

15. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2006

Dr. med. Frederick S. Kaplan, Dr. Eileen M. Shore

Die FOP-Forschung ist weder ein Sprint noch ein Marathon, sondern eine epische Reise in eine abgelegene und Furcht erregende Gebirgslandschaft der Wissenschaft und Medizin, wo massive Gipfel aus Eis und Stein über dem Tal thronen, und wo jeder Zentimeter Fels und Schlucht eine unvorstellbare Gefahr und Verheißung darstellen. Fünfzehn Jahre lang suchten wir in dieser trostlosen und gefährlichen luftigen Wildnis nach dem FOP-Gen – diesem schwer fassbaren und metaphorischen Gipfel des FOP-Bereichs, dessen Entdeckung einen Funken der Hoffnung entzünden würde, der sofort unsere Welt erleuchtet. Fünfzehn Jahre lang...

Es war Ende August 2005. Die Luft war dünn und der Aufstieg schwierig. Die Gratkante war scharf und unser Durchstieg gefährlich. Jeder Schritt war mühsam, beschwerlich und anstrengend. Wir suchten uns unseren Weg von Fels zu Fels über unerforschte Vorsprünge, eingehüllt in Wolken, die uns die ganze Sicht nahmen. Wir konnten die Abgründe unter uns nicht sehen und stolperten ein atemraubendes Stück nach vorne. Als wir versuchten, unsere Balance mit ein paar schnellen Schritten wieder zu gewinnen, traten wir in eine fremdartige Welt ein.

Zum ersten Mal in fünfzehn Jahren befanden wir uns in diesem unversöhnlichen Bergkessel über den Wolken. Jeder Schritt war in gleißendes Sonnenlicht gehüllt, das aus allen Richtungen strahlte und darüber hinaus gab es einen Himmel mit einem grenzenlosen Horizont. Aus einer dicken Wolkendecke unter uns ragten kleinere Gipfel. Wir waren von der Enthüllung überwältigt – so als wenn wir durch einen Traum hierhin gelangt wären. Konnte es möglich sein? Wir überprüften nochmals unsere Navigation, verfolgten unsere letzten Schritte zurück, betrachteten nochmals unsere groben Karten und verharreten in Ehrfurcht. Die Stille war ehrfurchtsvoll. Fünfzehn Jahre im Hochgebirge; 15 Jahre und schließlich und endlich hatten wir den Gipfel erreicht. Wir hatten das FOP-Gen entdeckt.

Das FOP-Gen – es ist nicht die wichtigste FOP-Entdeckung dieses Jahres, des Jahrzehnts oder des Jahrhunderts, aber unzweifelhaft die wichtigste Entdeckung in der Geschichte der FOP-Forschung. Es handelt sich um eine Entdeckung, die nicht einem Wissenschaftler oder Arzt oder Labor gehört, sondern der gesamten FOP-Gemeinschaft weltweit und der Ewigkeit. Es handelt sich um eine Entdeckung, die alles auf dem Gebiet der FOP-Forschung und auch weit darüber hinaus verändern wird.

In einer Sonderbeilage zum 15. Jahresbericht werden wir Ihnen die Einzelheiten über diese spannende Entdeckung, über die Wege, die uns auf den Gipfel geführt haben und über die Auswirkungen, die sie von heute an auf die FOP-Forschung haben wird, erläutern. Einfach gesagt, ist dies der Beginn eines neuen Zeitalters.

Einige haben uns vor kurzem gebeten, eine Kurzversion des FOP-Jahresberichtes zu verfassen. Hier ist sie in zehn Worten – in Form einer Überschrift: **Das FOP-Gen wurde entdeckt; der Skelettschlüssel bietet neue Hoffnung.**

Wir haben oft gesagt, dass wir, wenn wir wirklich Fortschritte machen, keine Bücher brauchen, sondern nur Papierfetzen, auf die wir die heiligsten Naturgeheimnisse kritzeln können; die geologische Zeitspanne ist – im Falle des FOP-Gens fast 500 Millionen Jahre – metaphorisch gesehen viel länger als die Existenz dieser Berge.

Für diejenigen, die die mathematische Präzision mögen, bieten wir diese Gleichung:

$$\text{FOP} = \text{ACVR1 (c.617G} \rightarrow \text{A; R206H)}$$

Dies ist die gesamte Information, die man braucht, um FOP nachzubilden. Das ist es in wenigen Worten. Mehr darüber später (siehe Anhang zum 15. Jahresbericht).

Abweichend von der Tradition, widmen wir den gesamten Jahresbericht und den Anhang einem einzigen Thema – der Entdeckung des FOP-Gens. Zuerst eine kurze Zusammenfassung über die Entdeckung und dann einige weitere Schlagzeilen des Jahres.

DIE ENTDECKUNG DES FOP-GENS: EINE KURZE ZUSAMMENFASSUNG

Das FOP-Gen wurde im August 2005 im FOP-Forschungslabor an der University of Pennsylvania in Philadelphia entdeckt. Es war eine atemberaubende Entdeckung. Als wir vor 15 Jahren auf unsere FOP-Forschungsreise gingen, war unser Forschungsgebiet das gesamte menschliche Genom, das unglaubliche sechs Milliarden Basispaare der DNS in jeder Zelle enthält – mit anderen Worten, das „genetische Universum“ des Menschen. Indem man molekulare DNS-Sequenz-Marker aus dem menschlichen Genom zusammen mit der Information über diese molekularen Marker in der DNS jedes Einzelnen (von den FOP-Kernfamilien, in den FOP in mehreren Generationen auftritt, die wir im Laufe der 15 Jahre entdeckten) als Führung benutzte, engten wir den Bereich des FOP-Genes im genetischen Universum des Menschen auf eine Galaxie, von einer Galaxie auf das Sonnensystem, vom Sonnensystem auf einen Planeten, von einem Planeten auf die Hemisphäre, von der Hemisphäre auf den Kontinent, vom Kontinent auf ein Land, vom Land auf die Stadt, von der Stadt auf die Nachbarschaft ein, und was für eine tolle Nachbarschaft dies war!

2005 erhielten wir die genetischen Kartierungsdaten von zwei weiteren FOP-Familien, in denen FOP in mehreren Generationen auftritt, und wir grenzten den Bereich des Gens auf eine große Straße ein – ein paar hundert „Häuser“ (in Frage kommende Gene) auf dem menschlichen Chromosom zwei. Ein für FOP mögliches Gen ist ein Gen, das, wenn es irgendwie verändert (geschädigt) ist, glaubhaft FOP verursachen könnte.

Wie in früheren Jahren, überprüften wir viele in Frage kommende Gene (Häuser in unserer genetischen Straße) und fanden nichts, was für FOP interessant gewesen wäre. Besonders ein Haus war jedoch aufgrund seines Molekularverkehrs, den wir in der genetischen Nachbarschaft sahen, interessant. Also gingen wir in das Haus, durchsuchten jedes Stockwerk, jedes Zimmer, jedes Möbelstück und fanden nichts. Hier kann das FOP-Gen nicht sitzen, dachten wir, und wir waren schon dabei, das Haus zu verlassen und weiter zu ziehen.

Wir waren im obersten Geschoß im allerletzten Zimmer des Hauses. Wir haben jede Schachtel überprüft, jedes Möbelstück, jede Schublade in jedem Möbelstück und fanden nichts – nicht einen einzigen Hinweis. Dann, als wir gerade hinausgehen wollten, sahen wir zum ersten Mal einen schönen antiken Schreibtisch, versteckt in einer entfernten und schlecht beleuchteten Ecke des Zimmers. Der Schreibtisch war klein und schmucklos. Wir gingen zum Schreibtisch und öffneten methodisch jede Schublade. Wieder fanden wir nichts. Die Schubladen waren leer. Als wir dann die letzte Schreibtischschublade schlossen, klemmte sie. Wir nahmen die Schublade ganz heraus, um zu sehen, wo das Problem lag, und wir fanden dahinter ein loses Paneel. Wir entfernten das Paneel. Dahinter befand sich ein kleiner Hohlraum. Im Hohlraum lag eine kleine goldene Schachtel. Wir nahmen die Schachtel und öffneten sie. Darin fanden wir zwei kleine goldene Schlüssel – die kleinsten, die man sich vorstellen kann. Die Schlüssel waren bis auf eine kleine Einkerbung identisch. Wir drehten die Schlüssel um. Auf einem Schlüssel waren die Buchstaben „**NORMAL**“ eingraviert; auf dem anderen Schlüssel die Buchstaben „**FOP**“. Wir schauten die Innenseite des Deckels der goldenen Schachtel an und eingraviert in den ältesten genetischen Code waren diese Worte: „**DIES SIND DIE SCHLÜSSEL ZUM SKELETT.**“ Wir hatten das FOP-Gen und die Schlüssel zum FOP-Universum gefunden. Wir standen ehrfürchtig an der Schwelle zu einer neuen Welt.

DAS FOP-GEN

Das FOP-Gen ist bekannt als ACVR1. Das Gen verschlüsselt ein Protein namens ACVR1 oder Activin Receptor Type 1A, ein knochenmorphogenetischer Protein(BMP)-Rezeptor, ähnlich dem BMPRIA und BMPRII, die zwei BMP-Rezeptoren, von denen Sie in den vorigen Jahresberichten schon viel gehört haben. Ursprünglich dachte man, ACVR1 sei ein Rezeptor für den Wachstumsfaktor Activin, aber die neuesten Studien haben diese Perspektive unglaublich erweitert. Tatsächlich ist ACVR1 ein Rezeptor für BMP4, und ebenso für andere BMPs. ACVR1 ist zum Leben notwendig und spielt bei der Entwicklung des Herzens, der Gelenke, der Wirbelsäule und der Gliedmaßen eine wichtige Rolle. ACVR1 ist auch im Skelettmuskel und im Bindegewebe stark ausgeprägt, aber die normale Funktion in diesen Zellen und dem Gewebe ist nicht bekannt. Das ACVR1-Gen sitzt auf dem langen Arm des menschlichen Chromosoms 2. Jeder hat zwei Kopien des ACVR1-Gens. Diejenigen mit FOP haben eine normale Kopie des ACVR1-Gens und eine beschädigte.

Wir haben das ACVR1-Gen bis jetzt bei mehr als 60 Patienten mit den klassischen Merkmalen von FOP (typische angeborene Verformung des großen Zehs und progressiver heterotoper Ossifikation nach charakteristischen anatomischen Mustern) untersucht und jeder hat genau die gleiche DNS-Sequenzmutation an exakt demselben Punkt des ACVR1-Gens. Die FOP-Mutation verändert einen von 6 Milliarden DNS-Buchstaben im gesamten menschlichen Genom, an exakt dem gleichen Punkt

bei jedem, der an FOP leidet. Es spielt keine Rolle, ob jemand eine beschädigte Kopie des ACVR1-Gens von einem betroffenen Elternteil geerbt hat (wie in einem der Fälle, in denen FOP in einer Familie in mehreren Generationen auftritt), oder ob er/ sie eine neue (spontane) DNS-Sequenz-Mutation hat. Die exakt gleiche Mutation bei ACVR1 kann man bei allen betroffenen Personen erkennen, egal mit welchem ethnischen, rassischen und geographischem Hintergrund.

Die FOP-Mutation führt zu einer Aminosäure (ein Baustein eines Proteins) namens Histidin (His), das die Aminosäure Argin (Arg) an Position 206 des ACVR1-Gens bei jedem, der klassische FOP hat, ersetzen soll. Dieser einzelne Aminosäureaustausch bei ACVR1 verursacht FOP. Wie bereits erwähnt ist ACVR1 ein BMP-Rezeptor, ein molekularer Schalter, der über das Schicksal der Zellen, in denen er ausgeprägt ist, bestimmt. Position 206 von ACVR1 befindet sich in einem Teil des Rezeptors, der innerhalb der Zelle liegt – ein Bestandteil des Kontrollschalters, der bestimmt, wie und wann und mit welcher Intensität das molekulare Signal auf das nächste Molekül auf der Signalbahn übertragen wird. Mit anderen Worten ist die Position 206 von ACVR1 die Kerbe im FOP-Schlüssel, die ihn vom normalen Schlüssel unterscheidet.

Das ACVR1-Gen stand auf unserer Liste der Gene, die am ehesten in Frage kommen, ganz oben, aber wir erwarteten nie, die Art von Mutation zu finden, wie wir es taten – eine Mutation, wie kaum eine andere auf dem Gebiet der Humangenetik. Es ist unglaublich, wie sie sich in seiner Wiedergabefreue und Gleichheit weltweit durch die gesamte FOP-Gemeinschaft zieht. Die Mutation betrifft nicht nur dasselbe Gen bei jeder Person mit klassischer FOP, sondern auch dasselbe Segment (Exon) des Gens, dasselbe genetische Wort (Codon) des Gens und tatsächlich den selben genetischen Buchstaben (Nukleotid) des Gens bei jedem, der an klassischer FOP leidet. Dies ist eine atemberaubende und spannende Entdeckung.

Vor einigen Jahren stellten Wissenschaftler eine künstlich aktivierte Form von ACVR1 (ähnlich, aber nicht identisch zu denjenigen, von denen wir wissen, dass sie FOP verursachen) her, injizierten sie in Hühner- und Zebrafischembryonen, und fanden heraus, dass sie die Ausschüttung von BMP4 heraufsetzte, die Ausschüttung der BMP-Antagonisten herabsetzte, heterotope Ossifikationen auslöste und Gelenksverschmelzungen anregte – klinische und molekulare Kennzeichen bei Personen mit FOP.

Der Austausch der Aminosäure Histidin durch die Aminosäure Arginin an Position 206 des ACVR1 verändert wahrscheinlich die Struktur von ACVR1 und dessen Interaktion mit anderen Proteinen. Zur Zeit ist nicht bekannt, wie genau die Mutation eine Mutation im Signal verursacht, das in den Zellkern übertragen wird (auf diese Weise wird eine Mutation des Schicksals der Zelle hervorgerufen), aber sie ist bereits Gegenstand intensiver Studien im FOP-Labor, und muss noch besser erforscht werden, bevor entsprechende Behandlungen entwickelt werden können. Es ist, wie wenn man einen sehr spezifischen kurzen Kreislauf in einem sehr spezifischen Schalter entdeckt (und im Falle von FOP, in einem Schalter, der eine Glühbirne in eine Atombombe verwandelt). Wir wissen nun, wie der beschädigte Schalter bei FOP aussieht, aber wir können ihn nicht sicher entschärfen, bis wir nicht genau wissen, wie er funktioniert. Und Sie können wetten, dass wir schon daran arbeiten. Das Vorhandensein der Aminosäure Arginin auf Position 206 des ACVR1 blieb während der gesamten Evolution der Wirbeltiere seit fast 500 Millionen Jahren erhalten. Das bedeutet, dass die Natur keinen Aminosäureaustausch ohne schwerwiegende Folgen an dieser Stelle duldet. ACVR1 ist ein altes Protein „eingesetzt in seine Bahnen“ und es möchte nicht verfälscht werden. Die FOP-Mutation, ein Austausch der Aminosäure Histidin durch die Aminosäure Arginin auf Position 206, hat somit eine der entscheidenden Sicherheitsmaßnahmen umgangen, die die Natur vor über hundert Millionen von Jahren der Evolution in das ACVR1-Gen eingebaut hat und folglich in die BMP-Signalbahn. Es handelt sich um eine Sicherheitsmaßnahme, die in Fischen, Hühnern und im Menschen vorkommt, und existierte bereits lange bevor Dinosaurier auf der Bildfläche der Erde auftauchten. Die FOP-Mutation setzt folglich einen alten Sicherheitsschalter im ACVR1-Gen und im Rezeptor, der es verschlüsselt, außer Betrieb.

Die Entdeckung der FOP-Mutation im ACVR1-Gen bestätigt unsere ursprüngliche Hypothese bezüglich der Ursache von FOP, bestätigt unsere frühere Arbeit im Bereich der Fehlregulation der BMP-Signalbahn bei FOP und liefert erste flüchtige Eindrücke, wie der kaputte Schalter in der „AN“-Stellung verharren könnte. Wir begreifen jedoch immer noch nicht ganz, wie der kaputte Schalter die Knochenbildung aktiviert oder wie sie durch Verletzungen oder andere immunologische Auslöser beeinflusst wird, und dieses Wissen wird für die Entwicklung wirksamer Behandlungen, um den Schalter zu deaktivieren, entscheidend sein. Wir haben bereits angefangen, diesen wichtigen Fragen nachzugehen.

Die Entdeckung des FOP-Gens gibt uns auch die Möglichkeit, genetisch veränderte Mäuse herzustellen, die echtes FOP haben – eine Entwicklung, die uns die Tür öffnen wird, um neue Therapien zu entwickeln und zu testen. Obwohl wirksame Behandlungen nicht sofort verfügbar sein werden, gibt es keine einzige Entdeckung, die unseren Horizont mit einem Schlag mehr erweitert und uns mehr Hoffnung gegeben hat.

Die Entdeckung des FOP-Gens ist das hellste Leuchtfeuer, das wir auf unserem Weg zu einer Heilung haben. Diese Entdeckung stellt eine spezifische und eine stabile Verbindung zwischen einer katastrophalen menschlichen Krankheit und einer sehr gut erhaltenen Zellsignalbahn in der Natur her und liefert ein verlockendes Ziel für die Ermittlung von Medikamenten sowohl für FOP als auch für die regenerative Medizin. Die Entdeckung des FOP-Gens wird für die Wissenschaftler auf der ganzen Welt und für die Ärzte auf vielen Gebieten der Medizin sehr bedeutungsvoll sein. Ursache und Heilung waren bei der FOP-Forschung immer unsere Leitgedanken. Heute sind wir schon halb angekommen.

DIE WEITEREN SCHLAGZEILEN DES JAHRES

Obwohl die Entdeckung des FOP-Gens verständlicherweise unsere Aufmerksamkeit in Anspruch genommen hat, gibt es im Jahr 2005 weitere wichtige Höhepunkte in der FOP-Forschung, bei denen es sich um folgende Entdeckungen und Erkenntnisse handelt:

- **Zwei große Zweige der BMP-Signalbahn werden in den FOP-Zellen falsch reguliert.** Ein Zweig der Bahn scheint während der Entwicklung sehr aktiv zu sein und der andere reagiert auf physischen Stress, obwohl es zwischen den beiden einen regen Austausch gibt. Wie genau sich die neu entdeckte FOP-Gen-Mutation auf die beiden Zweige der BMP-Bahn auswirkt, wird in Zukunft ein Aspekt der intensiven Forschungsarbeit im FOP-Labor sein, eine Arbeit, die wahrscheinlich neue Therapiemöglichkeiten eröffnet. Zwei bedeutende Veröffentlichungen über dieses Thema wurden 2005 vom FOP-Labor publiziert; die eine im **Journal of Bone & Mineral Research**, und die andere in **Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism**. Weitere Manuskripte wurden kürzlich zur Veröffentlichung eingereicht.
- **Bindegewebszellen, die aus Babyzähnen isoliert wurden, liefern ein wichtiges neues Werkzeug, um die BMP-Signalbahn in FOP-Zellen zu untersuchen.** Bis vor Kurzem wurden alle unsere *in vitro* (Zellkultur-)Studien bei FOP in aus Blut stammenden Lymphoblastoidzellen, die bequem und sicher aus Routinebluttests gewonnen werden können, durchgeführt. Obwohl einige Blutzelltypen vielleicht in den Anfangsstadien der FOP-Schübe eine Rolle spielen und bei den ersten krankhaften Mutationen vorhanden sind, sind sie nicht die hauptsächlichen Zellen, die heterotope Knochen bei krankhaften FOP-Mutationen bilden. Daher ist es entscheidend, die BMP-Bahn in einem Zelltyp zu untersuchen, der vielleicht eher die Zellen verkörpert, die die frühen FOP-fibroproliferativen (Stadium von der Verknöcherung) Mutationen enthalten. Die Bindegewebsstammzellen, die aus Babyzähnen stammen, liefern eine solche Quelle, und zwar eine, die für die Untersuchung der beiden wichtigsten Zweige der BMP-Signalbahn bei FOP unverzichtbar geworden ist.
- **Mindestens zwei verschiedene Populationen von reifen Stammzellen sind notwendig, um ein ektopisches Skelett zu bilden.** Eine zentrale Frage bei FOP ist: Welche Stammzellen oder Vorläuferzellen sind direkt verantwortlich für die Bildung des zweiten Skeletts bei FOP? Wir fanden heraus, dass mindestens zwei Stammzellenpopulationen notwendig sind, um ein ektopisches Skelett zu bilden, eine, die zur Knochenmarkbildung führt, und eine weitere, die zum Skelettgerüst führt. Interessanterweise ist die BMP-Bahn-Aktivierung ausreichend, um beide Populationen nach einem Muster zu erneuern und koordiniert zu regulieren, das von einer Stammzellenpopulation alleine nicht reproduziert werden kann. Diese wichtige Entdeckung bildet die Grundlage, um zu verstehen, wie die äußerst spezifische FOP-Mutation in ACVR1 zur lokalen Gewebebeschaffung einzelner Stammzellenpopulationen führt, die ein ektopisches Skelett bilden können.
- **Abnormale BMP-Signalgebung bei FOP wirkt sich auf die Gelenkbildung und –funktion aus.** Seit vielen Jahren beobachten wir, dass die meisten kleinen Kinder mit FOP, lange bevor sie heterotopen Knochen im Nacken bilden, an Nackensteifheit leiden. Daher führten wir eine Röntgenstudie an den Nackenknochen und Gelenken bei 70 Kindern mit FOP durch, um die genaue Stelle und die Ernsthaftigkeit des Problems zu bestimmen. Wir beobachteten bei fast allen kleinen Kindern mit FOP vererbte Abnormalitäten der Nackenknochen und –gelenke. Am interessantesten war, dass diese Abnormalitäten bereits bestanden, bevor heterotope Ossifikation

im Nacken auftrat und ähnelten stark denen der Mäuse, die genetisch manipuliert waren, um einen Mangel an Noggin hervorzurufen, einem knochenmorphogenetischen Protein-Antagonisten. Da diese Mäuse kein Noggin herstellen können, hatten sie zuviel aktives BMP. Obwohl wir nun wissen, dass die Ursache von FOP ein beschädigter BMP-Rezeptor (ACVR1) und nicht zu wenig Noggin ist, ist das Resultat ähnlich – eine überaktive BMP-Signalgebung. Am wichtigsten ist, dass eine überaktive BMP-Signalgebung nicht nur heterotopische Knochenbildung zur Folge hat, sondern auch die Fehlstellung von Gelenken – besonders des großen Zehs, aber auch der Nackengelenke (und vielleicht auch anderer Gelenke, wie der Gelenke, die die Rippen an der Wirbelsäule verankern). Daher hat die Mutation in ACVR1, die FOP verursacht, wichtige Auswirkungen darauf, Gelenkkrankheiten ebenso zu verstehen wie die heterotope Knochenbildung. Eine detaillierte Darstellung dieser Arbeit wurde 2005 in der Zeitschrift **SPINE** veröffentlicht.

- **Die FOPPY-Maus liefert weiterhin wichtige Schlüssel hinsichtlich des Mechanismus heterotoper Ossifikation.** Die neuesten Studien an der FOPPY-Maus haben eine wichtige Rolle bei Verletzungen des weichen Gewebes und Traumata für die Auslösung heterotoper Ossifikation ergeben. Zurzeit arbeiten wir daran, mit dem Wissen über die FOP-Gen-Mutation eine genetisch manipulierte Maus mit echter FOP zu entwickeln. Bis jedoch eine solche Maus entwickelt ist, wird die FOPPY-Maus weiterhin ein wichtiges Tiermodell für die FOP-Forschung und für die Forschung im Bereich posttraumatischer heterotoper Ossifikation bleiben. Obwohl FOPPY-Mäuse keine echte FOP haben, liefert die Entwicklung progressiver heterotoper Ossifikation in jedem Tiermodell wichtige Größen zur Erforschung von FOP.
- **Durch Diagnosefehler bei FOP werden schwere Schäden verursacht.** Eine kollaborative Forschungsstudie, geleitet von Dr. Joseph Kitterman, Professor der Pädiatrie an der University of California-San Francisco, zeigte, dass Diagnosefehler und unangebrachte medizinische Vorgehensweisen zu Dauerschäden führen und die natürliche Vorgeschichte von FOP verändern. Die Studie ergab, dass FOP in 87 % der Fälle falsch diagnostiziert wird, dass es durchschnittlich vier Jahre dauert, bis die richtige Diagnose gestellt wird, und dass sie oft fälschlicherweise als Krebs diagnostiziert wird. Durch falsche Diagnosen werden schmerzhafte und unnötige Biopsien und falsche Behandlungen veranlasst, die FOP verschlimmern, indem sie bei vielen den dauerhaften Verlust der Mobilität beschleunigen. Unglücklicherweise treten die Schäden, die aus Fehldiagnosen bei FOP herrühren, weltweit auf, und prägen bei den meisten Betroffenen die natürliche Vorgeschichte der Krankheit. Achtet man früh im Leben auf die leicht erkennbaren Anzeichen und Symptome für FOP, kann man die Behinderung und lebenslangen Schaden, der von Diagnosefehlern und unangebrachter invasiver Behandlung herrührt, begrenzen. Diese Studie wurde in der November-Ausgabe des Jahres 2005 von **Pediatrics** veröffentlicht. Wir hoffen, dass diese Studie weltweite wesentliche Auswirkungen auf die laufend Ausbildung der Kinderärzte haben wird.
- **Eine Untersuchung bei eineiigen Zwillingen zeigte, dass die Umweltfaktoren eine wichtige Rolle im Ablauf von FOP spielen.** Genetisch und umweltbedingte Faktoren beeinflussen jeweils die klinischen Merkmale von FOP. Wir untersuchten drei eineiige Zwillingspaare mit FOP und fanden heraus, dass bei jedem Paar die vererbten Fehlbildungen des großen Zehs identisch waren. Die Schwere und der Grad der Progression der heterotopen Ossifikation unterschieden sich erheblich und hingen von der Lebensgeschichte und den umweltbedingten Gegebenheiten ab. Die Studie zeigte, dass genetische Determinanten die Krankheitsmerkmale während der pränatalen Entwicklung, und dass die Umweltfaktoren, wie Verletzungen des Bindegewebes und Virusinfektionen die postnatale Progression der Krankheit stark beeinflussen. Diese Studie wurde in einer Spezialausgabe über FOP von **Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism** veröffentlicht.
- **2005 ergaben sich wichtige Fortschritte in der übergreifenden FOP-Forschung, die eine Bewertung der regulierten Noggin-Gen-Therapie in Tiermodellen ebenso mit einschließen, wie den Einsatz monoklonaler Antikörper (gegen eine kleine Teilmenge von BMP-Rezeptoren gerichtet), um die überaktive BMP-Bahn-Aktivität in FOP-Zellen anzupassen.** Die kürzlich gemachte Entdeckung des FOP-Gens wird die Gedankengänge hinsichtlich der Behandlung und letztlichen Heilung von FOP dramatisch redefinieren. Die spezifische Natur der FOP-Gen-Mutation liefert ein genaues pharmakologisches Ziel auf einer Schlüssel-Signalbahn, und wird in absehbarer Zukunft den Schwerpunkt der FOP-Forschung bilden.

Ansätze, die Aktivität des abnormalen BMP-Rezeptors bei FOP zu blockieren, könnte die Entwicklung spezifischer monoklonaler Antikörper gegen ACVR1, der Signaltransduktionshemmer zur Neutralisierung der Aktivität des Rezeptors, der hemmenden RNA-Technologie zur Blockierung der Bildung des abtrünnigen ACVR1-Rezeptors, oder der Gen-Therapie-Technologien zur Ausschüttung von BMP-Antagonisten wie Noggin mit einschließen, und so die BMPs daran hindern, sich an einen bereits überaktiven Rezeptor zu binden. Zurzeit ist es unmöglich, festzustellen, welche Vorgehensweise oder welche Kombination von Vorgehensweisen schließlich die nützlichste sein wird. Aber das Wichtigste, woran man denken muss ist, dass wir jetzt ein sehr spezifisches therapeutisches Ziel haben und das nötige Handwerkszeug, um neue Behandlungen zu entwickeln und zu testen.

Es ist schwierig, den überschwänglichen Enthusiasmus und die Hoffnung nicht über zu bewerten, die die Entdeckung des FOP-Gens für die Zukunft der FOP-Forschung und für die Entwicklung in Frage kommender Behandlungen für FOP bringen. Obwohl die erfolgreiche Behandlung von FOP nicht sofort erreicht wird und in der Tat noch eine Menge Arbeit für viele bedeutet, befinden wir uns doch über den Wolken und der therapeutische Horizont ist sichtbar und hell.

Präsentationen, Treffen, Berichte und Veröffentlichungen

Während des Jahres 2005 hatten wir die Ehre, bedeutende Vorträge über FOP an den folgenden Einrichtungen zu halten:

- American Society for Bone & Mineral Research; Nashville, Tennessee
- Medizinisches Klinikum; Garmisch-Partenkirchen, Deutschland
- Mount Sinai Medical Center; New York, New York
- New York Academy of Science; New York, New York
- Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Rootstown, Ohio
- Oxford University; Oxford, United Kingdom
- St. Louis University; St. Louis, Missouri

Während des Jahres 2005 wurde uns die Ehre zu teil, die Höhepunkte der FOP Forschung auf regionalen, nationalen und internationalen FOP-Familientreffen und –zusammenkünften zu präsentieren und zwar in:

- Aberdeen, Schottland
- Bedminster, New Jersey
- Dingolfing, Deutschland
- Freyung, Deutschland
- Orlando, Florida
- Roscoff, Frankreich
- Santa Maria, Kalifornien
- Sausalito, Kalifornien
- Valbert, Deutschland
- Washington, D.C.

Veröffentlichte wissenschaftliche Berichte

Im Jahre 2005 gab es 25 bedeutende, durch Fachleute überprüfte Veröffentlichungen über FOP, 19 davon erschienen in einer Sonderausgabe der **Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism** und waren ganz FOP gewidmet. In dieser Ausgabe gab es zahlreiche Artikel über alle klinischen und grundlegenden wissenschaftlichen Aspekte von FOP. Diese Sonderausgabe der **Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism** wurde im Herbst 2005 veröffentlicht und ist auf der IFOPA Internetseite www.ifopa.org oder von Kamlesh Rai, Dr. Kaplans Assistent unter kamlesh.rai@uphs.upenn.edu erhältlich. Das Inhaltsverzeichnis der verfügbaren Artikel beinhaltet:

1. **Einleitung durch Gastredakteure**
2. **FOP: Ein historischer Ausblick**
3. **Der Phänotyp von FOP**
4. **Die Immuneigenschaften von FOP und der fehlregulierten BMP4-Bahn**
5. **Die krankhaften Mutationen bei FOP**
6. **Die Vererbungslehre von FOP**

7. **Drei Paar eineiiger Zwillinge mit FOP: Der Einfluss der Umwelt auf das Fortschreiten der heterotopen Ossifikation**
8. **Der Schädel- und Gesichtsphänotyp von FOP**
9. **Das Thorax-Insuffizienz-Syndrom bei Patienten mit FOP**
10. **Die Fehlregulierung des BMP4-Rezeptor-Traffickings und der Signalgebung bei FOP**
11. **Die Bildung früher FOP-ähnlicher krankhafter Mutationen bei nackten Mäusen, in Folge einer Implantation von Lymphoblastzellen eines FOP-Patienten**
12. **Tiermodelle von FOP**
13. **Die Neuron-spezifische Enolase-Knochenmorphogenetische Protein4-transgenetische Maus: Ein FOP-ähnliches Tiermodell**
14. **Orale und dentale Gesundheitspflege und Narkose für Personen mit FOP**
15. **Behandlungsvorschläge für den Umgang mit FOP**
16. **Die Eingliederung von Individuen mit FOP in die Gesellschaft**
17. **FOP und POH: Zwei genetische Krankheiten mit heterotoper Verknöcherung**
18. **nicht vererbte heterotopie Ossifikation: Auswirkungen bei Verletzung, Gelenkerkrankung und im Alterungsprozess**
19. **Die international FOP-Association**

IHR FOP-LABOR

Im Laufe des Jahres 2005 bestand das Forschungsteam des FOP-Hauptforschungslabor aus 16 Forschern: vier Hauptforscher, vier Forschungsspezialisten, vier promovierte wissenschaftliche Mitarbeiter, zwei Hochschulabsolventen, ein Medizinstudent, und ein Student, der sich auf das Medizinstudium vorbereitet. Zusätzlich arbeiteten zwei Hochschulstudenten in den ersten Semestern – einer von der Rutgers University und einer von der Brown University – im Sommer 2005 freiwillig im FOP-Labor.

Jennifer Fiori, Absolventin der University of Pennsylvania, beendet gerade ihren Ph.D. mit der Doktorarbeit über BMP-Signalbahnen bei FOP. Sie wird ihre Bahn-brechende Arbeit im April 2006 vorstellen und ihre These vertreten. Jen hat wesentliche Beiträge zur FOP-Forschung geleistet und wir sind hocherfreut, dass sie auch weiterhin Mitglied des FOP-Labors sein wird. Herzlichen Glückwunsch Jen!

Wir freuen uns auch sehr, Michael O'Connell zu haben, einen Hochschulabsolventen von der University of Southhampton (Großbritannien), der schon das zweite Jahr bei uns arbeitet. Michael forscht an der Rolle des Heparan-Sulfat-Proteoglykans auf der Zelloberfläche bei der Anpassung der BMP4-Signalgebung bei FOP und in Kontrollzellen. Michael hat seinen Aufenthalt bei uns bis Ende Herbst 2006 verlängert und wird seine Doktorarbeit unter der gemeinsamen Betreuung von Professor Trudy Roach in Southhampton, U.K., sowie Dr. Kaplan und Dr. Shore in Philadelphia beenden.

Bilder der FOP-Kinder schmücken den Eingangsbereich 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.

Arbeitsgruppen

Das FOP-Hauptforschungslabor ist in Arbeitsgruppen unterteilt. Es gibt Arbeitsgruppen über FOP-Genetik, Zellsignalbahnen, Zelldifferenzierung, Immunologie (Auslöser), und übergreifende Forschung (Tiermodelle und Behandlungen). Unsere Arbeitsgruppen und Laborbesprechungen spiegeln sowohl die große Vielfaltigkeit als auch die Integration verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen wieder, die notwendig sind, um unser langfristiges Ziel zu erreichen.

Center for Research in FOP and Related Disorders

Obwohl sich das FOP-Hauptlabor an der University of Pennsylvania nur über ca. 200 qm Fläche erstreckt, hat sich der virtuelle Raum in den vergangenen fünf Jahren durch die Einrichtung inner- und außerhäusiger Komponenten des FOP Developmental Grants Program ausgeweitet. Aufgrund dieses bemerkenswerten Programms, das von der Cali Familie finanziell unterstützt und vom Center for Research in FOP and Related Disorders verwaltet wird, ist es uns möglich, die Zusammenarbeit mit Kollegen in vielen Abteilungen und Schulen der University of Pennsylvania und jetzt auch außerhalb auszuweiten.

Im Jahr 2005 gab es aus dem Developmental Grants Program erstmals Gelder für außerhäusige gemeinsame Forschung für Studien an der FOPPY-Maus im Labor von Dr. Lixin Kan an der Northwestern University in Chicago, Illinois.

Projekte, die sich auch auf die Abstammungslinie der rezeptiven Zellen bei heterotoper Ossifikation und dem Testen von Versuchstherapien bei FOP an der FOPPY-Maus beziehen, werden von der Northwestern University und der University of Pennsylvania gemeinsam durchgeführt.

Seit seinem Bestehen, hat das Developmental Grants Program of the Center for Research in FOP and Related Disorders 12 neuartige Projekte, die mit unserer Langzeitmission zu tun haben, unterstützt. Viele dieser Projekte wurden in den früheren Jahresberichten besonders heraus gehoben und haben wichtige Erkenntnisse für die FOP-Forschung geliefert.

Im November 2005 gab es für die Spender und die Freunde der Cali-Family-Stiftung als Ehrung für ihre außergewöhnliche Großzügigkeit gegenüber der FOP-Forschung in den vergangenen zehn Jahren ein Mittagessen und eine Führung durch das Labor. Mehr als 50 Personen besuchten an diesem besonderen Tag das Labor und hörten Vorträge von Dr. Arthur Rubenstein, dem Dekan der University of Pennsylvania School of Medicine; Dr. Frederick Kaplan, Isaac & Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine; John Cali, Kurator der University of Pennsylvania School of Medicine; und Amanda Cali, Vorstandsvorsitzende der IFOPA.

DANKSAGUNGEN

FOP bleibt eine der mit den meisten Hindernissen behafteten und verwickeltesten Zwickmühlen des menschlichen Zustandes, aber mit der Entdeckung des FOP-Gens im Jahr 2005 ist es eine erheblich weniger verwickelte Zwickmühle als noch vor Jahren. 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. 2005 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. Dieses Jahr haben wir den Gipfel des FOP-Berges erklommen. Wir entdeckten die genetische Ursache für FOP. Aber es liegt noch schwere Arbeit vor uns – der heimtückische Weg durch die Berglandschaft und den Berg hinunter auf die andere Seite – bis wir schließlich in der Klinik ankommen, mit wirkungsvollen Behandlungen und einer Heilung. Es wird weiterhin ein aufregendes Abenteuer.

Wenn wir uns durch die Wolken und heimtückisches Gelände auf den Rückweg machen, werden wir durch die Anhaltspunkte, die wir auf unserer Expedition auf den Gipfel gefunden haben, ermutigt sein – Anhaltspunkte, die wir dringend brauchen, um das FOP-Rätsel zu lösen. Es ist keine einfache Aufgabe, eine genetische Krankheit erfolgreich zu behandeln oder zu heilen und es wird wahrscheinlich mehrere Jahre dauern. 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. Die Hoffnung ist deutlich am Horizont zu erkennen. 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 2005 ein Jahr umwerfender Entwicklungen für die FOP-Forschung – als Höhepunkt die Entdeckung des FOP-Gens, der wichtigsten Entdeckung in der Geschichte der FOP-Forschung. Wir hoffen alle, dass auch das Jahr 2006 ein Jahr großartiger Meilensteine in der FOP-Forschung werden wird und dass aufregende Fortschritte und Entdeckungen Höhepunkte des vor uns liegenden Jahres bilden werden.

Die FOP-Forschungs-Gemeinschaft kann während der vergangenen 15 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 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 Edelmut liefern die unaufhörliche Inspiration, die diese Arbeit würdigt und all diejenigen, die die Ehre haben, daran beteiligt zu sein.

Dieses Jahr möchten wir einen besonderen Dank richten an Jeannie Peeper, die Gründerin der IFOPA, die als Vorstandsvorsitzende zurückgetreten ist, 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 neue Vorstandsvorsitzende der IFOPA, die für einen nahtlosen und großartigen Übergang während dieser Zeiten voller Herausforderungen gesorgt hat. Jeannies und Amandas 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* 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.

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 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.

ANHANG zum 15. JAHRESBERICHT: DER PATIENTEN- UND FAMILIENFÜHRER ZUM FOP-GEN

Einleitung

Der Vorgang der wissenschaftlichen Untersuchung ist einer der strukturiertesten aller menschlicher Bestreben. Das Vorankommen in der wissenschaftlichen und medizinischen Forschung verläuft jedoch selten auf direktem Weg. Manchmal gehen die wissenschaftlichen Entdeckungen nur schleppend, aber manchmal erfolgen sie sprunghaft mit einem Momentum, das jeden sprachlos macht. Selten, wenn überhaupt, gibt es eine vorausgehende Ankündigung. Es passiert, wie jedes Kind es erfährt, wenn es versucht, ein Rätsel zu lösen, mit dem plötzlichen Gefühl, dass etwas Neues geschieht – dass Teile, die vorher nicht zusammen zu passen schienen, beginnen, auf eine ganz neue Art zusammen zu passen. Ein Durchbruch ist eine derart revolutionäre Leistung, durch die man in eine neue Welt eintauchen darf – ein so spektakulärer Einblick, dass sich plötzlich der ganze Horizont verändert und alles von einem Moment zum anderen anders ist. Wir hatten kürzlich einen solchen Durchbruch – die Entdeckung des FOP-Gens.

FRAGEN UND ANTWORTEN

- **Hat das FOP-Gen mit der knochenmorphogenetischen Protein(BMP)-Signalbahn zu tun?**

Hat es in der Tat! Ursprünglich prophezeiten wir, dass FOP durch eine Mutation eines Gens auf der BMP-Signalbahn verursacht wird. Diese Prophezeiung war richtig. Nach 15 langen Jahren wurde das FOP-Gen entdeckt und ist ein kürzlich entdeckter BMP-Rezeptor in der Schaltzentrale der BMP-Signalbahn.

- **Was ist das FOP-Gen?
Wie funktioniert es?**

Das FOP-Gen ist der Aktivin-Rezeptor Typ IA oder ACVR1. Er ist einer der drei bekannten BMP-Typ I-Rezeptoren. Die anderen BMP-Typ I-Rezeptoren sind BMPR1A und BMPR1B.

Ein BMP-Typ I-Rezeptor ist ein Protein-„Schalter“, der BMP-Nachrichten von der Außenseite der Zelle in die Zelle hinein überträgt, und demzufolge das Schicksal der Zelle bestimmt. Der ACVR1-Rezeptor ist 509 Aminosäuren lang (eine Aminosäure ist ein Baustein eines Proteins). Bei FOP wird die Aminosäure Histidin durch die Aminosäure Arginin auf Position 206 von ACVR1 ausgewechselt, eine Auswechslung, bei der vorhersehbar ist, dass sie die Aktivität des Rezeptors verändert, wie ein Kurzschluss in einem Lichtschalter.

Wie es bei den meisten Genen der Fall ist, hat jede Zelle zwei Exemplare des ACVR1-Gens. Bei Patienten mit FOP beherbergt ein Exemplar eine Mutation, die dazu führt, dass das ACVR1-Protein (das durch die Zelle hergestellt wird) falsch aufgebaut wird. Es ist sehr aufregend, dass wir nicht länger über die Ursache von FOP rätseln müssen. Wir kennen das Problem ganz genau und wissen, wo es im molekularen Schalter auftritt. Unser nächstes Ziel ist, exakt zu bestimmen, wie das beschädigte (veränderte) Exemplar des ACVR1-Gens das Schicksal der Zellen, in denen es ausgeprägt ist, verändert.

- **Wenn ACVR1 ein BMP-Rezeptor ist, warum heißt er dann Aktivin-Rezeptor?**

Ursprünglich dachte man, dass ACVR1 ein Rezeptor für den Wachstumsfaktor Aktivin sei, der mit zahlreichen Körperfunktionen zu tun hat. Kürzlich entdeckte man jedoch, dass der ACVR1-Rezeptor in erster Linie ein BMP-Rezeptor ist, und weniger ein Aktivin-Rezeptor. Nichtsdestotrotz bleibt der ursprüngliche Name ACVR1. Während dieser Aufzeichnungen richtete sich das Augenmerk des größten Teils der Forschung auf die BMP-Typ I-Rezeptoren BMPR1A und BMPR1B, nicht auf ACVR1. Durch die Identifikation von ACVR1 als FOP-Gen, wird sich der Stand der Dinge sehr schnell ändern, und Wissenschaftler auf der ganzen Welt werden anfangen, ACVR1 mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Eigentlich hat FOP den Scheinwerfer auf diesen nicht beachteten BMP-Rezeptor gerichtet, und ihn in wissenschaftliche und medizinische Infamie katapultiert.

- **Welche Funktionen übernimmt das ACVR1-Gen im Körper?**

ACVR1 ist ein wichtiger BMP-Signalschalter in den Knorpelzellen des wachsenden Knochens (besonders in den Händen und Füßen), im Kieferknochen, im Mittelohr, im Aortenbogen, in der Thymusdrüse, im Herzen und in den Skelettmuskelzellen. Eine Person kann nicht ohne das ACVR1-Protein leben. Ein Mäuseembryo, dem beide Kopien des ACVR1-Gens fehlen, bildet kein ACVR1-Protein und entwickelt sich nicht zu einer lebensfähigen Maus. Bei FOP kommen beide Kopien des

ACVR1-Gens (eine von der Mutter und eine vom Vater) vor. Eine Kopie davon ist jedoch auf ganz spezielle Weise beschädigt. Ein beschädigtes ACVR1-Protein entsteht aus der beschädigten oder veränderten Kopie des Gens.

Wenn eine überaktive Kopie des ACVR1-Gens bei einem heranwachsenden Huhn gentechnisch manipuliert ist, verbinden sich die Gelenke, ein Indikator seiner Rolle bei der Gelenkbildung. Diese Beobachtung, genauso wie seine Rolle als BMP-Rezeptor, veranlasste uns, ACVR1 als sehr wahrscheinliches, in Frage kommendes Gen für FOP anzusehen. Die Entwicklung gentechnisch manipulierter Mäuse mit genau der gleichen Mutation im ACVR1-Gen, das beim Menschen FOP verursacht, wird uns ein besseres Verständnis für die Rollen, die das ACVR1-Protein bei FOP und bei einer normalen Entwicklung spielt, liefern, und als Ergebnis werden wir mögliche Behandlungen entwickeln und testen können.

▪ **Wie ist das ACVR1-Gen bei FOP beschädigt**

Bei FOP ist das ACVR1-Gen durch die Auswechslung eines einzigen genetischen Buchstabens an einer spezifischen Stelle im Gen beschädigt. Diese einzige Auswechslung des Nukleotids (oder genetischen Buchstabens) verändert die Bedeutung der genetischen Botschaft, verschlüsselt durch ACVR1.

Das menschliche Genom, das aus 6 Milliarden Nukleotiden oder „Buchstaben“ der DNS besteht, ist der genetische Code, um die Proteine des Körpers herzustellen – die Lebensmaschinerie. Gene sind überall im Genom verteilt und sind in einem vierbuchstabigen Code (A, T, C, G) geschrieben. Gene (das Kochbuch des Körpers) werden durch die genetische Maschinerie der Zelle (die Schriftgelehrten) in die Boten-RNS (die Rezepte) kopiert, die die Ribosomen in den Zellen (die Köche) anweisen, wie man die spezifischen Proteine (die Suppen) macht.

Mal angenommen, dass ein hypothetisches Gen namens FRANZÖSISCHE ZWIEBELSUPPE eine Nachricht verschlüsselt, die besagt, dass der Koch Wein (VIN) in die Suppe getan hat. Die genetischen Anweisungen bestehen aus dreibuchstabigen Wörtern, und die Wörter der genetischen Sequenz laufen ohne Satzzeichen zusammen. Da lautet z.B. ein Teil unseres hypothetischen Gens folgendermaßen:

NOWADDTHEVIN

Der „genetische Koch“, der diese Nachricht interpretiert, müsste die Nachricht in dreibuchstabile Wörter unterteilen, und dann würde die Nachricht lauten:

NOW ADD THE VIN

Und man würde den Wein in die Suppe geben!

Mal angenommen, es liegt eine Mutation vor, die den Buchstaben „A“ aus dem Wort „ADD“ entfernt. Erinnern Sie sich, wir sagten, dass alle genetischen Wörter aus drei Buchstaben bestehen. Daher würde der KOCH die Nachricht wie folgt entschlüsseln:

NOW DDT HEV IN

Aber dieser Satz ergibt überhaupt keinen Sinn und der Koch würde die Nachricht nehmen und in den Abfalleimer werfen. Der gleiche Vorgang würde bei einer Mutation in einer echten Zelle ablaufen.

Mal angenommen, es wird, wie bei einem weiteren Beispiel, der Nachricht ein zusätzliches „A“ beigefügt. Wieder wird die Nachricht, da der genetische Code dreibuchstabile Wörter verlangt, vom Koch wie folgt interpretiert:

NOW AAD DTHE EVI N

Wieder ist die Nachricht „dummes Zeug“ und würde durch den Koch vernichtet.

Jetzt nehmen wir einmal an, dass statt des Buchstabens „A“ wegzulassen oder ihn einzufügen, die Mutation eine Auswechslung des Buchstaben „V“ ist. Und, in der Tat, setzt man ein „G“ statt des „V“ im Wort VIN ein, was geschieht:

NOW ADD THE GIN

Jetzt ergibt der Satz einen Sinn! Aber die Nachricht unterscheidet sich sehr von der ursprünglichen, und würde den Inhalt des Rezepts und den Geschmack der Suppe völlig verändern!

Und genau dies ist die Art der Mutation die bei FOP vor sich geht – die Auswechslung eines genetischen Buchstabens durch einen anderen verändert die Bedeutung der genetischen Nachricht. Egal was das ACVR1 normalerweise im Körper bewirkt, wenn ein einziger genetischer Buchstabe in einem spezifischen genetischen Word ausgetauscht wird (wie im Falle der FOP-Mutation), verändert sich das genetische Wort und dadurch die genetischen Instruktionen. Statt der normalen Funktion oder des Aktivitätsgrades, regt die Mutation den Körper dazu an, ein zweites Skelett zu bilden.

▪ **Haben nur Menschen, die an FOP leiden, das FOP-Gen?**

Nein. Jeder Mensch hat zwei Kopien des ACVR1-Gens. Wir nennen ACVR1 das „FOP-Gen“, weil es das Gen ist, in dem die FOP-Mutation gefunden wurde, aber jeder Mensch hat zwei Kopien des Gens. Wenn eine Kopie an einer ganz bestimmten Stelle des Gens beschädigt ist, kommt FOP dabei heraus.

▪ **Was bedeutet die folgende Gleichung?: FOP = ACVR1(c.617G>A; R206H)**

Wir haben immer gesagt, dass wir kein ganzes Buch schreiben werden, sondern dass wir nur einen Fetzen Papier brauchen, wenn wir wirklich etwas Profundes und Grundlegendes über FOP wissen. Eines Tages wird alles, was man im Wesentlichen über das Wissenschaftliche und Medizinische von FOP wissen sollte, auf eine Karteikarte passen und es wird noch viel Platz übrig sein, um Baseballergebnisse und Einkauflisten darauf zu schreiben! Die Gleichung, die oben steht, ist wirklich eine Formel zur Erschaffung von FOP – ein genetischer Entwurf, den man auf einen Fetzen Papier schreiben kann.

Die Formel sagt aus, dass man, um FOP zu machen, eine der beiden Kopien des ACVR1-Gens auf eine ganz spezifische Weise, bezeichnet durch die Aufzeichnungen in der Parenthese, beschädigen muss. Zuerst muss man eine Kopie des ACVR1-Gens isolieren. Dann geht man zu Nukleotid (genetischer Buchstabe) 617 und wechselt einen einzigen genetischen Buchstaben aus – ein Guanin (G) durch ein Adenin (A), den mittleren Buchstaben des dreibuchstabigen Kodons (genetisches Wort) Nummer 206. Wort 206 in ACVR1 lautet normalerweise **CGC** und bezeichnet im genetischen Code die Aminosäure Arginin. Wenn der Buchstabe „A“ den Buchstaben „G“ ersetzt, wird das dreibuchstabile Wort zu **CAC**, und bezeichnet im genetischen Code die Aminosäure Histidin. Folglich verursacht die einfache Auswechslung („A“ statt „G“) in der Mitte des dreibuchstabigen Wortes auf Position 206 auf dem Gen den Austausch der Aminosäure Arginin (R) durch Histidin (H) und es entsteht FOP. Daher verursacht der Austausch eines genetischen Buchstabens durch einen anderen, in einem von 6 Milliarden genetischen Buchstaben, die das menschliche Genom umfasst – die kleinste und genaueste Mutation, die man sich vorstellen kann – einen molekularen „Kurzschluss“, der eine Anzahl von Muskeln und Bindegewebe in ein zweites Skelett verwandelt – im Wesentlichen verwandelt er eine Glühbirne in eine Atombombe.

FOP = ACVR1(c.617G>A; R206H)

Ist

$E = mc^2$

Für das Skelett

▪ **Wie führt die ACVR1-Mutation bei FOP zu einer Fehlbildung des Zehs beim Embryo und dem zusätzlichen Knochen, der sich nach der Geburt bildet?**

Die kurze Antwort ist, dass wir es bis jetzt nicht wissen. Der genaue molekulare Mechanismus, durch den die FOP-Mutation bei ACVR1, und hier besonders die „Kurzschlüsse“ BMP signalisieren, die Fehlbildung am Zeh vor der Geburt und die zusätzliche Skelettbildung nach der Geburt auszulösen, ist zur Zeit noch nicht bekannt, aber ist Thema intensiver Forschungen im FOP-Labor.

Um diese Antwort wirklich richtig beantworten zu können, wird es notwendig sein, eine genetisch manipulierte Maus mit wirklicher FOP zu entwickeln, sodass diese und andere Fragen, die damit in Zusammenhang stehen, in allen Einzelheiten erforscht werden können. Die Arbeiten laufen bereits.

▪ **Gibt es rassenbedingte, ethnische oder geographische Varianten bei der FOP-Mutation?**

Nein. Die Mutation bei ACVR1, die die klassische FOP verursacht, scheint in allen Rassen und ethnischen Gruppen sowie bei allen Patienten aus allen geographischen Regionen rund um den Globus identisch zu sein.

▪ **Hat jeder, der an FOP leidet, genau die gleiche Mutation?**

Bis jetzt haben wir herausgefunden, dass jede Person mit klassischer FOP genau die gleiche Mutation bei ACVR1 aufweist. Wenn jedoch noch weitere Personen untersucht werden, ist es sehr wahrscheinlich, dass Personen mit FOP-Varianten vielleicht nicht genau die gleiche Mutation haben. Wir haben schon eine kleine Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, gefunden, deren betroffene Mitglieder unklare Merkmale von FOP aufweisen. Eine betroffene Person in der Familie hatte nur eine Zehenmissbildung ohne heterotope Ossifikation, während eine andere keine Zehenmissbildung sondern nur eine leichte heterotope Ossifikation aufwies. Diese Familie war nicht an der Verknüpfungsanalyse beteiligt, die wir dazu benutzten, das FOP-Gen zu lokalisieren, da nicht jedes Familienmitglied die sehr strengen diagnostischen Kriterien für die klassische FOP erfüllte. Und in der Tat wurde die FOP-Mutation nicht bei jedem dieser Familienmitglieder entdeckt. Deshalb ist es

bei allen unseren Analysen und auch für die zukünftigen Studien sehr wichtig, sehr sorgfältig zu identifizieren, wer klassische FOP und wer eine Variante der klassischen FOP hat. Wir definieren klassische FOP als die Personen, die typische vererbte Fehlbildungen der großen Zehen und progressive heterotope Ossifikation nach charakteristischen anatomischen Mustern aufweisen. Alle klinischen Varianten dieses klassischen Bildes von FOP muss mit großer Sorgfalt bedacht werden. Bei Patienten, die eine ungewöhnliche Form von FOP haben (einschließlich anderer klinischer Merkmale, die man normalerweise bei FOP nicht sieht), wäre es keine Überraschung, wenn wir genetische Varianten finden würden.

Es ist interessant, festzustellen, dass die FOP-Mutation bei Codon 206 bei ACVR1 gerade bei der Person gefunden wurde, von der bereits früher von einer nicht nachweisbaren Mutation im Noggin-Gen berichtet wurde. Wir wissen schon seit langer Zeit, dass die berichtete Noggin-Mutation bei FOP ein Irrtum war.

- **Wie sieht die Beziehung zwischen der FOP-Gen-Mutation und anderen Merkmalen bei FOP aus, z.B. Verlust des Hörvermögens, Angiogenese, etc.?**

Dies ist eine wichtige und eine fesselnde Frage, aber wir kennen die Antwort bis jetzt noch nicht. Wir nehmen an, dass das ACVR1-Protein eine direkt Rolle bei allen diesen Prozessen spielt, und es wird wichtig sein, die jeweiligen Gesichtspunkte bei der ACVR1-Funktion zu untersuchen. Dies ist ein weiteres Beispiel, bei dem ein Tiermodell mit echter FOP sehr hilfreich sein würde, und wir arbeiten gerade daran, ein solches Tiermodell zu entwickeln.

- **Wo sitzt das ACVR1-Gen (das FOP-Gen) auf dem menschlichen Genom?**

ACVR1, ein Gen von durchschnittlicher Größe, sitzt zwischen den Basenpaaren (genetischen Buchstaben) 158.418.469 und 158.557.131 vom Anfang des menschlichen Chromosoms zwei. Wenn Sie einen Brief adressieren, würde dies wie folgt aussehen:

**FOP GEN MUTATION
CGC → CAC
ARGININ ZU HISTIDIN
CODON 206
GS BEREICH (DER SCHALTER)
ACVR1
CHROMOSOM 2
POSTLEITZAHL: 158.418.469 – 158.557.131
DAS MENSCHLICHE GENOM**

Wenn man an dem einen Ende von Chromosom 2 beginnt und eine sehr lange Straße entlang geht (Chromosom 2 ist das zweitlängste Chromosom des menschlichen Genoms), müsste man 158.418.469 Schritte gehen, bevor man vor ACVR1 steht. Das ist das Haus, in dem sich die FOP-Mutation befindet – im dritten Stock im antiken Schreibtisch, hinter der Schublade in der quadratischen Aussparung, in der Schachtel mit der Aufschrift „Dies sind die Schlüssel für das Skelett.“

- **Jahrelang dachte man, das FOP-Gen sitze auf Chromosom 4.
Wie kam man denn dann auf Chromosom 2?**

Für unsere erste Verknüpfungsanalyse, die uns zu Chromosom 4 führte, benützten wir vier kleine Familien, die die klassischen autosomalen dominanten Vererbungsmuster von FOP zeigten, obwohl nicht alle betroffenen Personen in jeder Familie, in der FOP in mehreren Generationen auftritt, Fehlbildungen des großen Zehs hatten. Durch die Erfahrung, die wir im Laufe der Zeit durch die Untersuchung vieler weiterer FOP-Patienten gewannen, waren wir uns immer weniger sicher, dass Patienten, die nicht beide klassischen FOP-Merkmale (typische Fehlbildungen der Zehen und heterotope Ossifikation) aufwiesen, echte FOP hatten. Folglich entschlossen wir uns in unserer endgültigen Verknüpfungsstudie, die wir zur Identifikation des FOP-Gens hernahmen, nur eine Teilmenge der Familien herzunehmen, bei denen alle betroffenen Personen unverkennbare Merkmale progressiver heterotoper Ossifikation und fehlgebildete große Zehen hatten. Die strenge Einhaltung zwingender diagnostischer Kriterien für FOP, die zusätzlichen Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, und die verfeinerten Karten des menschlichen Genoms, ließen eine Klärung der richtigen Lokalisierung des FOP-Gens, das sich auf dem menschlichen Chromosom zwei befindet, zu, nämlich an genau der Stelle, die wir vorher erwähnten.

- **Wie wurde das FOP-Gen entdeckt?**

Die Entdeckung des FOP-Gens war das Ergebnis einer über viele Jahre dauernden akribischen Arbeit vieler Ärzte und Forschungswissenschaftler. Dazu gehörte die Identifikation und klinische Untersuchung von Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, die Durchführung der genomweiten Verknüpfungsanalyse, die Identifikation von in Frage kommenden Genen und schließlich die DNS-Sequenz und –analyse dieser in Frage kommenden Gene.

Eine genaue Beschreibung der genomweiten Verknüpfungsanalyse und Selektion in Frage kommender Gene finden Sie online unter (www.ifopa.org) im 13. Jahresbericht des FOP Collaborative Research Project; Mai 2004.

▪ **Wann wurde das FOP-Gen entdeckt?**

Die FOP-Gen-Mutation wurde im August 2005 im FOP-Forschungslabor an der University of Pennsylvania School of Medicine in Philadelphia entdeckt.

▪ **Wer entdeckte das FOP-Gen?**

Die FOP-Gen-Veränderung wurde von den Ärzten und Wissenschaftlern des FOP-Forschungslabors an der University of Pennsylvania School of Medicine in Philadelphia entdeckt. Der erste, der die FOP-Gen-Mutation erkannte, war Meiqi Xu, eine hoch angesehene führende Wissenschaftlerin, die seit 1995 leidenschaftlich und unermüdlich im FOP-Labor arbeitet. Meiqi hat einige Unregelmäßigkeiten im ACVR1-Gen bemerkt, ein höchst interessantes, in Frage kommendes Gen, das für die Selektion ausgewählt war. Diese Erkenntnisse waren ungewöhnlich genug, um weitere Tests anzuordnen. Von Meiqi wurde eine mögliche krankheitsverursachende Mutation vermutet, nachdem die DNS-Sequenzdaten von FOP-Patienten und Kontrollpersonen verglichen worden waren.

In einer e-Mail vom 17. August 2005 schrieb Meiqi an Dr. Kaplan (der auf dem jährlichen Treffen der FOP e.V., der deutschen FOP-Organisation, in Valbert, Deutschland war):

Sehr geehrter Herr Dr. Kaplan:

Ich möchte mitten in der Nacht an Ihre Türe klopfen, aber ich weiß, dass Sie diese Woche nicht zu Hause sind. Ich denke, meine Daten von ACVR1 sind sehr aufregend!!!

Mehr als 10 FOP-Patienten und mehr als 20 normale Kontrollpersonen wurden überprüft und die Sequenzdaten zeigen, dass alle FOP-Patienten die gleiche heterozygote Mutation an genau der selben Stelle auf dem ACVR1-Gen aufweisen und dass alle normalen Kontrollpersonen die Mutation nicht haben. Die Ergebnisse zeigen, dass das einzige Basenpaar, das anders ist, vielleicht mit FOP zu tun hat. Zur Bestätigung überprüfe ich jetzt noch mehr FOP-Patienten und ich erzählte Dr. Shore heute Nachmittag von den Daten, weil ich deswegen so aufgeregt war! Ich warte darauf, dass Sie von Ihrer Deutschlandreise zurückkommen, um dies mit Ihnen zu besprechen. Betet, dass dies das Gen ist, das wir suchen. Gute Heimreise.

Meiqi.“

▪ **Überraschte uns die Entdeckung des FOP-Gens?**

Ja und nein. Nein, weil wir das ACVR1-Gen als hervorragendes, in Frage kommendes Gen im Chromosom-2-Verknüpfungsbereich herausgegriffen haben. Ja, wegen der erstaunlichen Spezifikation der Mutation. Mit anderen Worten waren wir nicht überrascht, das Gen in dem Haus zu finden, in dem wir es fanden. Aber wir waren überrascht, es in der besonders gekennzeichneten Schachtel im antiken Schreibtisch zu finden (siehe 15. Jahresbericht; Die Entdeckung des FOP-Gens: Eine kurze Zusammenfassung).

▪ **Warum dauerte es so lange, das FOP-Gen zu entdecken?**

In Wirklichkeit war es keine lange Zeit in Anbetracht der kleinen Anzahl von Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, die uns zur Verfolgung bis zur Genstelle zur Verfügung stand. Der wesentlichere Faktor war der Mangel an Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, und es dauerte seine Zeit, die medizinische und wissenschaftliche Infrastruktur zu schaffen, die eine erfolgreiche Identifikation dieser Familien ermöglichte. Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, sind der Sprit, der die Suche nach dem ursächlichen Gen einer menschlichen Krankheit durch einen komplexen Prozess namens genomweite Verknüpfungsanalyse (gründlich erläutert im 13. Jahresbericht des FOP Collaborative Research Project; Mai 2004 – einzusehen im Internet unter: www.ifopa.org) anfeuert. Die Entdeckung weiterer Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, die Beachtung strengerer klinischer Kriterien zur Bestimmung klassischer FOP, die Erstellung verfeinerter genetischer Karten des menschlichen Genoms (ermöglicht durch das Projekt „menschliches Genom“), und die Entdeckung und Charakterisierung von in Frage kommenden Genen im Verknüpfungsintervall, haben die Suche nach dem FOP-Gen in den vergangenen Jahren beschleunigt.

▪ **Wie können wir sicher sein, dass ACVR1 wirklich das FOP-Gen ist?**

Die Anhaltspunkte für ACVR1 als FOP-Gen sind überwältigend:

1. ACVR1, ein Gen, das einen BMP-Rezeptor verschlüsselt, ist ein hervorragendes Gen für FOP.
2. ACVR1 sitzt auf Chromosom 2, an genau der Stelle, mit der FOP durch die genetische Analyse bei allen klassisch betroffenen Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, verknüpft ist.
3. Die FOP-Mutation verändert die Stelle der Proteinkodierung von ACVR1 und ersetzt eine Aminosäure, die über hunderte Millionen von Jahren der Evolution auf das Beste konserviert worden war. Diese Auswechslung bedingt eine Veränderung der Funktion von ACVR1.
4. Die Mutation auf ACVR1 kann bei allen FOP-Patienten, aber nicht bei normalen Kontrollpersonen, beobachtet werden.
5. Die gleiche Veränderung auf ACVR1 kann bei allen Betroffenen aus Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, und bei allen sporadisch Betroffenen mit klassischer FOP beobachtet werden.
6. ACVR1 ist in vielen Gewebearten ausgeprägt, einschließlich des Skelettmuskels und der Knorpelzellen, und eine aktivierte oder „trigger happy“-Kopie von ACVR1 führt zu Muskelzellen, die sich wie Knochenzellen aufführen, setzt die Ausschüttung von BMP4 hoch, reguliert die BMP-Antagonisten herunter, weitet die Knorpel-elemente aus, löst heterotope Ossifikation aus und führt dazu, dass normale Gelenke verschmelzen – klinische und molekulare Merkmale, die fast mit denen übereinstimmen, die bei Personen mit FOP beobachtet werden können.

Die allerletzte Bestätigung der FOP-Gen-Mutation wird auf der Demonstration eines funktionalen Wechsels bei der BMP-Signalgebung durch ACVR1 (R206H) liegen. Diese Studien laufen.

▪ **Müssen noch weitere Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, gefunden werden?**

Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, waren der Schlüssel, um das FOP-Gen zu identifizieren. Sie ermöglichten es uns, den Bereich auf dem menschlichen Genom, wo das FOP-Gen sitzt, drastisch einzuschränken, und deshalb war eine Haus-zu-Haus Suche mit der Methode des in Frage kommenden Gens möglich. Ohne die Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, hätte die Arbeit nicht durchgeführt werden können. Dies ist eine perfekte Gelegenheit, allen Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, zu danken, die zur Suche nach dem FOP-Gen beigetragen haben. Ohne deren Hilfe, deren Kooperation und deren Großzügigkeit wäre die Identifizierung des FOP-Gens nicht möglich gewesen.

Jetzt, da das FOP-Gen identifiziert ist, müssen wir keine weiteren Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, finden, um das Gen zu lokalisieren. Wir sind jedoch nach wie vor stark daran interessiert, Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, zu finden, und zwar aus noch wichtigeren Gründen – um sie in der internationalen FOP-Gemeinschaft willkommen zu heißen, um den Familien Hilfe und Informationen anzubieten, die mit einem oder mehreren Betroffenen besonders belastet sind, und um die große Vielfalt an Hilfsmitteln von einer dynamischen und großzügigen internationalen Gemeinschaft zugänglich zu machen. Aus der Sicht der Forschung, werden wir bestrebt sein, die genetischen Befunde in allen neuen Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, (sowie bei sporadisch Betroffenen) nachzuprüfen und gegenüber der Möglichkeit, dass es neue klinische und genetische Varianten von FOP geben könnte, wachsam sein. Solche Varianten, sollten sie existieren, würden sicherlich unser Wissen über FOP erweitern und vertiefen und wichtige Perspektiven für die Behandlung liefern.

▪ **ACVR1 wird als äußerst konserviertes Gen beschrieben und der spezifische Anteil des Gens, wo die FOP-Mutation gefunden wurde, wird als äußerst konserviert durch die gesamte Evolution der Wirbeltiere beschrieben. Was bedeutet dies und was ist die funktionale Bedeutung einer solchen evolutionären Konservierung?**

Das ACVR1-Gen und Protein wurden in der molekularen Maschinerie des Genoms der Wirbeltiere (DNS) und der Wirbeltierzelle mehr als 200 Millionen Jahre bevor die ersten Dinosaurier auf der Erdoberfläche auftauchten verschlüsselt. Das genetische „Wort“, das die Aminosäure Arginin im Kodon 206 des ACVR1-Proteins verschlüsselt, wurde die ganze Zeit über erhalten, was vermuten lässt, dass die Natur Arginin auf Position 206 von ACVR1 erhalten muss, um die normalen Funktionen der Zellen, des Gewebes und der Organe zu gewährleisten.

▪ **Wird es jetzt möglich sein, eine Maus mit echter FOP zu machen? Welche Hindernisse könnte es geben? Wie wird die Maus heißen? Was können wir mit der Maus anfangen?**

Wie wird sie uns dabei helfen, bessere Behandlungsmöglichkeiten und schließlich eine Heilung zu finden?

Jetzt, da die FOP-Gen-Mutation identifiziert wurde, ist es sehr wichtig, eine genetisch manipulierte Maus mit genau derselben Mutation in ACVR1 zu entwickeln, wie sie bei den Menschen mit FOP gefunden wurde. Das ACVR1-Gen wurde während der Evolution der Wirbeltiere, vom Fisch zur Maus und zum Menschen, äußerst konserviert und das spezifische Kodon, das bei FOP verändert ist (Kodon 206) ist bei jedem, der an klassischer FOP leidet, genau dasselbe. Ob die Maus tatsächlich FOP entwickelt oder nicht, bleibt abzuwarten. Obwohl das ACVR1-Gen in der Maus mit dem des Menschen fast identisch ist (und das spezifische Kodon des veränderten Gens ist wirklich identisch), ist es möglich, dass die Maus vielleicht keine FOP entwickelt, da andere Gene im Genom der Maus die Entwicklung von FOP verändern könnten. Wir können nicht vorhersagen, was passieren wird, aber wir werden eine solche Maus entwickeln und sie eingehend beobachten. Wir werden die Stellen der Fehlbildungen sehr sorgfältig untersuchen und wir werden natürlich jede Stelle mit heterotopem Knochen suchen.

Es ist technisch schwierig, eine Maus mit echter FOP zu machen, aber das Wissen, eine solche Maus zu machen, ist jetzt da. Die Entwicklung von FOP in einer derart genetisch manipulierten Maus, würde ein weiteres enormes Vorankommen in der FOP-Forschung bedeuten. Wir könnten den Prozess der Bildung der krankhaften FOP-Bildungen untersuchen und wir könnten Medikationen und Behandlungen ausprobieren, was ohne ein solches Modell sehr schwierig oder gefährlich werden würde. In vielerlei Hinsicht wird uns eine genetisch manipulierte Maus mit echter FOP sehr dabei helfen, die Suche nach besseren Behandlungsmethoden und einer Heilung voranzutreiben. Aber wir werden warten müssen, ob das Genom der Maus und die Physiologie der Maus für unsere wissenschaftlichen Versuche, FOP nachzumachen, geeignet ist. Wenn wir eine Maus mit echter FOP entwickeln werden, werden wir einen Wettbewerb wegen des Namens ausschreiben. Bleibt dran!

- **Die FOP-Gen-Mutation wirkt sich auf ACVR1 aus, einen BMP-Typ 1-Rezeptor. Welche anderen genetischen Krankheiten des Menschen werden mit Mutationen in BMP-Rezeptoren in Verbindung gebracht?**

Die FOP-Gen-Mutation ist die einzige genetische Mutation des Menschen, die bis heute mit dem ACVR1-Gen zu tun hat. Die FOP-Mutation in ACVR1 ist jedoch nur eine auf einer wachsenden Liste von krankheitsverursachenden Mutationen in BMP-Rezeptoren, die auch die Mutationen von BMPR1A (die ein Darmpolypensyndrom verursachen), BMPR1B (die das Syndrom einer vererbten Fehlbildung der Gliedmaßen und Finger verursachen) und BMPR2 (die hauptsächlich Lungenhochdruck, eine tödliche Krankheit, die die Blutgefäße in den Lungen befällt, verursachen). Die Mutation in ACVR1, die FOP verursacht, kommt mit auf diese Liste und bildet eine besondere Verknüpfung zwischen einer katastrophalen Krankheit falscher Knochenbildung und der äußerst konservierten BMP-Signalbahn.

Obwohl ACVR1 bereits früher als Rezeptor für BMPs erkannt wurde, waren die Untersuchungen hinsichtlich seiner funktionalen Rolle bei der Embryoentwicklung und bei der Regulierung der Zelldifferenzierung äußerst begrenzt. Die Identifizierung einer spezifischen krankheitsverursachenden Mutation in ACVR1 hat entscheidende diagnostische und therapeutische Auswirkungen auf FOP und es kristallisiert sich eine neuartige, mit der Untersuchung befasste Richtung in der Skelettbiologie und der regenerativen Medizin heraus.

- **Gibt es andere genetische Krankheiten des Menschen, wo die Mutation so spezifisch und präzise ist wie bei FOP?**

Wir wissen von zwei weiteren genetischen Krankheiten des Menschen, bei denen die größte Mehrheit der Patienten an einer spezifischen Stelle auf dem verursachenden Gen eine Mutation aufweist. Eine Krankheit nennt sich Timothy-Syndrom, eine komplexe Krankheit vieler Organe, und die andere Krankheit nennt sich Achondroplasie – eine bekannte Form der Kleinwüchsigkeit. Bei Achondroplasie handelt es sich bei dem betroffenen Gen auch um einen Rezeptor namens Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3). Aber statt eines Rezeptors für BMPs ist FGFR3 ein Rezeptor für eine weitere wichtig Gruppe von Signalmolekülen namens Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (FGFs). Die Mutation bei Achondroplasie verändert eine sehr spezifische Aminosäure in dem Teil des Rezeptors, der in der Zellmembran verankert ist. Die Funktion von FGFR3 besteht darin, das Wachstum der Knorpelzellen in den Wachstumsplatten des wachsenden Knochens zu drosseln. Die Mutation bei Achondroplasie macht FGFR3 aktiver und drosselt folglich das Wachstum mehr als es sollte – und Kleinwüchsigkeit ist das Ergebnis. Wie bei FOP betrifft die Mutation bei Achondroplasie nur eine Kopie des verantwortlichen Gens. Obwohl die meisten Mutationen, die genetische Krankheiten beim Menschen verursachen, nur ein Gen betreffen, streuen die Mutationen gewöhnlich im ganzen Gen. Beim Timothy-Syndrom oder bei Achondroplasie ist dies nicht der Fall und auch nicht

bei klassischer FOP. Dies sind die einzigen genetischen Krankheiten des Menschen, bei denen die Mutation bei den meisten der betroffenen Personen durch die Auswechslung eines einzigen von sechs Milliarden genetischen Buchstaben auf dem gesamten menschlichen Genom verursacht wird.

▪ **Wie wird sich die Entdeckung des FOP-Gens auf die FOP-Forschung auswirken?**

Wir kennen jetzt die Ursache von FOP vom Genetischen her und es wird nicht lange dauern, bis wir den Mechanismus auf der molekularen Ebene auch verstehen werden – mit anderen Worten, wie sich die Mutation auf die Funktion des ACVR1-Rezeptors auswirkt, und am Ende das Schicksal der Zelle verändert. Dieses Wissen kann vielleicht angewandt werden – nicht nur zum Verständnis und zur Behandlung von FOP, sondern auch zum Verständnis und zur Behandlung vieler bekannter Krankheiten, die das Skelett betreffen – Krankheiten, wie nicht genetisch bedingte Formen der heterotopen Ossifikation (nach dem Einsetzen künstlicher Hüftgelenke, Kopfverletzungen, Rückenmarksverletzungen, Sportverletzungen und Schussverletzungen aus dem Krieg), heterotoper Ossifikation bei Herzklappen im Endstadium von Erkrankungen mit Herzklappenfehlern und sogar Arthrose. Vielleicht können wir uns eines Tages die Genmutation, die die überflüssige Knochenbildung bei FOP verursacht, zu Nutze machen und Knochen auf kontrollierte Art herstellen – für Patienten, die starke Osteoporose haben, die aufgrund eines Traumas großen Knochenverlust haben, für diejenigen, bei denen die Brüche nicht heilen oder für die Kinder, die mit vererbten Fehlbildungen der Wirbelsäule und der Gliedmaßen geboren sind.

▪ **Warum macht man so einen Wirbel um die Entdeckung des FOP-Gens?**

Der Wirbel um die Entdeckung des FOP-Gens wird in einem Brief zusammengefasst, den Dr. Shore und Dr. Kaplan an die Herausgeber von **Nature Genetics**, der bekanntesten Zeitschrift über Genetik auf der ganzen Welt und der Zeitschrift, in der die FOP-Gen-Entdeckung veröffentlicht wird, geschrieben haben (online Version: 23. April 2006).

„Die Identifizierung der Mutation, die FOP verursacht, ist äußerst bedeutend für die Patienten mit dieser Krankheit, da man die Arbeiten erneut darauf richten kann, dringend benötigte Therapien zu entwickeln. Wir glauben jedoch ganz stark, dass diese Entdeckung weltweit aus mehreren Gründen bei den Ärzten und Wissenschaftlern auf großes Interesse stoßen wird:

1. Die Studie identifiziert die verursachende Genmutation von FOP, eine sehr hinderliche Krankheit bei Menschen, und identifiziert dadurch dieses Gen, ACVR1, als einen Schlüsselregulator der Zelldifferenzierung.
2. FOP ist die erste genetische Krankheit beim Menschen, die auf ACVR1 zurück zu führen ist.
3. Obwohl FOP eine seltene Krankheit ist, hat das Verständnis der genetischen Ursache der fehlregulierten Knochenbildung, wie sie bei FOP-Patienten vorkommt, bedeutende Auswirkungen auf eine breite Palette bekannterer Skeletterkrankungen.
4. Die Entdeckung des FOP-Gens ist eine der spezifischsten genetischen Mutationen, die mit einer Krankheit beim Menschen in Verbindung gebracht wird. Die ungewöhnliche Entdeckung einer Krankheit, die durch die Mutation einer spezifischen Aminosäure verursacht wird, wurde nur bei zwei weiteren genetischen menschlichen Krankheiten entdeckt – bei Achondroplasie, einer Form von Kleinwüchsigkeit, und beim Timothy-Syndrom, einer seltenen genetischen Erkrankung, die das Multiorgansystem betrifft.
5. ACVR1 verschlüsselt einen Typ 1-Rezeptor für knochenmorphogenetische Proteine (BMPs). Die BMP-Signalgebung ist eine der höchst konservierten Signalbahnen in der Natur mit wichtigen Rollen nicht nur bei der Knochenbildung, sondern auch bei der Bildung anderer Organsysteme während der frühen embryonalen Entwicklung.
6. Im Fachgebiet der BMP-Signalgebung hat man sich auf zwei weitere Typ 1-Rezeptoren (BMPRI1A und BMPRI1B) als Regulatoren der Knorpel- und Knochenzellendifferenzierung konzentriert. Die Identifizierung von ACVR1 als entscheidenden Regulator der enchondralen Knochenbildung während der Embryogenese und in Muskeln und Bindegewebe nach der Geburt wird unzweifelhaft darauf hinaus laufen, alles nochmals zu überdenken, und sie wird wichtige neue Forschungsrichtungen in der Knochenbiologie anregen. Diese Entdeckung wird einen bedeutenden Einfluss auf die Skelettbiologie und die regenerative Medizin haben.“

▪ **Wie lange wird es brauchen, dieses neue Wissen einzusetzen, um neue Behandlungen und eine Heilung zu finden?**

Diese Frage ist am schwierigsten zu beantworten, und nur ein Dummkopf würde dafür ein Zeitlimit setzen. Ohne Zweifel ist die FOP-Gen-Mutation die wertvollste Information im FOP-Puzzle, aber sie ist nicht die einzige. Wir müssen noch herausfinden, wie das normale und das mutierte ACVR1 funktioniert und mit den anderen BMP-Rezeptoren zusammenspielt, wie es unter normalen Bedingungen und wie es bei FOP reguliert wird, wie es das Schicksal der Zellen, in denen es

ausgeprägt ist, beeinflusst und verändert, wie es sich bei einem Trauma verhält und wie es während der Embryogenese und der darauf folgenden Geburt funktioniert. Dieses grundlegende Wissen wird uns dabei helfen, zu bestimmen, welche Arten von Medikamenten wir entwickeln müssen und wie wir sie dann verabreichen. Wir haben oft gesagt, dass es bei der FOP-Forschung so ist, als ob man versucht, das Verdrahtungsdiagramm einer Atombombe zu verstehen, damit die Atombombe sicher entschärft werden kann, bevor sie explodiert. Wir haben die FOP-Mutation identifiziert, den Auslöser der Atombombe. Jetzt müssen wir herausfinden, wie man ihn sicher deaktiviert. Das wird seine Zeit brauchen. Wir müssen noch mehr über diesen Auslöser herausfinden, und wie er mit der Bombe verdrahtet ist. Das sind die ernüchternden Neuigkeiten. Aber die tolle Neuigkeit ist, dass wir nun für die Entwicklung der Medikamente ein ganz genaues Ziel haben, das sofort enorme medizinische und wissenschaftliche Aufmerksamkeit auf dieses Gen und FOP lenken wird.

- **Warum sieht man ACVR1 als den Skelettschlüssel an?**

ACVR1 ist der Skelettschlüssel, weil es die Geheimnisse für die Bildung eines zweiten Skeletts birgt. Für uns ist es mehr als ein Schlüssel, mehr als wir uns jemals vorstellten. ACVR1 ist eines von ein paar Dutzend Genen und Proteinen, die seit mehr als einer halben Milliarde Jahre gebraucht werden, um das externe und interne Skelett lebender Organismen, von der Fruchtfliege bis hin zum Menschen, zu bilden. Wenn man ACVR1 aus dem Organismus entfernt, ist dies tödlich. Wenn man es manipuliert, gibt es Probleme. Die FOP-Mutation in ACVR1 ist ein wichtiger Schlüssel, um eines der geheimsten Mysterien der Natur zu enthüllen.

- **Wie wichtig ist die Entdeckung des FOP-Gens?**

„Die Natur zeigt nirgendwo ihre geheimen Mysterien wahrscheinlicher, als in den Fällen, wo sie Spuren ihres Wirkens abseits ausgetretener Pfade hinterlässt.“ Dies schrieb William Harvey, der Entdecker des Kreislaufsystems 1657, vor fast 350 Jahren in einem Brief, der sehr gut die Einleitung über die Entdeckung des FOP-Gens sein könnte. ACVR1 (R206H) ist nicht einfach nur die Mutation für eine seltene genetische und zu körperlicher Behinderung führenden Krankheit, sondern der molekulare Schlüssel für einen faszinierenden biologischen Prozess – der Bildung eines ektopen Organsystems, eines zweiten Skeletts.

Der Autor Thomas Maeder schrieb in einem Artikel über FOP in *The Atlantic Monthly* („Ein paar hundert Menschen verwandeln sich in Knochen“, Februar 1998): „FOP und seine Probleme liegen an den Schnittstellen einiger scheinbar nicht verwandter Disziplinen. Antworten und Fragen, die sich aus FOP ergeben, betreffen auch bedeutendere Themen wie „Wie bildet der Körper seine Formen und wann weiß er, wann er aufhören muss“; „Wie entscheiden die Gewebearten, so zu werden, wie sie werden, und warum werden sie nicht etwas anderes.“

Die Entdeckung der Mutation in ACVR1, die FOP verursacht, macht anschaulich, wie die kleinste mögliche Mutation in einer Komponente einer wichtigen Signalbahn zur Bildung eines zweiten oder ektopen Skeletts führen kann. ACVR1 (R206H) muss unschädlich gemacht, neutralisiert oder umgangen werden, um FOP zu behandeln oder zu heilen; therapeutische Herausforderungen, die vor uns liegen – man könnte es sich aber auch zunutze machen, um Knochen und Skelett für diejenigen zu bilden, die es dringend brauchen – für diejenigen, die angeborene Skelettfehlbildungen haben, für diejenigen, die katastrophale Knochenverluste durch schwere Traumata oder Amputationen erleiden, und natürlich für diejenigen, die weitaus bekanntere Krankheiten, wie z.B. Osteoporose, haben, von der Millionen betroffen sind. Die Entdeckung des FOP-Gens ist die wichtigste Entdeckung in der Geschichte der FOP-Forschung, aber sie ist auch eine ausgesprochen wichtige Entdeckung für alles, was im Zusammenhang mit der Skelettbiologie steht.

- **Wer trug zur Entdeckung des FOP-Gens bei?**

Die Entdeckung des FOP-Gens war eine weltweite Arbeit, an der in den vergangenen 15 Jahren viele beteiligt waren. Wir danken den Mitgliedern des FOP-International-Research-Consortium, die die Familien, in den FOP in mehreren Generationen vorkommt, identifiziert haben bzw. wichtige Beiträge zu dieser kollaborativen Arbeit geleistet haben. Wir danken den FOP-Patienten und deren Familien, dass sie uns Blutproben für diese Studien überlassen haben und für ihren Mut und den Glauben während dieser langen Reise. Wir danken Jeannie Peeper und Amanda Cali für ihre Inspiration und die Führung der internationalen FOP-Gemeinschaft; vielen Kollegen für wertvolle Gespräche über den Verlauf dieser Untersuchungen, und den vielen Ärzten auf der ganzen Welt, die Patienten an uns verwiesen und uns dabei halfen, Blutproben für die Analysen zu bekommen. Dankbar erkennen wir die Beiträge der Wissenschaftler an unserer Universität in Form von außergewöhnlicher technischer Unterstützung und wertvoller Gespräche im Verlauf der Entdeckung an. Wir danken den Menschen

vieler Gemeinschaften auf der ganzen Welt für ihren Glauben und ihre Großzügigkeit über all die Jahre hinweg. Wir bedanken uns auch bei den vielen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des FOP-Forschungslabors für deren Hingabe und unschätzbare technische Unterstützung, besonders derjenigen, die viele Jahre lang am Screening der in Frage kommenden Gene mitgearbeitet haben.

Die Entdeckung des FOP-Gens wurde unterstützt durch die Internationale Fibrodysplasia Ossification Progressiva Association, durch die Stiftungen der Familien Weldon und Cali, deren Kollegen und Freunde, durch die Isaac & Rose Nassau Professur für orthopädische molekulare Medizin, durch das Stephen Roach-Whitney Weldon Stipendium, durch das Roemex und Grampian Stipendium, durch die University of Pennsylvania und die University of Oxford, durch die Gelder der Association Pierre Yves, des FOP e.V. und der National Institutes of Health, durch die Leute von Santa Maria und die vielen Einzelpersonen, Familien, Freunden und Gemeinschaften auf der ganzen Welt, die großzügig und unermüdlich die FOP-Arbeit unterstützt haben. Wir widmen die Entdeckung den Kindern und Erwachsenen mit FOP, die uns die Inspiration und die Entschlossenheit gegeben haben, diesen außergewöhnlichen Meilenstein bei der FOP-Forschung zu erreichen.

▪ **Was wird als nächstes in der FOP-Forschung geschehen?**

Ironischerweise stellte uns Hugo Fahlberg ein siebenjähriges Kind mit FOP aus Eskilstuna, Schweden, genau die gleiche Frage. Hugos Mutter Marie schrieb folgende e-Mail:

„Lieber Fred:

Hugo isst gerade zu Abend und plant seine Zukunft – seine Hockey- und Fußballzukunft – und er weiß, dass Sie zuerst das entsprechende Gen finden müssen, bevor er wirklich Hockey spielen kann – und bis dahin muss er mit seinen Freunden vorsichtig zuhause im Gras spielen. Aber heute hat er eine Frage, die ich nicht beantworten konnte und deshalb soll er sie Ihnen selber stellen. Hier ist sie: Wann finden Sie das Gen und was werden sie damit machen?

Gezeichnet Hugo“

Ja, Hugo, das ist eine wunderbare Frage, und sie hätte zu keiner besseren Zeit kommen können! Wir haben das FOP-Gen tatsächlich gerade gefunden! Das Erste, was wir tun sollten, ist, eine große Party zu veranstalten und zu feiern!! Jetzt kennen wir endlich die Ursache von FOP und dies ist der Grund, zu feiern, weil es uns den ersten richtigen Anhaltspunkt gibt, wie man es bestimmen kann.

Vor der Party machten wir sogar noch unsere Hausaufgabe und schrieben für die anderen Wissenschaftler und Ärzte den Verlauf der Genentdeckung genau auf. Wir denken, dass viele Ärzte und Wissenschaftler auf der ganzen Welt daran interessiert sind, zu wissen, was das FOP-Gen ist, und vielleicht auch mit Forschen beginnen. Einige Wissenschaftler möchten die Informationen vielleicht sogar dazu benutzen, Menschen zu helfen, mehr Knochen zu produzieren, z. B. bei denjenigen, die Knochenbrüche vom Fußballspiel und anderen Sportarten davontragen, oder Kinder, die z. B. mit zuwenig Knochen an manchen Körperstellen geboren wurden.

Wir versuchen, eine Maus zu machen, die echte FOP hat, und wir haben auch schon damit begonnen. Die Gene der Maus sind denen der Menschen sehr ähnlich und deshalb gibt uns die Entdeckung des FOP-Gens einen wichtigen Anhaltspunkt, wie man eine FOP-Maus macht. Wenn wir eine Maus mit echter FOP machen können, werden wir an der Maus neue Medikamente ausprobieren können, bevor wir diese an dir probieren. Jetzt, da wir das FOP-Gen kennen, haben wir eine klarere Vorstellung von den Arten der Medikamente, die FOP stoppen könnten, sodass Kinder mit FOP Hockey und Fußball spielen können und keine zusätzlichen Knochen bilden, wenn sie angerempelt werden.

Die Entdeckung des FOP-Gens ist eine sehr wichtige Entdeckung, die uns dabei helfen wird, das Rätsel von FOP zu lösen. Danke, dass du so eine tolle Frage gestellt hast!
Liebe Grüße an dich und deine ganze Familie –

Dr. Kaplan