

## 17. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2008

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

### Einführung

Ende September zählte Glen Boles, ein guter Freund und versierter Kletterer aus British Columbia, auf einer Berghütte hoch oben an der kontinentalen Wasserscheide Kanadas, die drei Regeln des Bergsteigens auf:

- Es ist immer weiter weg als es aussieht.
- Es ist immer höher als es aussieht.
- Und es immer mühsamer als es aussieht.

Dann fügte er hinzu: „Bereitet euch auf die Tour vor, und mit viel Glück und harter Arbeit, werdet ihr dorthin kommen.“ Er sprach nicht nur über die höchsten Berge dieses Gebirgszugs, sondern auch über die Behandlung und Heilung von FOP. Glens Worte sind erfüllt mit Weisheit und wir geben uns bezüglich der Herausforderungen dieser Mission keinen Täuschungen hin.

Die Entdeckung des FOP-Gens vor zwei Jahren, hat uns einen einmaligen Blick vom Gipfel gewährt, und hat das Schicksal der FOP-Forschung bestimmt. Ganz einfach, ohne ihn wäre es unmöglich eine Heilung zu finden. Wie Justice Oliver Wendel Holmes sagte: „Ein Geist, der um eine neue Idee erweitert wurde, kann nie mehr zu seinen ursprünglichen Dimensionen zurück kehren.“

Wir befinden uns gerade tief in einer Kette turmhoher Berge, bewaffnet mit entscheidendem Wissen, erleuchtet durch einen neuen Blickwinkel, und wir beginnen eine einzigartige Expedition auf den höchsten Gipfel – die Behandlung und Heilung von FOP.

„Auf den Berg der Wahrheit,“ sagte der deutsche Philosoph Friedrich Nietzsche (1844 – 1900), „kann man nie vergebens klettern: entweder wird man einen Punkt über dem heutigen erreichen, oder man trainiert seine Kräfte, damit man morgen höher klettern kann.“ So ist es mit der FOP-Forschung, aber sie kann nicht alleine bewerkstelligt werden. Der Ausdruck „gemeinschaftliche Forschung“ hatte noch nie eine größere Bedeutung. Forschungsgruppen auf fünf Kontinenten und in vielen Nationen arbeiten jetzt zusammen, um das, was Jules Rosenstirn vom Mount Zion Hospital in San Francisco vor fast 100 Jahren als „das befremdliche FOP-Rätsel“ beschrieb, zu lösen. Jetzt ist es an der Zeit, das Rätsel ein für allemal zu lösen. Die Mission läuft.

Es gab während der FOP-Forschung noch keine Zeit mit soviel Aufregung und Hoffnung. Durch die Identifizierung des FOP-Gens können wir weiter und klarer sehen als jemals zuvor. Eine wirkungsvolle Behandlung und eine Heilung scheinen jetzt durch das Teleskop und Mikroskop der wissenschaftlichen Entdeckung viel näher. Zwei Jahre nach der Identifizierung des FOP-Gens, haben wir uns jenseits des historischen Gipfels bewegt, wo die heulenden Winde der Entdeckung die Stelle kennzeichnen, die die FOP-Forschung für immer verändert hat.

Vergangenen Sommer kamen wir von den Bergen, um uns für die letzte Reise neu zu gruppieren, neu zu versorgen und neu auszustatten. Wir kamen zu einem kurzen und ermunternden Besuch auf Meereshöhe zurück, auf einen der flachsten Orte der Erde – Orlando, Florida, zum **Vierten Internationalen FOP-Symposium**. Dort überlegten wir wo wir waren und wohin wir gehen – GEMEINSAM – als eine weltweite Gruppierung mit einem Schwerpunkt, einer Begeisterung und einer Entschlossenheit, die nicht mehr aufzuhalten ist.

Der wichtigste Grund, warum wir vom Gipfel zurück kehrten, war vielleicht der, unsere neuen Missionskarten für die vor uns liegende Reise zu erhalten, nicht von geheimen Kartographen in einem geheimen Zufluchtsort in den Bergen, sondern von drei Kindern: Hugo Fahlberg aus Schweden, Carli Henrotay aus den US und Manuel Robert aus Argentinien. Hugo, Carli und Manuel wissen genau, wie jedes Kind mit FOP, um was es bei dieser Mission geht und was wirklich auf dem Spiel steht. Ihre Siegerbilder vom **Vierten Internationalen FOP-Symposium** sind nicht nur Dekoration, sondern verschlüsselte Zielkarten, die uns auf der vor uns liegenden Reise führen und inspirieren werden. Und jedes Bild ist mit dem unauslöschlichen Hinweis versehen: **GEMEINSAM KÖNNEN WIR BERGE VERSETZEN**. Wie Glen Boles warnte: „Es wird nicht leicht werden, aber es kann und muss getan werden.“

Wie die Familie Cali in ihrem Rundbrief zum Jahresende schrieb: „Obwohl das Jahr 2006 immer als das Jahr, in dem das FOP-Gen entdeckt wurde, in Erinnerung bleibt, zeichnet sich das Jahr 2007 durch eine neugefundene Energie und den Schwerpunkt auf die Forschung aus. Die Aussichten auf eine Behandlung und eine Heilung waren noch nie besser. Als Ian gefragt wurde: ‚Was bedeutet Ihnen die Genentdeckung?‘ antwortete er: ‚alles, von hoffnungslos bis hoffnungsvoll‘. Und Amanda

fügte hinzu: „Es ist jetzt keine Frage mehr des *ob*, sondern des *wann*.“ Mit diesem Geist der Hoffnung und des Optimismus – stellen wir Ihnen vor: **2007 – das Jahr für FOP.**

### **Zuerst die Überschriften:**

1. Mitfühlendes Chemieunternehmen sorgt für Hoffnung bei FOP
2. Das Programm für die weltweite Leitung bei FOP verabschiedet: Die Forschungsgrenzen wurden erweitert durch Zusammenarbeit auf fünf Kontinenten
3. Der FOP-Gen-Schalter wurde im Labor und am lebenden Objekt entschlüsselt
4. Ein Besuch von der Zahnfee: Adulte Stammzellen von Babyzähnen geben die Lösung für die klassische FOP preis
5. Das veränderte FOP-Gen fördert Knorpel- und Knochenbildung
6. Zebrafische liefern den K.O.-Versuch für die Studie über das FOP-Gen
7. Stark hemmendes Protein bindet sich weniger wirkungsvoll an beschädigten FOP-Rezeptor als an den normalen Gegenspieler: Der molekulare Mechanismus eines veränderten Rezeptors
8. Computerversuch gibt Einblick in überaktive FOP-Rezeptorschalter
9. FOP-Zehenmissbildung untersucht an Hühnern: Entwicklungsablauf eines veränderten Rezeptors bestätigt
10. Untersuchungen an FOPPY-Mäusen zeigen eine Beteiligung normal stiller Zellen
11. Fly Me to the Moon: Saxophon spielen um die Melodie zu entschlüsseln
12. Die Rezeptorenpartner verändern die Amplitude des BMP-Signals in FOP-Zellen
13. FOP-Patienten aus China, Japan und Vietnam belegen die Allgemeingültigkeit der FOP-Veränderung
14. Entwicklung eines diagnostischen Gentests für die klassische FOP
15. Identifizierung neuer Mutationen im FOP-Gen bei seltenen FOP-Varianten
16. Eine beiläufige Eigenschaft von FOP wird zum Mittelpunkt
17. Negatives Ergebnis liefert wichtige Lösung: eine Knochenmarktransplantation heilt FOP nicht, aber normales Knochenmark aus abgeleiteten Stammzellen kann FOP bei genetisch beeinflussbaren Menschen auslösen
18. FOP-Mäuse kurz vor der Niederkunft: Hoffnung für die nächste Generation
19. Entwicklung von Knorpelkulturen, um Medikamente für FOP heraus zu filtern
20. Neuer Signalübertragungshemmer stoppt BMP-Signal in FOP-Zellen: Lösungen für die Medikamentenentwicklung
21. Das FOP-Gen: Bonanza für Bioingenieure
22. Heterotope Knochenbildung bei Kriegsamputierten, Patienten mit Hüfterneuerung, Opfern mit Kopfverletzungen
23. Das FOP-Gen wurde als erstes menschliches Metamorphogen identifiziert: Ein Skelettschlüssel für die Metamorphose
24. Das FOP-Skelett liefert weiterhin Lösungen, die auf die Genentdeckung folgen
25. Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Penn erzielt angesehenen Preis: den Young Investigator Award für die bahnbrechende FOP-Forschung
26. Außergewöhnliche Journalisten werden mit einem besonderen Medienpreis ausgezeichnet
27. Ständiger Strom von Studenten wählt FOP für seine Studien: Grundschule, High School, College und Studenten kurz vor dem Abschluss, die heiß auf Gefahren, Dilemmas und Entdeckungen sind
28. Vom Hafen von Baltimore bis zur Bucht von Tokio: Aufklären von Patienten, Ärzten und Forschern über FOP
29. FOP im Druck – 2007
30. FOP in der Hauptsendezeit: Tatsache und Fiktion prallen aufeinander
31. Weltweite Feiertagsgrüße drücken den Geist der Hoffnung aus

In diesem 17. Jahresbericht werden wir kurz auf jede Überschrift eingehen. Unser Ziel ist nicht, sie mit technischen Details zu überschütten, sondern Ihnen eine Momentaufnahme der Arbeit zu liefern – der Breite und Tiefe des Engagements, des außergewöhnlichen Schwerpunkts und des gemeinschaftlichen Charakters der Mission, und der unmittelbaren Einblicke und des Langzeitwertes der Entdeckungen, während wir unser geteiltes und gemeinsames Ziel immer im Hinterkopf behalten – die Behandlung und Heilung von FOP. Diejenigen, die gerne tiefer gehen möchten, verweisen wir bezüglich Hintergrundinformationen über die Entdeckung des FOP-Gens auf unsere vorigen Jahresberichte, besonders auf die Nummern 15 (2006) und 16 (2007), und auf unsere ausführlichen Veröffentlichungen mit technischen Informationen in Hülle und Fülle. Diejenigen, die noch tiefer gehen möchten, möchten bitte schreiben oder anrufen. Wir werden unser Bestes geben, Ihre Fragen zur beantworten.

### **1. Mitfühlendes Chemieunternehmen sorgt für Hoffnung bei FOP**

Der griechische Mathematiker und Erfinder Archimedes (ca. 250 v.Chr.) rief aus: „Sag mir, wo ich stehen soll und ich werde die Erde bewegen.“ Mehr als 2000 Jahre später verkündete eine bekannte Werbung: „Wenn man das menschliche Element zur Gleichung hinzufügt, verändert sich alles.“ Der 30. Mai 2007 wird für immer in die Annalen der FOP-Geschichte eingehen, als einer der seltenen und entscheidenden Momente, wenn man Erderschütterungen von etwas hören und fühlen kann, das man kaum sehen kann – die massiven und kräftigen Maschinen eines gemeinschaftlichen Kapitalismus, eingestellt auf eine neue Spur, hinein geschubst in eine zielgerichtete Artikulation durch offenbarende Biologie, zwingende Chemie und – am wichtigsten – durch die unbestreitbare Wertigkeit und Leidenschaft des menschlichen Geists. Da bis jetzt noch keine Wunderdrogen erfunden wurden, oder auch nur damit begonnen wurde, war einer der Höhepunkte des Jahres 2007 ein einzigartiges und verblüffendes FOP-Treffen mit dem Hauptaugenmerk auf FOP-Patienten, finanziell unterstützt und veranstaltet von der Forschungsabteilung eines großen Pharmakonzerns. Der leitende stellvertretende Vorsitzende und der Direktor der weltweiten Entwicklung war behilflich bei der Organisation des historischen Treffens, das im Hauptsitz der unternehmenseigenen Forschung in der Nähe von Philadelphia stattfand, und das von leitenden Angestellten des Unternehmens, Wissenschaftlern aus der Forschung, medizinischen Chemikern und Physikern besucht wurde. Drei FOP-Patienten (ein Erwachsener, ein Teenager und eine Kind) waren mit ihren Familienangehörigen eingeladen, und sorgten – laut einer leitenden Angestellten, für „einen entscheidenden Tag, der hoffentlich zu einer verbesserten Herangehensweise an ein äußerst unbefriedigtes medizinisches Bedürfnis führt.“ Und, fährt sie fort: „Wir alle sind brennend daran interessiert, Patienten zu helfen.“

Der medizinische Chemiker des Pharmakonzerns hat Hemmer für überaktive Rezeptoren, die den Rezeptoren, die FOP verursachen, sehr ähnlich sind, entwickelt. Motiviert durch die Entdeckung des FOP-Gens, das zwingende Bedürfnis der FOP-Patienten und dem umfassenden Nutzwert eines Arzneimittels für FOP, das dafür verwendet wird, häufiger vorkommende Krankheiten mit heterotoper Ossifikation zu behandeln, war der Konzern ganz scharf darauf, die Möglichkeit zu erkunden, über eine neue Grenze pharmazeutischer Entwicklung zu treten. Im Laufe des verbleibenden Jahres 2007 lieferten verlockende gemeinschaftliche Versuche, die im Pharmakonzern und im FOP-Labor durchgeführt wurden, wichtige Einblicke in eine mögliche Medikamentenentwicklung für FOP. Diese aufregende Arbeit läuft weiter. Die Erde hat angefangen, sich zu bewegen, immer jeweils ein Berg.

### **2. Die Grenzen der FOP-Forschung erweitern sich durch Mitarbeiter aus fünf Kontinenten**

„Es gibt keine nationale Wissenschaft, genauso wenig, wie es eine nationale Vervielfachung gibt; Was national ist, ist keine Wissenschaft mehr.“ sagte Anton Chekhov, der russische Autor und Physiker. Erst kürzlich schrieb Linus Pauling: „Der beste Weg, einen guten Einfall zu haben, ist, viele Einfälle zu haben.“ Unterschiedliche Labors zeichnen sich in unterschiedlichen Bereichen aus und haben unterschiedliche Ideen, und ihre Wechselbeziehungen, sowohl offiziell als auch inoffiziell, fördern das Vorankommen.

Weltweite Zusammenarbeit in der Forschung nahm infolge der Entdeckung des FOP-Gens stark zu, zum Teil unterstützt durch Zuschüsse für die Entwicklungsforschung vom Center für Research in FOP and Related Disorders. Zurzeit beteiligen sich Ärzte und Wissenschaftler aus den USA und aus vielen anderen Ländern aus der ganzen Welt an einem gemeinschaftlichen Netzwerk, in dem die Fachkenntnisse jeder Gruppe, der Einfallsreichtum persönlicher Beiträge und die gemeinsamen Ziele und Bestrebungen einer wachsenden internationalen Gemeinschaft hervorgehoben werden. Die gemeinschaftlich zusammenarbeitenden FOP-Partner sind Ärzte und Wissenschaftler aus Aberdeen, Amsterdam, Athen, Garmisch, Glasgow, Los Angeles, London, Melbourne, Nashville, New York, Oxford, Paris, Providence, San Francisco, São Paulo, Seoul, Stockholm, Sydney und Tokio. Die Liste wächst sehr schnell.

### **3. Der FOP-Gen-Schalter wurde im Labor und am lebenden Objekt entschlüsselt**

2007 wurden eine Reihe grundlegender gemeinschaftlicher Versuche in Philadelphia, Tokio und Berlin durchgeführt und schufen einen zentralen Glaubenssatz über die FOP-Forschung in der Zeit nach der Gen-Entdeckung: Dass die FOP-Mutation den ACVR1-Rezeptor aktiviert, wenn das Knochen morphogenetische Protein (BMP) fehlt, und zur promiskuitiven Stimulation der BMP-Signalgebung führt. Zusätzlich bestätigten Versuche, die in Philadelphia durchgeführt wurden, dass der veränderte FOP-Rezeptor die undichte BMP-Signalgebung in Zellen von FOP-Patienten und die explosionsartige Signalgebung, wenn FOP-Zellen durch BMPs aktiviert werden, stimuliert. Diese Studien liefern die ersten Einblicke in eine Signalbahn, die, wenn sie auf eine besondere Art beschädigt ist, die Differenzierung von weichem Bindegewebe in ein behinderndes zweites Skelett aus heterotopem Knochen manipuliert. Weiterhin liefern sie die Grundlage für entstehende Versuchssysteme zum Testen von Medikamenten, die vielleicht diesen abtrünnigen Rezeptor blockieren.

#### **4. Ein Besuch von der Zahnfee: adulte Stammzellen von Babyzähnen geben die Lösung für die klassische FOP preis**

FOP ist eine Krankheit, die zu Studien herausfordert. Da körperliche und operative Traumata FOP verschlimmern, indem sie eine Knochenbildung auslösen, ist es schwierig, Biopsieproben von FOP-Patienten zur detaillierten biochemischen und molekularen Analyse zu erhalten. In einem Bericht, der als Leitartikel in **The Journal of Bone and Mineral Research** veröffentlicht wurde, beschreiben wir adulte Stammzellen, die wir wohlbehalten und ohne Traumata aus dem Zahnmark ausgefallener erster Zähne von FOP-Patienten und nicht betroffener Kontrollpersonen gewannen. Dies sind die ersten FOP-Bindegewebszellen, die dazu benutzt wurden, die BMP-Signalgebung und die Knochendifferenzierung zu untersuchen. Die Studie zeigte, dass Bindegewebsstammzellen von FOP-Patienten eine Zunahme der BMP-Signale sowohl durch im Entwicklungsstadium befindlicher als auch entzündlicher Signalgebungsbahnen, die dem veränderten Rezeptor nachgeschaltet sind, übertragen und auf eine BMP-Behandlung durch auf übermäßige BMP-Ausschüttung reagierende Gene ansprechen. FOP-Zellen zeigen undichte ruhende Signalgebung und eine übermäßig reagierende Signalgebung, wenn sie durch BMPs simuliert werden. FOP-Zellen zeigten auch eine schnellere Differenzierung zu Knochenzellen als normale Kontrollzellen. Zukünftige Studien mit diesen Zellen sollten im Wesentlichen unser Verständnis für FOP vergrößern, und neue Einblicke und neue Selektionsgeräte zum Testen neuer Therapien liefern.

#### **5. Das veränderte FOP-Gen steigert die Knorpel- und Knochenbildung**

Heterotope Knochen bei FOP-Patienten entwickeln sich aus dem mittleren Stadium des Knorpels. Neueste Studien an adulten Stammzellen zeigen, dass das veränderte FOP-Gen in der Tat sowohl Knorpel- als auch Knochenbildung auslösen kann. Am wichtigsten ist, dass es diese Studien ermöglichen, nach Medikamenten zu suchen, die nicht nur die Knochenbildung sondern auch die Bildung des mittleren Stadium beim Knorpel zu verhindern, und auf diese Weise heterotope Ossifikation in einem frühen Entwicklungsstadium zu verhindern, als es ansonsten möglich wäre. Die detaillierten Ergebnisse dieser grundlegenden Studien werden bald zur Veröffentlichung freigegeben.

#### **6. Zebrafische liefern den K.O.-Versuch für die Studie über das FOP-Gen**

Zellen aus dem Blut und aus dem Zahnmark sind für die Studien über FOP außerordentlich wertvoll, aber Tierversuche für menschliche Krankheiten liefern die Möglichkeit, die Auswirkungen auf die Entwicklung und die Auswirkungen auf genetische Krankheiten zu untersuchen, die man unmöglich an Zellkulturen untersuchen kann. Der kleine Zebrafisch ist ein äußerst wertvoller Tierversuch, um die Auswirkungen der BMP-Signalgebung während der Entwicklung zu untersuchen. Wichtig ist, die Zebrafischentwicklung geschieht außerhalb und kann unter Laborbedingungen überwacht werden. Wie beim Menschen hat der Zebrafisch zwei Kopien von ACVR1, dem FOP-Gen. Die Expertin weltweit für das ACVR1-Gen beim Zebrafisch ist Dr. Mary Mullins, Professorin für Entwicklungsbiologie, an der University of Pennsylvania, ein glücklicher Umstand, der eine enge Zusammenarbeit mit dem FOP-Hauptlabor erleichtert.

Wenn beide Kopien des ACVR1-Gens im Zebrafischembryo ausgeschaltet oder aus ihm entfernt werden, treten wegen des Fehlens der BMP-Signalgebung vom ACVR1-Rezeptor, ernsthafte Missbildungen bei der Entwicklung auf. Mikroinjektionen der Messenger-RNS, verschlüsselt durch das normale menschliche ACVR1-Gen im Zebrafischembryo, rettet teilweise die Abnormalität bei der Entwicklung. Die RNS-Mikroinjektion, verschlüsselt durch das veränderte FOP-Gen beim Zebrafischembryo, korrigiert jedoch den ACVR1-Mangel zu stark. Diese wichtigen Experimente, durchgeführt im Zusammenarbeit mit Dr. Mullins Labor, zeigen, dass das veränderte FOP-Gen bei einem lebenden Versuchstier während der Entwicklung überaktiv ist. Diese Versuche sind äußerst wichtig – nicht nur zum Erklären der Auswirkungen während der Entwicklung der FOP-Gen-Veränderung, sondern auch beim Durchforsten großer pharmazeutischer Büchereien nach Verbundstoffen, die die überaktive BMP-Signalgebung in einem lebenden Organismus blockieren können, wie wir es später in diesem Bericht erfahren werden. Diese Daten liefern den ersten experimentellen Beweis, dass das FOP-Gen in den Zellen und dem Gewebe eines lebenden Organismus überaktiv ist.

#### **7. Stark hemmendes Protein bindet sich weniger wirkungsvoll an beschädigten FOP-Rezeptor als an den normalen Gegenspieler: Der molekulare Mechanismus eines veränderten Rezeptors**

Arbeitete der Attentäter alleine? Gab es mehr als ein Projektil? Wer feuerte den tödlichen Schuss ab? Verschwörungstheorien gibt es im Überfluss. Nein, wir sprechen nicht über das Kennedy-Attentat, sondern über FOP. Wie kann ein falsch geschriebener Buchstabe ein solches Unheil anrichten? Na ja, tatsächlich tut er das nicht! Er hat einen Mittäter, der gebucht und beauftragt war. Der Name des Mitverschwörers? Nennen wir ihn Faktor F, oder genauer gesagt, das Fehlen von Faktor F an der Stelle, an der er arbeiten sollte.

Erinnern Sie sich an die Metaphern für die Atombombe in den vergangenen Jahren, das Ausreißerauto, das undichte Auslaufventil, das kaputte Garagentor und die kaputte Fernbedienung für den Fernseher? All diese Metaphern haben mit FOP eines gemeinsam – den kaputten Schalter. Aber bei FOP haben wir den Beweis, dass der Schalter auf eine besondere Art kaputt gegangen ist. Der FOP-Schalter ist normalerweise durch einen bewaffneten Wächter geschützt, der an den Schalter gefesselt ist und ihn daran hindert, aktiviert zu werden, außer durch einen ausdrücklichen Befehl des Präsidenten. Wenn der Befehl vom Präsidenten kommt, öffnet der bewaffnete Wächter den Schalter, so dass er aktiviert werden kann. Jetzt stellen Sie sich vor, der Schalter ist derart kaputt, dass der Wächter nicht an ihn gefesselt werden kann. Und deshalb könnte er ihn nicht vor einer ungewollten Aktivierung schützen, obwohl der Befehl des Präsidenten fehlt. Dann wäre es möglich, den Schalter versehentlich auszulösen und die Explosion einer Atombombe (eines FOP-Schubs) auszulösen. Na ja, in unserer Metapher ist ACVR1 der Schalter, Faktor F ist der bewaffnete Wächter und BMP ist der Befehl des Präsidenten. Bei FOP ist der ACVR1-Rezeptor in der Art kaputt, dass Faktor F, der bewaffnete Wächter, ihn nicht schützen kann. Folglich ist der Schalter immer leicht aktiv, wenn er „aus“ sein sollte, und äußerst anfällig dafür, auszulösen, wenn BMP da ist. Wenn BMP da ist, spielt der Schalter tatsächlich verrückt und löst eine Atombombe (einen Schub) aus.

Demnach kontrolliert Faktor F, ein Protein das mit dem ACVR1-Schalter zusammenspielt und ihn normalerweise auch davor schützt, ohne Befehl des Präsidenten aktiviert zu werden, den Zugang zum Schalter auf der Zelloberfläche. Bei FOP kann Faktor F, das Protein, das normalerweise den Schalter bewachen sollte, dies wegen der Veränderung eines einzigen Buchstaben auf dem FOP-Gen, nicht richtig machen. Es ist, wie wenn man Nuklearwaffen herstellt und sie unbeaufsichtigt lässt – keine gute Sache!

Wie die Herausgeber der Zeitschrift **Cell** in einem kürzlich veröffentlichten Leitartikel geschrieben: „Licht in den molekularen Mechanismus zu bringen, bringt zwangsläufig aufregende neue Fragen und Einblicke in die Biologie und ist eine Grundvoraussetzung für die angewandte Forschung, wie z.B. die Entdeckung von Medikamenten auf mechanischer Basis. Auf dem Niveau des molekularen Mechanismus können verschiedene Bereiche auch sehr leicht lernen und sich gegenseitig austauschen und sich sogar manchmal vereinen.“ Oder, wie Albert Einstein sagte: „Etwas tief verborgenes muss hinter der Sache stecken.“

## **8. Computerversuch gibt Einblick in überaktive FOP-Rezeptorschalter**

ACVR1, ein knochenmorphogenetischer Proteinrezeptor, ist ein Schalter, der das Schicksal der Zellen bestimmt. Bei Personen, die an FOP leiden, verursacht ein einziger falscher Buchstabe auf einer der beiden Kopien des ACVR1-Gens, dass der ACVR1-Schalter falsch gebaut wird. Dieser einzige falsche Buchstabe hat zur Folge, dass der ACVR1-Schalter ein Signal in das Innere der Zelle sendet, das mitteilt, dass ein neuer Knochen an einer Stelle gebildet werden soll, wo keiner sein sollte. Wie wir soeben erfahren, handelt Faktor F, ein Protein das mit dem Schalter zusammen spielt, wie ein bewaffneter Wächter, um den Schalter zu schützen und ihn auf „Aus“ zu halten, bis er durch das BMP-Molekül richtig aktiviert wird. In Gegenwart einer FOP-Mutation kann sich Faktor F (der bewaffnete Wächter) nicht richtig an den kaputten ACVR1-Schalter binden und der Schalter ist ungeschützt und ist sogar trotz Fehlens von BMP aktiv.

Aber warum genau bindet sich Faktor F nicht richtig an den veränderten Rezeptor? Dr. Jay Groppe, ein Biochemiker und Röntgenkristallograph vom Baylor College of Dentistry in Dallas, hat einen Computerversuch benutzt, um die Struktur eines normalen und veränderten ACVR1-Rezeptors auf Atomniveau zu prognostizieren, um zu bestimmen, warum Faktor F sich nicht richtig an den veränderten Rezeptor binden kann. Dr. Groppe, teilweise unterstützt durch einen Developmental Grant des Center for Research in FOP and Related Disorders, sagt vorher, dass eine vorher nicht identifizierte Tasche innerhalb des normalen ACVR1-Rezeptors durch die FOP-Mutation stark beschädigt ist. Dr. Groppe's Studien sagen weiter, dass die FOP-Veränderung einen pH-empfindlichen Schalter schafft, der reguliert, egal ob sich Faktor F richtig an den veränderten Rezeptor bindet oder nicht. Der Versuch zeigt, dass eine saure Umgebung (wie man sie bei einem FOP-Schub antrifft), den veränderten Schalter (nicht den normalen Schalter) deaktivieren könnte und es für Faktor F unmöglich macht, sich richtig anzubinden. Mit anderen Worten, in einer sauren Umgebung ist der veränderte Schalter vielleicht viel anfälliger, ausgelöst zu werden und eine atomare Explosion (einen FOP-Schub) zu verursachen.

Dieses wichtige theoretische Modell eines FOP-Schalters wurde in einer bekannten Zeitschrift beschrieben und trägt den Titel: „**Funktionaler Ansatz einer ACVR1 (R206H)-Mutation bei FOP**“. Er wurde 2007 in der Zeitschrift **Clinical Orthopaedics and Related Research** veröffentlicht. Der Artikel erklärt, dass falls röntgenkristallographische und biochemische Untersuchungen (laufen zur Zeit) das Vorhandensein dieses prognostizierten pH-empfindlichen Schalters beweisen, es möglich wäre, den lokalen pH der Zellen bei einem FOP-Schub hoch zu halten und so das Ausmaß der heterotopen Knochenbildung zu verringern.

## **9. FOP-Zehenmissbildung untersucht an Hühnern: Entwicklungsablauf eines veränderten Rezeptors bestätigt**

Eine der verblüffendsten Besonderheiten bei FOP ist die Missbildung des großen Zehs. „Okay“, sagt vielleicht einer, „zuviel BMP-Aktivität führt zu zuviel Knochen. Das ist leicht zu verstehen; aber was passiert mit dem großen Zeh?“

Obwohl wir noch nicht alle Antworten kennen wissen wir: Das veränderte ACVR1 spielt bei der Missbildung des großen Zehs eine Rolle. Wenn normale Kopien des ACVR1-Gens in die sich entwickelnden Gliedmaßen von Hühnerembryonen injiziert werden, passiert nicht viel. Wenn aber veränderte (FOP) Kopien des ACVR1-Gens in die sich entwickelnden Gliedmaßen injiziert werden, werden die Hühner mit einer Missbildung des großen Zehs geboren. Diese besondere Erkenntnis aus dem Labor unserer Mitarbeiter Dr. Petra Seemann und Prof. Dr. Stefan Mundlos am Max-Planck-Institut für molekulare Biologie in Berlin fängt an, unser Verständnis für die Aktionen des überaktiven FOP-Gens und des Rezeptors während der Entwicklung zu fördern. Sie werden im Verlauf des Berichts noch mehr darüber erfahren.

## **10. Untersuchungen an FOPPY-Mäusen zeigen eine Beteiligung normal stiller Zellen**

FOPPY Mäuse wurden entwickelt, um zusätzliches BMP-Protein in Mäusemuskeln herzustellen, und sie bilden heterotopen Knochen ähnlich dem FOP-Knochen. Während wir auf Mäuse mit richtiger FOP warten, begnügen wir uns weiterhin mit der bekannten und geliebten FOPPY-Maus. In Zusammenarbeit mit Dr. Lixin Kan und seinen Kollegen von der Northwestern University in Chicago führten wir detaillierte Untersuchungen (unterstützt durch einen Zuschuss vom Center for Research in FOP and Related Disorders) durch, um den Ursprung der entzündlichen Zellen, die eine heterotope Ossifikation als Folge einer Verletzung auslösen, aber auch den Ursprung der Zellen, die auf die vermehrten BMP-Signale zur Knorpel- und Knochenbildung, zu untersuchen. Während die Ergebnisse noch sehr vorläufig sind, gibt es doch schon einige größere Überraschungen. Fürs Erste sei nur gesagt, dass einige normalerweise ruhige Vorläuferzellen im Bindegewebe als Folge einer Verletzung, um die detaillierten Anweisungen der zellulären und molekularen Sabotage, die notwendig ist, um heterotopen Knochen zu bilden, in Aktion versetzt werden. Unsere laufende Arbeit an den FOPPY-Mäusen zielt darauf ab, diese Zellen zu identifizieren, ihre verborgenen molekularen Konversationen zu entschlüsseln und sie dazu zu verwenden, den Ablauf heterotoper Knochenbildung bei FOP zu erforschen. Wenn dies die gleichen Zellen wie bei echter FOP sind, könnten molekulare „Silbergeschosse“, um diese „Schläferzellen“ auszuschalten ein eventueller Therapieansatz sein, den man verfolgen sollte.

## **11. Fly Me to the Moon: Saxophon spielen um die Melodie zu entschlüsseln**

Dr. Kristi Wharton, Professorin der Medizinwissenschaften an der Brown University in Providence, Rhode Island, ist die Empfängerin eines Entwicklungsstipendiums vom Center for Research in FOP and Related Disorders, um die Rolle des FOP-Gens (namens Saxophon; oder kurz gesagt: Sax) in der Fruchtfliege zu untersuchen. Was machen also Fliegen mit dem FOP-Gen? Das ist die große Frage und ist das Hauptaugenmerk von Dr. Wahrtons Untersuchungen. Fliegen haben keine Knochen und Menschen haben keine Flügel, aber so wie Menschen ein innenliegendes Skelett haben, haben Fliegen ein außenliegendes Skelett und das ACVR1-Gen (Sax) scheint eine entscheidende Rolle bei dessen Bildung und Erhaltung zu spielen.

Die Entdeckung des FOP-Gens brachte unsere beiden Welten zusammen. ACVR1, das FOP-Gen, ist der menschliche Gegenspieler des Saxophon-Gens bei der Fruchtfliege. Die sehr gute Konservierung nicht nur der ACVR1-/Sax-Gen-Sequenzen, sondern auch die komplette BMP-Signalbahn bei Menschen und Fliegen macht es möglich, das Fruchtfliegenversuchssystem her zu nehmen, um die molekularen Einzelheiten der ACVR1-Signalgebung zu analysieren und zwar im Zusammenhang mit einem sich entwickelnden Organismus, ein Ansatz, der bei vielen anderen Versuchssystemen nicht möglich ist. Kürzlich hat Dr. Wharton die Funktion der FOP-Mutationen bei der Fruchtfliege untersucht. Aufgrund der verfügbaren Mittel und dem kurzen Lebenszyklus der Fruchtfliegen, macht sie schnelle Fortschritte beim Entschlüsseln molekularer Schlüssel in diesem äußerst ungewöhnlichen multizellulären Organismus. Wie verhalten sich also die FOP-Mutanten bei der Fruchtfliege? Na ja, Dr. Wahrton hat auf den Klang des Saxophons der kleinen Lümmel gehört und wird anfangen, die Melodie in zukünftigen Berichten zu entschlüsseln. Wir sind alle ganz gespannt darauf zuzuhören!

## **12. Die Rezeptorenpartner verändern die Amplitude des BMP-Signals in FOP-Zellen**

Im Jahr 2007 wurde eine wichtige Arbeit aus dem FOP-Labor veröffentlicht, in der die Rolle des Zucker-Protein-Komplexes auf der Zelloberfläche (namens Heparan-Sulfat-Proteoglykan oder HSPG) bei der Anpassung der Aktivität des veränderten FOP-Rezeptors dokumentiert wird. Die Arbeit „HSPG-Anpassung der BMP-Signalgebung in FOP-Zellen“ wurde in **The Journal of Cellular**

**Biochemistry** veröffentlicht. Die Bedeutung der Studie besteht darin, dass obwohl die FOP-Mutation riesigen Schaden anrichtet, die FOP-Zellen versuchen den Schaden zu begrenzen, wenn auch wirkungslos. Indem sie HSPG verwenden versuchen FOP-Zellen das unnormale Signal zu blockieren, können aber die Mittel nicht ganz aufbringen es zu bewerkstelligen. Diese Erkenntnisse liefern wichtige Einblicke in die Möglichkeiten des Körpers, Schaden aus Mutationen bei den Signalbahnen zu puffern und Mittel aufzuzeigen, die verwertet werden könnten, um Medikamente zur Verhinderung oder Behandlung von FOP zu entwickeln. Das ACVR1-Gen und die damit verbundenen BMP-Signalbahnen haben sich im Verlauf von über 500 Millionen Jahren entwickelt und sind in den Zellen fest verankert. Dadurch blieb der Zelle genügend Zeit, Wege zu finden, Versuche zu umgehen, die blockieren sollen. Mit diesen Vorbehalten im Hinterkopf führen wir die Versuche in Verbindung mit den Forschungswissenschaftlern eines bedeutenden Pharmakonzerns durch, um mögliche Umleitungen zu identifizieren, die die Medikamentenentwicklung zunichte machen könnten. Daher – hütet euch, FOP-Zellen; wir haben einige eurer kleinen Tricks entdeckt und wir sind an euch dran!

### **13. FOP-Patienten aus China, Japan und Vietnam belegen die Allgemeingültigkeit der FOP-Veränderung**

Die FOP-Gen-Entdeckung zeigte, dass alle Patienten mit klassischen FOP-Merkmalen (missgebildeter großer Zeh und fortschreitende heterotope Knochenbildung) dieselbe Genmutation haben. Während unsere ursprüngliche FOP-Bevölkerung aus allen Teilen der Erde zusammengewürfelt wurde, fehlten doch vor allem Patienten aus einigen wichtigen geographischen Bereichen. Die neuesten Daten über die FOP-Veränderungen von Patienten aus China, Japan und Vietnam liefern nun einen zusätzlichen überzeugenden Beitrag, dass alle Patienten die an klassischer FOP leiden, weltweit die gleiche genetische Veränderung im ACVR1-Gen tragen. Diese bemerkenswerte Erkenntnis bestätigt, dass die FOP-Veränderung eine der punktgenaueren Mutationen im menschlichen Genom ist, eine Erkenntnis mit wichtigen therapeutischen Auswirkungen. Ein FOP-Patient aus Peking oder Yokohama ist nicht anders als ein FOP-Patient aus Baltimore oder Chattanooga. FOP weist weder auf klinischem noch auf molekularem Niveau ethnische, rassische oder geographische Begrenzungen auf. Daher sollte eine endgültige Behandlung, wenn sie verfügbar ist, auf alle Patienten weltweit angewandt werden können.

### **14. Entwicklung eines diagnostischen Gentests für die klassische FOP**

Die einzige, immer wiederkehrende Veränderung im ACVR1-Gen bei Patienten mit klassischer FOP ist besonders zugänglich für klinische Gentests. 2007 wurde ein verlässlicher diagnostischer Gentest für FOP entwickelt und dazu verwendet, FOP bei sieben Kindern zu diagnostizieren, bei denen aufgrund des missgebildeten großen Zehs vermutet wurde, dass sie an FOP leiden, die aber noch keine heterotope Knochenbildung zeigten. Gentests liefern also in einem frühen Stadium des Krankheitsverlaufs einen Grad an molekularer Sicherheit, der dazu verwendet werden kann, unnötiges Leid zu verhindern.

### **15. Identifizierung neuer Mutationen im FOP-Gen bei seltenen FOP-Varianten**

Erez Lieberman, der an der Harvard University evolutionäre Sprachdynamik studiert, sagte: „Jede Regel ist der Grabstein von Tausenden von Erwartungen.“ Vergangenes Jahr fanden wir zwölf Erwartungen.

2007 führten wir extensive genetische Analysen an Patienten mit klassischer FOP (Missbildung der großen Zehen und fortschreitende heterotope Knochenbildung) durch, an Patienten mit atypischer FOP (diejenigen mit klassischen Merkmalen, die noch zusätzliche körperliche Befunde aufweisen, die mit FOP im Allgemeinen nicht in Verbindung gebracht werden), und an solchen mit FOP-Varianten (diejenigen mit deutlichen Abweichungen von der klassischen Definition der Merkmale von FOP). Während alle Patienten mit klassischer FOP und die meisten mit atypischer FOP dieselbe FOP-Mutation aufwiesen, identifizierten wir 12 Personen mit FOP-Varianten, die unterschiedliche Mutationen im FOP-Gen haben. In einigen Fällen gab es einen Zusammenhang zwischen dem Ort der Mutation auf dem ACVR1-Gen und den körperlichen Merkmalen des Patienten (besonders bei der Missbildung der Zehen), der zeigt, dass kleine Genabweichungen Auslöser für große Abweichungen bei den klinischen Merkmalen sein können.

Die Identifizierung krankheitsauslösender Mutationen im FOP-Gen hat wichtige diagnostische und therapeutische Auswirkungen für Patienten mit allen Formen von FOP. Obwohl FOP eine der seltensten Krankheiten und eine der Krankheiten ist, die zu den schwersten Behinderungen führt, die die Menschheit kennt, übertrifft die Bedeutung für die klinische Medizin bei weitem die Seltenheit an betroffenen Personen. Die FOP-Varianten liefern außergewöhnliche Einblicke in die embryonalen und postnatalen Auswirkungen der veränderten ACVR1-Funktion und der fehlregulierten BMP-Signalgebung. Zurzeit setzen wir uns die Entwicklung von Behandlungen zum Ziel, um alle Patienten mit klassischer FOP, atypischer FOP oder FOP-Varianten zu versorgen.

## 16. Eine beiläufige Eigenschaft von FOP wird zum Mittelpunkt

Wie lautet der Ausspruch: Wenn du etwas verstecken möchtest, stelle es dahin, wo jeder es sehen kann. Und die offensichtlichsten Dinge sind oft die letzten, die man entdeckt. So ist es mit den kleinen Knoten (manchmal auch nicht so klein), die man auf der Innenseite des Beinknochens findet, genau unter dem Knie, bei mehr als 90 % der FOP-Patienten weltweit. Noch erstaunlicher, diese Knoten findet man nicht nur direkt unter dem Knie, sondern sie können an jedem Knochen des Skeletts auftreten – unscheinbar neben dem heterotopen Knochen, der ihr Vorhandensein mehr als 300 Jahre lang verborgen hat. Diese Knoten namens Osteochondrome oder Exostosen sind die häufigsten gutartigen Knochentumore und man kann sie beim Abtasten gut fühlen. Osteochondrome wurden anfänglich als ungewöhnliches Merkmal von FOP angesehen, wurden aber wegen ihrer oftmals asymptomatischen Natur zu selten diagnostiziert. Tatsächlich sind sie aber nach der Missbildung des großen Zehs die häufigsten klinischen Merkmale von FOP.

Unsere Erkenntnisse über FOP-Osteochondrome werden bald in **The Journal of Bone and Joint Surgery** veröffentlicht und zeigen ein vorher nicht erkanntes und stabiles Auftreten proximaler tibialer Osteochondrome bei Patienten mit FOP auf. Die Ergebnisse haben bedeutende klinische Auswirkungen. Wegen der Seltenheit von FOP erkennen die Ärzte oft die Krankheit bei den Patienten nicht, die angeborene Missbildungen der großen Zehen oder zu viel Bindegewebe während der Kindheit haben. Die bemerkenswerte Verknüpfung von Osteochondromen mit FOP fügt einen einfachen, diagnostisch nützlichen Aspekt der Krankheit hinzu. Sie verstärkt den Argwohn der Ärzte und man kann FOP früher erkennen. Dies hilft, unangepassten und gefährlichen invasiven Vorgängen vorzubeugen.

FOP steht auf der kurzen Liste vererbbarer Krankheiten, bei denen Osteochondrome auftreten. Die bekannteste Krankheit ist die vererbte multiple Exostose (MHE=multiple hereditary exostoses), eine eindeutige genetische Krankheit, die durch zahlreiche Osteochondrome im ganzen Skelett klinisch beschrieben ist. Die Entdeckung dieser herausragenden klinischen Erkenntnisse bei FOP haben auch wichtige grundlegende Auswirkungen auf die Wissenschaft. Der molekulare Mechanismus, der vererbte multiple Osteochondrome bei FOP verursacht, fügt die BMP-Signalbahn dem Netzwerk interaktiver Entwicklungswege hinzu, die erforderlich sind, um dieses Knorpel-/Knochenwachstum auszuprägen. Dies ist schon ein weiteres Beispiel, wie die Forschung über eine seltene Krankheit (FOP) Wissen über eine sehr bekannte Krankheit (Osteochondrome) zutage fördern kann. Zusammenfassend kann man sagen, dass wir zeigten, dass proximale tibiale Osteochondrome eine bekannte klinische Eigenschaft von FOP sind, durch eine Erkenntnis, die wichtige klinische, pathologische und grundlegende wissenschaftliche Auswirkungen hat. Die Studie weitet die Vielfalt an Krankheiten, die durch immer wiederkehrende aktivierende Veränderungen bei ACVR1 verursacht werden aus, einschließlich nicht nur angeborener Missbildungen des Skeletts (des großen Zehs) und der progressiven heterotopen Knochenbildung, sondern auch gutartiger osteochondraler krankhafter Veränderungen bei der Skelettbildung. Diese Erkenntnis liefert einen Einblick in die genetische Ursache der Osteochondrome und ist deshalb nicht nur für die Ärzte, die Patienten mit FOP behandeln, von großer Bedeutung, sondern für alle Orthopäden, Kinderärzte, Genetiker und Chirurgen weltweit, die mit bekannteren Krankheiten in Berührung kommen, bei denen diese krankhaften Veränderungen auftreten. Schließlich zeigt die Entdeckung, dass die molekulare Basis einer Krankheit nicht nur durch die Entdeckung der genetischen Ursache der Krankheit, sondern auch durch die Entdeckung klinischer Eigenschaften einer Krankheit, deren genetische Ursache schon bekannt ist und die damit nicht in Verbindung gebracht werden.

Wie die Herausgeber von **The Journal of Bone & Joint Surgery** in ihrer Kritik des Artikels sagten: „Danke, dass Sie Ihr Manuskript mit dem Titel: **Proximale tibiale Osteochondrome bei Patienten mit FOP** eingereicht haben. Ihre Beobachtungen in dieser seltenen Patientengruppe wird auch weiterhin unser Verständnis der orthopädischen Grundlagenwissenschaft erhöhen, und wir sind sicher, dass viele Leser des Journals an diesem Manuskript interessiert sein werden. Die Studie ist eindeutig für eine ungewöhnliche Einheit definiert. Die eingehende Diskussion über genetische Faktoren und deren Rolle bei der normalen und unnormalen Knochenbildung ist klar. Das Manuskript weitet die eingehende Beschreibung einer seltenen, aber wichtigen Krankheit (FOP) aus, indem es Beobachtungen aus einer bedeutenden Teilgesamtheit in Zusammenhang mit proximalen tibialen Osteochondromen hinzufügt. Seit der genetische Defekt für FOP hartnäckig verfolgt und meisterhaft definiert wird, ist es logisch anzunehmen, dass derselbe Defekt bei der Entwicklung von Osteochondromen eine Rolle spielt, eine weitaus häufigere klinische Einheit (auf der ganzen Welt). Trotz der Seltenheit der Patienten mit FOP, ist es für unser Verständnis der Knochenbiologie sehr wertvoll und bedeutend. Das Manuskript ist ausgewogen und klar verfasst, wenn es um die zusätzlichen Eigenschaften der Krankheit geht. Die FOP-Auswirkungen und die Biologie der BMPs und deren Rezeptoren liefern vielleicht Einblicke in andere Krankheiten des Skeletts, einschließlich der Pathophysiologie von Osteochondromen.“

### **17. Negatives Ergebnis liefert wichtige Lösung: Eine Knochenmarktransplantation heilt FOP nicht, aber normales Knochenmark aus abgeleiteten Stammzellen kann FOP bei genetisch beeinflussbaren Individuen auslösen**

2007 wurde eine wichtige Abhandlung über FOP—Stammzellen mit dem Titel **Hematopoietic Stem-Cell Contribution to Ectopic Skeletogenesis** (Anm. d. Übersetzers: Beitrag blutbildender Stammzellen zur ektopten Skeletogenese) im angesehenen **Journal of Bone & Joint Surgery** veröffentlicht. Die Studie zeigte, dass obwohl eine Knochenmarktransplantation keine Heilung für FOP darstellt, mindestens zwei Populationen von Stammzellen – die eine, die aus zirkulierenden Zellen den Knochenmarksprungs und die andere, die aus einer Population der Vorläuferzellen des Bindegewebes stammen – notwendig sind, ein ektoptes Skelett zu bilden. Faszinierend ist, dass sogar Stammzellen, die aus normalem Knochenmark stammen bei genetisch anfälligen Personen FOP-Schübe auslösen können. Wir erhielten diese Informationen aus einer Serie detaillierter Knochenmarktransplantationsversuche bei Mäusen und aus klinischen Beobachtungen bei einem FOP-Patienten, der sich einer Knochenmarktransplantation zur Behandlung einer nicht damit in Zusammenhang stehenden Knochenmarkerkrankung unterzog. Die Ergebnisse aus dieser umfangreichen Studie lassen stark vermuten, dass eine therapeutische Regulierung der Vorläuferzellen des Bindegewebes und die Anwendung von Medikamenten, um die Entzündung, die Stammzellenfunktion, die Knochenbildung und die BMP-Signalübertragung zu beeinflussen, vielversprechend sind zur Kontrolle ektopter Knochenbildung bezogen auf FOP und vielleicht auf viele andere bekannte Erkrankungen mit heterotoper Ossifikation beim Menschen.

### **18. FOP-Mäuse kurz vor der Niederkunft: Hoffnung für die nächste Generation**

Die meisten Menschen möchten Mäuse loswerden; wir können es nicht erwarten, bis sie auf die Welt kommen und gedeihen! Während des ganzen Jahres 2007 haben wir genetische Studien über den verdeckten Anteil durchgeführt, um uns einen unlauteren Vorteil für die Geburt und die Fortpflanzung von Mäusen mit richtiger FOP zu verschaffen. Unsere Arbeit hat uns einen riesigen Schritt in Richtung Ziel vorangebracht. Es war ein langer und anstrengender Prozess, aber letztendlich einer, der eine große Belohnung für die FOP-Forschung bringen sollte. Einige würden tatsächlich sagen, dass es ein notwendiger Schritt auf den nächsten Gipfel ist, die wirkungsvolle Behandlung und Heilung von FOP. 2007 wurden drei Wissenschaftler mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet: Martin Evans, Oliver Smithies und Mario Capecchi, „für ihre Entdeckung, wie man durch den Einsatz embryonaler Stammzellen spezifische Gen-Veränderungen in Mäuse einführt.“ Die Arbeit dieser drei Pionierwissenschaftler machte es möglich, dass genetisch manipulierte Tiere mit Hilfe von Molekulartechnologie und embryonaler Stammzellenentwicklung geschaffen werden konnten. Die konzeptionellen und technischen Vorteile, die durch den Nobelpreis für Medizin 2007 gewürdigt wurden, haben direkte praktische Anwendbarkeit für unsere Generation von FOP-Knock-in-Mäusen. Also, wo sind die Mäuse? In der ersten Januarwoche 2008 (in der dieser Bericht geschrieben wurde), wurden wir Eltern der ersten „vor-FOP“-Babymäuse. Aber seien Sie noch nicht zu gespannt. Es gibt in dieser Angelegenheit zweifelsohne noch viele Hindernisse zu überwinden, eines der technisch schwierigsten Wunderwerke in molekularer Genetik.

### **19. Entwicklung von Knorpelkulturen, um Medikamente für FOP heraus zu filtern**

Während der FOP-Schübe vermehren sich undifferenzierte Zellen in Zahl und Übergang durch ein Knorpelstadium vor der Bildung heterotopen Knochens. Um frühe molekulare Abläufe beim Prozess der Knorpel- und Knochenbildung bei FOP zu untersuchen, wurden Proben untersucht, bei denen das FOP-Gen in adulte Bindegewebsstammzellen eingeführt wurde und dann beobachtet wurde, wie diese Zellen anfangen Knorpel- und Knochenproteine auszuprägen. Mit Unterstützung des Center for Research in FOP and Related Disorders, haben Dr. Robert Mauck und dessen Kollegen von der University of Pennsylvania ein auf Knorpel basierendes Prüfungssystem entwickelt, um eine umfangreiche chemische Bibliothek (von The National Institutes of Health) zu sichten, die mehr als 100.000 Verbindungen nicht bekannter Aktionen enthält. Dr. Mauck leitet gegenwärtig die Prüfungsentwicklungsphase des Projekts in die Sichtungphase in der chemischen Bibliothek über. Durch diese chemische Sichtung hofft er neue Verbindungen zu identifizieren, die die Knorpel- und Knochenbildung beeinflussen können und in deren Verlauf wirksame Medikamente für die Behandlung von FOP zu identifizieren.

### **20. Neuer Signalübertragungshemmer stoppt BMP-Signal in FOP-Zellen: Lösungen für die Medikamentenentwicklung**

2007 besuchte Dr. Charles Hong von der Vanderbilt University in Nashville, Tennessee, das FOP-Labor an der University of Pennsylvania, um die bahnbrechende Entdeckung von Dorsomorphin, dem ersten kleinen Molekülhemmer des BMP-Rezeptors zu beschreiben. Dorsomorphin wurde durch ein

Screening wegen eines Moleküls, das die BMP-Signalgebung bei der Entwicklung des Zebrafisches blockieren könnte, unter tausenden von Verbindungen identifiziert. Dorsomorphin hemmt wahlweise alle BMP-Rezeptoren einschließlich ACVR1. Vorgegangene Versuche, die in Zusammenarbeit mit Dr. Take Katagiri und Kollegen von der Saitama Medical University in Saitama, Japan, durchgeführt wurden, untersuchten, ob Dorsomorphin die BMP-Signalgebung in Muskelstammzellen von Mäusen, in die das FOP-Gen künstlich eingeführt wurde, blockieren kann. Im Erfolgsfall könnten Dorsomorphin und damit in Zusammenhang stehende Verbindungen in FOP-Mäuseversuchen getestet und auf therapeutischen Nutzen weiterhin untersucht werden. Die Entdeckung von Dorsomorphin wurde in einem bedeutenden Artikel von Dr. Hong und Kollegen in der Januar-Ausgabe 2008 von **Nature Chemical Biology** beschrieben.

### **21. Das FOP-Gen: Bonanza für Bioingenieure**

Auf jede Person mit FOP, die sich wünscht, ungewollte Knochen los zu werden, kommen Millionen andere, die dringend eine neue Knochenbildung brauchen – Kinder mit Skelettmissbildungen, alte Leute mit Osteoporosebrüchen die nicht heilen, mittelalte Personen mit Arthrose in den Wirbeln, bei denen eine Wirbelversteifung nötig ist, um deren Leiden zu mildern, und Patienten die aufgrund einer Krebserkrankung Knochenmasse verlieren. Für diese Menschen ist die Arbeit von Jason Burdick, Ph.D. einem Privatdozenten der Biotechnik an der University of Pennsylvania, sehr vielversprechend. Unterstützt durch einen Developmental Grant vom Center for Research In FOP and Related Disorders, benutzen Dr. Burdick und seine Kollegen polymere Gerüste, um das veränderte FOP-Gen zu den Stammzellen an Knochenschnittstellen zu transportieren, um zu versuchen neue Skeletteile aufzubauen. Diese neue und aufregende Gewebetechnik befindet sich noch im frühen Stadium der Entwicklung und man wird in den zukünftigen Berichten noch viel darüber erfahren.

### **22. Heterotope Knochenbildung bei Kriegsamputierten, Patienten mit Hüftprothesen, Opfern mit Kopfverletzungen**

FOP ist vielleicht der Gipfel eines Eisbergs einer Erkrankung, bei der Menschen heterotopen Knochen bilden. Dr. Robert Pignolo, Dr. Mary Ann Keenan und Kollegen von der University of Pennsylvania untersuchen gerade die Rolle von ACVR1 bei nicht vererbaren Formen von heterotoper Ossifikation, die Millionen von Menschen weltweit plagen. Einschließlich Athleten, Amputierte, Patienten mit künstlichen Hüftgelenken, Opfer mit Kopfverletzungen, Patienten mit Herzklappenfehler im Endstadium und auch den Gouverneur von New Jersey, der aufgrund eines Autounfalls an einer schweren Verletzung der Knochen und des Bindegewebes litt, und der nachfolgend massive heterotope Knochen entwickelte. Während keine spezifischen Mutationen im ACVR1 bei dieser Patientenpopulation gefunden wurden, ist es sehr wahrscheinlich, dass der ACVR1-Rezeptor und die nachgeschaltete BMP-Signalbahn mit diesen nicht vererbaren Formen der heterotopen Ossifikation zu tun haben. Wenn Pharmakonzerne wirtschaftlichen Nutzen aus den Entwicklung von Medikamenten ziehen können, die die Bildung heterotoper Knochen bei FOP blockieren, wird es in dieser großen und verschiedenartigen Patientenpopulation sein, die bekanntere Formen heterotoper Ossifikationen haben, aber dieselben genetischen Grundlagen verwenden. Wir werden Sie über diesen aufregenden neuen Bereich der Untersuchung in den zukünftigen Berichten auf dem Laufenden halten.

### **23. Das FOP-Gen wurde als erstes menschliches Metamorphogen identifiziert: Ein Skelettschlüssel für die Metamorphose**

„Wenn ich einen Ausdruck benutze,“ sagte Humpty Dumpty in einem ziemlich verächtlichen Ton, „hat er genau die Bedeutung, die ich dafür wähle – nicht mehr und nicht weniger.“ Das Wort *Metamorphogen* wurde 2007 auf einem wissenschaftlichen Treffen in New York City in das medizinische Wörterbuch aufgenommen und später in einem Artikel mit dem Titel: **Morphogene Rezeptorgene und Metamorphosen: Die Skelettschlüssel zur Metamorphose** (von Dr. Kaplan, Dr. Groppe, Dr. Pignolo und Dr. Shore) in **The Annals of the New York Academy of Sciences** gedruckt. Der Ausdruck *Metamorphose* bezieht sich auf jede eklatante Veränderung während der Entwicklung beim Körperbau eines Tieres oder dessen Struktur. Obwohl die einzigen definierten biologischen Beispiele von Metamorphose die bei Insekten und Amphibien sind, beeinträchtigt das medizinische Konzept der Metamorphose einen pathologischen Prozess, der ein einst normales Gewebe oder Organsystem in ein anderes umwandelt, wie bei FOP. Genau wie Proto-Onkogene (normale zelluläre Gene, die die Zellteilung regulieren) Onkogene werden (Krebs auslösende Gene), wenn sie auf ganz besondere Art beschädigt werden, werden morphogenetische Rezeptor-Gene (normale zelluläre Gene, die das Schicksal der Zelle bestimmen) Metamorphogene (Gene, die Metamorphose verursachen, wie bei FOP), wenn sie auf ganz besondere Art beschädigt werden.

Genetische Veränderungen geschehen, wenn ein Proto-Onkogen ein Onkogen wird und Zellen aussendet, die auf gefährlichen Pfaden Hürden überwinden, was schließlich in bösartigen Krebserkrankungen endet. Ähnlich ist es mit genetischen Veränderungen, die auftreten, wenn sich ein morphogenes Rezeptor-Gen (wie ACVR1) verändert. Das veränderte Metamorphogen verlagert und verfälscht den Differenzierungsspielplan, wodurch Bindegewebsstammzellen und Vorläuferzellen auf Verletzungen und Traumata ansprechen, was zur Umformung von einst normalem Gewebe durch einen pathologischen Prozess der Metamorphose in ein anderes normales Gewebe führt. Die Studie über Metamorphose bei FOP liefert einen umfassenden Einblick in den molekularen Mechanismus, der die stabile Identität des Gewebes nach dessen Bildung sicherstellt, und der den Spielplan der zellulären Reaktionen auf Signale aus der Umwelt reguliert. Diese Mechanismen, die man aufgrund der FOP-Genentdeckung gerade beginnt zu verstehen, liegen gewöhnlich tief verborgen in den sehr gut erhaltenen Signalbahnen, die das Schicksal der Zelle regulieren. Es ist, als ob eine Falltür in der Entwicklung, fest versiegelt seit mehr als 500 Millionen Jahren der Evolution, plötzlich durch einen einzigen falsch geschriebenen Buchstaben im genetischen Schlüssel entriegelt würde und durch diesen Vorgang ein vorher unbekannter Prozess sowohl von erschreckender, tödlicher Gefahr (wie bei FOP), als auch umwerfender therapeutischer Möglichkeit (wie bei der Bildung neuer Skeletteile) eröffnet.

Metamorphose (als ein Ergebnis der Aktion des Metamorphogens) entspricht daher der Stufe von Wundheilung, Regenerierung, Tumorbildung und Altern, als einer der biologischen Schlüsselprozesse, in denen man das Verhalten der Gewebe nach der Morphogenese (Gewebe- und Organbildung) untersuchen und therapeutisch manipulieren kann. Wie Thomas Maeder in einem Artikel in der **Atlantic Monthly** (Februar 1998) schrieb: „FOP und seine Probleme liegen an Schnittstellen einiger scheinbar nicht damit in Verbindung stehender Disziplinen. Antworten und Fragen, die bei FOP aufkommen, werden auch größere Kernfragen angehen, z.B. wie der Körper zuerst seine Statur gestaltet und dann weiß, wo er aufhören muss, wie Gewebearten entscheiden, wie sie werden wie sie sind, und warum aus ihnen nicht etwas anderes wird.“

#### **24. Das FOP-Skelett liefert weiterhin Lösungen, die auf die Genentdeckung folgen**

Viele wichtige FOP-Entdeckungen begannen mit einfachen Beobachtungen und es gibt keinen besseren Weg, diese Tradition fortzusetzen, als mit einem Mann, der möchte, dass diese Beobachtungen fortgesetzt werden. Harry Raymond Eastlack, liebevoll „Harry“ genannt, hatte FOP und starb 1972, ein paar Wochen vor seinem vierzigsten Geburtstag. Trotz der physischen Einschränkungen in seinem irdischen Leben, hat Harry im Mütter Museum am College of Physicians of Philadelphia, wo sein Skelett auf seine Bitte hin steht, eine Wiederauferstehung erlebt. In seinem letzten Willen und seinem Testament hat Harry sein Skelett der Medizin vermacht, so dass Ärzte und Wissenschaftler an ihm forschen und Beobachtungen machen können, die anderen mit FOP in zukünftigen Generationen vielleicht helfen.

Harrys letzter Wunsch wurde schon viele Male erfüllt. Harrys Skelett klärt, wie die Orakel in der Antike, weiterhin auf. Wenn jemand die richtigen Fragen stellt, hat Harrys Skelett wahrscheinlich die Antworten parat – Antworten warten darauf, preisgegeben zu werden. Viele dachten, dass man nach der Entdeckung des FOP-Gens an Harrys Skelett nur noch wenige Beobachtungen machen kann. Wie falsch sie lagen. Mitglieder des FOP-Forschungsteams in Philadelphia besuchen häufig das Mütter Museum, um Harrys Skelett zu untersuchen und wissbegierigen Studenten und vorbeikommenden Ärzten und Wissenschaftlern Eigenschaften von FOP aufzuzeigen. Fast bei jedem Besuch werden einige neue Eigenschaften von FOP entdeckt. Während der Besuche bei Harry im Jahr 2007, gab es interessante Aufschlüsse darüber, dass degenerative Gelenkserkrankungen, von denen Millionen von Menschen betroffen sind, vielleicht mit FOP in Verbindung stehen. Degenerative arthritische Veränderungen wurden nicht nur am großen Zehen und Daumen von Harrys Skelett festgesellt, sondern auch am Nacken, Kiefer, den Schultern, den Ellbogen, den Handgelenken, den Hüften und Knöcheln und an vielen anderen Gelenken, wo die Rippen mit der Wirbelsäule zusammen treffen. Diese Beobachtungen haben weitreichende Auswirkungen auf das Verständnis, wie sich ACVR1 auf die Gelenkentwicklung und -erhaltung bei allen Menschen auswirkt. Vom Standpunkt der Grundlagenwissenschaft führen die entscheidenden Beobachtungen, die an Harrys Skelett gemacht werden und wurden, dazu, dass wir diese Probleme auf einer tieferen molekularen Ebene und in einem größeren Zusammenhang betrachten. Die Bedeutung der Entdeckung liegt darin, dass FOP nicht nur heterotope Knochenbildung auslöst, sondern betroffene Personen für die Entwicklung degenerativer Arthrose anfällig macht, eine Erkenntnis, die dramatische Auswirkungen auf Millionen von Menschen weltweit hat. Diese Beobachtungen an Harrys Skelett werden zurzeit auf zellulärem und molekularem Niveau im FOP-Labor weiterverfolgt. Harry Eastlack war ein aufgeklärter Mensch, der willentlich das Grab umging, um für die Nachwelt an einer höheren Lehranstalt zu residieren. Wir sind alle äußerst dankbar für diesen unsterblichen Beitrag.

## **25. Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Penn erzielt angesehenen Preis: den Young Investigator Award für die bahnbrechende FOP-Forschung**

Qi Shen, M.D., Ph.D., eine ehemalige promovierte Mitarbeiterin des FOP-Labors an der University of Pennsylvania, erhielt einen angesehenen **Young Investigator Award** of The American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) für ihre grundlegende Studie „**Activation of BMP Signaling by the FOP ACVR1 Mutation**“. Der Preis wurde im September 2007 auf der Jahresversammlung der ASBMR in Honolulu, Hawaii, verliehen, wo Qi ihre Arbeit einer riesigen internationalen Zuhörerschaft von Skelettbiologen und Ärzten vorstellte.

Qis Aufregung während der Preisverleihung kann man in der nachfolgenden e-Mail erahnen.

„Lieber Fred, liebe Eileen:

Den Auszug, den wir bei der ASBMR einreichten, wurde für eine mündliche Präsentation ausgewählt und ich erhielt den **Young Investigator Award!** Ich konnte es gar nicht erwarten, euch diese großartigen Neuigkeiten mitzuteilen. Obwohl mir dieser Preis verliehen wurde, ist es doch eine Würdigung eures Labors und der gesamten FOP-Gemeinschaft. Ich bin so glücklich, dass ich an diesem wunderbaren Projekt beteiligt bin. Vielen Dank, dass ihr mich überhaupt erst im Labor aufgenommen habt und für all die Unterstützung bei meiner Forschung und in meinem Leben.

Mit freundlichen Grüßen

Qi“

Herzlichen Glückwunsch an Qi und an alle unsere Kollegen. Wir sind sehr stolz auf euch!

## **26. Außergewöhnliche Journalisten werden mit einem besonderen Medienpreis ausgezeichnet**

Vergangenen Mai zeichnete die American Academy of Orthopaedic Surgeons während einer eleganten Zeremonie in Washington D.C., zwei außergewöhnliche Journalisten mit dem **MORE** (Media Orthopaedic Reporting Excellence) **Award** aus, der höchsten Auszeichnung der Akademie für hervorragenden medizinischen Journalismus. Claudia Kalb von der Zeitschrift **Newsweek** und Ju.Ju Chang von **ABC News** erhielten den angesehenen **MORE Award** für ihre ausführlichen Beiträge über FOP im Print-Journalismus bzw. im Fernsehjournalismus.

Die **MORE Awards** wurden geschaffen, um hervorragende Beiträge von Journalisten zu würdigen, deren außergewöhnliche Arbeit Leser und Zuschauer über wichtige Themen, den Bewegungsapparat betreffend, aufklären. Die American Academy of Orthopaedic Surgeons bemerkt: „Die **MORE Awards** symbolisieren den anhaltenden Einfluss, den die Geschichten in den Medien auf die Förderung des Verständnis der breiten Masse hinsichtlich orthopädischer Gesundheit und damit in Verbindung stehender Erkrankungen haben.“

Die Gewinner wurden aus über 90 Nominierungen aus allen Medienbereichen, wie Zeitung, Zeitschriften, Fernsehen, Radio und Onlineaufmachungen ausgewählt. Nach einer gründlichen Durchsicht aller Nominierten, wählte der Vorstand der American Academy of Orthopaedic Surgeons 13 Nennungen aus, die die **MORE Awards** erhielten.

Ein überraschender 14. Preis wurde Dr. Kaplan für „außerordentliche Beiträge zum medizinischen Journalismus“ verliehen.

## **27. Ständiger Strom von Studenten wählt FOP für seine Studien: Grundschule, High School, College und Studenten kurz vor dem Abschluss, die heiß auf Gefahren, Dilemmas und Entdeckungen sind**

Eine der überraschendsten tagtäglichen Veränderungen im Leben seit der Entdeckung des FOP-Gens ist die permanente Flut von Anfragen von Studenten aus der ganzen Welt wegen Informationen über FOP – von Grundschulern bis hin zu Doktoranden. Besonders erfreulich ist, von Grundschulern und Schülern aus höheren Klassen zu hören, die uns schreiben, um uns mitzuteilen, dass sie FOP für ihr Forschungsprojekt oder ihre Seminararbeit ausgewählt haben.

Eine Anfrage eines Grundschülers war besonders amüsant. Sein Brief, der bei uns ankam, informierte einen von uns, dass wir für ein Schulprojekt als seine Helden auserkoren wurden, und dass wir, damit er sein Schulprojekt zu Ende bringen könne, doch bitte die nachfolgend aufgeführten 20 Fragen über FOP beantworten möchten. Der Brief wurde eines Abends spät geöffnet und es war klar, dass das Projekt am nächsten Morgen auslief – also riefen wir um 10 Uhr abends bei ihm zuhause an. Als der Schüler erfuhr, dass sein „Held“ die Fragen am Telefon gerne beantworten würde, damit er seine Aufgabe am nächsten Tag fertigstellen könne (als sie fällig war), antwortete der Schüler: „Oh, danke; ich bin jetzt sehr müde und ich muss schlafen gehen. Würde es ihnen etwas ausmachen, mir die Antworten zu faxen?“ Es wurde bis spät in die Nacht hinein gearbeitet und die Anfrage erledigt. Ein paar Wochen später kam ein Brief, der uns über unseren offiziellen Status als „Held“ informierte und darüber, dass er für sein Projekt ein „A“ bekommen hat.

## **28. Vom Hafen von Baltimore bis zur Bucht von Tokio: Aufklären von Patienten, Ärzten und Forschern über FOP**

Wir sind stolz darauf, dass wir im Jahr 2007 wichtige Vorlesungen halten durften an:

- American Academy of Orthopaedic Surgeons; Washington, D.C.
- Annual Meeting of Advances in Mineral Metabolism; Snowmass, CO
- Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research; Honolulu, HI
- Children's Hospital of Boston; Boston, MA
- Eastern Orthopaedic Association; Victoria, Canada
- Fourth International Symposium on FOP; Orlando, FL
- Glaxo-Smith-Kline Pharmaceuticals; King of Prussia, PA
- Gaslini Children's Hospital; Genoa, Italy
- Harvard University; Cambridge, MA
- International Conference on Children's Bone Health; Montreal, Canada
- Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, MD
- Massachusetts General Hospital; Boston, MA
- Max Planck Institute for Molecular Genetics; Berlin, Deutschland
- Morphotek Pharmaceuticals; Exton, PA
- Mount Sinai School of Medicine; New York, NY
- New York Academy of Sciences; New York, NY
- Osaka University Medical School; Osaka, Japan
- Saitama Medical University; Saitama, Japan
- Taijen Pharmaceuticals; Osaka, Japan
- University of Aberdeen; Aberdeen, Scotland
- University of California San Francisco School of Medicine; San Francisco, CA
- University of Genoa; Genua, Italien
- University of Texas Health Science Center; San Antonio; TX
- Wyeth Pharmaceuticals; Collegeville, PA

Im Jahr 2007 hatten wir die Ehre, Höhepunkte der FOP-Forschung auf regionalen, nationalen und internationalen FOP-Familientreffen und Versammlungen vorzustellen

- Aberdeen, Scotland
- Bedminster, NJ
- Genua, Italien
- King of Prussia, PA
- Orlando, FL
- Osaka, Japan
- Plainfield, NJ
- Santa Maria, CA
- Staten Island, NYTokio, Japan

Zusätzlich zu Vorlesungen über FOP durch Ärzte und Wissenschaftler, sprachen auch Studenten darüber und zogen die Zuhörerschaft in ihren Bann. Ein Zitat aus einem Urlaubskatalog:  
„2007 machten Jason und Ian Cali ihre FOP-Mission besonders deutlich, indem sie vor einer 350-köpfigen Zuhörerschaft auf dem **Vierten Internationalen Symposium** über ihre persönliche Reise mit FOP berichteten. Die darauffolgende Woche reisten sie auf eine Einladung von Dr. Kaplan und Dr. Shore nach Philadelphia, um mit 150 Medizinstudenten, die im ersten Jahr an der Penn sind, Erfahrungen und Emotionen auszutauschen. Darauf folgte eine kurze Einführungsvorlesung für die Genetikklasse der Neulinge an der Penn über die Genetik bei FOP. Erst kürzlich sprach Ian vor seiner gesamten Schule mit 500 Schülern und ermutigte sie, am 5K- Schullauf für FOP teilzunehmen. Er sagte: „FOP verwandelt Dinge, die man oft als gegeben hinnimmt, wie mit einem Hund spazieren gehen oder Sport treiben, oder einfach nur seine eigenen Schuhe binden, in ein besonderes Privileg. Deswegen habe ich gelernt, alles, was ich tun kann, zu jedem x-beliebigen Zeitpunkt in meinem Leben dankbar anzunehmen, weil ich eines Tages dazu vielleicht nicht mehr in der Lage sein werde. Es ist Furcht erregend, zu denken, dass es mit deiner Beweglichkeit vorbei sein könnte, aber gerade das macht jeden Schritt oder jede Strecke um so vieles leichter.“

Dies ist eines von vielen brillanten Beispielen von jungen Menschen mit FOP weltweit, die ihr eigenes Umfeld mit Offenheit und Enthusiasmus hinsichtlich ihrer persönlichen Kämpfe und Triumphe mit FOP und der globalen Notwendigkeit der FOP-Mission zu erreichen versuchen. Wir spenden jedem Beifall, der uns dabei unterstützt, die Ärzte und Wissenschaftler, Kollegen und Experten und andere im

eigenen und weiteren Umfeld aufzuklären. Ihre eigenen Worte und Erfahrungen motivieren Ärzte und Wissenschaftler, sich mit FOP zu beschäftigen und dies hilft uns, die menschlichen Elemente, die diese Arbeit vorantreiben, besser zu verstehen. Unser Marschbefehl und unsere Mission kommen von Ihnen. Sie machen uns alle sehr stolz!

### **29. FOP im Druck – 2007**

Seit dem letzten Jahresbericht gab es 12 Veröffentlichungen über FOP, sechs davon erschienen in bekannten Fachzeitschriften. Es gab einige wichtige kritische Betrachtungen über die knochenmorphogenetische Protein-Signalgebung, in denen die Entdeckung des FOP-Gens besonders hervorgehoben wurde. Wie im Januar 2008, als der Bericht über die Entdeckung des FOP-Gens in **Nature Genetics** (2006) in 27 bedeutenden wissenschaftlichen Veröffentlichungen weltweit zitiert und in viele Sprachen übersetzt wurde.

### **30. FOP in der Hauptsendezeit: Tatsache und Fiktion prallen aufeinander**

Es gibt schätzungsweise 700 Patienten mit FOP weltweit und eine (Cathy Rogerson) mit erfundener FOP. Obwohl die Personen mit echter FOP für uns viel wichtiger sind, helfen uns erfundene Persönlichkeiten wie Cathy Rogerson, die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit auf FOP zu ziehen. Als die Verfasser und Produzenten von **ABC Television** wegen ihres Skriptes für die FOP-Sendung in *Grey's Anatomy* mit uns Kontakt aufnahmen, freuten wir uns sehr darüber, dass wir ihnen dabei helfen konnten, das Skript zu überarbeiten, damit es medizinisch richtig war. Wir taten, was uns im Rahmen des Skriptes möglich war, aber das Entscheidende war, dass FOP Millionen von Menschen bekannt gemacht wurde, die ansonsten nie etwas davon gehört hätten. Die Resonanz kam plötzlich und heftig, und die Nachfrage nach Informationen, die auf die Sendung folgte, kam aus allen gesellschaftlichen Bereichen mit großer Begeisterung und es flossen sogar einige Spenden für die Forschung. Unser Jud Bogard aus Hollywood, CA, half ehrenamtlich, die Verfasser, Produzenten und Schauspieler, die in dieser historischen Sendung von *Grey's Anatomy* mitspielten, aufzuklären. Alles in allem war es eine positive Erfahrung und wir sind dankbar, dass die Sendung dazu beitrug, FOP vorzustellen, darüber zu informieren und aufzuklären und unsere Reichweite in der Welt zu vergrößern.

### **31. Weltweite Feiertagsgrüße drücken den Geist der Hoffnung aus**

Der Geist der Hoffnung wird meistens während der Feiertage ausgesprochen, ist aber das ganze Jahr von Bedeutung. Jedes Jahr erhalten wir zahlreiche Karten, Briefe und e-Mails aus der ganzen Welt. Wir freuen uns wirklich sehr, von Ihnen zu hören. Während eines solchen schriftlichen Austausches, erhalten wir Zugang zu sehr persönlichen Lebenswegen von denen, die der einzige Grund für das sind, was wir tun. Ohne Rücksicht auf die Muttersprache oder das Herkunftsland ist die vorrangige Botschaft weltweit die gleiche – der Geist der Hoffnung.

Während die meisten diesen Bericht nicht vor dem Frühling oder Sommer 2008 lesen, wird er mitten im Winter – in den ersten Januartagen 2008 – geschrieben. Es gibt keine Zeit wie die Feiertage, in der die globale Natur der FOP-Gemeinschaft offenkundiger ist. Das Internet und e-Mail hat unsere Welt verbunden wie sonst nichts anderes. Was noch offensichtlicher ist – sofort und mit Lichtgeschwindigkeit-, dass die Wünsche auf der ganzen Welt dieselben sind – nach einer Behandlung und Heilung für FOP. Sie stehen auf jedermanns Liste ganz oben -

- von Avio bis Anchorage
- von Benghazi bis Boston
- von Berlin bis Burbank
- von Brisbane bis Bangor
- von the Congo bis Cedar Rapids
- von Eskilstuna bis Ellicott City
- von Henvic bis Hudsonville
- von Melbourne bis Meridian
- von Osaka bis Oyster Bay
- von Petoskey bis Petaluma
- von Pori bis Porterville
- von Rom bis Redondo Beach
- von Sao Paulo bis Seal Cove
- von Sierra Leone bis San Diego
- von Santa Maria bis Staten Island
- von Vancouver bis Victor
- von Summerfield bis Winter Springs

Wir möchten, dass Sie wissen, dass Ihre Wünsche und Hoffnungen das ganze Jahr nachhallen und uns in allem, was wir tun, inspirieren.

### **Was muss noch erledigt werden?**

Die Entdeckung des FOP-Gens ist für jede Krankheit die die Knochenbildung und für jede Krankheit die die Skelettbildung betrifft von Bedeutung. Antworten auf FOP sind für viele bekannte Skeletterkrankungen, wie z.B. ungewolltes Knochenwachstum, das sich nach dem Einsatz eines neuen Hüftgelenks, nach Sport-, Kopf-, Wirbelsäulen- und Bindegewebsverletzungen, nach Verbrennungen, nach Kriegsverletzungen, Herzklappenerkrankung und sogar Knochensporen aufgrund von Arthrose bildet, von Bedeutung.

Letztendlich ist es vielleicht durch den Fortschritt, der in der FOP-Forschung erzielt wurde und der teilweise in diesem Bericht besonders hervorgehoben wird, möglich, das FOP-Gen nutzbar zu machen und auf kontrolliertere Weise Knochen zu bilden, wo er so dringend benötigt wird, z.B. bei Brüchen, die nicht heilen, operativen Wirbelsäulenversteifungen, großen Knochenverlusten aufgrund von Traumata, Osteoporose, Tumoren und vererbten Missbildungen. Die Entdeckung des FOP-Gens ist ein Signalfeuer der Hoffnung für alle von uns in der FOP-Gemeinschaft, und für alle von uns in einer großen globalen Gemeinschaft, die von bekannten Skeletterkrankungen betroffen sind. Bessere Behandlungsmöglichkeiten für FOP sind nicht nur ein Traum – sie rücken jetzt in denkbare Nähe und eine Heilung ist eine klare Möglichkeit.

Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, die FOP-Gen-Entdeckung in Verständnis umzuwandeln und Verständnis in Entwicklung. Wir haben unseren Blick auf den entfernten Horizont gerichtet. Aber wir gelangen nicht dorthin, wenn wir es uns nur wünschen, und wir können es nicht alleine. Wir brauchen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir unser Netzwerk von Ärzten und Wissenschaftlern über eine gezielte Auswahl und die finanzielle Unterstützung derer, die am besten und derer, die am schnellsten helfen können, ausgebaut – wo immer sie sind. Wir müssen dieses Programm ausweiten, und wir brauchen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, Zell- und Tierversuche zu entwickeln, um herauszufinden, wie das abtrünnige FOP-Gen auf molekularer Ebene agiert. Wir benötigen dieses Wissen und diese entscheidenden Versuche, um neue Medikamente zu entwickeln und auszuprobieren. Wir müssen diese Arbeit fortsetzen, ausbauen, und wir benötigen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, das veränderte FOP-Protein heraus zu kristallisieren, um dessen atomare Struktur, dessen katalytische Bereiche und dessen Interaktionen mit anderen Schlüsselproteinen im molekularen Relaischalter, der eine katastrophale Knochenbildung auslöst, zu untersuchen.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, die aktive Stelle des kaputten Schalters nachzubilden, und wir beginnen gerade damit, dieses Wissen einzusetzen, um die besten Methoden zu entwickeln, ihn zu blockieren, festzuklemmen oder zu umgehen. Wir müssen diese Arbeit fortsetzen, ausbauen, und wir benötigen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, die Mechanismen, durch die die entzündete Mikroumgebung einer Verletzung den abtrünnigen FOP-Schalter auslöst, um neuen Knochen zu bilden, zu untersuchen. Wenn wir diesen Vorgang besser verstehen, werden wir in der Lage sein, dieses Wissen anzuwenden, um die Bremse in diesem fortlaufenden Prozess zu ziehen. Wir müssen diese Arbeit fortsetzen, ausbauen, und wir benötigen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, die verfügbaren Bibliotheken mit medizinischen Verbindungen weltweit zu durchforsten, um diejenigen zu identifizieren, die vielleicht den unnormalen FOP-Schalter und seine nachgelagerten molekularen Kreisläufe blockieren. Wir müssen diese Arbeit fortsetzen, ausbauen, und wir benötigen Ihre Hilfe.

Diese Ziele und Aufgaben lassen darauf schließen, dass sie leicht in Worte gefasst werden können und bereits begonnen wurden, aber sie müssen finanziell unterstützt werden, um vollendet werden zu können. Wir benötigen Ihre Hilfe, um diese grundlegenden Programme fortführen zu können und

deren Erfolg zu sichern, um mehr zu tun, um es schneller durchzuführen, um unseren Horizont zu erweitern, und um sicher zu stellen, dass kein Anhaltspunkt unberücksichtigt bleibt. Unser Forschungsbudget von 1,5 Mio. Dollar jährlich trägt das Kernlabor mit 15 Wissenschaftlern sowie Mitarbeiter auf der ganzen Welt. Jedes Jahr kämpfen wir darum, Geldmittel aufzutreiben, um weiter zu bestehen. Aber wir müssen mehr tun als nur weiter bestehen. Wir müssen erfolgreich sein. Wir brauchen Ihre Hilfe.

FOP ist eine ungewöhnliche Krankheit von ungewöhnlicher Brutalität, aber es gibt schließlich eine Chance etwas Intelligentes und Vernünftiges zu tun, um das unerbittliche Voranschreiten dessen, was als eine „schreckliche, alpträumhafte Krankheit“ beschrieben wird, zu unterbrechen. Chemie in Verbindung mit Leidenschaft wird zur Entwicklung eines Arzneimittels führen, zu wirkungsvolleren Behandlungsmöglichkeiten für diejenigen mit FOP, und für diejenigen mit bekannteren Formen heterotoper Ossifikationen. Wir haben hart dafür gearbeitet, so weit zu kommen, und Ihre Großzügigkeit hat uns dabei geholfen, bis hierher zu kommen. Aber wir brauchen Ihre Hilfe, um weiter zu kommen. Wir alle wissen, was zu tun ist, und wir benötigen Ihre Hilfe, um erfolgreich zu sein.

Wie wir schon so oft sagten, *Ursache* und *Heilung* sind die beiden Worte, die uns antreiben und die das Leitprinzip sind für alles, was wir tun: die Ursache von FOP zu entdecken und dieses Wissen dazu zu verwenden, um wirkungsvolle Behandlungsmöglichkeiten und letztendlich ein Heilmittel zu entwickeln. Viele sagten, dass die Identifizierung der Genmutation, die FOP verursacht, nicht möglich wäre. 2006 erreichten wir mit Ihrer Hilfe den Gipfel eines hohen Berges und entdeckten die genetische Ursache von FOP. Wir müssen diese Reise weiterführen, sie ausweiten, und wir benötigen Ihre Hilfe.

**Was muss noch erledigt werden?** Wie David Ben Gurion, der erste Premierminister Israels sagte: „Das Schwierige machen wir zuerst; das Unmögliche braucht ein bisschen länger.“ Mit Ihrer Hilfe planen wir, das Unmögliche durchzuführen, nicht nur auf Berge zu klettern, sondern sie zu versetzen. Eine wirkungsvolle Behandlung und ein Heilmittel für FOP zu finden ist keine Arbeit; es ist eine Mission.

Wir alle im FOP-Zentrum, im Developmental Grants Program und in den angegliederten Gemeinschaftsprojekten auf der ganzen Welt, sind äußerst stolz, Teil einer Mission zu sein, und wir sind denjenigen ausgesprochen dankbar, die diese wichtige Forschungsarbeit unterstützen:

- The International FOP Association (IFOPA)
- The National Institutes of Health (The People of the United States of America)
- The University of Pennsylvania
- 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-Zaslav Fellowship in 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 (Großbritannien)
- The Association Pierre-Yves (Frankreich)
- FOP e.V. (Deutschland)
- FOP Italien
- The Brazilian FOP Association
- Canadian FOP Families & Friends Network
- The Pittsburgh Foundation
- Das Max-Planck-Institut für Molekularbiologie
- Saitama Medical University
- The Sarah Cameron Fund (U.K.)
- The Scandinavian FOP Association
- Members of the FOP International Research Consortium
- The People of Santa Maria (15 years of extraordinary service)

- 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 Mission.