

18. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2009

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

Einleitung

Wichtige Entdeckungen trotzen oft der Einsicht und verändern oft unsere Betrachtungsweise der Welt. Leo Tolstoi schrieb im zweiten und abschließenden Epilog von *Krieg und Frieden*: „Es stimmt, dass wir die Bewegung der Erde nicht fühlen, aber indem wir ihre Unbeweglichkeit eingestehen, gelangen wir zur Absurdität, während wir zu Gesetzmäßigkeiten gelangen, wenn wir ihre Bewegung (die wir nicht fühlen) eingestehen.“

Die bedeutendsten Wahrheiten treten oft erst im Nachhinein hervor, wenn man die Daten durchgeht. Auch bei FOP fallen lieb gewonnene Betrachtungsweisen allgemein geltenden Beweisen zum Opfer. „In jedem Werk eines Genies“, bemerkte Emerson, „erkennen wir unsere eigene Unzulänglichkeit; sie kommt mit einer unverfälschten Erhabenheit zu uns zurück.“

Während der vergangenen zwei Jahre stolperte jede der vier FOP-Forschungsstudien der fünf Institutionen, die klinische Fallstudien und Tierversuche an Tieren, die Merkmale von FOP aufwiesen, durchführten, über die gleiche Wahrheit – oder kollidierte mit ihr. Es war nicht das, was geschah, sondern das, was nicht geschah, was die Aufmerksamkeit der Untersuchenden gefangen nahm.

„Wir drängten und wir erwarteten, dass sich unsere Welt bewegt, aber sie stand überraschenderweise still,“ sagte ein Forscher. „FOP wird von einem beschädigten Gen verursacht, aber das beschädigte Gen alleine reichte nicht aus, um Schübe auszulösen. Nach und nach, ein Versuch nach dem anderen, es reichte nicht aus. Was könnte möglicherweise ablaufen?“

„Wie immer“, schrieb der Anthropologe Loren Eiseley in *The Unexpected Universe*, „gibt es eine scheinbare Pause, eine Kluft in der Natur, bevor die Einsicht kommt.“

Um diese Manifestation und ihre Bedeutung für FOP besser zu verstehen, werden wir einen Moment lang abschweifen.

„Eine Metapher“, wie der Biologe und Autor Stephen J. Gould schrieb, „ist nichts weiter als ein Mittel, eine Idee von einer Stelle an eine andere zu verschieben.“

Der Autor Arthur Ransom bemerkte: „Die allermeisten Tabellen und Karten weisen Stellen mit dem Vermerk „unerforscht“ auf.“

„Aber die richtigen Orte“, merkte Herman Melville an, „sind nie auf irgendeiner Karte.“

Elugelab ist einer dieser Plätze.

Elugelab?

Wo ist Elugelab und was hat es mit FOP zu tun? Vielleicht hat es auf kuriose Weise eine tiefere Bedeutung als man sich vorstellen kann.

Elugelab war eine kleine Insel, ein Teil des Enewetak Atolls auf den Marshall Inseln – nur ein paar Morgen Korallen und Sand, die aus einem meilenlangen Riff herausstanden – ein großartig grüner Hügel, der aus dem tiefen Blau des Pazifischen Ozeans herausragte.

„Jahrhundertlang“, schrieb Dick Dunlap, „besuchten die Eingeborenen Elugelab, um Kokosnüsse und Wurzeln zu sammeln, die Riffe abzufischen und Schutz vor den wütenden Stürmen zu suchen.“

Aber das tun sie jetzt nicht mehr. Das alles veränderte sich um 7.15 Uhr am Samstag, dem 1. November 1952, als Elugelab ins Jenseits befördert wurde – 90 Millionen Tonnen Korallen, Sand, Riff, Palmen und Kokosnussbäume, in einer Sekunde zu Staub gemacht – durch eine unglaubliche Metamorphose wurde eine klitzekleine Insel in eine tiefe Meeresschlucht verwandelt.

Was genau passierte auf Elugelab, und was hat dies mit FOP zu tun?

Ein Foto, das einen Tag bevor die Insel verschwand aufgenommen wurde, enthält den Schlüssel. Das Bild zeigt fünf lächelnde und erholte Wissenschaftler, die vor einer Wellblechbaracke mit dem Codenamen „Iron Mike“ stehen. In der Baracke war, sicher verwahrt, ein Thermosgefäß mit gekühltem flüssigem Deuterium, schwerer Wasserstoff, umgeben von einer Atombombe. Ohne Auslöser würde nichts passieren. Der Auslöser, ein elektronischer Schalter, war bis zum nächsten Morgen sicher eingesperrt. Als er aktiviert wurde, löste der Schalter die Atombombe aus, deren Kettenreaktion genug Energie erzeugte, um das Thermosgefäß mit Deuterium, das bis zu diesem Augenblick völlig harmlos in „Iron Mike“ gelagert wurde, detonieren zu lassen.

Die unglaubliche Energie, die durch die Kettenreaktion freigesetzt wurde, zerstörte Elugelab. Ohne den Auslöser und den Sprengzünder wäre überhaupt nichts passiert. Mit ihm, eine Katastrophe. Der Feuerball war drei Meilen weit zu sehen und verwandelte sich in eine pilzförmige Wolke, die bis zu einer Höhe von 25 Meilen über der Erde aufstieg. Die Druckwelle erzeugte einen Krater mit einem Durchmesser von mehr als einer Meile und über 55 m tief. Wo sich einst Elugelab befand, ist nun nichts mehr außer einer Unterwasserschlucht die mit dem tiefblauen Wasser des Pazifiks gefüllt ist,

eine Lagune für radioaktive Fische. Elugelab durchlebte als Ergebnis des ersten Atomversuchs auf der Welt eine Metamorphose von einer ruhigen, kleinen Insel mit Palmen zu einem trüben Brennofen der Sonne.

FOP-Schübe haben zwei Phasen – eine äußerst zerstörerische (die Atombombe), die durch eine Kettenreaktion von Entzündungen charakterisiert ist, die eine höchst prägende Phase (die Wasserstoffbombe) zündet, die durch die Bildung von Knorpel und Knochen charakterisiert ist, die den ganzen Anschein von normaler Form und Funktion zerstört.

„Alles war in Ordnung“, beschrieb ein junger FOP-Patient aus Norwegen. „Ich machte alles, was andere Kinder auch machten; ich trieb Sport, liebte Basketball. Ich war ein normales Kind. Nichts war anders. Dann wachte ich eines Morgens auf und konnte meine Beine nicht mehr strecken. Sie sagten, ich hätte einen Tumor.

Ich wurde operiert. Sechs Wochen später konnte ich mich überhaupt nicht mehr rühren. Es war, als wenn eine Wasserstoffbombe in meinem Körper explodierte.“

So wie der Anthropologe Loren Eiseley in *The Invisible Island* schrieb, „Man kann nicht helfen, aber bei den versteckten Kräften verweilen, die ein so wackeliges Gleichgewicht zwischen Freiheit und Katastrophe herstellen.“

Manchmal sind die letzten Dinge, die wir lernen, die ersten die wir kannten. Manchmal ist der Hintergrund das Gemälde. Manchmal ist das, was sich hinter der Bühne abspielt, tatsächlich die echte Vorstellung. Über den Gewölben der nuklearen Vorräte auf der Welt hängt eine unerbittliche Wahrheit, so zugänglich wie Luft: Atombomben zünden Wasserstoffbomben.

In klarem Englisch heißt dies: starke zerstörerische Kräfte lösen starke prägende Kräfte aus und zünden sie. Ein Trauma löst eine Entzündung aus und eine Entzündung zündet die Metamorphose. Elugelab und FOP.

Viele Jahre lang sagten wir, dass ein FOP-Schub wie eine Atombombe wäre, ein mangelhafter Schalter aufgrund eines defekten Gens. Die episodische Natur von FOP lässt einen immer glauben, dass nur die Mutation alleine unzureichend wäre. Das FOP-Gen schafft die Voraussetzungen. Es ist der Zünder, aber reicht alleine nicht aus. Es muss ausgelöst und gezündet werden, und wenn das geschehen ist, setzt es eine Kettenreaktion in Gang, die allen Anschein von Normalität auslöscht. Immunologische Eigenschaften von FOP wurden vor langem erkannt. Viele rätselhafte Eigenschaften der Krankheit deuten stark auf einen entzündlichen Auslöser hin:

Episodische Krankheitsschübe werden mit einer verblüffenden Reihe von Krankheiten in Verbindung gebracht: Gewebetraumata, Viren, intramuskuläre Immunisierungen, Muskeler schlaffung – um nur einige zu nennen.

- Monozyten, Lymphozyten und Mastzellen (zelluläre Mitglieder des Immunsystems) sind entzündliche Akteure direkt aus einer perfekten Planung. Dies sind genau die Zellen, die sich im betroffenen Skelettmuskel anhäufen und mit dessen Zerstörung in den Anfangsphasen eines FOP-Schubes in Verbindung gebracht werden.
- Die ersten FOP-Schübe sprechen sehr stark auf Kortikosteroide, starke entzündungshemmende Medikamente an.
- Langer Krankheitsstillstand tritt zwischen den Schüben auf, die an die Verschlimmerungs- und Remissionskreisläufe bei Patienten anschließen, die Asthma, Multiple Sklerose oder rheumatische Arthritis haben, drei Autoimmunkrankheiten, die durch eine Entzündung ausgelöst und fortgesetzt werden.
- Langer Krankheitsstillstand tritt auf, wenn Patienten immununterdrückende Medikamente einnehmen, die im Allgemeinen nach einer Organtransplantation verschrieben werden.

2005, vor der Entdeckung des FOP-Gens, schrieben wir, dass die unzähligen klinischen, pathologischen und epidemiologischen Eigenschaften von FOP vermuten lassen, dass das Immunsystem eine bedeutende und provozierende Rolle in der Pathophysiologie der Krankheit spielt. Wir hatten Recht, aber wir erkannten nicht das ganze Ausmaß des Problems. Die Atombombe war das Immunsystem, das durch viele verschiedene Arten makroskopischer bzw. mikroskopischer Auslöser aktiviert wurde. Die darauffolgende entzündliche Kettenreaktion explodierte und setzte eine noch stärkere Wasserstoffbombe in Form von ektopem Knorpel und Knochenbildung im Milieu eines instabilen und kaputten Zünders frei – den FOP-Rezeptor.

Den ersten Hinweis gab es schon vor Jahren, als Lymphozyten, Monozyten und andere Zellen des Immunsystems bereits in den ganz frühen FOP-Veränderungen gefunden wurden. Wir wussten damals nicht, ob das Immunsystem die Ursache oder die Auswirkung des Problems war. Es zeigte sich: es war beides.

Ein Artikel, der 2007 im *Journal of Bone and Joint Surgery* (Anm. d. Übersetzers: Zeitschrift für Knochen und Gelenkschirurgie) veröffentlicht wurde, lieferte einen überwältigenden Einblick bei einem einzigen FOP-Patienten, der sich einer Knochenmarktransplantation zur Behandlung einer damit nicht

in Verbindung stehenden Knochenmarkerkrankung unterzog. Irgendetwas schien nicht zu stimmen. Während die tödliche Knochenmarkerkrankung des Patienten durch die Knochenmarktransplantation erwartungsgemäß ausheilte, heilte sie FOP nicht. Als das neue Immunsystem, ein lebensrettendes Geschenk der nicht erkrankten Schwester des Patienten, jedoch mit starken immunsuppressiven Medikamenten angepasst wurde (etwas, das getan werden muss, um das Immunsystem daran zu hindern, den restlichen Körper anzugreifen), kam FOP zum Stillstand. Verblüffenderweise explodierte die FOP-Bombe Jahre später, als die immunsuppressiven Medikamente abgesetzt wurden. Als das FOP-Gen entdeckt wurde, verlagerte sich die Aufmerksamkeit von den Immunzellen auf das FOP-Gen, den Hauptakteur dieses Stückes. Aber die meisten Stücke sind keine Ein-Mann-Show und erfordern Nebenrollen – FOP ist keine Ausnahme. Viele Versuche, das FOP-Gen in Tiermodelle einzuführen, um neuen Knochen zu bilden, führten zum Tod oder, um eine bekannte Metapher zu benutzen, eine Wasserstoffbombe, die dort gerade in einer Blechhütte auf einer hübschen, ruhigen Wüsteninsel liegt.

Eine Studie von Lixin Kan und dessen Kollegen von der Northwestern University, veröffentlicht in **Stem Cells** (Anm. d. Übersetzers: Stammzellen) und in der die FOPPY-Maus benutzt wurde, eine Maus die an der neuromuskulären Verbindung zu viel BMP4 ausschüttet, lieferte einen anderen Hinweis. Dr. Kan und seine Kollegen, deren Arbeit durch ein Entwicklungsstipendium vom Center for Research in FOP and Related Disorders finanziell unterstützt wurde, zeigte durch zwei unterschiedliche und elegante Ansätze, dass Makrophagen, die aus dem Immunsystem stammen, benötigt werden, um Schübe zur Explosion zu bringen, die durch Bindegewebsverletzungen ausgelöst werden. Wenn die Makrophagen außer Gefecht gesetzt wurden, passierte nicht viel. Kan und seine Kollegen zeigten außerdem, dass, wenn Schübe einmal ausgelöst wurden, Lymphozyten eine wichtige Rolle bei der Ausbreitung oder bei der Verbreitung von krankhaften FOP-ähnlichen Veränderungen spielten.

Eine weitere Studie von Paul Yu, Charles Hong und deren Kollegen der Harvard- und Vanderbilt Universität, die in **Nature Medicine** veröffentlicht wurde, lieferte einen weiteren Beweis, dass eine künstlich veränderte Kopie des ACVR1-Gens im Skelettmuskel nichts bewirkt, absolut nichts. Wenn das Gen jedoch mit einem Virus getriggert wird, ist es genauso, als ob man eine Wasserstoffbombe zündet. Wenn die Entzündung verhindert wurde, entstand keine Kettenreaktion, und wenn die Kettenreaktion nicht stattfand, explodierte die Bombe nicht.

In einer bahnbrechenden Studie, die kürzlich von der University of Pennsylvania und der University of Connecticut in **The Journal of Bone and Joint Surgery** veröffentlicht wurde, zeigten Vitali Lounev und dessen Kollegen, dass FOP-ähnliche krankhafte Veränderungen in FOPPY-Mäuse nicht reproduzierbar eingeführt werden konnten, wenn sie nicht durch ein Trauma ausgelöst wurden und durch eine Entzündung explodierten. Durch das Entfernen des traumatischen Auslösers und des entzündlichen Zünders verschwanden auch die Schübe, genauso wie man die Bombe auf Elugelab unschädlich gemacht hätte. Kein Auslöser - keine Kettenreaktion, keine Zündung - keine Explosion, trotz der Thermosflaschen mit flüssigem Deuterium (oder dem Vorhandensein des FOP-Gens). Alles in allem lassen die Daten aus den vielfältigsten Labors stark vermuten, dass das FOP-Gen notwendig, aber unzureichend ist, einen Schub auszulösen. Bestimmte Verletzungen, makroskopisch oder mikroskopisch, sind vielleicht erforderlich, um eine entzündliche Kettenreaktion (eine Atombombe) zu zünden, die den Skelettmuskel zerstört und einen explosiven Bindegewebschub (eine Wasserstoffbombe) zündet, der im Milieu des beschädigten Gens ein neues Skelettelement schafft. Im letzten Beweis stehen jedoch noch Studien über die immunologischen Trigger in einer echten FOP-Maus aus (mehr darüber später).

Aber wie lassen sich derweil diese neuen Erkenntnisse für die Entwicklung von Therapien für FOP verwenden? Sofort – mit der neuen Einsicht, dass entzündliche Auslöser sich tatsächlich anders verhalten;

Merklich – mit der neuen Erkenntnis, dass Auslöser in allen erdenklichen Formen und Größen auftreten, von makroskopischen Verletzungen bis zu mikroskopischen Viren; funktionsgemäß – mit dem neuen Verständnis, dass alle Auslöser, groß und klein, direkt mit dem Zünder der Entzündung verbunden sind, und dass, wenn die Entzündung sicher unterdrückt wird, nichts passiert; praktisch – mit neuen Optionen, die vielleicht eingesetzt werden, um den entzündlichen Zünder so sicher wie möglich zu dämpfen, bis weitere Einsichten und bessere Lösungen auftauchen.

Aber das alles, besonders der letzte Punkt, geht mit einer dringenden Mahnung zur Vorsicht einher: Am Immunsystem herumzubasteln ist eine sehr knifflige und gefährliche Angelegenheit und kann schnell lebensbedrohlich werden. Die gleichen Zellen, die mit dem Auslösen der Bildung eines zweiten Skeletts zu tun haben, haben auch mit dem Schutz des Körpers von Infektionen zu tun. Diese duale Rolle kann nicht getrennt werden; zumindest bis jetzt noch nicht. Keine neuen, das Immunsystem unterdrückenden Kuren sollten einzeln durchgeführt werden oder ohne strenge Beratung und Überwachung in gut aufgestellten klinischen Versuchen. Laufende Studien an Tiermodellen werden geeignete Ziele für eine sichere Therapie genau lokalisieren.

„Wenn man den gesamten Mechanismus versteht“, sagte ein Forscher, „werden die Behandlungen klar und offensichtlich.“

Wie T.S. Elliot in die **Four Quartets** schrieb:

*„Wir sollen nicht aufhören zu forschen,
und das Ende allen Erforschens
wird sein, dass wir dort ankommen, wo wir begonnen haben
und die Stelle zum ersten Mal wahrnehmen.
Durch das unbekannte, im Gedächtnis verbliebene Tor
Wenn der Letzte der Erde auf Entdeckungsreise geht
Ist das, welches am Anfang stand.“*

Arthur C. Clarke (1917 – 2008), ein Gigant der Science-Fiction Literatur sagte: „ Der einzige Weg, die Grenzen des Möglichen zu entdecken, besteht darin, sich über sie hinwegzusetzen in das Unmögliche.“

Der Atomphysiker J. Robert Oppenheimer sagte Folgendes über den Optimismus im Angesicht der Verzweiflung: „Er hat die letzten paar Stufen zum Pass des Berges hinaufgeführt; und jenseits davon befindet sich ein anderes Land.“

In der Tat – ein anderes Land.

Die FOP-Forschung befindet sich gerade in einem bedeutenden Übergang, da wir uns von der Ära der Genentdeckung zur Ära des molekularen Mechanismus, der Tiermodellentwicklung und der Medikamentenentdeckung weiter bewegen. Jedes Jahr verändert sich der Horizont, da neue Wahrheiten zutage treten und wir uns unserem endgültigen Ziel nähern – der erfolgreichen Behandlung und schließlich der Heilung von FOP.

Während der letzten Jahre haben die Mitglieder des FOP-Forschungs-Konsortiums:

- Das FOP-Gen entdeckt
- Wichtige klinische und molekulare Varianten von FOP identifiziert
- Ein Modell der Struktur des veränderten Proteins erstellt, das durch das FOP-Gen entschlüsselt wurde, und einen vorher unerkannten und instabilen Schalter identifiziert; ermöglicht durch die FOP-Mutation
- Gezeigt, dass der veränderte FOP-Rezeptor eine schlechte BMP-Signalgebung hat, wenn er ruhen sollte, und eine überreagierende, wenn er durch Signale in der zellulären Mikroumgebung getriggert wurde
- Erkennt, dass zirkulierende Monozyten und Gewebemakrophagen wichtige entzündliche Zünder von FOP-Schüben sind
- Vorläuferzellen aufgedeckt, die vaskuläre Marker ausschütten, die in jeder Phase der FOP-Läsion eine Rolle spielen
- Gezeigt, dass Hypoxie (Sauerstoffmangel) die BMP-Signalgebung in FOP-Zellen enorm fördert.
- Ein wichtiges, mit zur Verschwörung gehörendes Protein, FKBP12 (FKBP1A) aufgedeckt, das normalerweise als Sicherheitsschloss für ACVR1 wirkt, aber sich weniger wirksam an den veränderten (FOP) Rezeptor bindet und dazu führt, dass er äußerst instabil ist
- Das veränderte FOP-Gen dazu benutzt, den Zebrafisch vor einem tödlichen ACVR1-Knockout zu bewahren, und so die funktionale Überaktivität des FOP-Gens in einem Tiermodell gezeigt
- Ein chimäres Mausmodell für FOP entwickelt
- Eine Klasse von Verbindungen identifiziert, die teilweise FOP-ähnliche Läsionen in Tiermodellen hemmen, und die vielleicht als Grundlage für eine zukünftige Entwicklung von Medikamenten dienen.

In diesem **18. Jahresbericht** werden wir auf viele aktuelle Geschichten des vergangenen Jahres überdenken, einschließlich der oben erwähnten. Unser Ziel ist nicht, mit technischen Details zu bestechen, sondern einen Schnappschuss der laufenden Arbeit zu liefern – von der Bedeutung und Tiefe des Engagements, von dem außergewöhnlichen Fokus und der kollaborativen Natur der Mission, und von der plötzlichen Einsicht und dem Langzeitwert der Entdeckungen – während wir immer unser gemeinsames Ziel im Hinterkopf haben – die Behandlung und Heilung von FOP. Für diejenigen, die tiefer eintauchen möchten, verweisen wir auf die vergangenen Jahresberichte, besonders auf die Nummern 15 – 17 (2006 – 2008), wegen der Hintergrundinformationen über die Entdeckung des FOP-Gens, und auf unser zahlreichen Veröffentlichungen, die reichlich technische Informationen enthalten.

Diejenigen, die sogar noch weiter gehen möchten, möchten wir bitten, uns zu schreiben oder anzurufen. Wie immer werden wir unser Bestes geben, Ihre Fragen zeitnah zu beantworten. Jetzt zu einigen weiteren Überschriften für 2008.

1. Untersuchung des Zünders der FOP-Wasserstoffbombe

Am 1. Januar 2009 war in der Mitte der Textseite der **New York Times** die Überschrift zu lesen: „Achten Sie auf die einzigartigen Möglichkeiten“.

Es gab keinen Text. Es war keiner nötig.

Darunter war das vergrößerte Bild einer einzigen Schneeflocke.

Jede Schneeflocke ist ein einzigartiges Kristall, das eine sechseckige Symmetrie zeigt, die sich aus dem vierflächigen Gefüge von Wasserstoffverbindungen in jedem Wassermolekül ergibt. Komplexe biologische Schalter, wie der FOP-Rezeptor, setzen sich aus Proteinen und Proteinen in deren ursprünglicher Form zusammen, die gefaltet werden, um Kristalle zu bilden.

Der FOP-Rezeptor ist ein kristalliner Schalter, der an einer bestimmten Stelle kaputt gegangen ist. Um zu verstehen, wie der Schalter kaputt gegangen ist und wie dies dessen Strukturen und Interaktionen mit anderen Proteinen beeinflusst, ist es notwendig, reine Kristalle der normalen und der veränderten Proteine herzustellen und sie im Minutentakt auf atomarem Niveau zu untersuchen.

In der Einführung sprachen wir von Verletzungen und Entzündungen, die Auslöser und Zünder des FOP-Zünder sind. Aber wie ist der Zünder kaputt gegangen? Sogar noch wichtiger – warum müssen wir das wissen?

Der Grund, warum wir dieses Wissen benötigen ist, dass sich der kaputte Zünder genau mitten in der Wasserstoffbombe befindet. Sicher ist es mit dem kaputten Zünder nicht getan. Man braucht die „Atombombe“ der Entzündung, um sie hochgehen zu lassen. Aber andersherum löst eine Entzündung alleine keinen Schub aus ohne den kaputten Zünder.

Es gibt mehr als sechs Milliarden Menschen auf diesem Planeten, die Muskelentzündungen hatten bzw. haben, und sie haben keine FOP-Schübe. Deshalb müssen wir auf dem atomaren Niveau genau verstehen, wie der Schalter kaputt gegangen ist, um ihn reparieren oder umgehen zu können – mit anderen Worten, um wirkungsvolle Behandlungen zu entwickeln, um die Zündung der zerstörerischen FOP-Schübe zu verhindern.

Der Weg, die Struktur des beschädigten Schalters (entschlüsselt durch das veränderte FOP-Gen) zu bestimmen, ist das Verfahren der Röntgenkristallographie. Röntgenkristallographie ist die Wissenschaft zur Bestimmung des Aufbaus von Atomen in einem Kristall auf die Art und Weise, in der ein Röntgenstrahl durch die Atome im Kristall gestreut wird. Die Methode ergibt ein dreidimensionales Bild der Atome, aufgrund dessen die chemischen Verbindungen, die spezifischen Interaktionen und die dreidimensionale Struktur abgeleitet werden können. Diese dreidimensionale Struktur liefert ein wichtiges Bild für die medizinischen Chemiker, Wissenschaftler, die Medikamente entwickeln, die wie Schlüssel in das Schloss passen.

Wie ein bekanntes Unternehmensmotto lautet: „Nur Menschen, die Dinge auf eine andere Art sehen, können Ihnen einen anderen Blickwinkel vermitteln.“

Das vom Computer entwickelte Modell der Kontrolle und der FOP-ACVR1-Kristalle liefert Atom für Atom umwerfende Voraussagen des kaputten Zünder. Aber es handelt sich nur um ein Modell. Wir brauchen ein echtes Bild.

Wie Leonardo Da Vinci schrieb: „Verbanne aus deinem Kopf den Gedanken, dass das Verständnis des menschlichen Körpers in jedem Teilbereich seiner Struktur in Worten wiedergegeben werden kann.“

Wenn der große Fortschritt 2008 in der FOP-Forschung darin lag, dass er einen wichtigen Einblick in das Wesen des Auslösers und Zünder der FOP-Wasserstoffbombe (Schub) lieferte, dann könnte der nächste größere Fortschritt am Horizont das echte Bild des kristallinen Zünder sein – die Gedärme der Wasserstoffbombe, die durch eine Entzündung gezündet wird.

Wie schreitet also nun die Arbeit voran, die normalen und die veränderten Proteine herauszukristallisieren, die den Zünder der „FOP-Wasserstoffbombe“ ausmachen?

Ein neuer vertraulicher Bericht eines bekannten Chemiewerkes, das unter Vertrag genommen wurde, um das ACVR1-Protein aufzubereiten, ist voll mit Intrigen. Vieles davon ist streng vertraulich und kann nicht offengelegt werden. Wir können jedoch sagen, dass der Bericht die Aufbereitung eines Rezeptors mit „Waffengrad“ beschreibt, das Material, das die Reformation eines reinen Kristalls ermöglicht, den Zünder der FOP-Wasserstoffbombe. Sicher abgesondert im Forschungslabor, die reine Verbindung wird dazu benutzt, die einzigartigen Kristalle zu erzeugen. Irgendwie ist das wie das FOP-Manhattan-Projekt – äußerst technisch, stark verzweigt, mit Konsequenzen, die weit darüber hinausgehen, was jedem einzelnen Forscher bekannt ist. Die Arbeit ist von grundlegender Wichtigkeit für unser Verständnis des veränderten Zünder, der das Zentrum der FOP-Wasserstoffbombe ist.

Jay Groppe, Professor der biomedizinischen Wissenschaften am Baylor College of Dentistry und des Texas A&M University Health Science Centers, hat unablässig am diesem Projekt gearbeitet und beriet sich mit Kollegen in der Industrie, am Salk Institute und in den Argonne National Laboratories. In den nächsten Jahren werden klare Bilder abzeichnen – Atom-für-Atom, komplexer als eine Schneeflocke und mit einer unglaublichen Schönheit, die uns alles bieten wird – und letztlich die Krankheit selbst – die Waffen, um sie zu stoppen.

2. Der instabile FOP-Zünder

Wie Albert Einstein sagte: „Die Welt ist nicht nur fremder als sie scheint, sondern fremder als sie wir uns vorstellen können.“

Solange wir noch kein Atom-für-Atom-Bild des kaputten Zünders, der die treibende Kraft eines FOP-Schubes ist, haben, benützen wir Erkenntnisse aus biochemischen Versuchen, um eine krankhafte Interaktion zwischen dem veränderten FOP-Rezeptor und dessen mitverschwörerischen Proteinen zu identifizieren. Eines dieser Proteine, FKBP12 (FKBP1A), spielt vielleicht eine bedeutende Rolle bei der Beruhigung des FOP-Zünders, wenn er vermutlich inaktiv ist, oder in der „Aus“-Stellung. Die Mutation, die FOP verursacht, beeinträchtigt dramatisch das „Sicherheitsschloss“ im FOP-Rezeptor, durch die Bildung des äußerst gefährlichen und instabilen Zünders, der die wichtige Komponente der FOP-Wasserstoffbombe ist. Der Bindungsverlust des mutierten Rezeptors an FKBP12 (FKBP1A) sorgt vielleicht, wenigstens teilweise, für die Instabilität des Zünders. Das ist es, was die Daten zeigen. Die genauen dimensional Einzelheiten dieser Interaktion werden berechnet, Atom-für-Atom.

3. FOP: Wo die Luft dünn ist

Die Luft, die wir einatmen, enthält 21 Prozent Sauerstoff, aber sobald sie ins Gewebe in unserem Körper geht, ist sie sehr viel dünner. An der Stelle einer Verletzung und einer darauf folgenden Entzündung, ist die Sauerstoffkonzentration noch niedriger. Dies hat natürlich wichtige Auswirkungen auf FOP.

Das Computermodell des mutierenden FOP-Zünders prophezeit, dass er auf eine Mikroumgebung mit niedrigem Sauerstoffgehalt um und in der FOP-Zelle sensibel reagiert. Klinisch ist es möglich, dass eine niedrige Gewebe-Sauerstoff-Mikroumgebung, wie sie an der Stelle von Bindegewebsverletzungen vorliegt, vermehrte BMP-Signalgebung durch den sensibilisierten mutierten Rezeptor bei FOP-Patienten fördern könnte. Kürzlich begannen wir, zu testen, ob eine niedrige Sauerstoffkonzentration die Aktivierung des mutierten FOP-Rezeptors fördern und so eine Kettenreaktion von vermehrter BMP-Signalgebung auslösen könnte, die einen Schub verstärken würde.

Vorläufige Studien unterstützen diese Hypothese sehr und liefern den ersten Beweis, dass eine niedrige Sauerstoffkonzentration in der zellulären Mikroumgebung des FOP-Zünders vielleicht ein wichtiger Mediator einer entzündungsauslösenden Aktivierung von FOP-Schüben ist. Vorläufige Erkenntnisse, die von Haitao Wang und dessen Kollegen des FOP-Labors wurden auf dem Treffen der **American Society for Bone and Mineral Research** im Jahr 2008, in Montréal, Kanada berichtet. Zurzeit ist diese Arbeit Gegenstand intensiver laufender Forschungen und sie hat wichtige therapeutische Auswirkungen.

4. Was uns die FOP-Varianten lehren

2008 veröffentlichten wir einen wichtigen Forschungsartikel über klassische und atypische Fälle von FOP. Zusätzlich zu Patienten mit klassischer FOP, identifizierten wir eine kleine Anzahl von Personen mit ungewöhnlichen Formen von FOP. Obwohl diese Patienten heterotope Knochen bildeten, hatten sie entweder weitere Eigenschaften, die gewöhnlich nicht mit FOP (FOP Plus) in Zusammenhang gebracht wurden, oder sie hatten deutliche Abweichungen von den klassisch definierten Merkmalen von FOP (FOP-Varianten).

Unter all unseren Patienten mit FOP identifizierten wir 20, die merkliche Abweichungen in der klinischen Darstellung von FOP haben. Die meisten dieser Varianten traten am großen Zeh auf, und sie betrafen eine Gruppe von Patienten, die schwere Missbildungen des großen Zehs hatten, und ebenso eine Gruppe von Patienten, die fast keine Missbildungen des großen Zehs hatten. Das Ziel der Studie war, detaillierte klinische Merkmale von einer Gruppe Patienten zu untersuchen, um zu bestimmen, ob dieselbe Mutation, die mit der klassischen FOP in Zusammenhang gebracht wurde, bei allen Patienten mit FOP-ähnlicher heterotoper Ossifikation vorkam.

Interessanterweise fanden wir heraus, dass alle Patienten, sowohl mit klassischen als auch atypischen Formen von FOP, Veränderungen im ACVR1-Gen hatten.

Wir fanden auch heraus, dass kleine Varianten in der DNA-Folge des FOP-Gens eine große Vielfalt klinischer Merkmale dieser Krankheit zur Folge hatten. Solche Vielfalten liefern tiefe Erkenntnisse über den Mechanismus von FOP.

Äußerst interessant war, dass wir herausfanden, dass diejenigen, die Abweichungen in der Zehenmissbildung hatten (sowohl weniger schwer als auch schwerer als die klassischen Missbildungen) unterschiedliche Mutationen hatten, die an bestimmten Stellen im ACVR1-Gen auftraten. Unsere Daten lassen vermuten, dass zwischen dem Ausmaß der Zehenmissbildungen und der genauen Stelle der DNA-Veränderung im ACVR1-Gen Wechselbeziehungen bestehen. Die Identifikation krankheitsverursachender Veränderungen bei ACVR1, die zu klassischen und abgewandelten Formen von FOP führen, hat wichtige diagnostische und therapeutische Auswirkungen. Die Entdeckung von Mutationen in ACVR1 identifiziert diesen Rezeptor als ein

pharmazeutisches Ziel für die Entwicklung kleiner Molekülhemmer und auch anderer therapeutischer Strategien, die gegenwärtig untersucht werden. Zusätzlich zur Behandlung von FOP dürfte jedoch auch die Hemmung von ACVR1 eine bedeutende Rolle zur Behandlung allgemein anerkannter Krankheiten mit ungewollter Knochenbildung spielen. Umgekehrt dürften die FOP-Mutationen und deren Varianten für das Bilden von Gewebe nützlich sein, um Knochen für die therapeutische Anwendung zu bilden.

Diese Forschung, veröffentlicht in **Human Mutation** im Dezember 2008, beschrieb 112 Patienten mit klassischer FOP, FOP Plus oder FOP-Varianten. Weitere wichtige Abhandlungen über FOP-Varianten wurden 2008 von unseren Mitarbeitern in Italien, Japan und Großbritannien vorgetragen bzw. veröffentlicht.

5. Die Werkzeugkiste der Natur um ein zweites Skelett zu bilden: Aufschlüsse von den Dinosauriern

Eine Studie, die kürzlich im *Journal of Bone and Joint Surgery* (vom FOP-Forschungslabor an der University of Pennsylvania, zusammen mit Mitarbeitern an der University of Connecticut) veröffentlicht wurde, beschrieb die Entdeckung der Vorläuferzellen, die bei Krankheiten mit BMP-induzierter heterotoper Knochenbildung ein zweites Skelett bilden. Ganz unerwartet existiert ein großer Speicher von Vorläuferzellen für die Bildung von Knochen zusätzlich zum Skelett tief im Skelettmuskel und anderem Bindegewebe und gehört zu einer Art von Zellen, die zu Blutgefäßen werden. Die Studie identifizierte jedoch nur die Abstammung von der Hälfte der Zellen, die bei heterotoper Knochenbildung zugegen sind, was darauf hinweist, dass weitere wichtige Sammelbecken von Vorläuferzellen noch identifiziert werden müssen.

Die Studie nutzte genetisch manipulierte Mäuse, um ständig Vorläuferzellen aus besonderem Gewebe und Zellarten zu kennzeichnen und sie durch den abtrünnigen Knochenbildungsprozess unter dem Einfluss stark skelettstimulierender Hormone zu verfolgen, den knochenbildenden Proteinen (BMPs). Die Studie hat für das Verstehen von FOP eine besondere Bedeutung aber auch für bekanntere Formen von heterotoper Ossifikation, die beispielsweise nach Gehirn-, Rückenmarks-, Sport- und Kriegsverletzungen auftreten.

Die Studie vereint die entzündliche Reaktion auf die Verletzung mit antwortenden Vorläuferzellen aus der Abstammung der Blutgefäße, die gemeinsam die Metamorphose vom Muskel zum Knochen manipulieren. Die Interaktion zwischen den Blutgefäßzellen und den Immunzellen scheint die explosive Knochenbildung auszulösen, wenn der genetische Schalter kaputt oder überaktiv ist, so wie bei FOP, ein Phänomen, das wichtige Auswirkungen auf das Verstehen der Knochenbildung bei normalen und pathologischen Krankheiten hat.

Indem die Interaktion von wichtigen zellulären und molekularen Elementen bei der Metamorphose vom Muskel zum Knochen identifiziert wurde, zeigen die Studien den Weg zur Gestaltung wirkungsvoller Behandlungen unerwünschter Knochenbildung und auch für das Entwickeln neuen Knochens, wo er unbedingt erforderlich ist, wie zum Beispiel bei vererbten Missbildungen, Brüchen, Wirbelsäulenversteifungen und bei Knochenverlust wegen eines Tumors.

Dr. David Goldhamer, Professor für Entwicklungsbiologie an der University of Connecticut und Mitverfasser der Studie bemerkte: „BMPs regulieren eine große Anzahl grundlegender physiologischer Abläufe. Aus diesem Grund ist die Entwicklung von Therapien bei der heterotopen Ossifikation, die besonders auf die verletzende Vorläuferzellenpopulation abzielt, von vorrangiger Bedeutung, um die Nebeneffekte zu minimieren. Die Identifikation von Vorläuferzellen, die direkt an der heterotopen Knochenbildung beteiligt sind, ist daher ein wichtiger erster Schritt zu diesem Ziel.“

Insgesamt zeigte die Studie, dass Vorläuferzellen vaskulären Ursprungs auf einen entzündlichen Auslöser reagieren, sich durch eine endochondrale Knochenbildungsbahn differenzieren, zu jeder Stufe des Gerüsts vor der Verknöcherung beitragen und als Antwort auf eine verworrene BMP-Signalgebung bei FOP-Tiermodellen heterotopen Knochen bilden. Die Studie lässt vermuten, dass das heterotope Skelett bei FOP nicht nur durch ein dichtes Blutgefäßsystem versorgt wird, sondern anscheinend teilweise auch aus Zellen vaskulären Ursprungs besteht. Außerdem lässt die Studie stark vermuten, dass eine Fehlregulation der BMP-Signalbahn und auch eine entzündliche Mikroumgebung für die Bildung krankhafter FOP-Veränderungen erforderlich sind.

Die Untersuchung liefert sehr wichtige Einblicke in die zelluläre Pathologie der heterotopen Knochenbildung und zeigt dass sich Vorläuferzellen für FOP-ähnliche heterotope Knochenbildung, wenigstens teilweise, in den Blutgefäßen im Muskel befinden.

Obwohl bekannt ist, dass heterotoper Knochen durch viele Blutgefäße versorgt wird, vermutete niemand, dass Zellen aus den Blutgefäßen, wenn sie durch Zellen aus dem Immunsystem getriggert werden, eine Metamorphose durchlaufen könnten, die zu einem zweiten Skelett wird. Es ist aufregend und erniedrigend, ausschlaggebende, sich gegenseitig beeinflussende Komponenten aus einer der alten Werkzeugkisten der Natur zu entdecken, die seit der Zeit der Dinosaurier ständig da waren. Wir wandten uns auch der 3-jährigen Miranda Friz und deren Bruder Owen aus Burnaby, British Columbia, Kanada, zu, um weitere Einblicke zu gewinnen, wie wichtig und alt dieser Vorgang ist. In

einem Brief, datiert vom Februar 2008, schrieben Karen und Peter Friz, die Eltern von Miranda und Owen:

Liebes FOP-Forschungs-Team:

Im Sommerurlaub fuhr die Familie Friz nach Alberta, Kanada. Einmal hielten wir in Drumheller, um das weltberühmte Tyrell Museum für Paläontologie zu besuchen. Im Tyrell Museum erfuhren wir viel über Dinosaurier. Über eine Gruppe von Dinosauriern namens **Ankylosaurus** erfuhren wir besonders viel. Ankylosaurus bedeutet, wie ihr wisst, geschmolzene Eidechse. Diese Dinosaurier heißen Ankylosaurus, weil sie zahlreiche Knochenplatten und –knoten haben, die ihren Rücken, den Schwanz und den Kopf bedecken. Die knöchernen Teile wurden verschmolzen. Anders als der Knochen, der durch FOP entsteht und der unerwünscht und gesundheitsgefährdend ist, wurden die knöchernen Hüllen des Ankylosaurus zu einem hervorragenden Nutzen angelegt, nämlich um sie vor wilden, Fleisch fressenden Dinosauriern wie dem Tyrannosaurus Rex zu schützen!

Wir sind sicher, dass als Ergebnis eurer intensiven Bemühungen der Tag kommen wird, wenn FOP-Knochen unsere Gemeinschaft nicht länger plagen. Eines Tages werden Knoten und Geschwülste nur noch gefunden, wo sie sein sollten – auf dem Skelett des Ankylosaurus.“

6. Zebrafisch: ein kleiner Fisch von größter Bedeutung

Bruce Alberts, der Chefredakteur von Science, schrieb in einem kürzlich veröffentlichten Leitartikel: Wir haben alle gelernt, dass die kürzeste Entfernung zwischen zwei Punkten eine Gerade ist. Aber es wurde wiederholt bewiesen, dass der gleiche Gedanke für den Verlauf in der medizinischen Forschung nicht stimmt. Warum? Ich bin für den Frontalangriff gegen Krankheiten, wo immer er möglich ist. Aber bedeutende medizinische Erkenntnisse ergeben sich häufig aus Versuchen, die fundamentalen Mechanismen im Organismus zu verstehen, die viel einfacher zu untersuchen sind als Menschen. Mit so vielen verbleibenden Geheimnissen über die unglaublich verzwickte Chemie des Lebens, ist es gewiss, dass zukünftige medizinische Durchbrüche von einer wesentlichen Ausweitung der Forschung auf Organismen abhängen, die viel kleiner und einfacher zu untersuchen sind als die unseren. Diese nicht eingängige Tatsache muss der Öffentlichkeit vielleicht viel besser vermittelt werden, wenn wir gründliche Bewertungen zur Verbesserung der Gesundheit machen wollen.

Vergangenes Jahr betraten wir für einige unserer unterschwelligen und unerwarteten Erkenntnisse in FOP wieder den aquatischen Bereich des kleinen Zebrafisches. Der Zebrafisch, oder *Danio rario*, ist ein tropischer Frischwasserfisch, der zur Familie der Elritzen gehört und einen wichtigen Versuchsorganismus für die wissenschaftliche Forschung darstellt. Der Zebrafisch lebte ursprünglich in den Strömen im Südosten des Himalaya. Wichtig ist, dass die embryonale Entwicklung der Zebrafische, die, wie bei allen Fischen, außerhalb des Mutterleibes stattfindet, und wegen ihrer kleinen Größe und zählebigen Natur zuträglich sind, unter Laborbedingungen überwacht werden. Der kleine Zebrafisch ist z.B. ein äußerst wertvolles Tiermodell zur Untersuchung der Auswirkungen der BMP-Signalgebung während des frühen Entwicklungsstadiums. Er hat dieselben BMP-Gene wie der Mensch und ist viel einfacher zu untersuchen.

2008 leisteten zwei der auf der Welt führenden Experten in der Zebrafisch-Biologie, Dr. Mary Mullin von der University of Pennsylvania und Dr. Charles Hong von der Vanderbilt University, außergewöhnliche Beiträge zu den Studien über FOP.

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.

Zufällig hatte Dr. Mullins vor der Entdeckung, dass Mutationen dieses Gens FOP verursachen, gerade am ACVR1-Gen (Alk8 beim Zebrafisch genannt) gearbeitet. Dr. Mullins hatte im Vorfeld entdeckt, dass, wenn beide Kopien des ACVR1-Gens im Zebrafischembryo genetisch nicht mehr einsatzfähig sind (oder entfernt werden) sehr schwere Missbildungen in der Entwicklungsphase auftreten.

Mikroinjektionen von Messenger-DNS, verschlüsselt durch das menschliche ACVR1-Gen in Zebrafischembryonen, retteten die Embryonen teilweise und die Missbildungen waren weniger schwer. 2007 entdeckte Dr. Mullins, dass Mikroinjektionen der Messenger-DNS, verschlüsselt durch das veränderte ACVR1-Gen (FOP), im Zebrafischembryo den ACVR1-Mangel zu stark korrigierten. Dieses wichtige Experiment an Embryonen der Wirbeltiere verdeutlichte den wichtigen Beweis-des-Prinzips, nämlich dass das veränderte FOP-Gen tatsächlich ein überaktives Gen war.

2008 zeigte Dr. Mullins, dass das ACVR1(Alk8)-Gen im Zebrafisch nicht alleine agiert, sondern im Zusammenspiel mit einem anderen BMP-Typ1-Rezeptor. Diese Ergebnisse lassen eine überraschende Ko-Abhängigkeit der BMP-Rezeptoren im FOP-Signalgebungsablauf vermuten, und haben äußerst wichtige Auswirkungen auf Therapien für FOP, die sich in der Entwicklung befinden. Weiterhin hat Dr. Mullins, zur Freude aller, weitere wichtige Fortschritte bei der Entwicklung eines transgenetischen FOP-Zebrafisches gemacht, der in den Untersuchungen von FOP dienlich sein wird.

Dr. Mullins Experimente sind nicht nur besonders wichtig, um Licht in die Auswirkungen der FOP-Gen-Mutation während der Entwicklungsphase zu bringen, sondern auch zur Durchsicht großer pharmazeutischer Listen nach Verbindungen, die die überaktive BMP-Signalgebung im lebenden Organismus blockieren. Und dies führt uns zur außergewöhnlichen Arbeit unseres Mitarbeiters Dr. Charles Hong, M.D., Ph.D., Assistenzarzt der Medizin und Pharmakologie an der Vanderbilt University in Nashville, Tennessee, der der Held unseres alluvialen Abenteuers in der Entwicklung von FOP-Medikamenten ist.

2007 besuchte Dr. Charles Hong 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. Dr. Hong und seine Kollegen zeigten, dass Dorsomorphin wahlweise alle BMP-Rezeptoren einschließlich ACVR1 hemmt. Vorangegangene Versuche, die in Zusammenarbeit mit Kollegen von der Saitama Medical University (Saitama, Japan), der Harvard University und der University of Pennsylvania durchgeführt wurden, zeigten, dass Dorsomorphin die BMP-Signalgebung in Muskelstammzellen von Mäusen, in die das FOP-Gen künstlich eingeführt wurde, blockieren kann. Diese Arbeit, unter Leitung von Dr. Take Katagiri in Saitama, Japan, wurde 2008 in ***The Journal of Biological Chemistry*** veröffentlicht.

Erst neulich zeigten Dr. Hong und seine Kollegen in einer Abhandlung in ***Nature Medicine***, dass Dorsomorphin teilweise heterotope Knochenbildung in einem Mäusemodell mit künstlich aktivierter ACVR1 hemmen kann. Inspiriert durch die Möglichkeit, Medikamente wie Dorsomorphin und dessen Derivate zu einer besseren Behandlung und möglicherweise Heilung von FOP einzusetzen, bewarb sich Dr. Hong um Geld aus dem Developmental Grant vom Center for Research in FOP & Related Disorders an der University of Pennsylvania und bekam das Geld. Dr. Hong schrieb:

„Ich fühle mich sehr geehrt, dass ich diese Bewerbung um Gelder aus dem Developmental Grants Program an der University of Pennsylvania einreichen durfte, um eine Heilung für FOP zu finden. Mein Labor arbeitet an der Entdeckung Medikamenten-ähnlicher Moleküle, die das Schicksal der Zellen kontrollieren, indem sie nach Verbindungen suchen, die die embryologische Entwicklung stören können und für diese Versuche Zebrafische verwenden. Durch diesen Versuch identifizierten wir erfolgreich Dorsomorphin, den ersten teilweisen Hemmer der BMP-Typ1-Rezeptoren.

Seit die Gruppe um Dr. Shore und Dr. Kaplan an der University of Pennsylvania gezeigt hat, dass FOP durch eine abnorme BMP-Signalgebung wegen der Mutation im BMP-Typ1-Rezeptor ACVR1 verursacht wird, bin ich zuversichtlich, dass BMP-Hemmer wie Dorsomorphin eines Tages zu einer Behandlung von FOP führen könnten.

Als Dr. Kaplan und Dr. Shore von meiner Arbeit hörten, luden sie mich dankenswerterweise in ihr Labor ein, um unsere Entdeckungen zu diskutieren und um Wege für eine Zusammenarbeit zu finden. Sie luden mich auch zum IFOPA-Symposium 2007 in Orlando ein, wo ich Zeuge der zerstörerischen Kräfte, die FOP bei davon betroffenen Kindern hat, wurde. Wie jeder Arzt und Wissenschaftler, der dieses Treffen besuchte, war ich von dem Mut und der Hoffnung, die von den Patienten und den Familien, die von FOP betroffen sind, an den Tag gelegt wurden, sehr beeindruckt. Als medizinischer Wissenschaftler, war dies eine bemerkenswerte Veranstaltung, durch die ich erkennen durfte, dass meine Forschung eine große Veränderung für die von dieser zerstörerischen Kinderkrankheit Betroffenen machen könnte.

Ich hoffe für die Kinder und Erwachsenen, die an FOP leiden. Das Verstehen des molekularen Mechanismus hinter dieser einstmals unergründlichen Krankheit, gemeinsam mit der Entdeckung der kleinen Moleküle, die teilweise den Krankheitsverlauf blockieren könnten, sind wesentliche Fortschritte.

Es bleiben jedoch noch zahlreiche Hürden, bis eine sichere und wirkungsvolle Behandlung für FOP gefunden ist. Durch die Zusammenarbeit mit Dr. Kaplan und Dr. Shore und anderen engagierten Ärzten und Wissenschaftlern, hoffe ich, zu diesem wichtigen Unternehmen beizutragen, indem ich weitere mögliche und sichere Hemmer der BMP-Signalgebung entwickeln werde.

Mit freundlichen Grüßen

Charles C. Hong M.D., Ph.D.

Assistant Professor of Medicine and Pharmacology

Vanderbilt University School of Medicine

Nashville, Tennessee

Unsere Bewunderung und unser Dank gelten Dr. Mullins, Dr. Hong und deren Kollegen. Schon ihre Arbeit hat enormes Interesse und Gespanntsein in der FOP-Gemeinschaft ausgelöst und auch die intensive Arbeit an weiteren spezifischen Dorsomorphin-Derivaten und besseren Tiermodellen, an denen man deren *in vivo*-Effekt testen kann. Dorsomorphin und dessen gegenwärtig verfügbaren Derivate sind, wie wir im nächsten Abschnitt dieses Berichtes erfahren werden, momentan vielleicht

nicht die Wunderdroge für FOP, aber die Forschung, begonnen von Dr. Mullins, Dr. Hong und deren Kollegen bringt uns einen riesigen Schritt voran.

7. Was sollte getan werden, um ihn zu heilen: Die Erleuchtung oder nur ein Strohfeder für FOP?

Ein Vater aus Indien schreibt:

Hallo Dr. Kaplan,

wenn ich den Leuten erzähle, dass meine Tochter an einer Krankheit leidet, für die es in der modernen Medizin noch keine Heilung gibt, sind sie ganz baff und können fast nicht glauben, dass es stimmt. Das bringt mich ins Grübeln. Bei so vielen Fortschritten in der modernen Medizin: Wir haben die Pest, Malaria, Pocken, Tuberkulose und andere schreckliche Krankheiten in den Griff bekommen, das Leben der Menschen durch Herzschrittmacher und Defibrillatoren verlängert und komplizierte chirurgische Eingriffe schon vor ein paar Jahrzehnten vorgenommen, um siamesische Zwillinge zu trennen, sowie Dinge, die möglicherweise unvorstellbar waren. Warum gibt es keine Behandlung, um die Aktivitäten eines falsch funktionierenden FOP-Gens zu unterbrechen? Ich bitte nicht um Medikation, um das Gen ruhig zu stellen, sondern nur um eine Medikation, die die Auswirkungen dieser Missbildungen verursachenden Aktivität verhindern kann. Heißt es, dass moderne Medizin kein Glück hat, wenn es um genetische Erkrankungen im Allgemeinen geht?

Vielen Dank.

Mit freundlichen Grüßen

Ram

Sehr geehrter Ram: Wir arbeiten nicht nur daran, das beschädigte FOP-Gen zu blockieren und unschädlich zu machen, sondern auch daran, die Auslöser zu treffen, Zellen und zelluläre Mikroumgebungen, die wesentliche Teile der Bahn sind. Obwohl unglaubliche Fortschritte gemacht werden, treten im Verlauf vorhersehbare und unvorhersehbare Hindernisse auf - alle mit der Zeit überwindbar. Wir kämpfen mit den Fallen und Herausforderungen der Medikamentenentwicklung und schreiten kräftig voran, sie zu lösen.

Kürzlich veröffentlichten wir einen Leitartikel, der die Entdeckung der Moleküle der Dorsomorphinklasse beschrieb, die teilweise die heterotope Knochenbildung hemmen. Diese Arbeit wurde durch die zukunftssträchtige Entdeckung des FOP-Gen ermöglicht. Obwohl Dorsomorphinderivate nicht nur der Weg zu einer möglichen Therapie sind, sind sie sicherlich diejenigen, die 2008 viel Aufmerksamkeit erhalten haben und sie sind weiterhin sehr vielversprechend. Aber wir sind bis jetzt noch nicht da.

Wie der Leitartikel (unten wiedergegeben) klar macht, müssen sich Hoffnung und Vorsicht die Waage halten, um sichere, spezifische und wirkungsvolle Medikamente zu entwickeln, die dann an die Klinik gebracht werden können.

Der Leitartikel

Seit fast drei Jahrhunderten schien Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), der Menschheit als eine der Krankheiten bekannt, die zu den schwersten Behinderungen führt, für viele als ein hoffnungsloser Fall. Die Opfer dieser seltenen Sabotage der Skelettmuskeln, die in der Kindheit erkranken, scheinen bei der Geburt physisch normal zu sein, außer den charakteristischen Missbildungen der großen Zehen. Das ist jedoch der letzte Zeitpunkt, an dem das Leben denjenigen, von den schätzungsweise 700 derzeit bekannten Menschen mit dieser Krankheit, relativ normal vorkommt. Bald danach, normalerweise im Alter zwischen zwei und fünf Jahren, unterliegen Kinder mit FOP progressiven und episodischen Wellen von durch Entzündungen ausgelöster ektopischer Skeletogenese, die das Bindegewebe des Körpers in eine rüstungsähnliche Ummantelung aus Knochen verwandelt, mit dem Effekt, dass ein zweites Skelett entsteht. Massive und schnell auftretende Schwellungen der Weichteile (Schübe), gewöhnlich ausgelöst durch kleine Traumata, sind oft das erste Anzeichen der Metamorphose. Bänder, Blätter und Platten heterotopen Knochens ersetzen das weiche Bindegewebe des Körpers, umspannen die Gelenke, verfestigen sie an einer Stelle, und verbannen die Opfer in einen Zustand ständiger und lebenslanger Unbeweglichkeit. Fast jeder Versuch, diesen heterotopen Knochen zu entfernen führt zu weiteren explosiven Bindegewebsschwellungen und darauf folgendem neuen Knochenwachstum. Obwohl Kortikosteroide die Symptome akuter Schübe drastisch lindern, ist deren langfristige Anwendung zur Verhinderung oder Behandlung fragwürdig.

FOP, im Lauf der Geschichte unter vielen Namen bekannt, wurde das erste Mal auf die medizinische und wissenschaftliche Tagesordnung von John Freke, einem Londoner Arzt, gesetzt, der am 14. April 1736 an die Royal Society schrieb: „Da kam eine Junge mit gesundem Aussehen im Alter von 14 Jahren und fragte uns im Krankenhaus, was man tun sollte, um ihn von seinen großen Schwellungen auf seinem Rücken zu heilen, die vor etwa drei Jahren erstmals auftraten und dauernd wuchsen,

teilweise bis zur Größe eines Brotlaibs, besonders auf der linken Seite. Sie kommen von der Halswirbelsäule und erstrecken sich bis hinunter zum Kreuzbein; sie scheinen aus jeder Rippe seines Körpers zu entstehen und verbinden sich in allen Bereichen seines Rückens, so wie es die Verästelungen einer Koralle machen, sie bildeten sozusagen ein festes knöchernes Mieder.“

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? 1918, fast zwei Jahrhunderte später, schrieb Jules Rosenstirn von San Francisco: „Man braucht sich nicht zu wundern, warum eine Krankheit, die in ihrem Verlauf, vom Anfangs- bis zum Endstadium so verblüffend ist, spekulative als auch geduldig forschende Beobachter einladen sollte, den dunklen Schleier zu lüften und dieses verwirrende Rätsel zu lösen.“

Ein verwirrendes Rätsel blieb sie bis Anfang 2006, fast ein weiteres Jahrhundert lang, als das FOP-Gen mit einer erlösenden Woge der Hoffnung entdeckt wurde. Wie Ian Cali, ein junger Mann mit FOP über die Entdeckung des FOP-Gens und die Aussichten, die sie für eine Behandlung und Heilung lieferte, sagte: „Es ist keine Sache des *ob*, sondern des *wann*.“

In Wirklichkeit sind jedoch Heilungen von seltenen genetischen Krankheiten seltene Ereignisse. Shakespeare schrieb: „Krankheiten, hoffnungslos gewachsen - durch hoffnungslose Mittel gelindert, oder überhaupt nicht.“ Aber Verzweiflung kann zur Ursache führen, die Ursache zur Forschung, die Forschung zur Entdeckung und die Entdeckung zum Wissen. Wissen ist eine starke Medizin. Zufällige Entdeckungen bringen die Wissenschaft und die Medizin über zufällige und unvorhergesehene Wege in Schwung. Die Entdeckung des FOP-Gens, gekoppelt mit der außergewöhnlichen Spezifität der ursächlichen Mutation in einem äußerst konservierten knochenmorphogenetischen Proteinrezeptor (BMP), ließ sofort die Entdeckung bekannter Moleküle vorhersagen, die ihn blockieren. „Nachdem so viel dazu entdeckt wurde, wie die BMPs agieren“, sagte Brigid Hogan, eine bekannte Entwicklungsgenetikerin, vor fast einem Jahrzehnt als Antwort auf die ersten Entdeckungen bei FOP, „müsste es möglich sein, Medikamente zu entwickeln, die einige Bereiche der BMP-Signalbahn blockieren, und damit das Voranschreiten dieser schrecklichen, alpträumenhaften Krankheit zu verhindern.“

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? Kürzlich entdeckten Charles Hong und seine Kollegen, die auf dem Gebiet der kardiovaskulären Forschung arbeiten, erneut eine einzigartige Transduktionshemmverbindung C, die anfänglich als ein Hemmer der AMP-aktivierten Kinaseaktivität (AMPK) identifiziert wurde. Beim Durchsehen einer großen Bibliothek chemischer Verbindungen nach deren Fähigkeit, Zebrafischembryonen eine Wirbelsäule zu geben und dabei die BMP-Signalgebung zu hemmen, fanden Hong und seine Kollegen, dass die Verbindung C (die sie wieder Dorsomorphin nannten) nicht-spezifisch alle BMP-Typ1-Rezeptoren hemmen konnte. Sie entdeckten auch, dass Dorsomorphin spezifisch die Smad-Gliedmaße der BMP-Signalbahn hemmt, ohne den an der Umwandlung beteiligten Wachstumsfaktor Beta (TGF- β) oder die p38-MAPK-Aktivität zu beeinträchtigen. Daher liefert Dorsomorphin ein wichtiges neues Handwerkszeug, um die Auswirkungen auf die BMP-Signalgebung zu analysieren.

Die wiederholte und äußerst spezifische Mutation beim Gen-entschlüsselnden Activin-Rezeptor 1A/Activin-ähnliche Kinase 2 (ACVR1/ALK2), der FOP verursacht, wurde ursprünglich verdächtigt, eine erblich bedingte aktive Mutation zu sein. Neue Studien haben jedoch gezeigt, dass FOP-Zellen, obwohl sie eine niederschwellige Liganden-unabhängige (konstitutive) Aktivität zeigen, auch eine feste nicht-erblich bedingte Aktivität als Reaktion auf Liganden zeigen. Diese und weitere Studien, gemeinschaftlich durchgeführt von den Wissenschaftlern der University of Pennsylvania in Philadelphia (USA), dem Max-Planck-Institut für Molekulargenetik in Berlin (Deutschland), der Harvard University (USA) und der Saitama Medical University in Saitama (Japan) zeigt, dass die fundamental aktive BMP-Signalgebung in FOP-Zellen, aufgehoben durch die Smad-Bahn, durch Dorsomorphin geblockt werden kann, der Verbindung, die kürzlich von Charles Hong und dessen Kollegen beschrieben wurde. Diese Studien bestätigen das Prinzip des Beweises, dass die verworrene BMP-Rezeptoraktivität, wie bei FOP, durch Dorsomorphin wenigstens teilweise blockiert werden könnte.

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? In der Ausgabe von *Nature Medicine* vom Dezember 2008, untersuchen Yu und andere in einer Abhandlung mit dem Titel „BMP Typ1-Rezeptor-Hemmung reduziert heterotope Knochenbildung“, ein selektiveres Derivat von Dorsomorphin an einem Tiermodell mit heterotoper Knochenbildung, ausgelöst durch eine Entzündung. In ihren Studien zeigen die Autoren, dass ein neueres, stärkeres und etwas spezifischeres Derivat von Dorsomorphin (LDN-193189; DM-3189) heterotope Knochenbildung, verursacht durch eine künstlich erzeugte und konstitutiv aktive Mutation von ACVR1/ALK2, die bedingt durch einen entzündlichen viralen Stimulus ausgelöst wurde, teilweise blockiert. Trotz der Behauptung in der Kurzdarstellung wurde das Dorsomorphinderivat in der Studie weder gegen die klassische FOP-Mutation getestet noch war es sehr effektiv darin, die heterotope Chondrogenese oder die Ossifikation zu unterbinden, die durch eine erblich bedingte aktive Mutation ausgelöst wurde. In ihren Studien konnten Yu und seine Kollegen nicht erreichen, was Noggin, ein abgeisolierter BMP-Antagonist, vor fünf Jahren mit ähnlicher

Spezifität erreichte. Interessanterweise zeigte die Studie, dass Kortikosteroide, eine übliche symptomatische Behandlung der ersten FOP-Schübe, genauso wirksam waren wie das Dorsomorphinderivat zur Verhinderung heterotoper Knochenbildung in ihrem Modell, ausgelöst durch eine Entzündung, wenn auch mit größeren systemischen Nebenwirkungen. Die Autoren vermuten außerdem, dass die neueren Dorsomorphinderivate als mögliche Behandlung für FOP entwickelt werden könnten, etwas, das uns große Hoffnung gibt. Trotz der beeindruckenden Arbeit bestätigen die Autoren jedoch weder ausdrücklich die Ersatzeigenschaften ihres FOP-Modells noch die Tatsache, dass nicht ein einziger FOP-Patient auf der Welt an einer genetischen Mutation, wie sie in ihrem System untersucht wurde, leidet.

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? Obwohl die Studie von Yu und den anderen einen interessanten Beitrag zur Entwicklung von Behandlungen von heterotoper Knochenbildung und möglicherweise FOP leistet, gibt es, dass wir nicht unbegründeter Ausgelassenheit unterliegen, wichtige Details zu betrachten und vielleicht die Gelegenheit zu einer Pause:

1. Obwohl einige Tiermodelle, einschließlich derjenigen, die von Yu und anderen benutzt wurden, verschiedene klinische und molekulare Eigenschaften von FOP nachahmen, spiegelt keines dieser Modelle die Eigenschaften der klassischen FOP wieder. Auch nicht den eindeutigen molekularen Mechanismus von FOP. Die Mutation, die die klassische FOP verursacht ist wiederkehrend und äußerst spezifisch bei allen betroffenen Personen. Obwohl die konstitutiv aktive Mutation an Kodon 207, die auch von Yu und den anderen benutzt wurde, Eigenschaften einer FOP-ähnlichen Knochenbildung hat, handelt es sich nicht um FOP und auch der molekulare Mechanismus ist nicht der gleiche. Es gibt keine bekannten FOP-Patienten auf der Welt, die die Mutation, die in der neuen Studie getestet wurde, in sich haben.
2. Obwohl die äußerst spezifische und rezidive Mutation in ACVR1 (R206H), die FOP bei allen klassisch betroffenen Menschen verursacht, durch die Smad-Signalbahn eine niederschwellige basale konstitutive BMP-Aktivität zeigt, zeigt der veränderte Rezeptor auch eine beeindruckende Reaktionsbereitschaft auf die Stimulation durch BMP-Liganden und weitere extrazelluläre Mediatoren durch die p38MAPK-Bahn. Dieser Zweig der ACVR1-regulierten BMP-Signalbahn reagiert überhaupt nicht auf Dorsomorphin und dessen Derivate, und scheint für die Kodon 207-Veränderung, die von Yu und seinen Kollegen untersucht wurde, nicht relevant zu sein. Daher liefert das Modell, das von Yu und den anderen untersucht wurde, vielleicht keine genaue Wiedergabe der Eignung von Dorsomorphinderivaten heterotope Knochenbildung bei der klassischen FOP zu unterbinden.
3. Die Wirkung der Dorsomorphinderivate (unabhängig von der Dosis) ist viel stärker und nicht-spezifisch als einfach die verwirrende ACVR1/ALK“-Aktivität bei FOP zu unterbinden. Die zur Zeit verfügbaren Dorsomorphinderivate unterbinden die gesamte BMP-spezifische Smad-Phosphorylierung von BMP-Typ1-Rezeptoren.
4. Beim Zebrafischmodell mit klassischer FOP, verursacht Dorsomorphin eine schwere tödliche Embryopathie, und bei der Maus im postnatalen Stadium verursacht es eine „seizure activity“ (unveröffentlichte Ergebnisse), eine kürzlich festgestellte und atypische Eigenschaft von FOP. Ob neue Dorsomorphinderivate in Tiermodellen mit klassischer FOP spezifischer und weniger toxisch sind bleibt noch zu testen.
5. Nur der Test an einem Tiermodell mit klassischer FOP (zur Zeit in Entstehung) wird zeigen, wie effektive Dorsomorphinderivate vielleicht bei der Verhinderung oder Auflösung der pathologischen Eigenschaften der klassischen FOP, an denen echte FOP-Patienten leiden, sein werden.
6. Dorsomorphin und dessen Derivate sind einige von mehreren neuartigen therapeutischen Ansätzen, die gegenwärtig bei FOP untersucht werden und die auf der neuen Genentdeckung basieren. Bei anderen geht es um monoklonale Antikörper, BMP-Antagonisten, hemmende RNS und andere Wirkstoffe, um die intrazelluläre Mikroumgebung eines frühen FOP-Schubs zu verändern. Es ist jetzt noch viel zu früh, um festzulegen, welcher Ansatz oder welche Kombination von Ansätzen vielleicht die günstigste für FOP-Patienten sein wird. Zurzeit werde alle intensiv untersucht.

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? FOP ist eine katastrophale Krankheit mit unvorstellbarem menschlichen Leiden. Betroffene Patienten und deren Familien neigen dazu, aufgeblähten Behauptungen gegenüber (der Hype um eine neue mögliche Therapie) sehr vorsichtig zu sein. Obwohl die Studien über Dorsomorphinderivate viel Hoffnung in sich bergen, muss noch weitere Arbeit geleistet werden, bevor neuartige Verbindungen in die Klinik gebracht werden können. Die Dorsomorphinderivate müssen auf ihre Wirksamkeit getestet werden, und zwar nicht an einem Ersatzmodell, sondern an einem Tiermodell mit klassischer FOP, und sie müssen an verschiedenen Tiermodellen komplett auf ihre Sicherheit überprüft werden, bevor ein Austesten am Menschen überhaupt in Betracht kommt. Sicherheits- und pharmakokinetische Untersuchungen sind verpflichtend. Es wartet noch viel zusätzliche Arbeit auf uns.

Die Literatur ist voll mit Beispielen vielversprechender Transduktionshemmer, die im Bereich der Sicherheit versagen, weil ihnen die Spezifität (Genauigkeit auf ein bestimmtes Ziel) fehlt. Unglücklicherweise ist weder Dorsomorphin noch eines der kürzlich synthetisierten Derivate für das

FOP-Gen spezifisch und keines wurde an einem Modell mit klassischer FOP getestet. So wie Noggin, sind Dorsomorphinderivate nicht spezifisch, und blockieren daher weniger wirksam alle BMP-Typ1-Rezeptoren genauso wie AMP-Kinase. Ihr Dauereinsatz, eine fast unumgängliche Notwendigkeit bei FOP-Patienten, würde wahrscheinlich zur Vergiftung führen. Es gibt hier viele Gelegenheiten für medizinische Chemiker und Röntgenkristallographen, die bereits intensiv daran arbeiten, diese wichtige Hürde für eine chronische Therapie zu nehmen. Der kurzzeitige Einsatz von Dorsomorphinderivaten ist vielleicht tatsächlich nicht nötig, wenn Kortikosteroide, wie von Yu und den anderen vorgeschlagen, gleich wirksam sind. Möglichweise könnten die Verbindungen miteinander oder nacheinander eingesetzt werden, um sich gegenseitig ausschließende Nebenwirkungen zu verringern. Anzumerken ist, dass in der jetzigen Behandlung von FOP, Kortikosteroide routinemäßig eingesetzt werden, um die Symptome akuter FOP-Schübe abzumildern, und wenn sie früh genug im Verlauf eines Schubes eingesetzt werden, die Symptome vielleicht ganz verschwinden. Weitere Experimente werden dazu beitragen, diesen Sachverhalt zu klären.

Dorsomorphin und seine Derivate sind nicht die ersten Behandlungen die für FOP vorgeschlagen wurden und sie werden auch nicht die letzten sein. Wie Jules Rosenstirn 1918 bemerkte: „Die Krankheit wurde mit allen Arten von Heilmitteln und Alternativen für defekten Stoffwechsel bekämpft; jedes von ihnen mit mehr oder weniger großem Erfolg, der einzig vom Originalautor beobachtet wurde, von jedem nachfolgenden aber als kompletter Versager beurteilt wurde.“

Was sollte getan werden, um ihn zu heilen? Für FOP-Patienten und deren Familien, für die diese Arbeit alles bedeutet und für die das meiste auf dem Spiel steht, ist es ein Grund zur Hoffnung. Aber es gibt auch reichlich Grund zur Zurückhaltung. Allermindestens sind Dorsomorphin und seine Derivate neue Werkzeuge, die Komplexität der BMP-Signalbahn bei FOP und bei anderen Krankheiten mit fehlgesteuerter BMP-Signalbahn-Aktivität offen zu legen. Dorsomorphin und seine Derivate sind möglicherweise mehr, aber es ist noch zu früh, dies zu erkennen.

FOP-Patienten und deren Familien halten genauso wie andere Menschen, die eine seltene und zerstörerische Krankheit haben, nach jedem Wort der Hoffnung Ausschau. Aber der Unterschied zwischen hope (= Hoffnung) und Hype (= Rummel) ist nur ein Buchstabe. Wie die FOP-Patienten und deren Familien aus der Geschichte über die FOP-Genentdeckung wissen, kann ein Buchstabe die Bedeutung eines Wortes (besonders eines genetischen Wortes) verändern und, das kann das Schicksal eines Menschenlebens verändern.

Wie Mark Twain im Oktober 1888 in einem Brief schrieb. „ Der Unterschied zwischen dem fast richtigen Wort und dem richtigen Wort ist wirklich eine große Sache – es handelt sich um den Unterschied zwischen dem Leuchtkäfer und der Erleuchtung.“ Ob Dorsomorphinderivate nur Leuchtkäfer oder wirkliche Erleuchtungen sind, steht bis jetzt noch nicht fest. Für die FOP-Gemeinschaft, war die FOP-Genentdeckung ein Lichtblitz, der den Weg zum nächsten Horizont beleuchtete. Wenn sich die nächste Generation von Dorsomorphinderivaten, die gerade in verschiedenen Laboratorien entwickelt wird, in Tiermodellen mit klassischer FOP als wirkungsvoll, sicher und spezifisch erweist, und schließlich auch beim Patienten, handelt es sich vielleicht um einen Fall zweifacher Erleuchtung. Wie John Freke vor fast drei Jahrhunderten fragte, nachdem er einen jungen Mann mit FOP sah, der nach Hilfe suchte: „**Was sollte getan werden, um ihn zu heilen?**“ Zweihundertzweiundsiebzig Jahre später haben wir immer noch keine endgültige Antwort, aber jetzt haben wir wenigsten ein bisschen Hoffnung und einen Lichtschimmer.

8. FOP: Das Zählen der Hühnchen bevor sie schlüpfen

Am Max-Planck-Institut für Molekulargenetik in Berlin, zählen sie nicht nur die Hühnchen bevor sie schlüpfen, sondern sie zählen auch deren Zehen! Dr. Petra Seemann, eine junge Biologin am Institut, brachte unser Verständnis über die Aktionen des veränderten FOP-Gens während der Entwicklung erheblich voran. Wenn eine normale Kopie des ACVR1-Gens in eine sich entwickelnde Gliedmaßenknospe von Hühnchenembryonen injiziert wird, geschieht nicht viel. Aber wenn eine veränderte (FOP)Kopie des ACVR1-Gens in die sich entwickelnden Gliedmaßenknospen injiziert wird, werden die Hühnchen mit missgebildeten großen Zehen ausgebrütet, genau wie bei FOP! Für diese Arbeit erhielt Dr. Petra Seemann vom Center for Research in FOP and Related Disorders an der University ein Developmental Grant (Anm. d. Übersetzers: Entwicklungsstipendium). Dr. Seemanns Forschungsprojekt wird die Hühnchen als Modellorganismus benutzen, um den molekularen Mechanismus zu untersuchen, durch den Mutationen bei der klassischen FOP und deren Varianten eine Krankheit auslösen. Der Einfluss des veränderten Gens auf die Knorpeldifferenzierung wird durch einige unterschiedliche Methoden analysiert, die unser Verständnis für die molekulare, zelluläre und an der Entwicklung beteiligten Mechanismen, die FOP auslösen, voranbringen werden.

Diese Arbeit wird ein Instrument sein, die molekularen Mechanismen, durch die das veränderte FOP-Gen Krankheitssymptome verursacht, besser zu verstehen, und sie wird wichtige neue Einblicke für die Medikamentenentwicklung liefern.

Als sie dem Überwachungsausschuss ihre Arbeit vorstellte, schrieb Dr. Seemann:

Ich bin Biologin und arbeite am Max Planck Institut für Molekulargenetik in Berlin, Deutschland, auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung mit Schwerpunkt BMP-Signalgebung und den damit in Zusammenhang stehenden Skeletterkrankungen. Mein wissenschaftliches Interesse wurde geweckt, als ich von der bahnbrechenden Entdeckung und der Identifikation des Gens hörte, das FOP verursacht, veröffentlicht im Jahr 2006 von Shore und anderen in **Nature Genetics**. Kurz darauf kam ich in den Vorzug, Dr. Shore und Dr. Kaplan persönlich zu treffen. Ich war von ihrer Mission, Patienten mit FOP zu helfen, die zugrunde liegenden Pathomechanismen von FOP zu verstehen und eine Behandlung für FOP zu entwickeln, fasziniert. Folglich bauten wir eine intensive Zusammenarbeit auf, um die Wirkung auf die FOP-Mutation während der Entwicklung zu untersuchen. 2007 luden mich Dr. Kaplan und Dr. Shore auf das Vierte Internationale Symposium über FOP in Orlando, Florida ein. Ich war sehr aufgeregt wegen dieser Gelegenheit, weil ich als Biologin vorher nie direkten Kontakt zu Patienten hatte. Dieses tolle Symposium veränderte mein Leben in vielerlei Hinsicht komplett. Ich traf nicht nur die Patienten – ich gewann viele Freunde. Ich war von den FOP-Familien tief beeindruckt: deren Lieben und Kraft, gegen alle täglichen Schwierigkeiten im Umgang mit FOP zu kämpfen, und zu allem noch ihre Arbeit, ein weltweites FOP-Netzwerk aufzubauen, um Informationen weiter zu geben und Wissen zu vermitteln. Jetzt bin ich Mitglied der FOP-Organisation und meine Arbeit bezüglich der Biologie von FOP bedeutet viel mehr als nur eine wissenschaftliche Aufgabe. Es ist eine persönliche Angelegenheit. Während des vergangenen Jahres konnte ich ein junges und hoch motiviertes Forschungsteam aufbauen, und wir freuen uns alle, dass wir unsere wissenschaftlichen Aktivitäten in Bereich von FOP ausbauen können – letztlich zum Wohle der Patienten und deren Familien. Mit freundlichen Grüßen, Dr. Petra Seemann

9. Lord of the Flies: Neue Energie für FOP

„Papi sagte, dass sie bis jetzt noch nicht alle Tiere im Ozean entdeckt haben.“ – William Golding, Lord of the Flies

Dr. Kristi Wharton, Professorin für Medizinwissenschaft an der Brown University in Providence, Rhode Island, arbeitet weiter an ihren bahnbrechenden Studien über die Rolle des FOP-Gens bei Fruchtfliegen (Saxophon genannt; oder kurz Sax). Fliegen haben keine Knochen und Menschen haben keine Flügel, aber so wie Menschen ein innenliegendes Skelett haben, haben Fliegen eine außenliegendes Skelett und das ACVR1-Gen spielt bei der Bildung und Erhaltung eine wichtige Rolle. Das letzte Mal, als Fliegen und Menschen gemeinsame Vorfahren hatten, ist schätzungsweise 550 Millionen Jahre her, lange bevor die Dinosaurier auf der Erde auftauchten. Nun zeigten Studien von Dr. Wharton im Jahr 2008, dass der FOP-Rezeptor bei Fliegen eine ähnliche Struktur und Funktion hat wie beim Menschen. Diese bemerkenswerte Tatsache hat erstaunliche funktionale Auswirkungen und ermöglicht detaillierte *in vitro*- und *in vivo*-Studien über das FOP-Gen bei Fruchtfliegen, eine viel einfachere Aufgabe als die Studien bei den Wirbeltieren.

Dr. Wharton schrieb: „Wir sind sehr froh, dass wir herausgefunden haben, dass ACVR1 ähnliche Eigenschaften hat wie Sax, und wir hoffen, dass wir in den nächsten Monaten einige transgenetische Fliegen haben werden.“ Eine *in vivo*-Analyse hat für das Verstehen der Pathophysiologie der FOP-Mutation beim Menschen einen unschätzbaren Wert. Detaillierte Studien der FOP-Mutationen bei der Fruchtfliege haben schon neue Geheimnisse des FOP-Gens preisgegeben. Eine detaillierte Beschreibung wartet darauf, von Fachleuten geprüft und dann veröffentlicht zu werden, und wir werden Sie über diese Entwicklung auf dem Laufenden halten.

10. Das Jahr der Maus und die Maus des Jahres

Meiqi Xu, eine Mitentdeckerin des FOP-Gens, erinnerte uns daran, dass offiziell 2008 das „Jahr der Ratte“ war, aber nicht ein einziger, nicht einmal in China, würde bestreiten, dass es für FOP auch „das Jahr der Maus“ war.

Es wurden mindestens vier verschiedene Mausmodelle, alle mit unterschiedlichen Eigenschaften von FOP, entwickelt und alle sind für das Verstehen sowohl der pränatalen als auch der postnatalen Eigenschaften der Krankheit von unschätzbarem Wert. Obwohl es jedoch viele „Knock-Offs“ der FOP-Maus gab, gab es eigentlich nur einen „Knock-in“ und diese Erkenntnisse sind relevant.

2008 wurden zahlreiche chimäre Mäuse, die sowohl normale als auch FOP-Zellen enthalten, geboren, und viele von diesen Mäusen hatten einen hohen Anteil an Zellen mit klassischer FOP-Mutation. Eine Analyse junger Chimeras mittels physikalischer Untersuchung, Mikroskopie und Radiographie zeigten klinische Eigenschaften, die mit denen von FOP-Patienten übereinstimmten, einschließlich der kurzen missgebildeten großen Zehen.

Die FOP-chimäre Maus wurde zuerst von Dr. Shore und Dr. Chakalal vom FOP-Labor auf einer Plenarsitzung des Jahrestreffens der American Society for Bone and Mineral Research in Montréal, Kanada, in September 2008 öffentlich gemacht, und nochmals durch Dr. Shore auf einer Sondersitzung auf der Ersten wissenschaftlichen Konferenz on Advances in Rare Bone Diseases in den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, im Oktober 2008. Die Arbeit geht weiter, die

Keimbahnübertragung zu erhalten. Solch ein Tiermodell liefert das beste System, um neue Arzneien für FOP und andere Krankheiten mit heterotoper Knochenbildung zu testen.

11. Ein High-Tech Stop für FOP

FOP-Schübe machen nicht nur Knochen; sie bilden mehr Skelett. Bei FOP-Schüben bildet der Körper ein Knorpelgerüst aus weichem Bindegewebe und im Endstadium der Entwicklung wird es zu Knochen. Neue Arbeiten haben spezifische BMP-Hemmer der Dorsomorphinklasse von Molekülen identifiziert, die ektopische Knochenbildung *in vivo* verringern können, wenn sich das veränderte FOP-Gen lokal in einer Mausgliedmaße äußert. Obwohl vielversprechend, schienen die kleinen Molekülsignaltransduktionshemmer (bereits früher in diesem Bericht angesprochen) die anfängliche Bildung des Knorpelgerüsts zu hemmen.

Um erste Vorkommnisse in einem FOP-Schub, einschließlich der Bildung des Knorpelgerüsts nachzubilden, untersuchten Dr. Robert Mauck und dessen Kollegen an der University of Pennsylvania die Knorpelbildung aus den Bindegewebsspellets in Anwesenheit spezifischer Biofaktoren. Die Forscher applizieren gerade eine Hochdurchsatz-Screening-Technologie (HTS), um Tausende unterschiedlicher Pellets gleichzeitig zu untersuchen. HTS benutzt präzise „robotic liquid handling“-Systeme und mehrwellige Plattensysteme und erfordert die Entwicklung sensibler, aber leicht quantifizierbarer Analysen. HTS ist ein nützliches Werkzeug zur Medikamentenentwicklung, und wurde bei einigen Studien eingesetzt, um die Hemmung der Knorpelbildung zu untersuchen. Eine HTS-Analyse der Knorpelbildung würde eine neuartige Screeningplattform zur Medikamentenentdeckung bei FOP liefern.

Mit der Unterstützung durch den Developmental Grant vom Center for Research in FOP and Related Disorders, haben Dr. Mauck und seine Kollegen ein Analysesystem entwickelt, indem sie das Hochdurchsatz-Screening von Verbindungen benutzen, um die Bildung des Knorpelgerüsts zu hemmen, den Vorläufer des FOP-Knochens. Dieses neuartige Analysesystem wurde kürzlich in deren erster Veröffentlichung zu diesem Thema in ***The Annals of Biomedical Engineering*** beschrieben. Um die Kapazität dieses neuen Analysesystems zu demonstrieren, nahmen sie es her, um zwei große chemische Listen, die Tausende von Verbindungen von FDA-zugelassenen Molekülen enthalten, zu überprüfen. Die Forscher identifizierten einige Moleküle, von denen vorher nicht bekannt war, dass sie die Knorpelbildung beeinflussen, und dann benutzten sie untergeordnete Screeningmethoden, um ihre Entdeckungen zu bestätigen. Eine Weiterentwicklung der Analyse wird den Versuch durch noch höhere Sensitivität und zu früheren Zeitpunkten verfeinern.

Mit diesem neuen Werkzeug in der Hand, überprüfen Dr. Mauck und seine Kollegen eine größere Liste, deren Zugang ihnen durch die Institutes of Health ermöglicht wurde. Diese chemische Liste ist besonders wertvoll da sie mehr als 200.000 Verbindungen mit unbekannter Aktion enthält, und deshalb ein unglaubliches, nicht erschlossenes therapeutisches Potenzial. Es sind nun Überprüfungen im Gange, für die diese Liste benutzt wird, und die die nächsten Monate andauern werden. Identifizierte Moleküle werden an Bindegewebsstammzellen oder an Zellen des Zahnmarks, die von FOP-Patienten gespendet wurden, getestet.

Mit diesen chemischen Überprüfungen, hoffen Dr. Mauck und seine Kollegen, neuartige therapeutische Wirkstoffe zu identifizieren, die den anfänglichen Prozess der Knorpel- und Knochenbildung hemmen können, und so wichtige Kandidaten zur FOP-Behandlung identifizieren.

12. FOP: Sehen wir es uns an

Kleine physikalische Eigenschaften genetischer Erkrankungen können wichtige Schlüsse für darunter liegende molekulare Bahnen, die für die Erkrankungen verantwortlich sind, liefern, und die Identifikation dieser Bahnen kann zur Entwicklung wirkungsvollerer Therapien führen, um sie zu behandeln. Jeder, der schon einmal auf einem FOP-Symposium oder einem Familientreffen war, hat bemerkt, dass es erstaunliche Ähnlichkeiten im Gesicht bei nicht verwandten Personen, die FOP haben, gibt. Das auffälligste Merkmal im Gesicht bei Patienten mit FOP ist ein Minderwuchs des Unterkiefers in Verbindung mit einem Überbiss, der anscheinend bei vielen im zweiten Lebensjahrzehnt auftritt, unabhängig davon, ob eine oder keine Verschmelzung des Kiefers vorhanden ist. Wissen kann jedoch auch stark beeinflussen, was man sieht und eine strenge Betrachtungsweise beim Untersuchen der Gesichtsmerkmale ist äußerst wichtig zur weiteren Charakterisierung des kraniofazialen Phänotyps von FOP. Dieses Wissen würde uns sehr dabei helfen, die Ereignisse während der Entwicklung, die zu einer Kieferfehlfunktion bei FOP führen, zu verstehen. Professor Peter Hammond vom University College von London, ist weltweit der führende Experte in der Genetik der Gesichtsmorphometrie. Professor Hammond war 2007 auf dem Vierten Internationalen Symposium für FOP in Orlando und führte eine detaillierte Studie über Gesichtsmerkmale bei Patienten, die FOP haben, durch. Durch seine verblüffenden Abbildungen konnte Professor Hammond detaillierte mathematische Analysen der Gesichtsmerkmale bei FOP durchführen.

Ende 2008 trafen sich Dr. Kaplan und Dr. Shore mit Professor Hammond am Royal College of Surgeons in London, um die vorläufigen Erkenntnisse der Studie zu besprechen und zu entscheiden, welche zusätzlichen Informationen notwendig wären, um die nützlichsten Schlüsse ziehen zu können. Mit den FOP-Patienten, die bei dieser Studie mitmachten, wurde kürzlich wegen weiterer Informationen Kontakt aufgenommen, die dazu beitragen sollen, die vorläufigen Erkenntnisse zu identifizieren.

Wenn die Studie von Professor Hammond fertiggestellt ist, werden wir die kraniofazialen Merkmale bei FOP genau verstehen, und sie deutet an, wie die BMP-Signalbahn bei FOP-Patienten eine Veranlagung für eine Beteiligung des Kiefers und anderer Merkmale, die bereits identifiziert sind, schafft. Wir bedanken uns bei allen, die sich freiwillig an dieser Studie beteiligt haben. Wir werden Sie über den Fortschritt der Analyse und die Erkenntnisse, die sich daraus ergeben, auf dem Laufenden halten.

13. Schlagzeilen über einen FOP-Vortrag

Forscher von der University of Pennsylvania School of Medicine präsentierten auf der **Annual Meeting of the Society for Developmental Biology**, die vom 26. – 30. Juli 2008, auf dem Campus der University of Pennsylvania („Penn“) stattfand, bahnbrechende Forschungsstudien. Zu den Höhepunkten der wissenschaftlichen Vorträge an der Penn gehörte ein Lehrvortrag mit Grundgedanken von Dr. Eileen Shore über: „**Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Wie wird aus einem Gewebe ein anderes?**“ Dr. Shore betrachtete die Molekulargenetik von FOP, und wie deren Signalbahn nicht nur für Patienten mit FOP, sondern auch für andere, die bekanntere Erkrankungen mit zu viel oder zu wenig Knochenbildung haben, ein therapeutisches Ziel darstellt. Fast 800 Entwicklungsbiologen aus der ganzen Welt kamen zu diesem Treffen, für das Nobelpreisträger Eric Wieschaus, jetziger Präsident der Gesellschaft, ein Programm mit 45 erlesenen Rednern zusammenstellte. Zusätzlich zum Vortrag über die Grundgedanken von Dr. Shore, gehörten zu den Rednern auch Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard, die 1995 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin (gemeinsam mit Dr. Eric Wieschaus und Dr. Edward B. Lewis) für die Entdeckungen über die genetische Kontrolle der ersten embryonalen Entwicklungsstadien erhielt.

14. Das internationale FOP Ko-Labor

Joshua Lederberg (1925 – 2008), Nobelpreisträger und Präsident der Rockefeller University, war einer der größten Biologen unserer Zeit. Er wurde 1958 für seine Arbeit zur Einführung der Molekulargenetik mit dem Nobelpreis ausgezeichnet. In seiner späteren Laufbahn entwickelte er das Konzept des „Ko-Labors“, eine virtuelle, geographische Grenzen überschreitende Zusammenarbeit.

Verfechter des Lederberg-Konzept eines Ko-Labors war Dr. William N. Kelley, früherer Dekan der University of Pennsylvania School of Medicine, und aufgrund einer fruchtbaren Besprechung mit Dr. Kelley Ende 1990 wurde das Konzept von der Familie Cali unterstützt. Es war das Lederberg-Konzept, der Einsatz von Dr. Kelley und die Unterstützung der Calis, die zur Gründung des Center for Research in FOP and Related Disorders at the University of Pennsylvania geführt haben. Das Zentrum und sein einzigartiges Developmental Grants Program, das durch die Ian Cali Stiftung finanziell unterstützt wird, hat den Horizont der FOP-Forschung weit über die physikalischen Grenzen eines einzigen geographischen Ortes auf ein echtes internationales Ko-Labor erweitert.

Kürzlich hatte Dr. Arthur Rubenstein, der jetzige Dekan der University of Pennsylvania School of Medicine, die Vision, die Ausweitung des Programms von der University of Pennsylvania auf andere Institutionen in den Vereinigten Staaten, und erst vor kurzem im Jahr 2008, auf Forscher in der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft zu genehmigen. Mit der Vision von Dr. Lederberg, der Inspiration von Dr. Kelley, der Vorausschau von Dr. Rubenstein und der unglaublichen Großzügigkeit der Familie Cali gedieh das Center for Research in FOP and Related Disorders und das damit verbundene Developmental Grants Program während des letzten Jahrzehnts zugunsten der weltweiten FOP-Gemeinschaft.

Zur Zeit unterstützt das Developmental Grants Program die Arbeit von acht Grundlagenforschern an sechs Institutionen, einschließlich der University of Pennsylvania, der Brown University, der Baylor University, der Vanderbilt University, der Northwestern University und des Max Planck Instituts für Molekulargenetik.

2008 unterstützte das Developmental Grants Program folgende Forscher:

- **Mary Mullins, Ph.D.**, von der University of Pennsylvania, die ein FOP-Zebrafischmodell geschaffen hat, um die BMP-Signalgebungsbahn, die an der anormalen Embryonenmusterung und der ektopischen Knochenbildung beteiligt ist, zu untersuchen.
- **Charles C. Hong, M.D., Ph.D.**, von der Vanderbilt University, der erfolgreich die chemische Genetik des Zebrafisches und die moderne synthetische Chemie anwandte, um in Frage kommende Medikamente für FOP, einschließlich der neuen Entdeckung der Moleküle aus der Klasse der Dorsomorphine, von der 2008 berichtet wurde, zu entdecken.

- **Robert Mauck, Ph.D.**, von der University of Pennsylvania, der die Hochdurchsatzanalyse zur Sichtung der großen, durch die FDA- und NIH-zugelassene kleine Molekülbücherei für Faktoren, die die Bildung des Knorpelgerüsts, auf dem das „zweite FOP-Skelett“ aufgebaut ist, entwickelt hat.
- **Jason Burdick, Ph.D.**, von der University of Pennsylvania, der nicht-virale Gentherapieansätze zum Knochenwachstum untersucht, die auf der Entdeckung des FOP-Gens basieren.
- **Kristi Wharton, Ph.D.**, von der Brown University, die Saxophon untersucht, das Drosophilahomolog von ACVR1 (das FOP-Gen), um grundlegende Mechanismen der BMP-Signalgebungsbahn bezogen auf FOP aufzuklären.
- **Jay Groppe, Ph.D.**, von der Baylor University der die strukturelle Basis der ACVR1-Fehlregulierung bei FOP untersucht, indem er einen Röntgenkristallographen benutzt, um detaillierte Atommodelle des normalen und des veränderten ACVR1-Rezeptors zu schaffen, eine Arbeit die für eine erfolgreiche Medikamentenentwicklung grundlegend ist.
- **Lixin Kann, Ph.D.**, und **Jack Kessler, M.D., Ph.D.**, von der Northwestern University, die das FOPPY-Mausmodell (das sie entwickelten) benutzen, um die biologische Basis des Myoklonus (eine Art von Muskelepilepsie), der bei einigen Personen mit FOP auftritt, zu untersuchen.
- **Petra Seemann, Ph.D.**, vom Max-Planck Institut für Molekulargenetik in Deutschland, die die molekularen Mechanismen der Skelettfehlbildungen bei FOP untersucht und dazu das Hühnchenembryonenmodellsystem anwendet.

Jeder dieser auserwählten Forschungskollegen und Mitarbeiter hat einen wichtigen Beitrag für das Verstehen von FOP geleistet und hat das Konzept des FOP-„Ko-Labors“, angeregt von Joshua Lederberg, durchgesetzt von den Dekanen William Kelley und Arthur Rubenstein und inspirativ vorgebracht durch die Familie Cali, enorm bereichert.

15. Knochen an ungewollten Stellen: Ein Treffen am Royal College of Surgeons

„**Knochen an ungewollten Stellen**“, eine internationale Konferenz über ektope Ossifikationen mit besonderem Augenmerk auf Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP), fand vom 13. – 15. November 2008 am Royal College of Surgeons in London, England, U.K., statt. Das Treffen, unterstützt vom Wellcome Trust und der Royal Microscopical Society, wurde von Professor James Triffitt von der Oxford University organisiert, und bot geladene Redner aus ganz Europa einschließlich Großbritannien, Frankreich, Italien und Deutschland.

Die Professoren Kaplan und Shore, speziell geladene Gäste aus den Vereinigten Staaten, hielten einen Vortrag über FOP und deren Varianten, die FOP-Stammzellen und die in vivo-Modelle von FOP. Weitere nennenswerte Vorträge waren die von Professor Roger Smith mit einem Überblick über ektope Ossifikationen, Professor James Triffitt über osteogene Stammzellen, Professor Allan Boyd über die dreidimensionale Mikroskopie heterotoper Ossifikationen, Professor Graham Russell über den zellulären Mechanismus der Knochenbildung und des Metabolismus, Professor Nick Athanasou über die Pathologie der Bindegewebsossifikation, Professor Ostlere über abbildende ektope Ossifikationen, Professor Catherine Shanahan über vaskuläre Osteogenese, Professor Peter Hammond über Gesichtsmorphometrie bei FOP, Professor Martine Le Merrer über klinische Experimente mit FOP in Frankreich, Professor Roberto Ravazzolo über Studien über das ACVR1/ALK2-Gen bei FOP-Patienten in Italien, Ms. Kristin Petrie (eine Studentin der Oxford University, die ihren Abschluss macht) über die genetische Analyse bei FOP-Patienten aus Großbritannien, Professor Petra Knaus über die BMP-Signalgebungsbahnen bei heterotoper Knochenbildung und Geweberegenerierung, und Professor Petra Seemann über die Entwicklung der Gliedmaßen und Veränderungen der BMP-Bahn.

Das Treffen fand am Royal College of Surgeons im Rahmen der Veranstaltungen zu Ehren der Leben von Mr. Jeffs, Joyce Miller und Sarah Cameron, FOP-Patienten, deren Skelette am Royal College ausgestellt waren, statt. Das Skelett von Mr. Jeffs ist Teil der Hunterian Kollektion aus dem 17. Jahrhundert, und ist eines der ältesten bekannten FOP-Skelette der Welt. Sarah Cameron und Joyce Miller, die beide der FOP-Gemeinschaft bekannt sind, überließen ihre Körper nach dem Tod der Medizin. Sarah und Joyce wurden besonders durch Harry Eastlack inspiriert, der seit seinem Tod vor über 35 Jahren, eine so wichtige Rolle bei der Aufklärung der Studenten, Wissenschaftler und Ärzte spielte, und dessen Skelett im Mütter Museum des Philadelphia College of Physicians ausgestellt ist. Die Enthüllung der sorgfältigen Präparation des Skeletts am Royal College of Surgeons war ein Bildungshöhepunkt des Treffens und zeigte vielen anwesenden Ärzten und Wissenschaftlern wichtige physische Merkmale von FOP.

Ein weiterer Höhepunkt dieses Treffens am Royal College of Surgeons war die Ausstellung mit dem Titel „Delineating Disease“ (Anm.d. Übersetzers: Begrenzende Krankheit), die Zeichnungen von **Lucy**

Lyons, einer an der City of Guilds of London Art School promovierenden Studentin. Lucy benutzte das Medium der Zeichnung, um die Auswirkungen von FOP auf das Leben dieser Menschen zu erforschen. Basierend auf einem dreijährigen Projekt, verfolgten Lucys Zeichnungen sowohl die Auswirkung dieser Krankheit im Körper als auch die Prozesse, durch die diese pathologischen Veränderungen die Leben derer, die sie haben, beeinflusst. Das gesamte Treffen am Royal College war eine wichtige wissenschaftliche Versammlung und eine Bildungserfahrung für alle, die da waren.

16. FOP nimmt an der Rare Bone Disease Conference an den NIH teil

Vergangenen Herbst war die FOP-Gemeinschaft eingeladen, an einer innovativen wissenschaftlichen und medizinischen Konferenz an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, Maryland, teilzunehmen. Das Treffen wurde vor einigen Jahren von **Hillary Weldon**, einer Beauftragten der **U.S. Bone & Joint Decade** und einer großzügigen Förderin der FOP-Forschung, und von Charlene Waldman, der Geschäftsführerin der Paget Foundation konzipiert. Das Treffen mit dem Titel „**The First Scientific Conference on Advances in Rare Bone Diseases**“, wurde konzipiert, um das Wissen über seltenen Knochenkrankheiten zu erweitern, den Austausch von Ideen zwischen den großen Organisationen der Länder, die seltene Knochenkrankheiten vertreten, zu fördern und die Forschung bei allen seltenen Knochenkrankheiten zu unterstützen.

Die Höhepunkte der zweitägigen Konferenz an den NIH bildeten Vorlesungen vor dem gesamten Plenum von einigen der landesweit führenden Knochenbiologen über eine Vielzahl wissenschaftlicher Themen von allgemeinem Interesse, gerichtet an die Rare Bone Disease-Gemeinschaft, ebenso auch „hochmoderne“ Vorträge von Ärzten und Wissenschaftlern, die bei jeder der Erkrankungen, die auf dem Treffen behandelt wurde, innovative Forschung betreiben.

Dr. Kaplan liefert einen groben Überblick über den Fortschritt in der FOP-Forschung seit der Genentdeckung 2006, und Dr. Shore erörterte den Fortschritt in der Entwicklung des FOP-Mausmodells. Beide sprachen vor einem brechend vollen Saal von führenden Knochenbiologen. Repräsentanten von anderen seltenen Knochenerkrankungen lieferten ähnliche Berichte über Neuigkeiten und Fortschritte.

Das Umfeld des Treffens ermutigte zu einem starken und dynamischen Austausch zwischen Organisationen für seltene Erkrankungen auf administrativer, wissenschaftlicher, medizinischer und Patientenebene. Abendliche Brainstorming-Sitzungen, betitelt als „Schaubilder am Kamin“, wurden von jeder Gruppe durchgeführt, um zukünftige Forschungsrichtungen für die vertretenen Krankheiten herauszuarbeiten. Das Treffen wurde von Mitgliedern der Organisationen für seltene Erkrankungen besucht und wurde von Ärzten, Wissenschaftlern und Patienten gleichermaßen sehr begrüßt. Glückwunsch an Hillary, Charlene und alle Organisatoren dieser außergewöhnlichen und innovativen Veranstaltung.

17. Die Verbindung der Kulturen zu beiden Seiten der Taiwanesischen Meerenge

Sehr geehrter Herr Dr. Kaplan, in den vergangenen acht Jahren hat sich die Taiwan Foundation of Rare Disorders (TFRD) bemüht, das Leben der Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Wir unterstützen Patienten mit seltenen Erkrankungen, damit sie eine entsprechende medizinische Behandlung und Rehabilitation erhalten, kümmern uns um seltene Medikamente und erfüllen die Bedürfnisse von Patienten mit seltenen Erkrankungen bezüglich Ausbildung, Arbeit und Langzeitpflege. Weiterhin vertritt TFRD die Einführung wichtiger Gesetze und sichert die Rechte der Patienten, ermutigt die Erforschung und erweckt das öffentliche Interesse für seltene Erkrankungen.

Jedes Jahr laden wir Forscher oder Gruppen aus der ganzen Welt ein, deren besonderes Interesse seltenen Erkrankungen gilt, Arbeitsgruppen oder Aktionen durchzuführen.

Wir hegen große Bewunderung für Ihre Arbeit und für die Hingabe Ihrer Gruppe. Ihre medizinische Forschung entzündet eine Fackel für die FOP-Patienten, damit sie ihr Leben in Gang halten. Wir würden Sie gerne im Mai 2008 zu einem öffentlichen Vortrag über FOP an das National Cheng Kung University Medical Center einladen. Ihre Teilnahme wäre von unglaublicher Wichtigkeit für unsere medizinische Gemeinschaft für FOP.

Wir hoffen sehr, dass Sie unsere Einladung annehmen, einige Tage hier in Taipei und Tainan mit Ärzten, Krankenschwestern, Medizinstudenten und dem Publikum, das sich mit dieser Krankheit beschäftigt, zu verbringen.

Vielen Dank und freundliche Grüße

Y-T Chen, M.D., Ph.D., Chairman Board of Directors, Taiwan Foundation for Rare Disorders

Der folgende Bericht von der Taiwan Foundation for Rare Disorders (TFRD) wurde daraufhin auf deren Internetseite veröffentlicht:

Eine grenzüberschreitende Freundschaft, die auf FOP beruht: Das erste nennenswerte FOP-Forum in Taiwan

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) ist eine sehr seltene Erbkrankheit mit einer Verbreitung von 1:2 Mio.. In Taiwan gibt es gegenwärtig unter 23 Mio. Menschen nur fünf bekannte FOP-Patienten. Dies zeigt, wie selten diese Krankheit ist!

Um die medizinischen Diskussionen in Gang zu bringen und Gelegenheiten für die Familien der Patienten anzubieten, ihre Erfahrungen auszutauschen, luden wir Dr. Frederick S. Kaplan von der University of Pennsylvania School of Medicine, Dr. Carol Zapata-Whelan, die Autorin des faszinierenden Buches ***Finding Magic Mountain: Life With Five Glorious Kids and a Rogue Gene called FOP***, und deren Sohn Vincent Whelan, der an FOP leidet, ein, Taiwan zu besuchen.

Am 19. Mai veranstalteten wir gemeinsam mit dem Genetics Center of the National Cheng Kung University Hospital ein Forum über FOP in Tainan. Der Direktor des Genetics Center, Dr. Jean Lin, war Gastgeber des Forums und stellte der Zuhörerschaft die Gäste vor. Während des Hauptvortrages, berichtete Dr. Kaplan über die neueste Forschung bei FOP und beschrieb die Punktveränderung, die bei allen Patienten mit klassischer FOP weltweit gefunden wurde. Er hob die Wichtigkeit hervor, exaktes Wissen über FOP, exakte und genaue Diagnosen, Verletzungsvorsorge und die Entwicklung neuer, hochspezifischer Medikamente bekannt zu machen, um die Krankheit zu bekämpfen.

Nach Dr. Kaplans Vortrag, erzählte die enthusiastische, warmherzige Dr. Carol Zapata-Whelan einige Geschichten aus dem Leben von FOP-Familien. Diese Geschichten kommen aus verschiedenen Ländern und alle sind sehr anrührend und inspirierend. Das Publikum war von deren Tapferkeit und Ausdauer sehr berührt, besonders von der Geschichte ihres Sohnes Vincent, der, trotz der Härte verursacht durch FOP, niemals aufgibt. Mit der Unterstützung und der Liebe seiner Familie traf Vincent die Entscheidung, Arzt zu werden, um in Zukunft anderen FOP-Patienten zu dienen. Vincent erhielt kürzlich die Aufnahmebestätigung der University of California Medical School in Irvine und wird sich seinen Traum, Arzt zu werden, erfüllen. Er sprach brillant über seine Leidenschaft für sein bevorstehendes Medizinstudium.

Auch drei spezielle Gäste kamen zum Forum; die Hauptdarsteller und die –darstellerin des FOP-Films, ***Wudang Shao Nian***, kamen zu uns, um uns Mut zuzusprechen. ***Wudang Shao Nian*** ist die Geschichte über einen kleinen Jungen, der davon träumte am Wudang Mountain, dem bekanntesten Ort auf der Welt, um Kung Fu zu lernen, Kung Fu (Kampfsportart) zu lernen. Als er mit seiner Mutter zum Wudang Mountain reiste, fand er es unmöglich, Kung Fu zu lernen, weil er FOP hatte. Trotzdem hielt er durch und konnte einen Triumph über seine physikalischen Grenzen feiern. Der Film, der 2009 in Taiwan und auf dem Festland Chinas erstmals gezeigt wird, beruht auf Carol Zapata-Whelans Buch ***Finding Magic Mountain***. Dr. Kaplan sagte, dass dieser Film in China große Aufmerksamkeit auf FOP ziehen wird, und dass er einer Menge FOP-Patienten auf beiden Seiten der Taiwanesischen Meerenge helfen wird.

Nach dem Forum war eine weitere bemerkenswerte Veranstaltung das Treffen der fünf FOP-Familien aus Taiwan. In der Vergangenheit kämpften die FOP-Familien alleine gegen die Krankheit. Dieses erste Treffen war für sie eine ausgezeichnete Gelegenheit, gegenseitig Erfahrungen mit FOP und Erfahrungen mit Krankenschwestern, die ihnen helfen, auszutauschen. Dr. Kaplan und Dr. Lin untersuchten die Patienten gemeinsam.

Am zweiten Tag hielten Dr. Kaplan, Dr. Whelan und Vincent Whelan Vorträge über FOP, diesmal in Taipei. Alle drei besuchten die FOP-Lehrsprechstunde am Veteran General Hospital in Taipei. Nach diesen Vorträgen lud TFRD den verantwortlichen Herausgeber von Living Psychology Publishers dazu ein, ein Interview mit Dr. Kaplan, Dr. Whelan und Vincent sowie mit drei anderen Familien, deren Kinder eine seltene Krankheit haben, zu führen. Wir hofften, mit diesem Interview der Öffentlichkeit in Taiwan die mutigen Lebensgeschichten dieser unglaublichen Familien zu vermitteln – wie sie der schweren Krankheit in ihrem Leben positiv und optimistisch begegnen. Wir ermutigten die Patienten mit seltenen Erkrankungen, ins Licht zu treten und über ihre Schwierigkeiten zu reden, damit sie entsprechende Unterstützung erhalten, und sich nicht in einer düsteren Ecke mit ihren Sorgen zu verstecken.

Es war eine große Ehre, Dr. Kaplan, Dr. Carol Zapata-Whelan und ihren mutigen Sohn Vincent, und alle aus den mutigen FOP-Familien in Taiwan, die ihr Bestes gaben, die FOP-Patienten auf der ganzen Welt zusammen zu bringen und Unterstützung zu geben, hier zu haben.

18. New Jersey High School Students besuchen das FOP-Labor

Die Newark Academy ist seit fünf Jahren ein überzeugter Unterstützer des FOP-Labors, und sie sammelte schätzungsweise 80.000 \$ für die FOP-Sache. Im Januar 2008 besuchte eine große Abordnung der Schüler der Newark Academy das FOP-Labor an der University of Pennsylvania. Eine der Lehrerinnen der Newark Academy, Deborah A. Tabias, schrieb über den Besuch folgendes an Amanda Cali, ehemalige Vorstandsvorsitzende und jetziges Vorstandsmitglied der IFOPA: Ich möchte mich für einen wunderbaren Tag bedanken! Sie wissen, dass ich Biotechnologie liebe! Zweifellos mag ich die Naturwissenschaften sehr. Es gab jedoch ein menschliches Element, das sich aus allen Ecken des Raumes ausbreitete, das für mich die Hauptrolle spielte. Ich wurde von der

Hingabe, der Zielstrebigkeit und der Kameradschaft der Laborbelegschaft inspiriert. Die Verständigung mit unseren jungen Leuten war einzigartig und herzlich und unsere Kinder gingen darauf ein. Danke, dass sie mich einen Teil davon sein ließen.

Der Besuch des FOP-Labors durch die Newark Academy war ein großer Erfolg. Die Schüler wurden, nachdem sie am Nachmittag wieder in die Schule zurückkehrten, von einem ihrer Lehrer gebeten, ihre Gedanken über den Besuch im FOP-Labor aufzuschreiben. Die Beiträge waren außergewöhnlich und einige Auszüge davon sind unten abgedruckt:

Zuerst einmal dachte ich, dass es sehr beeindruckend war, wie viele Schüler heute da waren und bemerkenswert auch die Bandbreite der Schüler. Nicht nur höhere, sondern alle Klassenstufen kamen und alle interessierten sich für das Thema und was dafür getan wird. Ich war von den FOP-Mäusen am meisten beeindruckt – ein brillantes, verzwicktes und technisches Konzept. Die Fachausdrücke und die Verwickeltheit von FOP und die Arbeit, die in der Forschung geleistet wird, geschieht absolut leise – das öffnet die Augen. – *Matt Ainsley, 12. Klasse*

Ich fand die Forschung über das Gewebewachstum besonders faszinierend. Für mich war es faszinierend zu hören, wie Gewebe analysiert wird, besonders wie es Knochen bilden kann. Ich dachte, es ist großartig, wie Menschen auf der ganzen Welt in Kontakt stehen und gemeinsam daran arbeiten, eine Heilung zu finden. Ich glaube, diese Teamarbeit ist ein Zeichen dafür, dass noch großartige Dinge geschehen werden. – *David Ulrich, 12. Klasse*

Ich dachte, dass es richtig klasse ist, dass sie uns in dem Raum mit der Dame führten, wo das FOP-Gen gefunden wurde. Hier zeigt sich gerade, dass wichtige Dinge von jedermann überall gefunden werden können. Sie war eine berühmte Forscherin in einem ausgefallenen Labor, einfach eine sehr fleißige Dame in einem normalen Laborraum. – *Ryan Diehl, 12. Klasse*

Ich liebe das FOP-Team an der U Penn. Ich habe das Gefühl, dass das gesamte Geld, das dafür gesammelt wurde einem sehr guten Zweck zu Gute kommt, jetzt da ich das Labor besuchte. Von den Forschern erfuhr ich sehr viel. Jetzt kann ich nach Hause gehen und mehr Leute über FOP aufklären, und ich kann ihnen ein besseres Verständnis darüber vermitteln, was es ist. – *Kyle Ostroff, 11. Klasse*

Das war ein äußerst lohnender Ausflug. Dabei wurde meine Aufmerksamkeit nicht nur auf den Fortschritt, den das FOP-Labor machte und macht, gelenkt, sondern der Ausflug hat mir auch den Weg in die Zukunft gezeigt. Der Ausflug motivierte mich, das Labor weiterhin zu unterstützen und bei denen, die ich kenne, mehr Aufklärung zu betreiben. Ich fühle mich als etwas Besonderes, dass ich diese Gelegenheit hatte. – *Ashley Ulrich, 9. Klasse*

Es war faszinierend, etwas über die Vorgehensweise zu erfahren, herauszufinden, welches Gen FOP verursacht. Ich werde mich wirklich bezüglich der neuesten Forschung über FOP auf dem Laufenden halten. – *Liza Seiden, 9. Klasse*

Ich verstehe jetzt, wie wichtig es ist, die emsigen Wissenschaftler weiterhin zu unterstützen, und wie die Forschung, die sie betreiben, den Menschen auf der Welt mit allen Erkrankungen nützen kann. Danke. – *Elizabeth Celebre, 9. Klasse*

Das ganze Labor unterscheidet sich von den normalen Forschungslabors. Ich war beeindruckt von ihrer Beschreibung über die Entdeckung von etwas neuem, und anstatt die Versuche immer und immer wieder zu wiederholen, bauten sie darauf auf und gingen weiter. – *Gen Geiger, 12. Klasse*

Ich freute mich sehr, als ich von der Produktion der FOP-Mäuse hörte und von der Hingabe, die diese Ärzte in dieser Angelegenheit zeigen. Ich gewann einen Einblick, wie die Welt von dieser Krankheit betroffen ist – und bei wie wenigen Menschen diese Krankheit diagnostiziert wurde. Das Labor ist sehr interessant; ich habe jetzt erkannt, welche Behutsamkeit und Vorsicht vorhanden ist, wenn man in diesen Bereichen arbeitet. – *Rebecca Ellis, 9. Klasse*

Ich fand einen der Ärzte besonders beeindruckend in seiner ausgiebigen Hingabe, bei FOP auf den Gipfel und darüber hinaus zu klettern, und seine Redegewandtheit beim Beschreiben des Ablaufs, den er und sein Team durchliefen, als sie das FOP-Gen entdeckten. Er beschreibt seine Arbeit mit einer Reihe von Anekdoten und Analogien, die wirklich halfen, die Bedeutung der Isolierung des FOP-Gens zu vermitteln. Ich fand es auch sehr interessant, dass die Idee, die ihn zuerst zum FOP-Gen führte, die Knochendeformation beim Hühnchen war! – *Emily Erickson, 10. Klasse*

Während unseres Tagesausflugs wurde ich immer mehr darüber informiert, wie teuer diese Krankheit ist. Es schien mir auch, dass ich nicht herumsitzen und mich fragen sollte, was ich dazu beitragen sollte. Ich bin zu dem Schluss gekommen, dass jeder einen Beitrag dazu leisten kann, den Menschen mit FOP dabei zu helfen, eine Heilung zu finden, sodass sie sich wieder frei bewegen können. Es traf mich, dass man zu viel als gegeben hinnimmt, während man intensiv Sportarten betreibt wie Leichtathletik und Querfeldeinläufe. Viele von uns nehmen das als gegeben hin und ich glaube hiermit, dass es wesentlich ist, dass wir daran arbeiten und für unsere Mitbrüder und -schwestern Gelegenheiten schaffen sollten, die es ihnen ermöglichen, sich zu bewegen. – *Dudley Charles, 10. Klasse*

19. Höchste Anerkennung in den Genetikklassen

Ende August 2008 hielt Ian Cali auf seinem Weg zur University of Delaware an der University of Pennsylvania, um an einem innovativen Aufklärungsprogramm teilzunehmen. Ian teilte den Medizinstudenten im ersten Jahr an der Penn als Teil ihres Kurse in Humangenetik seine Lebenserfahrungen mit FOP mit.

Nach einem kurzen Vortrag von Dr. Shore und Dr. Kaplan erzählte Ian den Studenten, wie es ist, mit FOP zu leben und wie FOP nicht nur sein Leben, sondern auch das seiner ganzen Familie beeinflusst. Die Klasse mit 155 neuen Medizinstudenten war beeindruckt von Ians Vortrag und Erörterung, und dann saßen sie voller Erstaunen da, als er den Fragen aus dem großen Publikum begegnete. Am wichtigsten war, dass Ian über seine Perspektiven erzählte, wie körperliche Einschränkungen oft unerwartete Gelegenheiten für das persönliche Wachstum böten. Mit Ian waren sein Bruder Jason, seine Mutter Amanda, sein Onkel Bill Schmidt und sein Großvater Peter Laue da.

Der Genetikkurs ging über mehr als vier Wochen, mit vielen Unterrichtsstunden einschließlich Vorträgen, Fallbesprechungen und Übungen zur Problemlösung. Die Stunde mit Ian wurde jedoch als der Nr.1-Unterricht des gesamten Kurses bewertet. Die Studenten waren in ihrem Lob überschwänglich.

Einer schrieb: „Dies war phänomenal! Sie sollten uns Ian in ein paar Jahren wiederbringen, Sie müssen. Er ist unglaublich!“

Ein anderer schrieb: „Wow! Alles was ich sagen kann ist „Wow““ Das war eine unglaubliche Unterrichtsstunde. Ian war außergewöhnlich; das Forschungsteam war außergewöhnlich; die Familie war außergewöhnlich Danke, dass diese Stunde zu einem Teil meines Lebens wurde.“

20. Neugierige Geister: Die Studenten wurden von FOP herausgefordert

Wissensvermittlung über FOP war immer ein wichtiger Blickwinkel unserer Mission. Der fast unaufhörliche Strom an Anfragen bezüglich Informationen über FOP von Studenten aus der ganzen Welt, von Schülern aus der Grundschule bis hin zu Volontären nach der Promotion hält an. Es ist immer erfreulich, von Studenten zu hören, die uns erzählen, dass sie FOP als Thema für ihr Forschungsprojekt oder ihre Seminararbeit gewählt haben. Die 13-jährige Lilly Davenport war so zugetan, und ihre Mutter Sarah Davenport schrieb:

Ich möchte Ihnen gerne meinen Dank für die Unterstützung aussprechen, die sie meiner Tochter Lilly leisteten, indem sie ihr Forschungsunterlagen für ihre Arbeit über FOP gaben und ihr so prompt auf ihre Fragen antworteten. Das Thema FOP hat sie beschäftigt, seit sie vor einigen Jahren über die Erkrankung in der **New York Times** gelesen hat. Als ihr Zellbiologielehrer die Aufgabe vergab, eine Hausarbeit über eine genetische Erkrankung nach Wahl der Schüler zu schreiben, wusste Lilly sofort, dass sie mehr Details über FOP in Erfahrung bringen wollte. Ihr hat es sehr gut gefallen, für diese Arbeit Forschung zu betreiben. Das Projekt hat ihr neue Ideen vermittelt, über die sie nachdenken konnte, und ihre Bereitwilligkeit, ihr ihr Fachwissen mitzuteilen, hat viel damit zu tun.

Jarrod Phelps, ein Student der Abschlussklasse an der Des Moines University in Iowa schrieb: Ich bin Student an der Des Moines University und werde mein Master-Projekt über FOP präsentieren. Ich bin ein Freund der Familie McWilliams in Victor, Iowa, und ich warte auf den endgültigen, korrigierten Entwurf von der Fakultät und des Lehrkörpers, bevor ich es an sie schicke. Ich muss zugeben, dass ich sehr nervös bin, diese Arbeit an Sie zu schicken, aber gleichzeitig total aufgeregt. Danke an Sie und Ihre Belegschaft, für die neue Literatur und an die FOP-Organisation für das Einstellen des Artikels auf die Internetseite. Ich möchte gerne meinen Respekt, meine Dankbarkeit und meine Bewunderung für alle aus dem Forschungsteam, die soviel dafür getan haben, die Forschung und die Behandlung von FOP voranzubringen, ausdrücken.

Nochmals vielen Dank. Jarrod Phelps

Und schließlich kam der Student Philipp Mews, der kurz vor der Doktorarbeit steht, vom Max Planck Institut für Molekulargenetik in Berlin im FOP-Labor an, um ein Jahr lang Studien vor der Doktorarbeit und FOP-Forschung zu betreiben.

21. Ein Schritt zur Heilung

Bob Carons Herz und Seele hängen an FOP, während er Biopsieproben unter dem Mikroskop betrachtet oder durch das Makroskop einer FOP-Spendenaktion schaut. Jeder, der jemals das FOP-Labor besuchte, kennt Bob Caron. Er ist der Wissenschaftler im hinteren Raum, der die FOP-Proben verarbeitet und auswertet und jeden Tag sorgfältig daran arbeitet, jedes technische Problem, das auftaucht, zu lösen.

Im November 2008 organisierten Bob und seine Frau Lynn eine wunderbare Spendenaktion für die FOP-Gemeinschaft, „Stride to Cure FOP“ (Anm. d. Übersetzers: Ein Schritt zur Heilung von FOP). Mit Freunden und Freiwilligen vom Havertown Health and Fitness Center organisierten Bob und Lynn diese schöne Veranstaltung, die viel Zeit, Mühe und Planung kostete, und führten sie auch durch. Alle,

die das Rennen für eine Heilung verfolgten, hatten eine tolle Zeit, und es war sehr inspirierend, dass sich drei FOP-Familien, das FOP-Labor und eine Vertreterin der IFOPA beteiligten und mitmachten. Wir danken Bob und Lynn für ihr extra Maß an Hingabe für diese wunderbare und erinnerungswürdige Veranstaltung, die wir nie vergessen werden.

22. Auf der Karte von National Geographic

Jeder Abonnent von *National Geographic* weiß, dass die Bilder großartig sind, aber die Karten sind legendär! 2008 fand sich die FOP-Gemeinschaft auf den Seiten von *National Geographic* und auch auf einer der Karten wieder.

In einem Buch von *National Geographic*, mit dem Titel *Medical Mysteries: Science Researches Conditions From Bizarre to Deadly* (Anm. d. Übersetzers: Medizinische Geheimnisse: Wissenschaft erforscht bizarre bis tödliche Erkrankungen) von Scott Auden, wurde FOP als eine der wichtigsten, medizinischen Rätsel erwähnt. Auf dem Umschlag des Buches stand:

In diesem Buch werden Sie über Krankheiten aus fünf Gebieten der Medizin und über die hingebungsvollen Menschen lesen, die durchgehalten haben, wenn so viele Geplagte die Hoffnung aufgegeben haben, dass Hilfe gefunden würde. Diese Männer und Frauen setzen die neueste Technologie ein, wenn sie daran arbeiten, denjenigen Hoffnung zu bringen, deren Leiden am Besten mit „medizinische Rätsel“ beschrieben werden können. Es ist die Aufgabe von *National Geographic*, die Welt zu erforschen und alles, was sich darauf befindet, und wissenschaftliche Erkenntnisse und Wissen an so viele Menschen wie möglich weiter zu geben.

Wo ist also die Karte?

Kalender sind Zeitkarten, und in der Einführung zeigt der Autor eine visuelle Zeitlinie bedeutender medizinischer Rätsel. Interessanterweise erfolgte der erste Eintrag 1692, dem Jahr, als FOP in der medizinischen Literatur das erste Mal vom französischen Arzt, Guy Patin erwähnt wurde. Danach folgte 1740 John Freke, der in einer wissenschaftlichen Abhandlung für die Royal Society of Medicine in London einen 14-jährigen Patienten mit FOP beschrieb.

Entdeckungen, die mit einer anderen seltenen Krankheit in Verbindung stehen, sind auf der Zeitlinie vermerkt und dazu gehört ein Eintrag von 1953, als Biologen das Rätsel der Struktur der DNS, dem Baustein des Lebens lösten, eine Entdeckung die für die Studie aller seltenen Erkrankungen (und natürlich auch der bekannten)! wichtig waren. Andere Zeitnahe Einträge schließen die Entdeckung von BSE und den Nobelpreis für die Arbeit mit Patienten, die erblich bedingte Missbildungen des Gehirns haben, ein.

Der letzte Eintrag war jedoch für 2006 reserviert, als Dr. Kaplan, Dr. Shore und die Kollegen das Gen, das FOP verursacht, identifizierten. Auf der Mappe geht der Zeitpfeil nach rechts weiter und eines Tages, hoffentlich bald, wird es einen weiteren Eintrag geben, in dem die Heilung vermerkt wird. Das Kapitel über FOP trägt den Titel „Heredity: Dangerous Transformation“ (Anm. d. Übersetzers: Vererbung: die gefährliche Transformation) und beginnt mit der Beschreibung von Harry Eastlack, als er ein junger Mann war. Auf der Frontseite erscheint ein lebensgroßes Bild des missgebildeten großen Zehen, dem Vorboten von FOP.

Die Untertitel des Kapitels als selbsterklärend: „Bizarre Symptome“, „Hunderte von Jahren ein Rätsel“, „Eastlacks Vermächtnis“, „Beitrag zur Heilung“, „Komplikationen“, „IFOPA“, „Schließlich die Entdeckung“.

Die klassischen *National Geographic* Bilder reichen von Harry Eastlack als kleinem Jungen, über Harrys Skelett im Mutter Museum des College of Physicians in Philadelphia, missgebildete großen Zehen bei einem FOP-Kind, Dr. Kaplan im Gespräch mit Stephanie Snow auf der Laborbank, wo das FOP-Gen 2006 entdeckt wurde, einen Hai, als Höhepunkt von Dr. Zasloffs Entdeckung, wie wichtig die Blutgefäße beim Wachstum FOP-ähnlicher Läsionen (und der möglichen Rolle anti-angiogener Verbindung bei der Bekämpfung solcher krankhaften Veränderungen) sind, und schließlich bis hin zu Dr. Eileen Shore und der Forschungsspezialistin Meiqi Xu im FOP-Forschungslabor an der University of Pennsylvania.

Das Kapitel schließt:

2006, nach vielen Jahren Arbeit an der University of Pennsylvania School of Medicine, kündigten Kaplan und Shore an, dass sie den Schlüssel gefunden hätten, oder wie sie ihn nannten, den Skelettschlüssel für das FOP-Geheimnis. Sie hatten es fertig gebracht, genau das Gen, das FOP verursacht, zu identifizieren. Veränderungen in diesem Protein verursachen bei FOP-Kranken Knochen, der unkontrolliert wächst. Unglücklicherweise gibt es bis jetzt noch immer keinen bekannten Weg, FOP zu verhindern. Ein Verstehen der Genetik hinter dem Knochenwachstum, normal oder anormal, beinhaltet die Antwort. Und es ist überhaupt nicht unmöglich, dass in Zukunft Erkenntnisse, die aus der FOP-Studie herrühren, zur Kontrolle des Knochenwachstums führen könnten.

23. FOP im Druck – 2008

Seit der Veröffentlichung des 17. Jahresberichtes, gab es 16 weitere Veröffentlichungen über FOP, neun davon erschienen in bekannten Fachzeitschriften. Es gab auch einige größere Referate über die Signalgebung des knochenmorphogenetischen Proteins, in denen die Entdeckung des FOP-Gens extra herausgehoben wurde.

Am 1. Januar 2009 beschrieb der klassische Artikel in *Nature Genetics* (23. April 2006) die Entdeckung des FOP-Gens und er wurde in 64 größeren wissenschaftlichen Veröffentlichungen weltweit erwähnt und in viele Sprachen übersetzt.

24. FOP: Wohin kann man sich wenden, um Hilfe zu erhalten?

2008 überarbeiteten wir erstmals die *FOP Treatment Guidelines*, die ersten seit der Entdeckung des FOP-Gens. Die *FOP Treatment Guidelines*, offiziell bekannt als *The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations*, ist das Ergebnis einer intensiven Zusammenarbeit des International Clinical Consortium on FOP.

Die Strukturierung des Dokuments, einschließlich der modularen Anordnung medizinischer Referenzen, Verzeichnisse und Darstellungen, die praktische Informationen enthalten, sowie Kontaktlisten, beteiligter Ärzte, kann jetzt ständig auf den neuesten Stand gebracht werden. Wir planen, die *FOP Treatment Guidelines* mindestens zweimal im Jahr zu überarbeiten; öfter, wenn es notwendig ist.

Das Dokument kann von der IFOPA-Internetseite (www.ifopa.org) heruntergeladen werden und befindet sich unter der Rubrik „Research“. Das Dokument kann auch bei Dr. Kaplan oder seiner Assistentin Kamlesh Rai per e-Mail unter Kamlesh.Rai@ups.upenn.edu angefordert werden.

Die beteiligten Ärzte sind sehr gespannt auf die *FOP Treatment Guidelines*, die auf den neuesten Stand gebracht wurden, und hoffen, dass sie Familien, Ärzten und medizinischen Spezialisten viele nützliche und praktische Informationen und Leitfäden bei der Pflege von Patienten, die FOP haben, liefern werden.

25. Vom Atlantik zur Adria, vom Bosnischen Golf zur Meerenge von Taiwan – Schulung über FOP von Patienten, Familien, Ärzten und Forschern

Wir sind stolz, dass wir im Laufe des Jahres 2008, große Vorträge über FOP hielten an

- American Academy of Orthopaedic Surgeons; Washington DC
- American Society for Bone and Mineral Research; Montreal, Kanada
- Annual Meeting of the Society for Developmental Biology; Philadelphia, Pennsylvania
- Charité Lehrkrankenhaus und medizinische Hochschule; Berlin, Deutschland
- Children's Medical Center of Dayton; Dayton, Ohio
- Gordon Research Conference on Musculoskeletal Biology; Andover, New Hampshire
- International Conference on Bone Morphogenetic Proteins; Lake Tahoe, Kalifornien
- Jefferson Medical College; Philadelphia, Pennsylvania
- National Cheng Kung University Medical Center; Tainan, China
- National Institutes of Health; Bethesda, Maryland
- Ospedale Santa Maria del Carmine, Department of Pediatrics; Rovereto, Italien
- Regeneron Pharmaceuticals; Tarrytown, New York
- Royal College of Surgeons of England; London, Großbritannien
- Taiwan Foundation for Rare Disorders; Taipei, China
- University of California- Los Angeles; Los Angeles, Kalifornien
- University of Connecticut Health Center; Farmington, Connecticut
-

Wir hatten die Ehre, im Laufe des Jahres 2008 Höhepunkte der FOP-Forschung auf regionalen, nationalen und internationalen FO-Familientreffen und Versammlungen zu präsentieren in

- Aberdeen, Schottland
- Atlanta, Georgia
- Bethesda, Maryland
- Dayton, Ohio
- Lulea, Schweden
- Philadelphia, Pennsylvania
- Plainfield, New Jersey
- Rovereto, Italien
- Santa Maria, Kalifornien
- Sausalito, Kalifornien
- Tainan, China

- Taipei, China
- Valbert, Deutschland

26. Neue Unterstützung von der Rita Allen Foundation

Die Rita Allen Foundation hat uns rechtzeitig eine zweijährige Subvention für die FOP-Forschung an der University of Pennsylvania zugesagt. Die wissenschaftliche Arbeit wird sich auf die zellulären Mechanismen konzentrieren, durch die die FOP-Veränderung FOP verursacht, und wird dieses Wissen dazu benutzen, Behandlungsstrategien zu entwickeln, die ansonsten zu dieser Zeit nicht möglich wären. Zwei der Direktoren der Rita Allen Foundation, die das FOP-Labor besuchten, bemerkten, dass sie „FOP als eine katastrophale Erkrankung bei Kindern viel mehr zu schätzen lernten“. Sie bemerkten „die unglaubliche Hingabe des FOP-Forschungsteams“ und hofften, dass „einige weitere Berggipfel in den nächsten zwei Jahren folgen.“ Wir sind der Rita Allen Foundation für ihre großzügige Unterstützung sehr dankbar.

27. Allison Weiss-Brady erhält den von der University of Pennsylvania ausgelobten Preis für ausgewählte junge Absolventen für Ihre Arbeit über FOP

Ende Oktober 2008 erhielt Allison Weiss-Brady im Rahmen einer Festveranstaltung an der Annenberg School of Communications den höchsten Preis, der einem Absolventen von der University of Pennsylvania verliehen wird.

Das Zitat, das bei der Preisverleihung vorgetragen wurde, lautet wie folgt: „Allison, Ihr Motto lautet, wenn man das Leben eines Menschen verbessern kann, tue es. Indem Sie Ihrer eigenen Maxime gefolgt sind, haben Sie das Leben auf unzählige Arten verbessert, durch Ihre Dienstleistungen und Ihre Menschlichkeit an der Penn und in der weiteren Umgebung.“

Weiterhin wurde zitiert: „Nachdem Sie von den Geschichten der Kinder mit einer seltenen und zerstörerischen Knochenkrankheit namens Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) inspiriert wurden, trafen Sie sich mit Ihrer Mutter Diane Weiss, entschlossen, für die Forschung an der Penn Geld zu sammeln und Aufklärung zu betreiben, was dazu beitrug, die Forscher 2006 zu einem großen genetischen Durchbruch zu führen: die Identifizierung des Gens, das die Krankheit verursacht.“

Zusätzlich zur Einrichtung des Isaac & Rose Nassau Lehrstuhls für orthopädische Molekularmedizin, haben Diane Weiss und ihre Tochter Allison Gelder für das Allison-Weiss-Stipendium und das Borne-Lotke-Zasloff-Stipendium im FOP-Forschungslabor an der University of Pennsylvania School of Medicine gesammelt.

Glückwunsch an Allison zu ihrem besonderen Preis für ihre herausragenden Leistungen für die FOP-Gemeinschaft.

28. Weltweite Urlaubsgrüße drücken auch weiterhin den Hoffnungsgedanken aus

Der Hoffnungsgedanke wird am meisten während der Urlaubszeit deutlich, aber er ist das ganze Jahr über wichtig. Jedes Jahr erhalten wir zahlreiche Karten, Briefe und e-Mails aus der ganzen Welt. Wir freuen uns wirklich sehr, von euch zu hören. Durch diese Kommunikation erhalten wir auf sehr persönliche Weise Zugang zu denen, die der einzige Grund für das sind, was wir tun. Ungeachtet der Muttersprache oder des Ursprungslandes ist die Hauptbotschaft weltweit die gleiche, der Hoffnungsgedanke.

Auch 2008 erfassten wir wieder diesen Gedanken von der FOP-Gemeinschaft aus der ganzen Welt. Nicht jeder Tag ist ein sonniger Tag, aber es besteht immer Hoffnung auf ein besseres Morgen und diese Hoffnung ist nirgendwo spürbarer als im FOP-Labor in Philadelphia und in den dazugehörigen Labors auf der ganzen Welt.

Obwohl die meisten diesen Bericht erst im Frühjahr oder Sommer 2009 lesen werden, wird er mitten im Winter geschrieben – in den ersten Januartagen 2009. Es gibt keine Zeit wie Urlaub, in der der weltumfassende Charakter der FOP-Gemeinschaft deutlicher wird. Das Internet und die e-Mails haben unsere Welt wie nichts anderes verbunden. Was noch deutlicher ist - sofort, und mit Lichtgeschwindigkeit – ist, dass die Wünsche weltweit die gleichen sind – nach einer Behandlung und Heilung für FOP. Sie stehen auf jedermanns Liste ganz oben –

- Von Viktor, Iowa nach Okinawa, Japan
- Von Rio de Janeiro, Brasilien nach Oyster Bay, New York
- Von Somers Point, New Jersey nach Winter Springs, Florida
- Von Meridian, Mississippi nach Nelson, Neuseeland
- von Baton Rouge, Louisiana nach Bari, Italien
- von Mahopac, New York nach Maldonado, Uruguay
- von Cedar Rapids, Iowa nach Concepción, Chile
- von Istanbul, Türkei nach Wylie, Texas
- von Trient, Italien nach Rome, Georgia

- von Limerick, Irland nach O'Fallon, Illinois
- von Pozega, Kroatien nach Paoli, Pennsylvania
- von Ashdod, Israel nach Lebanon, New Jersey
- von Seabrook, Texas nach Shiraz, Iran
- von Moosburg, Bayern nach Seal Cove, Maine
- von Goodsoil, Saskatchewan nach Rock Hill, South Carolina
- von Cheshire, England nach Chihuahua, Mexiko

Wir möchten, dass ihr alle wisst, dass eure Wünsche und Hoffnungen durch jede Jahreszeit nachhallen und uns in allem was wir tun inspirieren.

29. 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 Knochensternen aufgrund von Osteoarthritis 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, Tumore 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, die an FOP arbeiten, über eine gezielte Auswahl und die finanzielle Unterstützung derer, die am besten und derer, die am schnellsten helfen können, ausgebaut – wo immer sie sind. 2008 ging unser erstes internationales gemeinschaftliches Forschungsstipendium an Dr. Petra Seemann aus Berlin, Deutschland, die eine bahnbrechende experimentelle Arbeit über die Auswirkungen des FOP-Gens während der Entwicklungsphasen durchführt. Bedeutend ist auch die finanzielle Unterstützung der ersten gemeinschaftlichen Entwicklung der neuartigen ACVR1-Hemmer im Labor von Dr. Charles Hong an der Vanderbilt University. Wir müssen dieses Programm ausweiten, und wir brauchen Ihre Hilfe.

Was muss noch erledigt werden? Während des vergangenen Jahres haben wir begonnen, Zell- und Tiermodelle zu entwickeln, um herauszufinden, wie das abtrünnige FOP-Gen auf molekularer Ebene agiert. Wir haben nun ein chimäres Tiermodell für FOP und einige Tiermodelle, die Eigenschaften von FOP zeigen. Wir benötigen diese entscheidenden Modelle, um neue Medikamente zu entwickeln und auszuprobieren und wir brauchen eine Keimbahnübertragung und größere Tierkolonien, um diese Ziele zu erreichen. 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. Dieses Wissen ist notwendig um die besten Medikamente anwenderfreundlich zu gestalten, um den veränderten Schalter zu blockieren. Wir müssen diese Arbeit fortsetzen, ausbauen, und wir benötigen Ihre Hilfe.

Was muss noch erledigt werden? Während des vergangenen Jahres haben wir weiter den veränderten ACVR1-Rezeptor, den sogenannten „Zünder“ der FOP-„Wasserstoffbombe“, nachgebaut. Wir fangen an, 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 den entzündlichen Zünder des veränderten FOP-Rezeptors identifiziert und wir haben begonnen, die Mechanismen, durch die die entzündliche Mikroumgebung einer Verletzung den Rezeptor zündet, um neuen Knochen zu bilden, zu untersuchen. Wenn wir diesen komplexen, molekularen Vorgang besser

verstehen, werden wir in der Lage sein, dieses Wissen anzuwenden, um die Kettenreaktion zu verhindern. 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 haben eine solche Klasse von Verbindungen identifiziert, die nun intensiv untersucht wird. 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. Dies sind für alle wirtschaftlich schwierige Zeiten aber 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. Es könnte der Schlüssel sein, der zu einer Heilung führt. 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 Ossifikation. 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. 2007 machten wir uns auf einen höheren und weiter entfernten Gipfel auf – die Behandlung und Heilung von FOP. 2008 machten wir auf unserer Reise zu diesem Gipfel große Fortschritte. 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.

30. Vielen Dank

Wir alle im FOP-Zentrum, im Developmental Grants Program und in den mitarbeitenden Labors 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 Rita Allen Foundation
- 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-Zaslloff 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 Orthopaedic Research & Education Foundation Zachary Friedenbergs Clinician-Scientist Fellowship
- 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
- Ein großzügiger, anonymer Spender aus Caldwell, New Jersey
- The People of Santa Maria (16 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.