

Wprowadzenie: o FOP

**Frederick S. Kaplan, MD,^{1,2,4} David L. Glaser, MD,^{1,4} Robert J. Pignolo, MD, PhD,^{2,4}
i Eileen M. Shore, PhD,^{1,3,4}**

Departments of ¹Orthopaedic Surgery, ²Medicine, ³Genetics oraz ⁴The Center for Research in FOP and Related Disorders, The University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia

Im większy rośnie stos odłamków marmuru, tym bardziej wylania się z kamienia rzeźba, pisał Michał Anioł, podsumowując dyskusję nad „Jeńcami”, jego niedokończoną marmurową rzeźbą przedstawiającą ludzi usiłujących wydostać się z wiecznej niewoli (1). Każdy, kto widział zarówno przykuwające uwagę postacie „Jeńców”, jak i koszmarną rzeczywistość postępującego kostnienia mięśni – fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), od razu zauważy uderzające podobieństwo. Jednak FOP nie jest wcale sztuką ani stylizacją. Przeciwnie – to rzeczywistość, tak przytomna, surowa i nieuchronna, że przechodzi wszelkie wyobrażenie.

Dzieciące ofiary tego sabotażu na układzie mięśniowo-szkieletowym tuż po urodzeniu wydają się pozornie prawidłowe, z wyjątkiem sygnalizujących chorobę charakterystycznych zniekształceń paluchów obu stóp. Wkrótce dzieci ulegają kolejnym falom postępującej ektopowej osteogenezy, stopniowo przekształcającej miękką tkankę łączną całego ciała w podobną do pancerza okrywę kostną. Pasma, arkusze i płyty heterotopowej tkanki kostnej blokują stawy i skazują ofiarę na trwałe unieruchomienie do końca życia. Wszelkie próby usunięcia tej heterotopowej kości wywołują gwałtowne narastanie nowych pokładów kości. W chwili obecnej nie ma skutecznego sposobu zapobiegania ani leczenia tej choroby.

FOP, znana w historii pod wieloma nazwami, po raz pierwszy stało się przedmiotem zainteresowania lekarzy ponad ćwierć tysiąclecia lat temu, za sprawą londyńskiego lekarza i okulisty, Johna Freke’a. W swoim liście do Królewskiego Towarzystwa Medycznego z dnia 14 kwietnia 1736 r. (opublikowanym w 1740) pisał on, co następuje:

Przyszedł do naszego szpitala wyglądający na zdrowego chłopiec w wieku około 14 lat, prosząc o poradę, aby wyleczyć się z licznych dużych guzów na plecach, które zaczęły rosnąć trzy lata wcześniej i rosły

nieprzerwanie, osiągając w wielu miejscach, szczególnie po lewej stronie, rozmiary sporej bulki drożdżowej. Wyrastały one ze wszystkich kręgow, poczynając od szyjnych aż do kości krzyżowej, podobnie wychodziły z każdego żebra i łączyły się ze sobą wszędzie na grzbiecie, podobnie jak gałązki koralowca, tworząc w istocie sztywny kostny gorset. (2)

Blisko 200 lat później, w 1918 roku, Jules Rosenstirn napisał:

Nic dziwnego, że choroba tak zdumiewająca w swym przebiegu, od przyczyn po ostateczny stan pacjenta, skłania do spekulacji oraz cierplivej obserwacji i badań, by podnieść zasłonę niewiedzy i rozwikłać tę kłopotliwą zagadkę. (3)

Jest to istotnie kłopotliwa zagadka. Dla lekarzy i naukowców, którzy zajmują się badaniem FOP, stanowi ono jedną z najtrudniejszych zagadek medycyny. Dla pacjentów, którzy cierpią z powodu FOP, jest to bolesna metamorfoza ku stopniowemu unieruchomieniu, na zawsze ograniczającemu fizyczną wolność.

Chociaż ostateczne leczenie nie jest jeszcze możliwe, cele badań nad FOP są jasne: ustalić genetyczne i molekularne przyczyny FOP i wykorzystać tę wiedzę dla znalezienia skutecznych sposobów zapobiegania, leczenia objawowego i przyczynowego.

W ciągu ostatnich niespełna 8 lat, jakie upłynęły od ostatniego sympozjum poświęconego FOP (4), dokonał się ogromny postęp w zrozumieniu patofizjologii tego tajemniczego procesu. Wiele jeszcze pozostaje jednak do zrobienia. Pewnego dnia, kiedy urodzi się kolejne dziecko z FOP, będzie już wiadomo wszystko na temat tej kłopotliwej zagadki medycznej – jej podłoże genetyczne, przyczyny molekularne, szlaki metaboliczne, rodzaj receptorów komórkowych i miejsca uchwytu, leki zapobiegające rozwojowi choroby i prowadzące do wyleczenia. Ten dzień nie jest jeszcze bliski, ale możliwa wędrówka i wspinaczka na ten szczyt trwa nieprzerwanie i bez zakłóceń.

Adres do korespondencji:

Frederick S. Kaplan, MD, Department of Orthopaedic Surgery,
University of Pennsylvania School of Medicine, Silverstein Two,
3400 Spruce St., Philadelphia, PA 19104.
E-mail: frederick.kaplan@uphs.upenn.edu.

Mimo wielu zniechęcających przeszkód, postęp naukowy i kliniczny wciąż się dokonuje, a sposoby postępowania zgodne z obecnym stanem wiedzy, choć jeszcze prymitywne, zostały udokumentowane i przedstawione w niniejszym wydaniu. Artykuły zebrane w tym numerze dotyczą wielu dziedzin nauk podstawowych i klinicznych, w tym historii medycyny, biologii molekularnej, biologii rozwoju, biologii komórki, patologii, badań laboratoryjnych, epidemiologii, hematologii, immunologii, genetyki, onkologii, pediatrii, medycyny ogólnej, kardiologii, pulmonologii, reumatologii, ortopedii, stomatologii, anestezjologii, fizjoterapii i rehabilitacji, endokrynologii, statystyki i farmakologii. Rzadko się zdarza, że jakaś choroba układu mięśniowo-szkieletowego wymaga lub przyciąga zainteresowanie tak zróżnicowanego kręgu odbiorców.

Słowo *orthopaedia*, wymyślone ponad 300 lat temu przez Nicholasa Andry'ego i stanowiące tytuł jego przełomowej książki, znaczy „proste dziecko”. Książka ta, której podtytuł brzmi „Sztuka korygowania i zapobiegania deformacjom ciała u dzieci”, przewidywała przyszłość, ale nie określała, w jaki sposób ta sztuka miałaby być stosowana (5). Obecnie mocno wchodzimy w epokę ortopedii molekularnej (6-9). Ostatecznym celem badań nad FOP jest dokładne zrozumienie jej podłoża molekularnego, tak by można było zapobiec paralizującym deformacjom, jakie pozostawia w swoim przebiegu. Tak, jak 500 lat temu powiedział Michał Anioł: *I ujrzałem anioła w marmurze i rzeźbiłem, dopóki go nie uwolniłem* (1). O ile narzędzia chirurgiczne nie rozwiążą problemów FOP, to medycyna molekularna niesie nadzieję na przyszłość. Historia FOP daleko odbiegła od budzących zdumienie i strach opisów, zmierzając ku laboratoriom, które dają nadzieję. Na końcu praca naukowców będzie musiała wrócić do kliniki, niosąc prawdziwie użyteczne rozwiązania dla chorych dzieci (9).

Z tymi pracami wiąże się nadzieja nie tylko dla osób z FOP, ale i dla osób z bardziej popularnymi zaburzeniami osteogenezy, takimi jak osteoporoza czy choroba zwyrodnieniowa stawów. FOP jest rzadką chorobą, wyjątkowo okrutnie obchodzącą się z pacjentem. Wyzwanie pozostaje wciąż aktualne: zrozumieć molekularny wymiar koszmaru i przerwać go.

Thomas Maeder napisał w artykule w *The Atlantic Monthly*:

FOP i problemy z nią związane leżą na skrzyżowaniu kilku pozornie niezwiązanych ze sobą dziedzin. Odpowiedzi na pytania, które nasuwa FOP, dotyczą także szerszych zagadnień: w jaki sposób ciało najpierw uzyskuje swój kształt, a następnie wie gdzie się zatrzymać; jak tkanki decydują, czym mają się stać i dłaczego nie przekształcają się w coś całkiem innego. (10).

Misja odkrycia przyczyn i znalezienia lekarstwa na FOP nie jest jedynie kwestią badań naukowych. Jest to ni mniej, ni więcej, tylko deklaracja fizycznej niezależności i wolności osobistej.

Redaktorzy mają zaszczyt dedykować to wydanie na temat FOP naszym pacjentom na całym świecie, którzy nadają szlachetny wymiar walce o ich osobistą wolność. Nasze z głębi serca płynące podziękowania kierujemy do dzieci, dorosłych i ich rodzin, które zmagają się z FOP w każdej chwili swojego życia. Ich spokój i godność dostarczają stałej inspiracji i uszlachetniają naszą pracę oraz wszystkich, którzy mają ten przywilej, że w niej uczestniczą. Przypomnijmy słowa pisarza Williama Faulknera, które wypowiedział odbierając Nagrodę Nobla w Sztokholmie w dniu 10 grudnia 1950 r.:

Wierzę, że człowiek nie tylko przetrwa; on zwycięży. Jest nieśmiertelny. Nie dlatego, że jako jedyne spośród wszystkich stworzeń ma niewyczerpany głos, ale dlatego, że ma duszę, ducha zdolnego do współczucia, poświęcenia i wytrwałości. (11)

Badania nad FOP są wspólnym przedsięwzięciem i jesteśmy ogromnie wdzięczni wielu naszym znakomitym współpracownikom i hojnym ofiarodawcom, którzy popierają te niezmiernie ważne starania.

Piśmiennictwo

1. Bartlett J. 1968 Michelangelo Buonarroti (1474–1564); Sonnet. Familiar Quotations, 14th Ed. p. 178.
2. Freke J. 1740 A case of extraordinary exostoses on the back of a boy. Philos Trans 369.
3. Rosenstim JA. 1918 A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. Ann Surg 68:591–637.
4. Kaplan FS. 1998 The metamorphosis—editorial comment. Clin Orthop 346:2–4.
5. Andry N. 1743 Orthopaedia: Or the Art of Correcting and Preventing Deformities in Children. A. Millar, London.
6. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, et al. 1996. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). N Engl J Med 335:555–561.
7. Roush W. 1996 Protein builds second skeleton. Science 273:1170.
8. Serrano de la Peña L, Billings PC, Fiori JL, Ahn J, Kaplan FS, Shore EM. 2005 Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): a disorder of ectopic osteogenesis misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA. J Bone Miner Res 20:1168–1176.
9. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, Shore EM. 2005 The fourteenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative research project. www.ifopa.org.
10. Maeder T. 1998 A few hundred people turned to bone. Atlantic Monthly 281(2):81–89.
11. Faulkner W. 1950 Nobel prize speech, Stockholm, December 10, 1950. <http://www.nobel.se/literature/laureates>.