekulare Technik die wir einsetzen, sollte für uns der beste Weg sein, eine FOP-Maus zu entwickeln die genetisch mit einem Menschen mit FOP identisch ist. Eine solche Maus heißt „FOP knock-in mouse“. Am Ende werden wir einen Wettbewerb durchführen, um einen Namen für die Maus zu finden. Es gibt keine Garantie, dass das Mausgenom etwas dazu beitragen wird die genauen klinischen Eigenschaften von FOP, wie wir sie beim Menschen finden, zu liefern, und es wäre keine Überraschung, wenn eine FOP-Maus einige klinische Eigenschaften aufweist, die sich in Umfang und Größe von denen bei Personen mit FOP unterscheiden.

Nichtsdestotrotz wird die Generation „FOP knock-in mouse“, wenn es soweit kommt, eine außerordentliche Errungenschaft in der FOP-Forschung sein. Von Patienten und Familien aus der ganzen Welt wurden für eine FOP-Maus vorläufige Namen vorgeschlagen wie: „lucky mouse“, „special bones“, „bumpy mouse“ und „ultra-fop“. Wenn und wann immer FOP-Mäuse geboren werden, werden diese Mäuse gezüchtet und in einer Kolonie gehalten werden, und sie werden die wertvollsten Mitglieder unseres FOP-Zoos.

Unabhängig von der Entwicklung der „FOP knock-in Mäuse“, werden andere Maustypen, wie die FOPPY-Mäuse und die Mäuse mit BMP4-Implantaten weiterhin wichtige Einblicke in den Mechanismus heterotoper Ossifikationen liefern. Bis die richtige FOP-Maus entwickelt ist, werden die FOPPY-Mäuse und die Mäuse mit BMP4-Implantaten wertvolle Tiermodelle für die FOP-Forschung aber auch für die Forschung im Bereich posttraumatischer heterotoper Ossifikationen bilden.

#### ERWEITERUNG DES FOP-ZOOS: ALTERNATIVE ANSÄTZE

Wir müssen aufpassen, dass wir unsere Mäuse nicht zählen, bevor sie geboren sind. Es reicht nicht aus, die genetische Sequenz von FOP in der Maus nachzubilden, um ein Modell für FOP beim Menschen zu haben. Die physikalischen Unterschiede zwischen Menschen und Mäusen können gewaltige Hindernisse sein. Deshalb müssen wir alternative Herangehensweisen und weitere Tiermodelle für FOP in Betracht ziehen, die auch wichtige Einblicke liefern können, wie die FOP-Mutation das Gewebe und die Organe beeinträchtigt. Wie sagte ein Wissenschaftler kürzlich: „Genetisch manipulierte Mäuse sind wertvoll, aber sie sind trotz allem noch Mäuse.“

#### DER FOP-ZOO UND DER HÜHNERSTALL

Genauso wie wir aufpassen müssen, dass wir unsere Mäuse nicht zählen, bevor sie geboren werden, müssen wir auch aufpassen, dass wir unsere Küken nicht zählen, bevor sie schlüpfen! Aber sie sind schon geschlüpft! Es handelte sich in der Tat um eine Studie über überaktives ACVR1 in Embryohühnern, die die Funktionstüchtigkeit eines mutierten ACVR1, der bei der Bildung heterotopen Knorpels und Knochens wie ein BMP-Rezeptor fungierte, ans Tageslicht brachte. Diese Entdeckung der Kollegen an der University of Rochester in New York ermöglichte es uns, ACVR1 noch ernsthafter als wichtigstes in Frage kommendes Gen für FOP und seine darauf folgende Identifizierung als das verursachende Gen in Betracht zu ziehen. Obwohl wir zurzeit noch keine Küken im FOP-Labor haben, sind sie ehrenwerte Mitglieder unseres Zoos geworden!

#### DER FANG DES TAGES: KLEINE ZEBRAFISCHE IM FOP-AQUARIUM

Ein Schriftsteller des 18. Jahrhunderts, Oliver Goldsmith, sagte zum englischen Dichter Samuel Johnson: „Wenn Sie eine Fabel über kleine Fische schreiben sollten, würden Sie sie sprechen lassen wie große Wale.“ Ja, kleine Fische sind ins FOP-Labor gekommen, und für uns sind sie so stark und interessant wie große Wale.

Jeder große Zoo braucht ein Aquarium und der FOP-Zoo hat sich gerade eines angeschafft. Das ACVR1-Gen kommt nahezu unverändert überall im Königreich der Tiere vor – bis hin zu den Fischen (und sogar noch weiter zurück)! Zebrafische, eine gut bekannte Fischart in der Entwicklung der Wirbeltiere, besitzen ein Gen, das dem des ACVR1 des Menschen ähnlich ist. Dr. Mary Mullins, Professorin für Entwicklungsbiologie an der University of Pennsylvania zeigte, dass die inaktivierenden Mutationen des ACVR1-Gens des Zebrafisches zu einer Krankheit namens „lost-a-fin“ (Verlust-einer-Flosse) führen. Der „lost-a-fin“-mutierte Fisch stellt ein passendes Tiermodell dar, um die Funktion und die Wirksamkeit der FOP-Mutation zu testen, besonders um zu bestimmen, ob das überaktive FOP-Gen den „lost-a-fin“-Zebrafisch-Mutanten vor den Auswirkungen retten (oder bewahren) kann.

In Zusammenarbeit mit dem Labor von Mullins fangen wir an, Experimente an diesem Tiermodell durchzuführen. Vorläufige Daten lassen vermuten, dass das menschliche ACVR1-Gen teilweise die „Funktionsverlust“-Mutation auffängt, die durch eine inaktivierende Mutation des ACVR1-Gens des Zebrafisches verursacht wird, und dass die FOP-Mutation in ACVR1 eine Super-Rettung darstellt! Diese vorläufigen Experimente am Zebrafisch liefern den starken Beweis, der unsere Hypothese über die funktionalen Konsequenzen der FOP-Mutation stützt.

Diese vorläufigen Erkenntnisse werden uns bei der Entwicklung genmanipulierter Zebrafische, die tatsächlich FOP haben, oder so etwas ähnliches, wie es ein Fisch eben haben kann, da Fische keine Zehen haben, leiten! Diese Fische werden äußerst hilfreich dabei sein, die Auswirkungen der FOP-Mutation im frühen Embryonal- und im späteren Entwicklungsstadium zu verstehen. Im Gegensatz zu vielen anderen Wirbeltieren, entwickelt sich das Skelett des Zebrafisches außerhalb, und sein Körper ist durchsichtig, so dass die Entwicklungsabläufe leicht beobachtet werden können. Zebrafische brüten auch schnell und in großen Mengen, was die experimentellen Studien erleichtert. Der „foppish fish“ („Fisch mit FOP“) wird sich zu den „FOPPY-Mäusen“ und den bald freudig erwarteten „FOP knock-in Mäusen“ in unserem neuen FOP-Zoo gesellen. Wie Mollie Steele, die Schwester der FOP-Patientin Sarah Steele, vor 15 Jahren auf einem FOP-Familientreffen an einem heißen Tag in Nashville, Tennessee, sagte: „Lasst uns schwimmen gehen!“

KEIN ZOO IST VOLLSTÄNDIG OHNE FLIEGEN UND DEM FOP-ZOO GEHT ES NICHT ANDERS  
*Saxophone, Thickveins, Wishful thinking, Decapentaplegic und ein glass bottom boat* – eine verrückte New Orleans Träumerei? Überhaupt nicht! Dies sind die Namen von Genen in der Fruchtfliege, die in diesen kleinen Insekten die BMP-Signalgebung kontrollieren und mit ihren nüchtern benannten

Gegenständen beim Menschen fast identisch sind, und über fast mehr als eine halbe Milliarde Jahre Evolution nicht verändert wurden. *Saxophone* ist z.B. das Fliegenäquivalent unseres ACVR1-Gens; und *Thickveins*, *Wishful thinking*, *Decapentaplegic* und *glass bottom boat* sind dessen molekulare „Mitverbrecher“. Umso unterschiedlicher die Dinge also klingen, desto mehr ähneln sie sich doch tatsächlich in einem Jazzkonzert von Molekülen, die durch die Jahre hindurch bei den Tieren gleich geblieben sind. Wie sagte Shakespeare in *Romeo und Julia*: „Was steckt in einem Namen? Wenn wir das, was wir eine Rose nennen, mit einem anderen Namen versehen würden, würde sie genauso süß riechen.“

Kristi Wharton, eine Entwicklungsbiologin an der Brown University in Providence, Rhode Island, untersucht die Funktion von *Saxophone* (ACVR1) und *Thickveins* (BMPRIA) und deren Mutationen bei den Fruchtfliegen. Als sie von der FOP-Gen-Entdeckung erfuhr, nahm sie mit uns Kontakt auf, um sich nach unserem Interesse an Studien über die FOP-Mutation bei Fruchtfliegen zu erkundigen. Im Gegensatz zu Wirbeltiermodellen hat die Fruchtfliege natürlich keine Knochen. Und die Menschen haben natürlich keine Flügel! Aber Fliegen haben eine Art Skelett und ihr Skelett ist außen am Körper, wie ein Panzer (Exoskelett). Beim Menschen liegt das Skelett innen (Endoskelett) und die Gene, die dessen Bildung regulieren sind fast identisch mit denen der Fliegen. Die molekulare Werkzeugkiste zur Bildung des Fliegen- und Menschen skeletts unterscheidet sich, aber die molekularen Blaupausen sind im Wesentlichen gleich. Die Studie an *Saxophone*-Gen-Mutationen bei der Fruchtfliege wird es uns ermöglichen, die ACVR1-Gen-Mutation beim Menschen anhand eines der einfachsten Tiermodelle, die es für die Entschlüsselung der molekularen Physiologie von FOP gibt, besser zu verstehen. Deshalb sind Fliegen in unserem Zoo willkommen!

Die Fruchtfliege hat schon den Weg der FOP-Forschung erleuchtet. In der Tat trug der erste wissenschaftliche Bericht, den wir 1990 über FOP schrieben, den Titel, „**FOP: Ein Hinweis von der Fliege.**“ Wie unser Freund und Kollege Dr. William Gelbart von der Harvard University vor vielen Jahren riet: „Wenn ihr in eurer Arbeit über FOP weiter macht, vergesst die Fruchtfliege nicht. Sie hat wichtige Hinweise geliefert, die euch weit gebracht haben, und sie wird wahrscheinlich weiterhin wichtige Hinweise liefern, die euch noch weiter bringen werden.“ Ein weiser Rat von einem weisen Freund.

**KNOCHENMARKSTRANSPLANTATION HEILT FOP NICHT.**

**AUCH EIN NORMALES IMMUNSYSTEM REICHT AUS, UM FOP BEI EINER GENETISCH DETERMINIERTEN PERSON AUSZULÖSEN**

Kürzlich (Februar 2007) veröffentlichten wir im angesehenen *Journal of Bone and Joint Surgery* eine charakteristische Studie über die Rolle von adulten Stammzellen bei FOP. Der Artikel basiert auf Beobachtungen, die bei einem einzigen FOP-Patienten und auf entsprechenden Studien an Mäusen gemacht wurden. Blutbildende Zellen aus dem Knochenmark werden schon lange mit der ectopischen Knochenbildung bei FOP in Verbindung gebracht. Der Austausch dieser Blut bildenden Stammzellen durch eine Knochenmarkstransplantation wurde von einigen als eine mögliche Heilung für FOP postuliert. Der tatsächliche Beitrag von aus dem Blut abgeleiteten Zellen zur Bildung heterotopen Knochens bleibt unklar. In dieser neu veröffentlichten Studie machten wir bei einem einzigen FOP-Patienten vorsichtige klinische Beobachtungen, der sich einer lebensrettenden Knochenmarkstransplantation wegen einer nicht mit FOP in Verbindung stehenden, aber potenziell tödlichen, Knochenmarkserkrankung unterzog.

Dieser außergewöhnliche FOP-Patient unterzog sich vor 25 Jahren (in seiner Kindheit) zur Behandlung aplastischer Anämie, in der die Blut bildenden Stammzellen im Knochenmark plötzlich aufhören Blut zu bilden, einer Knochenmarkstransplantation. Wir fragten, ob der klinische Verlauf seiner FOP durch die Knochenmarkstransplantation, die notwendig wurde, um sein Leben zu retten, beeinflusst wurde. In ergänzenden Studien transplantierten wir Blut bildende Stammzellen aus dem Knochenmark von genetisch gekennzeichneten Mäusen in nicht gekennzeichnete Mäuse, um den Beitrag von Blut bildenden Stammzellen bei der durch BMP4-ausgelösten heterotopen Ossifikationen, ein ausführlich beschriebener Versuch bei FOP, zu identifizieren.

Interessanterweise fanden wir heraus, dass der Austausch des Knochenmarks des FOP-Patienten durch normales Knochenmark von dessen nicht betroffener Schwester seine potenziell tödliche Knochenmarkserkrankung heilte, aber nicht ausreichte, um weitere heterotope Ossifikationen und das Voranschreiten seiner FOP zu verhindern. Die starken immunsuppressiven Medikamente, die er nach seiner Knochenmarkstransplantation bekam und die er 15 Jahre lang brauchte, damit sein neues Immunsystem sein Körpergewebe nicht zerstörte, beruhigten scheinbar die Aktivität seiner FOP. In ergänzenden Transplantationsstudien bei Mäusen fanden wir heraus, dass Blutzellen, die aus dem Knochenmark stammten, bei den ersten entzündlichen Reaktionen und bei den letzten Stufen der durch BMP4-ausgelösten Knochenbildung mit der Neubesiedelung des Marks beteiligt waren, aber sie hatten nichts mit den ersten FOP-ähnlichen Veränderungen zu tun.

Alles in allem zeigten die erstaunlichen Entdeckungen, dass die Knochenmarkstransplantation FOP bei diesem Patienten nicht heilte, wahrscheinlich deshalb, weil die Blut bildenden Stammzellen aus dem

Knochenmark nicht die Zellen waren, die zu den krankhaften FOP-Veränderungen wurden. Nach seiner lebensrettenden Knochenmarkstransplantation (von seiner gesunden Schwester) musste er starke immunsuppressive Medikamente einnehmen um sein neues und überaktives Immunsystem daran zu hindern, den Rest seines Körpers zu zerstören. Im Laufe der Zeit gewöhnte sich sein neues Immunsystem an seinen Körper und als die immunsuppressiven Medikamente reduziert und nach 15 Jahren eingestellt wurden, begannen die FOP-Schübe wieder. Bei diesem Patienten, der eine ACVR1(R206H)-Mutation hatte, trugen die Immunzellen seines neuen Knochenmarks (ohne ACVR1-Mutation) zur Bildung eines ektopen Skeletts bei. Diese Immunzellen lösen die Bildung ektopen Knochens im Zusammenhang mit der ACVR1-Mutation in anderen Körperzellen aus. Mit anderen Worten können die Immunzellen das Zündholz sein, das das Feuer entzündet, aber sie sind nicht der Treibstoff, der das Feuer erhält. Oder, wenn man es auf eine andere Art betrachtet, kann sogar ein normales Streichholz ein Feuer in einer FOP-Tankstelle entfachen!

Auf den ersten Blick lassen diese Entdeckungen vermuten, dass eine starke Immunsuppression (wie sie dieser Patient 15 Jahre lang erhielt und brauchte um sein neues Immunsystem davon abzuhalten, dass es seinen Körper zerstört) eine starke positive Wirkung auf den klinischen Verlauf von FOP haben könnte. Eine derartige chronische Immunsuppression könnte jedoch auch zu tödlichen Komplikationen führen (was glücklicherweise bei diesem einen Patienten nicht geschah).

Es ist auch unklar, ob die Immunsuppression ohne eine Knochenmarkstransplantation ausreichen würde, um progressive heterotope Ossifikationen bei FOP-Patienten zu vermindern, deren Blut normal ist. Während man davon ausgeht dass die immunsuppressive Therapie direkt auf die normalen Blut bildenden Zellen, die unser Patient von seiner Schwester erhielt, einwirkt, und sich indirekt auf das Vorstadium des Bindegewebes auswirkt, kann man eine noch direktere Auswirkung der immunsuppressiven Medikationen auf seine Bindegewebszellen auf der Grundlage dieses einen Patienten nicht ausschließen. Zur Zeit (und bis weitere Studien an entsprechenden Tiermodellen durchgeführt werden), haben alle Mitglieder des internationalen Konsortiums der FOP-Ärzte das Gefühl, dass der Einsatz chronisch-immunsuppressiver Medikamente kein kluger Ansatz für die Behandlung von FOP ist.

Diese Erkenntnisse sind von enormem Forschungsinteresse und von sehr großer klinischer Bedeutung und sie zeigen deutlich, wie viel man durch eine sorgfältige Beobachtung an einem einzelnen Patienten erfahren kann. Sie stellen auch die Wichtigkeit des Immunsystems beim Auslösen von FOP-Schüben heraus. In der Zwischenzeit wird der allgemeine Einsatz starker immunsuppressiver Medikamente, wie sie bei diesem Patienten eingesetzt wurden der in dieser Studie beschrieben wird, für die Behandlung von FOP nicht in Erwägung gezogen und wäre wahrscheinlich äußerst gefährlich und möglicherweise lebensbedrohlich, wenn er auf die allgemeine FOP-Gemeinschaft angewendet würde.

Zusammenfassend zeigten wir durch die sorgfältige Studie eines einzigen FOP-Patienten und durch ergänzende Tierstudien, dass mindestens zwei Stammzellenpopulationen, eine aus den Blutzellen (Immunzellen) und die andere aus dem weichen Bindegewebe (Muskeln, Sehnen und Bänder) notwendig sind, um ein ektopes Skelett zu bilden. Weiterhin braucht man keine Lymphozyten oder Immunzellen mit der ACVR1-Mutation um diesen Prozess auszulösen. Sogar normale Lymphozyten und normale Immunzellen können einen FOP-Schub bei einem Menschen mit FOP auslösen. Deshalb verspricht eine therapeutische Regulierung des Immunsystems vielleicht, die ektope Knochenbildung im Zusammenhang mit FOP und vielleicht mit vielen anderen bekannten Krankheiten mit zusätzlicher Knochenbildung beim Menschen zu kontrollieren. Zum wiederholten Male: Extreme Vorsicht ist geboten. Zusätzliche Untersuchungen sind zwingend erforderlich, bevor die Ansätze, die in dieser Studie beschrieben wurden, guten Gewissens bei anderen die FOP haben, angewandt werden können.

#### FOP-BEHANDLUNG: DAS GESAMTBILD

Die ultimative Mission der FOP-Forschung ist die Behandlung und Heilung von FOP. Diese Mission wird letztlich auf vier Prinzipien basieren: Dem Blockieren der abtrünnigen ACVR1-Signalbahn in FOP-Zellen, der Unterdrückung der immunologischen Trigger, der Umänderung der relevanten Knochenvorläuferzellen im Zielgewebe und der Veränderung der Gewebeumgebung, damit es für die heterotopen Ossifikationen weniger förderlich ist.

#### DAS FOP-GEN IST DER SCHLÜSSEL ZUR PHARMAZIE

„Mit all dem, was darüber entdeckt wurde, wie die BMPs arbeiten,“ schrieb Bridget Hogan vor mehr als einem Jahrzehnt,“ müsste es möglich sein, Medikamente zu entwickeln, die einen Teil der BMP-Bahn blockieren und deshalb das Vorschreiten dieser schrecklichen alpträumerhaften Krankheit verhindern.“ Das vor kurzem entdeckte FOP-Gen und die besondere Mutation, die FOP verursacht, bringt dieses schwer greifbare Ziel der Wirklichkeit ein Stück näher.

Die FOP-Gen-Mutation liefert verblüffende neue Einblicke, die stark vermuten lassen, dass ein kleiner Molekülsignaltransduktionshemmer (STI) gegen ACVR1 (auch bekannt als activinähnliche Kinase 2



oder ALK2) der meistversprechende Ansatz ist, um die abtrünnige BMP-Signalbahn bei FOP zu blockieren. Ähnliche Herangehensweisen wurde angewandt, um STI-Medikationen für andere abtrünnige Rezeptoren, die Krankheiten beim Menschen verursachen, zu entwickeln und einige dieser STIs sind jetzt lebensrettende Medikamente.

#### ACVR1/ALK2: EIN MEDIKAMENTÖS ERREICHBARES ZIEL FÜR DAS ZWEITE SKELETT

Die Identifizierung der immer wiederkehrenden Punktmutation, die FOP bei allen auf klassische Weise Betroffenen verursacht, liefert ein spezifisch medikamentös erreichbares Ziel und einen rationalen Eingriffspunkt auf der entscheidenden Signalbahn in der Natur. Die Entdeckung des FOP-Gens identifiziert sofort ACVR1/ALK2 als ein spezifisches und ideales Ziel für Medikamente bei FOP. Plausible therapeutische Vorgehensweisen zur Hemmung verschiedener ACVR1/ALK2-Signalgebung bei FOP beinhalten lösliche BMP-Antagonisten wie Noggin, eine als Hemmer wirkende RNS-Technologie (der Nobelpreis für Medizin im Jahr 2006), monoklonale Antikörper, die gegen ACVR1/ALK2 gerichtet sind, und am plausibelsten, oral verabreichbare kleine STI-Moleküle für ACVR1/ALK2 – sogar mit Kirscheschmack!

#### KLEINE MOLEKULARE STIs FÜR ACVR1/ALK2

Kleine molekulare STIs haben sich als sehr wertvoll für die Untersuchung der Signaltransduktionsbahnen in einem Heer von menschlichen Krankheiten erwiesen. Solche Moleküle haben das Potential für die Entwicklung wirkungsvoller Medikamente, die oral eingenommen werden können. Kleine Molekül-STIs um besonders die ACVR1/ALK2-Signalgebung zu blockieren, müssen entworfen, entwickelt und in Zellen und FOP-Tiermodellen getestet werden. Die Gelegenheit, das Voranschreiten der Krankheit während der Kindheit aufzuhalten, hebt die dringende Notwendigkeit hervor, spezifische ALK2-Hemmer zu vorklinischen und klinischen Tests für diese katastrophale menschliche Krankheit zu entwickeln.

Es gibt sieben Rezeptoren die ACVR1/ALK2 beim Menschen ähneln. Wenn man, mit anderen Worten, den molekularen Hardwareladen betreten würde und an das Regal ginge, wo man den ACVR1/ALK2-Rezeptor finden würde, würde man sechs andere ähnliche Rezeptoren oder Schalter auf dem selben Regal finden. Die ALK-Rezeptoren oder Schalter funktionieren in einer weiten Bandbreite von Zellen und Gewebe während der Entwicklung und auch während des ganzen Lebens, um das Schicksal der Zellen zu bestimmen und um die Aktivität dieser Zellen zu regulieren. Einer dieser Rezeptoren namens ALK5 spielt eine wichtige Rolle bei der Wundheilung und bei Entzündungen sowie bei vielen Krebsarten.

Die Entwicklung selektiver kleiner molekularer STIs zu aktivitätsähnlichen Kinasen (ALKs), zu der die Gruppe molekularer Schalter, zu denen auch ACVR1/ALK2 gehören, ist kein neues Konzept. Selektive Hemmer für drei der sieben ALKs (ALKs 4, 5, 7) wurden von mindestens vier pharmazeutischen Gesellschaften entwickelt. Zurzeit gibt es keine bekannten selektiven Hemmer von ACVR1/ALK2 oder der anderen drei ALKs, die mit der BMP-Signalgebung (ALKs 1, 3, 6) zu tun haben. Einer wird dringend benötigt.

Kürzlich haben wir uns mit Medizinchemikern in verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen unterhalten, die an dieser Arbeit Interesse gezeigt haben. Medikamente, die für die Behandlung von FOP nützlich sein könnten, sind wahrscheinlich auch nützlich für die Behandlung bekannterer Formen von heterotoper Ossifikation. Höchste Priorität ist es, diese Arbeit voranzubringen. Wie ein altes chinesisches Sprichwort sagt: Eine Reise von tausenden von Meilen muss mit einem einzigen Schritt begonnen werden.

#### EIN QUERPASS AUF DEM FOP-FUSSBALLFELD: GEN-K.O. UND DER NOBELPREIS IN PHYSIOLOGIE UND MEDIZIN 2006

Herr Raihan Adil, Bruder des FOP-Patienten Hassan Adil von Haryana, Indien, schrieb am 12. Oktober 2006: „Lieber Herr Kaplan: Wie geht es Ihnen? In einer der Zeitungen hier in Indien wurde die Neuigkeit veröffentlicht, dass zwei Amerikaner, Andrew Fire und Craig Mello, den Nobelpreis für Medizin erhielten. Sie haben entdeckt, wie man Gene ausschaltet. Ein wichtiger Weg zu neuen Behandlungen für verschiedene Krankheiten von AIDS über Blindheit bis hin zu Krebs. Nachdem wir diese Nachricht gelesen hatte wurden wir etwas aufgeregt und neugierig und wollten gerne mehr über diese Entdeckung wissen, und ob dies in irgendeiner Weise bei der Behandlung von FOP hilfreich ist? Bitte teilen sie mir mit, ob diese Entdeckung tatsächlich für eine Heilung von FOP relevant ist?“ Eine ähnliche e-Mail kam kürzlich von Manuel Robert, einem 10-jährigen Kind aus Buenos Aires, Argentinien. Manuel schrieb: „Lieber Fred. Ich bin Manuel. Ich will Sie nach einer möglichen Behandlung für FOP fragen. Wenn jede Zelle zwei Kopien desselben Gens hat und eine davon defekt ist, ist es möglich, dass die defekte Kopie des Gens entfernt wird und die normale Kopie seine Arbeit übernimmt? Ich habe noch eine weitere Frage an Sie. Ist es möglich, die Entdeckung des Arztes, der den Nobelpreis gewann, zur Heilung von FOP einzusetzen? Ihr Freund, Manuel.“

Heidi zum Felde aus Hamburg, die Schwester von Roger zum Felde schrieb: „Lieber Fred. Als ich von den neuen Nobelpreisträgern 2006 hörte, besonders in Medizin, erinnerte mich das daran, was Sie uns in Valbert hinsichtlich der Bahnen bei FOP gesagt haben, und es kam mir vor, dass die Entdeckungen der Professoren Fire and Mello etwas mit ihrer Suche nach einer Behandlung für FOP gemeinsam hätten. Alles Liebe, Heidi.“

Und schließlich schrieb Sandra Olsen, die Großmutter des kleinen Hayden Pheif, aus Sausalito, Kalifornien: „Hi Fred. Ich las diesen Morgen gerade den **San Francisco Chronicle** und sah diesen Artikel und dachte, dass die Möglichkeiten, die er enthält, sehr aufregend sind. Der Nobelpreis dieses Jahr ist phantastisch. Ich weiß, dass es vielleicht bei FOP nicht funktioniert, fragte mich aber, ob es möglich wäre.“

Alle e-Mails kamen kurz nach der Verkündung des Nobelpreises 2006. Diese bedachten Anfragen von FOP-Patienten und Familienangehörigen aus Indien, Argentinien, Deutschland und den Vereinigten Staaten sind ein wunderbarer Beweis für das aufgeklärte Bewusstsein unserer FOP-Gemeinschaft, indem sie auf neue Entwicklungen in der Forschung aufmerksam werden, die sich vielleicht auf die Entwicklung von Therapien auswirken werden. Und wir möchten hinzufügen, dass ihre Beobachtungen absolut darauf zusteuern. Die einfache Antwort auf diese bemerkenswerten Fragen ist das: „Ja, die Entdeckung, die mit dem Nobelpreis in Physiologie und Medizin 2006 ausgezeichnet wurde, liefert wichtige Hinweise für die Entwicklung von Behandlungsformen für FOP.“

Lassen Sie uns das erklären. Der Preis in Physiologie und Medizin im Jahr 2006 wurde Andrew Fire von der Stanford University School of Medicine und Craig Mello von der University of Massachusetts Medical School für die Entdeckung eines neuen Wegs, Gene zu inaktivieren oder ruhig zu stellen, verliehen. Wenn die Gene (DNS) die Kochbücher sind, dann sind die zellulären Mechanismen, die von Fire und Mello beschrieben werden Wege, die kopierten Rezepte (RNS) zu zerstören, so dass sie nicht bis zum Koch (Ribosomen) kommen können. Wenn die Rezepte (RNS) zerstört sind, bevor sie den Koch (Ribosomen) erreichen, kann die vergiftete Suppe (z.B. das veränderte ACVR1-Protein) nicht gemacht werden.

In einem Brief an die Zeitschrift **Nature** im Jahr 1998, berichteten Fire, Mello und ihre Kollegen, dass unter dem Mikroskop Zellen des in der Erde wohnenden Wurms *Caenorhabditis elegans* bis zur doppelt gewundenen RNS freigelegt wurden und es endete darin, dass spezifische und wirkungsvolle Gene ruhig gestellt wurden oder mit anderen Worten, spezielle Rezepte zerstört wurden. Dieser Prozess wurde „RNS-Störung (RNSi)“ genannt, weil es die normale Übertragung der genetischen „Rezepte“ (RNS) aus dem Kochbuch an den Koch störte.

Da RNSi selten zu einer völligen Stilllegung der Genexpression führt, wurde die Technik im Wesentlichen als ein „Niederschmettern“ der Genexpression bezeichnet. Diese Technik kann also die Zerstörung spezifischer Rezepte anpeilen, ist aber selten 100 % wirkungsvoll. Man fand bald heraus, dass diese Technik, obwohl sie bei den Wurmexperimenten künstlich angewandt wurde, fast in allen Tieren als primitiver Schutz des Immunsystems gegen Viren vorkommt. Bei höheren Tieren spielt RNSi eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Genexpression.

In einem Leitartikel in der **New England Journal of Medicine** vom 07. Dezember 2006 schrieb René Bernards, Ph.D.: „RNSi hat in der biochemischen Forschung viele Einsatzmöglichkeiten, einschließlich der Medikamentenentwicklung. Forscher können die Expression eines bedeutenden Gens (in Zellkulturen oder in Tiermodellen) niederschmettern und die Konsequenzen beobachten. Viele Krankheiten werden durch die unangemessene Aktivität spezifischer Gene verursacht“ (wie z.B. des ACVR1 bei FOP), „und das selektive Ruhigstellen solcher Gene durch RNSi stellt eine wichtige therapeutische Strategie für diese Krankheiten dar. Der Weg zu einer erfolgreichen therapeutischen Anwendung von RNSi ist wahrscheinlich heimtückisch und die, die versuchen, den Weg zu gehen, werden auf mindestens drei Hindernisse stoßen.“

Zu allererst sind weitere Verbesserungen der systematischen Förderung *in vivo* ... erforderlich. Zweitens muss das Problem der unvorhersagbaren Wirkung außerhalb des Ziels (das Ruhigstellen von Genen, von denen keine Kopie beabsichtigt ist) angegangen werden. Schließlich muss die Frage bezüglich toxischer Wirkungen geklärt werden. Nichtsdestotrotz verheißt die erfolgreiche Anwendbarkeit von RNSi bei einer großen Bandbreite von Tiermodellen mit Krankheiten Gutes. Für ein Nobelkomitee ist es ungewöhnlich, so kurz nach der eigentlichen Entdeckung einen Preis in Medizin zu verleihen. Aber andererseits hat kaum jemals eine Entdeckung einer so großen Bandbreite von viel versprechenden medizinischen Einsatzmöglichkeiten einen so schnellen Aufschwung verschafft.“

In einer Reihe von Experimenten an Würmern stolperten Fire und Mello über einen natürlich vorkommenden Mechanismus, mit dem Zellen einzelne Gene ausschalten können wie eine Geheimpolizei, die in die Küche kommt und die Extrakopien aus einem gefährlichen Rezept zieht und zerreißt. Der Mechanismus der RNSi scheint bereits vor mehr als einer Milliarde Jahre aufgetreten zu sein, um den Pflanzen und Pilzen dabei zu helfen, sich selbst gegen eindringende Viren zu verteidigen. In komplexeren Organismen, dazu gehört auch der Mensch, hat die molekulare

Maschinerie der RNSi neue und kompliziertere Funktionen übernommen, die schwierige Arbeit der Genregulierung mit eingeschlossen. Nachdem der Mechanismus entdeckt worden war fanden Fire und Mello sowie viele andere Wissenschaftler auf der ganzen Welt schnell heraus, wie man sie sich zunutze macht, damit man sie zu Studien und zur Behandlung von Krankheiten nutzen kann. Im FOP-Labor nutzen wir RNSi seit zwei Jahren, um die Funktion verschiedener Gene auf der BMP-Signalbahn zu untersuchen. Zusätzliche Arbeiten auf diesem Gebiet werden weiterlaufen, da wir RNSi hernehmen, um die Funktion normaler und mutierter ACVR1/ALK2 zu untersuchen. Es könnte tatsächlich möglich sein, RNSi einzusetzen, um die Aktivität von ACVR1/ALK2 in Zellkulturen und möglicherweise in der FOP-Maus herunter zu fahren. Die Beeinflussung der RNS ist viel versprechend für die Studien über FOP, die Entwicklung von RNSi bleibt eine faszinierende Alternative. Kürzlich haben wir einen neuen Doktoranden für das FOP-Labor angeworben, der sich um diesen aufregenden neuen Aspekt in der FOP-Forschung kümmern wird. In den nächsten Jahren werden Sie mehr darüber erfahren.

#### DIE DEUTLICHEN AUSWIRKUNGEN AUF DIE FOP-BEHANDLUNG

Ein vollständiges Verstehen der genetischen und molekularen Basis von FOP wird wahrscheinlich deutliche therapeutische Auswirkungen auf die Patienten mit gängigeren Formen heterotoper Ossifikation haben. Dieses Wissen wird nicht nur für das Verstehen und die Behandlung von FOP wichtig sein, sondern auch zur Behandlung vieler bekannter Krankheiten mit heterotoper Knochenbildung – Krankheiten, wie z.B. die nicht genetisch bedingte Form heterotoper Ossifikation, die als Folge nach dem Einsetzen einer neuen Hüfte, nach Kopfverletzungen, nach Rückenmarksverletzungen, nach Sportunfällen, nach Schussverletzungen aus dem Krieg und im Endstadium von Herzklappenerkrankungen auftreten können.

Es könnte eines Tages auch möglich sein, sich die Genmutation, die die abtrünnige Knochenbildung bei FOP auslöst, zu Nutze zu machen, um Knochen auf kontrollierte Art und Weise herzustellen – für Patienten die Osteoporose haben, für diejenigen, die durch ein Trauma oder einen Tumor einen schweren Knochenverlust erlitten, für diejenigen mit Brüchen, die nicht heilen, oder mit einer Wirbelsäulenfraktur, die nur langsam heilt, oder für diejenigen mit vererbten Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Gliedmaßen.

Vor kurzem haben wir auf unserer langen und abenteuerlichen Reise zum Verstehen von FOP einen monumentalen Meilenstein erreicht – Wissen, das wir dringend brauchen, um den Kinder mit FOP zu helfen und darin steckt auch das Potential, vielen anderen zu helfen.

FOP ist eine seltene Krankheit und von seltener Brutalität, aber am Ende gibt es eine Chance etwas Kluges und Rationales zu tun, um das erbarmungslose Voranschreiten dessen, was als eine „schreckliche, alptraumhafte Krankheit“ beschrieben wurde, zu unterbrechen. Chemie gepaart mit Mitgefühl wird unweigerlich zur Entwicklung von Medikamenten und zu wirkungsvolleren Behandlungen für diejenigen mit FOP und für diejenigen mit weit bekannteren Formen heterotoper Ossifikation führen. Die Reise hat begonnen.

Alles in allem eröffnet die Entdeckung des FOP-Gens ein mit Medikamenten beeinflussbares Ziel auf der BMP-Signalbahn, das zu therapeutischen Ansätzen für die Entwicklung kleiner STIs-Moleküle für ACVR1/ALK2 zwingt. Wirkungsvolle Therapien für FOP und wahrscheinlich für eine Bandbreite bekannterer Krankheiten mit heterotoper Ossifikation werden darauf basieren, ACVR1/ALK2 zu blockieren - ein wichtiges Ziel auf der BMP-Signalbahn. Eine derartige Arbeit läuft zurzeit.

#### VORTRÄGE, VERSAMMLUNGEN, BERICHTE UND VERÖFFENTLICHUNGEN

Im Laufe des Jahres 2006 hatten wir die Ehre, wichtige Vorlesungen über FOP auf folgenden Veranstaltungen zu halten:

- Jahrestreffen of Advances in Mineral Metabolism; Snowmass, CO
- Jahrestreffen of the American Society for Bone & Mineral Research; Philadelphia, PA
- Jahrestreffen der FOP e.V.; Valbert, Deutschland
- Brown University; Providence, RI
- Case Western Reserve University; Cleveland, OH
- Children's Hospital of Philadelphia; Philadelphia, PA
- Eskilstuna General Hospital; Eskilstuna, Schweden
- European Neuromuscular Center; Naarden, The Netherlands
- Deutsches Konsulat der Vereinten Nationen; New York, NY
- Karolinska Institute; Stockholm, Schweden
- Rhode Island Hospital; Providence, RI
- Royal Children's Hospital; Melbourne, Australien
- Sixth International Conference on Bone Morphogenetic Proteins; Dubrovnik, Kroatien
- University of Arkansas; Little Rock, AK
- University of California-San Diego (UCSD); La Jolla, CA

- University Hospitals of Cleveland; Cleveland, OH
- University of Medicine & Dentistry of New Jersey (UMDNJ); Newark, NJ
- University of Melbourne; Melbourne, Australien
- University of Wisconsin; Madison, WI

Im Jahr 2006 hatten wir ebenfalls die Ehre Höhepunkte unserer FOP-Forschung auf regionalen, nationalen und internationalen FOP-Familientreffen und Versammlungen vorzutragen:

- Aberdeen, Schottland
- Bay Head, NJ
- Bedminster, NJ
- Melbourne, Australien
- Naarden, Niederlande
- Oamaru, Neuseeland
- Philadelphia, PA
- Santa Maria, CA
- Sausalito, CA
- Stockholm, Schweden
- Valbert, Deutschland

#### VERÖFFENTLICHTE FACHBEITRÄGE

Seit dem letzten Jahresbericht gab es elf Veröffentlichungen über FOP, fünf davon erschienen in anerkannten Fachzeitschriften.

Die bedeutenden Fachbeiträge waren unter anderem von:

Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizberea JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genetics* 38: 525-527, 2006

Fiori JL, Billings PC, Serrano de la Peña L, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* 21: 902-909, 2006

Kaplan FS, Fiori J, Serrano de la Peña L, Ahn J, Billings PC, Shore EM. Dysregulation of the BMP4 signaling pathway in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Ann NY Acad Sci* 1068: 54-65, 2006

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM. Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. pp. 450-453. In Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism - Sixth Edition*. The American Society for Bone and Mineral Research, Washington, D.C., 2006

Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Xhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am* 89:347-357, 2007

#### IHR FOP-LABOR

Im Laufe des Jahres 2006 bestand die Belegschaft des FOP-Forschungslabors aus 16

Wissenschaftlern in der Forschung: vier Hauptforscher, vier Forschungsspezialisten, vier promovierte wissenschaftliche Mitarbeiter, zwei Hochschulabsolventen, ein Medizinstudent, und ein Student, der sich auf das Medizinstudium vorbereitet. Während eines sehr arbeitsintensiven Sommers, der auf die Entdeckung des FOP-Gens folgte, hießen wir Vincent Whelan, einen Studenten der UC-Berkeley und UC-Santa Clara, der sich auf das Medizinstudium vorbereitet, willkommen. Er war eine durch und durch erfreuliche Woche lang im Labor. Vincent schrieb über seine Sommererfahrungen im FOP-Labor einen sehr schönen Artikel in der **FOP Connection** (November 2006).

Jennifer Fiori, eine Hochschulabsolventin der University of Pennsylvania School Of Medicine, stellte ihre Doktorarbeit über die BMP-Signalbahnen bei FOP fertig und erhielt im April 2006 ihren Dokortitel an der University of Pennsylvania. Jennifers Familie und ihre Freunde sowie Mr and Mrs Richard Simcox aus Aberdeen, Schottland (Förderer von Jennifers Hochschulstudium über FOP und Spender des Roemex und Grampian Stipendiums) waren bei der grandiosen Verteidigung der Doktorarbeit und der anschließenden Feier dabei. Jen hat wesentliche Beiträge zur FOP-Forschung geleistet, die in ihrer ersten Veröffentlichung im *Journal of Bone and Mineral Research* dokumentiert sind. Jennifers Beitrag gewann den bekannten Raisz-Drezner First Author Journal Award der American Society for Bone and Mineral Research. Die ist einer der angesehensten Preise, die junge Forscher auf dem Gebiet der muskuloskelettalen Forschung überreicht bekommen, und sie hatte sich diesen Preis für ihre bahnbrechende Arbeit über die molekulare Analyse der BMP-Signalbahn in FOP-Zellen redlich verdient. Herzlichen Glückwunsch Jen! Wir sind alle sehr stolz auf dich!

Auch auf Jens Verlobten, Dr. Michael O'Connell, sind wir sehr stolz, dem sie in unserem Labor begegnete! Michael, ein ehemaliger Hochschulstudent der University of Southampton (England, U.K.) arbeitete zwei wunderbare Jahre in unserem FOP-Labor. Michael untersuchte die Rolle des sich an der Zelloberfläche befindenden Heparan-Sulfat-Proteoglykans (ein Komplex aus Protein-Zucker-Molekülen) bei der Anpassung der BMP4-Signalgebung bei FOP und in Kontrollzellen. Michael verteidigte erfolgreich seine Doktorarbeit und erhielt im Sommer 2006 seinen Dokortitel von der University of Southampton verliehen. Michael stellte seine Doktorarbeit unter der Praxisanleitung von Frau Professor Trudy Roach in Southampton und Dr. Kaplan und Dr. Shore in Philadelphia fertig. Herzlichen Glückwunsch Michael! Wir sind sehr, sehr stolz auf euch, besonders wegen eurer bahnbrechenden Forschung über die BMP-Signalgebung bei FOP! Michaels wichtige Forschungserkenntnisse wurden kürzlich von einer angesehenen wissenschaftlichen Zeitschrift zur Veröffentlichung angenommen.

Wir sind begeistert, dass Jennifer und Michael in die nächste Phase ihrer wissenschaftlichen Laufbahn an den National Institutes for Aging, einer Zweigstelle der National Institutes of Health in Baltimore, Maryland, eintreten. Wir wissen, dass sie die Botschaft ihrer Arbeit und ihr von Herzen kommendes Engagement für die FOP-Gemeinschaft ihr ganzes Leben lang begleiten wird, und wir wissen, dass ihre genialen Ideen und liebevolle Fürsorge immer der FOP-Gemeinschaft gelten werden.

Bilder der FOP-Kinder zieren die Gänge unseres FOP-Hauptlabors und erinnern uns ständig an unsere Ziele und unsere Mission. Dasselbe sagen auch die Kinder und Erwachsenen, die das FOP-Zentrum und das Labor besuchen. „Dies ist wirklich **euer** Zentrum und **euer** Labor.“ Wir freuen uns sehr, wenn ihr kommt und uns besucht, und jetzt haben wir eine neue Haltestelle auf unserer FOP-Tour; wir können euch zeigen, wo das FOP-Gen entdeckt wurde!

#### DAS ZENTRUM FÜR DIE FORSCHUNG ÜBER FOP UND DAMIT IN BEZIEHUNG STEHENDE KRANKHEITEN

Während das FOP-Hauptlabor ca. 667 m<sup>2</sup> Raum an der University of Pennsylvania einnimmt, ist unser Platz nun mit der Errichtung interner und externer Komponenten des Developmental Grants Program for FOP Research virtuell grenzenlos. Durch dieses bemerkenswerte Programm, finanziell getragen durch das Cali Family Endowment und verwaltet durch das Center for Research in FOP and Related Disorders sind wir in der Lage, die Zusammenarbeit mit Kollegen in vielen Bereichen und Schulen innerhalb der University of Pennsylvania und auch anderswo auszuweiten.

2006 gab es Gelder aus dem Developmental Grants Program für die Weiterführung der außerhäusigen gemeinsamen Forschung an den FOPPY-Mäusen im Labor von Dr. Lixin Kann an der Northwestern University in Chicago, Illinois. Projekte, die mit dem molekularen Mechanismus heterotoper Ossifikation bei FOPPY-Mäusen zu tun haben, werden auch weiterhin in Zusammenarbeit mit der Northwestern University und der University of Pennsylvania durchgeführt.

2006 wurde ein neues außerhäusiges Stipendium an Dr. Jay Groppe von der University of Texas Southwestern in Dallas, Texas für seine Arbeit über „Röntgenkristallographische Studien über den normalen und den mutierten ACVR1/ALK2-Rezeptor“ verliehen. Dieses faszinierende neue Gebiet gemeinschaftlicher Forschung, das in diesem Bericht beschrieben wurde, ist viel versprechend für das Verstehen der dreidimensionalen Struktur eines normalen und eines mutierten ACVR1/ALK2-Rezeptors, ein Wissen, das beim Gestalten der STIs zur Hemmung des mutierten Rezeptors bei FOP bedeutend sein wird.

2006 wurden zwei inhäusige Stipendien an der University of Pennsylvania vergeben; eines ging an Dr. Mary Mullins für ihre Arbeit über das FOP-Zebrafischmodell, das in diesem Bericht bereits beschrieben wurde, und das andere an Dr. Jason Burdick für seine Arbeit über eine neue Methode, sich die FOP-Mutation zu Nutze zu machen, um eine neue Knochenentwicklung zu konstruieren. Seit seinem Bestehen hat das Developmental Grants Program of the Center for Research in FOP and Related Disorders 15 neue Projekte unterstützt, die für unsere Langzeitmission wichtig waren. Viele dieser Projekte wurden in früheren Jahresberichten hervorgehoben und haben für die FOP-Forschung wichtige Einblicke geliefert. Wir sind sehr gespannt auf die neuen Projekte, die in diesem vergangenen Jahr finanziell unterstützt und die im Laufe dieses Berichtes besonders herausgestellt wurden. Sie werden sicherlich noch mehr über sie erfahren.

#### DANKSAGUNGEN

FOP bleibt eine der mit den meisten Hindernissen behafteten und verzwicktesten Zwickmühlen des menschlichen Zustandes, aber mit der Entdeckung des FOP-Gens ist es eine erheblich weniger verzwickte Zwickmühle als noch ein Jahr zuvor. Die FOP-Forschung ist der Schlüssel nicht nur für das Verstehen von FOP, sondern auch vieler anderer bekannter Krankheiten die mit der Bildung der Knochen und des Skeletts zu tun haben. Kürzlich entdeckten wir den Skelettschlüssel, einen molekularen Schalter, der das Schicksal der Zellen bestimmt. Dieser Skelettschlüssel wird benötigt,

um die Geheimnisse von FOP und auch die Geheimnisse vieler bekannter Skelettkrankheiten in den nächsten Jahren zu lüften.

Wie wir schon so oft festgestellt haben, sind *Ursache* und *Heilung* die beiden Wörter, die uns motivieren und den Leitfaden für alles was wir tun, liefern: Die exakte und genetische Ursache für FOP zu entdecken und dieses Wissen zu benutzen, um wirksame Behandlungen zu finden und schließlich eine Heilung zu erlangen. 2006 haben wir den Gipfel eines riesigen FOP-Berges erklommen. Wir entdeckten die genetische Ursache für FOP. Aber es liegt noch schwere Arbeit vor uns – der heimtückische Weg durch die Berglandschaft auf den nächsten Gipfel, einer der höchsten Spitzen in der wissenschaftlichen und medizinischen Welt – wo wir uns darauf freuen, eines Tages die Flagge zu hissen, auf der steht: „FOP ist geheilt“

Es ist keine einfache Aufgabe, eine genetische Krankheit erfolgreich zu behandeln oder zu heilen und es wird wahrscheinlich mehrere Jahre dauern. Aber es wird klappen. Wir brauchen die ständige Hilfe und Unterstützung vieler Wissenschaftler und vieler Labors und auch die ständige großzügige Unterstützung der Patienten, Familien und Gemeinschaften auf der ganzen Welt, mehr als jemals zuvor. Wir sind in ein neues Zeitalter der FOP-Forschung eingetreten. Das FOP-Zentrum und das Kernlabor sind auch weiterhin einzigartige Mittel für die FOP-Patienten und für die medizinische Gemeinschaft weltweit. Wie immer möchten wir hervorragende Leistungen erbringen und in allen Bereichen, die für unsere Mission wichtig sind, führend sein: Für die Patientenversorgung, für die Weiterbildung und für die Generation mit neuem Wissen.

Insgesamt war das Jahr 2006 ein Jahr erstaunlicher Meilensteine für die FOP-Forschung, sicherlich das bedeutendste seit mehr als 300 Jahren. Der Höhepunkt des Jahres 2006 war die Verkündung der Entdeckung des FOP-Gens, die wichtigste Entdeckung in der Geschichte der FOP-Forschung. Wir hoffen alle, dass auch das Jahr 2007 ein Jahr großartiger Meilensteine in der FOP-Forschung werden wird und dass aufregende Fortschritte und Entdeckungen eintreten werden.

Die FOP-Forschungs-Gemeinschaft kann während der vergangenen 16 Jahre eine lange und schwierige Reise verzeichnen, aber es ist erstaunlich, wie weit wir gekommen sind. Wir werden auch weiterhin rund um den Globus eine stabile und dynamische Gemeinschaft sein. Uns vereint unsere Arbeit und wir besitzen die Schwungkraft und die Begeisterung, die Ziele zu erreichen, die wir uns gesetzt haben. Wir werden jeden Tag daran erinnert, dass noch eine lange Reise vor uns liegt, um diese Ziele zu erreichen, aber wir sind durch das, was wir erreicht haben, ermutigt, und unsere Herausforderungen geben uns die Energie. Wie immer gebührt unser inniger Dank den Kindern, Erwachsenen und Familien, die jeden Moment ihres Lebens mit FOP leben. Die Gelassenheit und der Edelmüt liefern die unaufhörliche Inspiration, die diese Arbeit würdigt und all diejenigen, die die Ehre haben, daran beteiligt zu sein.

Auch dieses Jahr möchten wir einen besonderen Dank richten an Jeannie Peeper, die Gründerin der IFOPA, die aber Zeit ihres Lebens Präsidentin, Sprecherin, und spirituelle Führerin unserer weltweiten FOP-Gemeinschaft bleiben wird. Ebenso möchten wir einen besonderen Dank an Amanda Cali aussprechen, die scheidende Vorstandsvorsitzende der IFOPA, und Linda Daugherty, die Geschäftsführerin der IFOPA, die für einen nahtlosen und großartigen Übergang während dieser Zeiten voller Herausforderungen gesorgt hat. Wir bedanken uns auch ganz herzlich bei Don Brister. Don ist der neue Vorstandsvorsitzende der IFOPA, der großzügig und großherzig zugesagt hat, diese wichtige Position einzunehmen. Jeannies, Amandas, Lindas und Dons visionäre Hingabe an die FOP-Forschung und an die weltweite FOP-Gemeinschaft bringen Klarheit in unsere Mission und Hoffnung für die zukünftigen Generationen.

Das FOP-Collaborative Research Project entstand aus dem gegenseitigen Wunsch, die Ursache zu finden und eine Heilung für diese zur Behinderung führende Krankheit zu schaffen. Die Worte Pflege, Mitgefühl, kreative Chemie und Zusammenarbeit sind der wirksame Kleber, der Ursache und Heilung verbindet. Wir sind für die vielen Kollegen und Mitarbeiter in den medizinischen Ämtern, Kliniken, Krankenhäusern, Forschungslaboratorien, Zentren und Universitäten auf der ganzen Welt dankbar, ohne deren Hilfe und Großartigkeit diese laufende Arbeit viel schwieriger wäre – wenn nicht sogar unmöglich. Zusammen haben wir das Ziel erreicht, die genetische Ursache für FOP zu finden, und gemeinsam werden wir eine Heilung für diese Behinderung finden. Wir werden uns durchsetzen. Wie David Ben-Gurion, der erste Premierminister Israels sagte: „Das Schwierige machen wir sofort; das Unmögliche braucht ein bisschen länger.“ Wie immer ist das Auffinden einer wirkungsvollen Behandlung und einer Heilung für FOP kein Beruf, sondern eine Mission.

Die ganze Arbeit, die wir vollbracht haben, und all das Wissen, das wir gewonnen haben, dient einem einzigen Zweck – der Gestaltung besserer Behandlungen und schließlich einer Heilung für FOP.

Ein Arzt aus dem Teil Afrikas, der unterhalb der Sahara liegt, fragte einen von uns kürzlich: „Warum tun sie, was sie tun?“ Die Frage ist verblüffend genug, aber die Antwort ist einfach. „Damit eine Zeit

kommt, in der niemand mehr an FOP leiden muss – damit eine schreckliche Krankheit nichts weiter als eine Unannehmlichkeit ist – damit diese Kindheit den Kindern zurückgegeben werden kann, denen sie gestohlen wurde – damit körperliche Freiheit für die wieder hergestellt wird, denen sie genommen wurde – damit diejenigen, die in ein zweites Skelett eingesperrt waren, befreit werden können – damit die Unterdrückten befreit werden können.“ Dies ist nicht nur ein Traum; es ist eine Mission, und gemeinsam werden wir dieses Ziel erreichen.

Michael Mason, ein Korrespondent der **New York Times** schrieb nach der Entdeckung einen brillanten Sachbericht über FOP. Schwerpunkt des Artikels war, wie sich FOP bei dem kleinen Hayden Pheif auswirkt, einem 6-jährigen Kind aus Sausalito, Kalifornien, und wie die FOP-Genentdeckung ein Funken der Hoffnung für Hayden und all die anderen Kinder, die weltweit an FOP leiden, ist. Der Titel des Artikel sagte alles: „Endlich gibt es mit der genetischen Entdeckung Hoffnung auf ein Entkommen aus dem Knochengefängnis.“

Viele glaubten nicht, dass es möglich wäre das FOP-Gen so schnell zu finden; andere fragten sich, warum es so lange gedauert hat – aber alle von uns, die auf dem Berggipfel waren, verstehen das Versprechen, die Inspiration und die Hoffnung auf den Gipfel – der wunderbare Blick auf den Horizont, der noch vor zwei Jahren von Wolken verdeckt war. Wir haben mindestens einen weiteren Horizont, einen weiteren Berggipfel, einen weiteren Gipfel, den man erklimmen muss – und einen großen Berg, der versetzt werden muss. Soweit sind wir gekommen. Gemeinsam können wir Berge versetzen.

Alle von uns im FOP-Zentrum, im Developmental Grants Program und in den angegliederten Gemeinschaftsprojekten auf der ganzen Welt sind sehr stolz, Teil dieser Mission zu sein, und wir sind denen gegenüber sehr dankbar, die diese unerlässliche Forschungsarbeit unterstützen:

- The International FOP-Association (IFOPA)
- The National Institutes of Health (Die Menschen der Vereinigten Staaten von Amerika)
- The Center for Research in FOP & Related Disorders
- The Cali Family Endowment for FOP Research
- The Weldon Family Endowment for FOP Research
- The Isaac and Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine
- The Allison Weiss Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine
- The Born-Lotke-Zasloff Fellowship Orthopaedic Molecular Medicine
- The Whitney Weldon – Stephen Roach Fellowships in FOP Molecular Genetics
- The Roemex Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology
- The Grampian Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology
- The Medical Research Council and The University of Oxford (United Kingdom)
- The Association Pierre-Yves (Frankreich)
- FOP e.V. (Deutschland)
- Die brasilianische FOP-Association
- Die Pittsburgh Foundation
- Der Sarah Cameron Fund (UK.)
- Die skandinavische FOP-Association
- Mitglieder des FOP International Research Consortium
- Die Menschen von Santa Maria (13 Jahre außergewöhnlicher Dienstleistungen)
- Und die vielen Personen, Familien, Freunde und Gemeinschaften auf der ganzen Welt, die großzügig und unermüdlich ihre Beiträge zur FOP-Arbeit geleistet haben.

Vielen Dank wie immer für Ihre großzügige und innige Unterstützung für diese lebensnotwendige und wichtige Arbeit.

Dr. Kaplan