

14. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2005

von Dr. med. Frederick S. Kaplan, Dr. David L. Glaser und Dr. Eileen M. Shore

Als wir vor einigen Jahren in Alaska beim Bergsteigen waren, kletterte einer von uns auf einen Felsvorsprung mit einem atemberaubenden Blick auf den höchsten Gipfel der Bergkette – oder zumindest schien es so. Erst beim Weiterklettern erlangten wir die Erkenntnis, dass der besagte Gipfel nur einer der vielen kleineren Gipfel war, die die wirklichen Gipfel verdeckten, die tief wolkenverhangen waren. So ist es auch mit der FOP-Forschung. Was am Anfang wie ein hoher Berg erschien – war tatsächlich nur einer von vielen kleinen Gipfeln in einer beachtlichen, unfassbar hohen Gebirgskette.

Eines Tages wird ein Kind mit FOP geboren und alles ist über die Furcht einflößende FOP-Gebirgskette bekannt – seine genetische Grundlage, sein molekularer Ursprung, die Eigenschaften seiner Bahnen, die Identität seiner rezeptiven Zellen und deren nachgeschaltete Bahnen, die Medikamente zur Verhinderung und die Therapie zur Heilung. Der Tag ist noch nicht gekommen, aber die Reise und der Aufstieg zum richtigen Gipfel gehen ungehindert und ununterbrochen weiter. Unsere Reise hat uns im Laufe der Jahre großartige Perspektiven eröffnet und wir haben sehr viel über die massive Gebirgskette namens FOP erfahren. Wir befinden uns schon ein ganzes Stück oberhalb des Basislagers, wo uns wissenschaftliche Instrumente und ein gutes bergsteigerisches Gespür sagen, wo es als nächstes hingehet, aber wir müssen bescheiden, umsichtig und wachsam sein.

Trotz des zunehmenden Vertrauens auf die Hinweise auf zellulärer und molekularer Ebene, können wir niemals die größeren Bilder oder die Perspektiven, die wir bei unserer Kletterei gewonnen haben, ignorieren. Wenn es ein Thema für den diesjährigen Bericht gibt, dann den „dass man keinen noch so kleinen Hinweis übergehen darf – nicht die Form der Wolken; nicht das Geräusch des Windes; nicht einmal das Flüstern eines FOP-Mitreisenden – oder einer kleinen Maus.“

Der diesjährige Jahresbericht trägt zurecht den Titel „Von Mäusen und Menschen“ (nicht die Fassung des Romanautors John Steinbeck), die weniger fiktive Darstellung von Wissenschaftlern und Ärzten, die an FOP arbeiten – wie die beiden grundlegenden Entdeckungen in der FOP-Forschung im Jahr 2004 sowohl auf der einen, wie auf der anderen Seite der Klinikture passierten – die eine an der Maus, die andere am Menschen. Eine der Entdeckungen kam von einem einzigen Patienten mit FOP, der wegen einer nicht verwandten Krankheit eine Knochenmarkspende erhalten hatte. Die Langzeitüberwachung dieses Patienten hat für uns innerhalb einer Stunde in der Klinik mehr über FOP ausgesagt als uns ein Vierteljahrhundert an Experimenten möglicherweise offenbart hätte. Die zweite Entdeckung, eine glückliche dazu, ergab sich auf der anderen Seite der Klinikture – in einer kleinen transgenetischen Maus – manipuliert von Neurowissenschaftlern, die die Rolle des knochenmorphogenetischen Proteins (BMP) bei der Entwicklung des Gehirns untersuchten. Die transgenetische Maus, geschaffen um BMP4 in ihrem Nervensystem im Übermaß zu produzieren, entwickelte überraschenderweise eine heterotope Ossifikation. Aber das Interessanteste an allem war, dass es sich um eine progressive Knochenbildung handelte und einem Muster folgte, das sich von dem unterschied, das bei FOP-Patienten beobachtet wurde – aber trotzdem ein Muster.

Sir William Osler, einer der bekanntesten Physiker des 19. Jahrhunderts sagte: „*Kliniken sind Labors – Labors von höchstem Rang.*“ Während im vergangenen Jahr auf zellulärer und molekularer Ebene sehr wichtige Entdeckungen gemacht wurden, kamen die Einblicke, die Enthüllungen darstellten, aus der Klinik – aus der Patientenpraxis und der Mäusepraxis, und man wird in diesem und den folgenden Berichten noch mehr von ihnen hören.

Der Jahresbericht ist unsere Chance, ihnen mitzuteilen, was wir das ganze Jahr über gemacht haben, was wir manchmal zufällig, manchmal planmäßig entdeckt haben, was wir darüber denken, welche Experimente wir durchgeführt haben, welche funktioniert haben und welche nicht, welche Umwege wir gemacht haben, welche Goldminen wir gefunden haben und in welchen Sackgassen wir gelandet sind – was wir erwarteten zu finden und was wir gefunden haben, was niemand erwartet hatte, weil sich zuvor noch niemand auf diesem Terrain bewegt hatte. Wir werden ihnen mitteilen, was wir darüber dachten, und zu welcher Denkweise uns unsere neuen Daten jetzt zwingen – was wir im letzten Jahr getan haben und was wir im kommenden Jahr zu tun gedenken.

Um den Bericht frisch und knackig, informativ und aufschlussreich, und von Umfang und Größe so zu machen, dass er rechtzeitig leicht in sieben oder mehr Sprachen übersetzt werden kann, probieren wir es beim diesjährigen Bericht mit einer neuen und kürzeren Version. Hoffentlich wird er genauso informativ wie der vorige, aber er wird sehr gestrafft sein, eine Art „FOP Überschriften-Nachrichten“. Wir bemühen uns immer, in neuen Bahnen zu denken, wenn es darum geht, ihnen die Informationen zu vermitteln – im **Führer für FOP-Patienten & Familien**, in der überarbeiteten Version des „**FOP-**

Behandlungsleitfaden, in **der FOP-Connection**, und von Zeit zu Zeit in Bulletins auf der FOP-Webseite. Wie ein Wissenschaftler sagte: „*Verbesserte medizinische Behandlung hängt von einem ununterbrochenen Pfad aus kreativem Wissen ab, es zu verbreiten, es anzuwenden.*“

Wichtige Höhepunkte der FOP-Forschung im Laufe des Jahres 2004 einschließlich der anschließenden Entdeckungen und Erkenntnisse:

1. Die Evaluation eines FOP-Patienten, der vor vielen Jahren eine Knochenmarktransplantation wegen einer nicht verwandten Krankheit erhalten hat, macht deutlich, dass das Immunsystem ein sensibler Auslöseimpuls ist, aber kein spezieller Auslöseimpuls für FOP-Schübe.
2. Transgenetische Mäuse, manipuliert um BMP4 im Nervensystem im Übermaß zu produzieren, entwickeln eine progressive heterotope Ossifikation. Es gibt jedoch sogar unter den genetisch ähnlichen Mäusen erhebliche Unterschiede im Grad der heterotopen Ossifikation. (Diese Mäuse, entdeckt von Dr. Lixin Kan an der Northwestern University, wurden vom IFOPA-Mitglied Louise Wedderburn aus Rosehearty, Schottland, liebevoll „THE FOPPY MICE“ genannt.)
3. Der Stimulus für die heterotope Ossifikation bei FOP-Patienten ist vielleicht ganz einfach nicht vermehrte BMP4-Belieferung des Gewebes, wie bei den FOPPY-Mäusen, sondern eher die Überaktivität der BMP4-Bahn aufgrund der fehlregulierten BMP4-Rezeptor-Signalisierung und –beförderung auf der Zellmembran.
4. Ein „molekularer Tachometer“ wurde für das Messen der Aktivität der BMP4-Bahn in FOP- und in Kontrollzellen entdeckt.
5. Trotz der ausgedehnten Zulieferung von BMP4 in die meisten Körpergewebe, scheint nur ein kleiner Teil von Zelltypen im Körper sensibel auf die chronisch überhöhte Aktivität der BMP4-Signalbahn zu reagieren.
6. Wir haben eine weitere Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, in die FOP-genomweite-Kopplungsanalyse aufgenommen und haben es jetzt auf 11 Familien, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, weltweit gebracht – vier Kernfamilien und sieben unterstützende Familien. Durch die Verwendung der Daten dieser neuen Familie, grenzten wir das Koppelungsintervall für das FOP-Gen auf dem menschlichen Chromosom weiter ein.
7. Haftzellen aus peripherem Blut von FOP-Patienten bilden *in vivo* Knochen und werden aus Knochenmark gewonnen.
8. Induzierbare Promotoren (molekulare An-Aus-Schalter) wurden für die Anwendung bei fortgeschrittenen vorklinischen Studien über die Noggin-Gen-Therapie für die Behandlung von FOP entwickelt.

Zusätzlich zu Pilotprojekten und fortlaufenden Langzeitstudien, wird es bei den Forschungsarbeiten 2005 um folgendes gehen:

1. Untersuchung des Mechanismus heterotoper Ossifikation bei FOPPY-Mäusen.
2. Der Einsatz der FOPPY-Mäuse, um die Wirksamkeit der verfügbaren Medikamente zur Verlangsamung der Progression der heterotopen Ossifikation zu bestimmen.
3. Untersuchung des Immunsystems bei der Auslösung von FOP-Schüben.
4. Erweiterte molekulare Charakterisierung des BMP4-Rezeptor-Mechanismus und Signalabweichungen bei FOP-Zellen, um den zugrunde liegenden Defekt bei FOP zu identifizieren.
5. Die Erforschung des Signal-Transduktions-Hemmer-Ansatzes, um die BMP4-Signalgebung in den FOP-Zellen zu blockieren.
6. Die Kartierung der FOP-Gen-Platzierung mit hoher Auflösung, wobei genomweite Kopplungsdaten und die Platzierungen in Frage kommender Gene aus Familien, in denen mehrere Generationen betroffen sind, verwendet werden.
7. Erweiterte Charakterisierung von Haftzellen, die aus dem Blut gewonnen werden, und deren Rolle bei der heterotopen Ossifikation.
8. Vorklinische Studien, um die Noggin-Gen-Therapie durch den Einsatz induzierbarer Promotoren voranzubringen.

Die Mission der FOP-Forschung ist klar. Die Forschungsprojekte und Entdeckungen stellen jedoch kein Ende in sich selbst dar, sondern sind Meilensteine eines langen Aufstiegs, der letztlich mit einer Heilung für FOP enden wird.

Der diesjährige Bericht ist in neun Hauptabschnitte unterteilt, die das enorme Arbeitspensum und den enormen Umfang der Aktivitäten des FOP-Hauptlabors und der Labors, mit denen das Hauptlabor zusammen arbeitet, strukturieren und hervorheben. Es handelt sich um folgende Abschnitte:

- I. Gene
- II. Signalbahnen
- III. Zellen
- IV. Modelle
- V. Auslöser
- VI. Therapien
- VII. Präsentationen, Versammlungen, Berichte und Veröffentlichungen
- VIII. Ihr FOP-Labor
- IX. Danksagung

Wir hoffen, dass Sie den diesjährigen Jahresbericht wieder interessant, ansprechend und hoffnungsvoll finden. Dies ist die Einstellung, mit der wir jeden Tag diese Arbeit angehen. Sie waren bei jedem Schritt dieser Reise dabei, und wir möchten ihnen mitteilen, was wir herausgefunden, was wir gesehen und was wir erfahren haben. Schlussendlich werden Sie – der Patient – Nutznießer dieser Arbeit sein.

I. GENE

Die Identifizierung des Gens, das (wenn es verändert ist), FOP verursacht, wird der Schlüssel dazu sein, FOP, ebenso wie mehrere allgemein bekannte Krankheiten, bei der Entwicklung des Skeletts zu verstehen. Die Veränderungen, die für die meisten genetischen Krankheiten verantwortlich sind, werden dadurch identifiziert, dass man die Erbmuster markanter Teile der DNS (Polymorphismen genannt) über mehrere Generationen einer Familie verfolgt.

Genomweite Kopplungsanalyse

In den vergangenen Jahren haben wir immer wieder auf die Wichtigkeit einer genomweiten Kopplungsanalyse zur Ortsbestimmung und Identifizierung des FOP-Gens hingewiesen. Eine genaue Erläuterung des Prinzips dieser Analyse finden Sie im 13. Jahresbericht unter www.ifopa.org.

Kurz gesagt, eine genomweite Kopplungsanalyse ist ein wissenschaftliches Instrument, mit dem man die klinischen Eigenschaften einer Krankheit (wie FOP) mit ausgewählten molekularen und genetischen Markern, die mit dem betreffenden geschädigten Gen in Familien in mehreren Generationen weitervererbt werden, in Beziehung setzen und dann die Informationen, die aus vielen solcher Familien gesammelt wurden, vergleichen kann, um die Stellen auf dem menschlichen Chromosom einzuzugrenzen, wo das Gen höchstwahrscheinlich sitzt.

Obwohl den molekularen Aspekten der Kopplungsanalyse die meiste Aufmerksamkeit geschenkt wird, sind die klinischen Aspekte ebenso wichtig. Ärzte, die mit FOP besonders vertraut sind, müssen jedes Familienmitglied einer Familie, in der FOP in mehreren Generationen vorkommt, sorgfältig untersuchen, um genau zu ermitteln, wer von FOP betroffen ist und wer nicht; und wenn jemand betroffen ist, bestimmen, wie schwerwiegend. Dies klingt unbedeutend, aber vielleicht ist das der kniffligste Teil der gesamten Evaluierung – und ist genauso entscheidend wie die molekulare Analyse. Wenn nur ein einziges Mitglied einer Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, fälschlicherweise als von FOP betroffen bzw. nicht betroffen zugeordnet wird (da die Symptome bei jüngeren Mitgliedern vielleicht nur sehr leicht sind), steht die Vollständigkeit der ganzen Kopplungsanalyse auf dem Spiel. Deshalb sind die gut koordinierten Klinikversuche bei der Evaluierung jeden Mitglieds einer Familien, in der FOP in mehreren Generationen vorkommt, und auch die entnommenen DNS-Proben für die genetische und molekulare Analyse entscheidend.

Familien, in denen FOP in mehreren Generationen auftritt & FOP-Gen-Lokalisierungsstudien

Gegenwärtig gibt es vier Hauptfamilien, in denen FOP in mehreren Generationen auftritt, die für die Kartierung des FOP-Gens entscheidend sind, gemeinsam mit sieben weiteren Familien, in denen FOP in mehreren Generationen auftritt, die die genetische Suche nach dem FOP-Gen unterstützen. Jede dieser 11 Familien ist wichtig für die FOP-Forschung. Die „goldene“ FOP-Familie im Sinne der Forschung wäre jedoch eine Familie, in der es über drei bis vier Generationen hinweg mehrere FOP-Patienten und nicht betroffene Geschwister gibt. Bis jetzt wurde keine derartige Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, gefunden. Obwohl die Möglichkeit besteht, dass eine gefunden wird, sind die Chancen doch allgemein gering. Eine solch große Familie alleine, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, könnte es uns ermöglichen, das FOP-Gen zu lokalisieren.

Die elfte Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, wurde vergangenes Jahr in Korea ausfindig gemacht. Die Patienten wurden alle untersucht, DNS für die Kopplungsanalyse entnommen, und eine genomweite Kopplungsanalyse hergestellt. Die Daten dieser neuen Familie haben es uns

ermöglicht, die Stelle für das FOP-Gen weiter einzugrenzen, obwohl sie immer noch ziemlich groß ist – ca. die Hälfte eines Prozents des gesamten menschlichen Genoms. Stellen Sie sich eine 3000 Meilen lange Straße vor, die sich in den Vereinigten von einer Küste zur anderen erstreckt und die das gesamte menschliche Genom darstellt. Vor zwei Jahren grenzten wir die Stelle des FOP-Gens auf eine Strecke von 100 Meilen ein; letztes Jahr auf 60 Meilen, und dieses Jahr auf 30 Meilen. Wir müssen immer noch die Straße finden, das Haus, das Zimmer und den Schrank, wo sich das FOP-Gen versteckt; aber 30 Meilen sind besser als 3000 Meilen. Wir müssen noch ein paar Meilen gehen.

Gegenwärtig wird an der University of Pennsylvania und auch an der Oxford University in einem gemeinschaftlichen Forschungsversuch eine genomweite Kopplungsanalyse in großem Umfang durchgeführt. Zusätzliche Familien, in denen FOP in mehreren Generationen auftritt, werden bei diesem Versuch sehr hilfreich sein und Pilotprogramme zur Auffindung werden zurzeit in Indien, Brasilien und Bangladesch durchgeführt.

Kandidatengen-Analyse

Kandidatengene sind solche Gene, die, wenn sie verändert werden, möglicherweise eine genetische Krankheit auslösen könnten. Im Laufe des vergangenen Jahres, haben wir weiter nach Kandidatengen für FOP innerhalb des eingeschränkten Kopplungsbereichs und auch auf den funktionalen Kandidatenbahnen gesucht. Diese Kandidaten beinhalten Gene, die mit dem Signalweg des knochenbildenden Proteins zu tun haben, Gene, die die Skelettentwicklung kontrollieren, ebenso auch Gene, die an der Regulierung entweder des eigenen oder des adaptiven Immunsystems beteiligt sind. Durch diese gezielte Sequenzierung schließen wir nach und nach viel versprechende, in Frage kommende Gene aus, aber wir werten weiterhin jedes Jahr, auf der Suche nach dem wahren FOP-Gen viele neue aus. Da diese gezielte Arbeit bei der DNS-Sequenzierung viel versprechender Gene sehr aufwändig ist, ist es wichtig, dass wir kein potenzielles FOP-Gen unerforscht lassen. Diese Arbeit wird vom Whitney Weldon – Stephen Roach FOP-Stipendium und der Weldon-Family-Stiftung bezuschusst.

Tropfende Kerzenwachs-Knochenkrankheit

Die Kraft der Kopplungsanalyse und der Kandidatengensuche wird an einer aufregenden Entdeckung, die vergangenes Jahr von Kollegen in Belgien gemacht wurde, deutlich. Melorheostosis (das wörtlich „Tropfende Kerzenwachs-Knochenkrankheit“ bedeutet) ist eine seltene genetische Kinderkrankheit, die das Skelett und das Bindegewebe hauptsächlich in den Gliedmaßen betrifft. Melorheostosis wird beschrieben bei neuer Knochenbildung, die wie tropfendes Kerzenwachs an der Außenseite langer Knochen entlangläuft. Krankhafte Veränderungen sind normalerweise asymmetrisch und betreffen einen, vielleicht auch mehrere Gliedmaßen. Sie werden oft von einer Versteifung des angrenzenden Bindegewebes, das mit den Gelenkkontrakturen zusammenhängt, Muskelatrophie, Bindegewebsschwellungen und Schmerzen begleitet.

Als die normalen Kopplungsanalysetechniken (identisch mit dem Ansatz, den wir benutzen, um das FOP-Gen zu lokalisieren) bei drei großen Familien, in denen die Krankheit in mehreren Generationen vorkommt (wir haben keine so großen und aufschlussreichen Familien mit FOP) angewandt wurden, grenzten Forscher aus Belgien die Stelle des Gens für Melorheostosis auf ein sehr kleines Intervall auf einem der menschlichen Chromosomen ein. Eine sehr große Hilfe bei ihrer Studie war ein Patient, der zusätzlich eine Bruchstelle in einem der Chromosomen hatte, die es den Wissenschaftlern möglich machte, die Stelle des Melorheostosis-Gens punktgenau zu bestimmen. Dann wandte man eine Kandidatengenmethode im Kopplungsintervall an, die die Bruchstelle umfasste und die Forscher entdeckten das Gen für Melorheostosis.

Das viel versprechendste Kandidatengen im Kopplungsintervall war ein Gen auf der knochenmorphogenetischen Protein-Signalisierungsbahn namens SANE (Smad1 Antagonist Effector), das auch ein Kandidatengen für FOP war. Tatsächlich wurde diese Arbeit, die SANE mit der BMP-Signalisierungsbahn (lange bevor entdeckt wurde, dass es das Gen für Melorheostosis ist) von Dr. Hui-Chuan Huang und Dr. Peter Klein an der University of Pennsylvania School of Medicine durchgeführt und wurde durch einen Entwicklungszuschuss des Center for Research on FOP & Related Disorders bezuschusst! Obwohl SANE (auch MAN1 oder LEMD3 genannt) nicht das Gen für FOP ist, ist es doch das Gen für Melorheostosis. Die Entdeckung des Melorheostosis-Gens zeigt deutlich, wie die Forschung über FOP ein fundamentales Verständnis für eine verwandte Knochenkrankheit geliefert hat. Wissenschaftler können jetzt damit beginnen, einen Tierversuch für Melorheostosis zu entwickeln und das Wissen einsetzen, das sie aus den Veränderungen des SANE-Gens gewonnen haben. Mit einem solchen Tierversuch, wird der Medikamententest für Melorheostosis stark beschleunigt. Die Entdeckung des Gens für Melorheostosis, einem Gen auf der

BMP-Signalisierungsbahn, zeigt wieder einmal die starke Verbindung zwischen einer Forschungsdisziplin und einer anderen, bei der Verfolgung von Basisgrundkenntnissen und dem Einsatz dieses Wissens, um die wirkungsvollen Therapien voran zu bringen, die anderen helfen werden.

II. BAHNEN

Die BMP4-Signalisierungsbahn

Die Einführung einer wirksamen Behandlung für FOP, wird aus der Identifizierung sowohl der Genmutation als auch der fehlregulierten Signalbahn, die FOP verursacht, resultieren. Bei FOP sind Familienstammbäume selten und deshalb sind die genetische Kopplung und das Klonen (punktgenaue Bestimmen) der genetischen Position schwierig. Ein ergänzender Ansatz beinhaltet Strategien, fehlregulierte molekulare Bahnen zu isolieren und von da an den Weg zum beschädigten Gen zurück zu verfolgen. Wir haben festgelegt, dass die BMP4-Signalbahn in den Zellen von Patienten mit FOP tiefgreifend fehlgesteuert ist, und in der Pathogenese heterotoper Ossifikation bei FOP eine wichtige Rolle spielt.

Vergangenes Jahr lieferten wir einen beachtlichen Hintergrund zur BMP-Signalbahn in normalen Zellen und in FOP-Zellen, und für die Interessierten empfehlen wir wärmstens die folgenden Hintergrundabschnitte im 13. Jahresbericht (www.ifopa.org):

1. Was ist ein Morphogen?
2. Selbstregulative negative Feedbackschleifen
3. Fehlregulierung selbst regulierender negativer Feedbackschalter in FOP-Zellen
4. Fehlregulierung der BMP4-Signalbahn bei FOP
5. Erhöhter BMP-Rezeptoren-Spiegel auf der Zelloberfläche
6. BMP-Rezeptor-Staus auf der Zellmembran
7. Wer sind die BMP-Verkehrspolizisten auf der Zellmembran und welche Rolle spielen sie bei der BMP-Signalgebung?
8. Welcher Weg führt zum Ziel?

FOP: Die lymphoblastoide Zelle als nützliches Versuchssystem

Die meisten unserer Versuche über die BMP4-Signalbahn bei FOP haben wir in Lymphozyten durchgeführt, die aus dem Blut von FOP-Patienten (lymphoblastoide Zellen) stammen im Vergleich zu lymphoblastoiden Zellen von normalen Kontrollpersonen. Obwohl Lymphozyten an der ganz frühen Pathologie von krankhaften FOP-Veränderungen beteiligt sind und bereitwillig und sicher für die Studie verfügbar sind, ist deren Rolle als verursachender Faktor beim Krankheitsverlauf weiterhin nicht bekannt. Nichtsdestotrotz ist die lymphoblastoide Zelle ein nützliches Versuchssystem, um die BMP4-Bahn bei FOP-Patienten zu untersuchen.

FOP: Das Ausreißerauto

Metaphern haben die große Fähigkeit, komplexe Gedanken zu übermitteln, besonders in der Wissenschaft, und es ist vielleicht sehr hilfreich, einige Jahre der laufenden Laborforschung im Bereich der BMP4-Signalbahn in FOP-Zellen mit einer entsprechenden Metapher zusammen zu fassen – der Metapher des Ausreißerautos. Schnallen sie sich an!

Stellen Sie sich zuerst vor, dass eine normale Lymphozyte wie ein gut funktionierendes Auto (normale BMP4-Signalbahn) ist, während eine FOP-Lymphozyte wie ein Ausreißerauto (fehlregulierte BMP4-Signalbahn) ist. Beim normalen Auto, wird das Gaspedal bei Bedarf gedrückt und ein Schalter, der das Gaspedal mit dem Bremspedal verbindet, begrenzt die Geschwindigkeit des Autos (negative Feedbackkontrolle). Beim FOP-Auto steckt das Gaspedal bei voller Beschleunigung (erhöhtes BMP4) fest, und der Schalter zwischen dem Gaspedal und dem Bremspedal ist unterbrochen (Fehlen der negativen Feedbackkontrolle auf der BMP4-Signalbahn).

Beim normalen Auto greift die Notfallbremse (Noggin & Gremlin), wenn das Gaspedal voll durchgedrückt ist. Beim FOP-Auto greift die Notfallbremse nicht, wenn das Gaspedal voll durchgedrückt ist (ungenügende BMP4-Antagonisten-Sekretion als Antwort auf ein BMP4-Signal). Um die Sache noch schlimmer zu machen, kann der Fahrer des FOP-Autos die Straße nicht sehen, weil es einen teilweisen toten Winkel an der Windschutzscheibe gibt (das Unvermögen der FOP-Zellen, die umgebende BMP4-Konzentration in deren Umgebung richtig zu erfühlen). So ist es unmöglich, im FOP-Auto sicher die Straße hinunter zu lenken.

Der modernste Bordcomputer (die Zellkapazität, die eigene Aktivität zu erfassen) informiert den Fahrer eines normalen Autos, dass der 8-Zylinder-Motor (BMP-Rezeptoren) richtig läuft, während der Bordcomputer im FOP-Auto seinen Fahrer überraschenderweise darüber informiert, dass es 48 laufende Zylinder (eine Versechsfachung der BMP-Rezeptoren in den FOP-Zellen) hat. Als Ergebnis fährt das FOP-Auto nicht nur eine halbschreckliche Geschwindigkeit, sondern rast über die Straße hinaus und eine Schlucht hinunter (vermehrte und unangebrachte Signalgebung der nachgelagerten Bahnen in FOP-Zellen).

In völliger Verzweiflung versucht der Fahrer des FOP-Autos, das Auto wieder in die Ruheposition zu versetzen, aber es wird sich nicht verändern lassen (es misslingt, die überaktiven BMP-Rezeptoren beim Vorhandensein eines BMP4-Liganden nach unten zu regulieren und zu verinnerlichen), und der Motor läuft auf Hochtouren (verwirrte Rezeptorphosphorylierung durch das Fehlen des Liganden). In einem letzten verzweifelten Versuch, den Zündschlüssel herauszuziehen (der Skelettschlüssel), stellt der Fahrer des FOP-Autos fest, dass der Schlüssel im Anlasser fest steckt und die Unterbrecher des elektrischen Kreises des Autos nicht zugänglich sind (wir haben momentan wenig Kenntnis über die mit dem Rezeptor verbundenen Moleküle, die den BMP-Rezeptoren in den FOP- und Kontrollzellen direkt vor- oder nachgelagert sind). Das Auto rast mit tödlicher Geschwindigkeit weiter eine steile Schlucht hinunter (Muskelzellverletzung), das Auto schlingert und explodiert (Muskelzelltod und daraus resultierendes Ödem).

Sofort wird ein Feuerlöscher (Prednison) benutzt, um die Flammen zu löschen und sofort tauchen die Rettungsmannschaft und das Bergungsteam (das Immun- und Reparatursystem des Körpers) am Unfallort auf (Bildung von Narbengewebe und Knochen). Wenn die Unfallstelle abgesperrt und die Flammen gelöscht sind, werden Teile des Wracks zum Bergungsunternehmen (Labor) zurück gebracht und die einzelnen Schritte des Unfalls rekonstruiert. Die Pläne des Autos (das menschliche Genom) werden studiert, um sich zu versichern, welches Teil, wenn es kaputt gewesen wäre, die ganze Unglücksfahrt des Ausreißerautos verursacht hat. Indem das Ausreißerauto in einem Crashtestlabor (das FOP-Labor, wo die BMP-Signalbahn in den lymphoblastoiden Zellen untersucht wird) untersucht wird, wird das kaputte Teil (beschädigtes oder mangelhaftes Protein, das durch ein mutiertes Gen entschlüsselt wird), das zu dem katastrophalen Unfall (Schub) führt, letztlich identifiziert.

Während die Metapher des Ausreißerautos nur bis hierher reicht, liefert sie eine neuartige Perspektive, um den Ansatz des ganzheitlichen Systems zu verstehen, der angewandt werden muss, um die komplexen Abläufe der fehlregulierten BMP4-Bahn in FOP-Zellen zu entschlüsseln und zu verstehen. Sie zeigt auch deutlich, wie eine komplexe Reihe von Ereignissen sich selbst hochschaukeln und zu katastrophalen Ergebnissen führen kann, wenn wichtige negative Feedbackschalter kaputt sind und das nachgeschaltete Hilfsystem genetisch unfähig ist. Zur Zeit versuchen wir, die verführerische Anordnung fehlgeschalteter Komponenten der BMP4-Signalbahn in FOP-Zellen zu entschlüsseln, um die einzige Komponente (Protein) zu identifizieren, die durch ein Mastergen kontrolliert wird, dass das Ausreißerauto auf seine gefährliche und schicksalhafte Reise schickt.

Ein Tachometer zur Überwachung des FOP-Ausreißerautos

Wenn FOP-Zellen wie Ausreißerautos sind – autonom und unabhängig - und es nicht schaffen, wie in normalen Zellen auf normale Feedbackkontrollen zu reagieren, dann wäre es hilfreich, eine „Anzeige“ oder einen Tachometer zu haben, um die Richtung und die Stärke dieser Schicksalsfahrt zu messen. Weiterhin wäre ein solches Tachometer bei der Messung der Reaktionen neuer Therapien, die zuerst auf zellulärem Niveau untersucht werden, hilfreich. Dieses Jahr entdeckte Jennifer Fiori, eine Studentin im letzten Semester, im FOP-Labor einen verlässlichen Indikator oder „molekularen Tachometer“ der BMP4-Signalbahn in FOP-Zellen. Der „Tachometer“ besteht aus zwei Genen namens ID1 und ID3, die als Frühreaktionssystem bei BMP-Aktivität wirken. Jen hat gezeigt, dass das ID-System einen einschlägigen, verlässlichen und stabilen Anzeiger nachgeschalteter BMP4-Bahnaktivität unter Kontrolle und in FOP-Lymphoblastzellen darstellt. Dies ist eine wichtige Entdeckung, da sie ein Mittel liefert, eine versuchstechnische und therapeutische Manipulation der BMP4-Signalbahn in FOP- und Kontrollzellen aufzuzeichnen.

Gegenwärtige und zukünftige Forschung, um die grundlegenden Konstruktionsprobleme beim Ausreißerauto zu verstehen

Unsere gegenwärtige Hypothese ist, dass die fehlgeleitete BMP-Rezeptoraktivität und Austauschspiele eine Schlüsselrolle in der FOP-Pathogenese spielen. Unser Ziel ist es, die spezifische Störung auf der BMP4-Signalbahn in FOP-Zellen zu identifizieren, die zu einem fehlgeleiteten nachgeschalteten Signal führt. Unsere besonderen Ziele sind:

1. Die Signaltransduktionsbahnen zu charakterisieren, die durch ein überreichliches BMP-Rezeptorsignal in FOP-Zellen aktiviert werden.

2. Den Mechanismus zu ermitteln, der zum vermehrten Vorkommen von BMP-Rezeptoren auf der Oberfläche der FOP-Zellen führt.
3. Mit Rezeptoren verknüpfte Proteine zu untersuchen, die auf unterschiedliche Art und Weise auf BMP-Rezeptoren auf FOP- und Kontrollzellen wirken, und die Hauptrolle dieser Proteine bei der Rezeptorinternalisierung zu beurteilen.
4. Zu ermitteln, ob das BMP-Rezeptorsignal in FOP-Zellen BMP-gesteuert oder BMP-unabhängig ist.

Eine Analyse der molekularen Pathologie der überreichlichen Menge an BMP-Rezeptoren auf der Oberfläche der FOP-Zellen (darum hat der FOP-„Motor“ sechs Mal so viele Zylinder wie der normale Motor) wird einen entscheidenden Einblick in den molekularen Mechanismus, dem die allerersten Geschehnisse in der FOP-Pathogenese zugrunde liegen, liefern. Diese Studien werden unser Langzeitziel unterstützen, die Basismechanismen normaler und gestörter Knocheninduktion bei FOP zu erklären.

Das FOP-Labor hat auf der kürzlich stattgefundenen Jahresversammlung der American Society for Bone & Mineral Research wichtige neue Entdeckungen auf diesem Gebiet präsentiert. Eine wissenschaftliche Abhandlung, die diese Arbeit beschreibt, wurde zur Veröffentlichung im **Journal of Bone & Mineral Research** angenommen. Diese Arbeit wird finanziell von The Roemex, Grampian and Allison Weiss Fellowships und The National Institutes of Health (NIH) (die Menschen der Vereinigten Staaten) unterstützt.

Der Zuschuss des National Institutes of Health zur Erforschung der unausgewogenen BMP-Signalgebung in FOP-Zellen

Das FOP-Labor erhielt vergangenes Jahr vom NIH gute Nachrichten, als wir darüber informiert wurden, dass uns ein wettbewerblicher Vierjahreszuschuss des NIH gewährt wurde, damit wir unsere Versuche über die unausgewogene BMP4-Signalbahn in FOP-Zellen ausweiten können. Das NIH-Bewertungskomitee meinte, dass die Arbeit des FOP-Labors sehr wichtig wäre und dass es mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere wertvolle Informationen über die molekulare Pathologie von FOP und verwandten Krankheiten gewinnen wird. Wir sind äußerst dankbar für diesen wichtigen Forschungszuschuss.

Genchip-Untersuchungen der Genexpressivität

Während der vergangenen Jahre haben es uns Genchip-Untersuchungen der Genexpressivität und Hochgeschwindigkeitscomputeranalysen vergleichender Genomdatenbanken ermöglicht, die Ausdrucksmuster tausender von Genen in FOP-Zellen versus Kontrollzellen zu vergleichen. Diese bleiben weiterhin eine äußerst wichtige Methode, das Verdrahtungsdiagramm der FOP-Zellen zu entschlüsseln, vor allem den Bordcomputer des FOP-Ausreißerautos. Bei Genchip-Versuchen liegt die Schwierigkeit nicht mehr länger in der Technologie, sondern eher im ungeheuerlichen Ausmaß von Daten, da jeder Versuch hunderttausende von individuellen Datenpunkten erzeugt. Im Laufe des Jahres 2004 ist Gisela Melcon, Ärztin im Praktikum, mit Erfahrung in Genchip-Versuchen und -analysen, in unser Labor gekommen. Dr. Melcon hat das Vorkommen einiger Gen-Cluster entdeckt, die erstaunlicherweise in FOP-Zellen auftreten, nicht dagegen in Kontrollzellen. Es ist zu früh, genau fest zu legen, was diese Unterschiede im Gen-Cluster-Vorkommen bedeuten könnten, aber vielleicht liefern sie einen wichtigen Schlüssel für die funktionalen Unterschiede in der Aktivität wichtiger Signalbahnen in FOP- und Kontrollzellen. Die FOP-Forschung ist ein bisschen wie der Versuch, das Verdrahtungsdiagramm eines „Ausreißerautos“ zu entschlüsseln, das von einem „molekularen Terroristen“ (dem veränderten FOP-Gen) gebaut wurde, so dass wir besser ermitteln können, wie man es deaktiviert, bevor es Schaden verursacht.

III. ZELLEN

Gewebespezifische FOP-Zielzellen

Um das heikle FOP-Rätsel zu lösen, ist es wichtig, nicht nur zu bestimmen, welche genaue molekulare Ursache das Ausreißerauto (eine überaktive BMP-4-Bahn in FOP-Zellen) hat, sondern auch die genaue Stelle, an der das Auto verunglückt wird (welche Zellen die unnormalen Signale erhalten und weiterverarbeiten, die zur Bildung heterotopen Knochens führen). Die Festlegung des genauen Ursprungs der krankhaft veränderten Zellen bei FOP würde einen großen Durchbruch in der FOP-Forschung bedeuten, da sie wahrscheinlich auf genaue Ziele und „heimliche Strategien“ für einen therapeutischen Eingriff hinweisen würde. Während der vergangenen Jahre sind unsere Versuche, den zellulären Ursprung heterotopen Knorpels und Knochenbildung zu untersuchen, rasant vorangegangen und haben klare und überraschende Ergebnisse geliefert. Wichtige Erkenntnisse über

die Natur und die Identität rezeptiver Zellen im Skelettmuskel wurden sorgfältig im letzten Jahresbericht erörtert (Einblicke in die Identität von FOP-Zielzellen).

Es scheint, dass dort einige verschiedene Typen rezeptiver Zellen in den verschiedenen Bindegeweben und dem Skelettmuskel verstreut sind und die Funktion haben, auf ein BMP-Signal zu reagieren. Die komplette und eindeutige Identität dieser Zellen und wie sie im richtigen FOP-Milieu aufeinander einwirken, um die Bildung eines heterotopen Knochens auszulösen, wird auch weiterhin die ganz besondere Aufmerksamkeit des FOP-Labors auf sich ziehen. Unsere vorläufigen Daten lassen vermuten, dass es bald einige große Überraschungen gibt. Bleibt dran!

Zirkulierende osteogene Zellen bei der heterotopen Knochenbildung

Vergangenes Jahr berichteten wir über eine aufregend neue Entdeckung in der Stammzellenforschung bei FOP-Erwachsenen (eine denkwürdige Email und ein Durchbruch in der FOP-Stammzellenforschung). Während des letzten Jahres haben wir viel Arbeit in dieses Projekt gesteckt. Kurz gesagt, Zellen mit knochenbildendem Potenzial, einschließlich der Vorläufer des Bindegewebes kann man in einer Vielzahl von Geweben finden. Überraschenderweise wurden bereits Vorläuferzellen im Kreislauf gefunden (aus dem Blut gewonnene adhärenente Zellen oder BdACs), die *in vivo* Knochen bilden können.

Um die Hypothese zu testen, dass BdACs bei Patienten, die für eine heterotope Knochenbildung prädisponiert sind, häufiger vorkommen, benutzten wir periphere Blutproben von FOP-Patienten und von nicht betroffenen Personen, um die jeweiligen Zirkulationsspiegel dieser knochenbildenden Vorläuferzellen zu bestimmen. BdACs wurden als Unterpopulation von Zellen identifiziert, die den Fibrozyten ähneln, Zellen die am Anfang im Zusammenhang mit Wundheilung beschrieben wurden, aber bei denen sich später herausstellte, dass sie an einer Vielzahl von Krankheiten beteiligt sind, die mit üppiger Bildung von Narbengewebe zu tun hatte. FOP-Patienten, die gerade oder kürzlich einen Schub hatten, hatten eine deutlich höhere BdAC-Anzahl, verglichen mit Patienten mit einem stabilen Krankheitsstand oder nicht betroffenen Personen. Wir zeigten durch Mineralisierungs- und Knochenbildungsmatrix weiter, dass BdACs von Patienten mit FOP in der Lage sind, *in vivo* Knochen zu bilden.

Dadurch, dass wir verschiedene Techniken einsetzten, ermittelten wir, dass BdACs aus dem Knochenmark stammen und an Endzündungsherde und Stellen mit Gewebeverletzungen wandern, mit dem Ergebnis, dass sie dort ektopen Knochen bildeten. Das übermäßige Vorkommen und das osteogene Potenzial der BdACs bei FOP-Patienten weist vielleicht auf eine mögliche pathophysiologische Rolle für diese Zellen als Osteoprogenitorzellen (Knochenvorläuferzellen) hin. Diese Entdeckungen wurden im Oktober 2004 in einer großen Präsentation auf der Jahresversammlung der American Society for Bone and Mineral Research in Seattle, Washington, vorgetragen.

Es besteht weiterhin Bedarf an krankhaft verändertem FOP-Gewebe

Es ist wichtig, zum wiederholten Male zu erwähnen, dass viele dieser Versuche, Erkenntnisse oder Entdeckungen der vergangenen zehn Jahre im FOP-Labor nicht möglich gewesen wären ohne die überaus wichtigen FOP-Biopsie-Proben, die ihr euch so großzügig nehmen ließ. Während viele der oben beschriebenen Versuche entweder Blutproben oder hochentwickelte Tierversuche zur heterotopen Knochenbildung einsetzten, beruhten sie doch alle auf ersten Erkenntnissen aus Mustern, gewonnen aus Biopsien bei FOP-Erkrankten. Obwohl wir erkennen, dass diese Biopsieproben immer vor der endgültigen FOP-Diagnose entnommen wurden und wir sie nie im Wissen der Diagnose entnehmen sollten (um weitere Läsionen zu verhindern), liefern diese Biopsiebeispiele außergewöhnliche Einblicke in FOP, die auf keine andere Art und durch keine anderen, momentan zur Verfügung stehenden Mittel reproduziert werden können. An alle diejenigen von Ihnen in der FOP-Gemeinschaft, die diesen Bericht lesen und an die Biopsien erinnert werden, die sie machen ließen und deren Proben wir bis jetzt noch nicht im FOP-Labor haben, würden wir bitten, mit uns Kontakt aufzunehmen, damit wir diese Proben für weitere Untersuchungen vorliegen haben. Wie die Familien mit mehreren betroffenen Generationen so wichtig für das Vorankommen der Genidentifizierung sind, und die Blutproben so wichtig für die BMP-Bahn- und Stammzellenstudien sind, sind die Biopsien von FOP-Erkrankten von unschätzbarem Wert für die FOP-Merkmale auf zellulärer Ebene und der Gewebesebene.

Wenn Sie Kontakt mit uns aufnehmen (E-mail: Kamlesh.Rai@uphs.upenn.edu), werden wir ihnen die entsprechenden Formulare zukommen lassen, die das Krankenhaus oder die Klinik (wo Biopsien durchgeführt wurden) dazu berechtigen, Proben für Prüfungs- und Untersuchungszwecke freizugeben.

IV. Modelle

Ein neues BMP4-transgenes Tiermodell für FOP

Die genetische Veränderung von Mäusen ist ein sehr wichtiges Werkzeug für die Studie über die Knochenentwicklung und fängt an, wesentlich dazu beizutragen, dass wir die Regulierung der Skelettbildung verstehen. Die Entwicklung entsprechender Tiermodelle für FOP wird einen großen Fortschritt in der Entwicklung effektiver Behandlungen darstellen.

Eine der wichtigsten Entdeckungen im Jahr 2004 in der FOP-Forschung war die glückliche Entdeckung, dass Mäuse, die genetisch dafür programmiert sind, BMP4 aus Nervenzellen im Übermaß herzustellen und auszuschütten, eine FOP-ähnliche Krankheit mit fortschreitender Knochenbildung bekommen, wenn sie altern. Im Gegensatz zu den Mustern progressiver Knochenbildung bei FOP, die zuerst im Rumpf auftritt und dann zu den Gelenken wandert, tritt jedoch das entgegengesetzte Muster auf, dass nämlich in den BMP4-transgenetischen Mäusen heterotope Ossifikation zuerst in den Gelenken auftritt und dann zentral Richtung Rumpf wandert.

Studien von Fruchtfliegen bis hin zu Mäusen haben gezeigt, dass die BMPs nicht nur eine wichtige Rolle bei der Bildung und Reparatur des Skeletts bilden (sowohl beim Außenskelett der Fliege als auch beim Innenskelett der Wirbeltiere), sondern auch bei der Entwicklung anderer Organsystem einschließlich des Gehirns. Ironischerweise ist es der Ausschluss des BMPs aus bestimmten Bereichen des Kopfes und des Rückens beim Embryo (manipuliert durch BMP-Antagonisten-Proteine wie Noggin, Gremlin, Chordin, Folistatin, DAN, Cerberus und andere), der in erster Linie für die Entwicklung des zentralen Nervensystems verantwortlich ist. In der späteren Entwicklung erscheinen die BMPs als wichtige Promotoren des Wachstums und der Entwicklung verschiedenartiger Bindegewebszellen im Nervensystem wieder auf der Bildfläche. Deshalb ist es in keinster Weise sonderbar, dass Entwicklungsneurobiologen daran interessiert sein könnten, die Rolle der BMPs in der Entwicklung des Nervensystems zu untersuchen. Eine solch berühmte Gruppe unter der Leitung von Dr. Jack Kessler, Professor für Neurowissenschaften an der Northwestern University in Chicago, interessierte sich tatsächlich für die spezielle Rolle des BMP4 bei der Entwicklung des Nervensystems.

Das völlige Fehlen von BMP4 ist eine bekannte tödliche Mutation in der Embryogenese. Tiere wie Mäuse, aber auch Menschen können sich einfach ohne BMP4-Protein nicht entwickeln. Die Auswirkung von übermäßig viel BMP4 auf die Reifung des Nervensystems war jedoch nicht bekannt und Dr. Kesslers Gruppe schuf eine transgene Maus, um diese Frage zu untersuchen, die genetisch so gestaltet war, dass sie in erster Linie aus reifen Nervenzellen BMP4 im Übermaß produzierte und ausschütten konnte. Die anfänglichen Ergebnisse waren interessant. Beim Untersuchen mikroskopischer Bereiche des Tiergehirns stellte Dr. Kesslers Gruppe eine feine Veränderung in verschiedenen Populationen von Gliazellen fest, die das Wachstum und die Entwicklung von Nervenzellen unterstützen. Die Tiere offenbarten jedoch keine offenkundigen Verhaltensänderungen. Die Autoren veröffentlichten ihre Entdeckungen in der Zeitschrift **Development** und beendeten damit schließlich ihre Arbeit.

Ein junger Mann, der vor kurzem promoviert hatte, namens Lixin Kan begann in Dr. Kesslers Labor. Eines Tages bemerkte er, als er die Tierkolonie des Labors besuchte, dass mit den alternden BMP4-transgenen Mäusen, die nicht länger für die neurologischen Studien benötigt wurden, etwas Ungewöhnliches geschehen war. Er stellte fest, dass sie Schwellungen in den hinteren Gliedmaßen und dem Bauch entwickelt hatten. Er stellte auch fest, dass die Mäuse ungewöhnlich steif waren. Er machte die anderen Mitarbeiter des Labors auf diese Feststellungen aufmerksam, die wegen dieser „Tumore“ weniger aufgeregt waren, da sie sie nicht mit irgendwelchen neurologischen Entdeckungen in Verbindung bringen konnten. Außerdem sagten uns die Tierärzte, die für die Tierkolonie zuständig waren, dass die Mäuse getötet würden, da sie „wachsende Tumore“ hätten. Dr. Kan beschloss jedoch, die Analyse fortzuführen und machte Röntgenbilder von diesen Tieren. Die Röntgenbilder ließen vermuten, dass die „Tumore“ kein Krebs waren, sondern eher heterotoper Knochen! Mikroskopische Untersuchungen bestätigten, dass diese krankhaften Veränderungen tatsächlich heterotoper Knochen waren und durch einen enchondralen Prozess gebildet wurden, fast identisch den Stadien bei den FOP-Veränderungen und den Stadien der bereits berichteten heterotopen Ossifikation, ausgelöst durch implantiertes BMP4.

Die interessanteste Entdeckung war jedoch, dass die heterotope Ossifikation progressiv war und sich von den Progressionsmustern, die bei FOP-Patienten beobachtet worden waren, unterschied. Es wurde auch festgestellt, dass die Tiere keine heterotope Ossifikation in der Zunge, dem Zwerchfell, oder den extraokularen Muskeln entwickelten, Muskeln, die auch bei FOP verschont bleiben. Interessanterweise schienen die meisten Veränderungen ziemlich oberflächlich zu sein und nur in zweiter Linie die tieferen Muskelstrukturen mit einzubeziehen. Die Progressionsrate variierte sehr bei den Tieren, sogar bei ähnlichem genetischen Hintergrund und dies lässt vermuten, dass eine umfeldbedingte oder immunologische Komponente oder sogar beide für die Schwankungen

verantwortlich sein könnten. Bei allen Fällen wurden die Veränderungen im Frühstadium von massiven Schwellungen und Bindegewebsödemen begleitet, die denen sehr ähneln, die bei FOP im Frühstadium beobachtet werden können. Wenn man die BMP4-transgenen Tiere mit transgenen Tieren, bei denen der BMP-Antagonist Noggin im Übermaß vorkommt, paarte, wurde heterotope Ossifikation verhindert, was auf die besondere Rolle von BMP4 in der Pathogenese von FOP-ähnlichen Krankheiten bei diesen Tieren hindeutet.

Während die BMP4-transgenen Tiere keine von Natur aus auftretenden Mutationen haben, sind sie genetisch so konstruiert, dass sie BMP4 im Übermaß produzieren und aus den Nervenzellen ausschütten. So kann das Nervensystem als Beförderungsmittel dienen, um BMP4 in die örtlichen Gewebe zu liefern. Dieser Knochen, der unter diesen Bedingungen gebildet wird, war keine große Überraschung, aber dass er sich nach speziellen anatomischen Mustern weiterentwickelt, war in der Tat für uns alle eine große Überraschung. Die Progressionsmuster heterotoper Ossifikation war bei den transgenen Mäusen ganz anders als bei den Mustern, die bei Patienten mit FOP beobachtet werden können, eine Entdeckung, die viele Fragen über die Dynamik der BMP-Auslieferung, die Eigenschaft der rezeptiven Zellen in den örtlichen Geweben und den entwicklungsbedingten Unterschied zwischen Mäusen und Menschen aufwirft.

Es ist besonders aufschlussreich, dass die BMP4-transgenen Tiere keine ersichtlichen Missbildungen in ihrem normalen Skelett haben. Besonders die Zehen sind normal. Wir vermuten, dass der Grund dafür ist, dass der Knorpeltyp des normalen Skeletts vollkommen ausgebildet ist, bevor die zusätzliche BMP4-Produktion in den transgenen Mäusen angeschaltet wird. Die Muster der postnatalen heterotopen Ossifikation bei den BMP4-transgenen Mäusen zeigt uns auch ziemlich sicher den Bereich des rezeptiven Progenitors oder der reifen Stammzellen, die sich im Körpergewebe befinden und die auf chronisch erhöhte BMP4-Spiegel reagieren.

Zwischen der Forschungsgruppe Neurobiologie an der Northwestern und der FOP-Forschungsgruppe an der University of Pennsylvania gibt es inzwischen eine enge Zusammenarbeit. Die gemeinsame Forschung beginnt, indem der Ursprung der rezeptiven Zellen erforscht werden soll, die zur Knochenbildung bei den transgenen Mäusen, zur Anfälligkeit für heterotope Knochenbildung nach intramuskulärer Immunisierung, zu Schwankungen bei der Rate des Krankheitsfortschritts unter den Tieren und zum Austreten vorhandener Medikamente, die vielleicht eine positive Auswirkung auf das Fortschreiten heterotoper Ossifikation haben, beitragen. Das zusätzliche Wissen, das dieses Tiermodell erbringt ist enorm und die glückliche Entdeckung des Modells ist für jeden in der FOP-Gemeinschaft äußerst spannend.

Diese neue gemeinschaftliche Forschungsarbeit wird unterstützt vom Developmental Grants Program of the Center for Research in FOP and Related Disorders.

V. AUSLÖSER

Autoimmuneigenschaften von FOP & die fehlregulierte BMP4-Bahn

Während die ursächliche Mutation bei FOP unbekannt bleibt, wird eine überaktive und fehlregulierte BMP4-Signalbahn mit der Pathophysiologie dieser Krankheit in Verbindung gebracht und liefert eine vernünftige Grundlage für das Verstehen der postnatalen heterotopen Knochenbildung als auch der erblich bedingten Skelettfehlbildung, die Zeichen der Krankheit sind.

Trotz zufriedenstellender Übereinstimmung dieser Entwicklungs- und postnatalen Eigenschaften von FOP bei den Anomalien auf der BMP4-Signalbahn, lassen die sich anhäufenden Beweise aus allen Ebenen der Forschung stark eine Beteiligung des Immunsystems bei der Pathogenese der Krankheit vermuten. Das Vorhandensein von Lymphozyten und Mastzellen im Frühstadium der FOP-Läsionen, der mit Lymphozyten zusammenhängende Tod der Skelettmuskulatur, Schübe nach Virusinfektionen, die unregelmäßigen Zeitabstände zwischen Schüben und die unmittelbare Reaktion früher Schübe auf Corticosteroide sind allesamt wichtige Beweisstücke, dass das Immunsystem an der Pathogenese von FOP-Schüben beteiligt ist. Außerdem lassen diese klinischen Eigenschaften stark auf eine autoimmune Komponente bei dieser Krankheit schließen, vielleicht einen autoimmunen Auslöser.

Autoimmune klinische Eigenschaften von FOP werden momentan bei den Hypothesen, die sich ausschließlich auf die Fehlregulierung der BMP4-Signalbahn konzentrieren, nicht berücksichtigt, obwohl solche Möglichkeiten sicherlich bestehen. Eine zentrale Hypothese könnte sein, dass die immunologischen Eigenschaften von FOP vielleicht von einer Störung bei der Regulierung des Immunsystems beim FOP-Patienten herrühren, glaubhaft in Zusammenhang stehend mit der Mutation eines Gens auf der BMP4-Signalbahn. Zahlreiche Studien zeigen eine Schlüsselrolle der BMP4-Signalbahn bei der Entwicklung und Regulierung des adaptiven Immunsystems und neue Studien liefern den starken Beweis einer Verbindung zwischen den nachgeschalteten Bahnen, die die BMP-Signalgebung regulieren und den Bahnen, die die Signalgebung im angeborenen Immunsystem regulieren – das alte Glied des Immunsystems, das Entzündungen und Wundheilung reguliert.

Alles in allem lässt eine große Datenmenge stark darauf schließen, dass die BMP-Signalbahn sowohl im angeborenen als auch im adaptiven Immunsystem bei der Entwicklung und Regulierung eine Rolle spielt. Wir stellen die Hypothese auf, dass die immunologischen Eigenschaften von FOP mit einer Störung in der Regulierung des angeborenen und/ oder adaptiven Immunsystems bei FOP-Patienten zusammenhängen. Einige Szenarien könnten glaubhaft zu den markanten immunologischen Eigenschaften von FOP führen und sind jetzt Gegenstand eingehender Untersuchungen im FOP-Labor.

Umfangreiche Arbeiten an dieser neuen Front der FOP-Forschung eröffnen allmählich unerwartete neue Einsichten in die Pathophysiologie und Variabilität dieser zur Behinderung führenden Krankheit. Diese Arbeiten werden großzügig unterstützt durch das Born-Lotke-Zasloff Stipendium, den Ian Cali Fond und durch das Center For Research in FOP and Related Disorders.

FOP: Einblicke in die Knochenmarktransplantation

Eine der wichtigsten Entdeckungen in der FOP-Forschung im Jahr 2004 ging aus den laufenden Untersuchungen über die Rolle des Immunsystems bei FOP hervor. Einen einzigartigen Einblick in die Ursache der FOP-Schübe lieferte ein FOP-Patient, der vor vielen Jahren wegen einer nicht verwandten Krankheit eine Knochenmarktransplantation erhielt. Obwohl die Knochenmarktransplantation FOP nicht heilte, bestätigen Beobachtungen an diesem einzigartigen Patienten laufende Studien über die Rolle des Immunsystems als Auslöser von FOP-Schüben und liefert eine Begründung zum Testen von Immunomodulatoren, um den Krankheitsablauf bei FOP zu unterdrücken. Dieser Versuch ist vielleicht zu gefährlich, um ihn an FOP-Patienten auszuprobieren, ohne vorher an entsprechenden Tiermodellen experimentiert zu haben. Die jetzige Verfügbarkeit eines genetisch passenden Tiermodells (die FOPPY-Mäuse), um Medikamente zu testen, die den Fortschritt der heterotopen Knochenbildung vielleicht unterbrechen könnten, macht einen derartigen Versuch in naher Zukunft möglich.

Die neuen und glücklichen Einblicke, die von diesem einzigartigen Patienten stammen, werden verhindern, dass notwendigerweise weitere Knochenmarktransplantationsexperimente an Mäusen und Menschen durchgeführt werden müssen, und wir können Jahre teurer, gefährlicher und unnötiger Versuche umgehen.

Daten dieses Patienten werden zurzeit erfasst und ein Bericht in voller Länge wird folgen. Wir werden sie über den Fortschritt dieser Analyse und die sehr wichtigen Folgerungen zum Verstehen der Pathophysiologie und der Behandlung von FOP auf dem Laufenden halten.

VI. BEHANDLUNGEN

Das endgültige Ziel der FOP-Forschung ist es, eine Therapie zu entwickeln, die das Fortschreiten der Krankheit verhindert, stoppt und schließlich in die umgekehrte Richtung lenkt.

Der therapeutische Horizont ist unendlich heller für die FOP-Patienten als noch vor zehn Jahren. Obwohl die Bemühungen der kollaborativen internationalen FOP-Forschung diesen Zielen gewidmet sind, werden ständig grundlegende Fortschritte beim Verstehen der molekularen Basis dieser Krankheit gemacht, und auch beim Verstehen der detaillierten genetischen, zellulären, molekularen physiologischen und entwicklungsbedingten Veränderungen, die FOP kennzeichnen. Mit diesem Horizont werden sich Lösungen auftun.

In der Zwischenzeit geht die Arbeit parallel dazu in den Basiswissenschaften und an der Behandlungsfrente weiter, um die Therapie von FOP voranzubringen. Die diesjährige Entdeckung eines BMP4-transgenen Tieres, das progressive heterotope Knochenbildung entwickelt, öffnet die Tür für Tests an Myriaden von gegenwärtig verfügbaren Medikamenten zur Eindämmung der Zell- und Gewebereaktion auf eine chronisch aktive BMP-Signalkaskade.

Die medizinische Handhabung von FOP: eine aktuelle Betrachtung der Behandlung

Die dritte Ausgabe von **Die medizinische Handhabung von FOP: eine aktuelle Betrachtung der Behandlung**, (ebenso bekannt als **Die FOP-Behandlungsrichtlinien**) wurde im Dezember 2004 fertig gestellt und im Januar 2005 auf die IFOPA-Webseite gestellt.

Das Dokument wurde auf den neuesten Stand gebracht, um im Besonderen relevante neue Daten über nichtsteroidale entzündungshemmende Medikationen, die COX-2-Hemmer, die Aminobisphosphonate und die Grippeimpfung anzusprechen. Dank der großzügigen Hilfe von Freunden und Übersetzern wurde das Dokument in sieben Sprachen übersetzt. Wir fordern alle diejenigen auf, die das Dokument noch nicht gelesen haben, dies zu tun, und es von der IFOPA-Webseite (www.ifopa.org) herunter zu laden. Ein Ausdruck kann man bekommen, wenn man sich an Dr. Kaplans Assistentin Kamlesh Rai unter: kamlesh.rai@uphs.upenn.edu wendet.

Jeder Arzt, der einen FOP-Patienten versorgt, muss ständig die neuen wissenschaftlichen Informationen kritisch überprüfen und den sichersten und verantwortungsvollsten Weg für den Patienten festlegen, bis endgültige Medikationen zur Verfügung stehen, deren Sicherheit und Wirksamkeit belegt sind. Die optimale Behandlung für FOP wird auf Wissen im Bereich der zellulären und molekularen Pathophysiologie der Krankheit basieren und wird sich ändern, sobald neue Entdeckungen auftauchen.

Vier Fortschritte in der Forschung über die FOP-Behandlung im Jahr 2004

Es gibt vier große Fortschritte in der Forschung über die FOP-Behandlung im Jahr 2004. Dabei handelt es sich um folgende:

1. Die Entdeckung eines Tiermodells auf genetischer Basis mit progressiver heterotoper Ossifikation (FOPPY-Mäuse), das es uns möglich macht gegenwärtig verfügbare Versuchsmedikationen zu testen.
2. Die Forschung, um die Signaltransduktionshemmer (STIs) zu identifizieren, die mit den molekularen Zielen auf der BMP4-Signalbahn zusammenhängen.
3. Die Entwicklung eines einführbaren Promotors für vorklinische Tests mit einer regulierten Noggin-Gen-Therapie.
4. Die Entdeckung der Rolle des Immunsystems als ein sehr sensibler, aber unspezifischer Auslöser von FOP-Schüben. Die Entdeckung wird das vorklinische Testen einer neuen Kategorie von Medikamenten namens Immunomodulatoren zur Prävention von FOP-Schüben fördern.

Die FOPPY-Maus: ein neues Tiermodell auf genetischer Basis für Medikamententests

Das Bedürfnis, neue Medikamente vorsichtig an Tiermodellen zu testen, bevor in klinischen Versuchen bei Patienten damit angefangen wird, ist bereits vor fast hundert Jahren erkannt worden. Nichtsdestotrotz gibt es Situationen, wo Tierversuche untauglich sind, um genau vorherzusagen, ob ein Medikament beim Menschen wirkt, und der einzig genaue Versuch kann nur mit Menschen und durch normale Kontrollen durchgeführt werden. Viele Medikamente, die beim Tiermodell eine starke Wirkung haben, sind beim Menschen wirkungslos oder gefährlich, und viele Medikamente haben keine Wirkung, egal welche starken therapeutischen Wirkungen bezogen auf menschliche Krankheiten sie beim Tiermodell haben. Nichtsdestotrotz ist es wichtig, wenn möglich der Sicherheit zuliebe und aus ethischen Gründen, die wichtigen neuen Kategorien von Medikamenten an Tiermodellen zu testen, bevor sie am Menschen ausprobiert werden.

Einer der wichtigsten Fortschritte in der FOP-Forschung im Jahr 2004 war die Entdeckung eines transgenen Tiermodells, der FOPPY-Maus, an der seit kurzem verfügbare Versuchsmedikamente getestet werden. Und obwohl FOPPY-Mäuse nicht an FOP leiden und sich die Struktur des Krankheitsverlaufs von der unterscheidet, die bei wirklicher FOP beobachtet werden kann, liefert die Entwicklung der progressiven heterotopen Ossifikation in jeder Struktur eine enorme Verbesserung der zur Zeit existierenden Tiermodelle. Als solche werden es uns die FOPPY-Mäuse ermöglichen, zur Zeit existierende Medikamente, wie Prednison, entzündungshemmende Medikamente, Mastzellenhemmer, COX-2-Hemmer, Aminobisphosphonate, Signaltransduktionshemmer, antiangiogenetische Erreger und Immunomodulatoren zu testen. FOPPY-Maus-Kolonien werden an der Northwestern University und an der University of Pennsylvania vergrößert, um solche Studien durchzuführen.

Signaltransduktionshemmer

Signaltransduktionshemmer (STIs) sind Medikamente, die die Signaltransduktionsbahnen hemmen. Dieser neuen Art von Medikamenten wurde vor vielen Jahren in einer bekannten Fernsehsendung **The West Wing** viel Aufmerksamkeit geschenkt, als Präsident Bartlett über eine Kampagne auf der Grundlage neuer Beweise, dass einige Signaltransduktionshemmer einige Krebsformen heilen können, nachdachte um Krebs auszulöschen.

Unter all den STIs, gilt die meiste Aufmerksamkeit Imatinib (Gleevec), ein kleines Molekülmedikament, das eine bestimmte Art von Transmembranrezeptoren namens Proteintyrosinkinasen hemmt. Imatinib kann mit geringen Nebenwirkungen oral verabreicht werden und gehört inzwischen bei der Versorgung der Patienten, die chronisch-myeloische Leukämie haben, zum Standard. Während Imatinib vielleicht nicht bei der Behandlung von FOP anwendbar ist, sind andere Medikamente, die die Serin-Theorin-Kinase-Bahn (die Bahn, die an der BMP4-Signaltransduktion beteiligt ist) vielleicht sehr bedeutsam für FOP. Der BMP-Antagonist Noggin ist zum Beispiel ein Signaltransduktionshemmer, da er auf den extrazellulären Anteil der Signaltransduktionsbahn einwirkt, indem er die Fähigkeit von BMP, sich an seinen Rezeptor zu binden, blockiert. Einige der Entdeckungen während des

vergangenen Jahres im Bereich der BMP4-Signaltransduktionsbahn in FOP-Zellen (das Ausreißer-Auto) ließen neue Medikamentenziele auf der BMP4-Signalbahn erkennen, die sich schließlich als besser herausstellen könnten, als Noggin.

Genauso wie ein entsprechendes Tiermodell für das Testen der *in vivo*-Wirkungen derzeit bestehender und neu entwickelter Medikamente notwendig ist, ist auch ein Hochdurchlaufsystem zum Medikamententest auf zellulärer Ebene notwendig, um die Zusammensetzungen zu überprüfen, die zu Medikamenten weiterentwickelt werden könnten. Ein Großteil unserer Arbeit im Bereich der BMP-Signaltransduktionsbahnen während der vergangenen Jahre basiert auf der Identifizierung solcher konkreter Ziele. Neue *in vitro*-Testsysteme basieren auf klaren und einschneidenden Unterschieden im molekularen Phänotyp zwischen FOP-Zellen (dem Ausreißer-Auto) und Kontrollzellen (zum Beispiel gemessen durch den „molekularen Tachometer“ der ID-Gene, wie bereits in **Absatz III** dieses Berichtes behandelt). Wir werden weiterhin viel Aufmerksamkeit darauf verwenden, entsprechende therapeutische Ziele auf der BMP4-Signaltransduktionsbahn und die Signaltransduktionshemmer, die diese Ziele blockieren, zu identifizieren.

Gentherapie: Die Entwicklung sicherer viraler Vektoren

2003 beschrieben wir die Veröffentlichung einer Meilenstein-Abhandlung „Proof-of-Concept“, in dem die Noggingentherapie an einem Tiermodell maßgeblich für FOP eingesetzt wurde. Diese Studie zeigte, dass die Zuführung eines modifizierten Nogginproteins durch einen systemischen Gentherapieversuch erfolgreich die durch BMP4-ausgelöste heterotope Ossifikation bei einem Mausmodell verhinderte.

Dieser bedeutende Durchbruch bewies die Auffassung, dass das Noggingen modifiziert werden kann, um die systemische Zuführung des biologisch manipulierten Proteins zu ermöglichen. Damit könnte das Gen in einen viralen Induktionsvektor eingebracht werden, damit der virale Vektor, der das modifizierte Noggingen trägt, in den Blutkreislauf induziert werden kann. Dieser würde zur Leber wandern, wo er in die Leberzellen eingebracht wird, damit die Leber als Produktionsfirma einer aktiven Form des modifizierten Nogginproteins dienen kann, damit das modifizierte Nogginprotein systematisch als Hormon zirkulieren kann und das modifizierte Noggingen in therapeutischen Konzentrationen die umgebenden Spiegel des rekombinanten menschlichen BMP4s wirksam binden und inaktivieren kann und die Bildung der meisten rudimentären FOP-ähnlichen krankhaften Veränderungen völlig blockiert.

Während die Möglichkeit des Einsatzes einer Form der Noggingentherapie zur Behandlung von FOP-Patienten viel versprechend bleibt, gibt es zahlreiche Herausforderungen – einige, die FOP-spezifisch sind und einige, die im Allgemeinen den Bereich der Gentherapie betreffen – die gelöst werden müssen, bevor die Gentherapie Wirklichkeit werden kann. Die größte Herausforderung der Gentherapie kann in drei Worten zusammengefasst werden – Zuführung, Zuführung, Zuführung! Die Entwicklung und der Einsatz sicherer viraler Vektoren zur Noggingenzuführung kann durch ein auf Viren basierendes Zuführungssystem für den Einsatz am Menschen gehandhabt werden.

Unsere Kollegen in der Abteilung „Humangenetik“ an der Universität haben neue adeno-zugehörige Viren isoliert und entwickeln sie gerade als Vektoren für die menschliche Gentherapie. Im Allgemeinen wirken adeno-zugehörige Viren auf den Körper weniger toxisch als Adenoviren (aber sie besitzen immer noch eine gewisse Toxizität) und regen eine weniger kräftige Reaktion des Immunsystems an. Die Hoffnung bestand darin, dass dieser neuartige adeno-zugehörige Virenvektor in der Leber eine geringere Entzündung verursacht als der Adenovirus. Das Nogginprotein und das modifizierte Nogginprotein selbst sind in hohen Dosen vielleicht toxisch. Diese Entdeckungen decken sich mit den Studien, die zeigen, dass BMPs bei der Entwicklung und Erhaltung der Leber, des Blutes, der Ohren und der Augen wichtig sind. Wenn also Noggin für die Anwendung am Menschen in Betracht kommt, muss es genau dosiert werden und muss auf dem niedrigsten wirksamen Spiegel in der kürzesten Zeitspanne eingesetzt werden um heterotope Ossifikation zu hemmen. Im Endeffekt ist es ausschlaggebend, regulierte und induzierende Systeme für die Nogginproduktion zu entwickeln und dann die Gentherapie in Zellen einzusetzen, die entweder direktes Ziel einer BMP-Aktion sind oder in Zellen in der Nähe von BMP-Zielen.

Gentherapie: induzierende & regulierte Nogginproduktion

Im letztjährigen Bericht erwähnten wir, dass wir daran arbeiteten, induzierende Genpromotoren anzuwenden, um das Timing und die Dosis der Noggingentherapie einzustellen. Wir freuen uns riesig darauf, dass wir Ende 2004 diese hoch komplizierten induzierenden Promotoren haben, die das Noggingen regulieren.

Da Noggin ein Antagonist für mehrere BMPs ist, und BMPs wichtige Rollen außerhalb des Skelettsystems spielen, beeinträchtigt Noggin vielleicht die Funktion anderer Organe. Im Wesentlichen schadet zu viel BMP dem Körper und zu viel Noggin auch. Der Körper toleriert keine übermäßigen Mengen von etwas und fordert von seinen Bahn regulierenden Moleküle, damit sie höchst ausgeglichen sind. Die Herausforderung ist deshalb, die genaue Ursache des Ungleichgewichts beim BMP-Trafficking und der –Signalgebung bei FOP zu verstehen und es auf die sicherste und wirkungsvollste Weise zu beheben, ohne irgendein Molekül in größerer Konzentration, als der Körper es braucht, will oder ertragen kann, abzugeben. Nur durch sorgfältige Studien, in denen ein induzierender Nogginpromotor eingesetzt wird (wie der in 2004 entwickelte), in Verbindung mit der glücklichen Entdeckung der FOPPY-Mäuse, können wir vorankommen, um die sichersten und effektivsten Therapien zu ermitteln, um FOP-ähnliche krankhafte Veränderungen zu blockieren.

Es ist jetzt noch nicht möglich, zu bestimmen, wann oder ob die Noggingentherapie überhaupt eine praktische klinische Realität für Kinder und Erwachsene mit FOP wird, aber sie ist gegenwärtig unsere größte Hoffnung wir werden sie weiterhin unerbittlich verfolgen, bis sie entweder Wirklichkeit wird, oder bessere Lösungen auftauchen.

COX-2-Hemmer & nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente

Die vor kurzem aufgetretenen Probleme mit den COX-2-Hemmern (Medikamente wie Rofecoxib, Celecoxib und Valdecoxib) zeigen deutlich, wie schwierig es ist, Medikationen wirkungsvoll zu entwickeln und sicher anzuwenden, die spezifisch auf krankheitsverursachende Moleküle abzielen und alle gesunden Moleküle völlig unberührt lassen. Während der Nutzen der COX-2-Hemmer bei jungen FOP-Patienten wahrscheinlich die Risiken überwiegt, erfordern die Bedenken wegen ihrer kardiovaskulären Nebeneffekte eine vorsichtige Anwendung, besonders bei älteren Personen. Die neuen und neu entstehenden Daten über die COX-2-Hemmer, deren Probleme und deren Versprechen, sind in den neu überarbeiteten **FOP Treatment Guidelines** (= FOP-Behandlungsleitfaden *)Anm. d. Übersetzers), die nun auf der IFOPA-Homepage unter www.ifopa.org eingestellt sind, klar dokumentiert und sorgfältig erörtert. Wir werden sie im Laufe des Jahres immer auf den neuesten Stand bringen, sobald neue Daten über diese wichtigen Medikamentenarten für die FOP-Therapie herauskommen.

Immunmodulatoren

Die Entdeckung, dass das Immunsystem ein starker Auslöser von FOP-Schüben ist, liefert die Möglichkeit, eine ganz neue Reihe von Immunmodulatoren für die Prävention von FOP-Schüben zu testen. Es gibt jedoch auf der Welt nicht genug FOP-Patienten, um alle Medikationskombinationen auszuprobieren, die wir gerne testen würden. An der FOPPY-Maus können wir die Wirksamkeit verschiedener Kombinationen von Immunmodulatoren, die heterotope Ossifikation zu verhindern, auf eine viel sicherere Weise testen, als wir es bei Patienten könnten. Diese Versuche werden begonnen, sobald die Tierkolonien vergrößert sind und sobald die natürliche Variabilität des Krankheitsverlaufs bei den FOPPY-Mäusen besser verständlich ist. Die Erkenntnisse aus den Tierversuchen werden es uns ermöglichen, besser einschätzen zu können, welche Medikationen bzw. Medikationskombinationen angewandt werden könnten, um das Fortschreiten von FOP beim Patienten zu verhindern oder zu verlangsamen. Wie Jeri Licht, die Mutter von Daniel Licht, in der **BBC-Dokumentation, *Skeleton Key***, so redegewandt und leidenschaftlich feststellte: „Sie müssen diesen Krankheitsverlauf verlangsamen und die Knochenbildung verlangsamen oder stoppen, wenn die Schübe erst einmal angefangen haben. Dann haben sie Zeit und wir genießen den Luxus, dass sie nach einer völligen Heilung dieser Krankheit suchen.“

VII. PRÄSENTATIONEN, VESAMMLUNGEN, BERICHTE UNF VERÖFFENTLICHUNGEN

Im Laufe des Jahres 2004 genossen wir das Privileg bedeutende Vorträge über FOP zu halten an:

- Alfred I. Dupont Hospital for Children; Wilmington, Delaware
- American Society for Bone & Mineral Research; Seattle, Washington
- Johnson & Johnson Research Foundation; New Brunswick, New Jersey
- Michigan State University; East Lansing, Michigan
- Orthopaedic Research Society; San Francisco, Kalifornien
- University of Maine; Orono, Maine
- University of Pittsburgh; Pittsburgh, Pennsylvania

Im Laufe des Jahres 2004 hatten wir die Ehre, Höhepunkte der FOP-Forschung auf regionalen, nationalen und internationalen FOP-Familientreffen und -zusammenkünften vorzustellen in:

- Aberdeen, Schottland
- Iowa City, Iowa
- Los Angeles, Kalifornien
- Orlando, Florida
- Santa Maria, Kalifornien
- Sausalito, Kalifornien
- Sobacka, Schweden
- Valbert, Deutschland
- West Orange, New Jersey

Vor der American Society for Bone und Mineral Research (ASBMR) in Seattle, Washington, hielten Mitglieder des FOP-Labors sechs bedeutende Vorträge über FOP und POH. Einige dieser Abhandlungen wurden auf großen Plenarsitzungen des Treffens, die von Ärzten und Wissenschaftlern aus der ganzen Welt sehr gut besucht waren, vorgestellt.

Artikel in der Presse

2004 gab es fünf von Fachleuten kritisch geprüfte Veröffentlichungen über FOP und POH. Einige Artikel sind zurzeit noch im Druck und viele andere in Vorbereitung. Kürzlich waren die Direktoren des FOP-Zentrums aufgefordert, eine Ausgabe des **Clinical Reviews In Endocrinology And Metabolism** (= Endokrinologie und Metabolismus aus klinischer Sicht *)Anm. d. Übersetzers) zu editieren, die ganz FOP gewidmet ist. Darin enthalten sind zahlreiche Artikel über alle klinischen und grundlegenden wissenschaftlichen Themen, die mit FOP zu tun haben. Die Artikel liegen dem Herausgeber bis Juli 2005 vor und die Spezialausgabe wird voraussichtlich im Dezember 2005 erscheinen.

VIII. IHR FOP-LABOR

Während das FOP-Hauptlabor schätzungsweise eine Fläche von 2000 Quadratmetern einnimmt, haben sich unsere tatsächlichen Wände in den vergangenen fünf Jahren durch die Einrichtung von hausinternen und externen Baugruppen des Developmental Grants Project ausgeweitet. Durch dieses besondere Programm, finanziell unterstützt durch die Cali-Family-Stiftung und verwaltet vom Center for Research in FOP and Related Disorders, sind wir in der Lage, unserer Zusammenarbeit mit Kollegen in vielen Abteilungen und einigen Disziplinen an der gesamten University of Pennsylvania und nun auch anderswo auszubauen.

Die Bilder der FOP-Kinder zieren die Gänge unseres Hauptlabors und erinnern uns ständig an unserer Ziele und unsere Mission. Also sagen wir den Kindern und Erwachsenen, die das FOP-Zentrum und –Labor besuchen: „Dies ist wirklich *euer* Zentrum und Labor. Wir freuen uns sehr, wenn ihr zu Besuch kommt.

Während des Jahres 2004 bestand die Belegschaft aus 16 Wissenschaftlern: vier verantwortliche Forscher, vier Forschungsspezialisten, vier Mitarbeiter, die gerade ihren Abschluss gemacht haben, zwei Studenten kurz vor dem Abschluss, ein Medizinstudent, und ein angehender Medizinstudent. Zusätzlich arbeiteten im Sommer 2004 vier Collegestudenten und ein High-School-Student als Praktikanten an FOP-Projekten im Labor mit.

Wir sind sehr erfreut, dass Michael O'Connell, ein Student kurz vor dem Abschluss an der University of Southampton (England U.K.), dieses Jahr im FOP-Labor mit dabei war. Michael untersucht die Rolle der an der Zelloberfläche befindlichen Heparansulfatproteoglykane zur Gestaltung der BMP4-Signalgebung in FOP- und Kontrollzellen. Sie werden mehr über diese aufregende Arbeit erfahren, wenn Ergebnisse vorliegen. Michael wird während des Sommers 2005 bei uns sein und dann nach Southampton zurückkehren, um seine Doktorarbeit unter der Leitung seines Mentors und unserer Mitarbeiterin Professorin Trudy Roach fertig zu stellen.

Arbeitsgruppen

Das FOP-Hauptlabor ist in Arbeitsgruppen aufgeteilt, ähnlich strukturiert wie der Jahresbericht. Es gibt Arbeitsgruppen, die sich mit FOP-Genetik, Signalbahnen, Zelldifferenzierung, Immunologie (Auslöser), Umsetzung (Modelle und Behandlungen) und POH beschäftigen. Unsere Arbeitsgruppen und

Laborversammlungen reflektieren die Aufteilung und Integration dieser verschiedenen Bereiche der wissenschaftlichen Forschung.

Center for Research in FOP and Related Disorders

Das Center for Research in FOP and Related Disorders wurde Ende der 90-er Jahre über die Cali-Family-Stiftung ins Leben gerufen, mit dem Ziel, die multidisziplinäre Forschung über FOP auf andere Labors an der Universität und seit neuestem auf kollaborative Forschungsgruppen an anderen Universitäten auszudehnen.

Im Jahr 2005 wird das Developmental Grants Program dem Labor von Dr. Lixin Kan an der Northwestern University in Chicago, Illinois, seinen ersten externen kollaborativen Forschungszuschuss gewähren. Die kollaborativen Projekte, die mit der Abstammung rezeptiver Zellen bei der heterotopen Ossifikation und dem Testen zurzeit verfügbarer und im Versuchsstadium befindlichen Therapien für FOP am neuen BMP4-transgenen Tiermodell zu tun haben, werden von der Northwestern University und der University of Pennsylvania gemeinsam durchgeführt.

Von Beginn an hat das Developmental Grants Program of the Center for Research in FOP and Related Disorders 12 neue Projekte unterstützt, die für unsere langfristig orientierte Mission wichtig sind. Einige dieser Projekte wurden in den vorangegangenen Abschnitten des Berichtes (oder im letzten Bericht) bereits entsprechend erwähnt und haben schon wichtige Ergebnisse und Einblicke über FOP ans Licht gebracht. Die Arbeit, die durch das Developmental Grants Program finanziell unterstützt wurde und wird, beinhaltet Studien zur Identifizierung von Zielzellen bei einer durch BMP ausgelösten heterotopen Ossifikation, Studien zur Charakterisierung der Rolle der Angiogenese während der Skelettogenese, Arbeit zur Entwicklung sicherer und wirkungsvollerer adeno-zugehöriger Virenvektoren für den Einsatz bei den Noggingentherapieexperimenten, Arbeit zur Entwicklung eines induzierbaren Promotors zur regulierten Zuführung der Noggingentherapie, Studien zur Definierung der Rolle der Igelfamilie der Morphogene und des Fibroblastenwachstumsfaktors bei der BMP4-Signalgebung, Studien zur Definierung der Rolle der Glukokortikoide bei der Anpassung der BMP-Antagonistenreaktion auf umgebende BMP4-Pegel, Versuche zum Einsatz von Mikrochip-Genexpressionsstudien zur Bestimmung der Reaktion der Chondrozyten auf fluoroquinolon-stimulierte apoptotische Signale bei der Knorpelzellbildung im Vorstadium zum Knochen, ein einzigartiges Projekt zur Auswertung eines Patienten mit FOP, der vor vielen Jahren eine Knochenmarktransplantation wegen einer nicht-verwandten Krankheit bekam und neue Versuche, um die Rolle der vom Blut stammenden adhären Zellen bei der Bildung von heterotoper Ossifikation zu begreifen.

IX. DANKSAGUNGEN

FOP zählt weiterhin zu einer der hindernisreichsten und geheimnisvollsten Zwickmühlen unter den menschlichen Krankheiten. Trotz seiner Seltenheit glauben wir fest daran, dass die FOP-Forschung der Schlüssel nicht nur zum Erfassen von FOP, sondern auch vieler anderer häufig vorkommender Krankheiten ist, die die Knochen- und Skelettbildung betreffen. Sie ist im Grunde der Skelettschlüssel.

Wie wir bereits vielfach erwähnt haben, sind *Ursache* und *Heilung* die beiden Wörter, die uns motivieren und die Leitsätze für alles sind, was wir tun: die genaue genetische und molekulare Ursache für FOP zu finden und das Wissen einzusetzen, um effektive Behandlungsmethoden und eines Tages eine Heilung zu entwickeln. Das FOP-Center und das Hauptlabor sind auch weiterhin einzigartige Quellen für die Patienten und die medizinische Gemeinschaft weltweit. Wir streben nach hervorragenden Leistungen und der Führungsposition in allen Bereichen, die unsere Mission betreffen: Patientenversorgung, Aufklärung und der Schaffung neuen Wissens.

Alles in Allem was das Jahr 2004 ein Jahr wichtiger Entwicklungen für die FOP-Forschung und hatte ihren Höhepunkt in der Entdeckung eines neuen transgenen Tiermodells für die FOP-Forschung, das es uns möglich machen wird, zur Zeit verfügbare, im Versuchsstadium befindliche Medikamente zu testen und zwar durch die Klärung der Rolle des Immunsystems beim Auslösen von FOP-Schüben, durch die Entdeckung einer FOP-Familie, in der FOP in mehreren Generationen vorkommt, durch die wir den chromosomalen Bereich, in dem das FOP-Gen liegt, eingrenzen konnten, durch die bahnbrechenden Entdeckungen der Fehlregulierung der BMP-Rezeptor-Signalgebung und des Trafficking in FOP-Zellen, durch neue und wichtige Erkenntnisse aus den leistungsfähigen Mikrochipversuchen, durch ein umfassendes Verstehen der Rolle der aus dem Blut stammenden adhären Zellen bei der heterotopen Knochenbildung, durch die Identifizierung wichtiger

therapeutischer Ziele auf der BMP-Signaltransduktionsbahn, durch die Entwicklung sichererer adeno-zugehöriger viraler Zuführungssysteme für die Noggingentherapie bei FOP und durch die sehr aufregend und lang erwartete Entwicklung eines induzierbaren Genpromotors zur regulierten Noggingentherapie bei FOP. Wir haben, wie bereits vorher auch, noch viel Arbeit vor uns und noch einen Gipfel zu erklimmen. Wir sind aber voller Hoffnung, dass das Jahr 2005 ein Jahr noch größerer Meilensteine in der FOP-Forschung werden wird, und dass aufregende Fortschritte und Entdeckungen das kommende Jahr mit neuen Höhepunkten versehen wird.

Die FOP-Forschungsgemeinschaft hat in den vergangenen 14 Jahren eine lange und schwere Reise bestritten, aber es ist erstaunlich, wie weit wir gekommen sind. Wir werden in der Tat auch weiterhin eine stabile und dynamische Gemeinschaft rund um den Globus bilden. Wir sind vereint in unserem Bemühen und wir besitzen die Energie und die Begeisterung, die Ziele zu erreichen, die wir uns gesetzt haben. Wir werden täglich daran erinnert, dass wir noch einen langen Weg vor uns haben, um diese Ziele zu erreichen, aber wir werden durch unsere Fähigkeiten ermutigt und wir werden durch unsere Herausforderungen angetrieben.

Wie immer gilt unser Dank den Kindern, Erwachsenen und Familien, die jeden Augenblick ihres Lebens mit FOP leben. Ihre Gelassenheit und Würde sind uns die ständige Inspiration, die diese Arbeit und alle, die die Ehre haben mit zu arbeiten, würdigt.

Dieses Jahr möchten wir Jeannie Peeper, der Gründerin der IFOPA, die jetzt als Vorstandsvorsitzende in den Ruhestand tritt, aber weiterhin Präsidentin, Sprecherin und moralische Leiterin unserer FOP-Gemeinschaft bleiben wird, einen besonderen Dank aussprechen. Ihre visionäre Hingabe bezüglich der Unterstützung der FOP-Forschung bringt Glanz in unsere Mission und Hoffnung für die zukünftigen Generationen.

Das FOP Collaborative Research Projekt ging aus dem starken Verlangen hervor, die Ursache für diese Behinderung festzustellen und eine Heilung zu finden. Die Worte *Pflege*, *Mitgefühl* und *Zusammenarbeit* sind der wirksame Klebstoff, der *Ursache* und *Heilung* miteinander verbindet. Wir sind froh über die vielen Kollegen und Mitarbeiter in den medizinischen Büros, Praxen, Krankenhäusern, Forschungslabors, Zentren und Universitäten auf der ganzen Welt, ohne deren Hilfe und Großartigkeit diese fortlaufende Arbeit viel schwieriger wäre – wenn nicht gar unmöglich. Ohne deren selbstlose Hilfe und Unterstützung wäre das nicht möglich. Zusammen werden wir das Ziel, die Ursache herauszufinden und eine Heilung für diese zur Behinderung führende Krankheit zu finden erreichen und wir werden siegen. Wie immer ist das Finden einer wirkungsvollen Behandlung und Heilung für FOP nicht nur ein Beruf sondern eine Berufung.

Wir alle im FOP-Hauptlabor, in dem Developmental Grants Program und in den angegliederten Unternehmen, die mit uns auf der ganzen Welt zusammenarbeiten, sind sehr stolz, Teil dieser Berufung zu sein und sind sehr dankbar denen gegenüber, die diese regen Forschungsbemühungen unterstützen:

- The International FOP Association (IFOPA)
- The National Institutes of Health (The People of the United States of America)
- 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 Fellowships in Orthopaedic Molecular Medicine
- The Born-Lotke Zasloff Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine
- The Whitney Weldon – Stephen Roach Fellowship
- The Roemex Fellowship
- The Grampian Fellowship
- The Progressive Osseous Heteroplasia Association
- The Hartford Foundation

- The Medical Research Council and Oxford University (United Kingdom)
- The Association Française Contre Les Myopathies (France)
- Members of the FOP International Research Consortium
- Johnson & Johnson, Inc.
- Regeneron Pharmaceuticals
- The People of Santa Maria (12 years of extraordinary service)
- Und die vielen Personen, Familien und Freunde auf der ganzen Welt, die so großzügig und unermüdlich für die FOP-Arbeit spenden.

Wie immer vielen Dank für Ihre ständige großzügige und herzliche Unterstützung dieser lebenswichtigen Arbeit.