

DÉCIMO QUINTO RELATÓRIO ANUAL DO
PROJETO COLABORATIVO DE PESQUISAS EM
FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA
(FOP)

ABRIL 2006

FREDERICK S. KAPLAN, M.D.

EILEEN M. SHORE, PH.D.

A pesquisa sobre a FOP não é uma corrida ou uma maratona, mas sim uma viagem épica em uma remota e formidável cadeia de montanhas da ciência e da medicina onde picos maciços de gelo e torres de pedra se estendem sobre o vale e na qual cada pedaço de rocha e barranco representa inimagináveis perigos e promessas. Por quinze longos anos, estivemos procurando nesta imensidão imaginária desolada e perigosa – o metafórico pico da cadeia de montanhas da FOP, cuja descoberta criaria um farol de esperança que iluminaria instantaneamente o nosso mundo.

Durante quinze longos anos...

... Era final de Agosto de 2005. O ar estava rarefeito e a subida difícil. O ângulo da subida era íngreme e nossa passagem precária. Cada passo era tedioso, trabalhoso e exaustivo. Tomamos nosso caminho de pedra em pedra através trilhas inexploradas, por entre nuvens que obscureciam a nossa visão. Não podíamos ver o precipício abaixo de nós e tropeçamos – uma cambaleada que fez os nossos corações pararem. Enquanto lutávamos para retomar o equilíbrio com alguns passos rápidos, emergimos em um mundo estranho.

Pela primeira vez em quinze anos, neste impiedoso circo de montanhas, estávamos acima das nuvens. Cada passo era iluminado pelos raios de sol que explodiam em todas as direções, e adiante havia um céu de horizonte infinito. A visão de picos menores surgia no sólido tapete de nuvens abaixo de nós. Estávamos atônitos pela revelação, como se estivéssemos sendo transportados por um sonho. Seria possível? Nós revisamos nossa trajetória, nossos passos finais, nossos mapas e continuamos perplexos. O silêncio era reverencial. Quinze anos nas altas montanhas e finalmente, finalmente havíamos alcançado o topo. Havíamos descoberto o gene da FOP. XXXX

O gene da FOP – não é apenas a mais importante descoberta do ano, da década e do milênio, mas é inquestionavelmente a mais importante descoberta da história das pesquisas em FOP. Esta é uma descoberta que não pertence a um cientista, ou a um médico ou laboratório. Ela pertence a toda a comunidade FOP de todo o mundo e à posteridade. É uma descoberta que mudará tudo no campo das pesquisas em FOP e esperamos que muito mais. Em um suplemento especial deste Relatório Anual, iremos compartilhar com vocês os detalhes desta descoberta tão excitante, os caminhos que nos levaram ao topo, e as implicações que ela tem nas pesquisas sobre a FOP a partir deste dia. Resumindo, este é o início de uma nova era.

Algumas pessoas nos pediram para escrever uma versão menor do Relatório Anual de FOP. Aqui está ela, em oito palavras, em forma de título: **Descoberto o Gene da FOP: A Chave do Esqueleto Oferece uma Nova Esperança.**

Costumamos dizer que quando os avanços reais ocorrerem, não precisaremos de livros, mas apenas de pedaços de papel nos quais poderemos rabiscar os segredos mais sagrados da natureza; guardados durante períodos geológicos de tempo – no caso do gene da FOP por quase 500 milhões de anos – muito mais tempo do que as nossas montanhas metafóricas existem.

Para aqueles que gostam da precisão da matemática, oferecemos esta equação:

$$\text{FOP} = \text{ACVR1}(c.617G>A; R206H)$$

Esta é toda a informação que você necessita para recriar a FOP. Tão pequeno que cabe em uma casca de uma noz. Falaremos mais a respeito disso mais tarde (veja o suplemento do 15º Relatório Anual).

Fugindo à tradição, devotaremos todo o relatório anual e seu suplemento a apenas um assunto – a descoberta do gene da FOP. Antes, um pequeno resumo da descoberta e depois algumas outras manchetes do ano.

A DESCOBERTA DO GENE DA FOP: UM BREVE RESUMO XXX

O gene da FOP foi descoberto no Laboratório de Pesquisas em FOP na Universidade da Pensilvânia, na Filadélfia, em Agosto de 2005. Foi uma descoberta incrível. Quando iniciamos nossa viagem pelas pesquisas em FOP há 15 anos atrás, nossa área de exploração era todo o genoma humano, que contém o incrível número de seis bilhões de pares de DNA em cada célula – em outras palavras, o “universo genético humano”. Utilizando como guia marcadores moleculares de seqüências de DNA do genoma humano, juntamente com informações sobre estes marcadores moleculares no DNA de cada paciente (das famílias multigeracionais principais que encontramos nos últimos quinze anos), conseguimos estreitar nossa área de exploração do gene da FOP – passando do “universo genético humano” para a galáxia, da galáxia para o sistema solar, do sistema solar para o planeta, do planeta ao hemisfério, do hemisfério ao continente, do continente ao país, do país à região, da região ao estado, do estado ao condado, do condado à cidade e da cidade ao bairro. No ultimo relatório anual, nós dissemos que estávamos “dentro do bairro”, e que bairro grande era esse!

Durante o ano de 2005, nós obtivemos o mapeamento genético de duas famílias FOP multigeracionais adicionais e estreitamos ainda mais a localização do gene para “uma rua larga” – algumas centenas de “casas” (genes candidatos) no cromossomo humano 2. Um

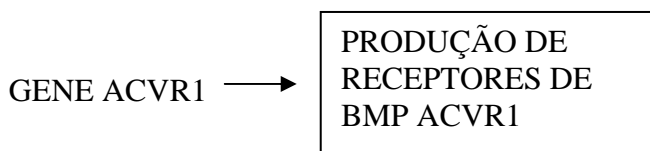
gene candidato para a FOP era um gene que, quando danificado poderia plausivelmente causar a FOP.

Como nos anos anteriores, nós checamos vários genes candidatos (casas em nossa rua genética) e não encontramos nada de interessante para a FOP. Entretanto, uma destas casas, parecia particularmente interessante baseado no tráfego molecular que vimos na vizinhança genética. Decidimos entrar na casa, procurar em cada andar, cada cômodo, cada mobília e não encontramos nada. “Este não deve ser o lugar em que está o gene da FOP”, pensamos . Estávamos prontos para abandonar a casa e ir adiante.

Estávamos no ultimo andar da casa, no ultimo cômodo. Checamos todas as caixas, todos os móveis, todas as gavetas e não encontramos nada – nem uma pequena pista. Quando estávamos prestes a ir embora, notamos pela primeira vez uma Linda escrivaninha antiga, escondida em um canto mal iluminado do quarto. A escrivaninha era pequena e gasta pelo tempo. Caminhamos até ela e abrimos metodicamente todas as gavetas. Novamente, não encontramos coisa alguma. As gavetas estavam vazias. Quando estávamos fechando a última gaveta, ela repentinamente emperrou. Removemos a gaveta para ver qual era o problema, e atrás dela encontramos um fundo falso. Nós então o removemos e encontramos um buraco. Dentro deste buraco, havia uma pequena caixa de ouro. Tiramos a caixa e a abrimos. Dentro dela, encontramos duas pequenas chaves de ouro – as menores que se pode imaginar. As chaves eram idênticas, a menos por um pequeno entalhe. Viramos as chaves e em uma delas estava escrita a palavra “NORMAL”; na outra a palavra “FOP.” Olhamos dentro da tampa da pequena caixa e nela estava gravado, no mais antigo código genético as palavras: “ESTAS SÃO AS CHAVES DO ESQUELETO.” Havíamos encontrado o gene e as chaves para o universo da FOP. Ficamos atônitos, parados, olhando para o começo de um novo mundo. XXX

O GENE FOP

O gene FOP é conhecido como ACVR1. Este gene codifica uma proteína chamada ACVR1 ou Activin Receptor Tipo 1A, que é um receptor de uma proteína osteomorfogênica (BMP) similar ao BMPRIA e ao BMPRII, os dois receptores de BMP de que vocês já ouviram falar em relatórios anteriores. (simplificando, o gene ACVR1 manda o corpo produzir um receptor chamado ACVR tipo 1 ao qual a BMP se liga para poder agir).



BMP + RECEPTOR ACVR 1 = AÇÃO DAS BMPs NO CORPO, INCLUINDO FORMAÇÃO DE OSSO

Obs: o ACVR1 está danificado de tal forma que envia sinal para o corpo fabricar ossos, mesmo sem a ação das BMPs

O ACVR1 era originalmente tido como o receptor do fator de crescimento Activin, entretanto estudos recentes mudaram esta perspectiva. Na verdade, o ACVR1 é um receptor de BMP4, e também de outras BMPs. O ACVR1 é necessário à vida e tem um papel importante no desenvolvimento do coração, articulações, espinha e membros. O ACVR1 tem uma grande expressão nos músculos esqueléticos e no tecido conectivo, mas suas funções normais nestas células e tecidos são desconhecidas. O gene ACVR1 está localizado no braço longo do cromossomo humano 2. Cada pessoa tem duas cópias do gene ACVR1. As pessoas que têm FOP possuem uma cópia normal do gene ACVR1 e uma cópia danificada.

Até o momento nós examinamos os genes ACVR1 em mais de 60 pacientes com características clássicas de FOP (má formação congênita dos dedos grandes dos pés e

ossificação heterotópica progressiva em padrões anatômicos característicos) e todos têm a mesma mudança na seqüência do DNA, exatamente no mesmo local do gene ACVR1. A mutação da FOP ocorre em apenas letra do DNA (dentre seis bilhões de letras do DNA existentes em todo o genoma humano), exatamente no mesmo ponto em todas as pessoas que têm a FOP clássica. Não importa se a pessoa herdou uma cópia danificada do gene ACVR1 de um pai afetado (como em uma das famílias multigeracionais) ou se esta pessoa apresenta uma mudança nova (espontânea) da seqüência do DNA. Exatamente a mesma mutação no ACVR1 é vista em indivíduos afetados de cada tipo étnico, racial, e geográfico.

A mutação da FOP faz com que um aminoácido chamado histidina (abreviadamente “His”) -aminoácido é como se fosse um tijolo que forma a proteína - seja substituído para um aminoácido chamado arginina (“Arg”) na posição 206 da proteína ACVR1 em todas as pessoas que têm FOP clássica. Essa única substituição do aminoácido em ACVR1 causa a FOP. Como dissemos, ACVR1 é um receptor de BMP, um interruptor molecular que determina o destino das células no qual ele é expresso.

A posição 206 do gene ACVR1 está em uma parte do receptor que está dentro da célula - um componente do interruptor de controle que determina como, quando e qual a intensidade do sinal molecular que será transmitido para a molécula seguinte no caminho de sinalização. Ou seja, a posição 206 de ACVR1 é o entalhe na chave da FOP que é diferente da chave normal.

O gene ACVR1 estava no topo de nossa lista de genes candidatos mais prováveis, mas nós nunca esperamos encontrar o tipo de mutação que encontramos - uma mutação diferente de todas as outras vistas no campo da genética humana. É uma mutação incrível em termos de fidelidade e uniformidade toda a comunidade FOP de todo o mundo.

A mutação afeta não somente o mesmo gene em cada indivíduo com FOP clássico, mas afeta o mesmo segmento do gene (exon), da mesma palavra genética (codon) do gene, e, na verdade, da mesma letra genética (nucleotídeo) do gene em todas as pessoas com FOP clássico. É uma descoberta de tirar o fôlego.

Há diversos anos, os cientistas ativaram formas artificiais de ACVR1 (similar mas não idênticas àquelas que nós agora sabemos que causam a FOP), as injetaram em embriões da galinha e do peixe zebra, e descobriram que estes genes aumentavam a ação da BMP4, e diminuía a ação dos antagonistas das BMP, induziam a ossificação heterotópica e estimulavam a fusão das articulações – características clínicas e moleculares das pessoas que têm FOP.

A substituição do aminoácido histidina pela arginina na posição 206 do gene ACVR1 provavelmente altera a estrutura do gene ACVR1 e sua interação com outras proteínas. XXXXXXXX

A forma exata como esta mutação causa a mudança no sinal que é transmitido para as células do núcleo (desencadeando assim uma mudança no destino da célula) é ainda desconhecida, mas já é assunto de estudos intensos no Laboratório da FOP e deverá ser melhor compreendido antes que tratamentos adequados sejam desenvolvidos. É como descobrir um curto-circuito específico em um interruptor também muito específico (e no caso da FOP, no interruptor que transforma uma lâmpada em uma bomba atômica). Agora sabemos como é o interruptor danificado na FOP mas não podemos desarmá-lo com segurança até que saibamos exatamente como ele funciona. E já estamos trabalhando nisto, podem apostar!

A presença do aminoácido arginina na posição 206 do gene ACVR1 foi conservada durante toda a evolução dos vertebrados por quase 500 milhões de anos. Isto significa que a natureza não pode tolerar uma substituição de aminoácidos em um gene sem que haja graves conseqüências.

A ACVR1 é uma antiga proteína “ajustada às suas maneiras,” e que não gosta de ser modificada.

A mutação da FOP, uma substituição do aminoácido histidina pelo aminoácido arginina na posição 206, conseqüentemente violou uma das proteções críticas que a natureza projetou no gene ACVR1 e portanto também no caminho de sinalização das BMPs durante centenas de milhões de anos de evolução. É uma regra de segurança que existe em peixes, galinhas e humanos, e que já existia muito antes de os dinossauros surgirem na face da Terra. A mutação da FOP inutiliza um antigo interruptor de segurança no gene ACVR1 e no receptor que ele codifica.

A descoberta da mutação existente na FOP no gene ACVR1 confirma nossa hipótese original a respeito da causa da doença, valida nossos trabalhos anteriores sobre a alteração na regulação do caminho de sinalização das BMPs na FOP, e fornece o primeiro indício de como este interruptor quebrado pode estar emperrado na posição “ON” (ligado). Entretanto, ainda não sabemos completamente a forma como o interruptor danificado ativa a formação de ossos ou como é influenciado por traumatismos ou outros fatores desencadeantes imunológicos e este conhecimento será crítico para a elaboração de tratamentos efetivos para desativar o interruptor (tirar da posição “ON”). Já iniciamos nossas investigações sobre estas importantes questões.

A descoberta do gene da FOP também fornece a oportunidade para a produção de ratos através de engenharia genética que tenham a FOP clássica – um desenvolvimento que

abriria a porta para a elaboração de tratamentos e para o teste dos mesmos. Apesar de tratamentos eficazes não estarem disponíveis imediatamente, nenhuma descoberta expandiu tanto e tão rapidamente o nosso horizonte ou nos deu mais esperança.

A descoberta do gene da FOP é o caminho mais brilhante que temos em nossa jornada para o encontro de uma cura.

Esta descoberta estabelece uma ligação específica e robusta entre uma doença humana catastrófica e um caminho de sinalização celular altamente conservado na natureza e nos traz um objetivo atormentante para a descoberta de drogas tanto para a FOP como para a medicina regenerativa. A descoberta do gene da FOP será significativa para cientistas de todo o mundo e para médicos em vários campos da medicina.

Causa e cura sempre foram os princípios que guiam as pesquisas sobre a FOP.

Hoje, estamos no meio do caminho.

AS OUTRAS NOTÍCIAS DO ANO

Apesar de a descoberta do gene da FOP ter compreensivelmente cativado a nossa atenção, outros destaques das pesquisas durante o ano de 2005 incluem as seguintes descobertas e achados:

.. Dois grupos principais do caminho que regula os sinais que vão para as BMPs estão desregulados nas células de quem tem FOP. Um destes grupos parece estar em especial atividade durante o desenvolvimento do indivíduo e o outro em resposta ao stress físico. Entretanto, existe uma grande relação entre os dois. A forma exata como a mutação genética recentemente descoberta na FOP afeta os dois grupos citados acima será o foco de estudos intensos no Laboratório FOP daqui para frente e este trabalho irá revelar novas oportunidades de tratamento. Dois artigos importantes sobre este assunto foram publicados

pelo Laboratório FOP em 2005; um no “Journal of Bone & Mineral Research”, e o outro no “Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism”. Outro manuscrito foi aceito recentemente para publicação.

.. Células-tronco do tecido conectivo que foram isoladas de dentes de bebês, fornecem uma nova e importante ferramenta para a investigação dos caminhos que sinalizam as BMPs nas células das pessoas com FOP. Até pouco tempo atrás, todos os nossos estudos “in vitro” (“in vitro” se refere a estudos feitos em tubos de ensaio, não em seres vivos – neste caso o autor se refere a culturas de células) vinham sendo conduzidos em células linfoblastóides derivadas do sangue devido à facilidade e segurança em se obter estas células através de exames de sangue de rotina. Apesar de algumas células do sangue terem seu papel nos estágios iniciais dos surtos de FOP e estarem presentes nas lesões iniciais, elas não são as células que primariamente formam os ossos heterotópicos nas lesões de FOP. Desta forma, é essencial estudar o caminho das BMPs em um tipo de célula que possa ser mais representativa dentre as células que estão presentes nas lesões fibroproliferativas iniciais da FOP (pre-ósseas). As células-tronco do tecido conectivo, isoladas dos dentes de bebês fornecem este material; e estão se tornando cada vez mais importante no estudo dos dois grupos principais do caminho que regula os sinais que vão para as BMPs na FOP.

.. Pelo menos duas populações distintas de células-tronco adultas são necessárias para formar um esqueleto ectópico. A questão central é: Que tipo de célula-tronco ou célula progenitora é diretamente responsável pela formação do segundo esqueleto na FOP? Descobrimos que ao menos duas populações de células-tronco são necessárias para a formação de um esqueleto ectópico: uma que dê origem à medula óssea e outra que dê origem ao arcabouço do esqueleto. É muito interessante que a ativação do caminho de sinalização das BMPs é suficiente para recrutar e regular de forma coordenada as duas populações de células-tronco

seguindo um padrão dinâmico que não pode ser reproduzido isoladamente por cada uma destas populações. Esta importante descoberta é a base para o entendimento de como a mutação altamente específica no gene ACVR1 leva ao recrutamento tecidual local de discretas populações de células-tronco capazes de construir um esqueleto ectópico.

.. A sinalização anormal das BMPs na FOP afeta a formação e o funcionamento das articulações. Durante muitos anos, observamos que a maior parte das crianças com FOP apresenta endurecimento do pescoço muito antes de formar ossos ectópicos neste local. Por este motivo, conduzimos um estudo radiológico dos ossos e articulações do pescoço em 70 crianças com FOP para determinar o local exato e a gravidade do problema. Observamos anormalidades congênitas dos ossos e articulações do pescoço em quase todas as crianças jovens que têm FOP. É ainda mais interessante notarmos que estas anormalidades estavam presentes antes do surgimento das ossificações heterotópicas no pescoço e eram impressionantemente similares às vistas nos ratos que não produzem a Noggin (antagonista das BMPs) que foram desenvolvidos por engenharia genética. Uma vez que estes ratos não produziam a Noggin, suas BMPs eram bastante ativas. Sabemos agora que a causa da FOP é um receptor de BMP danificado (o ACVR1) e não uma quantidade menor de Noggin, e que o resultado final é similar – uma sinalização aumentada para as BMPs. É ainda mais importante dizer, que esta sinalização super ativa das BMP não tem conseqüências apenas na formação de ossos heterotópicos, mas também na má formação das articulações – especialmente dos dedos grandes dos pés, mas também nas articulações do pescoço (e talvez também de outras articulações, como as que ligam as costelas à coluna). Desta forma, a mutação no ACVR1 que causa a FOP tem implicações importantes para o entendimento de doenças articulares (doenças das “juntas” do corpo) da mesma forma que é importante para o entendimento do desenvolvimento da formação de ossos heterotópicos

(fora do lugar certo). Um artigo detalhado sobre este assunto foi publicado na revista SPINE em 2005.

.. Os ratos FOPPY continuam a fornecer pistas importantes sobre os mecanismos de ossificação heterotópica. Estudos recentes realizados nestes ratos, revelaram um importante papel dos traumas nos tecidos moles na indução de ossificações heterotópicas. Estamos trabalhando atualmente no desenvolvimento de ratos com FOP (geneticamente modificados para produzir a doença), com base no conhecimento que agora temos sobre a mutação genética que causa a FOP.

Entretanto, até que estes ratos sejam desenvolvidos, os ratos FOPPY continuarão a ser um importante modelo animal para as pesquisas em FOP e para as pesquisas de ossificações heterotópicas pós-traumáticas (que ocorrem após traumatismos). Apesar de os ratos FOPPY não terem a FOP verdadeira, o desenvolvimento de ossificações heterotópicas de forma progressiva em qualquer modelo animal, fornece uma importante dimensão para entendermos a FOP.

.. Danos graves são causados a pessoas com FOP em consequência de diagnósticos errados. Um estudo colaborativo conduzido pelo Dr. Joseph Kitterman, Professor de Pediatria na Universidade da Califórnia - São Francisco, demonstrou que os erros de diagnóstico e os procedimentos médicos inapropriados acarretam danos permanentes aos pacientes e alteram o curso natural da FOP. O estudo mostrou que em 87% das vezes, a FOP é diagnosticada erroneamente e que as pessoas que têm FOP demoram aproximadamente quatro anos para ter um diagnóstico correto. Na maior parte dos casos, a FOP é diagnosticada como câncer. Os diagnósticos errados acarretaram procedimentos dolorosos e desnecessários (como biópsias e tratamentos incorretos) que pioraram a FOP, fazendo muitos dos pacientes

estudados perder mais rápida e permanentemente a mobilidade. Infelizmente, os danos causados por erros no diagnóstico da FOP são muito comuns em todo o mundo e têm modificado a evolução natural da doença na maioria dos indivíduos afetados. Atenção Aos sinais e sintomas facilmente identificáveis da FOP na tenra infância pode limitar a incapacidade e os danos permanentes resultantes dos erros de diagnóstico e dos procedimentos invasivos inapropriados. Este estudo foi publicado na edição de novembro de 2005 da revista *Pediatrics*. Esperamos que ele tenha um impacto substancial na contínua educação de pediatras de todo o mundo.

.. Um estudo realizado em gêmeos idênticos mostrou que fatores ambientais têm um papel importante na progressão da FOP. Fatores genéticos e ambientais afetam as características clínicas da doença. Nós estudamos três pares de gêmeos idênticos com FOP e encontramos em cada par as malformações congênitas idênticas dos dedos grandes dos pés. Entretanto, a gravidade e o grau de progressão das ossificações heterotópicas variaram muito, dependendo da história de vida de cada um e dos agentes ambientais aos quais foram expostos. @ O estudo mostrou que determinantes genéticos influenciam fortemente as características da doença durante o desenvolvimento pré-natal. Já os fatores ambientais, como traumatismos nos tecidos moles do corpo e infecções virais, influenciam de forma intensa a progressão pós-natal da doença. Este estudo foi publicado em uma edição especial sobre FOP na revista *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*.

.. Avanços importantes na pesquisa de tratamentos com base nas descobertas do laboratório ocorreram em 2005 e incluíram a confirmação da utilidade do uso da terapia genética com a *Noggin* em modelo animal e do uso de anticorpos monoclonais (direcionados contra um

pequeno grupo de receptores de BMP) para modular a super atividade da via de sinalização das BMPs nas células FOP.

A recente descoberta do gene da FOP irá refinar dramaticamente as idéias a cerca de um tratamento e de uma eventual cura da FOP. A natureza peculiar da mutação genética da FOP nos fornece um alvo farmacológico específico em um caminho chave de sinalização, e será o foco principal das pesquisas em FOP em um futuro próximo.

Abordagens para bloquear a atividade do receptor de BMP anormal existente na FOP poderão incluir o desenvolvimento de anticorpos monoclonais específicos contra o ACVR1; inibidores da transdução de sinais para neutralizar a atividade do receptor; tecnologia com o uso de RNA inibidor para bloquear a formação do receptor ACVR1 danificado; ou tecnologias de terapia genética para enviar antagonistas das BMPs como a Noggin prevenindo assim a ligação das mesmas ao receptor hiper ativo. No presente momento, é impossível determinar qual a abordagem ou qual a combinação de abordagens poderá ser mais útil. Entretanto, a coisa mais importante que devemos ter em mente é que agora nós temos um alvo terapêutico altamente específico e temos também as ferramentas necessárias para desenvolver e testar novos tratamentos.

É difícil dimensionar o extraordinário entusiasmo e esperança que a descoberta do gene da FOP traz para o futuro das pesquisas nesta doença e para o desenvolvimento de potenciais tratamentos. Apesar de sabermos que um tratamento efetivo para a FOP não será obtido imediatamente (e que na verdade será necessário muito trabalho por parte de muitas pessoas), nós finalmente estamos acima das nuvens, e o horizonte terapêutico é agora visível e brilhante.

APRESENTAÇÕES, ENCONTROS, RELATÓRIOS E PUBLICAÇÕES

Durante o ano de 2005, tivemos o privilégio de fazer grandes apresentações sobre FOP nos seguintes locais:

- American Society for Bone & Mineral Research; em Nashville, Tennessee (EUA)
- Medizin Klinikum; Garmisch-Partenkirchen, Alemanha
- Mount Sinai Medical Center; Nova York, Nova York (EUA)
- New York Academy of Sciences; Nova York, Nova York (EUA)
- Northeastern Ohio Universities College of Medicine; Rootstown, Ohio (EUA)
- Oxford University; Oxford, Reino Unido
- St. Louis University; St. Louis, Missouri (EUA)

Durante o ano de 2005, tivemos a honra de apresentar os pontos mais importantes das pesquisas em encontros regionais e internacionais de famílias FOP nos seguintes locais:

- Aberdeen, Escócia
- Bedminster, Nova Jersey
- Dingolfing, Alemanha
- Freyung, Alemanha
- Orlando, Flórida
- Roscoff, França
- Santa Maria, Califórnia
- Sausalito, Califórnia
- Valbert, Alemanha
- Washington, D.C. , EUA

Artigos Publicados

Em 2005, publicamos vinte e cinco artigos importantes sobre a FOP, sendo que 19 deles apareceram em uma edição especial da revista *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* que foi dedicada inteiramente à FOP. Nesta edição foram publicados numerosos artigos sobre os aspectos clínicos e a ciência básica que envolve a FOP. Esta edição especial da revista *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism* foi publicada no outono de 2005 e está disponível no site da IFOPA: www.ifopa.org . Pode também ser obtida com Kamlesh Rai, assistente do Dr. Kaplan's: kamlesh.rai@uphs.upenn.edu . O índice dos artigos disponíveis inclui:

1. Introdução - Editores Convidados
2. FOP: Uma Perspectiva Histórica
3. O Fenótipo da FOP
4. Características Imunológicas da FOP e o mecanismo alterado (desregulado) de sinalização da BMP4
5. A Lesão da FOP
6. A Genética da FOP
7. Três Pares de Gêmeos Monozigotos com FOP: O Papel do Ambiente na Progressão das Ossificações Heterotópicas
8. O Fenótipo Crânio Facial da FOP
9. Síndrome de Insuficiência Torácica em Pacientes com FOP
10. Alteração da Regulagem de Tráfego e Sinalização do Receptor da BMP4 na FOP
11. Formação de Lesões Semelhantes às Lesões Iniciais da FOP em Ratos Após o Implante de Células Linfoblastóides Provenientes de Pacientes com FOP.
12. Modelos Animais da FOP

13. O Rato Transgênico Enolase Neuro-Específico – Rato com Modificações Genéticas relacionadas à Proteína Osteomorfogênica 4: Um modelo animal semelhante a FOP (um artigo que mostra que a BMP4 produzida por células nervosas pode causar ossificação heterotópica progressiva).

14. Cuidados Orais e Odontológicos e Anestesia para Pessoas com FOP

15. Considerações de Tratamento para o Manejo da FOP

16. Reabilitação para Indivíduos com FOP

17. FOP e POH: Duas doenças genéticas de Ossificação Heterotópica

18. Ossificação Heterotópica Não Hereditária: Implicações para os Traumatismos, Artropatias e Envelhecimento,

19. A Associação Internacional de FOP

O SEU LABORATÓRIO FOP

Durante 2005, a equipe de pesquisas do Laboratório de FOP incluiu 16 pesquisadores: quatro investigadores principais, quatro especialistas em pesquisa, quatro colegas em pós-doutorado, dois estudantes graduados, um estudante de medicina, e um estudante pré-médico (que ainda não está na faculdade de medicina, mas deseja ingressar na mesma). Além disso, dois estudantes de colégio ainda não graduados – um da Universidade de Rutgers University e um da Universidade Brown se ofereceram para trabalhar voluntariamente no Laboratório FOP durante o verão de 2005.

Jennifer Fiori, uma estudante graduada da Universidade da Pensilvânia, está terminando sua tese de doutorado (Ph.D.) a respeito dos caminhos de sinalização das BMPs na FOP.

Ela apresentará seu trabalho e defenderá sua tese em Abril de 2006. Jen deu grandes contribuições para as pesquisas sobre a FOP e nós desejamos muito que ela continue a fazer parte de nosso laboratório.

Parabéns, Jen!

Estamos também muito satisfeitos em ter Michael O'Connell, estudante graduado da University of Southampton (Inglaterra, Reino Unido), trabalhando conosco no laboratório FOP pelo segundo ano consecutivo. Michael está estudando o papel dos proteoglicans de sulfato de heparina da superfície da célula na modulação da sinalização da BMP4 na FOP e nas células controle. Michael ficará conosco durante o outono de 2006, e terminará sua tese de doutorado (Ph.D.) sob a supervisão conjunta do Professor Trudy Roach de Southampton (Reino Unido), e dos doutores Kaplan e Shore da Filadélfia.

As fotografias das crianças com FOP enfeitam as paredes do nosso laboratório central e são uma lembrança constante dos nossos objetivos e da nossa missão. Como costumamos dizer aos adultos e crianças que visitam o Centro de Pesquisas em FOP e o Laboratório, "Este é na realidade o SEU Centro e o SEU Laboratório."

Nós adoramos quando vocês vêm nos visitar.

Grupos de Trabalho

O centro do Laboratório de Pesquisas em FOP está dividido em grupos de trabalho. Há grupos de trabalho em genética, caminhos de sinalização de células, diferenciação celular, imunologia (fatores desencadeantes), e pesquisa de tratamentos com base em achados laboratoriais (modelos animais e tratamentos). Nossos grupos de trabalho e reuniões do laboratório refletem a grande diversidade e a integração de várias disciplinas científicas que são necessárias para podermos alcançar nossos objetivos de longo prazo.

Centro de Pesquisas em FOP e Doenças Relacionadas

O Laboratório central de FOP ocupa aproximadamente 600 metros quadrados na Universidade da Pensilvânia, mas o nosso espaço virtual se expandiu muito nos últimos cinco anos com o estabelecimento do Programa de Subsídios para as Pesquisas em FOP.

Através deste importante programa, financiado pelos Fundos de Pesquisa Família Cali e administrado pelo Centro de Pesquisas em FOP e Doenças Relacionadas, conseguimos expandir a colaboração com colegas em vários departamentos e escolas da Universidade da Pensilvânia e de outros locais.

Em 2005, o Programa de Subsídios possibilitou o primeiro trabalho com a colaboração de profissionais de fora do Laboratório que foi o estudo com os ratos FOPPY no laboratório do Dr. Lixin Kan na Universidade Northwestern em Chicago. Projetos envolvendo a linhagem de células receptivas para ossificação heterotópica e o teste de tratamentos experimentais para a FOP nos ratos FOPPY são conduzidos em colaboração na Universidade Northwestern e na Universidade da Pensilvânia.

Desde o seu início, o Programa de Subsídios do Centro de Pesquisas em FOP e Doenças Relacionadas apoiou 12 novos e importantes projetos para a nossa missão em longo prazo. Muitos destes projetos foram descritos em relatórios anuais anteriores, e produziram informações importantes para as pesquisas em FOP.

Um almoço especial e uma visita ao Laboratório foi realizada em novembro de 2005, para as pessoas que doaram dinheiro e para os amigos dos Fundos de Pesquisa da Família Cali, em homenagem a sua extraordinária generosidade para com as pesquisas da FOP na última década. Mais de 50 pessoas visitaram o laboratório naquele dia tão importante, e ouviram comentários do Dr. Arthur Rubenstein, Dean da Escola de Medicina Universidade da Pensilvânia; Dr. Frederick Kaplan, Professor Isaac & Rose Nassau de Ortopedia Molecular; John Cali, Administrador da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia ; e Amanda Cali, Presidente da Diretoria da IFOPA.

AGRADECIMENTOS

A FOP continua a ser uma das doenças que mais apresenta obstáculos ocultos e um dos desafios mais surpreendentes da condição humana, mas com a descoberta do gene da FOP em 2005, ela se tornou muito menos intrigante do que era há um ano. A pesquisa sobre a FOP é a chave para o entendimento não apenas da FOP, mas também de outras doenças mais comuns que afetam a formação óssea e a formação do esqueleto. Em 2005, nós descobrimos a chave do esqueleto, um “interruptor” molecular que determina o destino das células. Esta chave será usada para desvendar os segredos da FOP e de muitas doenças esqueléticas comuns nos anos que estão por vir.

Como dissemos várias vezes anteriormente, causa e cura são as duas palavras que nos motivam e nos guiam em tudo o que fazemos, nos encaminhando para descobrir a exata causa genética e molecular da FOP e usar esse conhecimento para desenvolver tratamentos eficazes e eventualmente a cura. Este ano, nós alcançamos o topo da montanha da FOP. Descobrimos a causa genética da FOP. Mas um trabalho mais difícil encontra-se adiante - a viagem traiçoeira através da montanha e também para desce-la – eventualmente nos levando a chegar na clínica, com tratamentos eficazes e uma cura. Continuará a ser uma aventura excitante.

Enquanto continuamos a descer através das nuvens e do terreno traiçoeiro, seremos fortalecidos pelas descobertas que fizemos em nossa expedição ao topo – descobertas que extremamente necessárias para resolver o enigma da FOP. Não é uma tarefa fácil tratar de forma eficaz ou curar uma doença genética, e talvez ainda demore muitos anos para que isto seja feito. Mas será feito.

Precisaremos da ajuda e do suporte contínuo de muitos cientistas e laboratórios, e da também contínua generosidade dos pacientes, famílias, e comunidades de todo o mundo. Agora mais do que nunca.

Entramos em uma nova era das pesquisas sobre a FOP. A esperança está claramente no horizonte. O Centro de Pesquisas em FOP e o Laboratório continuam a ser valiosos recursos para pacientes FOP e para a comunidade médica de todo o mundo.

Como sempre, nos esforçaremos para a excelência e liderança em todas as áreas vitais de nossa missão: o cuidado do paciente, educação sobre a FOP e a geração de novos conhecimentos.

Em resumo, 2005 foi um ano de desenvolvimentos memoráveis para a pesquisa da FOP - destacado pela descoberta do gene da FOP, a descoberta a mais importante na história da pesquisa da FOP. Esperamos que 2006 seja também um ano de grandes avanços nas pesquisas sobre a FOP e que estes avanços e descobertas possam marcar o ano vindouro.

A comunidade de pesquisadores em FOP passou por uma longa e difícil jornada nos últimos 15 anos, mas é incrível evoluímos. Continuamos a ser uma comunidade robusta e vibrante que alcança todo o mundo. Somos unidos em nossos esforços e temos impulso e vivacidade para alcançar os objetivos que definimos para nós mesmos. Todos os dias nós somos lembrados que temos uma longa jornada adiante de nós para alcançar nossos objetivos, mas somos encorajados por nossas conquistas e energizados por nossos desafios.

Como sempre, nossos mais profundos agradecimentos são dirigidos às crianças, adultos e famílias que convivem com a FOP em todos os momentos de suas vidas. Sua serenidade e nobreza nos fornecem a inspiração perpétua que dignifica este trabalho e a todos os que têm o privilégio de participar dele.

Neste ano, desejamos fazer um agradecimento especial a Jeannie Peeper, fundadora da

IFOPA, que se aposentou do cargo de Presidente da Diretoria, mas que continuará por toda a sua vida como Presidente, porta-voz e líder espiritual de nossa comunidade FOP ao redor do mundo. Gostaríamos também de agradecer de forma especial a Amanda Cali, nova Presidente da Diretoria da IFOPA, que efetuou uma tranqüila e magnífica transição durante estes momentos de desafio. A devoção visionária de Jeannie e Amanda para com as pesquisas sobre a FOP e para com a comunidade FOP de todo o mundo traz clareza à nossa missão e esperança para as gerações futuras.

O Projeto Colaborativo de Pesquisas em FOP surgiu do desejo mútuo de encontrar a causa e de estabelecer uma cura para esta doença incapacitante. Zelo, compaixão e colaboração são as palavras que unem causa e cura. Nós somos gratos a muitos colegas e colaboradores provenientes de consultórios médicos, clínicas, hospitais, laboratórios de pesquisa, e universidades médicas de todo o mundo. Sem a ajuda destas pessoas e seu esforço incansável tudo seria ainda mais difícil - se não impossível. Juntos, nós alcançamos o objetivo de estabelecer a causa genética da FOP, e juntos encontraremos uma cura para esta terrível doença. Nós venceremos. Como disse David Ben-Gurion, o primeiro homem a ser Primeiro Ministro de Israel, “O que é difícil nós fazemos imediatamente; o que é impossível leva um pouco mais de tempo.” Como sempre, encontrar um tratamento efetivo e uma cura para a FOP não é um trabalho, é uma missão.

Todos nós, no Centro de FOP, no Programa de Desenvolvimento de Subsídios e aqueles que colaboram com o mesmo ao redor do mundo estamos extremamente orgulhosos em fazer parte desta missão e temos uma enorme gratidão às pessoas que apóiam este esforço vital de pesquisas:

- Associação Internacional de FOP (IFOPA)
- Instituto Nacional de Saúde (O Povo dos Estados Unidos da América)

- O Centro de Pesquisas em FOP e Doenças Relacionadas
- Os Fundos da Família Cali para as pesquisas em FOP
- Os Fundos da Família Weldon para as Pesquisas em FOP
- O Professorado Isaac e Rose Nassau de Medicina Ortopédica Molecular
- A Sociedade Allison Weiss de Medicina Ortopédica Molecular
- A Sociedade Born-Lotke-Zaslloff de Medicina Ortopédica Molecular
- As Sociedades Whitney Weldon - Stephen Roach de Genética Molecular em FOP
- A Sociedade Roemex de Fisiopatologia Molecular em FOP
- A Sociedade Grampian de Fisiopatologia Molecular em FOP
- O Conselho de Pesquisas Médicas e a Universidade de Oxford (Reino Unido)
- A Associação Pierre-Yves (França)
- FOPeV (Alemanha)
- A Associação Brasileira de FOP
- A Associação Escandinava de FOP
- Membros do Consórcio Internacional de Pesquisas em FOP
- As Pessoas de Santa Maria (13 anos de serviços extraordinários)
- E os vários indivíduos, famílias, amigos e comunidades ao redor do mundo que contribuíram generosa e incansavelmente com os esforços pela FOP.

Mais uma vez obrigado, pelo apoio sincero e contínuo para com os esforços urgentes e vitais empreendidos em nome da FOP.

SUPLEMENTO AO DÉCIMO QUINTO RELATORIO ANUAL:

UM GUIA PARA FAMILIAS E PACIENTES A RESPEITO DO GENE DA FOP

Prefácio

O processo de investigação científica é um dos mais bem estruturados de todos os esforços humanos.

Na verdade, o progresso de pesquisas científicas e médicas, raramente segue um caminho em linha reta. Em alguns momentos, as descobertas científicas se arrastam lentamente e em outros elas literalmente “saltam” de forma tão rápida, que deixa todos boquiabertos.

Raramente (poderíamos dizer “quase nunca”), há algum aviso de que este tipo de descoberta irá ocorrer. Ela apenas acontece e nós a percebemos, da mesma forma como uma criança que está tentando resolver um quebra-cabeça percebe imediatamente que algo novo está acontecendo – que peças que antes pareciam ser discordantes começam a se encaixar de uma forma totalmente diferente. Uma grande descoberta é algo tão revolucionário que nos faz entrar em um novo mundo – uma visão nova e tão espetacular que todo o horizonte muda repentinamente e tudo fica diferente do que era há momentos atrás.

Foi isto o que aconteceu conosco recentemente: a grande descoberta do gene da FOP.

PERGUNTAS E RESPOSTAS

..O gene da FOP está envolvido no caminho de sinalização das proteínas

osteomorfogênicas (BMP)?

Obs: Um gene pode fazer com que o corpo produza sinais para que estruturas funcionem ou não. Neste caso, a pergunta é se o gene da FOP está envolvido na produção de sinais para o funcionamento das proteínas produtoras de ossos.

Claro que sim! Originalmente, nós imaginávamos que a FOP fosse causada por uma mutação em um gene que estivesse de alguma forma envolvido no caminho de sinalização das BMP. Este nosso pensamento estava correto. Após 15 longos anos, o gene da FOP foi descoberto e é o gene que recentemente foi reconhecido como decodificador do receptor de BMP e que é o coração e a alma do caminho de sinalização destas proteínas.

.. O que é o gene da FOP?

Como ele funciona?

O gene da FOP é o gene que decodifica o Receptor Activin Tipo IA ou ACVR1. Este é um dos três tipos conhecidos de receptores de BMP Tipo I. Os outros tipos de receptor de BMP tipo I são o BMPRIA e o BMPRIIB.

Um receptor de BMP Tipo I é um “interruptor” protéico que transmite mensagens das BMPs de fora para dentro da célula e como resultado determinam o destino desta célula. O receptor ACVR1 é formado por 509 aminoácidos (um aminoácido é o “tijolo” que forma uma proteína).

Na FOP, o aminoácido histidina é substituído pelo aminoácido arginina na posição 206 do gene ACVR1. Esta substituição muda a atividade do receptor, parecido com o que ocorre quando acontece um curto-circuito em um interruptor de luz.

Como ocorre com a maior parte de nossos genes, cada célula possui duas cópias do gene ACVR1. Nas pessoas que têm FOP, uma das duas cópias do gene ACVR1 apresenta uma mutação que faz com que a proteína ACVR1 (que é fabricada pela célula) seja produzida de forma incorreta.

É extremamente empolgante sabermos que já não temos mais que tentar adivinhar qual a causa da FOP. Sabemos exatamente qual é o problema e em que local ele ocorre no “interruptor” molecular. Nosso próximo passo será determinar exatamente **como** a cópia

danificada (que sofreu a mutação) do gene ACVR1 modifica o destino das células no qual ele age (se expressa).

.. Se o ACVR1 é um receptor de BMP por que ele é chamado de Receptor Activin?

Originalmente, o ACVR1 era tido como um receptor do fator de crescimento chamado Activin que está envolvido em várias funções do nosso corpo. Entretanto, foi recentemente descoberto que o receptor ACVR1 é predominantemente um receptor de BMP (mais do que um receptor de Activin). Apesar disso, ele continua tendo o nome original de ACVR1. Até a realização deste manuscrito, a maior parte das pesquisas a respeito dos receptores de BMP Tipo 1 estava direcionada ao BMPRIA e BMPRIIB, não ao ACVR1.

Com a identificação do ACVR1 como o gene da FOP, tudo irá rapidamente mudar, e os cientistas de todo o mundo começarão a prestar mais atenção ao ACVR1. De certa forma, a FOP fez com que se acendessem as luzes na direção deste receptor de BMP até então ignorado e o impulsionou para uma posição de destaque científica e medica.

.. Quais as funções do gene do ACVR1 em nosso corpo?

O ACVR1 é um importante receptor de BMP que envia sinais para o “interruptor” (mecanismo que liga e desliga) de células das cartilagens dos ossos em crescimento (especialmente nas mãos e nos pés), do osso da maxila, da orelha média, arco aórtico, timo, coração, e células do músculo esquelético. Uma pessoa não pode viver sem proteína ACVR1. Um embrião de rato no qual faltam ambas as cópias do gene ACVR1 não produz a proteína ACVR1 e não se torna um rato vivo. Na pessoa com FOP, as duas cópias do gene ACVR1 (um da mãe e um do pai) estão presentes. Entretanto, uma cópia está danificada de uma maneira muito específica.

A cópia do gene que está com defeito (danificada ou “mutada”) faz com que seja produzida uma proteína ACVR1 também defeituosa.

Quando uma cópia super ativa (e portanto com defeito) do gene ACVR1 é introduzida em uma galinha em desenvolvimento, as articulações (juntas) do corpo se fundem, o que indica claramente o seu papel na formação das articulações. Estas observações, bem como o papel do ACVR1 como um receptor de BMP, nos levou a considera-lo um excelente gene candidato para a FOP. O desenvolvimento de ratos geneticamente projetados exatamente com a mesma mutação no gene ACVR1 que causa a FOP nos seres humanos, nos permitirá compreender melhor os papéis que a proteína ACVR1 tem na FOP e no desenvolvimento humano normal, e, em consequência permitirá o desenvolvimento e o teste de possíveis tratamentos.

.. De que forma o gene ACVR1 está danificado na FOP?

No FOP, o gene ACVR1 está danificado pela substituição de uma única letra genética em uma posição específica no gene. Este único nucleotídeo (ou letra genética), muda o significado da mensagem genética codificada pelo gene ACVR1.

Nota - ou seja, o gene ao ter uma pequena alteração na sua composição acaba mandando para o corpo uma mensagem diferente do que deveria.

O genoma humano, que consiste em 6 bilhões de nucleotídeos ou “letras” do DNA, é o código genético para a produção das proteínas do corpo - o maquinário da vida. Os genes estão dispersos por todo o genoma e são escritos através de um código de quatro letras (A, T, C, G). Os genes (o “livro de receitas do corpo”) são copiados pelo maquinário genético das células (os “escreventes”) nos RNAs mensageiros (as “receitas”), que instruem os ribossomos dentro das células (“cozinheiros”) sobre como fazer as proteínas específicas (as sopas).

Vamos supor que um gene hipotético chamado SOPA FRANCESA DE CEBOLA codificou uma mensagem que disse ao cozinheiro para adicionar o vinho (VINHO) à sopa.

As instruções genéticas são compostas de palavras de três letras e as palavras da sentença genética são colocadas juntas sem marcas de pontuação. Desta forma, uma parte de nosso gene hipotético pode ser lida como:

AGORAPONHAVINHO

O “cozinheiro genético”, para interpretar esta mensagem, precisaria separá-la em 3 palavras de 5 letras. Desta forma, a mensagem ficaria:

AGORA PONHA O VINHO

E assim o vinho seria adicionado à sopa!

Vamos agora imaginar que exista uma mutação (defeito) que remova a letra “P” da palavra “PONHA.”

Lembre-se que dissemos anteriormente, que as palavras genéticas são compostas de 3 letras (no nosso exemplo colocamos palavras de 5 letras). O cozinheiro, para entender a mensagem, a separaria em palavras de 5 letras e teria:

AGORA ONHAV INHO

Esta sentença não faz nenhum sentido e o cozinheiro jogaria fora a mensagem. Isto é parecido com o que aconteceria em uma célula real, caso este tipo de defeito estivesse presente.

Agora vamos imaginar um outro exemplo, no qual uma letra “P” a mais fosse adicionada à mensagem. Novamente, como uma sentença deve ter palavras de 5 letras, a mensagem seria lida pelo cozinheiro como:

AGORA PPONH AVINH O

Teríamos outra mensagem sem sentido e ela seria destruída pelo cozinheiro.

Vamos agora supor, que ao invés de tirar a letra “P” ou adicioná-la, a mutação envolva a letra “V” que seria **substituída** pela letra “P” na palavra VINHO. Vejamos o que acontece...

A mensagem, que originalmente era “AGORA PONHA VINHO”, seria lida pelo cozinheiro como “AGORA PONHA PINHO”

Bem, neste caso a sentença faz algum sentido. Entretanto, esta é uma mensagem completamente diferente da original, mudando completamente o significado da receita e o gosto da sopa, pois o cozinheiro colocaria desinfetante na sopa (Pinho Sol) ao invés de vinho...

É exatamente este tipo de mutação que acontece na FOP – a substituição de uma letra genética por outra, mudando o significado da mensagem que o gene deveria transmitir ao corpo. Assim, qualquer que seja a função do gene ACVR1 no corpo, quando uma única letra genética está substituída em uma palavra genética específica (como no exemplo da mutação que ocorre na FOP), a palavra muda, e mudam também as instruções genéticas. O gene terá sua função ou intensidade de sua atividade alterada e esta mudança manda o corpo construir um segundo esqueleto.

.. Apenas as pessoas que têm FOP têm o gene ACVR1?

Não. Todos os seres humanos têm duas cópias do gene ACVR1. Nós chamamos o ACVR1 de “gene da FOP” por que ele é o gene no qual a mutação (defeito) que causa a FOP foi encontrada, mas todos os seres humanos têm duas cópias deste gene. Quando uma das cópias está danificada em um local específico, o resultado é a FOP.

.. Qual o significado da equação abaixo?:

FOP = ACVR1(c.617G>A; R206H)

Nós sempre dissemos que quando soubéssemos algo realmente profundo e fundamental sobre a FOP, não necessitaríamos de um grande livro para escreve-lo, apenas de um pequeno pedaço de papel.

Algum dia, tudo que for essencial sabermos sobre a ciência e a medicina da FOP caberá em um cartão de índice, que ainda terá muito espaço para anotarmos os resultados dos jogos de baseball e as listas de compras! A incrível equação acima é realmente uma fórmula para criar a FOP - um esquema genético que pode ser escrito em um pedaço de papel.

A fórmula diz que para produzir a FOP, você precisa pegar o gene ACVR1 e danificar uma das suas duas cópias de uma forma altamente específica designada pelas anotações entre parênteses. Primeiramente, você tem que isolar uma cópia do gene ACVR1. Então, você tem que ir ao nucleotídeo (letra genética) 617 e substituir uma única letra genética - uma adenina (A) para uma guanina (G) na letra do meio do códon de três letras (palavra genética) número 206. A palavra 206 no gene ACVR1 é normalmente soletrada como “CGC”, que quer dizer Arginina (nome de um aminoácido) no código genético. Quando a letra “G” é substituída pela letra “A”, a palavra de três letras transforma-se em CAC, passa a ser o aminoácido Histidina do código genético. Assim, esta simples substituição (de um “G” para um “A”) na letra do meio da palavra de três letras na posição 206 do gene causa a substituição do aminoácido arginina (a) para o aminoácido histidina (h), e o resultado é a FOP. Portanto, a substituição de uma letra genética por outra, em uma das seis bilhões de letras genéticas que compõem o genoma humano – a menor e mais precisa mudança que se poderia imaginar – cause um “curto-circuito” molecular que faz com que grupos de músculos funcionais e tecidos conectivos se transformem em um segundo

esqueleto – o que significa em outras palavras transformar uma lâmpada em uma bomba atômica.

Portanto, a equação FOP = ACVR1(c.617G>A; R206H) é o $E = mc^2$ para o esqueleto.

.. Como a mutação do gene ACVR1 faz com que se ocorra a má-formação dos dedos grandes dos pés no embrião e a formação de ossos extra após o nascimento?

Nós ainda não sabemos. O mecanismo molecular exato, através do qual a mutação do gene ACVR1 causa um “curto-circuito” na sinalização da BMP e como consequência a má-formação dos dedos grandes dos pés antes do nascimento e a formação de um esqueleto extra após o mesmo é atualmente desconhecido mas é assunto de intensa investigação no Laboratório FOP.

Para que estas perguntas sejam respondidas adequadamente, será necessário desenvolver um rato geneticamente modificado que tenha FOP. Desta forma, esta e outras questões semelhantes poderão ser estudadas detalhadamente. Este trabalho já está em andamento.

.. Existem diferenças raciais, geográficas ou étnicas na mutação genética da FOP?

Não. A mutação do gene ACVR1 (que causa a FOP clássica) parece ser idêntica em todos os grupos raciais e étnicos e em todos os pacientes de todas as partes do mundo.

... Todas as pessoas que têm FOP têm exatamente a mesma mutação genética?

Até o presente momento, nós encontramos exatamente a mesma mutação no gene ACVR1 em todas as pessoas que têm a FOP clássica. Entretanto, a medida em que mais pessoas forem submetidas a exames é possível descobrirmos que aquelas que apresentam formas variantes da FOP clássica não apresentam exatamente a mesma mutação. Nós já encontramos uma pequena família multigeracional, cujos membros afetados apresentam características ambíguas da FOP. Um dos indivíduos afetados tinha apenas a má-formação dos dedos grandes dos pés sem o surgimento de ossificações heterotópicas, enquanto o

outro não apresentava a má-formação dos dedos mas tinha ossificações heterotópicas muito discretas. Esta família não foi incluída em nossa análise para localizar o gene da FOP gene uma vez que seus membros não apresentavam os critérios típicos para o diagnóstico da FOP clássica. E, na verdade, a mutação da FOP não foi detectada em nenhum membro desta família. Assim, em todas nossas análises, e em todos os estudos futuros, é muito importante identificar com cuidado quem têm a FOP clássica e quem tem uma variação da FOP clássica. A FOP clássica é aquela em que os indivíduos afetados apresentam a má-formação congênita típica dos dedos grandes dos pés e ossificações heterotópicas progressivas que se desenvolvem seguindo um padrão anatômico característico (ou seja, que surgem sequencialmente em locais previsíveis).

Todas as variações clínicas da FOP clássica precisam ser observadas com muito cuidado. Em pacientes que têm formas incomuns de FOP (com outras características clínicas que não são normalmente vistas na FOP), não seria surpreendente se encontrássemos alguma variabilidade genética.

É interessante notar que a mutação da FOP no códon 206 do ACVR1 foi encontrada até mesmo na pessoa que havia sido anteriormente relatada como portadora de uma mutação no gene da noggin (relato este comprovadamente incorreto e inverídico). Já sabíamos há muito tempo que os relatos feitos na literatura médica de mutações no gene da noggin nas pessoas com FOP estavam incorretos.

.. Qual a relação entre a mutação genética da FOP e outras características da doença tais como perda de audição, angiogênese, etc?

Esta é uma pergunta importante e intrigante, mas nós ainda não sabemos a resposta. Nós acreditamos que a proteína ACVR1 tenha um papel direto em todos estes processos, e será importante estudar estes aspectos particulares da função da ACVR1. Este é um mais um

exemplo de onde um modelo animal da FOP verdadeira será extremamente útil, e estamos atualmente trabalhando para desenvolver este tipo de modelo animal.

.. Onde se localiza o gene ACVR1 (gene da FOP) no genoma humano?

ACVR1, um gene de tamanho médio, está localizado nos pares 158,418,469 (letras genéticas) aos pares 158,557,131 contando do início do cromossomo dois. Se você estivesse enviando uma carta a ele, no envelope estaria escrito:

MUTAÇÃO GENÉTICA DA FOP

CGC . CAC

ARGININA PARA HISTIDINA

CODON 206

DOMÍNIO GS (O INTERRUPTOR)

ACVR1

CROMOSSOMO 2

CEP: 158,418,469-158,557,131

GENOMA HUMANO

Se você começasse pelo final do cromossomo 2 e desse uma longa caminhada por uma rua muito longa (o cromossomo dois é o segundo cromossomo mais longo do genoma humano), você precisaria dar 158,418,469 passos antes de estar em frente ao ACVR1. Esta é a casa em que encontramos a mutação da FOP – no terceiro piso, dentro da escrivaninha antiga, atrás da gaveta, dentro do buraco onde estava a caixa marcada com as palavras “estas são as chaves do esqueleto.”

.. Durante muitos anos pensou-se que o gene da FOP estava no cromossomo 4. Como foi que chegamos ao cromossomo 2?

Nossas análises iniciais, que nos levaram a examinar o cromossomo 4, foram feitas com a utilização de quatro pequenas famílias que apresentavam o padrão clássico de herança autossômica dominante da FOP. Entretanto, nem todos os indivíduos afetados de cada uma destas pequenas famílias multigeracionais tinham a má-formação dos dedos grandes dos pés. Com a experiência de examinar vários outros pacientes FOP ao longo do tempo, ficamos cada vez menos certos de que os pacientes que não apresentavam as duas características típicas da FOP (má-formação típica dos dedos grandes dos pés e ossificações heterotópicas) tivessem a FOP verdadeira. Desta forma, na análise que utilizamos para encontrar o gene da FOP, decidimos usar apenas um sub grupo de famílias nas quais todas as pessoas afetadas apresentavam características não ambíguas de ossificações heterotópicas progressivas e de má-formação dos dedos grandes dos pés. A fidelidade estrita aos critérios diagnósticos para a FOP, as famílias multigeracionais adicionais, e os mapas refinados do genoma humano, permitiram que nós esclarecêssemos a posição correta do gene da FOP - que está no cromossomo humano número dois, no endereço exato descrito previamente.

.. Como foi descoberto o gene da FOP?

A descoberta do gene do FOP foi o resultado do trabalho árduo de pesquisa de muitos médicos e cientistas durante muitos anos. Envolveu a identificação e o exame clínico de famílias multigeracionais, a análise ampla do genoma, a identificação de genes candidatos, e finalmente o sequenciamento do DNA e a análise dos genes candidatos.

Uma descrição detalhada da análise ampla do genoma e da seleção dos genes candidatos pode ser encontrada on-line (www.ifopa.org) no 13º Relatório Anual do Projeto de Pesquisas Colaborativas em FOP ; Maio de 2004.

.. **Quando foi descoberto o gene da FOP?**

A mutação genética da FOP foi descoberta em Agosto de 2005 no Laboratório de Pesquisas em FOP na Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia, na Filadélfia (EUA).

.. **Quem descobriu o gene da FOP?**

A mutação do gene da FOP foi descoberta por médicos e cientistas no Laboratório de Pesquisas em FOP na Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia. A primeira pessoa a reconhecer a mutação do gene da FOP foi Meiqi Xu, uma cientista sênior altamente respeitada que trabalha apaixonada e incansavelmente no laboratório de FOP desde 1995. Meiqi havia notado algumas irregularidades no gene ACVR1, um gene candidato altamente interessante selecionado para análise. Estes achados eram suficientemente incomuns a ponto de exigir testes mais profundos. Uma mutação que poderia ser a causa da doença foi suspeitada por Meiqi após ter comparado dados da seqüência do DNA dos pacientes do FOP e dos controles normais.

Em um e-mail ao Dr. Kaplan, (que assistia à reunião anual do FOPEV - a organização alemã de FOP, em Valbert, na Alemanha), datado de 17 de agosto de 2005 Meiqi escreveu:

Caro Dr. Kaplan:

Eu gostaria de bater em sua porta no meio da noite, mas eu sei que você não está em casa nesta semana. Eu acho que as notícias de meus achados sobre o ACVR1 são muito animadoras!!! Mais de 10 pacientes com FOP e mais de 20 controles normais foram estudados e os dados do sequenciamento mostram que todos os pacientes com FOP têm exatamente a mesma mutação heterozigótica, exatamente na mesma posição no gene ACVR1 e que todos os controles normais não têm esta mutação. Os resultados indicam que uma única mudança em um dos pares do gene possa estar relacionada com a FOP. Estou estudando mais pacientes FOP agora para reconfirmar. Falei com a Dra. Shore esta tarde a

respeito dos dados encontrados porque estou muito animada. Estou esperando que você volte de sua viagem à Alemanha para discutir isto com você. Vamos rezar para que este seja o gene que estamos procurando.

Tenha uma boa viagem de volta.

Meiqi.”

.. Nós fomos surpreendidos pela descoberta do gene da FOP?

Sim e não. Não, porque nós tínhamos separado o gene ACVR1 para a análise como um excelente gene candidato no cromossomo-2. Sim, por causa da surpreendente especificidade da mutação. Ou seja nós não fomos surpreendidos encontrar o gene onde o encontramos, na “casa” em que o encontramos. Entretanto, fomos surpreendidos por encontrá-lo na “caixa especial” , dentro da “antiga escrivaninha” (veja neste Relatório a sessão “A Descoberta do Gene da FOP: Um breve Resumo”).

.. Por que levamos tanto tempo para encontrar o gene da FOP?

Na realidade, não demorou tanto tempo, considerando-se o número pequeno de famílias multigeracionais que nós tivemos disponível para nos ajudar a localizar o gene. O maior fator limitante era a escassez de famílias multigeracionais, e levou tempo para estabelecermos a infraestrutura médica e científica que tornou possível a identificação bem sucedida destas famílias.

As famílias multigeracionais são o combustível que dão a força necessária para a busca de um gene que causa uma doença genética humana. Esta busca é feita através de um processo complexo chamado análise ampla de enlaces do genoma (explicada em profundidade no 13o Relatório Anual do Projeto de Pesquisa Colaborativa de FOP; Maio 2004 - disponível on-line em: www.ifopa.org).

A descoberta de famílias multigeracionais adicionais , o uso de critérios clínicos mais estritos para definir a FOP clássica, o estabelecimento de mapas genéticos mais refinados do genoma humano (possível pelo trabalho desenvolvido pelo projeto genoma humano), e a descoberta e caracterização de genes candidatos no intervalo em análise aceleraram a busca para do gene da FOP durante os últimos anos.

.. Como podemos ter certeza que o ACVR1 é realmente o gene da FOP?

A sustentação para afirmarmos que o ACVR1 é realmente o gene da FOP é enorme:

1. Por ser um gene que codifica um receptor de BMP, o ACVR1 é um candidato de primeira linha a ser o gene da FOP.
2. O ACVR1 está no cromossomo 2, no exato local ao qual a FOP está relacionada através de análises genéticas – em todas as famílias multigeracionais clássicas.
3. A mutação da FOP altera a região do ACVR1 que codifica a proteína e substitui um aminoácido que tem sido altamente conservado durante milhares de milhões de anos de evolução. Esta substituição acarretaria uma alteração na função do ACVR1.
4. A mutação do gene ACVR1 é vista em todos os pacientes FOP mas não é encontrada em nenhuma pessoa normal (controle).
5. A mesma mutação no ACVR1 é vista em todos os indivíduos de famílias multigeracionais afetados pela doença e em todos os indivíduos que têm a FOP clássica que não fazem parte de famílias multigeracionais.
6. ACVR1 se expressa em vários tecidos, incluindo os músculos esqueléticos e as células de cartilagem e uma cópia ativada (“enlouquecida”) do gene ACVR1 faz com que as células musculares se comportem como células ósseas, aumenta a atividade das BMP4, diminui a atividade dos antagonistas da BMP, expande os elementos cartilaginosos, induz a

ossificação heterotópica, e causa a fusão de articulações normais – características clínicas e moleculares quase idênticas às que são vistas nas pessoas que têm FOP.

A confirmação final da mutação do gene da FOP será a demonstração de uma mudança funcional na sinalização da BMP pelo ACVR1(R206H). Estes estudos estão em andamento.

.. Precisamos encontrar mais famílias multigeracionais?

As famílias multigeracionais eram a chave para identificar o gene da FOP. Permitiram que nós estreitássemos dramaticamente a região do genoma humano onde o gene da FOP está localizado tornando a nossa busca mais específica, “casa-a-casa”. Sem as famílias multigeracionais, o trabalho não poderia ter sido realizado. Esta é uma excelente oportunidade para agradecer a todas as famílias multigeracionais que contribuíram na busca para o gene da FOP. Sem a sua ajuda, sua cooperação, e sua generosidade, a identificação do gene do FOP não seria possível.

Agora que o gene da FOP está identificado, nós já não necessitamos encontrar famílias multigeracionais a fim localizar o gene. Entretanto, nós estamos ainda mais interessados em encontra-las, e por razões ainda mais importantes - para dar-lhes boas-vindas na comunidade internacional de FOP, para dar a ajuda e informação a estas famílias que sofrem o enorme desafio de ter mais de uma pessoa afetada pela doença, e para disponibilizar a estas pessoas a grande variedade de recursos que a nossa vibrante e generosa comunidade internacional oferece.

De ponto de vista das pesquisas, queremos sempre verificar achados genéticos em todas as famílias multigeracionais novas (bem como em indivíduos esporadicamente afetados) para sermos vigilantes quanto a possibilidade de variações clínicas e genéticas novas da FOP. Tais variações, se existirem, certamente refinarão e aprofundarão nossa compreensão da FOP e fornecerão perspectivas importantes para o tratamento.

.. O gene ACVR1 e a parte específica do gene em que foi encontrada a mutação da FOP são descritos como estruturas altamente conservadas através da evolução dos seres vertebrados.

O que isto significa e qual o significado funcional desta conservação ao longo da evolução dos vertebrados?

O gene ACVR1 e proteína ficaram codificados no maquinário molecular do genoma dos vertebrados (DNA) e nas células dos vertebrados, por mais de duas centenas de milhões de anos antes dos primeiros dinossauros surgirem na face da Terra. A “palavra” genética que codifica o aminoácido arginina no códon 206 da proteína ACVR1 foi preservada durante todo este período de tempo, sugerindo que a natureza precisa manter uma arginina na posição 206 do ACVR1 para manter o funcionamento normal das células, tecidos e órgãos.

.. Será possível agora fazer um rato com a FOP verdadeira? Que são os obstáculos? Como o rato será chamado? Que este rato nos permitirá fazer? Como nos ajudará encontrar tratamentos melhores e eventualmente uma cura?

Agora que a mutação do gene da FOP foi identificada, é muito importante desenvolver um rato geneticamente projetado com exatamente a mesma mutação no ACVR1 que é encontrada nas pessoas que têm a FOP. O gene ACVR1 é altamente conservado durante toda a evolução dos vertebrados, dos peixes aos ratos e aos seres humanos, e o códon específico que é mutado na FOP (códon 206) é exatamente o mesmo em todos que tem a FOP clássica.

Ainda não sabemos se o rato irá ou não desenvolver realmente a FOP. Apesar do gene ACVR1 no rato ser quase idêntico àquele nos seres humanos (e ao códon específico do gene mutado na FOP é verdadeiramente idêntico), é possível que o rato não desenvolva a FOP, pois outros genes do genoma do rato podem modificar o desenvolvimento do FOP.

Nós não podemos prever o que acontecerá, mas faremos o tal rato e prestaremos atenção nele cuidadosamente. Examinaremos os dedos com muito cuidado para ver se há má formação, e, naturalmente, procuraremos por qualquer pequeno osso heterotópico que possa surgir.

É tecnicamente difícil fazer um rato com FOP verdadeira, mas o conhecimento que precisamos para fazer este rato está presentemente disponível. O desenvolvimento da FOP em um rato geneticamente projetado irá proporcionar outro enorme avanço nas pesquisas da FOP. Nos permitirá estudar o processo da formação da lesão da FOP e testar os medicamentos e terapias que seriam extremamente difíceis ou perigosas de testar sem tal modelo. Em muitas maneiras, um rato geneticamente projetado com FOP verdadeira nos ajudará dramaticamente a avançar na busca de tratamentos melhores e de uma cura.

Entretanto, nós teremos que esperar e ver se o genoma do rato e a sua fisiologia irão cooperar com nossas tentativas científicas de reproduzir a FOP. Se um rato com a FOP verdadeira for desenvolvido, teremos uma competição para nomeá-lo. Fique ligado!

.. A mutação do gene da FOP afeta ACVR1, um receptor de BMP Tipo I.

Que outras doenças humanas estão associadas a mutações nos receptores de BMP?

A mutação do gene da FOP é a única mutação genética em seres humanos que foi, até o presente momento, associada ao gene ACVR1. Entretanto, a mutação no gene ACVR1 que ocorre na FOP está em meio a uma lista crescente de doenças humanas causadas por mutações em receptores de BMP, que incluem mutações do BMPRIA (que causam a síndrome dos pólipos do cólon), BMPRIB (que causam uma síndrome com malformações congênitas dos membros e dedos), e do BMPR2 (que causam a hipertensão pulmonar primária, uma doença fatal que atinge os vasos sanguíneos dos pulmões). A mutação no ACVR1 que causa a FOP aumenta esta lista e estabelece uma ligação específica entre uma

doença catastrófica que causa a formação de ossos renegados e o altamente conservado caminho de sinalização da BMP.

Embora o ACVR1 fosse reconhecido previamente como um receptor para BMPs, as investigações de seu papel funcional no desenvolvimento embrionário e na regulação da diferenciação celular têm sido extremamente limitadas. A identificação de uma mutação específico no ACVR1 que causa uma doença, tem implicações diagnósticas e terapêuticas críticas para a FOP e identifica um novo foco investigativo para a biologia do esqueleto e para a medicina regenerativa.

.. Existe alguma outra doença genética humana em que a mutação é tão específica e precisa como é na FOP?

Conhecemos outras duas doenças humanas genéticas nas quais a grande maioria dos pacientes apresenta uma mutação em um local específico do gene que as causa. Uma delas é a Síndrome de Timothy - uma doença complexa que afeta múltiplos órgãos – e a outra é a acondroplasia – uma forma comum de nanismo. Na acondroplasia, o gene afetado é também um receptor chamado receptor 3 dos fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFR3). Mas, ao invés de ser um receptor para BMPs, o FGFR3 é um receptor para um outro grupo muito importante de moléculas sinalizadoras chamadas fatores de crescimento dos fibroblastos (FGFs). Na acondroplasia, a mutação muda um aminoácido muito específico no local em que o receptor está ancorado na membrana da célula. A função normal do FGFR3 é diminuir a velocidade do crescimento das células de cartilagem nas placas de crescimento dos ossos em formação. A mutação na acondroplasia, faz com que o FGFR3 se torne mais ativo, diminuindo ainda mais a velocidade de crescimento (mais do que deveria fazer) – e o resultado é o nanismo. Como na FOP, a mutação da acondroplasia afeta apenas uma cópia do gene responsável pela doença. Apesar de a maior parte das

mutações que causam doenças genéticas afetar apenas um gene, as mutações costumam estar dispersas por todo o gene. Isto não acontece com a síndrome de Timothy e com a acondroplasia e também não acontece com a FOP clássica. Estas são as únicas doenças genéticas humanas conhecidas nas quais a mutação presente na maior parte dos indivíduos afetados é causada pela substituição de uma única letra genética em todo o genoma humano, em meio a seis bilhões de letras genéticas.

.. Como a descoberta do gene da FOP irá afetar as pesquisas sobre a FOP?

Nós agora sabemos a causa do FOP a nível genético, e não levará muito tempo para compreendermos o mecanismo a nível molecular – em outras palavras, descobrir como a mutação afeta a função do receptor ACVR1, e como consequência afeta o destino das células. Talvez este conhecimento possa ser aplicado – não apenas para o entendimento e o tratamento da FOP, mas também para o entendimento e tratamento de muitas doenças comuns que afetam o esqueleto – doenças como formas não genéticas de ossificação heterotópica (que surgem após colocações de próteses no quadril, traumatismos cranianos, traumas de medula, traumas esportivos e traumas por explosões em guerras), ossificações heterotópicas em válvulas cardíacas no caso de doenças terminais que afetam estas válvulas e até mesmo osteoartrite.

Talvez, algum dia nós possamos aproveitar a mutação do gene que causa a formação de ossos renegados na FOP e para produzirmos ossos de uma maneira controlada - para os pacientes que têm osteoporose grave, para aqueles com perda óssea grave após traumatismos, fraturas que não consolidam, ou para crianças que têm malformações congênitas da medula e dos membros.

.. Por que há tanta excitação pela descoberta do gene da FOP?

O entusiasmo sobre a descoberta do gene do FOP é resumido em uma carta escrita pelo Dr. Kaplan e pela Dra. Shore aos editores da Nature Genetics , a revista sobre genética mais importante de todo o mundo, na qual a descoberta do gene do FOP está publicada (versão on-line: 23 de Abril de 2006).

“A identificação da mutação que causa a FOP é altamente significativa para pacientes com esta doença uma vez que irá direcionar o foco dos esforços de pesquisa para o desenvolvimento de terapias desesperadamente necessárias. Entretanto, acreditamos intensamente que esta descoberta será do interesse geral de todos os médicos e cientistas de todo o mundo por diversas razões:

1. O estudo identifica a mutação genética da FOP, uma doença grave e incapacitante que atinge os seres humanos, e desta forma identifica o gene, ACVR1, como uma chave reguladora da diferenciação celular.
2. A FOP é a primeira doença humana de origem genética relacionada ao ACVR1.
3. Apesar de a FOP ser uma doença rara, o entendimento da causa genética da formação desregulada de ossos que ocorre nos pacientes com esta doença tem implicações importantes para uma grande quantidade de doenças mais comuns que afetam o esqueleto.
2. O gene da FOP é uma das mutações genéticas mais específicas associadas a uma doença humana. Uma doença causada pela mutação de um aminoácido específico é um achado incomum e foi identificado somente em outras duas doenças genéticas humanas - acondroplasia, uma forma de nanismo, e a síndrome de Timothy, uma rara doença genética que afeta múltiplos sistemas orgânicos.
5. ACVR1 codifica um receptor Tipo I para as proteínas osteomorfogênicas (BMPs).

O caminho de sinalização das BMP é um dos caminhos de sinalização mais conservados na natureza com papéis importantes não somente na formação do osso, mas também na formação de outros órgãos durante o desenvolvimento embrionário inicial.

6. O campo de sinalização das BMP recebeu enfoque em outros receptores tipo I (BMPRIA e BMPRIB) como reguladores da diferenciação celular em cartilagem e osso. A identificação do ACVR1 como um regulador crítico da formação de osso pela via endocondral durante a embriogênese e de sua ação nos músculos e tecidos conectivos após o nascimento irá indubitavelmente redirecionar os pensamentos e estimular maiores e novas pesquisas sobre a biologia óssea. Esta descoberta terá um grande impacto na biologia esquelética e na medicina regenerativa.”

.. Quanto tempo levará para usarmos este novo conhecimento para desenvolver tratamentos e a cura?

Esta é a pergunta a pergunta mais difícil de todas a ser respondida e somente um tolo estabeleceria um limite de tempo para isto. Não há nenhuma dúvida que a mutação do gene da FOP é informação mais valiosa no enigma do FOP, mas não é a única que precisamos. Precisaremos entender como o ACVR1 normal e alterado funciona e interage com os outros receptores de BMP, como ele é regulado em condições normais e na FOP, como afeta e altera o destino das células nas quais ele se expressa, como é afetado por traumatismos e como ele funciona durante a embriogênese e após o nascimento. Este conhecimento nos ajudará a determinar quais os tipos de drogas que precisaremos desenvolver e como iremos administrá-las aos pacientes.

Nós dissemos freqüentemente que a pesquisa da FOP é como tentar entender o diagrama de fiação de uma bomba atômica de forma que a bomba possa ser desarmada com segurança

antes de explodir. Nós identificamos a mutação da FOP, o disparador da bomba atômica. Agora, nós temos que entender como inativar este disparador com segurança. Isto levará tempo. Temos muito mais coisas para aprender sobre esse disparador, e como ele está conectado à bomba. Esta notícia é séria e mais sombria.

Mas a excelente notícia é que agora temos um alvo extremamente específico para o desenvolvimento de remédios que irá imediatamente chamar a atenção de uma grande quantidade de médicos e cientistas para este gene que foi descoberto e para a FOP.

.. Por que o ACVR1 é considerado a “chave do esqueleto”?

ACVR1 é a chave de esqueleto porque contém os segredos da formação de um segundo esqueleto. É uma chave mais importante do que imaginamos. ACVR1 é um gene dentre algumas dúzias de genes e proteínas que têm sido usadas durante os últimos meio bilhões de anos para construir o esqueleto externo e interno de organismos vivos, das moscas de fruta aos seres humanos. Remover o ACVR1 de um organismo, é letal. Se ele for alterado, há um problema. A mutação da FOP no ACVR1 é uma chave vital para destrancar alguns dos mistérios mais secretos da natureza.

.. Quão importante é a descoberta do gene da FOP?

“A Natureza provavelmente mostrará seus mistérios em situações nas quais ela mostra traços do seu trabalho, fora do trajeto comum”. Estas palavras foram escritas por William Harvey, descobridor do sistema circulatório em 1657, em uma carta que certamente poderia ser o prefácio da descoberta do gene da FOP quase 350 depois. O ACVR1(R206H) não é simplesmente a mutação que causa uma doença genética rara e incapacitante, mas é a chave molecular de um processo biológico intrigante - a formação de um sistema orgânico ectópico, um segundo esqueleto.

Como o autor Thomas Maeder disse em um artigo sobre a FOP no jornal The Atlantic Monthly (“Algumas Centenas de Pessoas Transformadas em Ossos”, de Fevereiro de 1998), “A FOP e seus problemas estão no caminho de várias disciplinas que parecem não estar relacionadas entre si. As respostas para as perguntas que a FOP apresenta irão servir para responder questões ainda maiores sobre como o corpo cria a sua própria forma e então sabe onde parar; como os tecidos decidem se transformar naquilo que são e por que não se transformam em algo diferente.”

A descoberta da mutação no ACVR1 que causa o FOP ilustra como uma mínima alteração em um componente de um caminho sinalizador crítico pode conduzir à formação de um segundo esqueleto ou de um esqueleto ectópico. ACVR1 (R206H) terá que ser desativado, neutralizado, ou contornado para que se possa tratar ou curar a FOP, desafios terapêuticos que se encontram adiante de nós - mas que também podem ser aproveitados para criar osso e esqueleto para aqueles que o necessitam desesperadamente - para aqueles que têm malformações esqueléticas congênitas, que têm perda catastrófica perda óssea por traumatismos graves ou amputações e, naturalmente, para as pessoas que têm doenças mais comuns como a osteoporose, que afeta milhões de indivíduos.

A descoberta do gene da FOP é a descoberta a mais importante na história das pesquisas desta doença e é também uma descoberta extraordinariamente importante para toda a biologia do esqueleto.

.. Quem contribuiu para a descoberta do gene da FOP?

A descoberta do gene da FOP foi um esforço mundial realizado por muitas pessoas durante os últimos quinze anos. Nós agradecemos aos membros do Consorcio Internacional de Pesquisas em FOP que identificaram as famílias multigeracionais e/ou fizeram contribuições importantes para este esforço colaborativo. Agradecemos aos pacientes e às

famílias FOP por ter-nos fornecido amostras de sangue para os estudos e pela sua coragem e fé durante esta longa jornada.

Nós agradecemos a Jeannie Peeper e Amanda Cali por sua inspiração e liderança na comunidade internacional de FOP; a muitos colegas pelas valiosas discussões sobre o curso destas investigações, e aos muitos médicos de todo o mundo que nos enviaram pacientes FOP e os ajudaram nos mandando amostras de sangue e tecido para análise. Reconhecemos com apreço as contribuições dos cientistas de nossa própria universidade por sua ajuda técnica extraordinária e pelas valiosas discussões durante a caminhada até esta descoberta. Nós agradecemos as pessoas de muitas comunidades de todo o mundo, por sua fé e generosidade durante todos estes anos.

Agradecemos também aos vários membros do laboratório de pesquisas em FOP (membros atuais e que já deixaram de trabalhar conosco) por sua dedicação e apoio técnico inestimáveis, particularmente aqueles que participaram na seleção do gene do candidato por muitos anos.

A descoberta do gene da FOP foi apoiada pela Associação Internacional de Fibrodisplasia Ossificante Progressiva, por doações das famílias Weldon e Cali e seus amigos, pelo Professorado de Ortopedia Molecular Isaac & Rose Nassau, pelas sociedades Stephen Roach-Whitney Weldon, Roemex e Grampian, pela Universidade da Pensilvânia e pela Universidade de Oxford, por doações da Associação Pierre Yves, FOPEV, e do National Institutes of Health, pelo povo de Santa Maria e por várias pessoas, famílias, amigos e comunidades ao redor do mundo que contribuíram generosa e incansavelmente para os esforços em prol da FOP. Dedicamos esta descoberta à memória das crianças e adultos com FOP que nos inspiraram e nos deram determinação para alcançar este extraordinário marco nas pesquisas sobre a FOP.

.. O que irá acontecer agora nas pesquisas sobre a FOP?

Ironicamente, esta pergunta foi nos enviada há pouco tempo por Hugo Fahlberg, uma criança de sete anos que tem FOP e que vive em Eskilstuna, na Suécia. A mãe de Hugo, Marie, nos escreveu o seguinte e-mail:

“Caro Fred:

Hugo está comendo o seu jantar e planejando para seu futuro - seu futuro no hockey e no futebol - e ele sabe que você deverá encontrar o gene antes que ele possa jogar o hockey de verdade - e que até lá ele deve jogar com seus amigos em casa na grama e com cuidado.

Mas, hoje, ele tem uma pergunta que eu fui incapaz de responder. Por isto eu deixei que ele mesmo lhe escrevesse, e aqui está: Quando você encontrar o gene, o que você vai fazer com ele?

Assinado, Hugo.”

Bem, Hugo, esta é uma pergunta maravilhosa, e não poderia ter vindo em uma hora melhor! Nós acabamos de encontrar o gene da FOP! A primeira coisa que nós vamos fazer é uma grande festa para comemorar!! Agora, nós sabemos finalmente a causa da FOP, e esta é uma razão comemorar porque nos dá o primeiro indício real sobre como conserta-la.

Mesmo antes da festa, nós fizemos um pouco de lição de casa e escrevemos uma descrição da descoberta do gene da FOP para outros cientistas e doutores. Achamos que muitos doutores e cientistas de todo o mundo estarão interessados em saber qual é o gene que causa a FOP , e talvez em pesquisar sobre ele também. Alguns cientistas poderão até mesmo usar esta informação para ajudar algumas pessoas a fabricar mais ossos, como as que estão com os ossos quebrados por jogar futebol e os outros esportes, ou algumas

crianças que nasceram sem uma quantidade suficiente de ossos em determinadas partes de seu corpo, por exemplo.

Nós estamos tentando agora fazer um rato que tenha a FOP verdadeira, e já começamos a trabalhar nisto. Os genes do rato são muito parecidos com os genes das pessoas, por este motivo, a descoberta do gene da FOP nos dá uma grande pista sobre como fazer um rato com FOP. Se nós pudermos fazer um rato com a FOP verdadeira, iremos testar remédios novos no rato antes de testa-los em você. Agora que sabemos qual é o gene do FOP, temos uma idéia melhor sobre os tipos de remédios que podem parar a FOP, para que crianças com FOP possam jogar hockey e futebol sem correr o risco de formar ossos a mais pelo corpo caso se machuquem. Nós ainda não temos estes remédios, mas já começamos a busca-los.

A descoberta do gene da FOP é , pois nos ajudará a resolver o enigma da FOP.

Obrigado por fazer uma pergunta tão interessante!

Com amor a você e a toda a sua família,

Dr. Kaplan.