

**Gesperrt bis:**  
Sonntag, 23. April 2006  
1300 EST

**Kontakt:**  
Karen Kreeger  
215-662-2560  
[Karen.kreeger@uphs.upenn.edu](mailto:Karen.kreeger@uphs.upenn.edu)

### **Penn Forscher entdecken das Gen, das das zweite Skelett bildet**

*Die genau lokalisierte Ursache von Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) wird die Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten für FOP und bekannte Knochenkrankheiten beschleunigen*

(Philadelphia, PA) – Forscher an der **University of Pennsylvania School of Medicine** haben den "Skeleton Key" lokalisiert, ein Gen, das, wenn es beschädigt ist, die Skelettmuskeln des Körpers und das weiche Bindegewebe dazu bringt, eine Metamorphose zum Knochen durchzumachen, im fortschreitenden Stadium die Gelenke hier versteift und Bewegung unmöglich macht. Der Blickwinkel am Penn's Center for Research in FOP and Related Disorders war in den vergangenen 15 Jahren immer darauf gerichtet, das Gen zu identifizieren, das Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) verursacht, eine der seltensten und zu großer Behinderung führenden genetischen Erkrankung, die beim Menschen bekannt ist und ein Zustand, der die Opfer im Kindesalter in ein „zweites Skelett“ einschließt. Diese wichtige Entdeckung ist bedeutend, nicht nur für die Patienten mit FOP, sondern auch für diejenigen mit bekannteren Skeletterkrankungen.

Die Hauptautoren **Eileen M. Shore, PhD**, und **Frederick S. Kaplan, MD**, beide aus der Penn-Abteilung für orthopädische Chirurgie, und deren internationales Kollegenkonsortium, berichten in der online-Ausgabe von *Nature Genetics* vom 23. April über ihre Entdeckungen. „Die Entdeckung des FOP-Gens ist für jede Krankheit wichtig, die mit der Knochenbildung zu tun hat und für jede Krankheit, die mit der Skelettbildung zu tun hat,“ sagt Kaplan.

Die Entdeckung des FOP-Gens war das Ergebnis akribischer Arbeit der Wissenschaftler der Penn und deren Kollegen im Internationalen FOP Research Konsortium über viele Jahre hinweg. Dazu gehörte die Identifikation und die klinische Untersuchung von Familien, in denen FOP in mehreren Generationen vorkommt, oft in entlegenen Gebieten der Welt; eine Genomverknüpfungsanalyse; die Identifizierung des in Frage kommenden Gens; und schließlich die DNS-Sequenzierung und Analyse dieser in Frage kommenden Gene. Das Team fand heraus, dass FOP durch eine Mutation eines Gens für den Rezeptor namens ACVR1 auf der knochenmorphogenetischen Protein-Signalbahn verursacht wird.

Kaplan beschreibt FOP als den „Mount Everest“ genetischer Skeletterkrankungen. Seine lebenslangen Bestrebungen, wie er es ausdrückt „bestehen darin, den Gipfel dieser gewaltigen Bergkette zu erobern und zu sehen, wie dieses neu entstehende Wissen neuartigen Therapien dient, die das Leben dieser Kinder dramatisch verbessern werden. Dabei handelt es sich um nichts Geringeres als um eine Kampagne für körperliche Unabhängigkeit und persönliche Freiheit für diese Kinder. Wenn uns das Wissen dazu dient, in entfernter Zukunft anderen zu helfen, wird das großartig sein, aber diese Arbeit ist für und wegen unserer Kinder.“

### **Eines unter zwei Millionen**

FOP ist eine der seltensten Krankheiten, die der Medizin bekannt sind, und nur bei einem von 2 Millionen Menschen vorkommt, aber, wie Kaplan sagt, zitiert nach William Harvey, der den Blutkreislauf entdeckte: „Die Natur ist es nirgendwo anders gewöhnt, offener ihre geheimen Mysterien zu zeigen als in den Fällen, wo sie Spuren ihrer Arbeit abseits ausgetretener Pfade zeigt.“ Von der geschätzten Gesamtsumme von 2.500 FOP-Patienten weltweit, gibt es schätzungsweise 600 bekannte Patienten, und die FOP-Forschungsgruppe an der Penn kennt fast alle. Kaplan sagt: „Sie sind unsere Kinder, unsere Familie.“

Am Anfang des Lebens beginnen die Sehnen, Bänder und Skelettmuskeln wegen eines möglichen molekularen Kurzschlusses im Wundheilungssystem des Körpers eine unerbittliche Umformung in eine Rüstung aus Knochen, die die kindlichen Opfer in ein zweites Skelett einsperrt. „FOP-Knochen ist in jeder Hinsicht völlig normal, außer, dass er nicht da sein sollte,“ sagt Kaplan. „Es gibt keine anderen Beispiele eines normalen Organsystems, das sich in ein anderes verwandelt. Es ist wie eine Ausreißerfabrik, die Knochen herstellt und die nie aufhören wird.“

Kinder mit FOP scheinen bei der Geburt ganz normal, außer der verräterischen Fehlbildung des großen Zehs, der aussieht wie ein angeborener Ballenzeh. In der frühen Kindheit erfassen schmerzhafte Schwellungen, die oft fälschlicherweise als Tumore erkannt werden, die Skelettmuskeln und formen ihn in Knochen um. Schließlich arretieren Bänder, Blätter und Knochenplatten die Gelenke in einer Position und die Beweglichkeit kann nicht wieder gewonnen werden. Versuche, den zusätzlichen Knochen zu entfernen, führt zu einem explosionsartigen Wachstum neuer Knochen.

Sogar das leichteste Trauma wie Stöße, Prellungen Impfungen in der Kindheit und Spritzen zur Zahnbehandlung können dazu führen, dass sich Muskeln in Knochen verwandeln. Fürs Erste gibt es keine wirksame Vorbeugung oder Behandlung für die molekulare Sabotage von FOP. Die Entdeckung des FOP-Gens und der einzigartigen Mutation, die FOP verursacht, liefert ein äußerst spezifisches Ziel für die zukünftige Medikamentenentwicklung, die das Versprechen birgt, nicht nur die Symptome zu beheben sondern die Krankheit selbst.

### **Das Penn Team baut auf vergangene Entdeckungen**

Das Penn Team vermutete ursprünglich, dass FOP durch eine Mutation eines Gens in der knochenmorphogenetischen Protein (BMP)-Signalbahn verursacht wird, eine der aufs höchste konservierten Signalbahnen in der Natur. BMPs sind Regulatorproteine, die an der Embryoentwicklung und der nachgeburtlichen Reparatur des Skeletts beteiligt sind. Tatsächlich verschlüsselt das FOP-Gen einen BMP-Rezeptor namens Activin Receptor Typ IA, oder ACVR1, einer der drei bekannten BMP-Typ I-Rezeptoren. BMP-Rezeptoren sind Proteinschalter, die das Schicksal der Stammzellen, in denen sie vorkommen, mit bestimmen. Das ACVR1-Protein ist 509 Aminosäuren lang und bei FOP wird das Aminosäurehistidin durch das Aminosäurearginin an der Aminosäureposition 206 bei allen Betroffenen ersetzt.

FOP ist die erste menschliche Generkrankung zurückzuführen auf ACVR1. „Unsere Identifikation von ACVR1 als entscheidender Regulator der endochondralen Knochenbildung während der Embryogenese und im nachgeburtlichen Gewebe wird zweifellos dazu führen, sich auf die Ansicht neu zu konzentrieren und die neuen Forschungsrichtungen anzukurbeln“, sagt Shore. „Diese Entdeckung wird eine große Auswirkung auf die Studie der Skelettbioogie und der regenerativen Medizin haben. „Diese einzige Aminosäuresubstitution ist dazu bestimmt, die Empfindlichkeit und die Aktivität des Rezeptors zu verändern“, fährt Shore fort. „Wie es auf die meisten Gene zutrifft, hat jede Zelle zwei Kopien des ACVR1-Gens. Bei FOP-Patienten, beherbergt eine der beiden ACVR1-Genkopien eine Mutation, die dazu führt, dass das ACVR1-Protein falsch gebaut wird.“

Bei FOP ist das ACVR1-Gen durch die Substitution eines einzigen genetischen Buchstaben an einer bestimmten Stelle im Gen beschädigt. Die einzige nukleotid Substitution verändert die Bedeutung der genetischen Nachricht, die durch das ACVR1-Gen verschlüsselt ist. „Daher ist die Substitution eines genetischen Buchstaben durch einen anderen aus sechs Billionen genetischer Buchstaben im menschlichen Genom – der kleinste und präziseste, vorstellbare Wechsel – wie ein molekularer Terrorist, der ein Funktionssystem von Muskeln und Bindegewebe kurz schließt und sie in ein zweites Skelett umformt – im Wesentlichen ist es die Verwandlung einer Glühbirne in eine Atombombe“, sagt Kaplan.

ACVR1 ist ein wichtiger BMP-Signalschalter in Knorpelzellen der Wachstumsplatten wachsender Knochen besonders in den Händen und Füßen, aber auch in den Zellen des Skelettmuskels. In vorausgegangenen Studien an Hühnern und Zebrafischen haben andere Forscher herausgefunden, dass eine künstlich erzeugte „trigger happy“-Kopie des ACVR1-Gens (ähnlich aber nicht identisch der FOP-Gen-Mutation) dazu führt, dass sich Muskelzellen ähnlich verhalten wie Knochenzellen und die BMP4-Expression nach oben reguliert; die BMP-Antagonisten-Expression (wie Noggin) nach unten reguliert; die Knorpel-elemente im wachsenden Knochen expandieren lässt und schließlich das Wachstum zusätzlicher Knochen auslöst und die Gelenksverschmelzung anregt – die klinischen und molekularen Eigenschaften sind fast mit denen identisch, die bei FOP-Kranken beobachtet werden. In der endgültigen Gen-Verknüpfungsanalyse, wie sie in der Zeitschrift *Nature Genetics* beschrieben wurde, und die das FOP-Gen in einem Bereich des Chromosoms 2 lokalisiert, verwendeten die Forscher eine Teilmenge der Familien, in denen alle Betroffenen eindeutige Merkmale der klassischen FOP aufweisen, Merkmale, zu denen die typische angeborene Fehlbildung der großen Zehen und ein vorhersagbares Muster der Bildung von zusätzlichem Skelettknochen gehören, die den embryonalen Mustern folgen, durch die das normale Skelett gebildet wird. Die Forscher haben herausgefunden, dass jeder Mensch mit klassischer FOP eine identische Mutation im ACVR1-Gen hat.

### **Der Blick nach vorne**

Computermodelle der dreidimensionalen Struktur des mutierten ACVR1-Proteins lässt eine veränderte Aktivität dieser Form von ACVR1 vermuten. „Wahrscheinlich verursacht die FOP-Mutation einen molekularen Kurzschluss oder eine verworrene des Rezeptors, aber die detaillierte molekulare Physiologie ist noch nicht entschlüsselt,“ sagt Kaplan. „Dieses Wissen ist ausschlaggebend für die Entwicklung von Behandlungen und letztendlich einer Heilung für FOP.“

„Um die physiologischen Konsequenzen wirklich zu verstehen, haben wir begonnen, eine genetisch konstruierte Maus mit der FOP-Mutation zu entwickeln,“ bemerkt Shore.

Das ACVR1-Gen und Protein ist seit fast 400 Millionen Jahren in der molekularen Maschinerie der Wirbelsäuen-DNS verschlüsselt – lange bevor die allerersten Dinosaurier auf der Erde auftauchten –

und vermutlich braucht es die Natur, um ein Arginin auf Kodon 206 zu erhalten, um die normalen Zellfunktionen, Gewebe und Organe zu unterstützen. Jetzt ist es wichtig, ein Tiermodell mit der gleichen Mutation in ACVR1 zu entwickeln, wie sie bei Menschen mit FOP vorkommt. Das ACVR1-Gen blieb während der Wirbelsäulenevolution, vom Fisch über die Maus zum Menschen, äußerst konserviert. Aber ob oder ob eine Maus nicht FOP entwickelt, bleibt abzuwarten.

Wir kennen nun die Ursache von FOP auf genetischem Niveau und wir erwarten, dass es nicht lange dauern wird, bis wir den Mechanismus auf dem molekularen Niveau verstehen,“ sagt Kaplan. „Dieses Wissen braucht man vielleicht eines Tages nicht nur, um FOP zu verstehen und zu behandeln, sondern um viele bekannte Krankheiten, die das Skelett betreffen, zu behandeln – Krankheiten wie die nicht-genetische Form der zusätzlichen Knochenbildung, die nach dem Einsetzen einer kompletten neuen Hüfte auftreten kann, Kopf-, Rückenmarks- und Sportverletzungen, Detonationsverletzungen während des Krieges und sogar Osteoarthritis und beschädigte Herzklappen. Eines Tages werden wir uns die Genmutation, die die falsche Knochenbildung bei FOP verursacht, zunutze machen können, und die Knochen kontrolliert für Patienten mit starker Osteoporose, für diejenigen mit starkem Knochenverlust aufgrund eines Traumas, für diejenigen mit Brüchen, die nicht heilen oder Brüchen der Wirbelsäule, die langsam heilen, oder für diejenigen mit vererbten Fehlbildungen der Wirbelsäule oder der Gliedmaßen wachsen lassen. Wir haben einen Gipfel auf unserer epischen Reise erreicht, um FOP zu verstehen – ein Wissen, das wir dringend brauchen, um Kindern zu helfen, und das wird wahrscheinlich vielen anderen helfen. Wir müssen immer noch einen langen Weg gehen, aber schließlich können wir einen therapeutischen Horizont über den Wolken erkennen, und der Ausblick ist viel versprechend.“

Diese Forschung wurde finanziell unterstützt durch die Familien und Freunde der FOP-Patienten weltweit; der International FOP Association ([www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)); und der National Institutes of Health. Co-Autoren sind Meiqi Xu, George J. Feldman, und David A. Fenstermacher, alle von der Penn; Matthew A. Brown von Centre for Immunology and Cancer Research, Princell Alexandria Hospital, Woolloongabba, Queensland, Australia; und das FOP International Research Consortium.

Diese Veröffentlichung und damit in Zusammenhang stehende Abbildungen finden Sie unter <http://www.ups.edu/news/>

**PENN Medicine** ist ein 2,9 Milliarden \$-Vorhaben, bestimmt für ähnliche Missionen der medizinischen Ausbildung, für die biomedizinische Forschung und für Patientenversorgung auf hohem Niveau. PENN Medicine besteht aus der University of Pennsylvania School of Medicine (gegründet 1765 als die erste medizinische Hochschule des Landes) und der University of Pennsylvania Health System.

*Penn's School of Medicine steht auf Rang 2 der Landesliste für den Erhalt von NIH Forschungsgeldern; und auf Rang 3 der neusten Landesliste von New & World Report's der forschungsorientierten Spitzenhochschulen für Medizin. Die medizinische Hochschule, die 1.400 Vollzeitfakultäten und 700 Studenten unterstützt, ist wegen ihrer sehr guten Ausbildung und Praktika der nächsten Generation von Medizinwissenschaftlern und Leitern der Medizinwissenschaften auf der ganzen Welt anerkannt.*

*Das University of Pennsylvania Health System vereint drei Krankenhäuser (Hospital of the University of Pennsylvania, das ständig auf Rang 1 auf der Landesliste der wenigen „Honor Roll“ Krankenhäuser des U.S. News & World Report steht; Pennsylvania Hospital, das erste Krankenhaus des Landes; und Penn Presbyterian Medical Center); ein Anwendungsplan der Fakultät; ein Netzwerk der Erstversorger; zwei vielseitig verwendbare Satelliteneinrichtungen und eine häusliche Pflege sowie ein Hospiz.*