

20. Jahresbericht über das Gemeinschaftsforschungsprojekt Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) April 2011

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

Einführung

Unterricht vom Spielfeld aus ...

Während eines Sommers in der Kindheit, vor mehr als einem halben Jahrhundert, wurde einer von uns, der kein talentierter Baseballspieler war, vom Trainer in ein entferntes Eck des Spielfeldes als dauerhafte Position verbannt, so weit weg von der eigenen Spielhälfte, dass kein Mensch jemals den Ball dort hin hätte schießen können. Wenn die eigene Spielhälfte die Sonne wäre, dann war das weit entfernt gelegene Spielfeldende weit jenseits der Erdumlaufbahn auf dem inzwischen degradierten Pluto, und jede Verbindung zum Rest des Sonnensystems schien fast unvorstellbar.

Die Reise zurück zur Spielerbank, jedes Inning (Spielrunde im Baseball) war eine lästige Pflicht und oft schon aufgegeben. Viele mögliche „Abschläger“ wurden geopfert und verbrachten ihr Exil im „Aus“ in einem entfernten Eck des Spielfeldes, beobachteten Heuhüpfer, Frösche und Schmetterlinge sowie zerquetschten Mücken, Schnacken und Fliegen. Der weit entfernte Dopplereffekt des Schreis des Trainers, „Steh auf dort draußen und tu so, als ob du Ball spielen würdest“, war gedämpft wie das Radiosignal aus dem entfernten Weltall und, wenn überhaupt verständlich, lächerlich. Für ein Kind gab es in dieser Grauzone an der äußeren Grenze des sportlichen Exils keinen Ball zum Spielen.



Bild: Einer der Autoren mit sieben Jahren weit ab in einem Eck des Spielfeldes

Eines Tages, gegen Ende des langen Sommers mit Baseballkarten, Kaugummi und Langeweile – während dem treuen und braven Ausharren auf diesem abgelegenen Außenposten der sportlichen Isolation, geschah etwas Merkwürdiges – etwas, das die Art, wie ein Kind die Welt betrachtet, für immer veränderte.

Am helllichten Tag, und aus einer völlig unerwarteten Richtung, segelte ein riesiges Flugobjekt, kugelförmig und viel größer als ein Baseball über dem Kopf – nicht von der eigenen Spielhälfte, sondern vom entfernteren Außenbereich, in Richtung eigene Spielfeldhälfte – so, als ob es von einem anderen Universum, mit anderen Regeln und Rechten kommen würde. Es ergab überhaupt keinen Sinn. Es kam nicht von außen; es kam von außerhalb des Baseballplatzes und war ganz sicher die größte Attraktion

und Aufregung, die sich in diesem Außenbereich den ganzen Sommer lang - und womöglich überhaupt jemals - ereignete.

Über den Köpfen kreiste ein riesiges Flugobjekt – ein riesiger, weißer, kugelrunder Ball, mit auffälligen, verzahnten Segmenten. Das Objekt kam vom Volleyballfeld, gleich hinter dem „Aus“, am Ende des entfernt gelegenen Spielfeldrandes. Plötzlich wurde eine andere Welt lebendig. Was das entlegene Ende des Spielfeldes in dem einen Spiel war, wurde zum Mittelfeld eines anderen.

Revolutionäre Fortschritte und Einblicke ereignen sich nicht auf einem Feld. Sie ereignen sich zwischen den Spielfeldern, an den Spielfeldrändern, im Seitengrün, wo die Regeln, die für jedes Spielfeld gelten, nicht länger gelten.

Glück spielt in der Wissenschaft und im Leben eine große Rolle. Die meisten Spiele, die Arbeit und Anstrengung im Leben geschehen auf Ackerland, in einem begrenzten Gebiet, oder einer „sprichwörtlichen“ Schachtel. Einige der wichtigsten Erkenntnisse tauchen außerhalb der Schachtel, der Raute, oder dem Feld auf – aus dem entlegenen Ende, und sie können verloren gehen, wenn man nicht darauf vorbereitet ist, sie zu erkennen.

Treten Sie ein in die Welt der FOP-Forschung, wo das Unerwartete und das Revolutionäre oft die Tagesnorm - und gleichzeitig die Geschichte und das Thema des Jahres - sind.

Der bejubelte Wissenschaftsjournalist Isaac Asimov sagte: „Der aufregendste Satz, den es in der Wissenschaft zu hören gibt, der neue Entdeckungen ankündigt, ist nicht „Eureka, ich fand es!“ sondern eher: „Hmm... das ist komisch“.

2010 war ein „komisches“ Jahr an dem sich schnell wechselnden Front der FOP-Forschung, wo Volleybälle, die rückwärts ins „Aus“ flogen, so bemerkenswert waren wie Homeruns, die daraus geschlagen wurden.

Die Entdeckung des FOP-Gens und die Fortschritte, die dadurch angeregt wurden, veränderten unsere Denkweise und unseren Horizont. Fünf Jahre nach der FOP-Gen-Entdeckung sieht die Welt nicht mehr aus wie vorher; der Horizont ist nicht mehr klar und wahrnehmbar. Frühere Orientierungspunkte, die isoliert und nicht miteinander verbunden schienen: Gene, Zellen, Bahnen, Modelle, Trigger, Behandlungen – sie schienen nun erstaunlicherweise miteinander verbunden wie eine Bergkette, nicht wie eine Aneinanderreihung entfernter Gipfel, jetzt mit einem klareren Weg dazwischen und hindurch. Diese aufschlussreiche Verschiebung der Perspektive trat auf, als sich unser Wissen und unsere Erkenntnisse in unserem traditionellen Studienfeld vertieft haben und von außen, und meistens an der Grenze zwischen scheinbar nicht in Beziehung stehender Bereiche, viel eher so wie ein Kind, das im „Aus“ an Rande eines Baseballfeldes und eines Volleyballfeldes steht und das sich abmüht, die Regeln, die für das jeweilige Spiel gelten, zu verstehen.

Das FOP-Gen wird gebraucht, um FOP-Tiermodelle zu konstruieren; FOP-Tiermodelle werden gebraucht, um die Trigger und die Mikroumgebungen, die die Bildung von FOP-Läsionen auslösen, zu verstehen; Zellen von FOP-Läsionen werden gebraucht, um die Signalbahnen, die die FOP-Schübe antreiben, zu entziffern; und das Verstehen der FOP-Schübe braucht man, um chemische Stoffe zu entwerfen, die das Fortschreiten von FOP stoppen werden. Und das ist erst der Anfang.

Wie der Naturforscher John Muir sagte: „Wenn man an einer einzigen Sache in der Natur zieht, wird man feststellen, dass es mit dem Rest der Welt verbunden ist.“ Diese Offenbarung tritt meistens an Grenzen, Plätzen zwischen den Spielfeldern, wo das Unkraut am höchsten ist, und wo man sich nicht sicher ist, in welchem Feld man sich gerade befindet.



Bild: Grüße aus dem FOP-Labor an der "University of Pennsylvania School of Medicine" in Philadelphia, PA.
In der vorderen Reihe sitzend, von links nach rechts: Dr. Robert Pignolo, Dr. Eileen Shore und Dr. Fred Kaplan.
Stehend von links nach rechts: Bob Caron, Dr. Deyu Zhang, Dr. Jan-Jan Liu, Dr. Bettina Mucha-Le Ny, Edwin Theosmy, Kamlesh (Kay) Rai, Dr. Josef Kaplan, Meiqi Xu, Fiachra Malone, Dr. Salin Chakkalakal, Michael Convente, Dr. Vitali Lounev, Lakshman Singh, Kevin Egan, Becky Billmire, Andria Culbert und Ruth McCarrick-Walmsley

Die FOP-Forschung ist eine eng vernetzte und epische Reise und das Epos war immer das Bestreben des Menschen. In der kleinen, aber globalen Welt von FOP ist unser begehrtestes Bestreben ein vier buchstabiges Wort: CURE (= Heilung). Es ist ein Wort voller Hoffnung und Tücke – Hoffnung als Möglichkeit der Erlösung; Tücke wegen der Hindernisse und Gefahren, die da lauern. CAUSE (= Ursache) und CURE sind, worum es sich bei der FOP-Forschung immer dreht – die Ursache von FOP richtig zu verstehen, nicht nur auf genetischer, zellulärer und molekularer Ebene – sondern grundlegend und bis in die tiefsten Tiefen auf eine ineinander greifende Art, sodass aus der Gesamtheit des Wissens Weisheit wird – und aus der Weisheit Aktion.

2010 bewegten wir uns mutig in diese Richtung, vorangetrieben durch Entdeckungen, die sensationell, glücklich und einfach waren. Aber FOP ist nicht einfach. Wir können und wir müssen die Dinge vereinfachen, sie in ihre einzelnen Komponenten zerlegen um sie zu untersuchen und sie dann zum Verständnis wieder zusammenzufügen. Einstein machte es richtig: „Die Dinge sollten so einfach wie möglich gehalten werden, aber eben nicht einfacher.“

Marietta DiChristina, die verantwortliche Herausgeberin von „Scientific American“ spricht vom „Nutzen, einen wissenschaftlichen Bereich aus einer anderen Perspektive zu betrachten. Ich stelle fest, dass ich diesbezüglich wohl nicht die Erste bin, die bemerkt, dass, wenn man versucht, ein Problem zu lösen, die Veränderung

des physikalischen Blickwinkels oder der Denkweise über wahrgenommene Grenzen hinaus führen können.“

So wie etwa ein Kind am äußersten Ende des Spielfeldes eines Baseballspieles; ein Kind, das einen Volleyball aus der falschen Richtung kommen sieht und tatsächlich feststellt, dass er aus der richtigen Richtung kommt und dass er zu einem völlig neuen Spiel gehört.

„In einigen Fällen,“ fährt Dr. DiChristina fort, „ist es vielleicht schwierig, den Beweis zu erkennen, dass das, was sich vor einem abspielt, richtig sein könnte, weil man es nicht als das erkennt, was es ist.“ So wie der Philosoph Redelmeier bemerkte: „Lassen Sie sich nicht von früheren Gedanken gefangen nehmen. Es ist absolut in Ordnung, die Meinung zu ändern, wenn man mehr über etwas erfährt.“ Und tatsächlich können wir das!

2010 war, wie jedes Jahr, ein Jahr bemerkenswerter Fortschritte und Errungenschaften. Aber 2010 war auch ein Jahr unvorhergesehener Entdeckungen – ein „komisches“ Jahr, wie Isaac Asimov sagte, in dem unerwartete Volleybälle rückwärts zum Spielfeldrand flogen und den Charakter des Spiels derart veränderten, dass Nobelpreisträger Joseph Goldstein sagen würde, dass es G.H. Hardys Grundsätze der wissenschaftlichen Größe erfüllt: Aussagekraft, Allgemeingültigkeit und Plötzlichkeit. Diese Erkenntnisse vom entfernten Spielfeldrand sind wichtige Bestandteile unserer Reise zu einer Heilung.

In diesem Jahresbericht werden wir unser Hauptaugenmerk auf zwei unerwartete Volleybälle richten, die wahrscheinlich Spielveränderer in diesem kaleidoskopischen und verbundenen Entdeckungsgebiet sind, wo die Zellen zu Bahnen führen, Bahnen zu Modellen, Modelle zu Medikamenten, und die Medikamente führen hoffentlich zu einer Heilung. Wie Dorothy in „Der Zauberer von Oz“ sagte: „Toto, ich glaube, wir sind nicht mehr in Kansas.“



Bild: IFOPA-Mitglieder, Justin Henke (links) aus Middletown, Delaware und Nathaniel Padilla (rechts) aus Port Deposit, Maryland, zeigen Dr. Kaplan ihre neuen Lastwagen und Autos.

ERKENNTNISSE VOM ÄUSSEREN SPIELFELDRAND

FOP-Zellen schreiben ihr eigenes Schicksal neu. Sie zeigen uns neue Pfade zum Erzeugen von Stammzellen

Ein sehr unerwarteter wissenschaftlicher Durchbruch in der FOP-Forschung wurde in der Weltpresse angekündigt und im Dezember 2010 auf den Seiten der weltweit führenden Zeitschrift in biomedizinischer Forschung „Nature Medicine“ veröffentlicht.



Bild: Die Kollaborateure Dr. Damien Medici (links) und Dr. Bjorn Olsen (rechts) von der Harvard University

Diese bahnbrechende Arbeit war das Produkt einer Zusammenarbeit zweier Forschungsteams: des FOP-Labors an der „University of Pennsylvania“ und des Olsen-Labors an der „Harvard University“, und es war eine Zusammenarbeit, die zu grundlegenden, neuen Erkenntnissen in der Knochenbiologie und der Geweberegenerierung geführt hat.

Diese wunderbare Zusammenarbeit war das Produkt zweier Labore mit leicht unterschiedlichen Blickrichtungen; das eine, dessen wesentliches Ziel ist, die genetische, molekulare und zelluläre Grundlagen für die Bildung eines Skeletts zu verstehen und dieses Wissen dafür zu verwenden, den Prozess für diejenigen, die es brauchen, zu unterstützen, und das andere Labor, dessen wesentliches Ziel ist, die genetische, molekulare und zelluläre Grundlagen für die Bildung eines zweiten Skeletts zu verstehen und dieses Wissen dafür zu verwenden, es zu verhindern. Der Auslöser für die Zusammenarbeit war die Entdeckung im FOP-Labor in 2009, dass Zellen mit Blutgefäßursprung in jedem Stadium der Bildung des Knorpelgerüsts des zweiten Skeletts bei FOP beteiligt sind. Aber wie machen sie das?



Bild: Henry Gadsden, Student an der Pingry High School

Die wesentliche Erkenntnis der Zusammenarbeit war, dass die FOP-Mutation die innere Uhr einer Blutgefäßzelle (aus dem geschädigten Muskel einer beginnenden Läsion) zurückdreht und sie in eine adulte Stammzelle zurückführt. Ja: eine Stammzelle! Mit anderen Worten, die FOP-Mutation lenkt Zellen mit Blutgefäßursprung aus Muskel und Bindegewebe um, nicht direkt um Knochen zu bilden, sondern sie transformiert sie in Stammzellen, die direkte Vorläufer aller Stadien des zweiten Skeletts bei FOP sind. Die Studie zeigt, dass die ersten fibroproliferativen Zellen einer FOP-Läsion (diejenigen, die bei Biopsien als aggressive Fibromatose oder Fibrosarkome falsch diagnostiziert werden) sind nicht einfach nur faserige Bindegewebszellen, sondern Stammzellen, die teilweise aus gefäßauskleidenden Zellen des ursprünglichen Muskels oder Bindegewebes stammen. Warum ist diese Entdeckung so wichtig? Mindestens aus drei Gründen:

1. **Mesenchymale (Bindegewebs-) Stammzellen werden bei FOP durch die Umdifferenzierung von vaskulären Endothelzellen gebildet.** Während des frühesten Stadiums eines FOP-Schubs werden unterwartet vaskuläre Endothelzellen aus dem betroffenen Muskelgewebe in mesenchymale (Bindegewebs-)Stammzellen umprogrammiert, die sich in Knochen-, Knorpel-, Muskel-, Fett- und sogar Nervenzellen umwandeln können. Mit anderen Worten, um ein zweites Skelett zu bilden, verwandeln sich die Zellen aus dem betroffenen Muskel nicht einfach nur in Knochenzellen, sondern sie wandeln sich zurück in Stammzellen um und dann differenzieren sie sich erneut über eine Reihe von Knorpelzellzwischenstadien zu Knochen. Stellen Sie sich folgendes vor: Sie möchten hypothetisch einen Krieg wagen. Sie würden nicht von Haus zu Haus gehen und jedem Bürger ein Gewehr geben, sondern Sie würden zuerst die Bürger (die differenzierten Zellen) zu einer Grundausbildung zusammenrufen, deren bürgerliche Pflichten neu definieren, sie als Soldaten (mesenchymale Stammzellen) ausbilden, jedem neuen Soldaten ein Gewehr aushändigen, sie in der Handhabung unterweisen, und sie dann losschicken, etwas anderes zu tun, als das, was sie in ihrem bürgerlichen Leben taten. Nichtsdestotrotz bleiben vielleicht einige Merkmale ihres früheren bürgerlichen Leben noch erhalten, sogar dann noch, auch wenn sie gute Soldaten geworden sind. So ähnlich verhält es sich bei FOP.

2. **FOP könnte im Stammzellenstadium am leichtesten zu manipulieren sein.** Die frühen Vorknorpel-FOP-Läsionen bestehen weitestgehend aus undifferenzierten Stammzell-ähnlichen Zellen und scheinen zu den empfindlichsten Zellen im Hinblick auf eine Manipulation zu gehören. Sie könnten uns also vielleicht die Möglichkeit geben FOP zu heilen. Wir stellen fest, dass die verschiedenen Rückdifferenzierungsprogramme im oder kurz vor oder nach diesem Stadium undifferenzierter mesenchymaler Stammzellen, am ehesten für eine Manipulation durch eine Medikation zugänglich sind.



Bild: Die Wissenschaftler Vitalli Lounev (im Hintergrund) und Kevin Egan (im Vordergrund) untersuchen unter dem Mikroskop im FOP-Labor eine Probe einer FOP-läsionalen Biopsie

3. **Undifferenzierte FOP-mesenchymale Stammzellen liefern einen wichtigen Schlüssel, wie man Knorpel und Knochen regenerieren kann.** Die Versuche, die in „Nature Medicine“

veröffentlicht wurden, zeigten, dass vaskuläre Endothelzellen, die mit spezifischen knochenmorphogenetischen Proteinen (BMPs) in Kontakt gebracht wurden, teilweise die Auswirkung eines mutierten FOP-Gens nachahmen und somit einen wirkungsvolleren Weg darstellen, die Zellen umzuprogrammieren. Diese Erkenntnisse könnten sofort im Bereich der Gewebekonstruktion und der personalisierten Medizin angewandt werden. Es

ist vorstellbar, dass transplantierten Patienten eines Tages einige ihrer eigenen vaskulären Endothelzellen entnommen und umprogrammiert werden und dann für die Implantation der gewünschte Zelltyp gezüchtet wird. Implantatabstoßung wäre kein Thema. Somit öffnet diese Entdeckung ein neue Tür, nicht nur für das Verständnis und die Behandlung von FOP, sondern auch zur Gewebekonstruktion und personalisierte Medizin, für Personen, die vielleicht dringend neue Bindegewebskörperteile brauchen.



Bild: Medizinstudent von der Penn Danish Nagda (links) und Medizinstudentin Lydia Patzmanathan (rechts), die zu Besuch kam, treffen NY Yankee Fans Anthony Barbera und dessen Vater aus Elmont, New York

In einem begleitenden Leitartikel in „Nature Medicine“ mit dem Titel „Knochen aus Blutgefäßen bilden“ schreibt Edwin M. Horwitz vom Kinderkrankenhaus in Philadelphia: „Auf der Gebiet der Beobachtung erhält nur das vorbereitete Denken eine Chance. Dieser berühmte Ausspruch von Louis Pasteur 1854 hebt hervor, wie einige der wichtigsten Entdeckungen in der biomedizinischen Forschung als Schlüsselbeobachtungen im Laufe von Studien, die sich auf eine völlig andere Fragestellung konzentrieren, beginnen.“ (Etwa, wie wenn man Volleybälle entdeckt, die an der falschen Stelle sind, wenn man nach einem Baseball Ausschau hält). „Das dürfte nun auf dem Gebiet der Stammzellentherapie der Fall sein. In dieser Ausgabe von „Nature Medicine“ deckten Autoren aus Harvard und von der Penn, während sie nach der Ursache von FOP forschten, eine neue Quelle mesenchymaler (Bindegewebs-) Stammzellen auf, die die regenerative Medizin für Knochen und Knorpel revolutionieren könnte. Die Autoren identifizierten eine neue Quelle und Vorgang zur Erzeugung mesenchymaler Stammzellen. Endothelzellen (vaskuläre Auskleidungszellen) von Menschen mit FOP, die eine spezifische ACVR1/ALK2-Mutation tragen, durchlaufen eine bemerkenswerte Transformation, die in der Regeneration von mesenchymalen Stammzellen endet. Diese Erkenntnis alleine ist ziemlich interessant, da die neueste Idee ist, dass das Endprodukt der endothel-mesenchymalen Transformation (wie bei der Bildung von Herzklappen) ein generischer Fibroblast (Bindegewebszelle) ist, dem die Stammzelleneigenschaften fehlen. Bei FOP differenzieren sich die Stammzellen, die aus Endothel stammen, zuerst in Knorpel-bildende Zellen, gefolgt von Knochen-bildenden Zellen, vermutlich unter der Regulation entzündlicher Substanzen als Trigger der Bildung heterotopen Knochens bei FOP. Die Autoren zeigten auch, dass die ACVR1/ALK2-Aktivierung (wie bei FOP) für diese Zelltransformation notwendig und ausreichend ist. Durch den Einsatz dieses Signalmechanismus zeigten sie, wie das Behandeln menschlicher vaskulärer Endothelzellen mit BMP4, ACVR1/ALK2 (ohne FOP-Mutation) aktiviert und diese Transformation *in vitro* auslöst. Dabei werden vaskulär abstammende Stammzellen mit Knorpel- und Knochenpotential erzeugt.

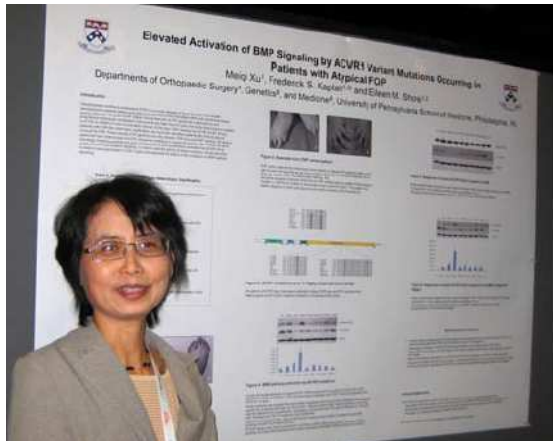


Bild: Forschungswissenschaftlerin Meiqi Xu vor ihrem Poster auf dem Jahrestreffen der American Society for Bone and Mineral Research; Toronto, Kanada, Oktober 2010

Die Entdeckungen, die durch die Studie zu Tage traten, könnten unseren Ansatz bei der Zelltherapie und der Gewebekonstruktion entscheidend verändern. Diese Beobachtungen lassen vermuten, dass vaskuläre Endothelzellen vielleicht ein physiologisches Reservoir von FOP-generierten Stammzellen sind, die sich

unter entsprechenden Auslösereizen der Umgebung zu Knochenvorläuferzellen und dann unter physiologischem Stress zu reifen Knochenzellen differenzieren. Diese neuen FOP-ähnlichen Stammzellen führen vielleicht zur Anwendung generierter Stammzellen als Vorläufer, um zerstörtes Gewebe zu regenerieren. Diese erstaunliche Transformation von der vaskulären Endothelzelle zur Stammzelle wurde durch die Mutation im ACVR1/ALK2-Gen aufgedeckt, das FOP verursacht. Wenn man das Gen ausschaltet, verhindert man auch den Prozess. Diese Arbeit zeigt, dass die BMP-Signalbahn unter dem Einfluss des mutierten FOP-Gens, eine unerwartete Rolle bei der Umwandlung vaskulärer Endothelzellen in Stammzellen spielt. Diese Entdeckung ist die erste, die zeigt, dass die Auswirkungen einer krankheitsverursachenden genetischen Mutation *in vitro* nachgebildet werden kann und zur Behandlung anderer Krankheiten verwendet werden könnte. Die Bildung dieser Stammzellen auszulösen, könnte dazu beitragen, Gewebe zu generieren, um andere Leiden zu behandeln. Und natürlich könnte FOP eingedämmt werden, wenn der Prozess beendet würde.“

In einem anderen Leitartikel über die Arbeit mit dem Titel „Umwandlung des Endothels in Knorpel und Knochen“ in der angesehenen Zeitschrift „Cell Stem Cell“, schreiben Ofer Shoshani und Dov Zipori aus der Abteilung für molekulare Zellbiologie am „Weizmann Institute of Science“ in Rehoboth, Israel: „Eine neue Studie zeigt, dass heterotoper Knochen bei FOP, von vaskulären Endothelzellen herrührt, die in mesenchymale (Bindegewebs-)Zellen umgewandelt werden. Ektope Knochenbildung im Weichteilgewebe ist eine bekannte Erscheinung nach einem Trauma, inneren Muskelblutungen, Osteoarthritis, Entzündungen und auch bei spezifischen genetischen Erkrankungen wie z.B. FOP, wo sich Knorpel und Knochen pathologisch im Weichteilgewebe bilden.“



Bild: Freunde der Stiftung für die FOP-Forschung der Familie Cali pausieren für ein Bild mit den Mitgliedern des FOP-Labors während eines Besuchs an der Penn

Der Leitartikel setzt einen „Stammzellzyklus“ voraus, der eine Umdifferenzierung reifer Zellen zurück zum Zustand von Stammzellen zulässt, die dann neu differenzieren können, um ein völlig anderes Organsystem aufzubauen (wie das zweite Skelett bei FOP). „Während der Gewebereparatur „drehen“ Zellen in einer späteren Phase einer Differenzierungskaskade „um“ und zeigen erneut Stammzeleigenschaften durch die Wiedergewinnung weiteren Abstammungspotenzials, das vorher verloren gegangen ist. Der „Stammzellzyklus“-Gedanke prognostiziert, dass die Umdifferenzierung im reifen Säugetiergewebe möglich ist, und dieser Ansatz wird durch die neuen Entdeckungen in der gemeinschaftlichen Forschungsveröffentlichung unterstützt, dass vermutlich unipotente adulte Blutgefäßzellen, wenn sie angeregt werden, wieder Multipotenz aufweisen können.“

Die Autoren des Leitartikels stellen fest, dass: „Zukünftige Studien die Möglichkeit untersuchen sollten, dass andere Fälle von ektopter Knochenbildung durch diesen Transformationstyp bedingt sein könnten. Bei Osteoarthritis (Verschleiß-Gelenkentzündung) als ein Beispiel, verursacht ektopter Knochen starke Schmerzen und Behinderung. Der Mechanismus von Osteoarthritis ist noch nicht gründlich erforscht und die Aufklärung eines möglichen Beitrags der Mikrovaskulatur ist jetzt notwendig. Diese Arbeit über FOP hat wichtige Auswirkungen, nicht nur für FOP, sondern auch für sehr häufige Krankheiten wie Osteoarthritis oder Knorpelsporen, die Schmerzen verursachen und die Beweglichkeit einschränken können. Osteoarthritis betrifft hunderte Millionen Patienten weltweit und trägt entscheidend zur hohen Krankheitsprävalenz der menschlichen Bevölkerung bei.“

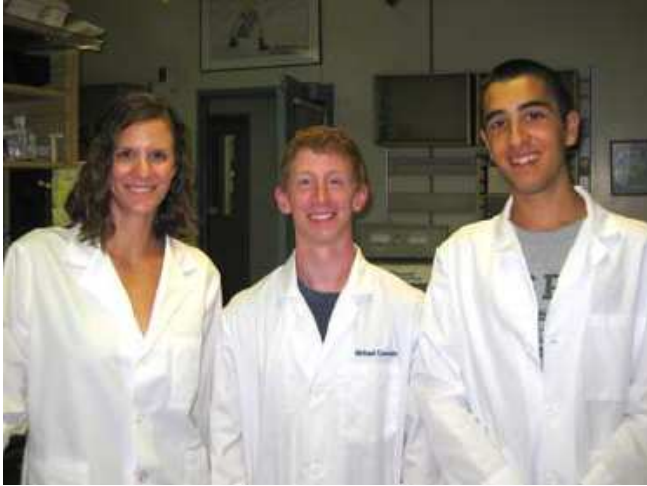


Bild: Die Studenten im Aufbaustudium Andia Culbert (links) und Michale Convente (Mitte) mit High School Student Aziz Kamoun (rechts) im FOP-Labor

In einer anderen Leitartikeldarstellung mit dem Titel: „Entwicklungsbiologie: Blutgefäßzellen werden zu Knochen,“ schrieb der Herausgeber von „Nature“: „Bei der seltenen Krankheit FOP resultiert eine Mutation im ACVR1/ALK2-Gen in der Knochenbildung im weichen Gewebe. Jetzt zeigen Forscher dass die Knochenzellen aus der inneren

Auskleidung der Blutgefäße, den Endothelzellen, abstammen. Diese werden vor der Umdifferenzierung in Knorpel und Knochen zu stammähnlichen Zellen. Dieser Prozess könnte bei der normalen Gewebereparatur wichtig sein.“ Das Team (aus der Penn und aus Harvard) fand heraus, dass Zellen aus knöchernen Läsionen bei Patienten mit FOP Markerproteine, die für Blutgefäßzellen spezifisch sind, hervorbringen. Und wenn mutiertes ACVR1/ALK2 eingeführt wurde, zeigten sie Eigenschaften von Bindegewebsstammzellen. Als sie unter angepassten Bedingungen kultiviert wurden, transformierten die vom Endothel abstammenden Stammzellen zu Knochen, Knorpel und Fettzellen.“

II. Die Verhinderung der heterotopen Knochenbildung und die Wirkung von RAR werden in Angriff genommen

Heterotope enchondrale Ossifikation (HEO), die Bildung von Knochen im Weichteilgewebe durch Knorpelanlagen, kann zu einer katastrophalen Behinderung und enormem menschlichen Elend führen. Krankheiten, die zu einer Veranlagung zu HEO führen, reichen von der äußerst seltenen genetischen Erkrankung Fibrodisplasia Ossificans Progressiva (FOP) bis zu relativ häufigen Ursachen wie Sportverletzungen, kompletten Gelenkarthroplastiken, traumatischen Schädelhirnverletzungen, Schlaganfällen, Lähmungen, Kriegsverletzungen und Herzklappenerkrankungen im Endstadium. Bei allen diesen Erkrankungen tritt durch einen Prozess der enchondralen Ossifikation eine Metamorphose des Weichteilbindegewebes zu heterotopem Knochen auf.

Der HEO-Prozess ähnelt dem Prozess, durch den sich das normale Skelett während der Embryogenese bildet, er unterscheidet sich jedoch dadurch, dass er durch einen entzündlichen Trigger ausgelöst wird. Eine Entzündung führt zu einer Gewebeerstörung und einer Aktivierung mesenchymaler Stammzellen (Bindegewebszellen), die sich zu einem zweiten Skelett aus heterotopem Knochen umwandeln.

Versuche, HEO wirkungsvoll zu verhindern und zu behandeln, waren frustrierend, wenn nicht sogar realitätsfern. Steroide und nicht-steroidale Antirheumatika haben zweifelhafte Ergebnisse hervorgebracht, wahrscheinlich deswegen, weil entzündliche Vorgänge, die HEO auslösen, klinisch vielleicht nicht wahrnehmbar sind bis der Induktionsprozess begonnen hat. Die Bestrahlungstherapie hat eine begrenzte Anwendung bei manchen FOP-Formen, zeigt jedoch Langzeitnebenwirkungen und

ist somit als Therapie für FOP nicht relevant. Zudem ist das Potential der Dorsomorphin-ähnlichen, kleinmolekularen Hemmer der Signalübertragung der BMP-Rezeptoren gegenwärtig durch die nichtspezifische Natur verfügbarer Verbindungen, deren Unfähigkeit HEO völlig zu unterdrücken, Auftreten von schweren HEO-Schüben nach Absetzen im Tierversuch und eine Reihe von Nebenwirkungen begrenzt. Es gibt jedoch vielversprechende Hinweise, dass eine Entwicklung von mehr spezifischen Hemmern aus der Dorsomorphin-Molekülklasse, die direkt auf das Veränderte ACVR1/ALK2-Rezeptor zielen, auf dem Weg ist. Momentan wird sehr viel in diesem Feld geforscht, es gibt jedoch noch keine konkrete Lösung.



Bild: Die Verhinderung der heterotopen Knochenbildung und das Wirken von RAR werden in Angriff genommen. Von links nach rechts: Dr. Maurizio Pacifici, Dr. Fred Kaplan, Dr. Eileen Shore, Dr. Masahiro Iwamoto und Dr. Robert Pignolo treffen sich, um neue Möglichkeiten mit RAR-Gamma-Agonisten zu erforschen.

In den achtziger Jahren wurden Retinoide für die Behandlung von Akne eingesetzt und waren dafür bekannt, Skelettdefekte beim heranwachsenden Kind bei Einnahme in der Schwangerschaft zu verursachen, weil sie die Bildung des knorpeligen Gerüsts stören, aus dem heraus sich das

embryonale Skelett entwickelt. Die Idee, Retinoide zur Behandlung von FOP-Schüben einzusetzen, war einfach und elegant: wenn Retinoide durch die Störung der Bildung des knorpeligen Gerüsts beim normalen Skelett Schäden im Mutterleib hervorrufen, dann verhindern sie vielleicht die Bildung des knorpeligen Gerüsts des heterotopen oder zweiten Skeletts bei FOP.

Mitte der 80-er, mehr als 20 Jahre vor der Entdeckung des FOP-Gens in unserem Labor, führte Dr. Michael Zasloff, damals an den „Institutes of Health“, einen klinischen Versuch mit Isotretinoin (13-cis-Retinolsäure, „Accutane“), einem starken Retinoid zur Verhinderung und Behandlung von FOP durch. Zasloff und seine Kollegen veröffentlichten 1998 die Ergebnisse des FOP-klinischen Versuchs von Isotretinoin. Obwohl die Ergebnisse des klinischen Versuchs fragwürdig und die Nebenwirkungen des hochdosierten Isotretinoin im Allgemeinen inakzeptabel waren, war die Idee, Retinoid einzusetzen, um FOP-Schübe zu verhindern oder zu behandeln, seiner Zeit weit voraus.

Im Verlauf der letzten 30 Jahre wurden im Zellkern der menschlichen Zelle Rezeptoren für Retinoide und spezifische Agonisten (Moleküle, die spezifische Retinoidrezeptor-Subtypen aktivieren) entdeckt, die eine weit größere Spezifität und viel weniger Nebeneffekte besitzen als Isotretinoin.

In der „Nature Medicine“-Ausgabe vom April 2011 bieten Dr. Maurizio Pacifici (ein ehemaliger Empfänger des Cali Developmental Grants), Dr. Masahiro Iwamoto (Koautor) und deren Kollegen (bis vor kurzem von der Thomas Jefferson University in Philadelphia und jetzt vom Children's Hospital of Philadelphia und dem Department of Orthopaedic Surgery an der University of Pennsylvania School of Medicine einen neuartigen Denkansatz um heterotope Knochenbildung zu

verhindern, und zwar nicht vor der Induktion, sondern eher nachdem der Aufbauprozess eines zweiten Skeletts begonnen hat. Die Autoren bauten auf der früheren Arbeit aus dem FOP-Labor auf, dass Retinolsäure ein starkes Skelettgift ist, das dafür verwendet werden kann, auf das Knorpelskelett von HEO störend einzuwirken, bevor das gefürchtete Endstadium der zur Behinderung führenden heterotopen Knochenbildung erreicht ist.



Bild: Mya Watts von Powder Springs, Georgia trifft Dr. Maurizio Pacifici an der Penn

In ihrer grundlegenden Studie zeigen die Autoren, dass das frühe chondrogene (Knorpel produzierende) Stadium des vorknöchernen Gerüsts äußerst sensibel auf hemmende Effekte von Retinolsäure-Rezeptor-Gamma (RAR γ) reagiert. Indem sie Verbindungen, die besonders den RAR γ -Rezeptor aktivieren, verwenden, können die Autoren genau auf die Vorknorpel- und die Knorpelzellen zielen, die entzündlichen Startsignalen zufolge dabei sind, in reifen heterotopen Knochen umgewandelt zu werden; so, als ob man den durchfahrenden HEO-Zug in die Luft sprengen würde, nachdem er den Bahnhof verlassen hat, aber bevor er sein unerwünschtes Ziel der reifen Knochenbildung erreicht hat.

Eine frühere Studie von derselben Forschungsgruppe zeigte, dass Verbindungen, die den Retinolsäure-Rezeptor-Alpha (RAR α) aktivieren, HEO hemmen, dies aber auf unvollständige Weise tun, eher so wie Isotretinoin. Im Gegensatz dazu ist RAR γ in Zellen, die das Knorpelgerüst bilden, spezifischer ausgeprägt. Deshalb setzten die Autoren voraus, dass RAR γ -Agonisten möglicherweise HEO effektiver hemmen könnten.

In ihren Mausversuchen wenden die Autoren einen ganzheitlichen Ansatz an und benutzen implantierte Stammzellen, BMP-gesteuerte Induktion von HEO und eine transgene Maus, die HEO bildet. Sie zeigen, dass RAR γ -Agonisten HEO stark hemmen. Bemerkenswerterweise tritt beim Absetzen der RAR γ -Agonisten kein nennenswerter Rebound-Effekt auf, was darauf hindeutet, dass der RAR γ -Effekt vielleicht irreversibel ist.

Im Wesentlichen zeigen die Autoren, dass diese Klasse von Verbindungen in Tiermodellen HEO in einem weiten Behandlungsfenster, das die vorknorpelige mesenchymale Stammzellenphase (siehe vorigen Abschnitt), bis zur, aber nicht einschließlich, der Knochenbildungsphase wirkungsvoll hemmt.

Diese spannenden Entdeckungen lassen vermuten, dass die erfolgreiche Hemmung von HEO bei Patienten sogar nach der Induktionsphase von HEO möglich ist.

Am bemerkenswertesten ist, dass die Autoren zeigen, dass diese Klasse von Verbindungen vielleicht tatsächlich die Entscheidungen des Zellschicksals von mesenchymalen Stammzellen in eine nicht-knöchernen Abstammungslinie rückgängig machen kann. Dies ist eine Beobachtung mit weitreichenden Auswirkungen auf die Skelettonkologie, Gefäßbiologie und die Gewebekonstruktion, und die auf die

revolutionären Entdeckungen, die im vorhergehenden Abschnitt dieses Berichts beschrieben wurden, aufbaut.



Bild: Rebecca Ellis (Mitte), Präsidentin der Newark Academy Student Government Class 2011, und Jason Cali (links) schenken Dr. Kaplan (rechts) ein Souvenir-T-Shirt vom Newark Academy 5K Run for FOP im November 2011

Daher verhindern RAR γ -Agonisten vielleicht HEO durch zwei unterschiedliche zelluläre Mechanismen: durch die Sabotage der vorknorpeligen und knorpeligen Skelettbildung, wenn der Zug die Brücke erreicht hat, bzw. durch das Zurückfahren des Zuges in den Bahnhof, bevor er die Brücke erreicht hat.

Insgesamt liefern die Autoren eine Tour-de-Force bei der Identifizierung einer starken, oral verfügbaren Verbindungsklasse, die HEO bei Tiermodellen durch die Hemmung des Knorpelgerüsts und durch die abgeleiteten Stammzellen in ein gutartigeres Verhalten weichen Gewebes, wobei das Rebound-Phänomen, das in anderen Klassen experimenteller Medikationen beobachtet werden kann, verhindert werden kann.



Bild: Carla Miranda aus Philadelphia (Mitte) mit ihrer Mutter und Schwester während eines Besuchs an der Penn

Die bemerkenswerten Entdeckungen der Autoren werfen verblüffende Fragen auf. Am wichtigsten hierbei ist: Vorausgesetzt, dass die Bildung heterotopen Knochens die Beteiligung der BMP-Signalbahn erfordert, wie beeinträchtigen RAR γ -Agonistenverbindungen HEO in einem konstitutiv aktiven BMP-Typ I-Rezeptor wie in FOP oder in dem FOP-ähnlichen transgenen Mausmodell, in dem der konstitutiv aktive ACVR1/ALK2-Rezeptor bedingt durch eine Entzündung aktiviert ist?

Die Antwort liegt, zumindest teilweise, in einem ungewöhnlichen Aktionsmechanismus. Die Autoren zeigen, dass die RAR γ -Agonisten die BMP-Signalbahn dramatisch und irreversibel unterdrücken können und zwar durch den Abbau der Moleküle, die direkt nach dem überaktiven FOP-Rezeptor in der Signalkaskade geschaltet sind. Diese aktivierten Moleküle namens „phosphorylierte BMP-Bahn spezifische Smads“ können somit nicht in den Zellkern der mesenchymalen Stammzellen eintreten, somit ist die Bildung heterotoper Knochen gehindert. Dr. Pacifici und seine Kollegen vermuten auch, dass eine weitere wichtige Signalbahn namens Wnt/b-Katenin-Signalbahn, bekannt dafür, dass sie die Knorpelbildung hemmt, durch diese Verbindungen aktiviert wird. So blockieren die RAR γ -Agonisten wahrscheinlich das knorpelige Skelett der heterotopen Knochenbildung auf eine allumfassende Art, nämlich sowohl durch die Hemmung der BMP-Signalgebung (die bei FOP überaktiv ist) als auch durch die Anregung der

Wnt/b-Katenin-Signalbahn (die hemmend wirkt); eine molekulare Sabotage vom Feinsten!

Die therapeutischen Auswirkungen dieser Arbeit zur Verhinderung von HEO im Allgemeinen und bei FOP sind riesig, aber einige klinische Vorbehalte bleiben. Erstens verursachen RAR γ -Agonisten, ebenso wie die früher eingesetzten Moleküle, Geburtsfehler und deren Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter muss streng überwacht werden. Zweitens zeigen die Autoren, wie vorherzusehen war, dass RAR γ -Agonisten die enchondrale Knochenbildung während der Bruchheilung verzögern. So haben diese Substanzen vielleicht eine begrenzte Anwendbarkeit bei Patienten mit Knochenbrüchen, die zusätzlich Verletzungen aufweisen, die mit einer Bildung heterotoper Ossifikationen assoziiert sind (wie verwundete Soldaten und Menschen mit mehrfachen traumatischen Verletzungen). Drittens, eine Langzeitgabe dieser Verbindungen könnte sich vielleicht störend auf die Wachstumsfugen auswirken, so dass weitere Studien an Knock-in-Mäusen mit der klassischen FOP-Mutation notwendig sind, bevor RAR γ -Agonisten für eine Langzeitanwendung bei Kindern in Betracht kommen.

Es ist schwierig, effektive molekulare Ziele für hartnäckige Krankheiten zu finden. Eine erfolgreiche therapeutische Sabotage hoch konservierter Signalbahnen, wie bei FOP, erfordert eine exakte Planung und dazu viel Glück. Pacifici und seine Kollegen verbinden beides in ihrer eleganten Studie. Sie identifizieren RAR γ -Agonisten als eine Klasse von Verbindungen, die das heterotope Knorpelgerüst von FOP hochgradig hemmen. Die Schönheit dieses Ansatzes besteht darin, dass er nicht großflächig auf die BMP-Signalbahn abzielt, sondern auf einen spezifischen pathologischen Prozess der Gewebemetamorphose (Knorpelgerüstbildung), die die BMP-Signalbahn braucht, um Krankheiten auszulösen, die zu Behinderungen führen. Somit hat er die erforderlichen Eigenschaften, um auf die molekulare Basis von FOP in genau den Zellen, die HEO verursachen, abzu zielen - hoffentlich mit einem geringen Kollateralschaden. Sprechen wir von einem unerwarteten Volleyball, der rückwärts durch den Spielfeldrand in Richtung eigene Bank fliegt!



Bild: Dr. Robert Mauck in seinem Büro im FOP-Labor an der University of Pennsylvania

Die Autoren haben so eine neue und starke Klasse von Verbindungen identifiziert, um die Bildung des Knorpelgerüsts bei HEO und FOP zu verhindern. Ohne das Knorpelgerüst gibt es keine HEO bei FOP. Mit etwas zusätzlicher Arbeit werden diese Verbindungen und die Wirkungsweise von RAR γ für FOP-Patienten und andere, die verzweifelt auf klinische Antworten warten, bald in den klinischen Versuch gehen.

Jeannie Peeper, die Gründerin und Präsidentin der IFOPA, bemerkt in ihrem jährlichen Brief: „Unsere Mission, eine Behandlung und Heilung für FOP zu finden, ist unsere treibende Kraft und wir werden nicht eher aufhören, bis unsere Mission erfüllt ist.“ Bis vor einigen Jahren wäre dieser Grad der Hoffnung nicht möglich gewesen, weil das FOP-Gen noch nicht entdeckt und die molekulare Basis von FOP vollkommen unbekannt war. Heute leben wir in einem anderen Land.



Bild: Dr. Kaplan besucht IFOPA-Präsidentin und Gründerin Jeannie Peeper und deren Mutter, Frau Marie Peeper in Orlando, Florida

Diese neue Arbeit mit RARy-Agonisten liefert einen spannenden und unerwarteten therapeutischen Horizont für FOP, der gewissenhaft weiter verfolgt wird. Weitere Verbindungen, wie die Dorsomorphin-Klasse der Moleküle, werden ebenfalls mit großer Aufmerksamkeit weiter verfolgt. Es wird vielleicht der Tag kommen, an dem wir nicht nur eines, sondern

einige Medikamente zur wirkungsvollen Verhinderung und zur Behandlung der FOP-Schübe einsetzen können. Obwohl wir neues und unerwartetes Wissen an der Schwelle therapeutischer Untersuchungen gewonnen haben, besitzt bis heute niemand die Weisheit, zu wissen, welche Verbindungen am wirkungsvollsten und sichersten sein werden. Wie Banquo im ersten Akt, 3. Szene, in „Macbeth“ sagt: „Wenn ihr in die Saat der Zeit schauen, und sagen könnt, welches Saamen-Korn wachsen wird, und welches nicht; so redet zu mir“. Vorerst verfolgen wir intensiv diese neuen Entdeckungen, um wirkungsvollere Behandlungen und eine Heilung für FOP einzuführen.



Bild: Wissenschaftler Deyu Zhang im FOP-Labor

Bemerkungen aus dem Schlagmal (engl. „home plate“, im Baseball)

Nicht jede Entdeckung oder jeder Erfolg im Jahr 2010 waren wie ein Volleyball, der durch das Spielfeld fliegt. Es gab auch einige Base-Hits und Homeruns, direkt aus dem Schlagmal.

Klopf, klopf: Wer ist da?

Die Entdeckung des FOP-Gens im Jahr 2006 war nicht das Ende der Geschichte. Das war der Anfang eines neuen Kapitels. Viele wichtige Fragen wurden gestellt:

- Auf welcher Weise führt die Mutation im FOP-Gen zur Bildung von Knochen?
- Welche Zellen empfangen dieses Signal?
- Von welchen Geweben stammen diese Zellen?
- Warum ist eine Entzündungsreaktion in den meisten Fällen mit den FOP-Schüben assoziiert?
- Warum entstehen manche Schübe spontan?
- Was löst die Schübe aus?
- Was bringt die Schübe dazu, aufzuhören?
- Warum bilden sich manche Schwellungen zurück, ohne dass neuer Knochen gebildet wird?
- Warum bilden sich Schwellungen und Ossifikationen in bestimmten anatomischen Mustern am Körper?
- Auf welche Weise steuert die BMP-Signalkaskade die Progression der Erkrankung und welche anderen Signalwege sind involviert?
- Warum werden manche Schwellungen bzw. Schübe durch Steroide positiv beeinflusst und andere nicht?
- Welche sind die effektivsten Therapien, um neue Schübe zu verhindern oder zu unterbrechen?



Bild: Mohamed Esau Abdul aus Eastbank, Demarara, Guana besucht Dr. Kaplan in seinem Büro

Für manche dieser Fragen existieren ansatzweise Antworten. Für andere gibt es keine definitive Antwort, aber die Antwort beginnt hervorzutreten. Nur FOP-Tiermodelle können Antworten auf die meisten dieser extrem komplexen Fragen liefern.

Es gibt kein perfektes Tiermodell für FOP, aber manche sind besser als andere, um spezifische Fragen zu beantworten. Manche Modelle, wie z. B. die Fruchtfliege, der Zebrafisch und das Huhn (mehr dazu später im Text) sind sehr passend um fundamentale Fragen im Hinblick auf Erkrankungsmechanismus und Medikamententestung zu beantworten. Andere Tiermodelle, wie z. B. das Mausmodell von FOP, sind dazu geeignet, komplexe Muster von Schüben und Muster der Erkrankung zu studieren und die Therapieeffektivität zu erforschen.

Sehr wichtige Hinweise zu FOP wurden bereits durch ein Mausmodell, bei dem heterotope Ossifikation mittels BMP-Implantation im Skelettmuskel und genetisch regulierte BMP-Überexpression im Muskel stimuliert wird (die FOPPY-Maus), gesammelt. Neuere Hinweise sind aufgekommen durch Mausmodelle, die eine Mutation im *ACVR1*- bzw. *ALK2*-Gen tragen, eine Mutation, die ähnlich ist wie beim FOP beim Menschen, aber nicht identisch. Allerdings existiert bislang kein Mausmodell mit der exakt identischen Mutation, die in Individuen mit FOP auftritt. Wir sind dabei ein solches Tiermodell zu entwickeln und haben es „Knock-in-FOP-Maus“ genannt. Dieses Jahr haben wir große Schritte, die sich diesem Ziel nähern,

gemacht. Diese Knock-in-FOP-Maus ist das neueste und seltenste Mitglied des „FOP-Tiergartens“ und hilft uns bereits, die vielen wichtigen Fragen, die oben aufgelistet sind, zu beantworten.



Bild: Kelsey Rettinger aus Ashtabula, Ohio besucht Dr. Kaplan in Philadelphia

Bei Individuen mit FOP hat jede Zelle im Körper eine defekte Kopie (und eine normale Kopie) des FOP-Gens. Um FOP-Mäuse zu kreieren, haben wir als erstes Mäuse kreiert, in welchen eine der zwei Kopien des *ACVR1*- bzw. *ALK2*-Gens normal war, die andere war verändert in genau dieser Weise wie bei Menschen mit FOP. Diese veränderte Kopie wurde in dem Genom des frühen Mausembryos eingefügt, um eine normale Genkopie zu ersetzen (Knock-in). Die resultierenden Mäuse zeigten nach der Geburt fehlgebildete Großzehen und entwickelten heterotope Ossifikationen früh im Leben, häufig spontan und so gut wie immer nach Trauma – exakt wie Individuen mit FOP. Wie bemerkenswert!

Der Post-Doc-Wissenschaftler Salin Chakkalakal hat die Befunde der Studie „Die *ACVR1*-Mutation R206H rekapituliert den klinischen Phänotyp in FOP in einem Knock-in-Mausmodell“ auf dem jährlichen Meeting der Amerikanischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralforschung in Toronto, Kanada im Oktober 2010 präsentiert. Diese Studie war verkündet als ein großer Fortschritt in der FOP-Forschung. Dr. Chakkalakal schloss seinen Vortrag ab mit den Worten, dass die FOP-Knock-in-Maus den ersten direkten in vivo Beweis darstellt, dass die klassische FOP-Mutation den charakteristischen klinischen Phänotyp von FOP verursacht und für die FOP-Pathophysiologie verantwortlich ist. Die umfassende Publikation, die dieses Mausmodell ausführlich beschreibt, ist zur Veröffentlichung eingereicht.



Bild: Der Post-Doc Salin Chakkalakal präsentiert seine Forschungsergebnisse beim Jahrestreffen der „American Society of Bone and Mineral Research“, Toronto, Canada, Oktober 2010

Der Zebrafisch „schwimmt“ in die Entwicklung der Medikamente gegen FOP

So wie Volleybälle auf dem Spielfeld segeln, schwimmen Zebrafische hin zur Medikamentenentwicklung. Leigh MacMillan von der „Vanderbilt University Medical Center“, schreibt in einem Artikel über die Arbeit des kooperierenden Forschers Dr. Charles Hong und seine Kollegen von Vanderbilt - eine Arbeit, die vom Cali-

Entwicklungsforschungsstipendium vom Zentrum für Forschung von FOP und FOP-
verwandten Erkrankungen unterstützt wird.



Bild: Der Student Michael Convente im FOP-Labor

MacMillan schreibt: „Durch die Kombination von Werkzeugen der medizinischen Chemie und der Biologie des Zebrafisches hat ein Team von Vanderbilt-Forschern eine Art von chemische Verbindungen identifiziert, die neue therapeutische Ansätze für Erkrankungen wie FOP anbieten kann. Im Jahr 2007 beschrieben Dr. Charles Hong und seine Kollegen die Benutzung von Zebrafisch-Embryonen, um Stoffe zu isolieren, die mit Signalwegen, die in der frühen Entwicklung involviert sind, interferieren. Signalwege, die bekannterweise eine große Rolle in Krankheitsprozessen wie FOP spielen. In dieser Arbeit haben die Forscher die Substanz Dorsomorphin entdeckt und demonstrierten, dass diese Substanz die BMP-Signalkaskade blockiert hat, was bei der Entwicklung von FOP von entscheidender Bedeutung ist. Aber in weiteren Erforschungen von Dorsomorphin haben die Forscher gefunden, dass diverse Nebeneffekte auftraten, die die therapeutische Wirkung begrenzen würden. Um weitere Substanzen zu finden, die mehr selektiv BMP blockieren ohne Nebeneffekte, haben Hong und seine Kollegen sich entschieden, ihre Zebrafisch-Entwicklung noch einmal zu benutzen. Der Zebrafisch-Embryo, sagt Hong, ist sehr gut, um die Selektivität der Substanzen für die BMP-Blockade zu erforschen. Signale von verschiedenen Substanzen, die nicht selektiv sind, sind toxisch für den Embryo und verhindern seine Weiterentwicklung. Die Kollegen von Hong, Graig Lindsley und Corey Hopkins haben die Basis Dorsomorphin als eine Grundsubstanz zur Entwicklung weiterer Stoffe benutzt. Diese unterscheiden sich etwas von Dorsomorphin und stellen somit Dorsomorphin-ähnliche Substanzen dar, die einen mehr spezifischen Effekt auf die Signalwege haben, die FOP verhindern sollen. In der Regel üben pharmazeutische Konzerne diese Studien *in vitro* mit isolierten Proteinen oder Zellen aus. Aber Hong betont, dass diese *in-vitro*-Studien nur eine biologische Dimension untersuchen können. Substanzen, die eine große Aktivität *in vitro* haben, missglücken häufig *in vivo*, da sie eine nicht ausreichende Selektivität haben oder weil sie einfach keine guten chemischen Eigenschaften haben, um gute Medikamente zu sein. Die lebenden Zebrafische sind dazu geeignet, diese Selektivität und die Eignung als Medikament gleichzeitig zu untersuchen, sagt Hong. Das, was das traditionelle Vorgehen in mehreren Monaten schafft, schafft ein Zebrafisch-Modell an einem Tag. Hong lobte seine Mitarbeiter an der Vanderbilt für die Entwicklung dieser Medikamentenerfindung, die diese Arbeit möglich gemacht hat. „Unsere Kooperation wird ermöglicht und gefördert, dadurch, dass wir medizinische Chemiker und Zebrafisch-Biologen im selben Gebäude haben“.

Die Arbeit von Hong und seinen Kollegen hat sich in dem letzten Jahr sehr weiterentwickelt und beinhaltet synthetische Chemie, um verbesserte Dorsomorphin-Analoga zu entwickeln. *In vivo*- und *in vitro*-Analyse für die Optimierung von Substanzen und *in vivo*-Testung der Substanzen in präklinischen Modellen wurde auf der Universität von Pennsylvania, FOP-Labor, entwickelt. Diese Arbeit verspricht große Erfolge in der Entwicklung von spezifischen Dorsomorphin-ähnlichen

Substanzen, die eine Selektivität und Effektivität in dem Blockieren der FOP-Mutation und gleichzeitig Minimierung der Nebenwirkungen in diesem Prozess.

Da es wahrscheinlich keine Substanzenklasse gibt, die die ultimative Medikation für FOP darstellt, sind viele verschiedene Ansätze notwendig, um diese komplexe Erkrankung anzugreifen. Manche Substanzen können eine bessere Wirkung in langzeitiger Vorbeugung haben, während andere, wie z. B. RAR- γ -Agonisten, einen möglicherweise größeren Effekt beim Unterbrechen des Prozesses haben, nachdem es bereits angefangen hat. Alle Substanzen könnten notwendig sein, um den ansonsten unaufhaltsamen Prozess von FOP zu bändigen, unterdrücken und unterbrechen.

Die Arbeit über Dorsomorphin und ähnliche Medikamente wurde weiterhin unterstützt von Entdeckungen der molekularen Mechanismen des defekten FOP-Rezeptors, die in verschiedenen jährlichen Berichten beschrieben wurde. Diese Arbeit ist ein ausgezeichnetes Beispiel, wie der kleine Zebrafisch benutzt werden kann, um vielversprechende Substanzen zu isolieren, für weitere Medikamententestung bei Maus-Modellen oder echten FOP-Schüben beim Menschen. Die Benutzung von verschiedenen Tiermodellen (Fruchtfliege, Huhn, Zebrafisch und Mäusen) wird helfen, die Medikamentenselektion zu optimieren, die Nebenwirkungen zu minimieren, die Dosis zu optimieren sowie die Darreichungsform und die Laufzeit der Therapie zu optimieren. Dies alles ist ein großer Beweis dafür wie Kooperationsarbeit verschiedener Bereiche und an den Grenzen von anscheinend nicht miteinander verwandten Bereichen sich in einem Punkt treffen kann, um ein letztes großes Ziel zu erreichen und zwar die Entwicklung von einer effektiven Therapie für FOP.

Hühner mit FOP

Die Arbeitsgruppe von Dr. Petra Seemann in Berlin beschäftigt sich mit der Identifizierung von Erkrankungsmechanismen in FOP und anderen Knochenerkrankungen mit fehlreguliertem BMP-Signal in dem sie das Huhn als Tiermodell benutzt. Dr. Seemann und ihre Kollegen verfolgen die Effekte der FOP-Mutation auf die embryonische Entwicklung und zelluläre Differenzierung, in dem sie einen FOP-Rezeptor in Huhn-Embryonen überexprimieren. Aktuell untersucht das Team von Dr. Seemann die Effekte von FOP in Knochenmark-Stromazellen, einer natürlichen Quelle von Stammzellen im Körper. Bisher haben sie beobachtet, dass Zellen vom Huhn, in welchen die FOP-Mutationen künstlich reingetragen wurden, eine gesteigerte Tendenz haben, zu Knorpel und Knochen zu differenzieren im Vergleich zu normalen Zellen. Das Team erforscht den molekularen Signalweg stromabwärts nach der FOP-Mutation in Huhn-Zellen, wobei sich hoffentlich neue Hinweise zeigen werden, wie man den Prozess unterbrechen kann.

Petra Seemann und ihr Forschungsteam sind vom Max-Planck-Institut Molekulargenetik in das Berliner-Brandenburg-Zentrum für regenerative Therapien umgezogen, ein neues Institut der Charité in Berlin mit Schwerpunkt Regenerative Medizin. Diese Studien werden durch Mittel des Zentrums für Forschung von FOP und FOP-verwandten Erkrankungen unterstützt.

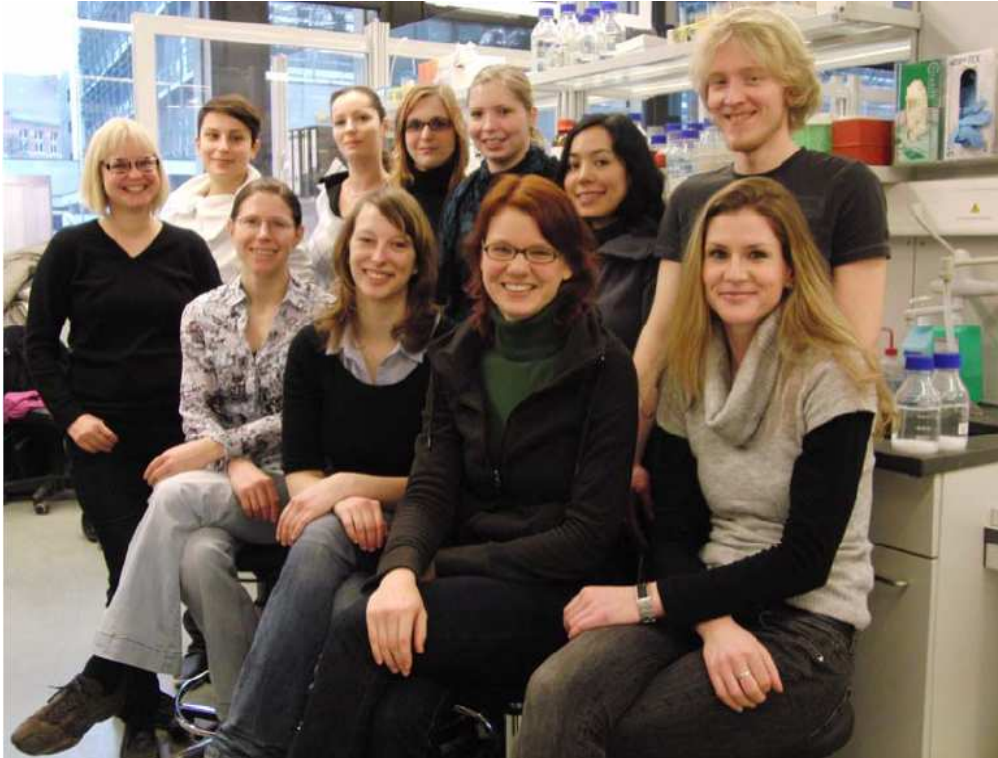


Bild: Dr. Petra Seemann (ganz links) mit ihrer Arbeitsgruppe am Berlin-Brandenburg Zentrum für regenerative Therapien der Charité in Berlin

Fruchtfliege als Tiermodell

Die Larven der Fruchtfliege leben und entwickeln sich in verfaulten Bananen, einer natürlichen Umgebung für einen sehr speziellen Typ eines FOP-Tiermodells. Professor Kristi Wharton von der Abteilung für Molekulare Biologie der Brown-University und ihre Wissenschaftler machen weitere Fortschritte in der FOP-Tiermodell-Entwicklung, indem sie die Fruchtfliege (*Drosophila*) als Modellorganismus benutzen. Dr. Wharton hat dies in einem Bericht beschrieben: „Die finanzielle Unterstützung der FOP-Zentrum-Entwicklungsstipendien hat uns ermöglicht, signifikante Fortschritte in unseren Bemühungen zum Verstehen der molekularen Mechanismen, die für FOP verantwortlich sind, zu machen. Diese Studien erhöhen die Wahrscheinlichkeit, ein therapeutisches Mittel für FOP-Patienten zu erfinden. Auch wenn die Fruchtfliegenzellen keine Knochen herstellen, ist der zelluläre BMP-Signalweg, der in Säugetieren die Knochenherstellung antreibt, in der Fruchtfliege komplett in dieser Form vorhanden. Eigentlich wurden die meisten Proteine, die wir heutzutage als wichtig für die BMP-Signalübertragung kennen, als erstes in der Fruchtfliege identifiziert. Der Vorteil Fruchtfliegen-Modells ist, dass wir eine bestimmte Fragestellung für nur einige Wochen erforschen können. Dabei handelt es sich um Prozesse, die bei Mäusen oder Menschen Monate bis Jahre dauern. Zusätzlich können wir Gene und physiologische Zustände in der Fruchtfliege sehr einfach manipulieren. Das erlaubt uns die Konsequenzen von diversen Genmutationen oder Veränderungen, in der Physiologie innerhalb des gesamten Organismus zu erforschen. Dies ist entscheidend, da sich die lebenden Zellen der Fruchtfliege in ihrer normalen anatomischen und physiologischen Umgebung befinden und sie auf diese Weise alle Signale oder Informationen erhalten, die die Manipulationen, welche wir verursacht haben, beeinflussen können. Diese

Voraussetzung ist *in vitro* (d. h. in einer Zellkultur) nicht gegeben. Weiterhin bedeutet die Tatsache, dass wir viele verschiedene Fruchtfliegen untersuchen können, dass wir versichern können, dass unsere Ergebnisse und Schlüsse statistisch signifikant und zuverlässig sind.



Bild: Dr. Jay Groppe wertet gemeinsam mit Dr. Eileen Shore Daten im FOP-Labor aus

Fruchtfliegen haben einen ACVR1/ALK2-BMP-Typ1-Rezeptor (fast identisch zu dem menschlichen Rezeptor, welcher in FOP mutiert ist), der Saxophon (oder kurz SAX) genannt ist. Weitere Studien aus unserem Labor haben gezeigt, dass SAX ein ungewöhnlicher Rezeptor ist, welcher, wenn er alleine tätig ist, die BMP-Signalübertragung blockiert. In einem Komplex gemeinsam mit einem anderen BMP-Typ1-Rezeptor jedoch kann es ein starkes BMP-Signal verursachen. Wir haben nun festgestellt, dass ACVR1/ALK2 sich auf eine ähnliche Weise verhält. Es kann die Signalübertragung sowohl hemmen als auch fördern. Die Mutationen, die den ACVR1/ALK2-Rezeptor in FOP-Patienten beschädigen, scheinen die Signalübertragung zu aktivieren, zu einem Zeitpunkt, wenn sie nicht aktiv sein sollte. Befunde zeigen, dass der Wildtyp (nicht mutierte) ACVR1/ALK2 zwei Funktionen hat. Dagegen hat der mutierte Rezeptor ACVR1/ALK2 in FOP-Patienten nur eine, die aktivierende Funktion, was die Pathophysiologie von FOP erklären kann. Es ist auch sehr interessant, dass, wenn wir jetzt die antagonistische Funktion von ACVR1 und deren Verlust in FOP verstehen, wir vielleicht neue Wege finden, das normale Verhalten wieder herzustellen oder neue Wege finden, die Moleküle stromabwärts in der Signalkaskade, die die Konsequenzen des hyperaktiven Rezeptors blockieren, zu verändern. Unsere neuesten Ergebnisse zeigen, dass wir die Fruchtfliege benutzen können, um Faktoren und Zustände zu identifizieren, die die hyperaktive Signalkaskade, die mit FOP assoziiert ist, begünstigen. Diese Arbeit kombiniert mit der Arbeit in unserem FOP-Labor, wird uns helfen, unser Wissen in dem Verstehen des Prozesses von FOP zu vertiefen und somit FOP-Patienten zu helfen.

Gullivers Reise in den FOP-Rezeptor

FOP-Patienten haben eine Mutation in dem Gen, das für die Herstellung eines Rezeptors für BMPs (ACVR1/ALK2) zuständig ist. Dieser Rezeptor ist ein Eiweiß, das in der Membran von Zellen verankert ist. Ein Teil des Rezeptors befindet sich außerhalb der Zelle. Dieser wird von BMP erkannt, die in der Nähe von diesen Zellen hergestellt werden (häufig als Ergebnis eines kontrollierten Entwicklungsprozesses in der Embryonalentwicklung oder als Ergebnis einer Verletzung nach der Geburt). Wenn die BMPs den Rezeptor erreichen und aktivieren, schickt der Teil des Rezeptors, der sich innerhalb der Zelle befindet, Signale zum Zellkern oder dem Kontrollzentrum der Zelle. Wenn es keine BMPs in der Nähe gibt, wird ein sogenanntes „Schlossprotein“ (FKBP12 oder FKBP1A) an den Rezeptor innerhalb der Zelle gebunden und somit ist der Rezeptor ausgeschaltet. Die bei FOP spezifische Mutation, die diesen Rezeptor beeinträchtigt, führt dazu, dass das

Sicherheitsschlossprotein FKBP12 nicht binden kann, so dass der Rezeptor die ganze Zeit eingeschaltet ist, auch wenn es ausgeschaltet sein sollte. Weiterhin, wenn BMPs an dem äußeren Teil des defekten Rezeptors binden, wird das Signal sogar noch stärker, was dazu führt, dass Knorpel und Knochen neu gebildet werden. Auch in 2010 haben wir weitere Überraschungen aus der kleinen subatomaren Welt des mutierten FOP-Rezeptors erlebt. Forschungsarbeiten von der Gruppe von Dr. Groppe auf der Baylor University zeigten eine Reihe von bizarren Szenarien der Aktivierung und Machenschaften des defekten Rezeptors. Daten von einer Untersuchung mit Röntgenkristallographie und anderen Experimenten, die *in vitro* durchgeführt wurden, werden aktuell analysiert. Die höchste Aufmerksamkeit ist internen Faktoren im mutierten Rezeptor und auch externen Faktoren und assoziierten Proteinen gerichtet, die mit dem Rezeptor interagieren und dazu führen, dass der Rezeptor sich nicht selbst inhibieren kann und somit die Schwelle für die heterotope Ossifikation verändert ist. Eine umfassende Analyse dieser faszinierenden Befunde wird in 2011 veröffentlicht.



Bild: Ruth McCarrick-Walmsley im FOP-Labor

Die Schlüssel zur Besenkammer sind die Schlüssel zum Reich.

Die Menschheit lernt sehr wichtige neue Erkenntnisse von sehr seltenen Erkrankungen. Eine seltene Erkrankung ist definiert als eine Erkrankung, die weniger als 1 in 50.000 Individuen betrifft. FOP betrifft ca. 1 Person in 2 000 000 Individuen, somit ist es eine der seltensten Erkrankungen auf der Welt.

Ca. 98 % der Individuen mit FOP haben einen „klassischen“ klinischen Verlauf der Erkrankung, der durch die „klassische“ FOP-Mutation verursacht ist. Ca. 2 % der Individuen mit FOP haben abweichende Varianten der Erkrankung. Frances Collins, Direktorin der „National Institutes of Health“ sagte „Von sehr seltenen Erkrankungen lernen wir häufig Neues und gewinnen neue Erkenntnisse, die uns zum Verständnis von häufigen Erkrankungen helfen.“ Ein noch extremerer Fall - sogar die seltenste Form einer seltenen Erkrankung kann uns noch mehr zeigen und beibringen.

Seltene Erkrankungen geben uns Einsicht in Zusammenhänge und Komplexität biologischer Systeme. Da seltene Erkrankungen sehr spezifisch sind, machen sie es häufig möglich, den ursächlichen genetischen Faktor zu identifizieren und somit das Netzwerk, in dem es agiert, zu erforschen und definieren. Das ist genau, was mit FOP passiert ist. Diese Einsicht ist häufig ein Katalysator, um eine bestimmte Kaskade bzw. Netzwerk ganz genau zu erforschen, das als Behandlungsziel vielversprechend ist (wie mit den Dorsomorphin-ähnlichen Stoffen und RAR- γ -Agonisten in FOP).

Der Schlüssel zur Besenkammer ist häufig der Schlüssel zum ganzen Reich, mit anderen Worten: indem wir die Ursache einer seltenen Erkrankung identifizieren, können wir die Mysterien von häufigen Erkrankungen entschlüsseln und so ist es auch mit der seltensten Variante von allen FOP-Ausprägungen. Manche Mitmenschen unter uns bergen in sich diese extrem seltene genetische Veränderung, die ihre FOP-Symptome verursachen und wir lernen dadurch mehr

darüber. Sie erzählen uns viel über den FOP-Rezeptor und das ganze Chaos, das es verursacht, wenn es mutiert ist. Jede Person mit FOP hat eine Mutation in dem Gen, das ACVR1/ALK2-Rezeptor kodiert. 98 % der Individuen, die FOP haben, tragen die Mutation exakt am gleichen Genort in diesem Gen, aber die restlichen 2 % der Patienten haben andere Mutationen, so dass das gleiche Gen uns sogar noch viel mehr zeigt. Wie verursachen die unterschiedlichen Gen-Veränderungen unterschiedliche Symptome, je nach ihrer Lokalisation im Gen? Haben diese verschiedenen Orte der Defekte etwas gemeinsam und wenn ja, was ist das? Was sagen sie uns darüber, wie der defekte Rezeptor neue ungewünschte Verknöcherungen verursacht und wie können wir diese Kenntnisse benutzen, um dies zu reparieren oder zu verhindern?



Bild: Medizinstudent Danish Nagda (links) trifft Ian Cali (rechts) nach der erfolgreichen Vorlesung von Ian vor Medizinstudenten

Im vergangenen Jahr haben wir die Strukturmerkmale und die molekularen Mechanismen hinter den seltensten genetischen Variationen untersucht und wir lernen viel über sie. Diese Kenntnisse werden dafür benutzt, um detaillierte Vorstellung über die Arbeitsweise des defekten Rezeptors und seinen Interaktionspartnern zu gewinnen. Somit ist es vielleicht möglich, neue Ansätze zu entwickeln, um die defekte Stelle zu bekämpfen oder zu umgehen. Interessanterweise scheint die ganze Beeinträchtigung in einer sehr kleinen Region des Rezeptors aufzutreten, die die ganze weitere Signalkaskade kontrolliert und somit das weitere Schicksal der Zellen bestimmt. Je mehr wir über den überaktivierten Rezeptor, seine Funktion und verschiedene Regionen, die defekt sein können, wissen, desto mehr werden wir in der Lage sein, alles zu beeinflussen. Wir erforschen diese seltenen Varianten nicht nur *in vitro*, aber auch *in vivo* in Tiermodellen, die sehr geeignet für genetische Manipulationen sind, wie z. B. die Fruchtfliege, Zebrafisch und Huhn. Diese Modellsysteme sind sehr wertvoll, um schnell funktionelle Information über die Variationen im FOP-Rezeptor zu gewinnen. Unsere Kollegen und Kollaborateuren an der Universität in Pennsylvania (die Dres. Mary Mullins und Bettina Mucha-Le), unsere Kollegen auf der Brown University (die Dres. Kristi Wharton und Viet Le) sowie unsere Kollegen auf dem Max-Planck-Institut für Molekulare Biologie in der Charité in Berlin (die Dres. Petra Seemann und Julia Haupt) sowie unser Kollege Dr. Jay Groppe auf der Baylor University sowie andere Mitglieder unseres FOP-Laboratoriums tragen entscheidend zu dieser Entwicklung bei.

Die Handschrift von FOP

Jede Erkrankung hat eine Unterschrift oder zumindest eine charakteristische Handschrift. Diese molekularen und biochemischen Merkmale, sogenannte Bio-Marker, sind Indikatoren für den Verlauf und Aktivität der Erkrankung und können sich verändern, wenn der Körper auf medikamentöse Behandlung reagiert. Das Ziel Bio-Marker für genetisch regulierte und entzündungsinduzierte heterotope Ossifikation zu identifizieren ist jetzt dank der Entwicklung von Tiermodellen, die die Ossifikation in FOP imitieren können, erreichbar. Ende 2010 haben wir angefangen,

FOP-Marker für die Aktivität der Erkrankung zu identifizieren. Solche Bio-Marker werden sehr wichtig sein, um den Effekt von der medikamentösen Therapie zu messen und später in neuen Studien die Medikamente zu testen.



Bild: Bobby Johnson aus Warren, Pennsylvania, entspannt sich auf dem Schreibtisch von Dr. Kaplan

Förderung der „National Institutes of Health“ um weitere fünf Jahre verlängert

Das NIH-Stipendium für das Projekt „Zelluläre und molekulare Basis von FOP-Veränderungen“ wurde um weitere fünf Jahre (2010 bis 2015) verlängert. Das Ziel dieser Verlängerung ist die zellulären und Mikroumfeldbedingungen zu untersuchen, die die Formation von FOP-Veränderungen begünstigen. Es wurde angemerkt, dass das Projekt, signifikant wichtige Fragen in der regenerativen Medizin betrifft. Der erfolgreiche Abschluss des Projekts würde neue wichtige Informationen über Mechanismen von heterotoper Ossifikation geben, die wichtig wären, um eine effektive Prophylaxe und Verhinderung von heterotoper Ossifikation zu entwickeln.

Die Begutachter haben weiterhin angemerkt, dass das Projekt von einer Gruppe durchgeführt wird, die die genetische Ursache von FOP in 2006 entdeckt und in „Nature Genetics“ veröffentlicht hat. Das war ein sehr erfolgreicher Fortschritt und Fortschritt, um diese seltene schwere Erkrankung zu verstehen.

Die weitere Verlängerung dieses Projektes ist eine neue Strategie, sich in dieser neuen Erkenntnis zu vertiefen und Experimente durchzuführen, um die wichtigsten Interaktionspartner (Zelltypen, Moleküle und interne Zellsignale) zu erforschen, die zusammen FOP-Schübe (durch eine Herabsetzung der Schwelle des BMP-Rezeptors) auslösen. Die laufende Arbeit konzentriert sich darauf zu erforschen, wie das Gewebeumfeld, insbesondere Entzündung, Wachstumsfaktoren, Gewebehypoxie und gewebespezifische Stammzellen, die Ossifikationen bei FOP-Schüben ankurbeln. Die spezifischen Projektziele sind innovativ und gut durchdacht und das Vorgehen ist visionär. Die Bedingungen der Universität in Pennsylvania „School of Medicine“, sind für die Durchführung eines derartigen Projektes exzellent und das ist das hervorragendste Labor auf der Welt für diese Arbeit.

Die leitenden Forscher sind die besten FOP-Experten weltweit sowohl klinisch als auch wissenschaftlich. Es ist ein exzellentes Forscherteam. Ihre Prognosen und frühere Strategien haben sich bewährt. Sie waren sehr produktiv und haben das Feld sehr erweitert. Dies ist eine gute Voraussetzung zu glauben, dass vieles noch kommen wird. Weiterhin haben sie ein sehr gutes Netzwerk von kooperierenden Kollegen und Experten gesammelt, die ihnen helfen, neue Erkenntnisse zu liefern und diese in klinischem Alltag zu übersetzen.



Bild: Kurt Kysar aus Davenport, Washington, taucht in die Spielzeugkiste und spielt mit seinem neuen Plüsch-Freund (freundlicherweise geschenkt von Amie Darnell Specht aus Hillsboro, Oregon) während eines Besuchs in Pennsylvania

Im Jahr 2010 wurden wichtige neue Entdeckungen in allen drei Aspekten dieses Felds (immunologische Triggerfaktoren, involvierte Zellen und Mikroumfeldfaktoren) gemacht. Diese Entdeckungen werden in zukünftigen Jahresberichten zusammengefasst und veröffentlicht.

FOP, das geschriebene Wort, 2010

In 2010 sind Veröffentlichungen über FOP in den folgenden Zeitschriften erschienen: „Nature Medicine“, „Nature Reviews Rheumatology“, „The Journal of Bone & Mineral Research“, „The Journal of Bone & Joint Surgery“, „Methods In Enzymology“ und „Bone Development“.

Bis zum 01. Januar 2011 wurde die klassische Veröffentlichung in „Nature Genetics“ von April 2006, die über die Entdeckung des FOP-Gens berichtet, in 168 großen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zitiert. Das lang erwartete erneuerte und revidierte 4.Auflage von „The Medical Management of FOP Current Treatment Configurations“ (Medizinische Anleitung zum Management von FOP) ist nahezu abgeschlossen und wird bald auf der IFOPA Webseite zu finden sein.



Bild: Der Histologe Bob Caron untersucht eine FOP-Läsion unter dem Mikroskop im FOP-Labor

FOP, das gesprochene Wort, 2010

Im Jahr 2010 waren wir sehr stolz, Vorträge über FOP an den folgenden Tagungen und Treffen zu präsentieren:

- American Society for Bone & Mineral Research, Toronto, Canada
- Jahrestreffen über die Fortschritte in der Forschung zum Mineralstoffwechsel, Snowmass, Colorado
- FOP e.V.-Jahrestreffen, Valbert, Germany
- FOP Italien, Jahrestreffen, Verbania, Italy
- Gordon Research Conference on Musculoskeletal Biology, Andover, New Hampshire
- International Conference on Bone Morphogenetic Proteins, Leuven, Belgium
- International Conference on the Chemistry & Biology of Mineralized Tissues, Carefree, Arizona
- National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
- Novartis Institute for Biomedical Research, Basel, Switzerland
- Philadelphia Rheumatism Society, Philadelphia, Pennsylvania
- University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama
- University of California, Los Angeles (UCLA); Los Angeles, California
- University of Delaware; Wilmington, Delaware
- University of Pennsylvania; Philadelphia, Pennsylvania



Bild: Dr. Fred Kaplan und Kamlesh Rai

Im Jahr 2010 hatten wir die Ehre wichtige Punkte der FOP-Forschung auf lokalen, regionalen, nationalen und internationalen Treffen von FOP-Selbsthilfeorganisationen zu präsentieren, in:

- Livingston, New Jersey
- New York City, New York
- Orlando, Florida
- Philadelphia, Pennsylvania
- Sausalito, California
- Valbert, Germany
- Verbania, Italy
- Wilmington, Delaware



Bild: Studentin Andria Culbert bei der Arbeit im FOP-Labor

Unser FOP-Team, die Menschen dahinter

Ein Team von unglaublich engagierten KollegInnen, Kollaborateuren, BeraterInnen, WissenschaftlerInnen, ÄrztInnen, DoktorandInnen, StudentInnen, SchülerInnen, Technikern, technischen AssistentInnen, SekretärInnen und Freiwilligen tragen täglich zu unserer Mission bei, die Ursache für FOP zu entziffern und diese Kenntnisse zu benutzen um eine Vorbeugung, eine Behandlung und eine Heilung für FOP zu entwickeln. Das sind Menschen, die die Forschung ermöglichen, die uns von einem Gipfel zum nächsten bringen. Das sind Menschen, die Homeruns erzielen und verirrte Volleybälle auf dem Spielfeld fangen. Ihre Bilder sind auf diesen Seiten abgebildet und ihre Namen sind verbunden mit allen Entdeckungen, die in der Forschung von FOP erreicht wurden. Wir ehren sie aufgrund ihres Beitrags, ihres Einsatzes und ihrer Hingabe für die FOP-Mission und wir sind sehr stolz auf sie.



Bild: Jacelane Clark aus Oakdale, Louisiana besucht Dr. Kaplan

FOP - Jeder kann helfen

Patienten, Familien, Freunde, sogar Gäste und Besucher im FOP-Laboratorium fragen: „Wie kann ich helfen?“ Die Antwort ist einfach: „Du kannst vieles machen.“ Die FOP-Forschung ist laborintensiv, zeitaufwendig sowie kostspielig. Sie ist geprägt von Hoffnung, aber manchmal auch Frustration. So ein großer Feind wie FOP braucht ein entsprechend starkes

Team zum bekämpfen. Zusammenarbeit verlangt Ressourcen. Wenn bahnbrechende Entdeckungen gemacht werden, wenn die Unwissenheit vorbei ist, fängt der Nebel an, sich zu lösen. Gipfel und Pfade werden dann sichtbar. Neues Wissen ist ein starkes Lichtfeuer, das unsere Wege beleuchtet und uns den Weg nach vorne zeigt, verändert die Welt wie nichts anderes die Welt verändern kann. Das Gefühl des Erfolgs für alle, die dazu beigetragen haben, bringt Erfüllung und Bestätigung, dass sie etwas Wichtiges für andere Menschen und für nachfolgende Generationen getan haben.



Bild: Student Edwin Theosmy im FOP-Labor

Als die moderne FOP-Forschung vor 20 Jahren in einem kleinen Labor in „University of Pennsylvania“ begonnen hat, gab es sehr wenige Grundkenntnisse über diese erschreckende Erkrankung und wenig Hoffnung. Nur eine kleine Gruppe von Menschen hat in ihrem Herzen geglaubt, dass etwas getan werden kann, um dies zu verändern. Die Hoffnung hat gesiegt. Hoffnung, die durch Vertrauen und Hingabe

der Menschen gewachsen ist. Über die Jahre ist das Team gewachsen und verteilt sich jetzt über die ganze Welt. Durch den Einsatz des FOP-Kernlaboratoriums am Forschungszentrum für FOP und FOP-verwandten Erkrankungen in Philadelphia sowie in anderen Laboratorien auf der ganzen Welt löst das Wissen die Unwissenheit ab, die vor nur zwei Dekaden herrschte. Ein Hindernis nach dem anderen werden bewältigt und realistische Ziele können jetzt erreicht werden. Die FOP-Forschung verspricht, dass eine Prävention, Behandlung und Heilung von FOP möglich sein werden. Dies ist keine Traumvorstellung mehr.

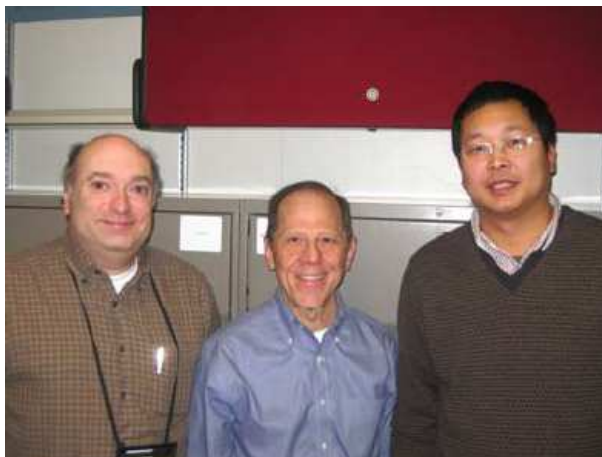


Bild: Dr. Robert Pignolo, Dr. Fred Kaplan und Haitao Wang während eines Treffens des FOP-Hypoxie-Forschungsteams

Jetzt brauchen wir Ihre Hilfe mehr als je zuvor, um dies zu Realität zu machen. Die häufige Bemerkung „Meldet Euch, wenn Ihr eine Behandlung oder eine Heilung entdeckt habt“ ist eine mögliche Einstellung, aber keine Option, die uns ermöglichen wird, dies zu erreichen. Jeder Patient und jede Familie sollten Einsatz in diesen Anstrengungen zeigen. Wir brauchen Ihre Hilfe, um dorthin zu gelangen.

Jede Art von Aktivitäten und Veranstaltungen, z.B. Flohmärkte, Feiern, Auktionen, Verkäufe, Messen und Konzerten, Sportveranstaltungen, könnten hilfreich sein. Keine Idee oder Bemühung ist zu klein oder zu extravagant, um zu helfen. Das Finish ist in Sicht und wir können uns jetzt nicht erlauben, uns auszuruhen. Jeder kann helfen.



Bild: Dr. Fred Kaplan vor einem Spielzeuggeschäft in Kanada, tagträumend vom FOP-Zoo

Vielen Dank

Wir alle am FOP-Kernlaboratorium in Philadelphia und den kooperierenden Laboren auf der ganzen Welt sind sehr stolz, ein Teil dieser Mission zu sein. Wir sind allen sehr dankbar, die diese lebenswichtige Forschung unterstützen:

- die internationale FOP-Assoziation (IFOPA)
- das Zentrum für Wissenschaft in FOP und FOP-ähnlichen Erkrankungen
- die „National Institutes of Health“ (die Menschen in Amerika)
- die Familie Cali und ihre Stiftung für die FOP-Forschung
- die Familie Weldon und ihre Stiftung für die FOP-Forschung
- die Professur „Isaac and Rose Nassau“ für orthopädisch-molekulare Medizin
- die Stiftung Rita Allen
- die Stipendien für FOP-Forschung Roemex und Grampian
- die Assoziation Pierre-Yves in Frankreich
- die FOP e.V. in Deutschland
- die kanadische Organisation „Netzwerk FOP-Familien und Freunde“
- eine großzügige und anonyme Spende aus Caldwell, New Jersey
- die Menschen in Santa Maria (17 Jahre außergewöhnliche Unterstützung)
- die vielen Freunde, Menschen, Familien und Organisationen auf der ganzen Welt, großzügig und unermüdbar zur Bekämpfung von FOP beitragen. **Wie immer bedanken wir uns für Ihre großzügige und aufrichtige Unterstützung für diese lebenswichtige und dringende Mission.**



Bild: FOP-Förderin Frau Diane Weiss, Förderung der Professur „Isaac and Rose Nassau“ für orthopädisch-molekulare Medizin an der „University of Pennsylvania“, auf einem kurzen Besuch im Büro von Dr. Kaplan.