

**18ÈME RAPPORT ANNUEL DU PROJET DE RECHERCHE  
COLLABORATIVE SUR LA  
FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVA (FOP)**

**Frederick S. Kaplan, M.D., Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D.,  
Eileen M. Shore, Ph.D.**

**Avril 2009**

## Introduction

L'écrivain russe Léon Tolstoï écrit qu'il serait stupide d'ignorer la rotation de la Terre en nous appuyant sur le simple fait que ce mouvement nous est imperceptible.

Outre améliorer nos connaissances, les découvertes majeures remettent souvent en cause l'ordre établi. Les vérités surgissent également rétrospectivement. Il en est de même pour la FOP: nos certitudes sont souvent victimes de preuves évidentes.

Les études récentes menées conjointement par 5 laboratoires sur des cas cliniques et des modèles animaux ont permis de déceler un élément nouveau, confirmant l'hypothèse selon laquelle la mutation observée sur le gène en cause dans la FOP n'agit pas seule dans le déclenchement des poussées.

Comme l'affirme l'anthropologue américain Stephen J. Gould: *"La métaphore est juste un moyen d'expliquer un concept par un autre."*

Afin de mieux comprendre l'enjeu de cette avancée, prenons l'exemple de l'essai de la première bombe à hydrogène Ivy Mike qui a détruit l'îlot Elugelab (Iles Marshall) le 1er novembre 1952.

Que s'est-il passé à Elugelab et en quoi cela intéresse-t-il la FOP nous demanderez-vous?

Une photo prise la veille de l'explosion apporte un élément de réponse; on y voit en second plan le bâtiment où est entreposée une bombe atomique creuse renfermant un thermos de deutérium liquide réfrigéré. Sous très haute surveillance, le déclencheur est encore hors tension. Il suffira de l'activer le lendemain matin pour déclencher la bombe atomique dont la réaction en chaîne produira suffisamment d'énergie pour faire exploser le thermos de deutérium stocké jusqu'alors sans danger.

Sans ce dispositif de mise à feu, rien ne se serait produit et les habitants d'Elugelab auraient continué de vivre paisiblement.

L'explosion d'une puissance de 10,4 Mt a pulvérisé une partie de l'îlot, laissant d'importantes séquelles – le sol a été littéralement vaporisé sur une zone circulaire de 1km de large, laissant un large cratère vitrifié. Des impacts environnementaux ont inévitablement eu lieu sur l'environnement marin proche et moins proche, de même qu'une pollution de l'atmosphère.

De la même manière, les poussées de FOP débutent par une phase inflammatoire localisée hautement destructrice (bombe atomique) qui initie la formation osseuse (bombe à hydrogène).

Or si la mutation repérée sur le gène en cause dans la FOP explique à elle seule la nature explosive de la maladie, les travaux menés avant son identification suggèrent fortement la participation du système immunitaire dans le déclenchement du processus lésionnel (voir 14ème Rapport Annuel).

Un article paru en 2007 dans la revue spécialisée *Journal of Bone and Joint Surgery* révèle par ailleurs que les traitements immunosuppresseurs avaient significativement ralenti le rythme des poussées chez un patient atteint de FOP ayant subi une greffe de moelle osseuse. Le regain d'activité de la FOP observé à l'arrêt du traitement immunosuppresseur prouve que le système immunitaire participe à l'ossification hétérotopique.

En étudiant les mécanismes de la formation osseuse chez notre modèle animal FOPPY, nos collaborateurs ont confirmé le rôle des lymphocytes dans le processus lésionnel -soutenu par le recrutement de macrophages induit par traumatisme du tissu conjonctif et démontré que l'inflammation - induite ou non par traumatisme favorise le déclenchement des poussées de FOP.

En améliorant nos connaissances sur le processus à l'œuvre dans le déclenchement des poussées, ces avancées suggèrent que la régulation du système immunitaire est une piste thérapeutique envisageable pour la FOP.

Or s'il apparaît que les traitements immunosuppresseurs inhibent l'ossification hétérotopique, nous ignorons encore leurs effets à long terme.

Les travaux à venir nous permettront donc de déterminer la cible thérapeutique la mieux adaptée à la FOP.

Comme l'écrit T.S. Eliot: *"Nous n'arrêtons jamais d'explorer, et le terme de toute exploration sera le retour au point de départ."*

Déterminante pour la recherche, l'identification de la mutation génétique en cause dans la FOP nous a permis d'améliorer nos connaissances sur la maladie et de progresser sur les voies de la thérapie.

Tandis que la recherche sur la FOP aborde une période majeure de son histoire, l'idée d'un traitement se précise chaque jour davantage.

Nous retiendrons des années passées les points suivants:

1. L'identification de la mutation génétique en cause dans la FOP.
2. L'identification de variantes cliniques et moléculaires de la FOP.
3. La modélisation de la structure de la protéine codée par le gène mutant et l'identification d'un nouvel interrupteur que la mutation rend instable.
4. L'hypersensibilité et la perméabilité du récepteur muté à la signalisation des BMPs.
5. Le rôle des monocytes et les macrophages de tissu dans le déclenchement des poussées de FOP.
6. Le rôle des marqueurs vasculaires exprimés par les cellules progénitrices dans le processus lésionnel.
7. L'hypoxie augmente considérablement la signalisation des BMPs dans les cellules lésionnelles.
8. L'identification de la protéine FKBP12 (FKBP1A) qui ne peut se lier correctement à l'ACVR1 muté, le rendant instable.
9. L'utilisation du poisson-zèbre comme modèle animal pour démontrer la suractivité fonctionnelle de gène ACVR1 muté.
10. Le développement d'une souris reproduisant des caractéristiques cliniques identiques à ceux observées dans la FOP.
11. L'identification d'une famille de molécules capables d'inhiber partiellement l'ossification hétérotopique chez les modèles animaux.

Les rapports annuels nous permettent de vous tenir informés de l'évolution de nos travaux passés, présents et à venir. En espérant que cette édition répondra à vos attentes;

## 1. Le récepteur ACVR1

Le 1er janvier 2009, un flocon de neige faisait la une du *New York Times*.

Chaque flocon de neige est un cristal unique montrant une symétrie hexagonale qui résulte de l'arrangement tétraédrique des liaisons d'hydrogène dans chaque molécule d'eau.

En tant qu'interrupteur biologique complexe, le récepteur impliqué dans la FOP est composé de protéines qui, sous leur forme la plus fondamentale, se plient pour créer des cristaux.

Afin de mieux comprendre en quoi la mutation détectée sur ce récepteur affecte sa structure et ses interactions avec d'autres protéines, nous devons donc produire des cristaux purs de la protéine saine et mutée puis effectuer une analyse approfondie de leurs structures atomiques.

Nous savons, par ailleurs, que l'inflammation de même que les traumatismes musculaires et/ou articulaires jouent un rôle prépondérant dans l'activation de l'ACVR1. Pour autant, l'inflammation ne peut être responsable à elle seule des poussées de FOP.

La radiocristallographie réalisée sur la protéine mutée a d'importantes implications thérapeutiques; l'image tridimensionnelle qui résultera de cette analyse permettra l'élaboration d'un traitement ciblé visant à corriger ou interrompre l'activité du récepteur ACVR1 endommagé, donc d'éviter les poussées de FOP.

Comme Léonard De Vinci l'a écrit: *"L'œuvre de la nature est bien plus difficile à comprendre que le livre d'un poète."*

Si nous avons amélioré nos connaissances sur le rôle de l'ACVR1 dans le déclenchement des poussées de FOP, les travaux à venir devraient nous permettre d'en déterminer la fonction exacte.

Dans un rapport récent, le laboratoire chargé de développer les protéines pures d'ACVR1 explique le processus de fabrication de ces protéines. Bien que très technique, le lecteur non initié comprendra combien cette phase est capitale à nos travaux de recherche sur la FOP.

Remercions ici le Pr. Jay Groppe (Baylor College of Dentistry and Texas A&M University Health Science Center, États-Unis) qui a travaillé sur ce projet et contacté nombreux collaborateurs à l'Institut Salk et aux Laboratoires Nationaux Argonne.

Plus complexe encore que la structure atomique du flocon de neige, la véritable image tridimensionnelle de la FOP nous permettra bientôt d'élaborer les armes thérapeutiques qui la combattront.

## 2. L'instabilité du récepteur ACVR1

Comme l'affirme Albert Einstein: *"Ce qui est incompréhensible, c'est que le monde soit compréhensible."*

Alors que nous ignorons encore la nature exacte de la mutation responsable des poussées de FOP, les résultats d'analyses biochimiques menées ultérieurement nous ont permis d'identifier une interaction anormale entre le récepteur muté et ses protéines.

La protéine FKBP12 (FKBP1A) jouerait ainsi un rôle important en inhibant l'activité du récepteur ACVR1.

Nous savons que la mutation impliquée dans la FOP altère la fonction de l'ACVR1, rendant son activité instable.

En outre, les études montrent que la perte de liaison du récepteur muté à la protéine FKBP12 (FKBP1A) modifierait la stabilité fonctionnelle de l'ACVR1.

### **3. FOP: Quand l'oxygène se raréfie**

L'air que nous respirons contient 21% d'oxygène; cet oxygène perd une partie de sa concentration avant de parvenir à nos tissus et est encore plus dilué aux sites lésionnels et/ou d'inflammation. Dans le cas de FOP, ceci a d'importantes implications.

La modélisation du récepteur impliqué dans la FOP montre que l'environnement local modifie la fonction de son interrupteur. Cliniquement parlant, il est tout à fait possible que chez les patients atteints de FOP, un environnement local pauvre en oxygène favorise la signalisation accrue des BMPs par le récepteur muté.

Les études préliminaires menées par Haito Wang et ses confrères du Laboratoire FOP confirment qu'une faible concentration d'oxygène dans l'environnement cellulaire du récepteur favorise l'activation promiscueuse des BMPs impliquées dans les poussées de FOP.

Ces résultats ont été présentés au colloque annuel de l'American Society for Bone and Mineral Research (Montréal, Canada).

### **4. Les variantes de la FOP**

Un article publié en décembre 2008 dans la revue *Human Mutation* révèle que certains patients présentent une forme atypique de FOP (ossification hétérotopique progressive associée à des caractéristiques qui ne font pas partie des signes cliniques habituels) tandis que d'autres sont atteints d'une variante de la maladie (variation des signes cliniques de la FOP classique).

Sur les 112 patients qui ont participé à notre étude, 20 présentent une malformation plus ou moins sévère des gros orteils. L'objectif de notre étude était de déterminer si la mutation en cause dans la FOP classique est également présente chez les patients atteints d'une forme de FOP.

Alors que tous les patients atteints de FOP classique et atypique présentent la même mutation, les résultats de cette étude ont permis de mettre au jour de nouvelles mutations dans le gène ACVR1 des patients atteints d'une variante de la maladie et d'établir une corrélation entre la localisation de ces anomalies et la sévérité de la malformation des gros orteils.

Grâce à l'identification de ces nouvelles mutations, l'ACVR1 devient une cible thérapeutique intéressante pour le développement de molécules capable d'inhiber l'ossification hétérotopique... ou à l'inverse activer l'ossification.

Nos collaborateurs Italiens, Japonais, et Britanniques ont également publiés des articles sur ce sujet.

## 5. Des indices venus des dinosaures

Le Laboratoire FOP et ses collaborateurs de l'Université du Connecticut (États-Unis) ont récemment publié dans le *Journal of Bone and Joint Surgery* l'étude qui leur a permis d'identifier des cellules progénitrices d'ossification hétérotopique induite par BMP.

Résidant en grand nombre dans les tissus conjonctifs et les muscles squelettiques, ces cellules appartiennent à une lignée de cellules destinées à devenir des vaisseaux sanguins.

Il est par ailleurs intéressant de noter que seule une moitié de cette lignée cellulaire est présente dans l'os hétérotopique.

Les travaux à venir nous permettront donc d'identifier d'autres groupes de cellules progénitrices.

En marquant durablement les cellules progénitrices issues de lignées cellulaires spécifiques de tissu, les chercheurs ont pu suivre leur transformation en tissu osseux sous l'influence des BMPs -puissantes hormones de la formation osseuse.

Réalisée sur l'animal modèle, les résultats de cette étude permettent d'élucider une partie des mécanismes cellulaires à l'œuvre dans la formation osseuse hétérotopique.

Il apparaît également que la réponse inflammatoire qui résulte d'un traumatisme associée aux cellules progénitrices vasculaires joue un rôle prépondérant dans l'ossification du tissu musculaire.

Par ailleurs, l'interaction des cellules vasculaires avec les cellules immunitaires semble déclencher l'ossification hétérotopique.

Ces données nous permettront d'élaborer des thérapies ciblées pour les maladies de la constitution de l'os.

Le Pr David Goldhamer, professeur en biologie développementale à l'Université du Connecticut (États-Unis) et co-auteur de cette étude remarque: *"Les BMPs régulent un grand nombre de processus physiologiques majeurs. L'identification de cellules progénitrices directement impliquées dans l'ossification hétérotopique est une étape importante sur le chemin qui mène à la conception de thérapies visant à limiter la formation osseuse."*

En résumé, l'étude que nous avons réalisée sur l'animal modèle de FOP démontre que l'inflammation stimule l'activité des cellules progénitrices d'origine vasculaire qui se différencient ensuite en tissu endochondral par la voie moléculaire associée et participent à toutes les étapes de la formation osseuse hétérotopique induite par la signalisation promiscueuse des BMPs.

Il semble par ailleurs qu'outre être en partie constitué de cellules d'origine vasculaires, le squelette hétérotopique secondaire observé dans la FOP dispose d'un important réseau vasculaire.

Enfin, le dysfonctionnement de la voie de signalisation des BMPs associé à un environnement local inflammatoire favoriseraient le déclenchement des poussées de FOP.

En démontrant que les cellules progénitrices impliquées dans l'ossification hétérotopique résident pour la plupart dans le réseau vasculaire du tissu musculaire, ces données nous offre la perspective de comprendre la pathophysiologie des maladies osseuses comme la FOP.

Si nous savions que l'os hétérotopique dispose d'un réseau vasculaire, nous ignorions en revanche que les cellules vasculaires pouvaient se transformer en cellules osseuses en présence de cellules immunitaires.

Notons enfin que les voies moléculaires récemment mises au jour étaient déjà présentes au temps des dinosaures.

Pour preuve, le courriel de Karen et Peter Fritz, parents d'une fillette de 3 ans atteinte de FOP:

*Messieurs,*

*Cet été, nous avons visité le Musée Tyrell de Paléontologie à Drumheller (Alberta, Canada). Ce musée conserve la plus grande collection au monde de fossiles de dinosaures et expose une quarantaine de squelettes complets.*

*Avec un corps recouvert de plaques osseuses, ses quatre grandes cornes pyramidales qui protégeaient le sommet du crâne et une queue en forme de massue elle aussi constituée de plaques osseuses, l'Ankylosaure a particulièrement attiré notre attention. Contrairement à la FOP où l'ossification secondaire se produit aux régions anatomiques inappropriées, les plaques osseuses de l'Ankylosaure constituaient une armure le protégeant de ses prédateurs carnivores tandis que les os du crâne et d'autres parties du corps ont fusionné afin d'augmenter leur résistance.*

*Grâce à vous et à vos efforts de recherche, nous saurons bientôt comment traiter la FOP et les plaques osseuses mises au jour ne seront plus que celles appartenant aux squelettes d'ankylosaures.*

## **6. Le poisson-zèbre: un modèle indispensable**

Le rédacteur en chef de la revue spécialisée *Science* écrit dans l'un de ses éditoriaux: "*Si la distance la plus courte entre deux points est la ligne droite, il n'en est pas de même pour les avancées médicales.*

*Pourquoi ? Parce que les grandes découvertes résultent souvent de la tentative de comprendre les mécanismes fondamentaux dans les organismes plutôt que les étudier chez l'homme.*

*Nous n'avons pas encore élucidé tous les mystères de la vie; les découvertes médicales à venir dépendent principalement des progrès réalisés dans la recherche sur les organismes qui sont plus petits et par conséquent plus faciles à étudier que l'être humain que nous sommes. Ce fait contre-intuitif devrait permettre au grand public de mieux comprendre pourquoi le budget de la recherche est aussi lourd."*

Comme l'an passé, nous avons largement progressé dans notre recherche sur la FOP grâce aux études réalisées sur le poisson-zèbre. Originaire de l'Inde, ce petit poisson tropical d'eau douce est l'un des organismes modèles les plus couramment utilisés en laboratoire. La transparence de ses alevins est particulièrement appréciée des chercheurs qui peuvent ainsi observer les différentes étapes du développement embryonnaire. Ajouté au fait que nous possédons les mêmes BMPs, le poisson-zèbre est un excellent modèle pour étudier la fonction des BMPs aux premiers stades du développement.

Professeur en biologie du développement à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), le Pr. Mary Mullins étudie le gène *Alk8* (équivalent de notre *ACVR1*) chez le poisson-zèbre.

Après avoir démontré en 2007 que les poissons-zèbres chez qui les deux copies du gène *ACVR1* avaient été inactivées présentaient des anomalies de développement et que la mutation de l'*ACVR1* freinait partiellement les malformations inhérentes à l'inactivation du gène muté du poisson, le Pr. Mullins a démontré l'an dernier que le gène *ACVR1* n'agissait pas seul mais de concert avec un autre récepteur de BMP type I, d'où une interaction entre les récepteurs de BMPs et leur voie de signalisation.

S'ils ont d'importantes implications thérapeutiques, nous devons vérifier ces résultats chez la souris modèle de FOP et les cellules humaines.

Notons par ailleurs que le Pr. Mullins est parvenu à créer un poisson-zèbre reproduisant la forme humaine de la FOP; ce modèle est essentiel à notre recherche.

Les études préliminaires menées avant et après stimulation par BMP recombinée suggèrent enfin que la mutation génétique impliquée dans la FOP favorise l'activité de la voie de signalisation des BMPs. Outre élucider le rôle et la fonction de l'ACVR1 dans le développement osseux, ces résultats ouvrent la piste thérapeutique vers la conception de molécules visant à neutraliser la voie de signalisation des BMPs.

Professeur adjoint en médecine et pharmacologie à l'Université Vanderbilt (États-Unis), le Pr. Charles Hong participe également à la recherche thérapeutique contre la FOP.

En 2007, le Pr. Hong nous a présenté en avant-première la dorsomorphine, molécule capable d'inhiber les récepteurs de BMPs de type I.

Tandis que les travaux réalisés chez le poisson-zèbre démontrent que la dorsomorphine neutralise la signalisation des BMPs chez l'embryon, les études préliminaires menées en collaboration avec le Dr. Take Katagiri (Université Saitama, Japon), l'Université Harvard (États-Unis) et l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) montrent également que cette molécule neutralise la signalisation des BMPs dans les cellules souches musculaires de souris modèles de FOP.

Le détail de cette étude a été publié en 2008 dans le *Journal of Biological Chemistry*.

Plus récemment, le Pr. Hong et ses collaborateurs révèlent dans la revue *Nature Medicine* que la dorsomorphine freine partiellement l'ossification hétérotopique chez la souris modèle de FOP.

Enthousiastes à l'idée d'utiliser des molécules comme la dorsomorphine pour traiter voire même guérir la FOP, le Center for Research in FOP & Related Disorders (Centre de recherche sur la FOP et les maladies voisines) de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) financera les prochains travaux du Pr. Hong.

Un grand Merci! aux Pr. Mullins et Hong, ainsi qu'à leurs collaborateurs pour leur contribution.

La dorsomorphine et ses dérivés actuels ne peuvent traiter la FOP; aussi nous concentrons nous sur l'identification de dérivés spécifiques de la molécule et le développement d'un modèle animal fiable pour les tests thérapeutiques *in vivo*.

## **7. Comment traiter la FOP?**

Un père nous a demandé pourquoi la FOP était orpheline de traitement malgré les grandes avancées médicales réalisées ces dernières décennies. La médecine moderne n'est-elle pas capable de maîtriser sinon interrompre l'activité d'un gène comme celui impliqué dans la FOP?

L'objectif de notre recherche consiste à identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'œuvre dans le déclenchement de la FOP pour concevoir une thérapie ciblée visant à neutraliser l'activité du gène en cause. Tandis que nous accomplissons de grandes avancées à ce sujet, nous nous heurtons parfois à des obstacles imprévus –mais toujours surmontables.

Nous avons récemment publié un éditorial sur l'identification de la dorsomorphine dont la classe de molécules inhibe partiellement l'ossification hétérotopique. Cette avancée découle directement de l'identification de l'ACVR1, gène impliqué dans la FOP.

De toutes les pistes thérapeutiques envisagées, les dérivés de la dorsomorphine sont les plus

prometteuses.

Si cet éditorial fait toute la lumière sur la dorsomorphine, espoir et attention doivent être mesurés afin de développer des traitements ciblés sûrs et efficaces.

### **Editorial**

Pendant près de trois siècles, la cause des patients atteints de Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) était sans espoir.

Hormis une malformation congénitale des gros orteils, rien ne distingue les enfants victimes de cette maladie musculosquelettique rare des autres enfants. Les premiers épisodes inflammatoires débutent généralement vers l'âge de 2 -5 ans; suite à un traumatisme bénin, des œdèmes diffus et douloureux apparaissent puis font place à une ossification du tissu conjonctif. Des plaques osseuses remplacent peu à peu les tissus conjonctifs, les articulations sont soudées entre-elles, immobilisant à terme le patient dans un second squelette. Toute chirurgie pratiquée dans l'espoir de supprimer l'os hétérotopique favorise le déclenchement d'une poussée qui résultera implacablement à une nouvelle ossification hétérotopique. Bien que les corticoïdes réduisent considérablement l'inflammation en période de poussée, leur utilisation à long terme à titre préventif ou curatif reste incertaine.

Le 14 avril 1736, le médecin britannique John Freke décrit les symptômes de la FOP à la Royal Society de Londres comme suit: *"Un garçon d'environ 14 ans et paraissant en bonne santé est venu nous consulter pour savoir ce que nous pouvions faire pour les larges œdèmes dont il souffre depuis trois ans. Son dos ainsi que le côté gauche de son corps sont les plus atteints, et des ramifications osseuses semblent relier entre-elles chaque vertèbre, des cervicales au sacrum."*

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** Près de 200 ans plus tard, Jules Rosenstirn écrit: *"Il ne serait pas étonnant qu'une maladie aussi imprévisible dans sa progression nous invite à lever le voile sur ses mécanismes."*

Il faudra attendre l'identification de la mutation génétique impliquée dans la FOP en avril 2006 pour enfin apporter aux patients l'espoir d'un traitement.

Or si concevoir un traitement n'est depuis plus qu'une question de temps, la réalité veut que les maladies rares soient souvent orphelines de traitements.

Il y a une dizaine d'années, Bridget Hogan avait raison de dire: *"Avec tout ce que nous avons découvert au sujet des BMPs, nous devrions pouvoir élaborer des médicaments capables de bloquer une certaine partie de leur voie de signalisation et donc d'éviter la progression de cette terrible maladie."*

De fait, l'identification du gène en cause dans la FOP et la mise au jour d'une mutation spécifique sur un récepteur de BMP dont le rôle et la fonction sont inchangés depuis des millénaires ont immédiatement annoncé l'émergence de molécules capables de neutraliser son activité.

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** Lors de travaux réalisés dans le cadre de la recherche en cardiologie, le Dr. Charles Hong et ses collaborateurs ont récemment découvert la dorsomorphine. En testant de nombreuses molécules pour leur capacité à inhiber la signalisation des BMPs chez le poisson-zèbre, le Dr. Hong et ses collaborateurs ont constaté que la dorsomorphine neutralisait l'activité de tous les récepteurs de BMPs de type I sans exception.

Il apparaît également que cette molécule neutralise spécifiquement la branche des Smad de la voie de

signalisation des BMPs sans affecter l'activité du facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ni celle du p38 MAPK.

Ces résultats font de la dorsomorphine un outil précieux pour comprendre les effets de la signalisation des BMPs.

Tandis que nous pensions que la mutation spécifique décelée sur le gène ACVR1/ALK2 était constitutive, les études ont démontré que les cellules lésionnelles ont une faible activité constitutive mais une forte activité non constitutive en réponse au ligand.

Menés en collaboration avec nos collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), l'Institut Max-Planck de génétique moléculaire à Berlin (Allemagne), l'Université de Harvard (États-Unis), et la Saitama Medical University (Japon), ces travaux montrent que la dorsomorphine assistée par la voie de signalisation des Smad neutralise l'activité de la voie de signalisation des BMPs dans les cellules lésionnelles.

Dans le cas de la FOP, la dorsomorphine pourrait donc bloquer partiellement l'activité promiscueuse du récepteur endommagé.

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** L'article "*BMP Type I Receptor Inhibition Reduces Heterotopic Ossification*" publié en décembre 2008 dans la revue *Nature Medicine* expose les résultats d'une étude menée chez un modèle animal d'ossification hétérotopique inflammatoire.

Dans cette étude, le Dr. Yu et ses collaborateurs ont montré que le LDN-193189; DM-3189 neutralise plus efficacement que la dorsomorphine l'ossification hétérotopique induite par l'activité constitutive de la mutation artificielle de l'ACVR1/ALK2 déclenchée par un stimulus viral inflammatoire.

Nous regrettons que cette nouvelle molécule n'ait pas été testée sur la mutation de la FOP et qu'elle ne bloque pas plus efficacement la chondrogénèse hétérotopique ou l'ossification hétérotopique induite par l'activité constitutive de l'ACVR1/ALK2 muté.

Il est par ailleurs intéressant de noter que si le LDN-193189; DM-3189 n'est pas plus efficace que la protéine noggin identifiée ultérieurement, il l'est tout autant que les corticoïdes dans le traitement préventif des poussées de FOP.

Bien que le Dr. Yu et ses collaborateurs pensent que le LDN-193189;DM3189 est un excellent candidat thérapeutique contre la FOP, ils ne reconnaissent pas explicitement l'utilisation d'un modèle de FOP de substitution ou le fait qu'il y ait 700 patients atteints de FOP dans le monde.

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** Même si les résultats de l'étude menée par le Dr. Yu et ses collaborateurs apportent des perspectives intéressantes pour le développement de traitements contre l'ossification hétérotopique et peut-être la FOP, nous devons prendre le temps de réfléchir objectivement:

1. Bien que les modèles animaux utilisés dans cette étude présentent de nombreux signes de FOP, aucun ne reproduit les caractéristiques cliniques et moléculaires exactes d'une FOP classique. Nous savons que la mutation décelée sur l'ACVR1 est strictement identique chez tous les patients atteints de FOP classique. Malgré que l'activité constitutive d'une mutation au codon 207 induit une ossification hétérotopique semblable à celle observée dans la FOP chez le modèle animal, nous n'avons recensé aucun patient atteint de FOP présentant la mutation utilisée dans la présente étude.
2. Bien que la mutation spécifique de l'ACVR1 (R206H) présente une faible activité constitutive des BMPs par la voie de signalisation des Smad, le récepteur muté montre également une forte réponse à la stimulation par des ligands de BMPs et autres médiateurs extracellulaires par la

voie de signalisation p38MAPK.

Cette branche de la voie de signalisation des BMPs est totalement insensible à la dorsomorphine et à ses dérivés, et ne semble pas pertinente à la mutation du codon 207 étudiée par le Dr. Yu et ses collaborateurs. Il est donc difficile de dire si les dérivés de la dorsomorphine neutraliseraient efficacement l'ossification hétérotopique dans la FOP classique.

3. Quel que soit le dosage, les dérivés de la dorsomorphine bloquent efficacement l'activité promiscueuse de l'ACVR1/ALK2 et la phosphorylation de tous les récepteurs de BMPs de type I.
4. Testée chez nos modèles animaux de FOP, la dorsomorphine est mortelle chez les alevins du poisson-zèbre et provoquerait des attaques chez les embryons de souris. Les travaux à venir consisteront à tester l'efficacité et la sûreté des dérivés de la dorsomorphine chez nos modèles animaux.
5. Seul un essai chez le modèle animal de FOP classique validera – ou non l'efficacité des dérivés de la dorsomorphine dans la FOP.
6. Si la dorsomorphine et ses dérivés sont une piste thérapeutique intéressante, nous explorons également l'utilisation d'anticorps monoclonaux, d'antagonistes des BMPs, d'un inhibiteur de l'ARN, et d'agents pour altérer l'environnement cellulaire local de la lésion et neutraliser l'ossification hétérotopique dès le début. Il est cependant encore trop tôt pour dire quelle thérapie sera prescrite aux patients atteints de FOP.

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** La FOP implique une grande souffrance humaine. Les patients et leur famille vivent dans l'espoir d'un traitement à venir.

Si les études sur les dérivés de la dorsomorphine sont encourageants, nous devons poursuivre nos travaux pour pouvoir considérer ces molécules comme traitement. Des tests d'efficacité et de sûreté doivent notamment être menés sur le modèle animal reproduisant la forme classique de la FOP. Déterminants pour l'essai sur l'homme, ces tests sont indispensables.

La littérature médicale regorge d'exemples d'inhibiteurs du signal de transduction prometteurs abandonnés en raison du manque de spécificité.

La dorsomorphine et ses dérivés actuels ne sont pas spécifiques pour l'ACVR1, d'où leur efficacité relative à bloquer tous les récepteurs de BMPs de type I ainsi que l'AMPK.

En outre, leur usage chronique serait certainement toxique. Les chimistes et les cristallographes se sont donc mis au travail pour tenter de contourner cet obstacle.

Si comme le l'affirment le Dr. Yu et ses collaborateurs les dérivés de la dorsomorphine ne sont par ailleurs pas plus efficaces que les corticoïdes, leur utilisation à court terme n'est plus vraiment nécessaire. Ces molécules pourraient donc être utilisées en tandem ou séquentiellement pour réduire leurs effets secondaires respectifs. Rappelons que pris dans les premières 24 heures qui suivent le début d'une poussée, les corticoïdes réduisent efficacement les symptômes inflammatoires.

Les travaux à venir nous permettront d'en savoir davantage sur le sujet.

La dorsomorphine et ses dérivés ne sont pas les premiers traitements à être proposés pour la FOP, et ils ne seront pas les derniers. Déjà en 1918 Jules Rosenstirn remarquait: *"Les traitements utilisés généralement pour traiter les troubles du métabolisme ont été plus ou moins efficaces sur la FOP pour certains, mais totalement insuffisants pour d'autres."*

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** Si pour la communauté FOP il y a toutes les raisons d'espérer,

il est encore trop tôt pour dire si la dorsomorphine et ses dérivés sont des pistes thérapeutiques applicables à la FOP.

Pour l'heure, nous pouvons simplement affirmer que ces molécules nous permettront de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans la FOP et autres maladies liées à un dérèglement de la voie de signalisation des BMPs.

Comme chez tous les patients atteints d'une maladie rare, l'espoir renaît à chaque nouvelle avancée médicale et/ou thérapeutique. Mais chacun sait qu'espoir et démesure sont deux mots différents.

En octobre 1888, Mark Twain écrivait: *"Le mot juste est un agent puissant."*

Pour la communauté FOP, l'identification du gène impliqué dans la FOP a résonné comme un coup de tonnerre. Le tonnerre pourrait bien gronder une nouvelle fois le jour où la prochaine génération des dérivés de la dorsomorphine, actuellement en cours de développement, se révélera sûre, efficace et spécifique sur les modèles animaux de FOP classique comme sur les patients.

**Que pouvons-nous faire pour le guérir?** Si 272 ans après John Freke nous ne pouvons toujours pas apporter de réponse définitive, l'espoir d'un traitement contre la FOP se rapproche chaque jour davantage.

## 8. Des poules dans notre poulailler

Les scientifiques de l'Institut Max-Planck de génétique moléculaire (Berlin, Allemagne) comptent les doigts de leurs poussins!

Lors de travaux menés chez la poule, le Dr. Petra Seemann a montré que les bourgeons des membres se développaient normalement chez le groupe d'animaux qui avait reçu une copie du gène ACVR1 sain tandis que le groupe qui avait reçu un gène ACVR1 muté présentait des malformations au niveau des doigts semblables à celles observées dans la FOP.

Ces résultats confirment le rôle de l'ACVR1 dans le développement embryonnaire.

Financé par le Center for Research in FOP and Related Disorders, le prochain projet de recherche mené par le Dr. Seemann consistera à étudier chez la poule les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'œuvre dans la FOP classique et ses variantes.

Les résultats qui émergeront de cette étude ont d'importantes implications thérapeutiques.

Biologiste à l'Institut Max-Planck de génétique moléculaire (Berlin, Allemagne), rappelons que le Dr. Seemann étudie la signalisation des BMPs dans les maladies osseuses.

## 9. Sa Majesté des Mouches

Professeur en biologie développementale à l'Université Brown de Providence (États-Unis), le Dr. Kristi Wharton étudie le rôle du gène saxophone (équivalent de notre ACVR1) chez la drosophile.

Alors que le squelette des mouches est externe, les récents travaux ont démontré que les gènes qui régulent la formation du squelette sont quasiment identiques chez l'homme et les mouches.

Si les outils moléculaires nécessaires à la formation du squelette de la mouche et de l'homme sont différents, le processus est donc similaire.

Il est également intéressant de noter que ces gènes n'ont subi aucune variation depuis près de 500

millions d'années.

Ces similitudes ont d'importantes implications fonctionnelles, nous permettant l'analyse approfondie *in vivo* et *in vitro* de l'ACVR1.

En étudiant les anomalies génétiques du saxophone chez la drosophile modèle, nous espérons bientôt pouvoir déchiffrer la physiologie moléculaire de la FOP.

Actuellement en cours de validation par des pairs, les résultats préliminaires de cette étude feront bientôt l'objet d'une publication.

## 10. La souris de l'année

Si en astrologie chinoise 2008 était l'année du rat, pour la communauté FOP s'ouvrirait l'année de la souris.

Pas moins de 4 modèles animaux reproduisant toutes les caractéristiques de la FOP ont vu le jour, dont une souris issue de la technique "knock-in".

Présentée par les Drs. Shore et Chakalal lors du colloque annuel de l'American Society for Bone and Mineral Research (Montréal, Canada) en septembre 2008 puis à la première Conférence on Advances in Rare Bone Diseases organisée par les National Institutes of Health (États-Unis), ce modèle nous permettra de comprendre les processus pré et postnataux de la maladie.

Nos travaux pour obtenir une transmission germinale se poursuivent.

## 11. Une technologie de pointe pour la FOP

Les travaux récents démontrent que la dorsomorphine et ses dérivés réduisent significativement l'ossification hétérotopique *in vivo*. Bien que prometteurs, ces inhibiteurs du signal de transduction semblent cependant inefficaces sur la formation de cartilage.

Une étude menée par le Dr. Robert Mauck et ses collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) a permis d'établir le processus moléculaire à l'œuvre dans l'ossification hétérotopique -de la prolifération des cellules indifférenciées à leur transformation en cellules osseuses.

Le criblage à haut débit (HTS) utilisé dans cette analyse a récemment été documenté dans les *Annals of Biomedical Engineering*.

Rappelons que le HTS est une étape robotisée du processus de découverte d'un médicament qui consiste à faire réagir le plus de composés possibles avec une molécule connue tout en enregistrant les activités biologiques et chimiques des réactions.

Les travaux à venir consisteront à tester l'action de plus de 200 000 molécules répertoriées par les National Institutes of Health afin d'identifier la molécule la plus apte au traitement de la FOP.

## **12. Les caractéristiques faciales de la FOP**

Les caractéristiques physiques mineures des maladies génétiques fournissent des indices importants sur l'activité de voies moléculaires sous-jacentes. L'identification de ces voies a d'importantes implications pour le développement de traitements efficaces.

Quiconque a déjà assisté à l'un de nos colloques aura remarqué une certaine similitude dans le faciès des patients atteints de FOP.

Les résultats préliminaires d'une morphométrie réalisée en 2007 par le Pr. Peter Hammond (University College de Londres, Royaume-Uni) montrent que les adultes atteints de FOP présentent un recouvrement des incisives mandibulaires par les incisives maxillaires associé à un maxillaire inférieur court.

Une étude complémentaire permettra de déterminer le phénotype cranio-facial de la FOP et de mieux comprendre le rôle de la voie de signalisation des BMPs dans la formation osseuse.

Un grand merci! aux patients qui participent à cette étude.

## **13. Une conférence sur la FOP**

Fin juillet 2008, près de 800 spécialistes en biologie développementale se réunissaient autour du Dr. Eric Wieschaus sur le campus de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) pour participer au Meeting Annuel de la Society for Developmental Biology.

Était également invitée Christiane Nüsslein-Volhard, lauréate avec les Drs. Eric Wieschaus et Edouard B. Lewis du prix Nobel de médecine ou physiologie en 1995 pour leurs découvertes concernant le contrôle génétique des phases précoces du développement embryonnaire.

A l'occasion de cette réunion, le Dr. Eileen Shore a présenté les travaux récents réalisés dans le cadre de la recherche sur la FOP, expliquant en quoi la voie de signalisation est une cible thérapeutique intéressante pour les patients atteints de FOP mais également pour tous ceux qui souffrent de maladies de la constitution osseuse.

## **14. Le Laboratoire FOP**

Le concept d'un laboratoire de recherche collaborative a été développé par Joshua Lederberg (1925-2008), prix Nobel de médecine ou physiologie en 1958 pour ses découvertes concernant la recombinaison génétique et l'organisation du matériel génétique des bactéries.

C'est en s'appuyant sur l'idée que la recherche peut être conçue, planifiée et réalisée par un ou plusieurs centres de recherche et un ou plusieurs partenaires externes que la famille Cali assistée par le Dr. William N. Kelley (ancien doyen de l'University of Pennsylvania School of Medicine, États-Unis) a fondé le Center for Research in FOP and Related Disorders.

Depuis une dizaine d'années maintenant, le Center for Research in FOP and Related Disorders et son Developmental Grants Program ont permis d'élargir la recherche sur la FOP à plusieurs laboratoires et universités disséminés dans le monde entier.

En 2008, le Developmental Grants Program a accordé une subvention aux 8 chercheurs suivants:

- Dr. Mary Mullins (Université de Pennsylvanie, États-Unis) pour sa création d'un poisson-zèbre modèle de FOP qui permettra d'étudier les voies de signalisation des BMPs impliquées dans le développement embryonnaire et la formation osseuse ectopique.
- Dr. Charles Hong (Université Vanderbilt, États-Unis) pour ses travaux sur la dorsomorphine et ses dérivés, médicaments candidats pour le traitement contre la FOP.
- Dr. Robert Mauck (Université de Pennsylvanie, États-Unis) pour le développement de la technologie HTS qui permettra de tester l'action de près de 200 000 molécules répertoriées par les National Institutes of Health sur la formation du cartilage.
- Dr. Jason Burdick (Université de Pennsylvanie, États-Unis) pour ses travaux de recherche thérapeutique.
- Dr. Kristi Wharton (Université Brown, États-Unis) pour ses travaux chez la drosophile, ce qui permettra d'élucider les mécanismes fondamentaux de la voie de signalisation des BMPs dans la FOP.
- Dr. Jay Groppe (Université Baylor, États-Unis) pour ses travaux de radiocristallographie sur le récepteur ACVR1.
- Drs. Lixin Kan et Jack Kessler (Université Northwestern, États-Unis) pour leur étude de la myoclonie (contraction brève et involontaire d'un ou plusieurs muscles) chez FOPPY.
- Dr. Petra Seemann (Institut Max-Planck de génétique moléculaire, Allemagne) pour ses travaux sur les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans les malformations osseuses caractéristiques de la FOP chez l'embryon de la poule.

Grâce à leurs travaux, nos collaborateurs contribuent largement à l'avancée de notre recherche sur la FOP

## **15. Le Colloque International sur l'Ossification Ectopique**

En accordant une large place à la FOP, le Colloque International sur l'Ossification Ectopique organisé en novembre dernier au Royal College for Surgeons de Londres (Royaume-Uni) a donné l'opportunité à la communauté scientifique européenne de faire le point sur les avancées réalisées dans la compréhension du développement osseux.

Invités d'honneur, le Pr. Kaplan et le Dr. Shore ont exposé à leurs homologues leurs travaux sur les variantes de la FOP ainsi que ceux réalisés sur les cellules souches dans les modèles animaux. Nous retiendrons également les interventions du Pr. Roger Smith sur l'ossification ectopique, du Pr. James Triffit sur les cellules souches ostéogéniques, du Pr. Allan Boyd sur l'image en 3D de l'ossification hétérotopique, du Pr. Graham Russel sur les mécanismes cellulaires et le métabolisme de l'ossification, du Pr. Nick Athanasou sur les troubles de l'ossification des tissus mous, du Pr. Ostlere sur l'imagerie de l'ossification, du Pr. Catherine Shanahan sur l'ostéogénèse vasculaire, du Pr. Peter Hammond sur la morphométrie faciale dans la FOP, du Pr. Martine Le Merrer sur l'expérience clinique

dans la FOP en France, du Pr. Roberto Ravazzolo sur les études du gène ACVR1/ALK2 chez les patients atteints de FOP en Italie, de Kristin Petrie sur l'analyse génétique menée chez des patients atteints de FOP en Grande Bretagne, du Pr. Petra Knaus sur les voies de signalisation des BMPs dans l'ossification hétérotopique et la régénération des tissus, et du Pr. Petra Seeman sur le rôle des mutations des voies de signalisation des BMPs dans le développement du squelette.

Un hommage a également été rendu à Mr. Jeffs, Joyce Miller et Sarah Cameron, patients atteints de FOP dont la présentation des squelettes a permis de rendre compte des caractéristiques physiques associées à la FOP.

Exposé au Hunterian Museum du Royal College for Surgeons de Londres (Royaume-Uni), le squelette de Mr. Jeffs est le plus ancien témoignage de FOP connu à ce jour (VXIème siècle).

Joyce Miller et Sarah Cameron ont quant à elle fait don de leurs corps à la médecine, suivant l'exemple d'Harry Eastlack.

Autre moment fort: l'exposition "Description de la Maladie" où l'on pouvait admirer les croquis de Lucy Lyon. Pendant 3 ans, cette étudiante à la City of Guilds of London Art School (Royaume-Uni) a tracé les modifications physiques infligées par la FOP et leur impact dans la vie quotidienne du patient.

## **16. Le Congrès sur les Maladies Osseuses Rares**

La première édition du Congrès Mondial sur les Progrès Scientifiques dans les Maladies Osseuses Rares s'est tenue en octobre dernier aux National Institutes of Health (Bethesda, États-Unis).

Imaginé par Hillary Weldon, administratrice de l'*U.S. Bone & Joint Decade* et mécène de la recherche sur la FOP, et Charlene Waldman, directrice exécutive de la Paget Foundation, ce colloque avait pour objectif de faire connaître les maladies osseuses rares, stimuler le dialogue entre les principaux organismes nationaux, et encourager la recherche dans toutes les maladies osseuses rares.

Pendant deux jours, spécialistes de l'ossification et scientifiques ont exposés les dernières avancées réalisées sur le sujet; l'occasion pour le Pr. Kaplan et le Dr. Shore de présenter leurs travaux et les progrès réalisés depuis l'identification en 2006 du gène en cause dans la FOP.

Outre encourager la communication entre les organismes administratifs, les scientifiques, les médecins et les patients, ce congrès a permis de définir dans quelle direction la recherche doit maintenant s'engager.

Félicitations à Hillary, Charlene, et aux organisateurs!

## **17. De chaque côté du détroit de Taïwan**

La Taïwan Foundation for Rare Disorders se bat depuis 8 ans pour améliorer la vie des patients atteints de maladies rares en leur assurant soins médicaux, éducation et protection. Elle a également pour vocation d'encourager la recherche et de sensibiliser le public à la cause des maladies rares et de leurs victimes, en invitant chaque année chercheurs et/ou groupes de recherche à présenter leurs travaux à la communauté scientifique locale.

En mai 2008, le Pr. Y-T Chen organisait la 1ère conférence sur la FOP jamais organisée à Taïwan.

Retrouvez ci-dessous le résumé de cet évènement édité sur le site internet de la fondation:

### **La 1ère conférence sur la FOP à Taïwan: naissance d'une amitié**

La Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) est une maladie génétique rare qui touche 1 enfant sur 2 000 000 dans le monde. A ce jour, seuls 5 patients atteints de FOP ont été recensés à Taïwan.

Le Pr. Kaplan, directeur de la recherche sur la FOP à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), le Dr. Carol Zapata-Whelan et son fils Vincent ont rencontré médecins et patients atteints de FOP à l'occasion d'une conférence organisée sur cette maladie en mai dernier.

Lors d'une première conférence qui s'est tenue le 19 mai au Genetics Center of the National Cheng Kung University Hospital de Tainan, le Pr. Kaplan et le Dr. Jean Lin ont exposé les dernières avancées réalisées dans la recherche sur la FOP.

Le Pr. Kaplan a également insisté sur l'importance du diagnostic, de la prévention des risques de poussées, du développement d'un traitement efficace, et de la diffusion d'informations précises sur la maladie.

Le Dr. Carol-Zapata Whelan et son fils Vincent ont ensuite pris la parole pour témoigner de la vie au quotidien des patients atteints de FOP.

Leur intervention a été d'autant plus émouvante que les 3 acteurs principaux du film chinois *Wudang Shao Nian* étaient présents. Largement inspiré du livre *Magico Montai: Life Wit Five Glorieuse Kids and a Rogue Gene calle FOP* dans lequel Carol-Zapata Whelan raconte son combat et celui de sa famille aux côtés de Vincent, son fils atteint de FOP et actuellement étudiant en médecine à l'University of California Medical School d'Irvine (États-Unis), ce film est prévu sortir en salles à Taïwan et en Chine en 2009 et est un excellent moteur d'information dans cette partie du monde.

Cette conférence a également été l'occasion pour les 5 patients taïwanais et leurs familles de faire connaissance et de partager une expérience que chacun pensait être le seul à vivre, et pour le Pr. Kaplan et le Dr. Lin d'examiner leurs patients.

Le lendemain, le Pr. Kaplan, Carol et Vincent Whelan étaient attendus pour une nouvelle conférence au Veteran General Hospital de Taipei.

Le rédacteur en chef du magazine *Living Psychology Publishers* les a ensuite interviewés de même que 3 familles dont les enfants sont atteints de maladies rares, afin d'éveiller la conscience des lecteurs taïwanais sur le courage de ces patients que la rareté de leur maladie isole.

Un grand merci! au Pr. Kaplan, au Dr. Carol Zapata-Whelan, à Vincent et aux familles de patients taïwanais pour leur dévouement et leur volonté à réunir tous les patients atteints de FOP dans le monde.

### **18. Un lycée du New Jersey visite notre laboratoire FOP**

En janvier 2008, un groupe d'élèves de la Newark Academy (États-Unis) a visité le laboratoire FOP à l'Université de Pennsylvanie.

En 5 ans, les collectes organisées par cet établissement scolaire ont permis de récolter près de 80 000 \$ au profit de la recherche sur la FOP.

Comme en témoigne le florilège de messages ci-après, cette visite a remporté un vif succès tant auprès des accompagnateurs que des élèves:

*"Je voulais simplement vous remercier pour votre dévouement, votre humilité, et votre gentillesse. Cette journée aura été autant instructive qu'agréable. Un grand Merci à tous!"*

*- Deborah A. Tabias, professeur.*

*"C'était génial de voir que tout le lycée était là. J'ai particulièrement été intéressé par le concept de la souris modèle de FOP. La complexité de vos travaux ajoutée à celle de la FOP me laisse sans voix. Vraiment, cette visite était extraordinaire." - Matt Ainsley, élève de 1ère.*

*"Cette visite a été super intéressante; les chercheurs nous ont expliqué en quoi consiste leur travail ainsi que le processus de transformation du muscle en os. Ce doit être génial de faire partie d'une équipe internationale comme celle-ci et de travailler conjointement pour mettre au point un traitement. Je suis sûr que vous y arriverez." - David Ulrich, élève de 1ère.*

*"C'était sympa de visiter le laboratoire où a été identifié le gène impliqué dans la FOP avec une scientifique qui a participé à cette découverte. Ca permet de montrer qu'on peut tous faire de grandes découvertes en travaillant beaucoup." - Ryan Diehl, élève de 1ère.*

*"L'équipe de recherche sur la FOP est tout simplement géniale. En visitant le laboratoire à l'Université de Pennsylvanie, on se rend compte que les collectes sont vraiment utiles. J'ai appris beaucoup de choses sur la FOP et peut maintenant parler de cette maladie aux gens." - Kyle Ostroff, élève de 2nde.*

*"Cette visite était super intéressante. Les chercheurs ont fait beaucoup de progrès et sont pleins d'espoir pour les mois et les années à venir. J'irai frapper aux portes lors des prochaines campagnes de dons." - Ashley Ulrich, élève de 4ème.*

*"Les chercheurs nous ont raconté comment ils avaient identifié le gène impliqué dans la FOP. C'était super intéressant. Je m'informerai sur les prochaines avancées." - Liza Seiden, élève de 4ème.*

*"Je comprends maintenant pourquoi nous devons continuer à soutenir la recherche, quelque soit la maladie. Merci aux chercheurs." - Elizabeth Celebre, élève de 4ème.*

*"Le laboratoire FOP est différent des autres laboratoires de recherche. On voit bien que les chercheurs avancent dans leurs travaux plutôt que faire et refaire toujours les mêmes expériences." - Gen Geiger, élève de 1ère.*

*"C'était vraiment intéressant d'apprendre comment les souris modèles de FOP naissent. Le dévouement de tous ces scientifiques est admirable. Je ne savais pas que cette maladie était si rare; je comprends mieux pourquoi c'est si difficile de développer un traitement." - Rebecca Ellis, élève de 4ème.*

*"J'ai été très émue par ce médecin qui nous a raconté comment, en s'appuyant sur l'observation de déformations osseuses chez le poulet, lui et son équipe avait réussi à identifier le gène impliqué dans la FOP. C'est formidable cette volonté à vouloir vaincre la maladie!" - Emily Erickson, élève de 3ème.*

*"J'ai beaucoup appris sur la FOP en visitant le laboratoire de recherche qui lui est consacré. Je crois qu'on peut tous faire un don, même petit, pour aider les chercheurs à définir un traitement contre la FOP et permettre ainsi aux patients atteints de cette maladie de vivre normalement."*

*- Dudley Charles, élève de 3ème*

## **19. La FOP dans les cours de génétique**

Pendant 4 semaines, les 155 étudiants en 1ère année de médecine à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) ont étudié la FOP. Outre les conférences et les présentations classiques liées aux cours théoriques, notons la participation exceptionnelle d'Ian Cali venu témoigner de l'impact de la FOP sur la vie quotidienne des patients et de leurs familles.

## **20. Quand la FOP devient un sujet d'exposé**

Sensibiliser et éduquer le public au sujet de la FOP fait également partie de notre mission. C'est toujours avec grand plaisir que nous nous prêtons au jeu des questions-réponses et fournissons aux élèves et étudiants les documents nécessaires à la réalisation d'un exposé ou d'un mémoire.

Aucun ne manque de nous remercier, nous expliquant qu'il/qu'elle avait surtout voulu témoigner du travail effectué par notre équipe de recherche.

Notons également l'arrivée de Philipp Mews au sein de notre équipe de recherche. Étudiant en classe préparatoire à l'Institut Max Planck de génétique moléculaire (Allemagne), Philipp étudiera à nos côtés les voies de signalisation des BMPs dans les variantes de la FOP.

## **21. Une course en faveur d'un traitement**

En novembre 2008, Bob Caron, son épouse et leurs amis du Havertown Health and Fitness Center organisaient une course à pied au profit de la recherche thérapeutique.

Pour ceux qui ne le connaissent pas, Bob analyse les échantillons de tissu lésionnel de FOP et travaille avec diligence pour tenter de contourner les obstacles à l'élaboration d'un traitement efficace contre la FOP.

Un grand Merci! aux organisateurs et participants pour leur générosité.

## **22. La FOP sur les cartes du National Geographic**

Dans "*Medical Mysteries: Science Researches Conditions From Bizarre to Deadly*" paru aux éditions *National Geographic* en 2008, Scott Auden s'intéresse à l'utilisation des nouvelles technologies pour élucider 5 maladies et rend hommage au travail dévoué de ces scientifiques sans lequel les patients ne pourraient espérer sinon la guérison au moins un traitement.

Cet ouvrage s'inscrit dans la grande tradition du *National Geographic*, dont la mission est d'explorer l'univers et de rapporter les grandes avancées scientifiques à l'humanité.

L'auteur nous propose également une chronologie des grands mystères de l'histoire médicale. Ce voyage dans le temps débute singulièrement en 1692 avec la toute première description de la FOP effectuée par le médecin français Guy Patin.

La maladie réapparaît ensuite en 1740 sous la plume du médecin anglais John Freke.

S'ensuivent les avancées liées à une autre maladie rare, la découverte de la structure en double hélice de l'ADN en 1953, celle de la maladie de la vache folle, et le Prix Nobel récompensant les travaux réalisés sur des patients atteints de malformations congénitales du cerveau.

Notre périple s'achève en 2006 avec l'identification du gène responsable de la FOP.

Depuis, la médecine a repris le cours de son histoire... jusqu'au jour où un traitement émergera enfin.

Le chapitre consacré à la FOP est largement documenté; photos et sous-titres retracent fidèlement l'histoire de la maladie, de Harry Eastlack à nos jours.

Et à l'auteur de conclure sur une note d'optimisme, affirmant haut et fort qu'identification de l'ACVR1 et traitement sont intimement liés.

### **23. Publications**

La plupart des 16 articles rédigés en 2008 ont été publiés dans la presse spécialisée.

Nous avons par ailleurs mis à jour nos données sur la signalisation des BMPs.

Notons également que la publication concernant l'identification de l'ACVR1 parue en avril 2006 dans la revue *Nature Genetics* a été partiellement traduite en 64 langues.

### **24. Autres publications**

Une nouvelle version de notre *FOP Treatment Guidelines* ou *Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations* vous attend au: [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org) , onglet "Living with FOP" puis "Treatment Guidelines".

Vous pouvez également en demander une copie papier à l'assistante du Pr. Kaplan au:

[Kamlesh.Rai@uphs.upenn.edu](mailto:Kamlesh.Rai@uphs.upenn.edu).

### **25. Conférences & Meetings**

En 2008, nous avons donné des conférences sur la FOP à:

- American Academy of Orthopaedic Surgeons (Washington, États-Unis)
- American Society for Bone and Mineral Research (Montréal, Canada)
- Annual Meeting of the Society for Developmental Biology (Philadelphie, États-Unis)
- Charité University Hospital and School of Medicine (Berlin, Allemagne)
- Children's Medical Center of Dayton (Dayton, États-Unis)

- Gordon Research Conference on Musculoskeletal Biology (Andover, États-Unis)
- International Conference on Bone Morphogenetic Proteins (Lake Tahoe, États-Unis)
- Jefferson Medical College (Philadelphie, États-Unis)
- National Cheng Kung University Medical Center (Tainan, République de Chine)
- National Institutes of Health (Bethesda, États-Unis)
- Ospedale Santa Maria del Carmine, Department of Pediatrics (Rovereto, Italie)
- Regeneron Pharmaceuticals (New York, États-Unis)
- Royal College of Surgeons of England (Londres, Royaume-Uni)
- Taiwan Foundation for Rare Disorders (Taipei, République de Chine)
- University of California - Los Angeles (Los Angeles, États-Unis)
- University of Connecticut Health Center (Farmington, États-Unis)

C'est également avec beaucoup de plaisir que nous avons rencontré patients et/ou familles de patients atteints de FOP lors de réunions à :

- Aberdeen (Royaume-Uni)
- Atlanta (Georgie, États-Unis)
- Bethesda (Maryland, États-Unis)
- Dayton (Ohio, États-Unis)
- Lulea (Suède)
- Philadelphie (Pennsylvanie, États-Unis)
- Plainfield (New Jersey, États-Unis)
- Rovereto (Italie)
- Santa Maria (Californie, États-Unis)
- Sausalito (Californie, États-Unis)
- Tainan (République de Chine)
- Taipei (République de Chine)
- Valbert (Allemagne)

## **26. La Rita Allen Foundation soutient notre recherche**

Nous remercions la Rita Allen Foundation de sa générosité. En nous accordant une subvention pour les 2 ans à venir, cette organisation nous donne l'opportunité d'approfondir nos travaux sur les mécanismes cellulaires à l'œuvre dans la FOP et d'en tirer les conclusions nécessaires au développement de stratégies thérapeutiques.

S'ils ont reconnu ignorer les effets dévastateurs de la FOP, les dirigeants de la Rita Allen Foundation qui ont visité notre laboratoire FOP n'ont pas tari d'éloges sur l'esprit soudé qui anime notre équipe et espèrent que nous atteindrons rapidement nos objectifs.

## **27. Un prix pour Allison Weiss-Brady**

En octobre 2008, les travaux d'Allison Weiss-Brady étaient récompensés par un prix d'excellence. En s'inspirant de la citation qui veut que chacun de nous fasse ce qu'il peut pour améliorer la vie d'autrui, Allison Weiss-Brady a largement contribué à améliorer le sort de centaines de personnes.

Outre les campagnes de sensibilisation et les collectes organisées au profit de la recherche sur la FOP qui ont rendu possible l'identification du gène impliqué dans la FOP, Allison et sa mère ont également fondé l'Isaac & Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine et récolté des fonds pour l'Allison Weiss Fellowship et la Borne-Lotke-Zaslloff Fellowship intégrés au laboratoire FOP.

Un grand Merci à Allison pour sa collaboration et toutes nos félicitations pour cette belle récompense!

## **28. Un vœu d'espoir**

C'est toujours avec beaucoup de plaisir que nous recevons vos vœux à l'occasion des fêtes de fin d'année. Quelle que soit la langue dans lesquels ils sont formulés, ils sont tous porteurs du même message: l'espoir d'un traitement pour la FOP.

Ce souhait est également le nôtre; soyez assurés qu'il nous accompagne tout au long de l'année.

## **29. Ce que nous devons faire**

Les travaux récents menés sur le gène impliqué dans la FOP ont permis de déterminer les mécanismes à l'œuvre dans la formation du squelette et l'ossification, ouvrant ainsi de nouvelles pistes thérapeutiques pour de nombreuses maladies osseuses. Cette avancée ouvre également des perspectives pour la FOP. Identifier la cause génétique et moléculaire exacte de la FOP, et élaborer des traitements efficaces contre cette terrible maladie sont et seront toujours nos principales motivations.

Si nous avons atteint le sommet du Mont FOP en identifiant la mutation génétique en cause dans la maladie, un nouveau défi nous attend: poursuivre notre ascension vers le Mont Traitement.

Les indices recueillis ces dernières années sont autant d'outils précieux qui nous permettront, à terme, de vaincre la FOP.

Plus que jamais, nous avons besoin de votre soutien pour poursuivre nos travaux.

Pour reprendre l'expression du premier ministre israélien David Ben Gourion: *"Maintenant que nous avons accompli l'impossible, le plus difficile nous attend."*

### 30. Remerciements

Que nous travaillions au sein du Laboratoire FOP, au Developmental Grants Program ou dans les projets de collaboration internationale, nous sommes tous fiers de participer à cette aventure et remercions ci-dessous ceux qui soutiennent nos travaux:

- L'International FOP Association (IFOPA)
- Les National Institutes of Health (États-Unis)
- La Rita Allen Foundation (États-Unis)
- L'Université de Pennsylvanie (États-Unis)
- Le Center for Research in FOP & Related Disorders (États-Unis)
- Le Cali Family Endowment for FOP Research (États-Unis)
- Le Weldon Family Endowment for FOP Research (États-Unis)
- L'Isaac and Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine (États-Unis)
- L'Allison Weiss Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine (États-Unis)
- La Born-Lotke-Zasloff Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine (États-Unis)
- La Whitney Weldon - Stephen Roach Fellowships in FOP Molecular Genetics (États-Unis)
- La Roemex Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology (États-Unis)
- La Grampian Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology (États-Unis)
- L'Orthopaedic Research & Education Foundation Zachary Friedenberg Clinician-Scientist Fellowship (États-Unis)
- Le Medical Research Council et l'Université d'Oxford (Royaume-Uni)
- L'Association Pierre-Yves (France)
- La FOPEV (Allemagne)
- La FOP Italia (Italie)
- La Brazilian FOP Association (Brésil)
- Le Canadian FOP Families & Friends Network (Canada)
- La Pittsburgh Foundation (États-Unis)
- Le Max Planck Institute for Molecular Biology (Allemagne)
- La Saitama Medical University (Japon)
- Le Sarah Cameron Fund (Royaume-Uni)
- La Scandinavian FOP Association (Suède)
- Les membres du Consortium International de Recherche sur la FOP
- La grande générosité d'un donateur anonyme originaire du New Jersey (États-Unis)
- Les habitants de Santa Maria (16 ans de générosité)
- Les bénévoles, familles et amis disséminés dans le monde entier

A tous, un grand Merci! pour votre soutien.