

17EME RAPPORT ANNUEL
DU PROJET DE RECHERCHE DE COLLABORATION
SUR LA FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE (FOP)

AVRIL 2008

FREDERICK S. KAPLAN, M.D.
ROBERT J. PIGNOLO, M.D., Ph.D.
DAVID L. GLASER, M.D.
EILEEN M. SHORE, Ph.D.

Glen Boles, ami et alpiniste, rappelait au cours d'une randonnée en septembre dernier les 3 règles de l'alpinisme : "La distance à parcourir se révèle toujours plus longue que prévu. Le sommet est toujours plus haut qu'il ne paraît. L'ascension est toujours plus rude que nous le pensions."

Puis, il a ajouté: "Prépare bien ton expédition; avec un peu de chance et au prix d'âpres efforts, le sommet t'appartiendra."

S'ils font allusion à la difficulté de gravir les plus hauts sommets, ces propos illustrent parfaitement le défi thérapeutique dans lequel nous nous sommes engagés.

Il y a 2 ans, nous identifiions la mutation génétique responsable de la FOP. Déterminante pour la recherche, cette découverte nous a permis d'approfondir nos connaissances sur la maladie et de progresser sur les voies de la thérapie. Aujourd'hui, l'idée d'un traitement se précise chaque jour davantage.

De même que le médecin et écrivain américain Justice Oliver Wendell Holmes (1809-1894) dit : "L'inspiration d'un moment vaut l'expérience d'une vie.", le philosophe allemand Friedrich Nietzsche (1844-1900) affirme : " Vous ne grimperez jamais en vain la montagne de la vérité: tôt ou tard vous l'atteindrez; si ce n'est pour aujourd'hui, gardez vos forces, ce sera pour demain."

Le consortium de recherche sur la FOP est international. Des chercheurs des cinq continents travaillent ensemble pour résoudre ce que Jules Rosenstirn du Mount Zion Hospital de San Francisco (Etats-Unis) décrivait il y a presque 100 ans comme "le puzzle de la FOP." Le temps est venu de résoudre ce puzzle une fois pour toutes.

En août dernier, patients et/ou familles de patients atteints de FOP se sont réunis à Orlando (Etats-Unis) pour assister au 4ème Symposium International de la FOP. Ces rencontres furent l'occasion de partager et commenter nos travaux passés et en cours, mais également de faire le point et définir les pistes à suivre pour atteindre ensemble notre objectif final le plus rapidement possible. Pour mener à bien cette mission, nous avons recueilli de nouvelles cartes complètes et détaillées auprès de trois enfants atteints de FOP. Élaborer un traitement ne sera pas facile mais nous y parviendrons !

Fin 2007, Amanda Cali écrivait : "Si l'année dernière restera mémorable de par la formidable avancée que vous avez effectuée en identifiant la mutation génétique responsable de la FOP, nous retiendrons de 2007 la pugnacité avec laquelle vous avez poursuivi vos investigations et les résultats qui en découlent. Nous ignorons certes quand cela sera possible, mais traiter la FOP est désormais envisageable." De fait, nous n'avons jamais été aussi enthousiastes et optimistes quant à la possibilité d'élaborer rapidement un traitement pour la FOP.

C'est dans cet esprit que nous vous invitons à lire notre 17ème rapport de recherche.

1. Le Rendez-vous de l'Espoir

Il y a près de deux millénaires, le mathématicien grec Archimède s'écrivait : "Donnez moi un point d'appui et un levier et je soulèverai la Terre." Aujourd'hui, c'est au tour de la publicité de proclamer : "Avec l'homme, tout devient possible."

Tandis que nous n'avons pas encore défini de stratégie thérapeutique précise pour la FOP, nous avons rencontré les dirigeants d'un grand laboratoire pharmaceutique en mai dernier.

Comme nous l'avons vu l'an dernier, les biochimistes ont déjà développé un inhibiteur pour des récepteurs semblables à ceux impliqués dans la FOP.

Motivé par l'opportunité de développer un médicament orphelin qui pourrait également traiter des maladies osseuses plus communes, ce laboratoire s'est montré autant séduit que disposé à faire des essais sur la conception d'un médicament.

Les travaux menés conjointement ayant démontré la faisabilité de notre projet, nous poursuivons donc nos investigations en ce sens.

2. Internationalisation de la Recherche sur la FOP

Comme l'a écrit Linus Pauling : "Le meilleur moyen d'avoir une idée est d'en avoir beaucoup."

De fait, chaque laboratoire excelle dans un domaine particulier et a ses idées. Le progrès naît de la mise en commun de leurs travaux.

La recherche sur la FOP est en partie financée par le Center for Research in FOP and Related Disorders et son Fonds de Recherche Développementale.

Suite à l'identification de la mutation génétique responsable de la maladie, les médecins et chercheurs venus du monde entier réunis en consortium ont intensifié leurs travaux.

3. Déchiffrage de l'ACVR1

Les études menées conjointement à Philadelphie (Etats-Unis), Tokyo (Japon) et Berlin (Allemagne) ont révélé que la mutation de l'ACVR1 en cause dans la FOP induit une signalisation promiscueuse des BMPs dans les cellules lésionnelles par activation de la voie moléculaire associée.

Ces résultats suggèrent qu'une voie de signalisation endommagée favorise la différentiation promiscueuse des tissus conjonctifs en tissus osseux.

Ces données sont essentielles pour le développement de modèles animaux fiables nécessaires aux tests thérapeutiques.

4. Un cadeau de la Petite Souris

Les échantillons de tissu lésionnel sont difficiles à obtenir en raison du risque d'ossification lié aux traumatismes physiques et/ou interventions chirurgicales. Ce manque de matériel a ralenti l'analyse biochimique et moléculaire détaillée nécessaire pour déterminer le rôle et la fonction de la mutation de

I. ACVR1 dans la FOP.

Nous savons que la pulpe de la dent de lait contient nombre de cellules qui ont la capacité de se différencier en plusieurs types de cellules de tissu conjonctif (dont les cellules de cartilage et les cellules osseuses) qu'il est ensuite possible de mettre en culture. Il apparaît également que ces cellules expriment des protéines osseuses et activent les deux branches principales de la voie de signalisation des BMPs. Afin de mieux comprendre le mécanisme moléculaire impliqué dans la FOP, nous avons réalisé une analyse comparative de la voie de signalisation des BMPs -avant et après stimulation par BMPs recombinée- à partir des cellules souches matures de tissu conjonctif recueillies dans les dents de lait de patients atteints de FOP et de sujets sains.

Les résultats ont démontré que l'activité des gènes cibles situés en aval dans la voie de signalisation des BMPs est plus élevée dans les cellules lésionnelles que dans les cellules saines, et suggèrent que les cellules lésionnelles sont plus sensibles à la signalisation des BMPs que les cellules saines.

Il apparaît par ailleurs que les cellules lésionnelles se différencient plus rapidement en cellules osseuses que les cellules saines.

Ces données sont essentielles au développement thérapeutique.

5. Mutation de l'ACVR1 & Ossification

L'ossification hétérotopique observée chez les patients atteints de FOP résulte de la formation du cartilage.

Les études récemment effectuées sur les cellules souches matures démontrent que la mutation génétique impliquée dans la FOP favorise autant la formation de cartilage que l'ossification.

Ces données nous permettront de tester les thérapies visant à stopper la formation osseuse dans son intégralité, donc d'inhiber l'ossification hétérotopique le plus tôt possible.

Les résultats détaillés de ces études seront bientôt publiées.

6. Le poisson-zèbre : Un modèle animal fiable

Les travaux réalisés sur les cultures cellulaires sont insuffisantes pour établir le rôle exact de l'ACVR1 dans la FOP. De fait, les modèles animaux reproduisant la forme humaine de la maladie nous permettront de déterminer les mécanismes à l'œuvre dans la maladie mais également de tester les futurs traitements. Le poisson-zèbre est un ovipare qui se reproduit rapidement et dont le corps transparent facilite l'étude des différents événements développementaux. Ajoutés au fait que le gène ACVR1 est commun à tout le règne animal depuis des millénaires, ces qualités en font un excellent modèle.

Les travaux réalisés par le Pr. Mary Mullins (Université de Pennsylvanie, Etats-Unis) ont démontré que la nageoire dorsale des poissons-zèbres chez qui les deux copies du gène ACVR1 avaient été inactivées ne se développait pas normalement.

Les études menées en collaboration avec le Laboratoire Mullins ont par ailleurs établi que la mutation de l'ACVR1 freine partiellement la malformation de la nageoire inhérente à l'inactivation du gène muté du poisson.

Outre confirmer notre hypothèse sur le rôle de et la fonction de l'ACVR1 dans le développement embryonnaire et osseux, ces résultats nous guideront dans l'élaboration d'un traitement visant à

neutraliser la voie de signalisation des BMPs.

7. Les mécanismes moléculaires de l'ACVR1

Outre la substitution de nucléotides repérée sur l'ACVR1, le facteur F -ou plutôt son absence- joue également un rôle prépondérant dans le déclenchement de la FOP.

Nous savons que l'ACVR1 est un interrupteur moléculaire, soit un récepteur de BMPs impliqué dans la formation osseuse. En tant que tel, il transmet les messages de BMPs de l'extérieur vers l'intérieur d'une cellule et détermine ainsi la transformation des cellules de cartilage en cellules osseuses.

Soit le facteur F, une protéine intimement liée à l'ACVR1 qui le protège de toute activation en l'absence de BMPs.

Tandis que l'activité normale de l'ACVR1 cesse en l'absence de BMPs, il apparaît que la mutation repérée sur ce récepteur altère son fonctionnement.

Comme l'affirment les rédacteurs de la revue scientifique *Cell* : "L'élucidation des mécanismes moléculaires soulève autant de nouvelles questions que de perspectives dans le domaine de la biologie et est une condition préalable à la recherche appliquée, comme la découverte de médicaments basés sur le mécanisme."

8. Modélisation de l'ACVR1

Une étude d'homologie réalisée par le Dr. Jay Groppe (Université Baylor, Etats-Unis) a permis de tracer la structure atomique du récepteur ACVR1. En analysant la structure de la protéine ACVR1 endommagée, le Dr. Groppe a identifié un caractère que nos travaux n'avaient pas permis de déceler. Cette découverte suggère que la mutation responsable de la FOP altère l'activité du récepteur ACVR1, le rendant sensible à son environnement local.

Des études complémentaires ont par ailleurs montré qu'en milieu acide, le facteur F ne peut se lier correctement à l'ACVR1.

Ces résultats ont d'importantes implications thérapeutiques.

Cette modélisation a été documentée dans l'article "*Functional Modeling of the ACVR1 (R206H) Mutation in FOP*" publiée en 2007 dans la revue *Clinical Orthopaedics et Related Research*.

9. FOP & Malformation des gros orteils

S'il est désormais établi que les BMPs sont impliquées dans la formation osseuse, nous ignorons encore en quoi la mutation de l'ACVR1 favorise la malformation des gros orteils chez l'embryon.

Lors d'une analyse menée chez des poussins, les Drs. Petra Seemann et Stefan Mundlos (Max Planck Institute of Molecular Biology de Berlin, Allemagne) ont démontré que les animaux ayant reçu une forme active du gène ACVR1 présentaient une malformation des doigts.

Tandis que nous poursuivons nos travaux afin de déterminer le rôle exact de l'ACVR1, ces résultats nous permettent de mieux cerner le rôle de la mutation repérée sur l'ACVR1 au cours de l'embryogenèse.

10. La contribution des cellules souches

Tandis qu'un modèle animal reproduisant la forme humaine de la FOP est en cours d'élaboration, nous continuons d'étudier les mécanismes de l'ossification hétérotopique chez FOPPY.

Les études menées en collaboration avec le Dr. Lixin Kan et ses collaborateurs (Université Northwestern de Chicago, Etats-Unis) révèlent qu'une population de cellules souches issue des cellules de tissu conjonctif sont impliquées dans la formation osseuse hétérotopique.

Les travaux en cours visent à identifier l'origine exacte de ces cellules et leurs interactions moléculaires afin de déterminer les processus à l'oeuvre dans l'ossification hétérotopique caractéristique de la FOP.

11. Des mouches au service de l'homme

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

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

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

Il est intéressant de noter que ces gènes n'ont subi aucune variation depuis près de 500 millions d'années. En étudiant les anomalies génétiques du saxophone chez la drosophile, nous espérons pouvoir mettre au jour la fonction de l'ACVR1 chez l'homme et déchiffrer ainsi la physiologie moléculaire de la FOP.

12. Des co-récepteurs altèrent la signalisation des BMPs

Dans l'article "*HSPG Modulation of BMP Signaling in FOP Cells*" publié en 2007 dans la revue spécialisée *The Journal of Cellular Biochemistry*, nous apprenons que les cellules lésionnelles s'associent aux protéoglycans (glycoprotéines acides comptant parmi les principaux constituants de la substance fondamentale du tissu conjonctif) pour lutter contre la surexpression de BMPs observée en période de poussées.

En démontrant que le corps met en place une stratégie de défense contre les effets d'une mutation génétique impliquée dans les voies de signalisation, ces données ouvrent la voie d'une thérapie préventive et/ou curative pour la FOP.

Rappelons que l'ACVR1 et les voies de signalisation de BMPs sont inscrits dans le génome depuis plus de 500 millions d'années; les cellules ont donc eu tout le temps nécessaire pour évoluer et apprendre comment inhiber leurs activités respectives.

Forts de cette constatation, nos travaux consistent maintenant à contourner les obstacles cellulaires.

13. Des patients venus d'Asie

Une étude récente menée en Asie démontre que la mutation repérée sur l'ACVR1 est strictement identique chez tous les patients atteints de FOP, quelque soit leur origine ethnique et/ou géographique. Ces données ont des implications thérapeutiques importantes.

14. Diagnostic & Dépistage de la FOP

Les tests de dépistage génétique pratiqués l'an dernier ont permis d'établir un diagnostic précoce de FOP chez 7 enfants présentant une malformation des gros orteil -signe clinique avéré de FOP classique. En attendant qu'un traitement efficace soit disponible, la prise en compte des signes cliniques et moléculaires de la FOP avant qu'elle ne se déclenche reste pour l'heure la meilleure façon de la prévenir.

15. Mutations de l'ACVR1 & Variantes de la FOP

Après avoir analysé le gène ACVR1 chez des patients atteints de FOP classique (malformations caractéristique des gros orteils et ossification hétérotopique progressive), nous avons étendu nos investigations aux patients présentant une forme de FOP atypique (signes cliniques de FOP classique associés à des caractéristiques ne faisant pas partie des symptômes habituels), et à ceux atteints d'une variante de la maladie (variations des signes cliniques de la FOP classique). Alors que tous les patients atteints de FOP classique et atypique présentent la même mutation, les résultats de cette étude ont permis de mettre au jour de nouvelles mutations dans le gène ACVR1 de 12 patients atteints d'une variante de la maladie et d'établir une corrélation entre ces anomalies et les nombreux signes cliniques de la FOP.

L'identification de ces nouvelles mutations est importante pour la recherche sur la FOP. En poursuivant nos travaux, nous espérons déterminer la fonction de l'ACVR1 dans le développement embryonnaire et post-natal afin de concevoir des traitements adaptés à chaque forme de FOP.

16. Un nouveau signe clinique précurseur de FOP

Nous savons tous que nous cherchons souvent bien longtemps ce que nous avons à portée de mains. Lors de nos consultations, nous avons ainsi remarqué que 90% des patients atteints de FOP présentaient des exostoses à l'arrière des genoux et sur nombre d'os du squelette. Facilement identifiables à l'examen clinique, ces excroissances osseuses peuvent être considérées -après la malformation des gros orteils- comme un des signes cliniques précurseurs de la FOP.

Une étude dont les résultats seront prochainement publiés dans la revue **The Journal of Bone and Joint Surgery** révèle qu'une grande majorité des patients atteints de FOP présentent des exostoses tibiales proximales.

Cette observation a d'importantes implications dans les domaines de la médecine clinique, pathologique, et fondamentale.

En raison de la rareté des cas, les médecins n'associent pas toujours la malformation congénitale des gros orteils ou les ossifications des tissus périarticulaires à la FOP. La prise en compte de ces indices cliniques supplémentaires devrait donc les aider à poser leur diagnostic sans procéder à des méthodes d'investigation invasives et souvent à l'origine de poussées.

L'identification d'exostoses chez les patients atteints de FOP a également permis de déterminer le rôle de l'ACVR1 dans l'ossification hétérotopique, et d'allonger ainsi la liste des maladies osseuses bénignes induites par une mutation de ce gène.

Nous savons que les mécanismes moléculaires à l'origine d'ostéochondrose (maladie héréditaire qui se

caractérise par l'apparition de tumeurs bénignes localisées au niveau des métaphyses des os longs) impliquent de très vieilles voies de signalisation cellulaires. En regard des similitudes entre FOP et ostéochondrose, il devient donc évident que la voie de signalisation des BMPs joue un rôle important dans la formation osseuse.

Toutes ces données illustrent une fois de plus combien les avancées médicales sont liées les unes aux autres.

Comme l'ont dit les rédacteurs en chef de la revue *The Journal of Bone and Joint Surgery* : "Nous avons le plaisir de vous informer que nous publierons prochainement votre article sur les exostoses tibiales proximales chez les patients atteints de FOP.

Les conclusions d'une étude réalisée sur un aussi petit groupe de patients sont d'une extrême importance pour la compréhension des mécanismes de la formation osseuse, et ne manqueront pas d'intéresser nos lecteurs.

L'analyse des facteurs génétiques et de leur rôle dans la formation osseuse est pertinente et remarquablement bien documentée.

Suite à l'identification de la mutation génétique responsable de la FOP, il était en effet logique de penser que la même mutation était impliquée dans l'ostéochondrose.

Malgré la rareté des cas de FOP, ces informations ouvrent une nouvelle porte : la perspective de comprendre la pathophysiologie des maladies osseuses."

17. Greffe de moelle osseuse & FOP

Le rapport intitulé "*Hematopoietic Stem-Cell Contribution to Ectopic Skeletogenesis*" publié en 2007 par la revue *The Journal of Bone and Joint Surgery* révèle que la transplantation de moelle osseuse réalisée chez un patient atteint de FOP et un modèle animal (FOPPY) a permis de démontrer qu'au moins deux populations de cellules souches (l'une issue de cellules souches sanguines et l'autre issue des cellules de tissu conjonctif) étaient impliquées dans la formation osseuse ectopique.

Il apparaît par ailleurs que les cellules de moelle osseuse saines participent au déclenchement de poussées de FOP chez un sujet prédisposé.

Les résultats de cette étude suggèrent fortement que la régulation du système immunitaire et l'utilisation d'anti-inflammatoires ou d'inhibiteurs de transduction sont une piste thérapeutique envisageable pour inhiber l'ossification hétérotopique caractéristique de la FOP.

18. Une nouvelle génération de souris

L'élaboration d'une souris reproduisant la forme humaine de la FOP est indispensable à la bonne poursuite de nos travaux.

En 2007, le prix Nobel de Médecine a été attribué à Martin Evans, Oliver Smithies, et Mario Capecchi pour leurs travaux sur la modification génétique de gènes cibles chez la souris. Menés sur des cellules souches embryonnaires de souris isolées et mises en culture, ces travaux ont permis de mettre au point la technique du ciblage de gène souvent appelée "knock-out" de gène, c'est-à-dire sa neutralisation, ce qui peut permettre de réparer génétiquement des cellules malades.

Cette technologie est à présent appliquée dans tous les domaines de la biomédecine -de la recherche fondamentale au développement de nouvelles thérapies.

Même s'il reste beaucoup d'obstacles à surmonter, nous sommes heureux et fiers de vous annoncer que notre première souris "pré-FOP" est née en janvier 2008.

19. Des cultures de cartilage pour traiter la FOP

Une étude menée par le Dr. Robert Mauck et ses collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis) a permis d'établir le mécanisme moléculaire à l'oeuvre dans l'ossification hétérotopique - de la prolifération des cellules indifférenciées jusqu'à leur transformation en cellules osseuses. La seconde phase de cette étude consiste maintenant à tester l'action des quelques 100 000 composés chimiques répertoriés par les National Institutes of Health afin d'identifier la molécule la plus apte au traitement de la FOP.

20. Les inhibiteurs du signal de transduction des BMPs

En visite dans notre Laboratoire FOP à l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis), le Dr. Charles Hong (Université Vanderbilt, Etats-Unis) nous a présenté en avant-première la dorsomorphine. Les travaux réalisés sur le poisson-zèbre ont démontré que cette molécule inhibait la signalisation des BMPs, agissant de fait sur le développement osseux du poisson.

Des études préliminaires sont actuellement conduites en collaboration avec le Dr. Take Katagiri et ses collaborateurs de l'Université de Saitama (Japon) afin de déterminer l'action de la dorsomorphine sur les cellules souches musculaires de souris exprimant le gène ACVR1 artificiel. Si les résultats de cette analyse sont satisfaisants, nous étudierons les effets de cette molécule et de ses dérivés chez FOPPY.

Un article relatant l'identification de la dorsomorphine a été publié dans la revue **Nature Chemical Biology** en janvier 2008.

21. L'ACVR1 : Une aubaine pour les généticiens

Le Dr Jason Burdick et ses collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis) tentent actuellement de créer de nouveaux éléments squelettiques en livrant des copies du gène ACVR1 muté aux cellules souches des interfaces osseuses via une superposition de polymères. Si elle tient ses promesses, cette technologie innovante aura d'importantes implications dans le traitement des maladies de l'ossification.

22. FOP & Ossification hétérotopique

Des milliers de personnes dans le monde entier souffrent d'ossification hétérotopique souvent post-traumatique et non héréditaire.

Dans une étude réalisée sur des patients présentant des ossifications hétérotopiques non héréditaires, les Drs. Robert Pignolo, Mary Ann Keenan, et leurs collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis) ont démontré le rôle prépondérant de l'ACVR1 et de la voie de signalisation des BMPs dans la formation osseuse ectopique.

Le mécanisme moléculaire de l'ossification ainsi établi, la voie de signalisation des BMPs devient une cible intéressante pour développer des agents thérapeutiques pour l'ossification hétérotopique.

23. La clé de la métamorphose du squelette

Employé par les Drs. Kaplan, Groppe, Pignolo et Shore dans leur article "*Morphogen Receptor Genes and Metamorphogenes : Skeleton Keys to the Metamorphosis*" paru dans *The Annals of the New York Academy of Sciences*, le terme "métamorphogène" est entré dans le dictionnaire médical en 2007 lors d'une conférence scientifique à New York (Etats-Unis).

Par définition, la métamorphose est le changement ou la transformation des structures d'un animal. Alors que les seuls exemples biologiques définis de métamorphose sont ceux des insectes et des amphibiens, le concept médical de la métamorphose implique un processus pathologique qui transforme un système de tissus ou d'organes sain en un autre, comme dans le cas de la FOP.

De même que les oncogènes codent pour des protéines stimulant à l'excès la division cellulaire, produisant ainsi une prolifération anarchique des cellules à l'origine du processus de cancérisation, les métamorphogènes modifient le répertoire de différenciation des cellules souches de tissus conjonctifs et/ou progéniteurs, conduisant à la transformation d'un tissu sain en un autre tissu par un processus pathologique de métamorphose.

Nos travaux à venir ont donc pour objectif de déterminer le processus moléculaire à l'oeuvre dans la différenciation cellulaire.

Comme l'a écrit Thomas Maeder dans un article publié en février 1998 dans le journal *Atlantic Monthly*.
"La recherche sur la FOP est pluridisciplinaire. Lorsque nous aurons déterminé les processus impliqués dans la maladie, nous comprendrons pourquoi le corps est ce qu'il est et pas autrement."

24. Nouvelles avancées

Exposé depuis 1972 au Mutter Museum de l'Ordre des médecins de Philadelphie (Etats-Unis), le squelette de Harry R. Eastlack est un véritable oracle pour nous.

Pour ceux qui l'ignore encore, Harry était atteint de FOP; il avait fait don de son corps à la médecine afin que médecins et scientifiques puissent étudier la maladie et aider les générations futures.

Lors d'une de nos visites, donc, nous nous sommes aperçus que Harry était certes atteint de FOP mais souffrait également d'arthrose localisée aux articulations majeures.

Importante pour la poursuite de nos travaux, cette révélation nous permettra d'élucider le rôle de l'ACVR1 dans l'ossification hétérotopique et le remodelage du squelette.

Merci Harry de contribuer à l'avancée de notre recherche !

25. Un prix pour le Dr. Qi Shen

En septembre 2007, la prestigieuse American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) a décerné le prix de Meilleur Jeune Chercheur au Dr. Qi Shen pour ses travaux sur la relation entre l'ACVR1 et l'activité de la voie de signalisation des BMPs.

Emue de cette récompense, le Dr. Shen a remercié les Drs. Kaplan et Shore ainsi que toute l'équipe de recherche du Laboratoire FOP pour leur soutien et leur confiance.

26. Deux journalistes à l'honneur

Parmi les 13 journalistes récompensés en mai dernier par l'American Academy of Orthopaedic Surgeons pour leur effort de sensibilisation du public aux troubles musculo-squelettiques, félicitons Claudia Kalb (Newsweek Magazine) et JuJu Chang (ABC News) pour leurs reportages sur la FOP.

Un Award d'honneur a également été attribué au Pr. Kaplan pour "sa contribution au journalisme médical."

27. La FOP à l'école

De nombreux élèves et étudiants consacrent leurs travaux dirigés et/ou exposés à la FOP.

C'est avec beaucoup de plaisir que nous répondons à toutes leurs questions et leur transmettons les documents nécessaires à leurs travaux. Et nous sommes heureux quand l'un d'eux nous envoie un petit mot pour nous dire qu'il/elle a obtenu la meilleure note de sa classe; comme cet élève de primaire à qui l'institutrice avait demandé d'expliquer ce qu'était un héros et qui, quelques semaines après avoir rendu son devoir, nous a envoyé un courrier nous annonçant très officiellement que nous avions été promus au rang de "Héros" et qu'il avait obtenu un "A" !

28. Conférences & Meetings

En 2007, nous avons donné des conférences sur la FOP à :

- Annual Meeting of Advances in Mineral Metabolism; Snowmass (Colorado, Etats-Unis)
- Annual Meeting of the American Society for Bone & Mineral Research; Honolulu (Hawaii, Etats-Unis)
- Hôpital pour Enfants de Boston (Massachusetts, Etats-Unis)
- Eastern Orthopaedic Association (Victoria, Canada)
- 4ème Symposium International sur la FOP; Orlando (Floride, Etats-Unis)
- Glaxo-Smith-Kline Pharmaceuticals; King of Prussia (Pennsylvanie, Etats-Unis)
- Hôpital pour Enfants Gaslini; Gênes (Italie)
- Université Harvard; Cambridge (Massachusetts, Etats-Unis)
- Conférence Internationale sur les Maladies Osseuses chez l'enfant; Montréal (Canada)
- Faculté de Médecine - Johns Hopkins; Baltimore (Maryland, Etats-Unis)
- Hôpital Général du Massachusetts ; Boston (Massachusetts, Etats-Unis)
- Max Planck Institute for Molecular Genetics; Berlin (Allemagne)
- Morphotek Pharmaceuticals; Exton (Pennsylvanie, Etats-Unis)
- Faculté de Médecine - Mount Sinai; New York (New York, Etats-Unis)
- Académie des Sciences de New York; New York (New York, Etats-Unis)
- Faculté de Médecine d'Osaka (Japon)

- Université de Saitama (Japon)
- Taijen Pharmaceuticals; Osaka (Japon)
- Université d'Aberdeen (Royaume-Uni)
- Faculté de Médecine de Californie; San Francisco (Californie, Etats-Unis)
- Université de Gênes (Italie)
- Centre Médical de l'Université du Texas; San Antonio (Texas, Etats-Unis)
- Wyeth Pharmaceuticals; Collegeville (Pennsylvanie, Etats-Unis)

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

- Aberdeen (Royaume-Uni)
- Bedminster (New Jersey, Etats-Unis)
- Gênes (Italie)
- King of Prussia (Pennsylvanie, Etats-Unis)
- Orlando (Floride, Etats-Unis)
- Osaka (Japon)
- Plainfield (New Jersey, Etats-Unis)
- Santa Maria, (Californie, Etats-Unis)
- Staten Island (New York, Etats-Unis)
- Tokyo (Japon)

Félicitons Jason et Ian Cali pour leurs remarquables interventions au 4ème Symposium International et lors d'une conférence sur la génétique donnée fin août 2007 devant 150 étudiants en 1ère année de médecine à l'Université de Philadelphie (Etats-Unis).

Ian a également encouragé les 500 élèves de son école à participer au cross 5K organisé en faveur de la recherche sur la FOP, mettant l'accent sur l'urgence de développer un traitement contre cette maladie invalidante.

29. Publications

La plupart des 12 articles parus en 2007 dans la presse spécialisée étaient consacrés à la signalisation des BMPs.

Notons par ailleurs que la publication concernant l'identification de l'ACVR1 parue en 2006 dans la revue **Nature Genetics** a été traduite en 27 langues.

30. La FOP à la télévision : Quand la fiction rejoint la réalité

Les séries télévisées sont d'excellents supports d'information. Grâce au personnage de Cathy Rogerson, la série *Grey's Anatomy* a ainsi permis de sensibiliser le public à la cause des 700 patients anonymes dans le monde pour qui la FOP est un combat quotidien.

Suite à la diffusion de cet épisode, les demandes d'informations sur la FOP et les dons en faveur de la recherche ont afflués de toutes parts.

C'est avec beaucoup de plaisir que nous avons aidé les scénaristes et producteurs de la série dans l'écriture de cet épisode "mythique".

31. Remerciements

C'est toujours avec beaucoup d'émotion que nous recevons vos voeux à l'occasion des fêtes de fin d'année. Quelque soit la langue dans laquelle ils sont formulés, ils sont porteurs du même message : l'espoir d'un traitement pour la FOP. Ce souhait est également le nôtre.

Les travaux récents effectués sur l'ACVR1 ont permis de mettre au jour les mécanismes à l'oeuvre dans l'ossification et la formation du squelette, ouvrant ainsi de nouvelles voies thérapeutiques pour de nombreuses maladies osseuses. Cette avancée ouvre également des perspectives pour la FOP.

Identifier la cause génétique et moléculaire exacte de la FOP, et élaborer des traitements efficaces contre cette terrible maladie sont et seront toujours nos principales motivations.

Si nous avons atteint le sommet du Mont FOP en identifiant le gène responsable de la maladie, un nouveau défi nous attend maintenant : poursuivre notre ascension vers le Mont Traitement.

Nous savons tous que traiter une maladie génétique n'est pas une tâche aisée. Toutefois, les indices recueillis ces deux dernières années sont autant d'outils précieux qui nous permettront, à terme, de résoudre ce puzzle qu'est la FOP.

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

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

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

- L'International FOP Association (IFOPA)
- Les National Institutes of Health (Etats-Unis)
- L'Université de Pennsylvanie (Etats-Unis)
- Le Center for Research in FOP & Related Disorders (Etats-Unis)
- Le Cali Family Endowment for FOP Research (Etats-Unis)
- Le Weldon Family Endowment for FOP Research (Etats-Unis)
- L'Isaac and Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine (Etats-Unis)
- L'Allison Weiss Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine (Etats-Unis)
- La Born-Lotke-Zasloff Fellowship in Orthopaedic Molecular Medicine (Etats-Unis)
- La Whitney Weldon - Stephen Roach Fellowships in FOP Molecular Genetics (Etats-Unis)
- La Roemex Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology (Etats-Unis)
- La Grampian Fellowship in FOP Molecular Pathophysiology (Etats-Unis)
- Le Medical Research Council et l'Université d'Oxford (Royaume-Uni)
- L'Association Pierre-Yves (France)
- La FOPeV (Allemagne)
- La FOP Italia (Italie)
- La Brazilian FOP Association (Brésil)
- La Canadian FOP Families & Friends Network (Canada)
- La Pittsburgh Foundation (Etats-Unis)
- Le Max Planck Institute for Molecular Biology (Allemagne)
- La Saitama Medical University (Japon)
- La Sarah Cameron Fund (Royaume-Uni)
- La Scandinavian FOP Association (Suède)

- Les Membres du Consortium International de Recherche sur la FOP
- Les habitants de Santa Maria (15 ans de générosité)
- Les bénévoles, familles et amis disséminés dans le monde entier

A tous, un grand Merci! pour votre soutien.