

**20ème Rapport Annuel du Projet de Recherche Collaborative sur la
Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP)**

Avril 2011

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

INTRODUCTION

Il y a un près d'un demi-siècle, au cours d'une saison ordinaire de base-ball, l'entraîneur relégua le moins talentueux de ses joueurs au champ extérieur. De là, le marbre était si loin qu'il était impossible pour quiconque de frapper la moindre balle.

Pour ce joueur, le retour vers la base était si laborieux qu'il abandonnait souvent. Il sacrifia ainsi nombreuses frappes à la portée de tous et passa des heures à observer les sauterelles, grenouilles, et papillons ou à chasser les moustiques, moucherons, et mouches qui peuplaient les mauvaises herbes du champ extérieur. De cette partie du terrain, les encouragements de l'entraîneur lui paraissaient autant incompréhensibles que ridicules. De toute façon, il n'y avait aucune balle à jouer dans cette zone d'ombre à la limite extérieure de l'exil sportif.

Un jour, vers la fin de cette longue saison sportive, un fait allait modifier à jamais la façon dont notre joueur voyait le monde.

Dans la lumière éclatante d'un jour d'été et en provenance de nulle part, un objet volant sphérique bien plus gros qu'une balle de base-ball fondit vers le marbre. Il semblait venir d'un autre univers, avec des règles et des lois différentes. Cela n'avait aucun sens. L'objet, qui ne venait pas de la "boîte de frappe" mais de l'extérieur du terrain, était sans conteste l'évènement le plus marquant de toute la saison.

Le ballon, qui venait du terrain de volley-ball situé en lisière du champ extérieur, ouvrait les portes d'un nouveau monde. Plongeant vers lui les bras tendus, le sportif en herbe renvoya le géant blanc par-dessus le filet. Comme par miracle, il retomba sur le terrain de volley-ball et marqua un point qui compta d'une certaine manière, changeant la nature du moment, les deux jeux, le récit de l'entraîneur, les légendes sportives, et la vie qui en suivit.

Les grandes avancées ne se produisent pas dans un seul domaine. Elles se produisent entre les domaines, à leurs limites, dans les mauvaises herbes, là où les règles applicables à chaque domaine ne s'appliquent plus.

Le hasard occupe une place importante en science comme dans la vie. La plupart des sports, le travail, et nombreux efforts se produisent dans un champ intérieur, un espace circonscrit, ou la légendaire "boîte". Cependant, certains éléments essentiels surgissent de l'extérieur de cette boîte, du diamant, ou encore du champ extérieur et peuvent être perdus si l'on n'est pas prêt à les identifier.

Entrez dans le monde de la recherche sur la FOP, là où l'inattendu et les grandes avancées sont souvent la règle du jour et le récit ou le thème de l'année.

Comme l'a déclaré Isaac Asimov, écrivain américain prolifique et auteur d'ouvrages de science-fiction ou traitant de divers domaines scientifiques : *"La phrase la plus excitante à entendre en science, celle qui annonce de nouvelles découvertes, n'est pas tant Euréka, j'ai trouvé! Mais plutôt tiens... c'est drôle..."*

2010 aura été une année étonnante sur la frontière en constante évolution de la recherche sur la FOP, où les ballons de volley-ball qui retombent derrière le champ extérieur sont aussi importants que les frappes "home-run".

L'identification du gène en cause dans la FOP et les avancées qui en ont découlées ont transformé notre façon de penser et modifié notre horizon. Cinq ans après cette formidable découverte, le monde que nous observons n'est plus le même et l'horizon s'éclaircit chaque jour davantage. Les précédents points de repère qui paraissaient compartimentés et isolés: les gènes, cellules, voies moléculaires, modèles animaux, déclencheurs, et traitements semblent aujourd'hui singulièrement reliés entre eux comme une chaîne de montagnes plutôt qu'une série de sommets distincts. Ce changement d'éclairage a eu lieu lorsque nous avons approfondi nos connaissances grâce aux travaux menés au sein de nos domaines d'études traditionnels -ou autre, mais surtout grâce aux travaux effectués à la frontière de domaines apparemment

sans point commun; un peu comme notre joueur qui, debout dans les mauvaises herbes à la frontière d'un terrain de base-ball et d'un terrain de volley-ball, a du mal à comprendre les règles qui s'appliquent à chaque sport.

La mutation génétique responsable de la FOP est indispensable au développement de modèles animaux reproduisant la forme humaine de la maladie, lesquels permettront d'identifier les facteurs déclencheurs et micro-environnementaux qui favorisent la formation des lésions. Les cellules lésionnelles sont quant à elles indispensables pour déchiffrer les voies de signalisation impliquées dans le déclenchement des poussées de FOP, processus dont la compréhension nous permettra de concevoir les composés qui neutraliseront la progression de la maladie.

Comme l'affirme John Muir: *"Lorsque nous tirons sur une seule chose dans la nature, nous trouvons qu'elle est rattachée au reste du monde."* Cette révélation se produit mieux aux frontières, quelque part entre les terrains où les mauvaises herbes sont les plus hautes et que l'on ne sait plus où l'on se trouve.

La recherche sur la FOP est une formidable épopée où les découvertes sont étroitement reliées les unes aux autres. Tout peuple aspire à son épopée, cette suite d'aventures extraordinaires où intervient le merveilleux. Dans le petit monde de la FOP, la conception d'un traitement est l'objet de toutes nos convoitises. TRAITEMENT: ce simple mot de dix lettres est rempli d'espoir et d'obstacles; l'espoir dans sa possibilité de rédemption, et les obstacles pour y parvenir. CAUSE et TRAITEMENT sont ce que la recherche sur la FOP s'est toujours efforcée de définir; élucider les bases génétique, cellulaire, et moléculaire de la maladie mais également leur interaction pour transformer nos connaissances en application.

Les découvertes souvent fortuites et simples réalisées en 2010 nous ont permis de progresser en ce sens. Cependant, la FOP n'est pas simple. Nous pouvons et devons simplifier les choses, les décomposer en leurs éléments constitutifs pour les étudier, puis les remonter pour enfin les comprendre. Comme l'a dit fort justement Albert Einstein: *"Rendez les choses aussi simples que possible, mais pas plus simples."*

Mariette DiChristina, rédacteur-en-chef du **Scientific American** parle de *"l'utilité d'examiner un nouveau domaine scientifique sous un autre angle. De cette façon, je comprends, je suis la toute première personne à remarquer que lorsque l'on tente de résoudre un problème, en changeant son point de vue physique ou mental, la structure peut dépasser les limites perçues dans le passé."*

Un peu comme notre joueur qui, relégué au champ extérieur en plein match de base-ball, voit un ballon de volley-ball venir de la mauvaise direction et réalise qu'en fait l'objet vient de la bonne direction et fait partie d'un jeu entièrement nouveau.

Le Dr. DiChristina poursuit: *"Dans certains cas, il peut s'avérer difficile d'identifier la preuve qu'on a juste sous les yeux parce qu'on ne la reconnaît pas comme telle."* Comme le remarque le philosophe Redelmeier: *"Ne soyez pas prisonnier de vos pensées antérieures. Il est parfaitement possible de changer d'avis lorsque vous en apprenez plus."*

Comme chaque année, 2010 aura été une année riche en avancées majeures et autres réalisations. Cela aura également été une année marquée par des découvertes imprévues; une "drôle" d'année, pour employer l'expression d'Isaac Asimov, au cours de laquelle les ballons de volley-ball que l'on n'attendaient pas ont volé par dessus les champs extérieurs et ont changé la nature du jeu de telle sorte que le Prix Nobel Joseph Goldstein dirait des axiomes de G.H. Hardy qu'ils constituent pour la grandeur scientifique: signification, généralité, et imprévu. Ces nouvelles perspectives venues du champ extérieur sont des éléments essentiels à notre périple vers un traitement.

Dans ce rapport annuel, nous mettrons l'accent sur les deux découvertes inattendues qui pourraient bien changer le jeu dans ce paysage kaléidoscopique et interconnecté où les cellules mènent aux voies de signalisation, lesquelles voies mènent aux modèles animaux, qui eux-mêmes mènent aux médicaments...

Des médicaments qui, si tout va bien, mènent aux traitements. Comme le dit Dorothy dans le Magicien d'Oz: "Toto; je crois que nous ne sommes plus au Kansas."

AVANCÉES

Les cellules lésionnelles écrivent leur propre destin, révélant de nouvelles voies pour créer des cellules souches.

En décembre 2010, la revue **Nature Medicine** annonçait qu'une avancée majeure avait été effectuée dans le cadre de la recherche sur la FOP. Fruit d'une étroite collaboration entre le laboratoire FOP (Université de Pennsylvanie, États-Unis) et le laboratoire Olsen (Université Harvard, États-Unis), cette découverte offre de nouvelles perspectives fondamentales dans le domaine de la biologie de l'os et la régénération des tissus.

Ces travaux montrent que la mutation génétique impliquée dans la FOP remonte l'horloge interne de la cellule vasculaire (du muscle endommagé par la poussée) et la reprogramme en cellule souche adulte. Autrement dit, le gène muté en cause dans la FOP ordonne aux cellules endothéliales du muscle ou du tissu conjonctif de se transformer, non pas directement en tissu osseux mais en cellules souches qui sont les précurseurs directs de toutes les étapes de la formation du second squelette dans la FOP. Ceci démontre que les premières cellules lésionnelles fibroprolifératives de FOP (qui sont souvent confondues dans les biopsies comme étant celles de fibromatose ou fibrosarcome agressif) ne sont pas de simples cellules fibreuses de tissu conjonctif mais des cellules souches dérivées pour la plupart de cellules endothéliales du muscle et du tissu conjonctif.

Cette découverte a d'importantes implications pour au moins trois raisons :

1. **Dans la FOP, les cellules souches mésenchymateuses (de tissu conjonctif) sont créées par la dédifférenciation des cellules endothéliales.** Dès le début d'une poussée de FOP, les cellules endothéliales du tissu musculaire affecté sont reprogrammées en cellules souches mésenchymateuses (de tissu conjonctif) qui ont la capacité de se différencier en multiples lignées cellulaires. Afin de créer un second squelette, les cellules du tissu musculaire affecté ne se transforment donc pas simplement en cellules osseuses; elles se dédifférencient d'abord en cellules souches puis se redifférencient en une série de cellules cartilagineuses intermédiaires. Imaginons que vous déclariez une guerre: avant d'armer vos concitoyens (cellules souches) et de les former à leurs tâches de soldats (cellules souches mésenchymateuses), vous devrez tout d'abord veiller à les déprogrammer de leurs fonctions civiles. Pour autant, même si chacun est devenu un combattant efficace, certains marqueurs de leur ancienne vie civile demeureront. Il en est de même dans la FOP.
2. **Il peut être facile de corriger la FOP au stade des cellules souches.** Le pré-cartilage des lésions de FOP est en grande partie constitué de cellules souches indifférenciées, cellules qui semblent les plus sensibles à la manipulation et au traitement éventuel de la FOP. Nous pensons que le stade de dédifférenciation pendant lequel les cellules souches mésenchymateuses sont reprogrammées est le plus pertinent à l'introduction du médicament.
3. **Les cellules souches mésenchymateuses dédifférenciées de FOP fournissent un indice essentiel sur le processus de régénération du cartilage et de l'os.** Les études publiées dans **Nature Medicine** montrent qu'il est possible d'exposer les cellules endothéliales à des protéines morphogénétiques osseuses (BMPs) spécifiques dont l'action reproduit en partie l'effet du gène muté de FOP et fournissent une stratégie plus efficace de reprogrammer les cellules. Ces résultats sont immédiatement applicables dans le domaine de l'ingénierie tissulaire et la médecine personnalisée. Il est tout à fait envisageable qu'un jour les patients en attente de greffe puissent recevoir leurs propres cellules endothéliales reprogrammées en tissu désiré. Le problème du rejet ne se poserait alors plus. Ainsi, cette découverte offre de nombreuses perspectives intéressantes pour comprendre et traiter la FOP, mais également pour l'ingénierie de tissu et la médecine personnalisée en général.

Dans son éditorial "*Building bone from blood vessels*", le Pr. Edwin M. Horwitz du Children's Hospital de Philadelphie (États-Unis) écrit: "*Dans les domaines de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits bien préparés. Cette célèbre citation de Louis Pasteur met l'accent sur le rôle déterminant des observations dans les grandes découvertes médicales.*" (Un peu comme notre joueur de baseball découvre le volleyball). "*Tel en est désormais le cas dans le domaine de la thérapie cellulaire. Dans ce numéro de **Nature Medicine**, nous apprenons comment les chercheurs de l'Université Harvard (États-Unis) et de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) -dont les travaux sont axés sur la FOP ont identifié une nouvelle source de cellules souches mésenchymateuses (de tissu conjonctif) ainsi qu'un protocole qui pourraient révolutionner la médecine régénérative pour l'os et le cartilage. Les cellules endothéliales des patients atteints de FOP porteurs d'une mutation ACVR1/ALK2 spécifique subissent une transformation qui résulte en la régénération de cellules souches mésenchymateuses. Cette seule observation est d'autant plus intéressante que jusqu'à présent nous pensions que la transformation endothéliale-mésenchymateuse (comme dans la formation des valves cardiaques) résultait en un fibroblaste générique (cellule de tissu conjonctif) n'ayant pas la capacité des cellules souches. Dans la FOP, les cellules souches dérivées de l'endothélium se différencient d'abord en cellules cartilagineuses puis en cellules osseuses, probablement sous le contrôle de substances chimiques inflammatoires -puisque l'inflammation déclenche la formation osseuse hétérotopique caractéristique de la maladie. Les chercheurs ont également démontré que l'activité du gène ACVR1/ALK2 (comme dans la FOP) est indispensable et suffisante pour déclencher le processus de transformation des cellules souches. En utilisant ce mécanisme de signalisation, les chercheurs ont par ailleurs montré que les cellules endothéliales enrichies en BMP4 activent le gène ACVR1/ALK2 sain et induisent cette transformation in vitro, produisant des cellules souches dérivées de cellules endothéliales capables de se transformer en cartilage et en tissu osseux.*

Cette avancée devrait considérablement modifier notre approche à la thérapie cellulaire et à l'ingénierie tissulaire. Ces observations suggèrent que les cellules endothéliales pourraient être un réservoir physiologique de cellules souches lésionnelles qui se différencient en cellules ostéoprogénitrices sous l'influence de facteurs environnementaux appropriés, puis en cellules osseuses adultes lors d'un stress physiologique tel qu'une fracture. Ces nouvelles cellules souches lésionnelles pourraient mener à l'utilisation de cellules souches produites comme progéniteurs pour régénérer le tissu endommagé. La découverte de cette transformation cellulaire n'aurait pu être possible sans l'identification de la mutation du gène ACVR1/ALK2 responsable de la FOP. Neutraliser l'activité du gène stoppe le processus. Cette étude montre que la voie de signalisation des BMPs, sous l'influence du gène muté de FOP, joue un rôle inattendu dans la transformation des cellules endothéliales en cellules souches. Cette découverte est la première à démontrer que les effets pathogènes d'une mutation génétique peuvent être reproduits in vitro et utilisés pour traiter d'autres maladies. Déclencher la création de ces cellules souches pourrait aider à produire des tissus pour traiter d'autres maladies et, bien-sûr, neutraliser le processus de la FOP."

Dans "*Transition of endothelium to cartilage and bone*" publié dans le journal **Cell Stem Cell**, le Dr. Ofer Shoshani et le Pr. Dov Zipori du Département de Biologie Cellulaire Moléculaire de l'Institut Weizmann à Rehoboth (Israël) écrivent: "*Une étude récente publiée dans **Nature Medicine** démontre que l'ossification hétérotopique caractéristique de la FOP résulte de la transformation des cellules endothéliales en cellules souches mésenchymateuses (de tissu conjonctif). La formation osseuse ectopique dans les tissus mous est fréquente après une lésion, un hématome, une arthrose, une inflammation, mais également dans les maladies génétiques spécifiques comme la FOP où le cartilage et l'os se forment pathologiquement dans les tissus mous.*"

Cet éditorial suggère "un cycle de cellules souches" qui permet la dédifférenciation des cellules adultes en cellules souches ayant la capacité de se redifférencier pour construire un système organique totalement différent (tel que le deuxième squelette de la FOP). "*Lors de la réparation tissulaire, les cellules retournent à l'état de cellules souches par le biais de la différenciation. La notion de "cycle de cellules souches" prévoit que les tissus mammifères adultes peuvent se dédifférencier, hypothèse confirmée par les récents travaux qui ont démontré que les cellules endothéliales adultes unipotentes peuvent, lorsqu'elles y sont encouragées, être de nouveau multipotentes.*"

Les auteurs de cet éditorial font observer: "*Les études à venir devraient déterminer si ce type de transformation induit d'autres cas d'ossification ectopique. Dans l'arthrose, par exemple, l'ossification ectopique est douloureuse et invalidante. Le mécanisme de l'arthrose est méconnu et il est désormais indispensable d'élucider une éventuelle contribution de la micro-vascularisation. La recherche sur la FOP a d'importantes implications non seulement pour la FOP mais également pour les affections communes comme l'arthrose ou les becs de perroquets qui peuvent entraîner douleur et limitation de la mobilité. Des centaines de millions de patients dans le monde souffrent d'arthrose, et ce chiffre est en constante augmentation.*"

Dans l'encart "*Developmental biology: blood vessel cells turn to bone*", les rédacteurs de **Nature** affirment: "*Dans la FOP, la mutation repérée sur le gène ACVR1/ALK2 favorise la formation osseuse dans les tissus mous. Les chercheurs viennent de démontrer que les cellules osseuses sont dérivées des cellules endothéliales, lesquelles se différencient en cellules souches avant de se redifférencier en cellules cartilagineuses puis osseuses. Ce processus pourrait être essentiel dans la réparation tissulaire. L'équipe de recherche (des Universités de Pennsylvanie et Harvard, États-Unis) a constaté que les cellules lésionnelles des patients atteints de FOP expriment des marqueurs spécifiques de cellules endothéliales. Lorsqu'il est introduit dans les cellules endothéliales humaines saines, le gène ACVR1/ALK2 muté exprime des caractéristiques de cellules souches de tissu conjonctif. Mis en culture sous conditions appropriées, les cellules souches dérivées de l'endothélium se transforment en os, cartilage, et cellules grasses.*"

OSSIFICATION HÉTÉROTOPIQUE ET RAR

(Adapté de Kaplan & Shore. Nature Medicine 17: 420-421, 2011)

L'ossification hétérotopique endochondrale (OHE) se définit par la formation de tissu osseux dans les tissus mous et peut devenir lourdement invalidante. Les pathologies qui prédisposent à l'OHE vont de la plus rare comme la FOP aux plus communes comme les lésions liées à la pratique d'un sport, les arthroplasties totales, les traumatismes crâniens, les comas, la paraplégie, les blessures médullaires, et les valvulopathies cardiaques. Dans tous les cas, la métamorphose des tissus conjonctifs mous en ossification hétérotopique se produit par un processus d'ossification endochondrale.

Le processus de l'OHE est similaire au développement du squelette chez l'embryon mais son déclenchement est d'origine inflammatoire. De fait, l'inflammation détruit le tissu et active les cellules souches mésenchymateuses (de tissu conjonctif) qui se différencient pour construire un second squelette. Toute tentative visant à prévenir et traiter efficacement l'OHE s'est jusqu'à présent montrée inefficace. Les résultats obtenus par les stéroïdes et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens sont décevants, sans doute parce qu'il est difficile d'évaluer cliniquement les symptômes inflammatoires précurseurs de l'OHE. L'utilisation de la radiothérapie est limitée à certaines formes sporadiques d'OHE mais présente d'importants effets secondaires à long terme et ne peut être appliquée dans le traitement de la FOP. De plus, l'action des inhibiteurs de la signalisation des BMPs (molécules de la classe de la dorsomorphine) est actuellement limitée par le caractère non spécifique des compositions disponibles, leur incapacité à neutraliser complètement l'OHE, l'effet rebond qui se produit après arrêt d'utilisation chez les modèles animaux, ainsi qu'une myriade d'effets hors cible. Cependant, tous nos espoirs se tournent aujourd'hui vers le développement de dérivés de la dorsomorphine dont l'action viserait directement l'activité du gène muté en cause dans la FOP.

Dès les années 1980, les rétinoïdes utilisés pour le traitement de l'acné sont formellement contre-indiqués chez la femme enceinte en raison de leur effet tératogène (risque de malformations majeures du fœtus) important. L'idée d'utiliser les rétinoïdes dans le traitement des poussées de FOP paraissait alors simple et élégante: si les rétinoïdes perturbent la formation de l'échafaudage cartilagineux du squelette chez l'embryon sain, ils pourraient peut-être retarder la formation de l'échafaudage cartilagineux du squelette hétérotopique chez les patients atteints de FOP.

Au milieu des années 1980, près de 20 ans avant que notre laboratoire identifie le gène en cause dans la FOP, le Dr. Michael Zasloff dirige une étude clinique de l'isotrétinoïne (13-cis-retinoic acid ou accutane), un puissant rétinoïde, dans la prévention et le traitement de la FOP. Les résultats de cet essai clinique seront publiés en 1998. Bien qu'ils montrent des effets secondaires à l'isotrétinoïne en dosage élevé généralement intolérables, l'idée d'utiliser un rétinoïde pour prévenir et/ou traiter les poussées de FOP n'en demeure pour autant pas moins avant-gardiste.

La découverte des récepteurs nucléaires aux rétinoïdes, au cours des trente dernières années, a permis le développement d'agonistes (molécules qui activent les sous-types spécifiques des récepteurs des rétinoïdes) à la fois plus spécifiques et moins toxiques que l'isotrétinoïne.

En avril 2011, les Drs. Maurizio Pacifici (ancien bénéficiaire du Cali Developmental Grants), Masahiro Iwamoto (auteur en chef) et leurs confrères du Children's Hospital de Philadelphie et du Département de Chirurgie Orthopédique à l'Université de Pennsylvanie (États-Unis) présentent dans la revue **Nature Medicine** une stratégie inédite pour neutraliser l'ossification hétérotopique, non pas avant son induction mais plutôt une fois le processus de construction du second squelette établi. En s'appuyant sur des travaux menés par le laboratoire FOP, les auteurs démontrent qu'il serait possible d'utiliser l'acide rétinoïque pour neutraliser l'échafaudage cartilagineux avant la fin du processus d'OHE.

Dans cette étude novatrice, les auteurs montrent que la phase chondrogénique est particulièrement sensible à l'action inhibitrice du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR- γ). En utilisant des composés qui activent spécifiquement le RAR- γ , les auteurs ont été en mesure de cibler les cellules pré-cartilagineuses et cartilagineuses qui suivent le signal inflammatoire déclencheur et sont utilisées comme échafaudage de l'ossification hétérotopique mature; un peu comme s'ils faisaient sauter le train incontrôlable de l'OHE après qu'il ait quitté sa gare de départ mais juste avant qu'il n'atteigne la station non désirée d'ossification mature.

Les auteurs avaient précédemment démontré que les composés qui activent le récepteur alpha de l'acide rétinoïque (RAR- α) neutralisent partiellement l'OHE, comme l'isotrétinoïne, tandis que le RAR- γ est plus spécifiquement exprimé dans les cellules qui constituent l'échafaudage de cartilage. Ils en ont donc déduit que les agonistes de RAR- γ pourraient efficacement neutraliser l'OHE.

Des travaux menés chez des souris modèles de FOP, des modèles d'ossification hétérotopique induite par implantation de BMPs, et des modèles d'implantation de cellules souches confirmeront l'efficacité des agonistes du RAR- γ sur l'OHE. Il est également intéressant de noter l'absence d'effet rebond à l'arrêt de l'utilisation des agonistes du RAR- γ , ce qui suggère l'action irréversible de ce composé.

Outre démontrer l'efficacité de cette classe de composés sur l'OHE depuis la différenciation des cellules souches mésenchymateuses (voir chapitre précédent) jusqu'au début de la phase d'ossification, ces résultats suggèrent qu'il serait possible d'inhiber efficacement l'OHE même après son déclenchement.

Les auteurs démontrent également que cette classe de composés peut efficacement réorienter le destin des cellules souches mésenchymateuses en lignée non-osseuse. Cette observation, qui s'appuie sur les découvertes décrites dans le chapitre précédent, a d'importantes implications en oncologie osseuse, biologie vasculaire et ingénierie tissulaire.

Les auteurs ont réalisé un véritable coup de maître dans l'identification d'une classe de composés efficace et oralement disponible capable de prévenir l'OHE chez les modèles animaux en neutralisant l'échafaudage de cartilage et en détournant le destin des cellules souches vers des cellules de tissu bénignes tout en évitant l'effet rebond observé dans d'autres classes de médicaments expérimentaux.

Sachant que la voie de signalisation des BMPs joue un rôle prépondérant dans l'ossification hétérotopique, il est intéressant de comprendre comment les agonistes du RAR- γ altèrent l'OHE induite par un récepteur de BMP type I constitutivement actif comme dans la FOP ou chez un modèle animal de FOP pour lesquels le récepteur ACVR1/ALK2 constitutivement actif est activé par un environnement inflammatoire.

La réponse se situe, du moins en partie, dans un mécanisme d'action inhabituel. Les auteurs démontrent que les agonistes du RAR- γ réduisent efficacement et de façon irréversible l'activité de la voie de signalisation des BMPs en favorisant la dégradation des molécules relais situées juste en aval du récepteur hyperactif en cause dans la FOP. Ces molécules activées nommées "BMPs phosphorylées -voie spécifique des Smads" ne peuvent ainsi pénétrer dans le noyau des cellules souches mésenchymateuses ni celui des cellules précurseurs de cartilage, et par conséquent neutralisent l'ossification hétérotopique.

Le Dr. Pacifici et ses collaborateurs supposent également que ces agents activent la voie de signalisation Wnt/b-catenin dont le rôle est essentiel dans l'inhibition de la formation de cartilage. Les agonistes du RAR- γ pourraient donc neutraliser l'échafaudage cartilagineux de l'ossification hétérotopique d'une façon globale en inhibant la voie de signalisation des BMPs (hyperactive dans la FOP) et en stimulant la voie de signalisation Wnt/b-catenin (inhibitrice); le sabotage moléculaire par excellence!

Si ces résultats ont d'importantes implications thérapeutiques pour l'OHE en général et la FOP en particulier, certaines mises en garde cliniques demeurent. Tout d'abord, comme les molécules utilisées auparavant, les agonistes du RAR- γ sont responsables de malformations congénitales. Leur utilisation chez la femme en âge de procréer doit donc être étroitement surveillée. D'autre part, les auteurs démontrent que les agonistes du RAR- γ retardent la formation osseuse endochondrale pendant la réparation des fractures. L'application de ces agents peut ainsi être limitée chez les patients souffrant de fractures des os longs en plus de lésions favorisant la survenue d'ossifications hétérotopiques (comme les soldats et/ou civils polytraumatisés). Enfin, l'utilisation à long terme de ces composés peut nuire au cartilage de conjugaison et seules des études complémentaires menées chez notre modèle animal de FOP diront si les agonistes du RAR- γ peuvent être administrés à long terme chez l'enfant. Cependant, les agonistes du RAR- γ font actuellement l'objet d'essais cliniques pour d'autres maladies, ce qui devrait accélérer leur application dans la FOP et autres affections de l'OHE.

Il est difficile d'identifier des cibles moléculaires efficaces pour les maladies incurables. Développer un traitement pour court-circuiter une voie de signalisation aussi ancienne que celle impliquée dans la FOP nécessite organisation et chance. En identifiant les agonistes du RAR- γ comme classe de composés capable d'inhiber efficacement l'échafaudage cartilagineux induit par BMPs, le Dr. Pacifici et ses collaborateurs conjuguent élégamment les deux dans leur étude. L'intérêt de cette stratégie est qu'elle ne cible pas seulement la voie de signalisation des BMPs dans nombreux tissus de l'organisme mais également un processus pathologique spécifique de métamorphose des tissus (formation de l'échafaudage de cartilage) dans lequel la voie de signalisation des BMPs joue un rôle prépondérant. Il devient ainsi possible de cibler la base moléculaire de la FOP dans les cellules responsables de l'OHE et ce, avec un minimum de dommages collatéraux. Tandis que les travaux de recherche se poursuivent, les RAR semblent prêts à bondir dans l'arène des essais cliniques tant attendus par les malades.

Jeannie Peeper, fondatrice et présidente de l'IFOPA écrit dans son courrier annuel: *"Nous avons pour mission de déterminer un traitement contre la FOP et nous y parviendrons."* Il n'y a pas si longtemps, cet espoir paraissait vain car nous ignorions tout du gène et des bases moléculaires de la FOP. Aujourd'hui, notre horizon s'éclaircit.

Alors que les agonistes du RAR- γ ouvrent une piste thérapeutique intéressante pour la FOP, nos travaux sur la dorsomorphine et ses dérivés se poursuivent. Ainsi, il se pourrait qu'un jour nous n'ayons pas un mais plusieurs traitements pour neutraliser les poussées de FOP. Malgré les avancées récentes, nous ignorons cependant quel composé sera le plus sûr et le plus efficace. Comme le dit Banquo dans Macbeth I, 3: *"Si vos regards peuvent pénétrer dans les germes du temps et démêler les semences qui doivent pousser et celles qui avorteront, parlez-moi donc à moi qui ne sollicite ni ne redoute vos faveurs ou votre haine."* Nous suivons donc ces nouvelles pistes afin de déterminer les traitements les plus efficaces pour la FOP.

AUTRES AVANCÉES

Tandis que l'identification en 2006 de la mutation génétique responsable de la FOP a ouvert un nouveau chapitre de l'histoire médicale, nombreuses questions subsistent:

- Comment la mutation du gène en cause dans la FOP favorise-t-elle la formation osseuse?
- Quelles sont les cellules réceptrices?
- De quels tissus les cellules sont-elles issues?
- Pourquoi les poussées sont-elles associées à une forte inflammation?
- Pourquoi certaines poussées surviennent-elles spontanément?
- Qu'est-ce qui déclenche une poussée?
- Pourquoi les poussées s'arrêtent-elles?
- Pourquoi certaines poussées se résorbent-elles spontanément sans former d'ossifications?
- Pourquoi les poussées se produisent-t-elles selon schéma anatomique spécifique?
- Quel est le rôle de la voie signalisation des BMPs dans la progression de la maladie, et y a-t-il d'autres voies impliquées?
- Pourquoi certaines poussées ne répondent pas aux stéroïdes?
- Quels sont les traitements les plus efficaces pour prévenir ou interrompre une poussée?

Nous pouvons apporter des réponses rudimentaires à certaines de ces questions. Pour les autres, les éléments de réponses se mettent peu à peu en place. La plupart de ces questions étant d'une incroyable complexité, seuls les modèles animaux de FOP nous aideront à y répondre.

S'il n'y a pas de modèle animal idéal pour la FOP, certains sont mieux adaptés que d'autres pour répondre aux questions spécifiques. Tandis que la drosophile, le poisson-zèbre ou le poulet (comme nous le verrons plus tard) permettent d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes fondamentaux de la maladie et le criblage de médicaments, la souris modèle de FOP est quant à elle plus appropriée à l'étude des poussées et de la réponse au traitement.

Nombreux indices essentiels à la compréhension de la FOP ont été mis au jour grâce aux études menées chez les premiers modèles murins d'ossification hétérotopique induite par BMP (FOPPY), puis chez les modèles arborant une mutation du gène *ACVR1/ALK2* (similaire mais non identique à celle observée chez les patients atteints de FOP). Mais alors qu'aucune souris n'était jusqu'à présent porteuse de la mutation exacte incriminée dans la FOP, nous disposons désormais d'une nouvelle génération de souris issues de la technique dite de "knock-in" et exprimant la même mutation que celle observée chez les patients atteints de FOP. Outil précieux à l'avancée de notre recherche, ce nouveau spécimen nous aidera à répondre aux nombreuses questions que nous nous posons plus haut.

Chez les patients atteints de FOP, chaque cellule contient une copie endommagée (et une copie saine) du gène *ACVR1/ALK2*. Afin de créer une souris reproduisant la forme humaine de la FOP, nous avons donc localisé l'emplacement exact du gène *ACVR1/ALK2* sain dans le génome de la souris puis isolé une de ses deux copies avant d'y insérer la mutation incriminée dans la FOP par "knock-in". Les souriceaux nés de cette lignée présentent tous les signes cliniques de la FOP (malformation des gros orteils et développement d'ossifications hétérotopiques).

En présentant l'étude intitulée "*The ACVR1 R206H mutation recapitulates the clinical phenotype of FOP in a knock-in mouse model*" au congrès annuel de l'**American Society for Bone and Mineral Research** qui s'est tenu à Toronto (Canada) en octobre 2010, le Dr. Salin Chakkalal a insisté sur le fait que cette souris modèle de FOP issue du "knock-in" apporte la première preuve *in vivo* du rôle de la mutation de l'*ACVR1/ALK2* dans le phénotype clinique et la pathophysiologie de la FOP. Les détails de ces travaux seront prochainement publiés.

Le poisson-zèbre au cœur du développement thérapeutique

Comme le ballon de volley-ball s'élançait à travers le champ extérieur, le poisson-zèbre nage vers le développement d'un traitement. Dans son article, Leigh MacMillan met l'accent sur les travaux du Pr. Charles Hong et de ses collaborateurs de l'Université Vanderbilt (États-Unis) comme suit:

"En associant les outils de la pharmacologie et de la biologie du poisson-zèbre, une équipe de chercheurs de Vanderbilt (États-Unis) a identifié des molécules prometteuses pour le traitement de maladies osseuses comme la FOP. En 2007, le Pr. Charles Hong et ses collaborateurs testent chez l'embryon du poisson-zèbre nombreuses molécules dont l'action perturbe l'activité des voies de signalisation impliquées dans le développement embryonnaire -voies dont le rôle est prépondérant dans le mécanisme de la FOP et de nombreuses affections. Ces travaux permettent aux chercheurs d'identifier la dorsomorphine puis de démontrer son action inhibitrice sur la voie de signalisation des BMPs impliquée dans le processus de développement de la FOP. Mais des travaux complémentaires mettront en évidence des effets "hors-cible" qui ralentissent le potentiel thérapeutique de cette molécule. Afin d'identifier des inhibiteurs de BMPs plus sélectifs et sans effets "hors-cible", le Pr. Hong et ses collaborateurs décident alors d'utiliser le poisson-zèbre comme outil de développement et d'optimisation de médicaments.

Comme l'explique le Pr. Hong, l'embryon du poisson-zèbre est un excellent modèle pour évaluer la sélectivité d'une molécule pour la voie de signalisation des BMPs. Les signaux mixtes des molécules non sélectives sont toxiques pour l'embryon et stoppent son développement. En utilisant le principe actif de la dorsomorphine, les Drs. Craig Lindsley et Corey Hopkins ont développé plusieurs dérivés qui pourraient avoir un effet plus sélectif sur les voies souhaitées et stopper la FOP.

Habituellement, les sociétés pharmaceutiques réalisent ces études in vitro sur des protéines isolées ou des cellules. Mais, comme nous le rappelle le Pr. Hong, ce type d'analyses ne permet d'évaluer qu'un seul aspect de la biologie. Les molécules qui montrent une grande activité in vitro se révèlent parfois inefficaces en raison de leur manque de sélectivité ou parce qu'elles ne possèdent pas les propriétés chimiques nécessaires pour en faire de bons médicaments. Le poisson-zèbre vivant permet d'évaluer la sélectivité de même que l'efficacité du composé. Grâce à cet animal, nous effectuons en un jour ce qui prend des mois avec l'approche classique.

Le Pr. Hong remercie ses collaborateurs de Vanderbilt pour la mise en place d'une infrastructure où pharmaciens et biologistes spécialistes du poisson-zèbre travaillent de concert pour identifier de nouveaux médicaments. "

Les avancées réalisées l'an dernier permettront de développer des dérivés de la dorsomorphine spécifiques capables de neutraliser efficacement l'activité du gène muté dans la FOP tout en réduisant au minimum les effets secondaires.

Il est encore trop tôt pour dire quelle classe de molécules sera applicable au traitement de la FOP, aussi devons nous envisager nombreuses stratégies pour cibler une maladie aussi complexe. Tandis que certaines molécules pourraient se révéler bien adaptées à la prévention à long terme, d'autres comme les agonistes du RAR- γ semblent plus efficaces à neutraliser le processus de développement de la maladie. Toutes pourraient être indispensables pour prévenir, court-circuiter, et finalement neutraliser la formation osseuse caractéristique de la FOP.

Les travaux sur la dorsomorphine et ses dérivés sont intimement liés à l'élucidation des mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la FOP. Ils sont le meilleur exemple qui soit pour expliquer comment l'utilisation du petit poisson-zèbre permet d'identifier les molécules les plus prometteuses pour des essais thérapeutiques complémentaires chez les souris modèles de FOP.

L'utilisation de plusieurs modèles animaux (drosophile, poulets, poisson-zèbre, et souris) permettra d'optimiser la sélection des médicaments et de réduire les effets secondaires, mais également d'améliorer le dosage, la durée ainsi que la livraison du traitement. Ceci illustre comment des travaux menés dans des domaines multiples et sans lien apparent peuvent se croiser pour atteindre le but commun ultime qu'est le développement de traitements plus efficaces contre la FOP.

Des poules atteintes de FOP

Le laboratoire du Dr. Petra Seeman se consacre à l'étude des mécanismes à l'œuvre dans la FOP et les maladies osseuses liées à un dysfonctionnement de la voie de signalisation des BMPs. En augmentant l'expression du récepteur ACVR1/ALK2 chez l'embryon de la poule, le Dr. Petra Seeman et ses collaborateurs observent les effets de la mutation génétique responsable de la FOP sur le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire.

Une seconde étude menée sur les cellules stromales de moelle osseuse montre que les cellules des poules ayant reçu une copie artificielle du gène ACVR1/ALK2 muté ont une nette tendance à se différencier en cartilage et en os, contrairement aux cellules de type sauvage. En analysant la voie de signalisation moléculaire située en aval de la mutation incriminée dans la FOP, les chercheurs devraient mettre au jour de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le laboratoire du Dr. Seeman a récemment quitté les locaux de l'Institut Max Planck de Génétique Moléculaire pour s'installer au Centre pour les Thérapies Régénératives de Berlin-Brandebourg (Allemagne). Les études sont financées par le Center for Research in FOP and Related Disorders.

Sa Majesté des Mouches

Grâce à ses travaux menés sur la drosophile, le Dr. Kristi Wharton (Université Brown, États-Unis) contribue largement à l'avancée de la recherche sur la FOP. Dans un récent article, elle explique: *"En finançant nos travaux, le FOP Center Developmental Grant nous a permis d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes moléculaires à l'œuvre dans la FOP. Ces travaux sont indispensables au développement d'un traitement pour cette terrible maladie. Alors que la mouche n'a pas de squelette, les travaux ont montré que la voie de signalisation des BMPs qui régule la formation osseuse est identique chez l'homme et la mouche. En fait, nombreuses protéines que nous savons désormais indispensables à la signalisation des BMPs chez l'homme ont tout d'abord été identifiées chez la drosophile.*

Plusieurs raisons font de la drosophile un organisme modèle exceptionnel en génétique: outre que son cycle de vie permet d'étudier en quelques semaines des processus qui se développent sur des mois voire des années chez la souris ou l'homme, nous pouvons facilement modifier ses gènes et ses conditions physiologiques. Cela nous permet donc d'évaluer les conséquences de nombreuses mutations génétiques ou modifications physiologiques dans un organisme entier. Ceci est important car dans la mouche vivante, les cellules sont dans leur contexte anatomique et physiologique normal et continuent de recevoir les signaux ou autre information qui pourraient modifier les manipulations que nous avons induites –ce qui n'aurait pas lieu si nous étudions des cellules de cultures isolées.

Par ailleurs, le fait que nous puissions étudier nombreuses drosophiles différentes signifie que nous pouvons nous assurer que nos résultats et conclusions sont statistiquement significatifs et valides.

Concrètement: le gène Saxophone (analogue de l'ACVR1/ALK2 en cause dans la FOP) impliqué dans la signalisation des BMPs chez la drosophile est un récepteur d'un genre unique, car capable de neutraliser la signalisation des BMPs lorsqu'il agit seul mais également d'émettre des signaux de BMPs dès lors qu'il s'associe à un autre récepteur de BMPs type 1. Nous savons désormais que l'ACVR1/ALK2 humain se comporte de façon similaire, neutralisant et facilitant en même temps la signalisation des BMPs. Il apparaît donc que les mutations repérées chez les patients atteints de FOP perturbent largement l'activité du récepteur. Outre démontrer les fonctions de l'ACVR1/ALK2, cette découverte nous permettra de comprendre pourquoi le récepteur perd son action inhibitrice dans la FOP, puis de développer des traitements visant à restaurer cette fonction ou à modifier les molécules de signalisation en aval de la cascade pour neutraliser l'ossification hétérotopique.

Nos récentes études montrent également que nous pouvons utiliser la drosophile en toute confiance pour identifier les facteurs et les circonstances qui déclenchent l'hyperactivité liée aux poussées de FOP. Ce travail rend admirablement hommage aux travaux effectués au sein du laboratoire FOP et permettra d'approfondir nos connaissances sur les mécanismes de la FOP."

LE RÉCEPTEUR ACVR1/ALK2

Les patients atteints de FOP sont porteurs d'une mutation sur le gène codant le récepteur ACVR1/ALK2, un récepteur de BMPs impliqué dans la formation osseuse. Par définition, le récepteur est une protéine de la membrane cellulaire capable de reconnaître et de fixer une molécule spécifique extérieure à la cellule et porteuse d'une information ou d'un signal. Ce faisant, il induit des modifications chimiques à l'intérieur de la cellule, qui se traduisent par une réponse spécifique. En tant que tel, le récepteur ACVR1/ALK2 transmet les signaux de BMPs de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule et détermine la transformation des cellules de cartilage en cellules osseuses. Il se lie spécifiquement à la protéine FKBP12 (ou FKBP1A), qui le protège de toute activation en l'absence de BMPs. Nos travaux ont démontré que la mutation incriminée dans la FOP altère le fonctionnement du récepteur ACVR1/ALK2, l'empêchant de se lier correctement à la protéine FKBP12. De plus, lorsque les BMPs se fixent au récepteur muté, leur signalisation est exacerbée, ce qui déclenche la formation osseuse caractéristique d'une poussée de FOP.

En 2010, le Dr. J. Groppe et ses collaborateurs à l'Université Baylor (États-Unis) ont mis au jour une multitude de scénarios étranges d'activation et de machination Rube-Goldberg de la part du récepteur muté. Les résultats de la radiocristallographie et des études *in vitro* réalisées sur la protéine mutée sont en cours d'analyse. Nous focalisons notre attention sur les facteurs internes au sein du récepteur muté ainsi que les facteurs externes et l'interaction entre le récepteur et les protéines associées, lesquels conduisent à une perte d'auto-inhibition et à une altération qui favorise l'ossification hétérotopique. Le détail de cette étude sera publié en 2011.

LES VARIANTES DE LA FOP

Une maladie est dite rare lorsqu'elle affecte moins d'un individu sur 50 000. En affectant un individu sur 2 millions, la FOP est la plus rare d'entre toutes. Si, comme l'affirme le Dr. Frances Collins, directrice des National Institutes of Health, la recherche sur les maladies rares a d'importantes implications dans la compréhension des maladies communes, les travaux sur la FOP et ses variantes permettent alors d'approfondir nos connaissances.

Les maladies rares fournissent des indices essentiels à la compréhension des mécanismes à l'œuvre dans les systèmes biologiques. La spécificité d'une maladie rare permet souvent d'isoler un facteur génétique causal dans une voie régulatrice complexe, identifiant et définissant ainsi la voie elle-même. Dans le cas de la FOP, l'identification de nouveaux éléments a permis de sonder une voie de signalisation essentielle à la conception de traitements prometteurs comme les dérivés de la dorsomorphine ou les agonistes du RAR- γ .

Identifier la cause d'une maladie rare permettra à terme d'élucider les mécanismes de maladies plus courantes. Il en est de même avec les variantes de la FOP. Tandis que 98 % des patients atteints de FOP classique présentent la même mutation du gène codant le récepteur ACVR1/ALK2, il apparaît que les 2 % restants sont porteurs de mutations différentes -bien que localisées sur le même gène. Y a-t-il une corrélation entre ces anomalies et les nombreux signes cliniques de la FOP? Ces mutations ont-elles un point commun, et si oui, lequel? Que nous apprennent-elles sur le rôle du récepteur muté dans l'ossification hétérotopique et comment utiliser ces données pour court-circuiter ou neutraliser son activité?

Une étude menée l'an dernier sur les caractéristiques structurales et les mécanismes moléculaires à l'origine des variantes de la FOP a permis d'approfondir nos connaissances sur la fonction du récepteur muté. Ces données ont d'importantes implications pour la conception de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à le court-circuiter. Il est intéressant de noter que toutes ces mutations interviennent sur une portion réduite du récepteur qui contrôle l'accès aux molécules de signalisation situées en aval, lesquelles déterminent (et dans la FOP, altèrent) le destin des cellules.

Toutes ces mutations sont étudiées *in vitro* mais également *in vivo* chez des modèles animaux qui se prêtent facilement à la manipulation génétique comme la drosophile, le poisson-zèbre, et le poulet. Ces modèles sont d'autant plus précieux qu'ils permettent d'obtenir rapidement des informations fonctionnelles sur les différentes anomalies du récepteur ACVR1/ALK2.

Un grand Merci! aux Drs. Mary Mullins et Bettina Mucha-Le (Université de Pennsylvanie, États-Unis), Drs. Kristi Wharton et Viet Le (Université Brown, États-Unis), Drs. Petra Seeman et Julia Haupt (Institut Max Planck pour la Biologie Moléculaire et Hôpital de la Charité à Berlin, Allemagne), Dr. Jay Groppe (Université Baylor, États-Unis), ainsi qu'à tous nos collaborateurs du Laboratoire FOP (Université de Pennsylvanie, États-Unis) pour leur aimable contribution à l'avancée de la recherche sur la FOP.

LA SIGNATURE DE LA FOP

Chaque maladie a une signature, ou du moins une écriture caractéristique. Ces caractéristiques moléculaires et biochimiques, nommés marqueurs, permettent de mesurer l'activité d'une maladie et peuvent se modifier en réponse à un traitement. Grâce au récent développement de modèles animaux reproduisant une ossification hétérotopique identique à celle observée dans la FOP, il est désormais possible d'identifier les marqueurs de l'ossification hétérotopique génétiquement régulée et induite par inflammation.

Fin 2010, nous avons commencé à identifier les marqueurs qui mesurent l'activité de la FOP. Ceux-ci seront des outils essentiels pour évaluer l'efficacité et la toxicité des médicaments utilisés dans les futurs tests cliniques.

LA SUBVENTION DES NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) RECONDUITE POUR 5 ANS

Les NIH ont reconduit pour 5 ans (2010 - 2015) le financement du projet *"The Cellular & Molecular Basis of FOP Lesions"*. Ce projet a pour objectif d'étudier les facteurs cellulaires et micro-environnementaux qui favorisent la formation des lésions de FOP. Comme le fait remarquer la commission d'attribution, ce projet aborde *"des questions importantes en médecine régénérative. Sa réussite est susceptible de fournir de nouvelles informations sur les mécanismes de l'ossification hétérotopique, qui seront utiles au développement de traitements préventifs efficaces pour l'ossification hétérotopique invalidante."*

De plus, *"Cette demande de subvention est formulée par l'équipe de chercheurs qui a identifiée la mutation génétique responsable de la FOP, laquelle identification a constitué une avancée majeure dans la compréhension de cette maladie rare et a été publiée en 2006 dans la revue **Nature Genetics**.*

Soigneusement élaboré pour exploiter cette découverte, ce nouveau projet a pour objectif d'identifier les principaux acteurs (types de cellules, molécules, et signaux cellulaires internes) impliqués dans le déclenchement des poussées de FOP.

Les travaux en cours permettront de déterminer comment le microenvironnement tissulaire, et plus spécifiquement les facteurs de croissance inflammatoires, l'hypoxie tissulaire, et les cellules souches de tissu spécifiques favorisent le développement des lésions pendant les poussées. Les objectifs particuliers sont novateurs et bien conçus, tandis que la stratégie globale est visionnaire. La Faculté de Médecine de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), qui abrite le premier laboratoire au monde chargé de la recherche sur la FOP, est le site tout indiqué pour la réalisation d'un projet de cette envergure.

L'équipe de recherche est dirigée par les experts mondiaux de la FOP, tant cliniquement que scientifiquement. Ses travaux ont permis de progresser considérablement dans le domaine, et ce nouveau projet annonce d'autres avancées. En outre, les directeurs de recherche se sont entourés d'un grand nombre de spécialistes pour tenir les objectifs et traduire les résultats en application clinique."

En 2010, nombreuses avancées ont été effectuées dans les trois domaines majeurs de ce nouveau projet (déclencheurs immunologiques, cellules de réponse, et facteurs micro-environnementaux). Ces découvertes feront l'objet de publications et seront résumées dans les prochains rapports annuels.

PUBLICATIONS

En 2010, nombreux articles sur la FOP ont été publiés dans *Nature Medicine*, *Nature Reviews Rheumatology*, *The Journal of Bone & Mineral Research*, *The Journal of Bone & Joint Surgery*, *Methods In Enzymology*, and *Bone & Development*.

Notons également qu'au 1er Janvier 2011, 168 articles majeurs citaient la publication concernant l'identification de la mutation génétique responsable de la FOP publiée en avril 2006 dans la revue *Nature Genetics*.

Enfin, une mise à jour de notre guide *The Medical Management of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Current Treatment Considerations* sera prochainement disponible au : www.ifopa.org.

CONFÉRENCES ET MEETINGS

En 2010, nous avons donné des conférences sur la FOP à:

- American Society for Bone & Mineral Research (Toronto, Canada)
- Meeting Annuel sur les Avancées dans le Métabolisme Minéral (Snowmass, États-Unis)
- Meeting Annuel de la FOPeV (Valbert, Allemagne)
- Meeting Annuel de la FOP Italia (Verbania, Italie)
- Gordon Research Conference sur la Biologie Musculosquelettique (Andover, Royaume-Uni)
- Conférence Internationale sur les Protéines Morphogénétiques Osseuses (Louvain, Belgique)
- Conférence Internationale sur la Chimie et la Biologie des Tissus Minéralisés (Carefree, États-Unis)
- National Institutes of Health (Bethesda, États-Unis)
- Institut Novartis pour la Recherche Biomédicale (Bâle, Suisse)
- Philadelphia Rheumatism Society (Philadelphie, États-Unis)
- Université d'Alabama à Birmingham (Birmingham, États-Unis)
- Université de Californie à Los Angeles (UCLA) (Los Angeles, États-Unis)
- Université du Delaware (Wilmington, États-Unis)
- Université de Pennsylvanie (Philadelphie, 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:

- Livingston (New Jersey, États-Unis)
- New York (New York, États-Unis)
- Orlando (Floride, États-Unis)
- Philadelphie (Pennsylvanie, États-Unis)
- Sausalito (Californie, États-Unis)
- Valbert (Allemagne)
- Verbania (Italie)
- Wilmington (Delaware, États-Unis)

LE LABORATOIRE FOP

Du chercheur au technicien de laboratoire, du médecin à l'étudiant en première année de médecine, de la secrétaire au bénévole, toutes et tous contribuent quotidiennement à cette grande aventure humaine qu'est la recherche sur la FOP. Si leurs visages vous sont inconnus, leurs noms sont intimement liés aux découvertes et autres avancées passées et à venir.

Merci! à eux pour leur collaboration dévouée.

CE QUE NOUS POUVONS FAIRE

A tous ceux qui viennent visiter notre Laboratoire FOP et nous demandent ce qu'ils peuvent faire pour nous aider, nous répondons: "*Faites ce que vous pouvez.*"

La recherche sur la FOP exige collaboration, temps et argent; son chemin est parsemé de brumes inquiétantes et de lueurs d'espoir. Chaque découverte nous transporte d'un sommet à l'autre, approfondissant nos connaissances et faisant s'éclaircir notre horizon. Comme le phare guide le marin vers son port, chaque nouvelle avancée nous guide vers notre objectif ultime: le traitement contre la FOP. Le sentiment du devoir accompli apporte à ceux qui participent à cette recherche la satisfaction et l'assurance d'avoir contribué à quelque chose d'important pour les générations à venir.

Lorsque notre projet de recherche sur la FOP a débuté il y a 20 ans, nous ne savions pas grand-chose sur cette maladie et il y avait peu d'espoir pour que cela change -hormis pour la poignée d'hommes de bonne volonté qui le souhaitaient du plus profond de leur cœur. L'espoir l'a emporté; un espoir nourri par la foi et l'engagement des familles qui ont soutenu une équipe chargée de faire la différence. Au fil des ans, notre équipe s'est élargie et sa présence s'étend aujourd'hui dans le monde entier. Grâce aux efforts conjoints du Laboratoire FOP, du Center for Research in FOP & Related Disorders (Centre pour la Recherche sur la FOP et les Maladies Voisines) à Philadelphie (États-Unis) et des laboratoires satellites du monde entier, nous en savons davantage sur les mécanismes de la FOP et sommes aujourd'hui sur le point d'atteindre notre objectif. La recherche sur la FOP n'est plus un rêve imaginaire; elle détient réellement la promesse d'une possibilité de traitement tant préventif que curatif contre la maladie.

Plus que jamais, nous avons besoin de votre soutien pour poursuivre nos travaux. Patients et/ou familles de patients atteints de FOP l'ont bien compris: chaque dollar compte. A leur initiative, nombreuses collectes en faveur de la recherche sont ainsi organisées chaque année. Rappelez-vous que la poliomyélite a pu être soignée grâce à la générosité du public. La ligne d'arrivée est en vue; nous ne pouvons pas nous permettre de nous reposer maintenant.

REMERCIEMENTS

Que nous travaillions au sein du Laboratoire FOP 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)
- Le Center for Research in FOP and Related Disorders (États-Unis)
- Les National Institutes of Health (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)

- La Rita Allen Foundation (États-Unis)
- La Roemex et Grampian Fellowships in FOP Research (États-Unis)
- L'Association Pierre-Yves (France)
- La FOPEV (Allemagne)
- Le Canadian FOP Families & Friends Network (Canada)
- 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.