THE CENTER FOR RESEARCH IN FOP & RELATED DISORDERS

27e Rapport annuel du Projet de recherche collaborative sur la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP)

2018-2019

Penn Medicine

Frederick S. Kaplan, M.D.
Mona M. Al Mukaddam, M.D.
Eileen M. Shore, Ph.D.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE 1: INTRODUCTION
- La zone d'ombre

PARTIE 2: LE CENTRE
- Notre impact
- Principaux domaines de recherche
- Nous, l'équipe

PARTIE 3: SOMMES-NOUS PRÊTS ?

PARTIE 4: LES MÉDICAMENTS NOVATEURS POUR LA FOP QUI ONT FAIT LA UNE EN 2017
- Palovarotène
- Anticorps Activine A
- Rapamycine
- Imatinib
- A l'horizon

PARTIE 5: LES AVANCÉES NOTABLES DANS LA RECHERCHE SUR LA FOP EN 2017 – L'INTERRUPTEUR D'ALLUMAGE
- Mastocytes & Macrophages
- La FOP a son propre transducteur

PART 6: DEVELOPPEMENT DE PROJETS CADRES
- Risque de dysfonctionnement spécifique par articulation lié à la FOP
- Une échelle analogique cumulative d'implication des articulations (CAJIS) pour la FOP
- Etude longitudinale d'auto-évaluation de mobilité des patients atteints de la FOP
- Protéine sensible à l'acide rétinoïque dérivée du cartilage (CD-RAP) : un bio-marqueur des étapes de l'ossification endochondrale hétérotopique (OEH) pour la FOP
- Méthode analogique pour l'évaluation radiographique de l'ossification hétérotopique pour la FOP
- L'évaluation d'imagerie pour la FOP : qualitative, quantitative et questions
- Etapes cliniques de la FOP

PARTIE 7: CHOIX DU REDACTEUR – 10 ARTICLES MARQUANTS
- Emplacement, Emplacement, Emplacement
- Un modèle poisson zèbre pour la FOP classique
- Des modèles drosophiles fournissent un aperçu des mécanismes de la FOP
- Une étude sur les drosophiles révèle les composantes de la voie de douleur chronique avec des implications importantes pour la FOP
- La taille ne suffit pas pour tout le monde dans l'ossification hétérotopique
- Les calculs rénaux sont trois fois plus fréquents pour les patients atteints de la FOP que le reste de la population
- Douleur aigue unilatérale de la hanche dans la FOP
- Corrélation entre trois patients sur le plan clinico-pathologique
- Indices de la salive pour la FOP

PARTIE 8: LES PROGRAMMES DU CENTRE
- Une nouvelle souris FOP
- Le programme "Tooth ferry" au laboratoire de la FOP: éclairage sur la FOP
- Le programme Cali de subventions et de développement
- Le fond Ashley Martucci pour la recherche
- FOP : Conférences 2017
- FOP : Publications 2017

PARTIE 9: LE CONSEIL CLINIQUE INTERNATIONAL SUR LA FOP

PARTIE 10: PRIX ET HOMMAGES

PARTIE 11: FOP: "QUE POUVONS-NOUS FAIRE POUR AIDER?"

PARTIE 12: UN GRAND MERCI A VOUS

PARTIE 13: UN DERNIER MOT – UN HOMMAGE

RASSEMBLEMENT DES FAMILLES DE L'IFOPA (SAN FRANCISCO, CALIF., USA)

__1__ Emma Albee (Seal Cove, Maine) & Dr. Kaplan; __2 Les__ Dr Kaplan & Grunwald avec Claudia Cabrera (Everett, Mass.) et sa mère Maria Fuentes; __3__ Le D. Jeffrey Tabas (UCSF School of Medicine), premier chercheur associé au laboratoire FOP de l'Université de Pennsylvanie (1989-1991), et son épouse, le Dr Michiko Shibata avec le Dr Kaplan; __4__ Cassie Eckart (Lompoc, Calif.) et ses parents Karen et Glenn Eckart avec les Dr Grunwald, Kaplan, Hsiao et Pignolo; __5__ Miriam Rocke (Davis, Calif.) et son père, le Pr David Rocke (Membre du Bureau de l'IFOPA, à droite) avec les Dr Donna Grogan (Clementia Pharmaceuticals), Bob Pignolo (Mayo Clinic), Fred Kaplan (University of Pennsylvania), Zvi Grunwald (Thomas Jefferson University), Ed Hsiao (University of California, San Francisco) et Eileen Shore (University of Pennsylvania); __6__ Kim Shields (Jonesborough, Tenn.) avec Anitha Devadason (Directeur de programme 2017 de l' IFOPA) et les Dr Kaplan, Pignolo, Grunwald et Hsiao; __7__ Adrienne & Larry Bailin (Sarasota, Fla.) avec les Dr Kaplan, Grunwald, Pignolo, Shore Hsiao; __8__ Karina Chaikhoutdinov (Brooklyn, N.Y.) et sa sœur, le Dr Irina Chaikov, son père, le Dr Marat Chaikhoutdinov, et son beau-frère, le Dr Sohrab Sohrabi

RASSEMBLEMENT DES FAMILLE DE L'IFOPA (SAN FRANCISCO, CALIF., USA)

9 Le Dr Vincent Whelan (Fresno, Calif.) et le Dr Fred Kaplan; 10 Liam Rump (Littleton, Colo.) et le Dr Kaplan échangent leur cravates. 11 Le supporter du Philadelphia Eagle Adrian Bailon (El Paso, Texas) et son père Gerardo rencontrent les Dr Sheila Adami (Stanford), Bob Pignolo (Mayo Clinic), Zvi Grunwald (Thomas Jefferson University), Ed Hsiao (University of California, San Francisco), Eileen Shore et Fred Kaplan (University of Pennsylvania); 12 Hayden Pheif (Mill Valley, Calif.) et ses parents Megan Olsen (IFOPA Board Member) et John Pheif rencontrent les Dr Joyce Tang (Stanford), Eileen Shore (University of Pennsylvania), Ed Hsiao (University of California, San Francisco), Fred Kaplan (University of Pennsylvania) et Bob Pignolo (Mayo Clinic); 13 La famille Williams (Houston, Texas; de gauche à droite: Evan, Daniel, Jeff & Tiffanie) rencontrent Amy Ton (UCSF Medical Student) et les Dr Shore, Kitterman, Grunwald, Pignolo, Kaplan and Hsiao; 14 Dilyn Martin (Kotzebue, Alaska), les soeurs Ana & Alex et leur mère Jade Hill rencontrent les Dr Pignolo, Kitterman, Grunwald, Kaplan, Hsiao et Shore; 15 L'équiple de la clinique FOP(de gauche à droite): Dr Eileen Shore (University of Pennsylvania), Mme Amanda Cali, Mme Julie Schmidt, et les Dr Ed Hsiao (University of California, San Francisco), Fred Kaplan (University of Pennsylania), Zvi Grunwald (Thomas Jefferson University) et Bob Pignolo (Mayo Clinic)

RENCONTRE ANNUELLE DE FOP ALLEMAGNE (VALBERT, ALLEMAGNE)

1 Vanya & Dulce Alfonso (Angola) rencontrent l'équipe de la clinique FOP;
2 Tuana Celik (Schifferstadt, Allemagne) et sa famille rencontrent les médecins de la clinique FOP ;
3 Tim et Virginia Wagner (Muhltal, Allemagne) rencontrent les Dr Morhart et Kaplan;
4 Le Dr. Kaplan rencontre Saskia Muehlhoff et sa sœur Franziska Muehlhoff (Plettenberg, Allemagne)

RENCONTRE DES FAMILLES FOP CANADA (LONDON, ONTARIO)

1 *Jaxon Hamilton (Ottawa, Canada) rencontre les Dr Kaplan & Pignolo et l'étudiant en médecine Adam Jacob;* ***2*** *Kathleen & Karen Degenhardt (Goodsoil, Saskatchewan) avec les Dr Pignolo & Kaplan;* ***3*** *James Dizon (Richmond Hill, Ontario) avec ses parents Joe & Debbie Dizon et les Dr Drs. Kaplan & Pignolo ;* ***4*** *Nancy Sando, membre fondadeur et membre de la Direction de l'IFOPA (Petoskey, MI, USA) & Dr. Kaplan;* ***5*** *Ian Brodie (Sault Ste. Marie, Ontario) avec les Dr Pignolo & Kaplan;* ***6*** *Clara Bouchard (Montréal, Québec) & Dr. Kaplan*

TROISIÈME RENCONTRE INTERNATIONALE DES FAMILLES FOP DE RUSSIE (MOSCOU, RUSSIE)

1 Irina Verugina (Almaty, Kazakhstan) et sa mère Eugenia rencontrent les Dr Rolf Morhart et Fred Kaplan; 2 Alexy Lensky (St. Pétersbourg, Russie) et sa mère Olga rencontrent les Dr Margarita Dubko (St. Pétersbourg, Russie), Rolf Morhart (Garmisch-Partenkirchen, Allemagne), Fred Kaplan (Philadelphia, Pa., USA) et Eileen Shore (Philadelphia, Pa.,USA); 3 Dimitri Baranov et ses parents (Moscou, Russie) rencontrent les Dr Shore, Morhart, Nikishina et Kaplan; 4 Olesya Radushko (Kemerovo, Sibérie, Russie)et le Dr Kaplan;
5 Igor Zahvatov (Rakvere, Estonie) et sa mère Nadezhda rencontrent les Dr Kaplan & Morhart;
6 Zharylgap Sultangazi (Kostanay, Kazakhstan) et ses parents rencontrent les Dr Shore, Morhart & Kaplan;
7 Daniel Eremin (Moscou, Russie) et le Dr Kaplan;
8 Alexy Onishchenko (Moscou, Russie) et ses parents Vladislav Grachev & Svetlana Onishchenko rencontrent les Dr Kaplan,Shore & Morhart;
9 La lycéenne Lili Voloncs-Mindszenthy (Budapest, Hongrie) rencontre le Dr Eileen Shore pour parler de la recherche sur la FOP;
10 L'équipe médicale, administrative et d'interprétation de la clinique FOP

FORUM DE FOP ITALIA ET DE L'IFOPA SUR LE DÉVELOPPEMENT DE MÉDICAMENTS (SARDAIGNE, ITALIE)

1 Federica Moresco et son père Luca rencontrent le Dr Kaplan; 2 Hugo Fahlberg (Eskilstuna, Suède) et ses parents Marie et Per rencontrent les Dr Ed Hsiao, Bob Pignolo, Zvi Grunwald et Fred Kaplan; 3 Elisa Cristoforetti (Trente, Italie) et le Dr Kaplan; 4 Isabelle Alfieri (Parme, Italie) et ses parents Eleonora et Massimo Alfieri (Massimo est le Co-président de FOP Italia) avec les Dr Kaplan et Pignolo

TROISIÈME RENCONTRE FOP AMERIQUE LATINE (BUENOS AIRES, ARGENTINE)

1

2

3

4

5

6

7

1 *Jasmin Strack (Santa Cruz, Bolivie) et ses parents rencontrent l'équipe Clinique;*
2 *Manuel Robert rencontre les Dr Clive Friedman, Fred Kaplan et Bob Pignolo;*
3 *Manuel Robert et ses parents Moira Liljesthröm et Fredy Robert (organisateurs de la Troisième Rencontre FOP d'Amérique latine) se rassemblent avec les médecins et l'équipe pour une photo au terme de la Clinique FOP à Buenos Aires, Argentine;*
4 *Mariana Gomes Santos (Praia Grande, Brésil) rencontre les Dr Yu, Kaplan, Delai, Shore et DeCunto ;*
5 *Gisela Romano (Castelar, Argentine) salue la joyeuse équipe clinique;*
6 *Anastasia Moroz (Tel Aviv, Israël) et son père rencontrent les Dr Kaplan, Delai et Shore;*
7 *Le Dr Kaplan profite d'un moment spécial avec Cecelia Musso Weber (Rosario, Argentine), Valentino Fabrizio Fello (Tarpoto, Pérou), Juan Pablo Musso Weber (Rosario, Argentina) et Julietta Sanchez (Tibasosa, Colombie)*

1 Les coordinateurs des essais cliniques de l'Université de Pennsylvanie et de l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie (CHOP): Rob Burgese, Renee Jurek, Katherine Toder, Jennifer Pizza, Vashisht Arshanapally;
2 The Center for Research in FOP & Related Disorders à l'Université de Pennsylvanie (Assis): Amber Hamilton, Robyn Allen, Dr Eileen Shore, Dr Fred Kaplan, Meiqi Xu, Ruth McCarrick-Walmsley. (Debout): Bob Caron, Dr Salin Chakkalakal, Dr Deyu Zhang, Katherine Toder, Dr Sun Peck, Kamlesh (Kay) Rai, Alexandra Stanley, Will Towler, Niambi Brewer, Dr. Vitali Lounev, Renee Jurek, Patsy Hooker

PARTIE 1 Introduction — La zone d'ombre

« Plus vous saurez regarder loin dans le passé, plus vous verrez loin dans le futur »

— Winston Churchill

Dr. Fred Kaplan et son père Harold Kaplan (à gauche) en compagnie de Neil Amstrong à New York en Mai 1988. Neil Armstrong a été le chef de l'équipage Appolo 11, premier vaisseau avoir atterri sur la Lune et le premier homme à y avoir posé le pied.

Le mercredi 16 juillet 1969 au matin, les astronautes d'Apollo 11 Neil Armstrong, Buzz Aldrin et Michael Collins ont décollé à bord d'une énorme fusée Saturne V du site de lancement de Cape Canaveral au Kennedy Space Center, Florida, pour entreprendre leur voyage de quatre jours vers la Lune.

Deux jours plus tard, le vendredi 18 juillet 1969, aux nouvelles du matin un journaliste a annoncé calmement que les astronautes d'Apollo 11 étaient entrés dans la zone d'ombre de leur voyage vers la Lune.

it-déjeuner et les tasses de café sont tombées par terre. Un désastre était sûrement arrivé !

Les séries TV populaires de science-fiction sont tout de suite venues à l'esprit. « C'est une dimension aussi vaste et intemporelle que l'infini. C'est l'espace intermédiaire entre la lumière et l'obscurité, entre la science et la superstition, et il se trouve entre le trou des craintes de l'homme et le sommet de ses connaissances. C'est la dimension de l'imagination. C'est une zone que nous appelons la « zone d'ombre ».

Le journaliste expliqua rapidement et calmement que tout allait bien pour les astronautes. La « zone d'ombre » dont il parlait était la zone entre la Terre et la Lune où la force de gravitation des deux corps célestes sur le vaisseau spatial Apollo 11 était égale.

Dans leur route vers la Lune, les astronautes d'Apollo 11 étaient dans une sorte de limbe. Leur vitesse avait été ralentie par la force de gravitation de la Terre, mais n'avait pas encore été accélérée par la force de

gravitation de la lune. Ils avaient atteint le point du voyage où le tiraillement entre la terre et la lune était à égalité.

Alors que leur vaisseau spatial ralentissait encore, la force de gravitation de la lune allait commencer à exercer sa force et à accélérer Apollo 11 vers l'orbite lunaire. Les astronautes allaient vers un rendez-vous historique avec le destin, mais ils n'étaient pas encore arrivés. Ils se trouvaient à mi-chemin au milieu de nulle part. En fait, ils étaient dans la zone d'ombre.

Notre petit vaisseau spatial FOP ressemble sous bien des aspects à Apollo 11 ce vendredi matin, deux jours après son lancement historique, voyageant à travers le cosmos entre la terre et la lune – dans une zone d'ombre au nadir de notre voyage, ni ici ni là, dans un voyage plein d'espoir et de promesses, mais dangereux, vers une nouvelle frontière.

Nous sommes entrés dans la zone d'ombre. Cet endroit dans notre voyage entre deux mondes – le monde de la gestion de la FOP anecdotique et symptomatique d'un côté, et le monde découvert récemment mais pas encore accessible, le monde des traitements de nouvelle génération et des thérapies ciblées pour la FOP de l'autre.

La force de gravitation de ces deux mondes semble égale à ce stade de notre voyage – le monde que nous quittons et le monde vers lequel nous allons.

Les essais cliniques sont notre nouveau monde – la lune et au-delà – et ils commencent à exercer leur force de gravitation sur notre imagination et nos vies. Ils sont réels et bien là, et ils vont continuer à exercer une force de plus en plus grande dans notre vaisseau spatial FOP alors que nous nous dirigeons vers cette nouvelle frontière. Contrairement aux astronautes d'Apollo 11, nous n'allons pas rentrer à la maison quand nous aurons atteint notre nouvelle frontière.

A ce stade de notre voyage, il n'y a plus de retour possible. Nous allons y rester et créer une nouvelle réalité. Certains essais peuvent échouer et d'autres aboutir, et ceux qui aboutiront le feront indubitablement de manières différentes et à des degrés différents.

Nous avons identifié la cause principale de la FOP, à savoir le gène de la FOP. Tous les essais cliniques et toutes les raisons de notre voyage vers une nouvelle frontière sont directement ou indirectement basés sur cette réalité. Mais il n'est pas envisageable d'avoir un seul traitement et une seule cure pour la FOP, car elle est trop compliquée pour cela. Ce qui marche pour une personne peut ne pas marcher ou être toléré par une autre personne. Ce qui marche à un stade de la FOP peut ne pas marcher à un autre.

Comme les astronautes d'Apollo 11 au deuxième jour de leur voyage vers la lune, nous sommes entrés dans la zone d'ombre. Nous sommes présents dans les deux mondes, mais nous nous dirigeons vers un monde meilleur.

PARTIE 2 Le Centre

Depuis sa mise en place en 1989, le Projet de Recherche collaborative sur la FOP s'est donné pour tâche une mission singulière :
– déterminer la cause de la FOP et utiliser ces connaissances pour avancer dans la recherche d'un traitement et d'une cure pour la FOP. Au cours de ces 29 années, nous sommes allés du désert d'une maladie rarissime peu connue à la source des essais cliniques. Nous avons identifié la cause génétique de la FOP et utilisé ces connaissances pour mener des recherches au niveau mondial en vue de développer des thérapies à même de transformer les soins et la vie des personnes atteintes de la FOP.

En partenariat avec nos bienfaiteurs, nous avons élargi les frontières de la découverte et du développement de médicaments pour cette maladie rare et invalidante, démantelé des barrières physiques et conceptuelles qui avaient fait obstacle aux avancées, et inspiré la recherche globale dans le domaine des petites molécules, des anticorps et de la thérapie génétique pour la FOP. Non seulement nous soutenons le rêve de la FOP, mais nous avons contribué à le créer.

Au Center for Research in FOP & Related Disorders, nous réalisons un travail ample et global axé sur sept domaines de l'activité FOP :

- soins cliniques et consultations au niveau mondial ;
- recherches cliniques et développement des infrastructures ;
- recherche fondamentale (identification des cibles thérapeutiques) ;
- recherche translationnelle (tests précliniques de médicaments et découverte de biomarqueurs) ;
- programme Cali de subventions au développement ;
- développement de tests cliniques et investigation de preuve de principe chez les patients ;
- éducation.

Le Center for Research in FOP & Related Disorders est unique en son genre. C'est le premier et le seul programme approfondi dans le domaine de la FOP. Nous avons eu une année bien remplie. Au cours de cette dernière année nous avons franchi des étapes majeures de notre programme FOP.

NOTRE IMPACT:

Soins cliniques et consultations au niveau mondial

- Nous avons guidé les patients, les familles et les médecins dans le monde entier dans leurs batailles quotidiennes contre la FOP.
- Nous avons dirigé le plus grand centre clinique FOP de référence au niveau mondial.
- Nous avons coordonné la prise en charge médicale des patients FOP au niveau mondial.
- Nous avons assuré des consultations pour les patients atteints de la FOP et leurs familles à London, Ontario, Canada; Shippensburg, Pennsylvanie, USA; Valbert, Allemagne; Moscou, Russie; Sioux City, Iowa, USA; Buenos Aires, Argentine; Sardaigne, Italie; et San Francisco, Californie, USA.

__1__ A.J. Gonzales (Bellmawr, N.J.) rend visite au Dr Kaplan à Penn; __2__ Kyle McWilliams (Victor, Iowa) rend visite aux Dr Al Mukkaddam et Kaplan à Penn ; __7__ Cade Russell (Allen Park, Mich.) au bureau du Dr Kaplan; __8__ Amber Hamilton Kennedy à Penn; __9__ Jordyn Bugarin (Baltimore, Md.) rend visite au Dr Kaplan à Penn; __10__ Eli Wallace (Madison, Wis.) préside l'inauguration de la Grande Roue Ferris i

Recherches cliniques et développement des infrastructures

- Nous avons fondé et mis en place le Conseil clinique international sur la FOP.
- Nous avons publié le premier rapport sur l'Étude longitudinale de l'histoire naturelle des patients FOP, simple outil validé utilisé dans le programme et l'évaluation des essais cliniques dans le cadre de la FOP.
- Nous avons développé, validé et publié l'Échelle cumulative analogique de mobilité articulaire pour la FOP (CAJIS) – outil nouveau et accessible universellement qui fournit une évaluation rapide de la FOP. Cet outil peut être utilisé pour développer ou revoir des plans de soins cliniques, pour définir des critères de recherche opérationnels et pour vérifier l'efficacité des interventions. Le CAJIS est actuellement utilisé dans l'évaluation clinique des patients FOP dans le monde entier et il a été incorporé dans quatre études cliniques et essais cliniques en cours sur les six continents.
- Nous avons développé, validé et publié une méthode analogue concernant l'évaluation radiographique de l'ossification hétérotopique (OH) dans la FOP. Cette méthode permet une évaluation pratique et quantitative de l'OH dans les essais cliniques et a été incorporée dans les essais interventionnels en cours et l'étude de l'histoire naturelle.
- Nous avons publié un article sur la valeur des études par imagerie des lésions FOP au stade initial et avancé.
- Nous avons publié une étude commune sur les courbes de survie concernant la plupart des personnes atteintes de FOP connues à ce jour au niveau mondial. Cette étude commune sur les courbes de survie est utilisée pour faciliter les projets d'essais cliniques et pour déterminer si le traitement potentiel peut modifier la trajectoire prévue du dysfonctionnement progressif des articulations et de l'immobilité.
- Nous avons été co-auteurs d'un article collaboratif majeur sur les corrélations clinico-pathologiques chez trois patients atteints de FOP, soulignant l'importance des examens post-mortem et de leur contribution à nos connaissances actuelles concernant la FOP.
- Nous avons publié un article important sur la douleur unilatérale intense au niveau de la hanche dans le cas de la FOP, décrivant une pathologie osseuse et articulaire, susceptible à la fois de nuire et d'aider à l'évaluation de poussées intenses.
- Nous avons publié un article important soulignant la prévalence, les facteurs de risque, la prévention et le traitement de calculs rénaux chez les patients atteints de FOP.
- Nous avons apporté une contribution déterminante dans le développement et la mesure des résultats des fonctions physiques rapportés par les patients pour les enfants et les adultes atteints de FOP.
- Notre contribution à la mise en œuvre de l'étude longitudinale de l'histoire naturelle faite par *Clementia* a été essentielle.
- Nous avons soutenu et négocié un éventuel dépôt de données de l'étude longitudinale de l'histoire naturelle réalisée par *Clementia* dans le Registre FOP de l'IFOPA.
- Nous avons plaidé pour le dépôt direct et l'accès ouvert aux données annotées sur la séquence du génome venant d'un essai clinique sponsorisé dans les bases de données du *National Institutes of Heatlth* (NIH - USA) sur les génotypes et les phénotypes (dbGaP).
- Nous avons soutenu la mise en place d'un registre international pour la FOP par l'IFOPA, et appartenant à la communauté FOP.
- Nous avons co-écrit un article sur la formulation et la mise en place du Registre FOP mondial.

La recherche fondamentale (Identification des cibles thérapeutiques)

- Nous avons développé une souris *knock-in* conditionnelle nouvelle et améliorée avec la mutation FOP classique.
- Nous avons démontré et publié que l'Activine A amplifie le signal BMP dérégulé et induit la différenciation chondro-osseuse des cellules progénitrices du tissu conjonctif primaire (CTPCs) chez les patients atteints de FOP.
- Nous avons démontré que les ligands canoniques comme le BMP4 et les ligands non canoniques comme l'Activine A amplifient de manière synergique le signal BMP dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif et peuvent contribuer à altérer le seuil de OH dans la FOP.
- Nous avons démontré et publié pour la première fois que les anticorps monoclonaux anti-Activine A bloquent le signal dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif humain primaire chez les patients atteints de FOP, ouvrant la voie à l'usage d'anticorps bloquants l'Activine A dans les essais cliniques pour la prévention et le traitement de la FOP.
- Nous avons publié des rapports sur les cas de deux patients atteints de FOP chez lesquels le traitement intense et chronique par la Rapamycine n'a pas pu arrêter la progression de la FOP.
- Nous avons fait des recherches sur les déclencheurs inflammatoires des cellules dans les lésions précoces de FOP en utilisant de nouveaux modèles triples de souris *knock-in* et nous avons identifié des cibles cellulaires clés dans le système immunitaire naturel dans la progression de la FOP.
- Nous avons défini les stades d'OH dans les tissus chez un modèle FOP de souris *knock-in* et identifié les effets induits par la mutation FOP avant la formation du cartilage et de l'os ectopique.
- Nous avons découvert et publié que la diminution des mastocytes et des macrophages réduit l'OH chez les souris FOP.
- Nous avons établi que la FOP est un type de mastocytose localisée et que l'inhibition pharmacologique des mastocytes est une approche thérapeutique viable dans le cas de la FOP.
- Nous avons publié un article important décrivant l'ample variabilité dans l'amplification du signal BMP dans une gamme de mutations ACVR1 décelées chez des patients présentant la variante de la FOP.
- Nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires à travers lesquels des variantes rarissimes de la FOP enclenchent un signal BMP de promiscuité et l'OH conséquente.
- Nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires à travers lesquels le système immunitaire naturel amplifie la signalisation BMP inductive dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif FOP.
- Nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires et les déclencheurs immunologiques des poussées de FOP chez des modèles de pointe de souris *knock-in* porteurs de la FOP classique.
- Nous avons découvert et publié que les stimuli inflammatoires activent dans une large mesure le système immunitaire naturel dans les cellules progénitrices des tissus conjonctifs pour la FOP.
- Nous avons découvert et publié que les récepteurs de type Toll (TLR) du système immunitaire naturel amplifient le signal BMP.
- Nous avons découvert que le signal évolutif transmis via les récepteurs Toll (ECSIT) intègre les signaux liés aux blessures et à l'endommagement des tissus au signal BMP dérégulé dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif, apportant un éclairage nouveau sur l'intégration cellulaire autonome des signaux de blessure venant du système immunitaire naturel avec des signaux de réponse dérégulés du signal BMP.
- Nous avons publié un article important décrivant la manière dont le système immunitaire naturel enclenche et amplifie le signal BMP dérégulé dans la FOP, laissant apparaître de nouvelles cibles d'approche thérapeutique visant à bloquer l'induction et l'amplification des lésions de la FOP.

- Nous avons élargi les recherches collaboratives avec des neurobiologistes développementaux et des oncologues pédiatriques sur les mécanismes de l'activité de la maladie dans les gliomes malins du tronc cérébral et dans la FOP, deux maladies infantiles catastrophiques associées aux mutations communes dans l'ACVR1.
- Nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires par lesquels le gène mutant FOP altère la réponse des cellules à leur environnement physique. Ces études portent à croire que les cellules FOP sont prédisposées à mal interpréter les signaux venant de leur microenvironnement tissulaire, les prenant pour des instructions à former du cartilage et de l'os.
- Nous avons continué à élargir et à développer le *FOP SHED Cell Tooth Fairy Program* ; cette bibliothèque limitée et précieuse de cellules progénitrices du tissu articulaire primaire provenant de patients atteints de la FOP est essentielle pour les études en cours et futures dans le cadre de l'identification de cibles thérapeutiques et de découvertes de médicaments pour la FOP.
- Nous avons continué nos études collaboratives visant à identifier les gènes modificateurs chez plusieurs patients présentant la mutation FOP, mais ayant une HO relativement faible ; des recherches intenses vont être menées sur ce projet.
- Nous avons fait des recherches sur le rôle de l'ACVR1 mutant dans la régulation de la formation, du développement et de la dégénérescence des articulations.

Recherche translationnelle (Programme de test de médicaments et de découverte de biomarqueurs)

- Examen de nouvelles catégories de composés concernant leur efficacité dans la prévention de la HO chez des modèles de souris FOP.
- Annotation d'une vaste bibliothèque d'échantillons de biomarqueurs plasmatiques provenant d'une cohorte importante de patients atteints de la FOP classique et contrôles de personnes du même sexe et du même âge non atteintes de la FOP.
- Analyse et préparation d'une publication de l'analyse détaillée des biomarqueurs sur ces échantillons plasmatiques.
- Publication d'un article démontrant que la protéine rétinoïque sensible à l'acide provenant du cartilage (CD-RAP) est un biomarqueur spécifique à une phase de l'ossification hétérotopique endochondrale chez un modèle de souris FOP et chez les humains.

Programme de subventions à la recherche développementale

- Soutien de trois projets de recherche développementale extrêmement innovants dans le *Cali Developmental Research Grants Program*
  - « Base moléculaire de la signalisation pathogène et tests à haute capacité des thérapies pour la FOP dans un système de modèle de poisson zèbre » (Mary Mullins, PhD, Université de Pennsylvanie).
  - « Identification de cibles thérapeutiques alternatives et des interacteurs génétiques dans la FOP » (Ed Hsiao, MD, PhD, Université de Californie, San Francisco).
  - « Nouveaux déstabilisateurs allostériques comme thérapies pour la FOP » (Jay Groppe, PhD, Texas A&M University).

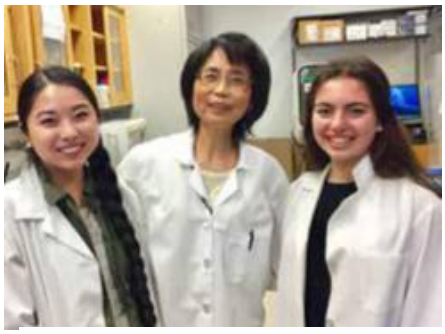
Le Dr Jay Groppe avec Diane Weiss et Amanda Cali au Forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments pour la FOP en Sardaigne, Italie

Développement d'essais cliniques et investigation de preuve de principe chez les patients

- Nous avons introduit un traitement qui cible la réponse cellulaire à l'hypoxie et à l'inflammation tissulaires (en particulier les mastocytes) dans l'application clinique sur une base compassionnelle sans étiquette pour la prise en charge de la FOP chez des enfants.
- Nous avons fait des consultations sur le projet d'étude de cinq essais cliniques en développement par trois firmes pharmaceutiques et biotechniques.
- Nous avons conseillé 30 firmes pharmaceutiques et biotechniques sur le développement de nouveaux médicaments destinés aux essais cliniques sur les enfants et les adultes atteints de la FOP, basés sur des cibles identifiées.
- Nous avons progressé dans la compréhension des petits inhibiteurs moléculaires dans la chondrogenèse physiologique et pathologique chez les enfants, connaissance et approche vitale pour les futurs essais cliniques dans le cadre de la FOP.
- Nous avons enrôlé et suivi des patients dans deux essais cliniques interventionnels sponsorisés.
- Nous avons enrôlé et suivi des patients dans une étude longitudinale de l'histoire naturelle sponsorisée.
- Nous avons agrandi le *FOP Center* pour installer un nouveau site d'essais cliniques pédiatriques à *The Children's Hospital of Pennsylvania* (CHOP).

Education

- Nous avons copublié une Édition spéciale de *BONE* sur l'ossification hétérotopique (publiée en avril 2018).
- Nous avons guidé la future génération de médecins et de scientifiques qui travaillent sur la FOP dans la salle de cours, à la clinique et au laboratoire.
- Nous avons guidé des étudiants universitaires, de la faculté de médecine et diplômés sur les projets de recherche visant à élargir les connaissances scientifiques vitales ainsi que la connaissance du grand public sur la FOP.
- Nous avons formé des médecins, des scientifiques, des chercheurs et des régulateurs lors de forums médicaux et scientifiques, de réunions et de conférences au niveau mondial.
- Nous avons formé des experts sur la FOP dans le monde entier pour l'utilisation de l'évaluation CAJIS dans la prise en charge clinique et les essais cliniques sur des patients FOP.



Summer students and junior scientists Kelly Li (undergraduate, Yale University) & Megan Martucci (high school student, Slingerlands, N.Y.) with mentor Meiqi Xu

Notre travail au Centre évolue constamment, faisant quotidiennement la navette entre l'hôpital et le laboratoire et vice-versa, dans un processus qui nous permet d'acquérir des connaissances et une profonde compréhension de la FOP pour nous aider à remplir notre mission finale.

Le but de la recherche au laboratoire de la FOP englobe une série d'investigations visant à identifier et caractériser des cibles transformatrices pour la thérapie.

LES ACTIVITÉS COLLABORATIVES DU LABORATOIRE DE LA FOP SONT FOCALISÉES SUR SIX DOMAINES MAJEURS DE RECHERCHE :

1 L'identification et la caractérisation des cibles du signal central lié à l'induction et àl'amplification des lésions de la FOP

Ces études sont menées par Meiqi Xu, le Dr Salin Chakkalakal, Michael Convente, le Dr Haitao Wang, Alexandra Stanley, Robyn Allen, Will Towler et Niambi Brewer. Cette recherche essentielle permet de développer des médicaments ciblant ces voies.

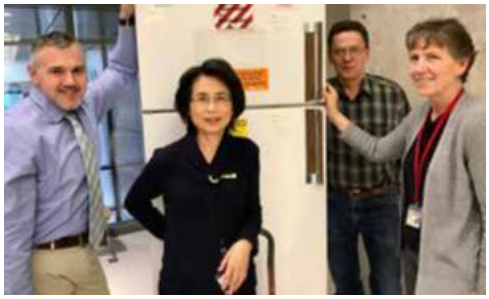
2 L'identification et la caractérisation des cibles immunologiques et du microenvironnement qui amplifient les poussées de FOP

Ces études sont menées par les étudiants diplômés Michael Convente, Niambi Brewer et Alexandra Stanley, ainsi que par les scientifiques Amber Hamilton, Dr Haitao Wang et Dr Vitali Lounev.

Leurs projets consistent à faire des recherches sur la réponse cellulaire aux microenvironnements immunologiques, biochimiques et biomécaniques des lésions précoces (pré-cartilage/os) de la FOP. Des cibles thérapeutiques étonnantes émergent de leur travail, et il est vraisemblable qu'une ou plusieurs de ces cibles puissent servir de base à des essais cliniques avec des médicaments réadaptés.

3 L'identification de cibles cellulaires et tissulaires dans les lésions de la FOP

Ces études sont menées par le Dr Vitali Lounev, Michael Convente, le Dr Salin Chakkalakal et le Dr Haitao Wang, conjointement avec Will Towler, Alexandra Stanley, Ruth McCarrick-Walmsley et Bob Caron. Ces études identifient les cellules et les mécanismes spécifiques pouvant être ciblés pour bloquer l'ossification hétérotopique.



Bob Caron, Meiqi Xu, Dr Vitali Lounev et Ruth McCarrick-Walmsley installment un réfrigérateur dans l'espace temporaire du laboratoire au Center for Research in FOP & Related Disorders à l'Université de Pennsylvanie

4 L'identification et la caractérisation de cibles développementales dans la FOP qui ont un impact sur le développement des articulations et la maladie dégénérative des articulations

Ces études sont menées par Will Towler et le Dr. Salin Chakkalakal.

5 Le développement *in vitro* et *in vivo* de modèles de FOP pour l' « essai ciblé » de médicaments

Ces études sont menées par le postdoctoral Dr Salin Chakkalakal, par les étudiants diplômés Robyn Allen et Alexandra Stanley, ainsi que par les scientifiques Dr Vitali Lounev, Deyu Zhang et Meiqi Xu, Ruth McCarrick-Walmsley. Leurs projets sont focalisés sur le développement de nouvelles ressources pour la recherche sur la FOP qui seront utilisées dans de nombreux autres projets et pour l'examen *in vivo* des candidats au traitement par médicaments. Ce travail est une partie essentielle de l'infrastructure pour la découverte et le développement de médicaments, l'infrastructure pour une cure.

6 L'essai préclinique de médicaments

L'essai préclinique de médicaments sur des modèles de souris FOP est conduit par les Docteurs Vitali Lounev, Deyu Zhang et Salin Chakkalakal.

MALGRÉ LES PROGRÈS REMARQUABLES RÉALISÉS DANS LA RECHERCHE SUR LA FOP AU COURS DE CES DERNIÈRES ANNÉES, NOUS SOMMES ENCORE LOIN DE COMPRENDRE CERTAINS MYSTÈRES FONDAMENTAUX DE LA MALADIE :

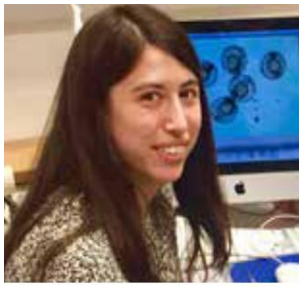
- Quels sont les déclencheurs cellulaires et moléculaires des poussées de la FOP ?
- Comment la FOP évolue-t-elle en l'absence de poussées?
- Comment le système immunitaire et le microenvironnement des tissus lésionnels influencent-ils l'évolution de la FOP ?
- Quelle est la relation entre le système immunitaire naturel et les cellules progénitrices du squelette qui déclenchent les poussées de la FOP ?
- Quelles idées les variantes génétiques rarissimes de la FOP (qui touchent 2-3 % seulement des patients atteints de FOP dans le monde) nous donnent-elles en ce qui concerne la fonction de l'interrupteur génétique qui conduit l'ossification hétérotopique dans la FOP, et comment peuvent-elles contribuer à identifier de nouvelles cibles pour le développement de médicaments ?

Ces questions et beaucoup d'autres continuent de faire l'objet de recherches intenses au Centre, et les réponses que l'on trouvera contribueront à identifier et à confirmer de nouvelles cibles pour la découverte et le développement de médicaments.

« Notre cœur est la FOP » au FOP Lab (de gauche à droite): Alexandra Stanley, Niambi Brewer, Dr. Sun Peck, Amber Hamilton & Will Towler

NOUS, L'ÉQUIPE

The Center for Research in FOP & Related Disorders est aussi fort que son équipe. Nous sommes très fiers de notre équipe.



Du haute n bas; l'étudiante diplômée Robyn Allen, l'étudiante diplômée Niambi Brewer, Bob Caron

L'équipe du laboratoire FOP

Robyn Allen

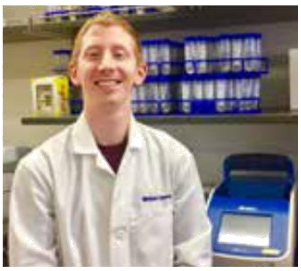
Robyn Allen est originaire du Maryland où elle entraînait des chevaux et voulait devenir vétérinaire. Mais elle s'est intéressée à la recherche au cours de ses études universitaires et de son travail au NIH, où elle a connu la recherche médicale translationnelle d'animaux aux humains en action. En tant qu'étudiante VMD et PhD à l'Université de Pennsylvanie, étudiant la FOP avec les Docteurs Mullins et Shore, elle a eu la magnifique occasion d'avoir une formation clinique et de recherche. Son objectif est de devenir une chercheuse académique en biologie développementale et génétique.

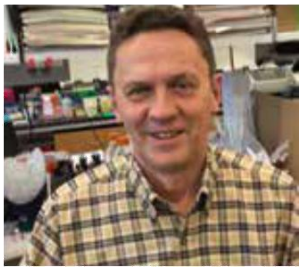
Niambi Brewer

Niambi Brewer est originaire de Bowie, dans le Maryland et a obtenu son diplôme d'études de premier cycle en biologie à l'Université du Maryland. Elle est étudiante de 4^{e} année à la faculté biomédicale de l'Université de Pennsylvanie, pour une spécialisation en génétique et épigénétique. Elle aime beaucoup travailler au laboratoire FOP pour découvrir les voies en vue du traitement des formes génétiques et non génétiques de OH. Elle aime interagir avec la communauté des patients FOP. « Pendant mes loisirs, j'aime découvrir Philadelphie et sa fabuleuse nourriture! »

Bob Caron

Bob Caron a grandi à Havertown, en Pennsylvanie. Il a fait ses études à la Widener University et obtenu son diplôme en administration des sciences avec mineures en biologie, finances et comptabilité. Bob a travaillé au laboratoire FOP pendant presque 20 ans sur l'histopathologie, l'informatique et les communications et, tout récemment, sur la culture des cellules. Dans son parcours il espère continuer de faire des découvertes pouvant aider à améliorer la vie des malades. Lorsqu'il n'est pas au laboratoire FOP, il aime faire du sport et du bodybuilding





Du haut en bas:
Dr. Salin Chakkalakal,
Dr. Michael Convente,
Amber Hamilton,
Dr. Vitali Lounev

Salin Chakkalakal, PhD

Salin Chakkalakal est chercheur principal à l'Université de Pennsylvanie. Son parcours académique a commencé par un Bachelor en sciences pharmaceutique et un Master en biotechnologie obtenus en Inde. Il était l'un des dix boursiers pour la recherche sélectionnés au niveau international pour suivre un programme de doctorat en génétique entièrement financé à l'Université de Cologne, en Allemagne, où il a obtenu son doctorat en biochimie médicale. En travaillant sur sa thèse de doctorat, il a commencé à acquérir des connaissances sur les maladies génétiques du cartilage et de l'os, incurables et peu connues, ce qui l'a poussé à travailler sur la FOP qui offre des possibilités importantes pour développer des traitements. Après un stage postdoctoral au laboratoire FOP, Salin a contribué à développer des modèles animaux pour la FOP et a dirigé des essais précliniques de médicaments pour arrêter l'ossification hétérotopique. Lorsqu'il ne travaille pas au laboratoire, Salin passe du temps avec sa famille, sa petite fille et son épouse, qui travaille également dans le domaine médical.

Michael Convente, PhD

Michael Convente est originaire de Midland Park, dans le New Jersey. Il a fait ses études à l'Université Rutgers, où il a obtenu un diplôme BA en biologie moléculaire et biochimie, avec mineure en psychologie. Michael est arrivé au laboratoire FOP en mars 2010 et a mené une recherche originale l'amenant à soutenir avec succès sa thèse très acclamée.
« Les contributions immunologiques aux troubles de l'ossification hétérotopique - Points de vue de la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive » et à obtenir un diplôme de doctorat en 2017. Pendant le temps qu'il a passé au laboratoire, Michael a été très heureux de rencontrer les patients FOP, leurs familles et a beaucoup appris de leurs expériences qui ont guidé ses recherches tout au long de son projet. Michael est membre du *Fonds Ashley Martucci* pour la recherche sur la FOP.
Pendant ses loisirs, il fait de l'athlétisme à l'université Rutgers, du vélo et des voyages.

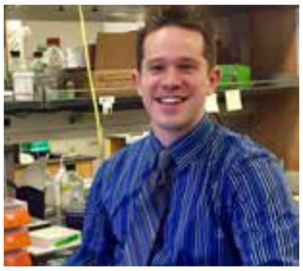
Amber Hamilton

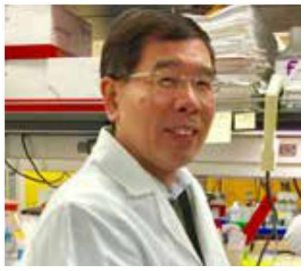
Amber Hamilton est diplômée de l'Université de Pennsylvanie depuis 2016 et a commencé à travailler au laboratoire FOP tout de suite après. Elle va commencer à fréquenter la faculté de médecine à l'automne 2018 et rêve de devenir endocrinologue orthopédique. Elle aime faire des recherches sur la FOP « parce que chaque découverte faite à notre laboratoire me motive à vouloir un jour soigner des personnes atteintes de troubles métaboliques rares des os. »

Vitali Lounev, PhD

Vitali Lounev est originaire de Biélorussie (qui faisait autrefois partie de l'Union soviétique). Il a obtenu son diplôme à Minsk, Biélorussie et son doctorat à Moscou, en Russie. Il a rejoint le laboratoire FOP en 2005 en tant que boursier postdoctoral. Il est intéressé à développer de nouvelles connaissances dans le travail du laboratoire en vue d'améliorer la vie des personnes atteintes de FOP et de trouver une cure pour cette maladie. Il travaille sur des projets visant à comprendre les mécanismes de la FOP et à tester de nouveaux médicaments pour prévenir la OH. En outre, Vitali offre un soutien

aux patients FOP de Russie en traduisant et interprétant des informations sur la FOP à leur intention.





Du haut en bas:
Ruth McCarrick-Walmsley, L'étudiante diplômée Alexandra Stanley, L'étudiant diplômé Will Towler, Meiqi Xu, Dr. Deyu Zhang

Ruth McCarrick-Walmsley

Ruth McCarrick-Walmsley a grandi dans la banlieue de Washington, D.C. et a fait ses études à l'Université de Virginie où elle a obtenu un diplôme de Bachelor en biologie. Elle envisage de faire une carrière dans l'illustration médicale et fait actuellement des études d'art avec des artistes locaux. En dehors du laboratoire, elle aime peindre, courir, faire du ski et sortir avec sa famille.

Au laboratoire, beaucoup connaissent Ruth pour son travail dans le cadre de notre programme « *Tooth Ferry* », une de ses collaborations importantes. « Ce que j'aime le plus dans mon travail au laboratoire FOP, ce sont les liens que j'ai créés avec mes collègues et avec les familles et amis FOP. »

Alexandra Stanley

Alexandra Stanley a grandi à San Diego, en Californie. Elle a fait ses études à l'Université de Californie, San Diego et a obtenu un diplôme B.S. en biologie humaine. En tant qu'étudiante dans le cadre du programme de Master en biologie développementale, régénérative et de cellules souches à l'Université de Pennsylvanie, elle a rejoint le laboratoire FOP, motivée par la recherche focalisée sur les thérapies susceptibles de traiter les maladies génétiques. « Ce que je préfère au laboratoire, c'est de rencontrer des patients et de me souvenir pourquoi nous faisons notre travail. » Lorsqu'elle n'est pas au laboratoire, elle aime jouer avec son chien, faire du kickboxing ou déguster des vins.

Will Towler

Will Towler est originaire de Greenville, en Caroline du Sud. Il est candidat doctorant à la faculté de biologie développementale, régénérative et de cellules souches à l'Université de Pennsylvanie. Son projet de thèse se porte sur le mystère du gros orteil dans la FOP – de quoi s'agit-il, comment cela se produit-il et qu'est-ce que cela peut nous dire sur la FOP. « J'ai rejoint le laboratoire FOP parce que j'aimerais comprendre comment le corps prend la forme qu'il a et comment nous pouvons changer ou imiter ce processus, des grands concepts tels que la raison pour laquelle nous avons des bras, à des questions particulières telles que la raison pour laquelle le gros orteil est tellement unique dans la FOP. » Lorsqu'il n'est pas au laboratoire, Will aime s'adonner aux jeux vidéo, aux jeux de société « et autant de choses divertissantes que je peux faire en une journée. »

Meiqi Xu

Meiqi Xu est née et a grandi à Shanghai, en Chine, où elle a obtenu son diplôme BS. « Quand le laboratoire FOP a été mis en place, j'ai été la première personne appelée à travailler au laboratoire avec les docteurs Kaplan et Shore; nous avons travaillé ensemble pendant plus de 20 ans. Je suis heureuse de faire de la recherche sur la FOP et je suis motivée par une sensation de travail accompli. » Dans son temps libre, Meiqi aime voyager pour découvrir et comprendre des pays différents.

Deyu Zhang, PhD

Deyu Zhang a grandi à Pékin et s'est diplômé à l'Université de Nankin, en Chine. Cela fait maintenant plus de 17 ans qu'il travaille au laboratoire FOP. Il apporte son expertise et son

soutien à la plupart des projets du laboratoire utilisant des modèles de souris FOP, y compris les tests pré-cliniques de médicaments.

Holly LaPrade (North Haven, Conn.) et l'équipe de recherche clinique de l'Université de Pennsylvanie. Dessous (du haute n bas): Dr. Mona Al Mukaddam, Mme Kay Rai

L'équipe des essais cliniques FOP

Pour atteindre notre objectif nous avons besoin d'une équipe de médecins et de coordinateurs de recherche pour répondre aux besoins cliniques et de recherche accrus. Nous avons également élargi notre équipe pour y accueillir des spécialistes de l'hôpital pédiatrique de Philadelphie (CHOP).

Voici notre équipe clinique :

Mona Al Mukaddam, MD

En avril 2016, Mona Al Mukaddam, MD a été contactée par le Dr Kaplan qui lui a demandé si elle était intéressée aux essais cliniques dans le cadre de la FOP. Elle a immédiatement accepté car elle savait que c'était la chance de sa vie. Elle ne savait cependant pas quel impact cela allait avoir sur sa vie professionnelle, académique et personnelle.

En octobre 2016, elle a assumé le rôle de chercheur principal des essais cliniques en cours pour la FOP au Center for Research in FOP & Related Disorders. Après cela, elle a participé au forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments pour la FOP tenu à in Boston, Massachusetts en octobre 2016 et en Sardaigne, en Italie, en octobre 2017, ainsi qu'à la réunion des familles et des médecins du Midwest, parrainée par l'IFOPA et tenue à St. Louis en novembre 2016. Elle a eu l'occasion de rencontrer des patients FOP et leurs familles venues du monde entier. Étant membre du Conseil clinique international sur la FOP (ICC) et présidente du Comité des communications et des relations, ainsi que membre du Comité de gouvernance et des adhésions, elle a pu mieux comprendre ce que signifie vraiment faire partie de la communauté FOP.

Le Dr Al Mukaddam a dit que « Le dévouement, le dur travail et l'intelligence créative de chacun au sein de la communauté FOP est incroyable et est une source d'inspiration. Tout cela vise le but de trouver une meilleure prise en charge des patients FOP et un traitement et une cure pour la FOP. J'ai vu ma famille personnelle et ma famille professionnelle grandir, et je ne pourrais pas être plus fière. »

Kamlesh (Kay) Rai

Kay Rai est assistante de recherche clinique à l'Université de Pennsylvanie, faculté de médecine Perelman, département de chirurgie orthopédique. Kay a travaillé avec le Dr Kaplan pendant 37 ans et a occupé un poste clé dans la mise en place de cette équipe clinique. Kay est née en Inde, a grandi en Ecosse avant de se rendre aux États-Unis quand elle avait un peu plus de vingt ans.

Kay a commencé à travailler avec le Dr Kaplan en 1981, le jour où il est entré à l'Université de Pennsylvanie. Elle a connu la plupart des patients et des familles FOP qui sont venus à l'Université de Pennsylvanie depuis la mise en place du programme FOP en 1989. Elle coordonne les visites des nouveaux patients, obtient des informations cliniques, fixe les rendez-vous et pourvoit aux besoins éventuels de la communauté FOP. Kay fait tout cela avec le sourire et une grande gentillesse. Dans ses loisirs, Kay aime s'adonner à la musique, à l'art, aux livres, au

jardinage. Elle aime rencontrer ses amis et passer du temps avec ses petits-enfants. Kay dit « je trouve cela très gratifiant. Je me sens privilégiée et honorée et j'ai eu la chance de travailler avec la magnifique communauté FOP pendant toutes ces années. »

Staci Kallish, DO

Du haut en bas : Dr. Staci Kallish, Dr. Edna Mancilla

Stacy Kallish est généticienne médicale à l'école de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie. Elle est Vice-présidente de la National Tay-Sachs and Allied Diseases Association et membre de la Society of Inherited Metabolic Disorders and American College of Medical Genetics and Genomics. Son expertise clinique en maladies génétiques rares sera précieuse pour notre équipe. Le Dr Kallish a obtenu son Bachelor en science à l'Université Emory et son doctorat en médecine ostéopathique à l'Université de médecine et dentisterie du New Jersey. Elle a achevé sa résidence en pédiatrie à l'Hôpital universitaire et obtenu une bourse en génétique médicale à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie. Le Dr Kallish est diplômée en génétique médicale, à la fois en génétique clinique et biochimique. Nous sommes très heureux d'accueillir le Dr Staci Kallish dans notre équipe.

Edna Mancilla, MD

Edna Mancilla est une endocrinologue pédiatrique renommée à l'École de médecine Perelman et à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie (CHOP), et elle va mener les essais cliniques FOP dans ce dernier. Le Dr Mancilla est spécialisée dans la recherche et les aspects cliniques dans la santé métabolique des os chez les enfants et a effectué des recherches sur les effets de l'acide rétinoïque sur le cartilage de croissance.

Le Dr Mancilla a obtenu son diplôme de médecine à l'Université du Chili, et a travaillé comme chercheur invité à l'Institut national de la santé au laboratoire de biologie cellulaire et de génétique. Le Dr Mancilla a achevé son séjour en pédiatrie au Centre hospitalier NYU Bellevue et à l'Hôpital universitaire de Georgetown.

Elle a obtenu une bourse en endocrinologie pédiatrique à l'Hôpital pédiatrique de Pittsburgh et à l'Institut national de santé. Le Dr Mancilla a exercé au Chili de 1998 à 2009, puis elle est allée aux États-Unis où elle a été nommée à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie. Elle a donné des conférences au niveau national et international et a publié des articles dans *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; Endocrinology; Human Mutation;* et *Lancet*. Le Dr Mancilla a participé au Forum de l'IFOPA pour le développement de médicaments tenu en Sardaigne, en Italie, en octobre 2017. Nous sommes très heureux d'accueillir le Dr Edna Mancilla dans notre équipe.

La famille Wray (Pittsford, N.Y.) rend visite au Dr Edna Mancilla, Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) at University of Pennsylvania (de gauche à droite): Taylor, Jr.; Philip; Taylor, III; Felicia; Maria and Dr. Mancilla

Ci-dessus, en haut à gauche: Katherine Toder; En bas à gauchet: Renee Jurek; A droite: Renee Jurek, Katherine Toder, Kay Rai et les docteurs Fred Kaplan et Mona Al Mukaddam au "The Crooked Little Tree," symbole de l'orthopédie

Katherine Toder

Katherine Toder est responsable de projet de recherche à l'École de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie, département de chirurgie orthopédique. Katherine a quitté le Zimbabwe pour Philadelphie en 2004 et a eu du plaisir à découvrir les lieux artistiques et les restaurants. Elle a étudié la psychologie et la sociologie à l'Université de Pennsylvanie, et a commencé à explorer plusieurs types de recherche après avoir obtenu son BA en psychologie en 2008. Son domaine de recherche comprend l'évaluation et la prévention contre le risque de suicide, la diffusion de la thérapie cognitive-comportementale et l'épidémiologie de divers cancers du système reproductif. Elle est membre de l'équipe de recherche clinique FOP depuis 2015 et directrice de projet de l'équipe de recherche depuis 2017.

Les connaissances, le dévouement et l'éthique de travail méticuleux de Katherine sont essentiels pour le succès des essais cliniques. Katherine va au-delà pour assurer une bonne prise en charge des patients à tous les niveaux. On lui demande souvent conseil sur des endroits et des restaurants à Philadelphie. Katherine dit « Je me sens privilégiée de pouvoir rencontrer des patients FOP et leurs accompagnants, leurs familles et leurs défenseurs à travers mon engagement dans ces projets révolutionnaires. »

Renee Jurek

Renee Jurek est coordinatrice de recherche clinique à l'École de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie. Renee a grandi au Michigan et a obtenu un Bachelor en entraînement sportif à l'Université du Michigan en 2015. Elle est allée à Philadelphie tout de suite après son diplôme et a commencé à travailler à l'Université de Pennsylvanie. Pendant ses loisirs Renee joue à l'Ultimate Frisbee dans des ligues récréatives et dans l'équipe d'un club de Philadelphie. Elle joue à l'Ultimate Frisbee depuis sept ans et ce qu'elle aime le plus c'est le lien avec les gens rencontrés. Renee est un membre essentiel de notre équipe. Elle coordonne tranquillement et méticuleusement de nombreux aspects des essais cliniques, prêtant attention au moindre détail et avec une excellente mémoire. Renee dit « J'ai beaucoup appris depuis deux ans que je travaille sur la FOP et j'ai vraiment de la chance de collaborer avec une équipe extraordinaire. J'ai eu beaucoup de plaisir à rencontrer tant de patients extraordinaires, à écouter leur histoire et à travailler étroitement avec eux au cours des études. »

Jennifer Pizza

Jennifer Pizza

Jennifer Pizza est infirmière coordonnatrice de recherche à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie (CHOP). Jennifer a obtenu son diplôme d'infirmière à l'Université Widener de Chester, en Pennsylvanie et un certificat en direction d'essais cliniques à l'Université de Delaware, à Wilmington, Delaware. Elle a eu du plaisir à travailler comme infirmière autorisée dans plusieurs établissements pédiatriques tels que l'Hôpital du Comté de Chester, West Chester, Pennsylvanie; A.I. Dupont ; l'Hôpital pédiatrique de Wilmington, Delaware ; et le Bayada Nursing Home Care, Malvern, Pennsylvanie.

Jennifer a été infirmière coordonnatrice de recherche à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie dès 2006, tout d'abord dans le Service de chirurgie cardio-thoracique, puis dans le Service d'endocrinologie en 2014. Dans le cadre de son travail en endocrinologie elle a travaillé sur plusieurs projets concernant les désordres de la thyroïde, des os et du calcium. Elle est très engagée dans la recherche et les soins pédiatriques et très enthousiaste à l'idée de travailler dans l'équipe des essais cliniques FOP.

Dans les deux parties suivantes du rapport annuel, nous allons revoir les fondements historiques et l'état actuel des nouvelles stratégies cliniques pour le traitement de la FOP.

PARTIE 3 Sommes-nous prêts ?

Nous sommes un an avant la découverte du gène de la FOP. Dans l'histoire de la FOP, c'était une autre époque et on nourrissait des sentiments bien différents par rapport à aujourd'hui. Même l'espoir avait un autre nom et se profilait bien au-dessous de l'horizon.

La seule lueur d'espoir se trouvait au laboratoire FOP. Le signal BMP était impliqué dans la FOP, mais on ne trouvait aucune cause directe. Il y avait des pistes expérimentales et de nouveaux indices fournis par les patients et leurs familles, mais il y avait aussi des impasses.

En dehors du laboratoire FOP, il n'y avait guère d'intérêt envers la FOP, ni dans la communauté médicale ni dans la communauté scientifique, et certainement pas dans la communauté pharmaceutique, à l'exception d'une seule.

C'est dans ce contexte qu'une petite firme pharmaceutique basée en Europe nous a contactés. Ils avaient lu nos premières publications et entendu parler de nos efforts concernant la FOP dans la presse populaire. Devant participer à une réunion à Philadelphie, ils ont demandé à nous voir pour « bavarder » un peu. Nous avons été surpris de cet intérêt et avons accepté un entretien. Nous voulions voir s'ils étaient susceptibles de nous aider dans notre entreprise.

Ce fut un entretien cordial d'une heure environ, qui fut sans doute pour eux une pause avant de se rendre à une réunion plus importante. Nous avons constaté qu'ils étaient intéressés et nous avions hâte de partager nos découvertes et nos avancées fondamentales.

Au terme de l'entretien, un membre du groupe sourit et nous remercia du temps que nous leur avions consacré. Puis il soupira profondément et s'exclama: « Votre travail est très prometteur, mais pour nous, vous n'êtes pas encore prêts ! »

The New York Times

Finally, With Genetic Discovery, Hope for Escape From a Prison of Bone

Nous avons hoché la tête, nous nous sommes serré la main, nous les avons remerciés de leur intérêt et avons pris congé.

Leurs mots ont résonné avec la force d'un séisme :

« Vous n'êtes pas encore prêts pour nous. »

Un peu plus d'un an plus tard, les choses étaient un peu différentes. Nous avions découvert le gène de la FOP. Les grands titres du New York Times disaient:

« Avec la découverte du gène, enfin un espoir de sortir d'une prison d'os. »

En un peu plus d'un an, nous sommes passés du « Vous n'êtes pas encore prêts pour nous » à « Avec la découverte du gène, enfin un espoir de sortir d'une prison d'os. »

Notre petit monde avait changé pour toujours. Tout d'un coup, les choses étaient fondamentalement différentes.

L'intérêt mondial pour la FOP est monté en flèche à la suite de la découverte historique du gène de la FOP en 2006 – première cible solide pour une thérapie de la FOP. La découverte du gène de la FOP a lancé une industrie qui a permis d'arriver aux essais cliniques.

La recherche sur la FOP est aujourd'hui une entreprise mondiale. Au 1er janvier 2018, 37 universités et/ou centres cliniques étaient activement engagés dans la recherche sur la FOP ; 18 aux États-Unis et au Canada, 12 en Europe, 5 en Asie, 1 en Afrique et 1 en Australie. Au 1er janvier 2018, 12 firmes pharmaceutiques et biotechnologiques développaient activement des médicaments pour la FOP basés sur une multitude de cibles, et plus de 30 firmes avaient fait part de leur intérêt.

Il y a actuellement plus de 25 experts médicaux en FOP sur les six continents, 14 groupes de support actifs de la FOP représentant au niveau mondial près de 900 patients, et 25 sites activement engagés dans quatre études cliniques et essais sur la FOP, parrainés par des firmes pharmaceutiques ou des chercheurs. Il y a eu un changement remarquable au cours de ces dernières années, qui s'est produit dans le cadre à l'évolution rapide de la découverte de cibles et du développement de médicaments, tous basés, directement ou indirectement, sur la découverte du gène de la FOP, cible thérapeutique profondément fidèle. En effet, chacun des essais cliniques en cours procède directement ou indirectement de cette découverte fondamentale.

Le concept des médicaments orphelins pour des maladies orphelines a été largement adopté au cours des dix dernières années. Cette nouvelle vision mène à un investissement de recherche massif dans la FOP de la part des universités et de l'industrie au niveau mondial. Et tout cela sous l'impulsion de la découverte du gène de la FOP et de l'identification de sa cible thérapeutique solide, le récepteur ACVR1, ses molécules et voies interactives.

De **« Vous n'êtes pas encore prêts pour nous. »**

à **« Avec la découverte du gène, enfin un espoir de sortir d'une prison d'os. »**

La découverte du gène de la FOP en 2006 a été un événement-clé dans l'histoire de la FOP, et a immédiatement permis d'identifier au moins quatre cibles thérapeutiques et approches du traitement et/ou prévention, comprenant :

1. La diminution de l'activité du récepteur mutant (ACVR1/ALK2) qui provoque l'augmentation du signal BMP à travers des anticorps monoclonaux inhibiteurs, des pièges à ligands, des inhibiteurs de transduction du signal (STI) ou l'ARN inhibiteur.

2. Déclencheurs inflammatoires inhibiteurs des poussées de FOP

3. Éloignement des cellules souches de la FOP du cartilage ou de l'os pour modifier le destin de cellules.

4. Blocage de la réponse du corps aux signaux dans le microenvironnement cellulaire, telle l'hypoxie, qui amplifie le signal BMP dérégulé et favorise la formation des lésions FOP.

Une vision actuelle des cibles solides pour la FOP place le récepteur ACVR1 muté au centre de la cible. Mais l'ACVR1 n'est pas la seule cible potentiellement efficace pour traiter la FOP. Il s'agit d'une maladie complexe, et il est fort peu probable qu'une balle magique puisse effectivement neutraliser un tel ennemi.

« Vous n'êtes pas encore prêts pour nous. »
« Si nous le sommes! »

Notre objectif principal ne réside pas dans les médicaments à tester, mais dans la manière dont il faut les tester sur les patients, avec sécurité, rapidité et avec des résultats clairs quant à leur efficacité. Notre principal objectif est maintenant de travailler ensemble pour cela, de telle sorte que les essais cliniques ne tombent pas dans un fouilli chaotique où le manque de coordination peut nous amener à échouer dans une mise en place adéquate d'essais cliniques, de tests prometteurs et de thérapies émergentes.

Le plus grand défi à relever pour nous pourrait être non pas le manque de cibles de médicaments mais le choix de la voie à suivre. Notre plus grand défi pourrait bien être non pas le manque de cibles et d'armes, mais l'absence de plans de bataille pour gagner la guerre contre la FOP. Pas un seul médicament, pas une seule arme ne pourra gagner la guerre contre la FOP.

« Vous n'êtes pas encore prêts pour nous. »

« Oh oui, nous le sommes! »

« Nous sommes PLUS que prêts! »

Et maintenant, jetons un coup d'œil sur le pipeline!

PARTIE 4 Les médicaments émergents pour la FOP qui ont fait la une en 2017

LE PALOVAROTÈNE

Dans la FOP, l'os hétérotopique se forme par un mécanisme appelé ossification endochondrale. En d'autres termes, à travers un échafaudage cartilagineux obligé. C'est comme cela que la plupart des os du squelette se développent et que les fractures guérissent, en formant un modèle de cartilage se transformant ensuite en os. Le palovarotène, médicament actuellement utilisé dans la Phase 3 des essais cliniques pour la FOP, cible de manière sélective une voie de formation du cartilage. Pacifici et Iwamoto ont démontré en 2011 que le palovarotène inhibe l'OH chez des souris génétiquement préparées pour former de l'os hétérotopique. Chakkalaklal, Shore et leurs collègues ont démontré en 2016 que le palovarotène inhibe l'OH tant spontanée que trauma-induite chez les souris FOP. Si l'échafaudage cartilagineux peut être inhibé, l'os ne se formera pas.

Le palovarotène active le signal d'arrêt de la formation du cartilage. Il ne cible pas l'ACVR1, le récepteur muté du signal BMP encodé par la mutation FOP, mais cible d'autres molécules qui interagissent avec les signaux BMP dans les cellules pré-cartilagineuses qui sont en aval de l'action de l'ACVR1.

En 2014, *Clementia Pharmaceuticals*, après plusieurs années de consultation avec le *Center for Research in FOP & Related Disorders*, a mis en place un essai clinique de Phase 2 ainsi qu'un essai de prolongation ouverte de palovarotène sur des adultes atteints de FOP.

En 2016, *Clementia Pharmaceuticals* a annoncé les grandes lignes des résultats de l'essai clinique de Phase 2 utilisant le palovarotène pour le traitement de la FOP. Plusieurs tendances positives ont été détectées dans cet essai contrôlé par placebo sur 40 sujets, y compris la réduction dans la proportion de sujets ayant développé une nouvelle HO, la réduction en volume de nouvelles OH, l'amélioration des douleurs liées aux poussées chez certains patients, ainsi qu'une diminution de la durée des poussées, même si aucun de ces résultats n'a atteint une importance statistique. Les sujets ont bien toléré le palovarotène; tous les sujets ont terminé l'essai de 12 semaines et sont entrés dans l'essai de prolongation ouverte de la Phase 2. Les résultats de cet important essai clinique sont encourageants et reflètent parfaitement ce qui avait été observé dans les études précédentes concernant les animaux traités au palovarotène.

Lors du forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments pour la FOP tenu en Sardaigne (Italie) en octobre 2017, le Dr Donna Grogan (*Clementia Pharmaceuticals*) et le Dr Fred Kaplan (Université de Pennsylvanie) ont souligné les résultats de la Phase 2 de *Clementia* avec le palovarotène et la mise en place imminente d'un essai clinique de la Phase 3 (essai MOVE) avec le palovarotène. L'essai clinique de la Phase 3 avec le palovarotène, d'une durée de deux ans, sera mené sur 80 individus (à partir de l'âge de 4 ans), et sera effectué dans 20 sites cliniques de 14 pays. L'essai a commencé à enrôler des personnes en décembre 2017. Pour toute information, visiter le site clinicaltrials.gov.

Les médecins et les scientifiques du *Center for Research in FOP & Related Disorders* ont été les leaders-clés et les directeurs de cette recherche fondamentale, translationnelle et clinique sur cette nouvelle cible et cette thérapie potentielle pour la FOP.

LES ANTICORPS DE L'ACTIVINE A

Deux études récentes ont décrit le rôle de l'activine A (Act A) dans la pathogenèse de l'ossification hétérotopique (OH) dans la FOP. Les chercheurs ont montré que l'ACVR1 mutant sensibilise de manière inattendue les cellules FOP à l'Act A, ligand (protéine similaire à une hormone) qui est à même d'inhiber le signal BMP. Ils ont découvert qu'en bloquant les anticorps à l'Act A on pouvait éliminer l'OH chez des modèles de souris FOP. Les auteurs soulignent cependant le manque de données concernant le rôle de l'Act A en tant que conducteur d'OH chez les patients FOP, dû en grande partie à l'impossibilité d'acquérir de manière sûre des cellules et des tissus humains caractéristiques pour les soumettre à un test.

L'utilisation des cellules progénitrices du tissu conjonctif primitif [CTPC, également connues sous le nom de cellules souches provenant des dents de lait exfoliées (SHED)] provenant de patients FOP donne une opportunité extraordinaire d'examiner la pathophysiologie moléculaire proposée de la maladie dans un système *in vitro* directement en lien avec l'organisme humain. Surtout, ces cellules sont obtenues de manière sûre de patients FOP (ce sont les cellules du "*Good Tooth Ferry Program*" aimablement fournies par les familles de la communauté FOP) et qui ne sont pas infectées par des agents viraux pouvant altérer la réponse immunitaire du signal BMP dans la FOP.

Les études réalisées par le Center for Research in FOP & Related Disorders montrent incontestablement que l'Act A stimule le signal BMP et renforce la différenciation cartilagineuse et osseuse dans les CTPC provenant de patients FOP et de patients témoins (mais beaucoup plus dans les cellules de patients FOP), ce qui est pertinent pour la pathologie primaire de la FOP chez les humains. Ces résultats révèlent aussi que la stimulation par BMP4 joue un rôle vital dans la signalisation hyperactive de l'ACVR1 mutant dans les CTPC humaines. Vus dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que les stratégies thérapeutiques pour la FOP chez les humains doivent prendre en compte l'activation du récepteur mutant à la fois par l'Act A et le BMP4.

Notre étude ("*Activin A amplifies dysregulated BMP signaling and induces chondro-osseous differentiation of primary connective tissue progenitor cells in patients with FOP*"-*L'Activine A amplifie la signalisation BMP dérégulée et induit la différenciation des cellules progénitrices du tissu conjonctif primitif chez les patients atteints de FOP*), publiée en ligne en 2017 dans le journal *BONE*, établit la capacité de l'Act A de stimuler le signal BMP des CTPC dans le cas des patients FOP et suggère que l'ACVR1 mutant confère la capacité à l'Act A d'amplifier le signal BMP qui conduit à l'OH.

Une étude complémentaire (*"The FOP mutation p.R206H in ACVR1 confers an altered ligand response"*, La mutation FOP p.R206H dans l'ACVR1 provoque l'altération de la réponse au ligand), publiée en ligne en 2017 dans *BONE* par Laura Hildebrand, Petra Seemann et leurs collègues du Centre Berlin-Brandenburg pour les thérapies régénératives de Berlin, en Allemagne, a comparé les réponses du signal de l'ACVR1 originel et mutant à différents ligands. Les auteurs ont ansi découvert que la mutation FOP est plus sensible à certains ligands naturels comprenant l'Activine A. Le récepteur mutant semble avoir perdu certaines interactions inhibitrices essentielles avec ses ligands et ses corécepteurs, provoquant ainsi chez les patients un signal et une stimulation dans la formation d'os ectopique accrues dépendant du ligand.

Nos données concernant les CTPC primaires provenant de personnes atteintes de la FOP suggèrent que l'Act A est liée à la pathogenèse d'OH dans la FOP chez l'homme, comme cela a été démontré chez les modèles de souris FOP *knock-in*. L'Act A est induite dans le muscle squelettique à la suite d'une blessure et la surexpression de l'Act A provoque des dégâts importants du muscle squelettique. Inversement, la neutralisation de l'Act A améliore la réparation et la régénération du muscle squelettique.

Nos études suggèrent aussi des mécanismes *in vivo* plausibles basés sur la dépendance entre le BMP4 et à l'Act A dans les CTPC de la FOP. Nous proposons que le tissu pré-lésionnel reflète l'amplification de base du signal BMP associé à l'ACVR1 mutant qui est probablement responsable des caractéristiques de développement de la FOP, semblable à l'état de base des CTPC dans la FOP où la hausse du signal BMP est indépendant du BMP4 et de l'Act A. Nos données suggèrent également que l'hypoxie (et, par extension, les lésions inflammatoires précoces) qui favorise le signal BMP, est aussi indépendante du BMP4 et de l'Act A. Inversement, des changements précoces dans le tissu *in vivo* menant à la formation d'os hétérotopique dans d'anciennes lésions sont certainement liés à un signal BMP accru dû, au moins, à la stimulation à la fois du BMP4 et de l'Act A.

Notre étude montre que l'Act A endogène et exogène a un effet stimulant sur le signal BMP dans les CTPC FOP humaines, conformément aux rapports récents. En outre, nos données donnent lieu à une mise en garde sur le fait que les protéines telles que le BMP4 jouent également des rôles stimulants clés à prendre en compte dans les thérapies émergentes. Ces données suggèrent curieusement que l'atténuation du BMP4 et de l'Act A, par exemple, a un effet synergique sur le signal BMP dans le cas de la FOP chez les humains et pourrait donc contribuer à altérer le seuil pour l'OH dans la FOP. Le message le plus important ici est que malgré la quantité de connaissances acquises sur des modèles d'animaux FOP, aucune ne reproduit le chemin ou l'intensité clinique de l'OH dans la FOP humaine. Il faut donc impérativement compléter les leçons apprises des modèles animaux FOP dans l'étude de la FOP humaine. Les études translationnelles sur les modèles animaux peuvent nous donner des informations et nous guider dans les études sur des humains, mais ne peuvent remplacer les essais cliniques. Comme l'a dit un jour un célèbre scientifique, « la meilleure étude de l'homme est l'homme. »

En résumé, la découverte inattendue de l'Act A dans la pathogenèse de la FOP permet d'identifier une cible thérapeutique pour la FOP et de creuser les fondements du développement clinique. Le décor est planté pour le prochain essai clinique. Lors du forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments tenu en Sardaigne (Italie) en octobre 2017, le Dr. Xiaobing Qian de *Regeneron Pharmaceuticals* a présenté les détails d'un essai clinique de Phase 2 (LUMINA-1) parrainé par *Regeneron* en vue de tester l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du REGN2477, un anticorps de l'Activine A, sur 40 adultes atteints de FOP. Ces détails se trouvent sur le site clinicaltrials.gov.

LA RAPAMYCINE

Bien que l'Activine A (Act A) évoque une chondrogenèse accrue (formation d'un échafaudage de cartilage pré-osseux) *in vitro* et d'ossification hétérotopique (OH) *in vivo*, les mécanismes sous-jacents sont inconnus. Dans un article publié dans *The Journal of Clinical Investigation ("Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in FOP", L'Activine A stimule la signalisation mTOR pour provoquer une chondrogenèse aberrante dans la FOP*), Hino, Ikeya et leurs collègues de l'Université de Kyoto au Japon, ont relaté le développement d'un système de dépistage à haut débit utilisant des cellules souches pluripotentes induites provenant de patients FOP en vue d'identifier les voies centrales d'une chondrogenèse creusées par l'Act A. Après avoir examiné 6.809 petites molécules, les auteurs ont identifié le signal mTOR (voie moléculaire impliquée dans la blessure et la réparation du tissu) comme étant une voie importante pour la chondrogenèse accrue des cellules stromales mésenchymateuses dérivées de cellules souches pluripotentes induites par la FOP. Deux modèles différents de souris OH dont un modèle de souris FOP ont révélé le rôle critique de la signalisation mTOR *in vivo*. En utilisant la rapamycine inhibitrice du mTOR, médicament utilisé pour prévenir le rejet d'organes transplantés, les chercheurs ont réussi à inhiber l'ossification hétérotopique chez les souris FOP. Ces résultats ont décelé un axe Act A - ACVR1/mTOR dans la pathogenèse de la FOP et identifié la rapamycine, médicament agréé et largement utilisé, comme inhibiteur de cette voie.

Comme résultat de ce travail, le Dr Junya Toguchida, un des auteurs de l'étude, a déclaré, lors du forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments tenu en Sardaigne en octobre 2017, qu'il avait mis en place un essai clinique au Japon avec l'utilisation de la rapamycine. Cet essai d'un an va être mené sur 20 individus (âgés de 6 à 59 ans) atteints de la FOP sur quatre sites au Japon : Kyoto, Kyushu, Nagoya et Tokyo.

Dans un article publié dans BONE ("*Acute and chronic rapamycin use in patients with FOP: A report of two cases", Utilisation ponctuelle et chronique de la rapamycine sur des patients atteints de FOP: deux cas*), Fred Kaplan et ses collègues font remarquer que les études récentes menées sur des modèles génétiques de souris FOP étayent l'implication du signal ciblé par la rapamycine (mTOR) dans la pathophysiologie de la FOP et proposent l'utilisation réadaptée de la rapamycine, inhibiteur du signal mTOR dans les essais cliniques pour la prise en charge de la FOP. Les auteurs ont rapporté que deux patients atteints de la mutation classique de la FOP auxquels on avait administré la rapamycine, l'un pendant quatre mois à titre compassionnel pour traiter une poussée aiguë du cou et du dos réfractaire à la thérapie corticostéroïde, et l'autre pendant 18 ans pour une immunosuppression chronique due à une transplantation du foie pour infection intercurrente par cytomégalovirus. Malgré l'usage de la rapamycine, la FOP a progressé chez ces deux patients. Ce rapport souligne l'usage réel de la rapamycine sur deux patients FOP et invite à la prudence quant à l'usage de la rapamycine dans les essais cliniques pour la prise en charge de la FOP.

L'IMATINIB

En 2017, Fred Kaplan, Bob Pignolo et leurs collègues ont publié dans *BONE ("Early clinical observations on the use of imatinib in FOP: A report of seven cases"* - Premières observations cliniques sur l'utilisation de l'imatinib dans la FOP: rapport sur sept cas) une expérience combinée de cas avec l'usage sans label de l'imatinib pour sept enfants ayant des poussées incessantes et une évolution symptomatique rapide de la FOP. Avant la publication, un analyste a écrit ceci: « Lorsque l'on traite des patients atteints d'une maladie orpheline, les rapports sur l'usage de médicaments sans label sont extrêmement importants. Cet article donne des informations très utiles concernant l'âge des patients qui prennent ces médicaments, la présentation au moment du commencement du traitement, la durée du traitement, les effets secondaires et la raison pour laquelle on met fin au traitement. En outre, il fournit des données cliniques convaincantes sur l'utilité éventuelle de l'imatinib ainsi que des informations très utiles concernant l'innocuité et la tolérabilité du médicament. » On peut obtenir cet article en contactant le Dr Kaplan à frederick.kaplan@uphs.upenn.edu. En voici un court résumé.

Les recherches ont identifié plusieurs cibles potentielles pour la thérapie dans le cas de la FOP, et de nouveaux médicaments candidats sont développés pour être testés dans des essais cliniques. Une approche complémentaire cherche à identifier des médicaments homologués qui pourraient être réadaptés pour une utilisation sans label contre des cibles définies dans le cadre de la FOP. L'imatinib fait partie de ces médicaments.

L'imatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase développé à l'origine pour des patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (CML). L'imatinib est un médicament sûr, bien toléré, qui a été utilisé chez des milliers d'adultes et d'enfants atteints de CML. Chose importante, l'imatinib a l'effet désirable de réguler à la baisse de nombreuses cibles concernant la pathophysiologie de la FOP.

Des études précliniques récentes publiées l'année dernière par le *Center for Research in FOP & Related Disorders* et figurant dans les 25e et 26e Rapports annuels du Projet de Recherche collaborative sur la FOP ont démontré que l'imatinib diminue l'activité inflammatoire de l'HIF1-α/, l'activité de l'ACVR1 mutant dans les cellules souches hypoxiques de la FOP, et qu'il réduit l'OH chez un modèle de souris FOP. En plus de la cible HIF1-α solide, l'imatinib peut avoir l'effet bénéfique d'impacter d'autres cibles telles que le c-Kit (gène essentiel pour la génération de mastocytes et l'activité des mastocytes) qui joue un rôle majeur dans la formation de lésion FOP, le PDGFRα (exprimé par les cellules lésionnelles fibro-prolifératives), et de multiples kinases MAP impliquées dans l'inflammation. L'imatinib a aussi des effets bénéfiques potentiels sur les lymphocytes, les macrophages et les mastocytes en freinant les multiples voies de signalisation impliquées dans la pathophysiologie des lésions de la FOP. L'imatinib est efficace dans le traitement des maladies systématiques des mastocytes et inhibe les multiples protéines inflammatoires impliquées dans la formation de l'ossification hétérotopique. L'imatinib a donc un impact potentiel sur les principales cibles thérapeutiques de la FOP.

Fondée sur un raisonnement biologique convaincant, des données précliniques solides et un profil de sécurité favorable, l'imatinib a été prescrit sur une base sans label pour sept enfants présentant des poussées incessantes de FOP, surtout dans les zones axiales, et qui ne répondaient pas aux traitements standard. Les sept enfants n'ont pas démontré de réponse symptomatique durable aux médicaments standards utilisés pour gérer les symptômes de la FOP tels que les corticostéroïdes, les agents anti-inflammatoires non stéroïdiens, le cromolyne ou les bisphosphonates par voie intraveineuse. Les sept enfants ont été envoyés chez un oncologue hématologue pédiatrique ou un rhumatologue pédiatrique pour évaluer la thérapie par imatinib, après avoir informé les parents de manière détaillée sur les risques et les bénéfices d'une utilisation sans label de l'imatinib pour la FOP. Les parents ont été informés que l'utilisation de l'imatinib était sans label et ne rentrait pas dans une étude de recherche clinique. Les parents ont aussi été informés que l'évolution serait gérée cliniquement et que les radios ne seraient pas effectuées de manière routinière.

Des rapports anecdotiques sur ces cas documentent que le médicament a été bien toléré et qu'une diminution de l'intensité des poussées a été constatée chez les sept enfants qui ont pris ce médicament. En outre, les parents des sept enfants qui ont pu prendre l'imatinib tous les jours ont constaté une diminution subjective de l'intensité des poussées après plusieurs semaines de traitement.

Les essais cliniques pour les maladies orphelines se concentrent généralement sur une cible et un traitement potentiel à la fois. Cependant, les impératifs des soins cliniques dans un contexte réel exigent de la souplesse dans la gestion de la maladie symptomatique, surtout quand il n'y a pas d'alternative possible. Des médicaments homologués pour une condition peuvent avoir des effets secondaires potentiels pour une autre et, par conséquent, être adaptés à une utilisation sans label sur une base compassionnelle. Les expériences anecdotiques faites avec ces médicaments peuvent suggérer d'établir des paramètres utiles pour gérer les objectifs significatifs de futurs essais cliniques.

Sur la base de notre expérience dans le cas de ces sept enfants, nous pensons fermement que l'imatinib devrait être pris en considération dans un essai clinique contrôlé sur les enfants atteints de la FOP qui souffrent de poussées axiales incessantes et pour lesquels peu ou pas de traitements existent actuellement. Ces observations cliniques étayent la mise en place d'essais cliniques sur des enfants sujets à des poussées incontrôlables de FOP afin de déterminer si l'imatinib est susceptible d'améliorer les symptômes ou d'altérer l'histoire naturelle de cette maladie invalidante et mettant la vie en danger. L'imatinib pourrait également être utilisé par les médecins sur une base sans label pour gérer les symptômes des enfants atteints de FOP.

A L'HORIZON

« Nous courions, comme si nous voulions atteindre la lune. » *Robert Frost*

« La thérapie moléculaire ciblée sera vraiment là quand les patients seront jumelés à un schéma thérapeutique basé sut leurs attributs génétiques. » – *Sebolt-Leopold & English ("Mechanisms of drug inhibition of signaling molecules;" Nature*)

Les anticorps bloquants contre l'ACVR1

L'ACVR1 mutant présente un signal BMP peu étanche et une hyperréactivité du ligand, étayant la raison d'utiliser des anticorps bloquants contre l'ACVR1 dans la prévention et le traitement de la FOP. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques spécifiques pour l'ACVR1 sont actuellement développés par au moins deux laboratoires pharmaceutiques. Cette approche a été mentionnée lors du forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments tenu en Sardaigne en octobre 2017 par le Dr Takenobu Katagiri de l'Université médicale Saitama du Japon.

Les inhibiteurs de la transduction du signal (STI)

Les STI sont le centre de toutes les cibles pour la FOP. Cette catégorie de petites molécules à prendre par voie orale coince la « bouche » du récepteur de la FOP, l'empêchant ainsi de transmettre son message dévié de faire davantage d'os. Les STI sont des outils moléculaires importants pour étudier le signal BMP dans la FOP et ont un grand potentiel pour se développer en médicaments thérapeutiques puissants pour traiter la FOP. Des STI sélectifs pour la FOP inhiberont l'ACVR1 plutôt que des récepteurs associés proches et sont actuellement développés par au moins quatre laboratoires pharmaceutiques ou biotechnologiques. Des STI à large spectre qui ciblent l'ACVR1 sont pris en considération pour être réadaptés à des essais cliniques.

Les inhibiteurs allostériques

Sur une variante du thème des STI, connue sous le nom d'inhibition allostérique, le Dr Jay Groppe du *Texas A&M College of Dentistry* et le Dr. Alex Bullock de l'Université d'Oxford ont illustré des approches alternatives pour réduire au silence le récepteur mutant de la FOP, qui laissent entrevoir le développement futur de médicaments. Au lieu de cibler la bouche de l'ACVR1 qui est presque identique à d'autres récepteurs, l'approche allostérique se concentre sur les aspects uniques de l'ACVR1, voire sur l'ACVR1 mutant, pour opérer un miracle.

PARTIE 5 Les avancées notables dans la recherche sur la FOP en 2017 –

Si l'ACVR1 mutant est le moteur de la fusée pour les poussées de FOP, l'Activine A et le BMP4 en sont le carburant de la fusée, l'inflammation est donc l'interrupteur d'allumage qui lance la fusée.

En 2017, nous avons fait des progrès rapides dans la compréhension de l'interrupteur d'allumage. Notre progrès est cité dans le présent chapitre. Nous pensons que ces études vont inspirer un travail majeur dans ce domaine de recherche sur la FOP et qu'elles seront fondamentales pour identifier des cibles de thérapie solides.

La recherche sur les déclencheurs immunologiques des poussées de FOP continue à dominer la frontière de la recherche sur la FOP. Chez tous les individus affectés, la FOP est provoquée par une mutation activatrice dans l'ACVR1 qui débouche sur un signal BMP dérégulé. Le récepteur mutant cause une myriade de caractéristiques développementales de la FOP (telles que les orteils malformés, ostéochondromes et fusion des cervicales), mais n'est peut-être pas suffisant pour induire les poussées épisodiques conduisant à une ossification hétérotopique invalidante.

Les poussées de FOP, – tant trauma-induites que spontanées – impliquent fortement la participation d'un déclencheur immunologique sous-jacent.

1. LES MASTOCYTES ET LES MACROPHAGES

Chez les individus atteints de FOP, les épisodes d'OH sont souvent la conséquence de blessures. Le premier signe de la maladie active est généralement l'activité inflammatoire dans les tissus qui précède la dégradation des tissus conjonctifs, le recrutement de cellules progénitrices et l'ossification hétérotopique. Dans un article important ("*Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an ACVR1 R206H Mouse Model of FOP" - La diminution des mastocytes et des macrophages altère l'ossification hétérotopique chez un modèle de souris FOP ACVR1 R206H*) publié en ligne dans *The Journal of Bone and Mineral Research* en 2017, l'étudiant diplômé Michael Convente, le Dr Eileen Shore et leurs collègues du *Center for Research in FOP & Related Disorders* ont utilisé un modèle de souris FOP pour faire des recherches sur la réponse inflammatoire cellulaire et moléculaire dans les lésions de FOP suite à une blessure.

L'équipe a découvert que la mutation de la FOP classique augmente le signal BMP dans les lésions de FOP post-traumatiques et une divergence précoce du programme de réparation du muscle squelettique normal avec une infiltration de cellules immunitaires élevée et prolongée. Diverses molécules pro-inflammatoires ont été élevées et prolongées dans des lésions de la FOP et dans des mastocytes de la FOP. En outre, la diminution des mastocytes et des macrophages a fortement altéré l'OH induite par blessure chez les souris FOP, réduisant de 50% le volume d'OH induite par blessure avec la diminution de chaque population de cellules de manière indépendante, et de 75% avec une diminution combinée des deux

populations de cellules. Dans l'ensemble, les données obtenues montrent que le système immunitaire contribue à la naissance et au développement de l'ossification hétérotopique dans la FOP.

Les deux populations de cellules immunitaires impliquées dans le développement de l'ossification hétérotopique sont les mastocytes et les macrophages. Vu la quantité accrue et la présence prolongée des mastocytes et des macrophages dans les lésions de la FOP, ainsi que leur lien avec les troubles d'OH en dehors de la FOP, l'étude a fait des recherches sur la contribution des mastocytes et des macrophages à l'ossification hétérotopique induite par blessure en utilisant des lignées de souris FOP immunodéficientes. Les données obtenues montrent que tant les mastocytes que les macrophages contribuent au développement d'OH.

Des événements déclencheurs de l'inflammation tels que les vaccins par voie intramusculaire, les traumas des tissus ou les infections virales induisent de nouveaux épisodes d'OH chez les patients FOP avec une fréquence élevée. L'étude de Convente révèle que les multiples populations cellulaires immunisées qui participent à la réponse d'une blessure tissulaire normale sont augmentées dans les lésions de la FOP. En outre, ces cellules persistent à des niveaux élevés pendant la progression vers l'os hétérotopique au lieu de revenir aux niveaux antérieurs à la blessure comme cela se passe pendant la réparation d'une blessure. Cette réponse cellulaire immunitaire accrue est accompagnée de facteurs pro-inflammatoires accrus et, au moins dans les mastocytes, l'ACVR1 mutant altère l'expression d'un sous-ensemble de cytokines pro-inflammatoires. La diminution combinée des mastocytes et des macrophages chez les souris FOP met au jour le rôle clef de ces deux populations de cellules dans le déclenchement de l'ossification hétérotopique.

Les BMP induisent la production de cytokine inflammatoire et de l'œdème, deux caractéristiques qui précèdent souvent le départ d'OH chez les patients FOP. Le signal BMP contribue également à l'activation inflammatoire de nombreuses populations de cellules immunitaires, y compris les macrophages et les cellules T. En contraste avec le programme de réparation normal, les données de l'article de Convente suggèrent que le signal BMP élevé à travers la progression de la lésion dans la FOP induit les événements inflammatoires élevés qui perturbent la réponse normale à la blessure du muscle squelettique et le programme de réparation, conduisant ainsi à l'ossification hétérotopique.

L'étude décrit le système immunitaire comme une cible attrayante pour une intervention thérapeutique dans l'OH et la FOP. L'inflammation est le premier événement reconnu dans le développement de l'OH. Par conséquent, l'inhibition à ce stade de l'évolution de la maladie pourrait limiter ou prévenir l'OH. L'étude a découvert que l'ablation des seuls mastocytes ou macrophages réduit considérablement la formation de l'OH, mais pas complètement ; alors que l'ablation des deux populations de cellules a permis d'accroître l'inhibition, indiquant par là qu'une seule cible peut être insuffisante pour prévenir complètement l'OH. Les résultats montrent que bien que l'hyper-régulation dans la FOP soit importante, tous les facteurs inflammatoires ne sont pas forcément élevés, ce qui porte à croire que des voies inflammatoires spécifiques peuvent être ciblées en maintenant un système immunitaire fonctionnel. Un programme de traitement optimal peut donc inhiber la formation d'OH et garder une fonction immunitaire importante chez les patients.

L'observation d'une réponse immunitaire qui précède l'OH dans un modèle de souris FOP formant une OH spontanée (non induite par blessure) suggère qu'une réponse immunitaire pourrait être une caractéristique générale du début et de l'évolution précoce d'OH. Une composante inflammatoire est associée à presque toutes les formes d'OH, notamment aux troubles d'OH non génétique liés à un trauma sévère tel qu'une opération de remplacement articulaire, des blessures de guerre et autres blessures traumatiques.

Bien qu'il puisse y avoir des contributions inflammatoires uniques à la FOP, telles que le rôle de l'activine A dans la pathologie de la maladie, des médiateurs inflammatoires communs à tous les troubles OH font du système immunitaire une bonne cible de traitement dont pourraient bénéficier de nombreux patients. L'étude de Convente décrit le système immunitaire comme un facteur majeur du déclenchement et de l'évolution de l'OH dans la FOP et élargit considérablement les connaissances actuelles sur la contribution immunologique à la progression de la FOP.

Ces résultats probants établissent des bases solides pour les études futures sur la contribution immunologique à la FOP. Vu les caractéristiques immunologiques partagées de la FOP et des troubles d'OH non génétiques, ces découvertes peuvent fournir un aperçu d'un traitement pour des formes plus communes non héréditaires d'OH, ce qui pourrait aller au bénéfice d'un large spectre de patients.

Dans une étude translationnelle étroitement liée *("Mast cell inhibition as a therapeutic approach in FOP"* – L'inhibition des mastocytes comme approche thérapeutique dans la FOP), publiée dans *BONE* en 2017, Brennan, Kaplan, Pignolo et leurs collègues *du Center for Research in FOP & Related Disorders* démontrent que les poussées épisodiques de la FOP sont cliniquement caractérisées par un sérieux gonflement du tissu conjonctif et un œdème intramusculaire sévères, suivis histologiquement par une réaction fibro-prolifération intense et hautement angiogénique. Cette réponse inflammatoire, angiogénique et fibro-prolifération précoce, est accompagnée de la présence abondante de mastocytes – bien au-delà d'autres myopathies connexes (maladies musculaires inflammatoires). En utilisant un modèle de souris FOP transgénique induite par blessure, constitutivement active, l'étude a démontré que l'inhibition des mastocytes par cromolyne débouche sur une réduction très importante de l'ossification hétérotopique. Le cromolyne fait considérablement diminuer le nombre total de mastocytes dans les lésions de la FOP. En outre, le cromolyne fait diminuer de manière spécifique le nombre des mastocytes dans les lésions pré-osseuses. Ce travail démontre que la FOP est un type de mastocytose localisée et peut offrir de nouvelles interventions thérapeutiques pour le traitement de cette pathologie dévastatrice.

Les mastocytes se trouvent dans le tissu conjonctif. Les progéniteurs des mastocytes quittent la moelle osseuse pour entrer en circulation puis mûrir dans le tissu ciblé (par exemple le muscle). Les mastocytes sont activés pour répondre à toute sorte de blessure tissulaire, venin de serpent et vaccins. Leur activation se traduit par une inflammation aiguë et chronique, par une blessure vasculaire, par le recrutement de cellules et enfin par le remodelage tissulaire et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Les mastocytes sécrètent des médiateurs inflammatoires préformés.

Frank Gannon et ses collègues du *Center for Research in FOP & Related Disorders* ont démontré que la densité des mastocytes à la périphérie des lésions de la FOP est 150 fois plus grande que dans un muscle squelettique normal ou dans un muscle squelettique non impliqué de patients atteints de la FOP et jusqu'à 40 fois plus grande que dans toute autre maladie inflammatoire des muscles. Ces découvertes démontrent que la mobilisation et l'activation de mastocytes inflammatoires sont des signes pathologiques des lésions de la FOP et peuvent servir de cibles potentielles pour une intervention pharmacologique dans la FOP. L'implication des mastocytes a également été démontrée dans une OH non héréditaire, ce qui laisse à croire que ce type de cellule est essentiel dans la pathologie de l'OH.

Bien que l'indication de la FDA (*Food and Drug Administration*) concernant l'utilisation du cromolyne pour l'asthme suggère une option potentielle pour les patients FOP, ses modes d'administration actuels donnent une mauvaise diffusion systémique. Des liquides sous forme de spray ou d'aérosol pour inhalation nasale ou orale sont les meilleurs modes communs utilisés pour la diffusion systémique. Le cromolyne est communément utilisé à la discrétion du médecin comme médicament de classe II dans les directives thérapeutiques pour la FOP. Une forme liquide intraveineuse du cromolyne a été mentionnée; cependant, elle s'élimine rapidement et a des effets secondaires tels que l'hypertension et la nausée. Il

existe une option alternative en utilisant l'imatinib inhibiteur kinase tyrosine c-kit pour induire la diminution des mastocytes, ce qui réduit l'inflammation liée à l'arthrite rhumatoïde et à l'asthme réfractaire sévère, et réduit l'OH dans un modèle de blessure du tendon d'Achille, et surtout l'OH chez un modèle de souris FOP.

Le fait de considérer la FOP comme un type de mastocytose localisée peut offrir de nouvelles opportunités thérapeutiques pour le traitement. Le cromolyne s'est démontré sûr et efficace pour éliminer l'HO dans un modèle de souris FOP induite par blessure, mais à des doses plus élevées que celles normalement capables d'être administrées de manière sûre et optimale à des individus. Une amélioration de la biodisponibilité du cromolyne, soit en changeant sa formule soit en changeant son mode d'administration, pourrait augmenter les bénéfices thérapeutiques. D'autres inhibiteurs de mastocytes pourraient offrir des bénéfices similaires et/ou supplémentaires.

Dans un éditorial de l'étude sur les mastocytes intitulée "*Problems with Mast Transit*" – Les problèmes du transit de mastocytes, dans *Science Translational Medicine*, le Dr Ben Levi (*University of Michigan*) écrit ceci: « De même que la présence de trop de gens dans les transports en commun peut enflammer les esprits, un transit excessif de mastocytes, ou mastocytose, peut provoquer une inflammation sévère. Même si l'on sait que les mastocytes jouent un rôle-clé dans les réponses inflammatoires, leur rôle dans l'ossification hétérotopique et la FOP est moins bien connu. Une étude récente menée par Pignolo et ses collègues caractérise la mastocytose présente dans les lésions d'ossification hétérotopique. »

Des études récentes ont caractérisé le rôle central joué par l'inflammation sur les formes traumatiques et génétiques d'ossification hétérotopique. Plusieurs traitements anti-inflammatoires ont prouvé leur efficacité dans la prévention de l'OH dans les études précliniques prometteuses. En plus, les stéroïdes ont servi de piliers dans les tentatives de combattre les poussées d'OH chez des personnes atteintes de la FOP. Malgré ce rôle bien connu des cellules inflammatoires, il existe peu d'études indiquant quelles sont les cellules inflammatoires impliquées et ce que font ces cellules une fois qu'elles arrivent sur le site de l'OH. Les auteurs de cette étude ont utilisé un modèle de souris indépendant du ligand de la FOP avec une hyper-activation du signal BMP où l'adénovirus et la cardiotoxine sont injectés pour stimuler la formation de l'ossification hétérotopique. Les auteurs démontrent que les inhibiteurs/stabilisateurs de mastocytes tels que le cromolyne diminuent de manière importante le nombre de mastocytes et préviennent la formation d'OH dans ce modèle. Ils démontrent clairement une diminution importante du nombre des mastocytes avec le traitement par cromolyne. Inversement, l'utilisation de l'aprépitant qui est un récepteur antagoniste de la substance P/neurokinine 1, dans les mastocytes n'a pas fait diminuer le nombre de mastocytes dans la formation d'OH, élucidant le mécanisme spécifique par lequel les mastocytes font diminuer l'OH.

Cette étude change l'objectif visant à définir les cellules progénitrices d'OH par celui de mieux comprendre les cellules inflammatoires non résidentes qui migrent vers un site de blessure et comment ces cellules altèrent l'OH. En se basant sur ces découvertes, les chercheurs peuvent maintenant envisage de cibler des mastocytes avec des thérapeutiques telles que le cromolyne en vue de juguler le créneau inflammatoire nécessaire à l'OH. En outre, des études futures visant à mieux comprendre ce que les mastocytes peuvent sécréter pour exacerber les lésions OH pourraient permettre de faire un pas en avant dans nos connaissances sur la FOP.

2. LA FOP A SON PROPRE TRANSDUCTEUR

L'année dernière, nous avons levé le voile sur les voies et les cibles impliquées dans l'amplification des stades inflammatoires et hypoxiques des lésions précoces de la FOP. Cette année, nous avons exploré

la signalisation cellulaire et moléculaire à un stade encore plus précoce, à savoir les codes de lancement de la formation lésionnelle.

Malgré l'apparition de mutations de l'ACVR1 chez tous les patients FOP, les personnes atteintes de la FOP ne forment pas de l'os continuellement, mais plutôt épisodiquement et souvent à la suite d'une blessure sans gravité ou d'une infection virale, découverte qui suggère que le système immunitaire naturel contribue à l'induction et à l'évolution de l'OH.

Le système immunitaire doit répondre non seulement aux menaces extérieures d'organismes envahissants comme les bactéries et les virus, mais aussi aux signaux de lésions venant : d'une blessure extérieure, de l'entretien et de la réparation courante des tissus. Le système immunitaire possède fondamentalement deux branches interactives. Une branche du système immunitaire est le système immunitaire acquis qui produit des anticorps à des menaces spécifiques. Par exemple, un anticorps contre une souche de grippe pourrait ne pas protéger contre une autre souche de grippe. L'autre branche est le système immunitaire naturel. Celui-ci répond beaucoup plus largement et généralement aux menaces internes et externes et, d'un point de vue évolutionnaire, est beaucoup plus ancien que le système immunitaire adaptatif.

Le système immunitaire naturel est comme un système d'alarme géant qui répond à des signaux de danger externes généralisés venant de bactéries et de virus (appelés PAMP) et à des signaux de danger internes venant d'une blessure externe et de la maintenance ordinaire des tissus (appelés DAMP). Le système immunitaire naturel est le premier intervenant – tel un Paul Revere traversant la ville à cheval en annonçant « Les Anglais arrivent, les Anglais arrivent !», sans donner de détails précis, mais en prévenant et mobilisant la population face au danger imminent qui exige une réponse.

Les récepteurs ou antennes moléculaires du système immunitaire naturel sont appelés récepteurs de type Toll (TLR). Ils se présentent sous des formes et des tailles différentes, certains sont branchés sur les bactéries, d'autres sur les virus, d'autres sur les signaux de blessures tissulaires et d'autres encore sur tous. Certains TLR sont à la surface de la cellule et d'autres sont à l'intérieur de la cellule, surtout ceux qui sont branchés sur les virus. Ces récepteurs s'expriment naturellement sur les cellules du système immunitaire, mais aussi sur les cellules tissulaires conjonctives (comme ceux dans les muscles qui répondent à une blessure) puisque ces cellules doivent aussi répondre aux signaux de danger (externes et internes) et engendrer une réaction réparatrice. La forte réaction du système immunitaire naturel ne débouche pas sur des anticorps spécifiques, mais sur une inflammation généralisée. Comme nous allons le voir, c'est une partie du système immunitaire qui déclenche une série d'événements conduisant aux poussées de la FOP. Les CTPC, également connues sous le nom de cellules souches de dents de lait humaines exfoliées (SHED), sont un type de cellules souches mésenchymateuses (MSC) et ont des propriétés de différenciation et des propriétés immunomodulatoires.

Dans la FOP, ces cellules servent de système modèle *in vitro* pour la pathophysiologie de la FOP. Un des principaux mystères dans la pathophysiologie de la FOP réside dans la manière dont les CTPC intègrent les signaux inflammatoires inductifs dans leur microenvironnement avec le signal BMP dérégulé qui est la marque de la maladie dans un résultat cohérent qui influence le sort des cellules et l'OH.

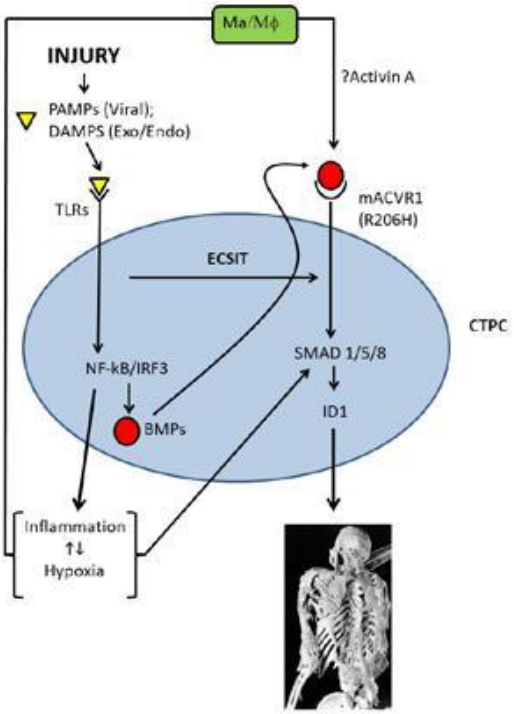
Nous avons découvert que les CTPCs expriment des TLR, sentinelles bien conservées du système immunitaire naturel. Comme nous l'avons expliqué, les TLR sont activés par des motifs moléculaires associés à des pathogènes (PAMP) et des motifs moléculaires associés à des dommages (DAMP) en réaction à la blessure tissulaire microbienne et endogène, deux stimuli-clés qui activent la FOP.

Des études précédentes ont montré que les signaux BMP et TLR sont étroitement co-régulées pendant le développement. Il est plausible que dans la FOP, la signalisation TLR déclenchée par un virus, un traumatisme ou une blessure tissulaire endogène stimule le signal BMP pour altérer le sort de la cellule et déclencher une HO progressive et invalidante.

Notre étude a identifié un lien direct entre l'activation immunitaire naturelle et le signal BMP dérégulé dans la FOP. Nos données indiquent que 1) le signal TLR amplifie le signal BMP dérégulé dans les CTPC de la FOP et 2) que signaux cruciaux dans la FOP sont intégrés comme des cellules autonomes par un signal intermédiaire conservé au cours de l'évolution dans la voie Toll (ECSIT). L'ECSIT est une protéine adaptatrice qui relie le signal TLR au signal BMP pendant le développement et est nécessaire à au signal BMP pendant l'embryogenèse. L'ECSIT transduit et amplifie les signaux inflammatoires naturels BMP, intégrant ainsi les signaux de dommage aux réactions réparatrices dans les cellules qui orchestrent les lésions de la FOP.

Ce que nous avons découvert cette année c'est que les alarmes TLR du système immunitaire naturel sont connectées au signal BMP et amplifient fortement la réaction du signal BMP dans la FOP. Mais pourquoi l'ancien système immunitaire dont le résultat est l'inflammation devrait-il être connecté au signal BMP ? Nous considérons le signal BMP comme le premier responsable de la formation de l'os, mais dans un sens beaucoup plus large, le système immunitaire naturel fait partie d'un réseau d'alarme protégé responsable de la coordination de la réparation tissulaire.

Un défi crucial à relever dans la recherche sur la FOP consiste à élaborer une théorie unifiée qui explique les caractéristiques inflammatoires et réparatrices de la maladie. Nos découvertes nous permettent d'élaborer une hypothèse de travail sur la pathophysiologie des poussées et de l'OH conséquente dans la FOP. Il est intéressant de penser que peut-être toutes les poussées, même celles qui apparaissent de manière spontanée, sont activées par le système immunitaire naturel et leur stimulation des TLR – en partie à travers les DAMP et les PAMP. Il est extrêmement important de rappeler que le système immunitaire naturel est actif et opérationnel de manière omniprésente chez les vertébrés, même en l'absence d'une blessure manifeste, surtout dans le contexte d'une réparation tissulaire normale.



No ECSIT: schéma hypothétique de l'interaction du système immunitaire naturel et de la signalisation BMP dans la FOP
Activine A = Ligand qui active le mACVR1
BMP = Ligands qui activent l'ACVR1
CTPC = Cellule progénitrice du tissu conjonctif
DAMP- = Motifs moléculaires associés au dommage
ECSIT = Signal intermédiaire conservé pendant l'évolution dans la voie Toll
Exo/Endo = Signaux de blessure tissulaire exogène ou endogène mACVR1 (R206H) = ACVR1 mutant (gène de la FOP) Ma/M = Mastocytes/Macrophages
NF-kB/IRF3 = Voie inflammatoire intermédiaire entre les TLR et l'inflammation & l'hypoxie
PAMP = Motifs moléculaires associés aux pathogènes
SMAD 1/5/8 & ID1 = Médiateurs e naval d' l'ossification hétérotopique dans la FOP

Ces découvertes marquantes et leurs implications pour la FOP ont été décrites dans une étude majeure (*"ECSIT Links TLR and BMP Signaling in FOP Connective Tissue Progenitor Cells"* -) menée par Haitao Wang, Edward Behrens, Bob Pignolo et Fred Kaplan, publiée en ligne dans BONE en 2017.

Un critique anonyme de cette étude a écrit ceci: « C'est un article marquant sur la FOP. Il fournit pour la première fois un lien-clé et une hypothèse fédératrice reliant la blessure tissulaire et le système immunitaire naturel à l'activité du signal BMP dérégulé chez les

patients atteints de la FOP. Les analyses sont approfondies et les résultats sont convaincants. Cela va conduire vers un travail d'extrême importance sur l'interférence cruciale entre le système immunitaire naturel et le signal BMP. » Un autre critique a écrit : "C'est une excellente étude faite par une équipe exceptionnelle. Elle fournit une hypothèse très intéressante selon laquelle une infection virale détectée par une cellule progénitrice du tissu conjonctif FOP pourrait lancer le processus d'ossification hétérotopique. »

Pour conclure, ce travail établit pour la première fois un lien direct entre l'activation immunitaire naturelle et le signal BMP dérégulé dans la FOP et identifie une nouvelle cible pour les approches pharmaceutiques visant à perturber les déclencheurs du signal BMP dérégulé liés à l'immunité dans cette maladie catastrophique. Ces découvertes identifient une cible nouvelle et inespérée dans l'induction des lésions de la FOP – découvertes qui seront ultérieurement explorées dans des études *in vivo* – et sont susceptibles de conduire à des approches thérapeutiques audacieuses pour inhiber l'installation de lésions de la FOP et la progression de la maladie.

PARTIE 6 Développement de projets cadres

En 2017 un développement majeur de projets cadres a eu lieu au Centre pour la Recherche sur FOP et Maladies Apparentées, ainsi que le démontrent les sept papiers publiés dont les résumés sont présentés ci-dessous. Ces études, toutes entreprises au Penn, et conduites avec notre collègue Bob Pignolo (actuellement au Mayo Clinic) et publiées en ligne pendant l'année 2017, couvrent l'ensemble du paysage clinique des évaluations de mobilité faites par médecins traitants, les évaluations de mobilité faites par les patients, le développement des bio-marqueurs, l'analyse quantitative et qualitative de l'imagerie radiographique, et la progression clinique de la FOP.

BONE, 2017

Risque de dysfonctionnement spécifique par articulation lié à la FOP

Pignolo, RJ, Durbin-Johnson BP, Rocke DM, Kaplan FS

Se servant des données collectées auprès de 500 patients, nous avons estimé les risques de nouvelles poussées par âge et spécifiques par articulation, utilisant de nouvelles méthodes statistiques. Comparées aux données venant d'un recensement de 44 individus souffrant de la FOP effectué en 1994, ces estimations améliorées des risques de nouvelles poussées par articulation sont beaucoup plus précises avec une marge de confiance bien meilleure. Les nouvelles données sont basées sur une classe d'âges plus large et sont moins biaisées grâce à leur plus grande inclusion. La base de données comprend plus de 60% des patients FOP dans le monde. Pour un âge et un site anatomique donnés, les données indiquent quelles articulations sont à risque. Cette étude de 63% de la population mondiale connue de personnes affectées par la FOP fournit une estimation du risque plus précise pour de nouvelles inflammations sur une articulation et un âge donnés, ainsi que la proportion de patients ayant des articulations non-affectées en fonction de l'âge. Fait important, ces courbes de fonctionnalité des articulations peuvent être utilisées pour faciliter l'élaboration d'essais cliniques et pour déterminer si des traitements spécifiques peuvent modifier la trajectoire de dysfonction progressive prévue pour des patients souffrant de la FOP.

BONE, 2017

Une échelle analogique cumulative d'implication des articulations (CAJIS) pour la FOP

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo, RJ

L'évaluation de la mobilité fonctionnelle est essentielle pour la FOP afin d'appuyer les essais cliniques d'agents expérimentaux. Par nécessité, nous avons développé une échelle analogique

cumulative d'implication des articulations (CAJIS) pour la FOP simple et d'utilisation rapide, basée sur des évaluations de 144 personnes souffrant de la FOP classique de par le monde. Les scores CAJIS se sont corrélés avec l'âge, les activités quotidiennes (ADLs), et le statut ambulatoire avec un excellent niveau de variabilité entre estimateurs.

Nous montrons que le score CAJIS donne une vision instantanée extrêmement précise et reproductible de la perte de mobilité du corps entier et par région pour la FOP qui est corrélée avec l'âge et le statut fonctionnel.

En réalité, le score CAJIS n'est pas seulement associé avec la fréquence des poussées, car le CAJIS est une mesure de dysfonction globale des articulations due à toutes les causes possibles (e.g., HO causé par poussées, progression de HO en dehors des poussées, l'arthrose accélérée, empiètement d'une articulation dû aux ostéochondromes, dysplasies articulaires, et ostéochondromatose synovial intra-articulaire).

Le CAJIS n'a pas pour vocation de remplacer l'évaluation détaillée de l'amplitude de mouvement pour une articulation donnée. Il est plutôt conçu pour permettre une évaluation rapide de la perte de mobilité pour le corps entier dans n'importe quel environnement clinique. L'atout principal du score CAJIS pour la FOP est de permettre une évaluation analogique cumulative d'implication des articulations à la fois rapide et complète, et indépendant du rythme, de l'ordre ou de la position de la progression de la maladie.

Notre évaluation du changement moyen du score CAJIS à travers tout l'échantillon sur la durée indique que le score augmente de 0,5 unités par an pour toutes les classes d'âge. Ceci laisse entendre que le CAJIS devrait être calculé au moins tous les deux ans afin de détecter une augmentation de l'ordre d'une unité. Cependant, on peut penser que les patients plus jeunes cumulent des dysfonctionnements articulaires plus rapidement, rendant éventuellement plus appropriée une évaluation annuelle du CAJIS. A l'heure actuelle, des évaluations CAJIS sont incorporées dans la conception de trois études et essais cliniques en cours. De plus amples informations sont disponibles sur clinicaltrials.gov.

En conclusion, nous avons développé et validé une échelle analogique cumulative d'implication des articulations (CAJIS) pour la FOP simple et d'utilisation rapide. Les scores CAJIS sont corrélés avec l'âge, les activités quotidiennes, et le statut ambulatoire des patients, montrant un faible niveau de variabilité entre estimateurs. L'évaluation CAJIS peut être administrée rapidement dans n'importe quel environnement clinique.

BONE, 2017

Etude longitudinale d'auto-évaluation de mobilité par patients atteints de la FOP

Kaplan FS, Al Mukaddam M, Pignolo, RJ

Dans cette étude, nous avons présenté le premier recensement longitudinal d'auto-évaluation de mobilité par patients (PRMA) atteints de la FOP sur la base d'un simple questionnaire comme outil d'évaluation. A la première présentation et sur la suite (durée 1 à 11 ans ; durée médian 6 ans), 64 patients (36 de sexe féminin, 28 de sexe masculin) souffrant d'une FOP classique ont complété le questionnaire, qui a été conçu pour évaluer rapidement la mobilité sur 15 sites (trois axial, six membres supérieurs, six membres inférieurs). Afin de valider cette approche, 21 des 64 patients (33%) ont subi une évaluation analogique

cumulative d'implication des articulations (CAJIS) par deux médecins dans une période de six mois suivant leur deuxième auto-évaluation.

Nous avons trouvé que : 1) les changements de mobilité étaient épisodiques et régionaux, se produisant d'abord au cou et dans le tronc, suivi des membres supérieurs et finalement des membres inférieurs ; 2) des améliorations temporaires se sont produites, plus particulièrement dans les membres inférieurs (18%) et à un moindre degré dans les membres supérieurs (12%) et le tronc (3%) ; 3) les auto-évaluations étaient corrélées très fortement avec les évaluations CAJIS effectuées par les médecins.

Dans un intervalle de 1 – 11 ans (âge médian 6 ans), les patients ont signalé une progression de la maladie sur presque tous les sites, mais avec une grande variabilité.

La présence de la maladie était plus grande sur la colonne vertébrale et le torse que dans les membres à tous les âges, témoignant de l'antériorité de l'implication des sites axiaux pour presque tous les individus.

L'implication axiale (centre du corps, colonne vertébrale, thorax et mâchoire) et des membres supérieurs ont précédé l'implication des membres inférieurs à tous les âges. Nous avons trouvé qu'une perte de mobilité plus sévère s'est produite pour les sites axiaux et pour les membres supérieurs pendant l'enfance, en toute probabilité due à l'activité aigüe de la maladie sur ces sites pendant l'enfance, et au fait que les sites anatomiques cibles de la maladie se trouvent exempts de toute implication fonctionnelle subséquente suite à l'ankylose d'une articulation.

Les résultats de cette étude sont cohérents avec ceux des études transversales du même genre. Toutefois, en analysant les données longitudinales pour les patients individuels, nous avons été surpris de trouver des améliorations dans les auto-évaluations, surtout pour les membres inférieurs de certains individus. La cause exact de cette amélioration avec le temps est inconnue, mais pourrait être liée à la résolution d'œdèmes suivant des poussées aigües ou une adaptation fonctionnelle à la réduction de mobilité. L'implication des membres inférieurs se produit le plus souvent au moment de la maturité squelettique ou peu après, donc il est peu probable qu'un changement relatif du positionnement des ossifications hétérotopiques dû à la croissance soit l'explication.

Au vu des données contenues dans les études transversales d'histoire naturelle, il est raisonnable de conclure que les patients souffrant de la FOP classique ont une mobilité normale à la naissance, avec l'exception possible d'une mobilité réduite variable du cou suite aux fusions ortho-topiques congénitales des vertèbres cervicales. Nos données sur les individus de moins de deux ans appuient fortement cette conclusion.

Fait important, notre étude révèle que la FOP, quoique presque toujours progressive, montre des périodes pendant lesquelles la maladie est probablement quiescente, sans poussées ou pertes de mobilité ; pendant ces périodes, la mobilité perdue à l'occasion des poussées précédentes peut, en effet, s'améliorer. Ceci est la première étude d'auto-évaluation longitudinale pour la FOP et fournit un outil d'auto-évaluation simple et validé qui peut être utilisé pour la conception et l'évaluation d'essais cliniques pour cette maladie progressivement incapacitante.

BONE, 2017

Protéine sensible à l'acide rétinoïque dérivée du cartilage (CD-RAP) : un bio-marqueur des étapes de l'ossification endochondrale hétérotopique (OEH) pour la FOP

Lindborg CM, Brennan TA, Wang H, Kaplan FS, Pignolo, RJ

La génération d'un échafaudage cartilagineux est un précurseur obligatoire de la formation osseuse pour la FOP. Nous avons testé l'hypothèse que la protéine sensible à l'acide rétinoïque dérivée du cartilage

(CD-RAP) pourrait servir de bio-marqueur plasmatique pour l'étape cartilagineuse pré-osseuse de l'ossification endochondrale hétérotopique (OEH), le mécanisme obligatoire de la formation osseuse ectopique pour la FOP.

Le Palovarotène, un agoniste du récepteur pour l'acide rétinoïque-gamma (RARγ) est en cours d'étude dans le cadre d'un essai clinique de Phase 3 comme traitement éventuel pour la FOP et se montre un inhibiteur puissant de OEH dans les souris modèles de la FOP. Le développement de médicaments pour la FOP exige actuellement l'identification de bio-marqueurs pour les différentes étapes de OEH afin de faciliter l'évaluation des points culminants des essais cliniques.

Nous avons montré, à travers un modèle constitutivement actif provoqué par une blessure sur souris transgénique que les niveaux de CD-RAP ont atteint leur maximum entre le 7ème et le 10ème jour du zénith de la formation de l'échafaudage cartilagineux (identifié par examen histologique), ont précédé toute évidence radiologique de OEH, et ont été diminué par l'administration du Palovarotène.

L'analyse transversale des niveaux CD-RAP dans les échantillons de plasma venant de patients de la FOP montre une tendance statistiquement non-signifiante vers les niveaux plus élevés dans la période autour d'une poussée (trois semaines à trois mois après l'apparition des symptômes). Cependant, dans une analyse longitudinale par sous-groupes de patients suivis pendant au moins six mois après l'arrêt des symptômes de poussées, il y a eu un déclin statistiquement significatif de CD-RAP comparé aux niveaux des mêmes patients au moment de poussées actives ou récentes. Ces données appuient la continuation de l'exploration de CD-RAP comme bio-marqueur des étapes de OEH pour la FOP.

ACADEMIC RADIOLOGY, 2017

Méthode analogique pour l'évaluation radiographique de l'ossification hétérotopique pour la FOP

Rajapakse CS, Lindborg C, Wang H, Newman BT, Kobe EA, Chang G, Shore EM, Kaplan FS, Pignolo, RJ

L'ossification hétérotopique progressive sévère (HO) est un phénomène rare, vu essentiellement chez les patients souffrant de la FOP, et elle est difficile à qualifier pour des raisons liées au patient, la maladie, la logistique, et les niveaux d'exposition aux rayonnements. L'objectif de cette étude a été de développer et valider un system de notation basé sur les radiographies normales pour une évaluation quantitative des lésions HO chez les patients souffrant de la FOP.

D'abord, nous nous somme servis d'un modèle de souris pour HO similaire à la FOP pour valider une échelle analogue semi-quantitative pour estimer le volume relatif de l'ossification hétérotopique. Ensuite, nous avons utilisé cette échelle pour estimer la quantité relative de HO à partir d'une analyse rétrospective de radiographies de 63 patients souffrant d'une FOP classique. Enfin, l'échelle a été utilisée pour une analyse rétrospective d'images de tomographie calculées pour trois patients FOP.

Dans le modèle FOP de la souris, la notation d'observation sur l'échelle analogue était étroitement corrélée aux volumes osseux hétérotopiques mesurés par tomographie micro-calculée (R2 =0,89). Le système de notation appliqué aux radiographies des patients FOP saisissait l'étendu clinique de HO typiquement présent pour tous les sites axiaux et appendiculaires. L'analyse tomographique des patients FOP montrait que les notations des radiographies étaient fortement corrélées avec le volume HO (R2=0,80).

Le système de notation que nous avons développé pourrait permettre des évaluations pratiques et quantitatives de HO pour les essais cliniques afin d'évaluer de nouvelles modalités de traitement, surtout pour la FOP. L'échelle analogue à six points que nous avons créée fournit et valide une méthode reproductible et quantifiable qui répond à un vrai besoin pour décrire et évaluer les HO des patients

souffrant de la FOP. Cette échelle a le potentiel pour jouer le rôle d'un vrai indicateur afin d'informer les patients FOP et leur cliniciens sur la progression de la maladie et la réponse des lésions HO aux interventions et traitements.

BONE, 2017

L'évaluation d'imagerie pour la FOP : qualitative, quantitative et questions

Al Mukaddam M, Rajapakse CS, Pignolo, RJ, Kaplan FS, Smith SE

Le développement progressif d'ossifications hétérotopiques et symptômes arthritiques sur beaucoup d'articulations dans la FOP mènent à une limitation significative de mobilité.

Nous avons comparé de nombreuses modalités d'imagerie utilisées typiquement pour la première évaluation des poussées, HO et des anomalies du squelette pour la FOP. Nous avons conclu que des modalités différentes conviennent à des étapes spécifiques de la maladie. Ultrason et IRM peuvent être utiles pour évaluer l'œdème dans les phases initiales d'une poussée, avec tout de même un avantage pour l'IRM. La radiographie et la tomographie calculée peuvent être utiles pour évaluer les ossifications hétérotopiques dans les étapes avancées, mais la tomographie est meilleure pour mesurer le volume des ossifications. L'imagerie fonctionnelle a démontré l'accroissement de l'activité sur les sites des poussées. Son utilité pour déterminer la progression de la maladie a besoin de plus d'évaluation. Coût, exposition aux rayonnements, disponibilité des différents systèmes d'imagerie et la capacité des patients atteints de la FOP de s'installer dans les appareils sont des considérations à prendre en compte lors d'une demande pour des systèmes d'imagerie avancées pour un patient FOP. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer si les informations radiographiques précoces peuvent déterminer la progression de la maladie et la réponse aux traitements pour la FOP.

BONE, 2017

Etapes cliniques de la FOP

Pignolo, RJ, Kaplan FS

Avec la récente annonce d'une étude d'histoire naturelle compréhensive et mondiale pour la FOP, des échelles pour évaluer la dysfonction articulaire et prévoir de manière plus précise la survie articulaire, il est devenu possible de construire un cadre conceptuel pour la description des étapes cliniques de la FOP. Sur la base d'une évaluation de sept caractéristiques de la FOP, il est possible d'identifier cinq étapes cliniques. Les caractéristiques de la FOP évaluées sont : survenance de poussées, régions du corps affectées, insuffisance thoracique, autre complications, activités de la vie courante, statut ambulatoire et la notation sur l'échelle cumulative de l'implication des articulations (CAJIS). L'évaluation de ces caractéristiques classe un individu souffrant de la FOP par étape comme tôt/léger, modéré, sévère, profonde, ou maladie en phase avancée. Ces critères sont censés être assez flexibles pour une utilisation par des cliniciens sans l'appui des techniques avancées d'imagerie ou examens spécialisés, ainsi que par des chercheurs impliqués dans les essais cliniques qui pourraient facilement faire ces évaluations. Ces mesures d'étape pour la FOP évaluent l'influence de HO et la dysfonction accélérée des articulations (due à des anormalités congénitales) sur la capacité d'effectuer des activités fonctionnelles ordinaires. Donc, un délai ou une absence de progression d'une étape à la prochaine fournit la preuve ultime d'efficacité pour les essais de médicaments. Ce cadre servira aussi bien

comme outil de prévision pour la progression de la maladie que comme une opportunité critique pour étayer des interventions thérapeutiques ayant pour but d'altérer le cours de l'histoire naturelle de la maladie. Ce système par étapes que nous avons développé permettra une évaluation précise de la sévérité de la maladie afin de développer ou modifier des programmes de soins cliniques, définir des critères de recherche opérationnelle et d'évaluer l'efficacité des interventions. En fin de compte, l'établissement des étapes cliniques aidera la communauté de soignants à évoluer vers des interventions plus précoces à des étapes où les thérapies visant à altérer le cours de la maladie seraient éventuellement les plus efficaces.

PARTIE 7 Choix du rédacteur – Dix articles marquants

EMPLACEMENT, EMPLACEMENT, EMPLACEMENT

La plupart des patients souffrant FOP ont la même mutation responsable dans ACVR1. Toutefois, d'autres mutations à l'intérieur d'ARCV1 ont été identifiées dans un petit nombre de patients. Alors que toutes les mutations FOP dans ARCV1 induit un accroissement de signalisation à travers la voie BMP, les mécanismes moléculaires sous-jacents des différentes mutations restent indéterminés. Dans un article publié dans BONE (« Activité de signalisation variable des mutations FOP dans ACVR1 »), Julia Haupt, Meiqi Xu et Eileen Shore démontrent que la lettre génétique exacte et le placement de la mutation à l'intérieur du gène détermine son activité et sa sensibilité à la stimulation de ligands. Les mutations variantes de FOP situées dans la bouche du récepteur ACVR1 sont plus sensibles à des bas niveaux de BMP que celles se trouvant dans la région d'ARCV1 où la mutation la plus répandue se trouve. Les données confirment que les cellules avec des mutations ACVR1 sont plus sensibles au BMP et aux ligands Activin A. L'étude a montré aussi que les récepteurs mutants FOP peuvent fonctionner à travers des mécanismes indépendants de ligands – en d'autres termes, sans l'action des BMP ni d'Activin A.

MODELES DE FOP VARIANT DANS LE POISSON ZEBRE

L'embryon du poisson zèbre précoce s'est révélé être un excellent système d'évaluation pour examiner la fonction de la voie BMP. Les connaissances de la signalisation BMP du poisson zèbre pendant les stades précoces du développement, ainsi que la relative facilité de manipulation génétique de ses embryons le rend précieux comme un outil *in vivo* pour étudier l'activité des récepteurs ACVR1 mutants de la FOP dans les sujets humains.

Dans un article apparu dans *BONE* en 2017 (« Mutations variantes de récepteurs BMP à l'origine de la FOP dans les sujets humains montrent une activation des récepteurs indépendante des ligands dans le poisson zèbre »), Mary Mullins, Eileen Shore et leurs collègues de l'Université de Pennsylvanie se sont servis d'une analyse de développement du poisson zèbre afin de tester la signalisation d'ACVR1 humain dans la FOP classique et ses variantes. Dans l'étude, des récepteurs mutants FOP ont été exprimés dans les embryons de poisson zèbre pour évaluer leurs activités de signalisation. L'étude a démontré que les mutations ACVR1 variantes, tout comme la mutation classique Gly328, augmentaient l'activité de signalisation BMP. L'étude a aussi démontré que les variantes Gly328 de l'ACVR1 sont capables de partiellement rectifier le modelage anormal des embryons du poisson zèbre déficient en BMP, prouvant que le récepteur mutant est actif dans l'absence du ligand BMP.

Cette étude est le premier examen *in vivo* de l'effet des mutations à l'origine de la FOP variante dans un modèle animal vertébré.

L'importance de cette recherche est qu'elle est parmi les premières à explorer les effets de mutations FOP variantes dans un modèle FOP animal vertébré qui est bien adaptée pour permettre un tri rapide de médicaments candidats pour le traitement de la maladie.

UN MODELE POISSON ZEBRE POUR LA FOP CLASSIQUE

Une variété de modèles animal est nécessaire pour étudier et comprendre les mécanismes de la FOP humaine. Dans un article publié dans *Zebrafish* (« Un modèle poisson zèbre pour la FOP »), Pam Yelick et ses collègues de l'Université Tufts à Boston ont caractérisé le premier modèle poisson zèbre adulte pour la FOP. L'ACVR1 dans le poisson zèbre est presque identique à l'ACVR1 humain, et a été largement étudié dans l'embryon au cours de son développement. Toutefois, les mutations FOP du poisson zèbre empêchent les embryons d'atteindre la maturité. Afin d'étudier les mutations FOP dans les poissons zèbres adultes, les auteurs ont produits des poissons pour lesquels ils pouvaient activer le gène FOP par la chaleur après la naissance. Leur étude a démontré que les poissons zèbres exprimant la mutation FOP développent un certain nombre de caractéristiques qui ressemblent à celles des êtres humains, telles que l'ossification hétérotopique, la déformation rachidienne, les fusions vertébrales et les nageoires du bassin malformés. Ensemble, ces résultats suggèrent que les poissons zèbres trans-géniques exprimant la mutation FOP peuvent servir de modèle pour étudier la FOP humaine.

DES MODELES DROSOPHILE FOURNISSENT UN APERCU DES MECANISMES DE LA FOP

A l'origine de tous les cas de la FOP sont des mutations dans le gène ACVR1 qui rendent le récepteur ACVR1 hypersensible aux ligands, ayant pour effet l'activation de la signalisation BMP à des moments et sur des sites inappropriés. La nature sporadique de l'ossification hétérotopique (HO) qui caractérise la FOP a pour origine des « déclencheurs » qui pousse le récepteur ACVR1 hypersensible vers un mode de signalisation à plein régime. L'identification de ces déclencheurs et leur mécanisme d'action est primordiale pour la prévention de l'HO et ses conséquences dévastateurs pour les patients atteints de la FOP.

Kristi Wharton de l'Université de Brown et ses collègues révèlent dans *BONE* (« Modèles drosophiles fournissent un aperçu des mécanismes de la FOP ») que des modèles de la FOP générés dans les drosophiles activent la très conservée voie de signalisation BMP. Les mutations de la FOP le plus fréquente, R206H, dans ACVR1, et sa mutation synonyme dans le récepteur de la drosophile, Sax (le même que ACVR1) mènent à une activation omniprésente de la voie, toutefois avec les différences significatives. Bien que Sax et ACVR1 sont presque identiques, il y a des différences subtiles dans la façon que les deux mutations activent la voie BMP. Les différences manifestées par le modèle FOP de la drosophile permettent une analyse comparative importante capable de révéler des mécanismes critiques de régulation qui gouvernent l'émission des signaux de Sax et d'ACVR1. Des dépistages par modification (modifier screens) utilisant des modèles drosophiles de la FOP seront extrêmement utiles pour identifier des gènes ou des substances qui réduisent ou prévient la signalisation hyperactive du BMP qui initie la HO associée à la FOP.

UNE ETUDE SUR LA DROSOPHILE REVELE LES COMPOSANTES DE LA VOIE DE LA DOULEUR CHRONIQUE AVEC DES IMPLICATIONS IMPORTANTES POUR LA FOP

La sensibilisation nerveuse (un phénomène dans lequel la répétition de stimuli nerveux mène à une amplification progressive des réponses neurologiques) est un facteur fréquent dans la douleur chronique, mais ses mécanismes cellulaires demeurent mystérieux.

Une étude passionnante (« La sensibilisation nociceptive de la drosophile requiert la signalisation BMP à travers la voie canonique du SMAD ») apparue dans la revue *The Journal of Neuroscience* par

Follansbee et collègues de l'Université de la Nouvelle Angleterre à Biddeford dans le Maine, décrit comment l'équipe a utilisé le modèle de la drosophile pour identifier les gènes nécessaires pour la modulation d'une voie de douleur chronique induite par blessure. Cette étude a identifié de manière spécifique une composante de la voie de signalisation BMP, Decapentaplegic (Dpp). Dpp est l'équivalent pour la drosophile de BMP4, un puissant activateur de la récepteur ACVR1 de la FOP.

Par ailleurs, la surexpression de Dpp dans certaines cellules nerveuses de la drosophile s'est montrée suffisante pour induire une hypersensibilisation thermique dans l'absence de toute blessure. Qui plus est, le rôle nécessaire de divers récepteurs BMP, y compris ACVR1, dans la sensibilisation à la douleur chronique a aussi été démontré.

Des études précédentes ont montré que la FOP est non seulement une maladie des os et des articulations, mais aussi une condition systémique qui impliquent plusieurs systèmes d'organes, y compris le système nerveux. Les auteurs remarquent que leurs résultats sont cohérents avec l'observation que l'hyper-activation d'ACVR1 est à l'origine des anomalies osseuses et de la sensibilisation de la douleur dans la FOP. Parce que la sensibilisation nerveuse est associée avec la douleur chronique, ces découvertes indiquent que des composantes de la voie BMP humaine pourraient représenter des cibles pour l'élaboration de nouveaux médicaments anti-douleur.

Pour résumer, les résultats montrent que la voie BMP joue un rôle crucial dans la sensibilisation à la douleur chronique. Parce que la voie BMP est si fortement conservée entre les insectes et les humains, il paraît probable que les composantes de la voie BMP analysées dans cette étude représentent des cibles thérapeutiques de choix pour le traitement de la douleur chronique chez l'homme – est peut-être dans la FOP.

LA TAILLE NE SUFFIT PAS POUR TOUT LE MONDE DANS L'OSSIFICATION HETEROTOPIQUE

L'ossification hétérotopique induit par traumatisme peut survenir à la suite de brûlures sévères ou d'autres blessures. Parce que des études précédentes ont montré que des mutations d'ACVR1 sont à l'origine de la FOP, les études évaluant les thérapies pour la HO ont été dirigées essentiellement vers les médicaments agissant sur ACVR1. Toutefois, certains patients souffrant de HO traumatique ne portent pas de mutation sur ACVR1. Dans un article apparu dans la revue *Molecular Therapy* (« Ciblage stratégique de multiples récepteurs BMP empêche l'ossification hétérotopique induit par traumatisme ») Ben Levi de l'Université de Michigan et ses collègues montrent que, bien que la signalisation BMP est nécessaire pour déclencher l'HO induit par traumatisme, aucun récepteur de type 1 (ACVR1, ALK3 ou ALK6) seul est nécessaire, ce qui suggère que ces récepteurs montrent une redondance fonctionnelle dans le cas de l'HO traumatique. Tandis que des inhibiteurs à spectre très large seront probablement nécessaires pour le traitement de l'HO traumatique, des inhibiteurs plus spécifiques, déjà en cours de développement, seront nécessaires pour la FOP.

LES CALCULS RENAUX SONT TROIS FOIS PLUS FREQUENTS POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FOP QUE POUR LE RESTE DE LA POPULATION

Des médecins au Centre pour la Recherche sur la FOP et Maladies Associées à l'Université de Pennsylvanie rapportent dans le journal *BONE* (« Fréquence et facteurs de risque pour calculs rénaux dans la FOP ») que les patients de la FOP ont une fréquence de calculs rénaux de l'ordre de trois fois supérieur à la population générale. L'étude comprenait deux enquêtes menées auprès de la communauté mondiale de la

FOP. Dans les deux populations étudiées, les patients avec calculs rénaux étaient fonctionnellement plus handicapés que ceux ne souffrant pas de cette condition.

La fréquence élevée des calculs rénaux dans la FOP est peut-être due à un niveau plus élevé de recyclage osseux lié à l'immobilisation chronique, ou peut-être à cause d'effets mécaniques inconnus liés à la mutation de la FOP, aggravant le poids de la maladie pour cette condition qui est déjà très handicapant. L'étude suggère des mesures de prévention et des modalités thérapeutiques, tous déjà incorporées dans les Directives de Traitement pour la FOP.

DOULEUR AIGUE UNILATERALE DE LA HANCHE DANS LA FOP

Les poussées de la hanche figurent parmi les complications de la FOP les plus redoutées et leurs causes sont mal comprises. Dans une étude (« Douleur aiguë unilaterale de la hanche dans la FOP ») publiée dans la revue BONE, Fred Kaplan, Mona Al Mukaddam et Bob Pingolo ont évalué 25 individus souffrants de la FOP classique qui se plaignaient de douleur aiguë de la hanche. Tous ont été suspectés d'avoir une poussée de la hanche sur la base de leur histoire clinique et une réponse favorable à un cours de quatre jours de hautes doses de prednisone administrées oralement. Dix individus (40%) ont éprouvé des symptômes de rebond de douleur et/ou de rigidité dans les sept jours suivant l'arrêt des doses de prednisone et tous les dix ont développé une ossification hétérotopique (HO) ou une mobilité réduite pour la hanche en question. Aucun des 15 individus pour lesquels le soulagement des symptômes était définitif suite à un seul cours de prednisone n'a développé une ossification hétérotopique ou une mobilité réduite.

Les examens radiographiques au moment des crises étaient multi-factoriels et comprenaient des ostéochondromes du fémur proximal (18/25, 72%), une arthrose dégénérative de la hanche (17/25, 68%), une dysplasie développementale de la hanche (15/25, 60%), de l'ossification hétérotopique préexistante (12/25, 48%), une osteochondromatose synovial articulaire (8/25, 32%), ou des fractures traumatiques à travers de l'os hétérotopique préexistant (1/25, 4%). Ainsi, la pathologie articulaire développementale peut confondre l'évaluation clinique de douleur de la hanche dans la FOP. Finalement, la modalité la plus utile pour soupçonner une poussée potentielle d'ossification de la hanche était une réponse soutenue à un bref cours de prednisone administrée oralement. L'évaluation des oedèmes de tissus mous par ultrason ou IRM a montré une certaine efficacité pour l'identification des poussées avec ossification potentielle et mérite une analyse continue pour des études ultérieures.

CORRELATIONS ENTRE TROIS PATIENTS SUR LE PLAN CLINICO-PATHOLOGIQUE

Bien que l'aspect le plus dramatique dans l'expression de la FOP soit l'ossification hétérotopique épisodique et progressive, les patients parlent de symptômes qui impactent d'autres systèmes d'organes. L'examen post mortem de patients ayant soufferts de la FOP pourrait contribuer à notre compréhension des causes sous-jacentes et les complications liées à la FOP.

Dans un article apparu dans la revue BONE (« Corrélations entre trois patients souffrant de la FOP sur le plan clinico-pathologique »), Ed Hsiao de l'Université de Californie, San Francisco (UCSF) et ses collègues de l'UCSF, de l'Université de Pennsylvanie, du Mayo Clinic, de l'Université de Wisconsin et de l'Université de Chicago, présentent les résultats d'autopsies de trois patients ayant soufferts de la FOP. Pour deux des trois patients, la cause du décès a été confirmée comme étant une insuffisance cardio-respiratoire dans le contexte d'une insuffisance thoracique sévère résultant de la HO. Deux de ces patients montraient aussi une insuffisance cardiaque droite liée à une insuffisance thoracique. Le troisième patient est mort des complications résultant d'un traumatisme crânien suite à une chute, mais montrait aussi des signes du syndrome de l'insuffisance thoracique. Les trois patients montraient des ossifications hétérotopiques très

étendues et des déformations articulaires typiques de la FOP. Il y avait une ossification très marquée des ligaments rachidiens qui a certainement pu contribuer à la rigidité cervicale.

Un des patients a été diagnostiqué post mortem avec une malformation du tronc cérébral. Aucune autre anomalie significative n'a été révélée dans les autres systèmes d'organes. Enfin, l'étude a soutenu l'idée que les fibroblastes de la peau cadavérique peuvent être isolés à l'avenir pour servir de source pour des études de culture cellulaire *in vitro*.

Le syndrome d'insuffisance thoracique, la dysfonction cardiaque droite, l'ossification hétérotopique étendue, l'ossification des ligaments rachidiens, et les malformations du système nerveux central étaient tous clairement en évidence. Par contre, la plupart des autres tissus non-osseux semblaient épargnés de grosses malformations.

Enfin, la possibilité d'isoler des cellules vivantes à partir de peau cadavérique est une technique importante qui facilitera des études futures, surtout avec l'évolution des technologies pour induire des cellules souches pluripotentes. Cette étude a démontré l'importance des examens post mortem et leur contribution potentielle à notre connaissance de la pathophysiologie et les comorbidités de la FOP.

INDICES DE LA SALIVE POUR LA FOP

L'ossification hétérotopique (HO) se manifeste dans un environnement d'inflammation systémique persistante. L'identification de bio-marqueurs fiables pourrait servir d'outil de diagnostic précoce pour la HO, surtout compte tenu de la manque actuelle de stratégies de traitement efficaces. Mais bien que les bio-marqueurs sériques soient d'une grande utilité, elles peuvent s'avérer inappropriées dans le cas de blessures traumatiques aigües et pour les patients atteints de la FOP. Comme Ben Levi et ses collègues de l'Université du Michigan rapportent dans la revue *Frontiers of Endocrinology* dans un article titré « Evaluation des cytokines salivaires pour une diagnostique de l'ossification hétérotopique due aux traumas et aux maladies génétiques », ils ont collectés des échantillons de sérum et de salive d'un modèle-souris de la FOP et ont identifiés plusieurs bio-marqueurs d'inflammation comme candidats pour des études ultérieures. Cet article est le premier à explorer l'utilisation de bio-marqueurs salivaires faciles à obtenir à partir de modèles animaux de la FOP.

PARTIE 8 Les Programmes du Centre

UNE NOUVELLE SOURIS FOP

Un nouveau modèle de souris amélioré pour la FOP vient d'être développé au Centre de Recherche pour la FOP et Maladies Associées. Ce nouveau modèle possède la mutation classique de la FOP introduite sur le site endogène de l'ACVR1, ce qui a pour effet la mise sous contrôle de la mutation par le promoteur FOP endogène. En plus, la copie mutante du gène reste inactif jusqu'à ce qu'il soit activé dans n'importe quel type de cellule par un médicament qui peut être administré aux animaux à toute étape de leur développement. Détail significatif, un gène rapporteur fluorescent a été rattaché au gène mutant pour permettre aux chercheurs de déterminer avec exactitude dans quelles cellules le gène mutant a été activé.

Ces nouvelles souris sont à présent en cours de caractérisation. Elles exhibent tous les traits des modèles souris disponibles actuellement – et encore! Ces souris seront disponibles pour la recherche collaborative en contactant la Dr. Eileen Shore à shore@pennmedicine.upenn.edu . Ce travail a été rendu possible grâce à un don d'un donateur anonyme et généreux de Caldwell, dans le New Jersey. Ce donateur, sans lien de parenté mais inspiré par le dévouement d'Angel R. Cali (le grand père d'Ian Cali) à la recherche sur la FOP a demandé que les souris soient désignées « Souris ARC ».

LE PROGRAMME « TOOTH FERRY » AU LABORATOIRE DE LA FOP : ECLAIRAGE SUR LA FOP

La participation de tant de patients et leurs familles qui donnent des échantillons de sang/ADN pour avancer la recherche sur la FOP est primordiale et très appréciée. Ces échantillons ont été essentiels dans la découverte du gène FOP et pour l'identification des changements spécifiques des séquences d'ADN dans la FOP classique et ses variantes. Bien que beaucoup de recherche sur la FOP est menée plus rapidement et avec plus d'efficacité sur les modèles souris, les cellules et les tissus de patients seront toujours essentiels pour confirmer que les résultats obtenus chez la souris valent aussi pour les humains.

Nous nous sommes appuyés pendant plusieurs années sur les échantillons de sang, car les prélèvements sanguins pourraient être obtenus sans risque de poussées. Cependant, les cellules sanguines offrent une information limitée sur la formation des lésions de la FOP. Heureusement, des avancées récentes ont identifié d'autres types d'échantillons de cellules et de tissus qui peuvent être obtenus en toute sécurité et qui sont d'une importance vitale pour notre recherche. Les cellules « SHED » en sont de ceux-là.

SHED veut dire « Cellules souches extraites de dents caduques exfoliées humains ». Un terme très long qui décrit les cellules progénitrices qui se trouvent à l'intérieur des dents de lait. Quand une dent de lait tombe naturellement, il est possible de récupérer les cellules se trouvant à l'intérieur de la dent.

Nous avons utilisé ces dents de lait de patients de la FOP pour montrer que ces cellules peuvent être cultivées dans notre laboratoire et traité de différentes manières pour former des cellules osseuses et du cartilagineuses, nous fournissant ainsi d'un système révélateur sur la manière dont la mutation FOP influe sur le potentiel de différentiation des cellules impliquées dans une lésion FOP.

Il y a quelques années, le Centre FOP a initié le programme « Tooth Ferry » pour encourager les familles à nous envoyer des dents de lait FOP pour que ces cellules pussent être utilisées pour la recherche. Ces cellules nous ont déjà fourni d'amples informations sur les effets de la mutation FOP dans la formation des cellules de cartilage et d'os. Des cellules SHED ont été utilisées dans nos études récentes pour réguler à la baisse la copie mutante (i.e. endommagée) du gène FOP par siARN, et sont en cours d'utilisation dans nos études en cours sur les effets du microenvironnement sur les poussées FOP et la formation des lésions. A ce titre, les cellules SHED continuent d'être d'une grande utilité pour beaucoup de nos expériences en laboratoire. Parce que ces cellules ont une durée de vie limitée et parce que les échantillons multiples d'une même personne sont extrêmement informatifs, nous avons constamment besoin de nouveaux « dons » pour continuer notre recherche avec les cellules SHED.

Tout le monde qui a un enfant qui perd ses dents de lait peut participer à ce programme. Quand votre enfant perd une dent ou a besoin d'une extraction chez le dentiste, vous pouvez nous l'envoyer dans un kit pré-aménagé que nous vous fournirons. Les dents de frères et sœurs et d'autres enfants sont aussi les bienvenues pour faire des comparaisons. En plus des dents de lait, nous sommes aussi preneurs de dents de sagesse et d'autres dents permanentes de patients de la FOP. Les dents permanentes contiennent, elles aussi, des cellules souches et nous sommes en cours d'évaluation de leur utilité pour la recherche sur la FOP.

Patsy Hooker dirige notre effort de collecte de dents et d'étude de cellules SHED. Parce que la fenêtre d'opportunité pour la réception de dents possédant des cellules encore viables est relativement courte, nous avons développé des procédures spécifiques pour leur manipulation et leur envoi. Si vous décidez de participer, nous vous enverrons un kit contenant l'emballage nécessaire (pour plusieurs dents), des étiquettes de retour Fedex, les coordonnées pour contacter Patsy, un schéma dentaire à remplir et à renvoyer, et un exemplaire des instructions. Nous fournissons de l'information sur le programme aussi sur le site ifopa.org, mais il est très important que vous nous contactiez avant d'envoyer une dent. Si des dents arrivent à l'improviste au laboratoire, nous ne pouvons pas assurer une préparation optimale.

Le kit « Tooth Ferry » est simple à utiliser. Le programme est financé par l'IFOPA, donc sans frais pour les participants. Si vous avez des enfants avec des dents de lait en place ou en train d'être extraites, veuillez contacter Patsy au 215-898-2330 ou à phooker@pennmedicine.upenn.edu et un kit « Tooth Ferry » vous sera envoyé.

LE PROGRAMME CALI DE SUBVENTIONS DE DEVELOPPEMENT

En 1997 la famille Cali, en consultation avec le docteur William N. Kelly, alors doyen de l'Ecole de Médecine de l'Université de Pennsylvanie, a fondé le Centre pour la Recherche sur la FOP et les Maladies Associées à l'Université de Pennsylvanie. Il était à l'époque et reste aujourd'hui le seul centre au monde de cette nature. En même temps, la famille Cali a inauguré le programme avant-garde de Subventions de Développement Extra-muros qui est administré par le Centre. La mission de ce programme est d'encourager la recherche collaborative entre le Centre et d'autres laboratoires de recherche de qualité à l'Université de Pennsylvanie et à d'autres universités aux Etats-Unis et à travers le monde. Le programme fonctionne depuis 20 ans et a eu un rayonnement important à travers la communauté scientifique de base et d'application partout dans le monde.

Le programme Cali de subventions de développement est un des joyaux de la couronne de la recherche sur la FOP dans le monde. Ces 20 dernières années, le programme a accordé 53 subventions de 50.000 USD chacune au sein de l'Université de Pennsylvanie ainsi qu'à d'autres universités et institutions dont Baylor, Brown, l'Hôpital pour enfants de Philadelphie, Harvard, la Clinique Mayo, Northwestern, Texas A&M, l'Université de Californie à San Francisco, Vanderbilt, et l'Institut pour la biologie moléculaire Max Planck en Allemagne.

1 M. John Cali et Mme Amanda Cali avec les Docteurs Fred et Tina Kaplan à l'Université de Pennsylvanie ;

2 Ian Cali et Ronald Obinna Nwumeh, étudiant en médecine à l'Ecole de Médecine de Penn, se rencontrent après la présentation d'Ian aux étudiants en première année de médecine de l'Ecole de Médecine Perelman à l'Université de Pennsylvanie ;

3 Ian Cali a fait une présentation captivante aux 150+ étudiants en médecine de première année lors de leur deuxième journée à l'Ecole de Médecine Perelman à l'Université de Pennsylvanie. Aussi assistant à la session et également photographiés ici sont : Michelle Davis (Directeur Executif IFOPA), Mme Amanda Cali, Adam Sherman (Dircteur de Recherche, Développement et Partenariats, IFOPA), Dr. Eileen Shore et Dr. Fred Kaplan.

Le Fonds de la Famille Cali et le Programme de Subventions de Développement ont financé des travaux qui ont identifié de nouveaux cibles thérapeutiques pour la FOP, et au développement d'inhibiteurs kinase, d'anticorps, de pièges extracellulaires, inhibiteurs de voies cellulaires et d'ARN inhibiteur pour des études d'épreuve de principe pour la FOP.

Fait important, plus de 80% des scientifiques et chercheurs qui ont participé ou qui ont été représentés aux Forums IFOPA de Développement de Médicaments pour la FOP en 2014, 2016, et 2017 ont été bénéficiaires directs ou indirects d'une subvention du Programme.

En 2017, le Programme Cali de Subventions au Développement continuait à appuyer trois projets de recherche très innovants.

1.« Base moléculaire de signalisation pathologique et vérification haut débit de thérapies pour la FOP à travers un modèle poisson zèbre » est dirigé par Mary Mullins PhD, Université de Pennsylvanie. Le docteur Mullins décrit son travail :

Les poissons zèbre ont été employés souvent pour l'étude de la signalisation BMP, et plus récemment ils ont été reconnus pour leur puissance en tant que modèle pour les maladies humaines. Notre laboratoire se sert du développement du poisson zèbre comme modèle de la signalisation BMP aberrante qui se manifeste dans la FOP, afin de développer des tests haut débit pour identifier des substances à potentiel thérapeutique et pour élucider le mécanisme de progression de la FOP *in vivo*.

Pendant le développement du poisson zèbre, la formation de l'axe tête - queue est contrôlée par signalisation BMP dans un processus qui se trouve conservé dans le développement humain. En modifiant la signalisation BMP, des défauts distincts liés aux doses sont provoqués, une signalisation accrue produisant une perte de tissus de la tête et une signalisation diminuée produisant une perte de tissus dans la queue du poisson zèbre.

Auparavant, nous avions déterminé qu'une injection de l'ARN de la mutation FOP dans les embryons du poisson zèbre provoquait une perte de structures de la queue, démontrant que la mutation active la signalisation BMP. En développant un modèle transgénique dans le poisson zèbre, nous pouvons trier pour identifier des substances capables de mitiger cette activation et pouvant éventuellement servir comme traitement pour la FOP.

Se servant de techniques d'édition du génome, nous travaillons actuellement à la production d'un modèle de l'ACVR1 de la FOP humain dans le poisson zèbre, qui pourrait mimer la FOP de manière plus proche que le modèle souris actuel, qui provoque la mort des embryons. Nous avons développé un test pour caractériser l'ossification hétérotopique dans cette lignée que nous utilisons par la suite afin de faire un tri de substances thérapeutiques potentielles agissant sur l'ossification hétérotopique. Nous avons commencé le tri déjà pour identifier de petites molécules inhibitrices potentiellement capables d'inhiber la fonction réception de la FOP.

Récemment, nous avons publié nos études analysant plusieurs récepteurs variantes de l'ACVR1 de la FOP humaine, dans un numéro spécial du journal *BONE* sur l'ossification hétérotopique, mené par les docteurs Fred Kaplan, Eileen Shore et Bob Pignolo. Nos études sont parmi les premières à examiner l'activité de ces mutations variantes dans un système *in vivo*. Nous avons découvert que ces récepteurs peuvent fonctionner aussi en l'absence du ligand BMP, quoique avec une efficacité moindre que le récepteur FOP R206H.

2. « Identification de cibles thérapeutiques et d'interacteurs génétiques alternatifs pour la FOP » est dirigé par Ed Hsiao, MD Phd, Université de Californie à San Francisco. Le docteur Hsiao décrit son travail :

Bien que la FOP a pour origine une mutation d'activation dans le gène ACVR1, une grande variation dans l'activité clinique de la FOP pose de sérieux problèmes pour le développement d'agents thérapeutiques ciblant l'ACVR1 directement. Ce travail a pour but l'identification de cibles thérapeutiques alternatives à travers l'analyse génétique de l'exome entière des patients de la FOP et les membres de leurs familles non atteints de la FOP. Le travail se concentre sur les patients FOP présentant des symptômes très légers ou particulièrement sévères. Nous anticipons de trouver des modificateurs génétiques variantes qui nous aideront à comprendre ce qui peut mitiger ou rendre plus sévères les symptômes de la FOP. Ces gènes pourraient aussi être des cibles thérapeutiques alternatives intéressantes s'ils manifestent une plus grande spécificité tissulaire ou s'ils peuvent être traités par des médicaments ayant une toxicité moindre. Pris dans son ensemble, cette étude établira une base pour la compréhension du rôle des contributeurs génétiques au degré de sévérité de la FOP.

Se servant d'une collection d'échantillons d'ADN généreusement fournis par des patients de la FOP à l'Université de Californie à San Francisco et à l'Université de Pennsylvanie, nous sommes actuellement en train d'effectuer une analyse de séquençage de l'exome pour déterminer combien de gènes pourraient être en mesure d'interagir avec la mutation classique de la FOP pour modifier la sévérité de la maladie. Nous avons déjà pu identifier quelques voies clés potentielles qui pourraient bien interagir ainsi. Des expériences additionnelles aideront à révéler lesquels de ces gènes et ces voies sont véritablement critiques et pourraient expliquer pourquoi certains patients FOP souffrent plus sévèrement que d'autres de la maladie.

3. « Des déstabilisateurs allostériques comme thérapeutiques pour la FOP » est dirigé par Jay Groppe, Phd, du Collège de Dentisterie de l'Université de Texas A&M. Le docteur Groppe décrit son travail :

Avec l'aide d'une subvention de recherche du programme Ian Cali du Centre pour la Recherche sur la FOP et les Maladies Associées à l'Université de Pennsylvanie (initiée en 2006), nous avons étudié les effets de mutations liées à la FOP sur le récepteur ACVR1/ALK2 pour les protéines de la morphogénèse osseuse. Ces effets ont été systématiquement disséqués dans mon laboratoire structure/fonction à Dallas.

Déjà au printemps 2013, les résultats des études suggéraient que l'existence d'altérations dans la plasticité conformationnelle inhérente aux protéines mutantes était à l'origine du dérèglement de la transduction de signalisation dans la FOP. Par conséquent, un nouveau moyen pour réduire ces effets a pu être conçu et testé, consistant de molécules qui se lient à un autre site (appelé allostérique) que celles comme la dorsomorphine.

Après la collection de données préliminaires en faveur de l'hypothèse, une subvention d'application d'une année a été octroyée par le programme à l'été 2015. Avec la subvention, les résultats initiaux ont été partiellement confirmés par l'identification d'une petite famille de composées apparentées qui inhibaient les protéines mutantes hyperactives en changeant leurs formes naturelles (conformations). Remarquablement, la liaison ciblée des composées déstabilisait les protéines mutantes (ALK2), qui dépendent d'une structure très organisé (quoique non-statique) pour leur fonctionnement.

Depuis un an et demi nous avons disséqué complètement le mécanisme sous-jacent des nouveaux effets inhibiteurs de ces composées, trouvant le déclencheur de la déstabilisation et identifiant l'origine du besoin d'un pH plus bas pour leur activité. Cet effet, une propriété inattendue que nous attendons maintenant trouver au pH hypoxique dans les poussées FOP induites par traumatismes, donne une efficacité sélective aux inhibiteurs allostériques, ainsi créant le potentiel pour une utilisation prophylactique sur le long terme.

Avec l'octroi d'une subvention Accélération de Traitements et Guérisons pour la FOP de l'IFOPA, nous allons étendre en 2018 nos investigations avec les protéines mutantes *in vitro* vers les essais en cellules de l'efficacité des composées, tout en continuant la recherche de dérivés plus puissants et plus spécifiques. Si nous réussissons, nous testerons les effets des composées les plus prometteuses dans des modèles animaux de la FOP pour l'inhibition de l'ossification hétérotropique, Ceci serait une avancée considérable pour l'éventuelle utilisation des déstabilisateurs et dégradeurs allostérique de l'ALK sélectifs pour l'hypoxie (H-SAAD/D) lors d'essais cliniques avec des patients atteints de la FOP.

Plus d'informations sur le Programme Cali des Subventions pour le Développement peuvent être obtenues en contactant le Dr. Fred Kaplan à frederick.kaplan@uphs.upenn.edu ou la Dr. Eileen Shore à shore@pennmedicine.upenn.edu .

FOP Ashley's Cure Finding a Cure for FOP
Manifestation caritative à l'Hôtel Wagner, New York, N.Y.

1 Ashley Martucci et Dr. Kaplan ;
2 Co-Présidents Gary et Donna Segal et Joanne et Anthony Maracic (les oncles et tantes d'Ashley Martucci)

FONDS ASHLEY MARTUCCI POUR LA RECHERCHE

Fondé en 2015, le Fonds Ashley Martucci pour la Recherche sur la FOP soutient la recherche sur la FOP au Centre de Recherche pour la FOP et Maladies Associées de l'Université de Pennsylvanie – le premier et le seul programme exhaustif pour la FOP au monde. Le Fonds Ashley Martucci soutient :

›› La recherche fondamentale

Cet effort cherche à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour la FOP et explore les mécanismes moléculaires et les déclencheurs immunologiques. Le travail se focalise sur les poussées de croissances osseuses et les sources de leur déclenchement ; les mécanismes moléculaires au niveau des cellules qui amplifient les poussées ; le rôle du système immunitaire dans le déclenchement de ce processus ; et comment des facteurs mécaniques (e.g., croissance, stress ou mobilité), l'hypoxie tissulaire et l'inflammation induisent et amplifient les poussées.

›› La Bourse Ashley Martucci

Les scientifiques Haitao Wang, PhD, Vitali Lounev, PhD, ainsi que Michael Convente, un étudiant diplômé candidat au PhD, sont engagés dans l'exploration des déclencheurs immunologiques de la formation osseuse hétérotopique dans la FOP.

Trois études majeures sont apparues en 2017, résultant du travail des boursiers Martucci.

›› FOP : Conférences 2017

Pendant l'année 2017, des conférences majeures sur la FOP ont été présentées aux lieux suivants :

- **Centre Médical d'Albany**
  Albany, New York, Etats-Unis
- **Réseau FOP Canadien**
  London, Ontario, Canada
- **Conférence Gordon de Recherche sur la Biologie et la Pathologie du Cartilage**
  Luca, Italie
- **FOPev**
  Valbert, Allemagne
- **FOP Amérique Latine**
  Buenos Aires, Argentine
- **FOP Russie**
  Moscou, Russie
- **FOP Italia**
  La Sardaigne, Italie
- **Forum IFOPA sur le Développement de Médicaments pour la FOP**
  La Sardègne, Italie
- **IFOPA Réunion des Familles FOP**
  San Francisco, Californie, Etats-Unis
  Ecole de Médecine de l'Université Johns Hopkins ; Baltimore, Maryland, Etats-Unis
- **Clinique Mayo**
  Rochester, Minnesota, Etats-Unis
- **Ministère de Santé de la République Argentine**
  Buenos Aires, Argentine
- **Organisation Nationale pour les Maladies Rares (NORD)**
  Washington, D.C., Etats-Unis
- **Centre Médical St. Luc**
  Sioux City, Iowa, Etats-Unis
- **Conférence FASEB sur la signalisation de la superfamille TGF-Beta dans le développement et dans les maladies**
  Lisbon, Portugal
- **L'Université Thomas Jefferson**
  Philadelphie, Pennsylvanie, Etats-Unis
- **L'Université de Californie à San Francisco**
  San Francisco, Californie, Etats-Unis
- **L'Université de Missouri**
  Kansas City, Missouri, Etats-Unis
- **L'Université de Pennsylvanie**
  Philadelphie, Pennsylvanie, Etats-Unis

Nous tenons à remercier la réunion médicale, scientifique et scientifique exceptionnelle de 2017, à laquelle nous avons eu l'honneur d'assister et à laquelle nous avons eu l'honneur de participer à London, Ontario, Canada; Shippensburg, Pennsylvanie, États-Unis; Valbert, Allemagne; Moscou, Russie; Sioux City, Iowa, États-Unis; Buenos Aires, Argentine; Sardaigne, Italie; et San Francisco, Californie, États-Unis. Ces réunions ont été une excellente occasion de rencontrer des scientifiques, des chercheurs, des médecins, des étudiants et des patients du monde entier.

En 2017, les points saillants de la recherche FOP ont été présentés lors de réunions de famille, de rassemblements et de collectes de fonds aux niveaux local, régional, national et international, dans les domaines suivants:

- Allentown, Pennsylsvanie
- Albany, New York
- Blackwood, New Jersey
- Buenos Aires, Argentine
- London, Ontario, Canada
- Moscow, Russie
- Mountainside, New Jersey
- New York City, New York
- Paris, France
- Philadelphie, Pennsylvanie
- San Francisco, Californie
- Sardaigne, Italie
- Sioux City, Iowa
- Valbert, Allemagne

FOP: Les publications – 2017

En 2017, des nombreuses publications relatives à la FOP sont parues dans différentes revues spécialisées :

- *Academic Radiology*
- *Biochem Biophys Acta*
- *BONE*
- *British Medical Journal Case Reports*
- *Cell Signaling*
- *Cytometry B Clinical Cytometry*
- *Developmental Dynamics*
- *Disability Rehabilitation*
- *European Journal of Medical Genetics*
- *Expert Opinion Orphan Drugs*
- *Frontiers in Endocrinology*
- *Human Pathology*
- *Intractable Rare Disease Research*
- *Journal of Bone & Mineral Research*
- *Journal of Clinical Investigation*
- *Journal of Neurosciences*
- *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*
- *Molecular Therapy*
- *Orphanet Journal of Rare Disease*
- *Science Translational Medicine*
- *Scientific Reports*
- *Stem Cells*
- *Zebrafish*

1 A la croisée des chemins de la recherche sur la FOP ; l'Héritage de Lincoln (Sioux City, Iowa) ;
2 A l'Héritage de Lincoln pour la Recherche sur la FOP (Sioux City , Iowa). Première rangée (g. à d.) : Dr. Trisha Wheelock, Dr. Fred Kaplan et Robin Gambaiana, dernière rangée (g. à dr.) : Hudson Wheelock, Lee Weelock, Lincoln Wheelock, Dr. Doug Wheelock, Marilyn Wheelock et Mark Gambaiana ;
3 Dr. Kaplan avec ses jeunes au BINGO (g. à dr.) : Joey Hollywood (Bridgewater, N.J.), Ian Cali (Mountain Lakes, N.J.), Justin Henke (Middletown, Del.), Lindsay Ruiz (Somers, N.Y.), A.J. Gonzales (Bellmawr, N.J.), Kathy Ford (Somers Point, N.J.), Josh Scoble (Emmaus, Pa.), and Ethan Szumets (Greencastle, Pa.)

En 2017, c'est plus de 80 articles qui furent publiés sur la FOP à travers le monde (le plus important sur une année) témoignant à la fois d'un nouvel et plus grand intérêt ainsi que d'une prise de conscience de la maladie.

Plus de 40 articles sur la FOP ont été acceptés dans le numéro spécial de BONE sur l'ossification hétérotopique publié en ligne en 2017 et imprimé en 2018.

Depuis le 1er janvier 2018, l'article classique de Nature Genetics (avril 2006) décrivant la découverte du gène FOP a été cité dans 729 publications scientifiques majeures dans le monde.

PARTIE 9 Le Conseil Clinique International sur la FOP

Le Conseil Clinique International sur la FOP (ICC) est un groupe autonome et indépendant de 19 médecins, experts cliniques de la FOP, reconnus mondialement et venant de 13 nations (Argentine, Australie, le Brésil, la Chine, la France l'Allemagne, l'Italie, le Japon, la République de Corée, l'Afrique du Sud, les Pays Bas, le Royaume Uni et les Etats-Unis) et six continents (l'Afrique, l'Asie, l'Australie, l'Europe, l'Amérique du Nord, et l'Amérique du Sud). L'ICC a été établi pour coordonner et constituer une voix globale pour les meilleures pratiques en soins et recherche cliniques pour les personnes souffrant de la FOP. Le Conseil a été officiellement établi, et sa constitution ratifiée unanimement le 21 juin 2017.

L'ICC a établi en toute indépendance ses propres règles de fonctionnement, ses commissions, et ses critères d'adhésion. Il se réunit au moins deux fois chaque année, soit en personne ou par téléconférence. L'ICC a un ordre du jour très proactif. Les annonces formels, les comptes rendus, et les activités seront présentés lors des réunions et sur des sites internet, dont ifopa.org .

Le Conseil Clinique International sur la FOP se réunit en Sardaigne, Italie, de g. à d. : Dr. Geneviève Baujat (Paris, France), Mme Amanda Cali (Ex-officio, Mountain Lakes, N.J., USA), Dr. Edward Hsiao (San Francisco, California, USA), Dr. Matthew Brown (Brisbane, Australie), Dr. Frederick Kaplan (Philadelphia, Pa., USA), Dr. Bob Pignolo (Rochester, Minn., USA), Dr. Patricia Delai (São Paolo, Brésil), Dr. Zvi Grunwald (Philadelphia, Pa., USA), Dr. Marelise Eekhoff (Amsterdam, Pays-Bas), Dr. Maja DiRocco (Gênes, Italie), Dr. Carmen de Cunto (Buenos Aires, Argentine), Dr. Mona Al Mukaddam (Philadelphia, Pa. USA), Dr. Nabuhika Haga (Tokyo, Japon), Dr. Christiaan Scott, Le Cap, Afrique du Sud), Dr. Tae Joon Cho (Séoul, Corée du Sud), Dr. Rolf Morhart (Garmisch-Partenkirchen, Allemagne) et Dr. Coen Netelenbos (Amsterdam, Pays-Bas). Pas présents sur la photographie : Dr. Richard Keen (Londres, Royaume-Uni), Dr. Michael Zastoff

Le contexte détaillé et la raison d'être pour l'ICC est décrit dans la Préambule de la Constitution de l'ICC :

« Au cours des 25 dernières années, la communauté de la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) a migré des terrains vagues de la maladie rare à ligne de partage des eaux des essais cliniques. Ensemble, nous avons identifié la cause génétique de la FOP et nous nous sommes servis de cette découverte pour mener des efforts de recherche à l'échelle mondiale afin de développer des thérapies qui transformeront les soins offerts aux personnes souffrant de la FOP. Nous avons élargi les frontières de la découverte et du développement des médicaments, démantelé les barrières physiques et de perception qui ont pu entraver le progrès, et donner un élan à la recherche mondiale dans les domaines des petites molécules, les anticorps et la thérapie génique pour la FOP.

Nous avons formulé les meilleures pratiques et formé des équipes d'experts pour optimiser les soins ambulatoires et hospitaliers des patients de la FOP.

Des chercheurs de laboratoires universitaires, d'entreprises pharmaceutiques, d'entreprises de biotechnologie et d'agences publiques sont en course pour créer des traitements efficaces et pour trouver un remède pour la FOP. A l'heure actuelle, au moins 30 laboratoires indépendants, d'entreprises pharmaceutiques ou d'entreprises de biotechnologie travaillent sur le développement d'inhibiteurs des kinases, inhibiteurs de cellules cibles, pièges à ligands, anticorps, technologies de petit ARN inhibitrice, édition génique – tous propulsés par la découverte historique du gène de la FOP et par l'identification de sa cible thérapeutique robuste – l'ACVR1 kinase mutante, ses activateurs en amont, ses cibles en aval et ses modulateurs sur les cours latéraux.

L'activité phénoménale récente dans la recherche fondamentale et clinique pose des défis passionnants pour les cliniciens s'occupant de patients atteints de la FOP partout dans le monde. Fait important, les soins cliniques courants et les essais cliniques à l'horizon posent des défis considérables pour les individus atteints de la FOP. De plus, le complexe pharmaco-biotechnologique demande en continu des avis d'expert de notre part sur le développement des essais cliniques – le tout dépendant d'études cliniques critiques sur l'histoire naturelle et les bio marqueurs de l'activité de la maladie.

Il y a de toute évidence un besoin urgent et non-satisfait à ce jour de coordonner et consolider les connaissances cliniques et des conseils sur les soins cliniques, le traitement des symptômes, et le développement des essais cliniques dans un cadre qui peut servir les besoins de toute la communauté FOP à travers le monde. Par le passé, cette fonction a été assumée de manière informelle par les différents membres du Consortium Clinique International – les auteurs du livre de référence très populaire FOP Medical Treatment Guidelines (Lignes Directrices pour le Traitement Médical de la FOP). Le moment est maintenant venu pour formaliser cette opportunité émergente en tant que chefs de file pour l'administration des soins aux patients FOP et pour les activités cliniques importantes de la communauté de la FOP sur le plan international. »

La mission de l'ICC est de :

1. **Eduquer** sur les meilleures pratiques de soins des personnes atteintes de la FOP.
2. **Conseiller** sur l'élaboration et la conduite d'essais d'intervention chez les patients de la FOP.
3. **Publier** à l'occasion les Lignes Directrices Cliniques pour la FOP.
4. **Promouvoir** une infrastructure robuste pour le partage des données et la collaboration sur des thèmes essentiels et des nouveaux sujets de préoccupation cliniques pour la communauté FOP.
5. **Identifier** des domaines moins explorés de soins offerts aux patients de la FOP et des problèmes qui pourraient nourrir la réflexion sur les recherches à mener.
6. **Partager** des expériences cliniques venant du soin des patients souffrant de la FOP classique et variante.

7. **Mieux comprendre** le phénotype variable de la FOP et la nature systémique de la pathologie de la FOP.

L'ICC a cinq commissions permanentes qui se réunissent régulièrement en face à face et par visioconférence :

Le Comité de Gouvernance et Inscriptions de l'ICC se réunissent Sardaigne, Italie, de g. à d. : Dr. Tae-Joon Cho (République de Corée), Dr. Frederick Kaplan (USA), Dr. Coen Netelenbos (Pays-Bas), Dr. Zvi Grunwald (USA), Dr. Mona Al Mukaddam (USA

›› **Commission de Gouvernance et d'Adhésion**

Fonction : établir les règles de gouvernance, les conditions d'adhésion, les processus d'audit, et les règles de fonctionnement.

›› **Commission d'Ethique**

Fonction : veiller sur la santé et la sécurité des patients FOP en promouvant la transparence et le respect des meilleures pratiques cliniques.

›› **Commission de Communications et Relations Publiques**

Fonction : Fournir des informations au public extérieur.

›› **Commission des Publications**

Fonction : Mettre à jour et publier les lignes directrices cliniques et servir de source pour tous les documents publiés pour le compte de l'ICC.

›› **Commission des Essais Cliniques**

Fonction : Fournir des lignes directrices pour les essais cliniques favorisant des traitements sans danger et transformatifs pour la FOP

THE FOUNDING MEMBERS OF THE ICC ARE :

Mona L. Mukaddam, MD
Philadelphie, Pennsylvanie, Etats-Unis

Geneviève Baujet, MD
Paris, France

Matthew Brown, MBBS, MD, FRACP, FAHMS, FAA
Brisbane, Australie

Tae-Joon Cho, MD
Séoul, République de Corée

Carmen L. De Cunto, MD
Buenos Aires, Argentine

Patricia L.R. Delai, MD
São Paolo, Brésil

Maja di Rocco, MD
Gênes, Italie

E. Marelise W. Eckhoff, MD, PhD
Amsterdam, Pays Bas

Zvi Grunwald, MD
Philadelphie, Pennsylvanie, Etats-Unis

Nobuhiko Haga, MD
Tokyo, Japon

E. Marelise W. Eckhoff, MD, PhD
Amsterdam, Pays Bas

Frederick S. Kaplan, MD
Philadelphie, Pennsylvanie, Etats-Unis

Richard Keen, MD, PhD
Londres, Royaume Uni

Rolf Morhart, MD
Garmisch-Partenkirchen, Allemagne

J. Coen Netelenbos, MD, PhD
Amsterdam, Pays-Bas

Robert J. Pignolo, MD, PhD
Rochester, Minnesota, Etats-Unis

Christiaan Scott, MBChB
Le Cap, Afrique du Sud

Michael Zasloff, MD, PhD
Washington, D.C., Etats-Unis

Keqin Zhang, MD, PhD
Shanghai, Chine

PARTIE 10 Prix et Hommages

PRIX ET HOMMAGES

En 2017, l'Organisation Nationale pour les Maladies Rares (NORD) a décerné au Dr. Kaplan son **Prix Rare Impact**, qui reconnaît ceux travaillant à améliorer les vies des personnes souffrant de maladies rares. A l'occasion de la réception du prix à une cérémonie à Washington, D.C. le 18 mai, 2017, le Dr. Kaplan a prononcé ce discours et hommage à la communauté FOP :

« Merci NORD pour ce grand honneur, et merci aux membres de notre communauté FOP – ceux qui sont ici ce soir, et ceux qui regardent chez eux à travers le monde – qui partage cet honneur, ainsi que mon partenaire professionnel depuis toujours, Dr. Eileen Shore. Merci a ma femme aimante, Tina, Clementia Pharmaceuticals, l'IFOPA, mes amis et mes collègues du monde académique et de l'industrie, et surtout, mes patients et leurs familles.

Pour ce prix, il s'agit bien d'impact. Vous avez parlé aimablement de l'impact que j'ai eu sur vos vies. Mais l'impact personnel est un processus réciproque – l'action d'une âme sur une autre. Sans la réciprocité il n y a pas d'impact.

Je rends hommage ce soir à l'impact énorme que la communauté FOP – et cette voix calme, tranquille et puissant des patients – a eu sur moi.

Une de ces personnes en particulier est Jeannie Peeper – une patiente FOP et une amie chère qui s'est servie d'un métier à tisser magique, d'abord pour imaginer et puis créer l'IFOPA pour mettre fin à l'isolement d'une maladie rarissime, afin de stimuler le progrès scientifique, et ensuite pour tisser ensemble une communauté mondiale dispersée dans une tapisserie indélébile du fil d'or de l'engagement des patients et des familles.

Jeannie n'a pas fait ceci à partir d'une formule basée sur ce que font d'autres associations, mais d'une vision unique d'empathie, de compassion, d'engagement et de besoin, basée sur les patients et leurs familles.

Les maladies comme la FOP n'affectent pas seulement des individus, mais des familles entières – et Jeannie a su mobiliser cette population dans sa vision et dans sa travaille. Les réalisations énormes de cette communauté mondiale sont dues, en grande partie, à cette vision et cette voix partagées – la voix des patients. Les patients sont la raison, la force et l'inspiration qui nous permettent tous à proférer des soins, à faire de la recherche, à travailler sans relâche pour un avenir meilleur. Jeannie est cette voix.

La résilience de ce village mondial que Jeannie a créé, sous l'orientation extraordinaire du Dr. Michael Zasloff, et nourrie par l'incroyable générosité de Diane Weiss, les Cali, les Weldon et par le travail inlassable des familles FOP à travers le monde s'est étendue jusqu'aux limites de l'humanité et aux limites de notre imagination médicale et scientifique, allumant l'espoir avec un engagement dévoué et une détermination implacable.

1 Docteurs Tina et Fred Kaplan avec Dr. Larry Jameson, Doyen de l'Ecole de Médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie à la cérémonie du Prix du Lauréat Distingué (Philadelphia, Pa.) ;
2 Jeannie Peeper (Winter Springs, Fla.), Présidente Emérite et fondatrice de l'IFOPA ;
3 Mme Diane Weiss (Boca Raton, Fla.) – Bienfaitrice du Professorat Isaac et Rose Nassau pour la Médecine Moléculaire Orthopédique à l'Université de Pennsylvanie avec le Dr. Fred Kaplan

L'influence que Jeannie et la communauté mondiale de FOP a exercé sur moi est sans bornes. Vous êtes un chœur d'anges, qui m'ont invité chez vous, dans vos cœurs et dans vos vies.

Vous m'avez appris ce que tout médecin doit savoir et doit réapprendre chaque jour – que les maladies ne sont pas que des processus physiques, mais des expériences humaines. Vous avez apporté à ma vie un but et une signification.

C'est le genre d'impact que nous voulons tous exercer.

Merci NORD et toute notre famille FOP pour m'avoir permis d'avoir un impact sur vos vies. Et, le plus important, merci de votre impact indélébile sur la mienne. »

PARTIE 11 Que pouvons-nous faire pour aider ?

Comme ce rapport annuel s'est ouvert sur la zone indécise du premier voyage sur la lune, il est tout à fait opportun de raconter l'histoire suivante.

Lors d'une visite au centre de lancement du Cap Canaveral en 1961, on dit que le Président Kennedy a demandé à un homme qui balayait le plancher ce qu'il faisait. « M. le Président », a-t-il dit, « Je suis en train d'aider à mettre un homme sur la lune. » Quel est le message de cette parabole ? Chaque tâche est importante et un travail d'équipe est nécessaire pour atteindre des buts complexes.

Patients, familles, amis, mêmes des visiteurs occasionnels au Centre de Recherche pour la FOP et Maladies Associées demandent souvent « Qu'est-ce que nous pouvons faire pour aider ? » La réponse est simple. « Ce que vous pouvez. »

Comme Kate Griffo et John Glick de l'Ecole de Médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie ont dit, « Dans la philanthropie comme dans la médecine, l'inaction, même de brève durée, peut être nuisible. Une interruption de financement peut signifier qu'un traitement promettant ou une nouvelle approche de recherche vienne à une fin intempestive et dévastatrice. Une pause dans les efforts pourrait arrêter le progrès vers le développement d'un traitement qui pourrait alléger la souffrance ou sauver des vies. »

La recherche est besogneuse, chronophage, souvent frustrant, coûte cher, et abonde de faux départs, d'impasses, de lueurs d'espoir et le brouillard de frustration, mais la FOP que nous essayons de vaincre l'est, aussi. Des ennemis redoutables exigent des opposants formidables, et le travail d'équipe demande des ressources. Quand les découvertes fondamentales sont faîtes et l'ignorance est dissipée, le brouillard se lève et les chemins entre elles deviennent clairs. Quand la connaissance s'avance, elle illumine le prochain horizon. Elle est comme un phare puissant qui change le monde comme nul autre phénomène. Le sentiment d'accomplissement pour tous ceux qui y contribuent allume une flamme d'épanouissement personnel et leur apporte l'assurance qu'ils ont contribué quelque chose d'importante et durable pour d'autres êtres humains et pour des générations à venir.

Quand la recherche moderne sur la FOP a commencé il y a 27 ans dans un petit laboratoire de l'Université de Pennsylvanie, il y avait peu de connaissances sur cette terrible maladie et peu d'espoir en dehors un tout petit cercle de croyants qui savaient dans leurs cœurs qu'il y avait un moyen pour changer les choses. L'espoir a fini par gagner – l'espoir nourri par la foi et l'engagement de quelques personnes dévouées et persistante qui, d'année en année ont financé des études pour créer et appuyer une équipe dédier à faire la différence. Au fil des années, cette équipe s'est élargie, et maintenant son influence s'étend sur le monde entier.

1 Plus de 1700 supporteurs FOP jouent au BINGO au 11ème manifestation annuelle du Bingo Future de Promesses pour une Cure de Joshua à Allentown, Pa. ;
2 Le Centre pour la Recherche sur la FOP et Maladie Apparentées au Bingo pour une Cure (assis) : Renée Jurek, Katherine Toder et Fred Kaplan (debout) : Rob Burgese, Kay Rai, Ruth McCarrick Walmsley, Will Towler et Salin Chakkalakal ;
3 Josh Scoble (Emmaus, Pa.) présente le discours d'ouverture au Bingo Pour une Cure sous le regard des Fantassins de Star Wars ;
4 Joe Hollywood, Kay Rai, Ruth McCarrick-Walmsley et Will Towler au Bingo pour une Cure ;
5 Kathy et Chuck Ford (Somers Point, N.J.) au Bingo pour une Cure

Grâce à un effort soutenu au Centre de Recherche pour la FOP et Maladies Associées, la recherche est en cours d'éradiquer l'ignorance étouffante qui prévalait ne serait-ce qu'il y a quelques décennies. Les barrières sont tombées les unes après les autres, et maintenant les buts atteignables sont à portée. La recherche sur la FOP porte une vraie promesse de la prévention, le traitement et la guérison de la FOP. Ce n'est plus un rêve lointain. Plus que jamais nous avons besoin de votre aide maintenant pour en faire une réalité.

La phrase souvent entendue, « Appelez-nous quand vous avez un traitement ou une cure » est une option, mais pas une option qui nous aidera à trouver une cure. Tout le monde a un intérêt dans cet effort. Nous avons besoin de votre aide pour y arriver : vente de pâtisseries, compétition de natation, soirées, fêtes champêtres et bingo ; pique-niques avec barbecue, diners au spaghetti, brocantes et enchères ; foires rurales, et concerts pour mécènes au Metropolitan Opera ; tombolas et rodéos ; ventes de cartes de vœux, et couvre-lits brodés ; courses à pied et concours de pêche sur la glace ; concerts de musique de chambre et concerts hard rock ; concours de charrue à cheval, tournois de golf et fêtes au bowling ; dégustations de vin et stands de limonade au coin de la rue.

Aucune idée ou projet n'est trop petit ou trop bizarre pour aider. Chaque seconde est vitale. Aidez-nous à guérir la FOP.

PARTIE 12 Un grand merci à vous

UN GRAND MERCI A VOUS

Les membres du Centre pour la Recherche sur FOP et Maladies Apparentées à l'Université de Pennsylvanie et les laboratoires partenaires à travers le monde sont très fiers de faire partie de cette mission ; et nous sommes très reconnaissants à tous ceux qui soutiennent cet effort vital de recherche pour trouver un meilleur traitement et une cure.

Beaucoup a été accompli, merci en grande partie aux bienfaiteurs et partenaires qui ont soutenu notre travail. Le Centre pour la Recherche sur FOP et Maladies Apparentées a identifié la cause génétique de la FOP en 2006 et a utilisé cette connaissance pour lancer les efforts mondiaux pour développer des thérapies qui transformeront les soins des personnes atteintes de la FOP. En 2014, les essais cliniques pour la FOP ont commencé – un pas en avant majeur. Maintenant, en tant que centre compréhensif, nous gérons et coordonnons les soins pour les patients FOP, non seulement à l'Université de Pennsylvanie, mais partout dans le monde, et nous poursuivons la recherche clinique, fondamentale et appliquée qui pourrait changer le cours de cette maladie rare et débilitante. Nous sommes engagés profondément dans l'éducation, nous voulons nous assurer que la prochaine génération de médecins et scientifiques soit aussi passionnée par la recherche sur la FOP que nous.

Malgré les progrès que nous avons faits, il reste encore beaucoup de questions sans réponse et des découvertes importantes à l'horizon qui amélioreront le traitement et nous rapprocherons éventuellement à la découverte d'une cure. Notre travail est de portée large et se concentre sur plusieurs domaines d'activité majeures, dont les soins cliniques et les consultations à travers le monde ; la recherche clinique et le développement de l'infrastructure ; la recherche fondamentale pour identifier des cibles thérapeutiques ; la recherche appliquée pour le test préclinique des médicaments et la découverte de bio-marqueurs ; le développement des essais cliniques ; et l'éducation.

Le soutien généreux de nos bienfaiteurs a permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour la FOP, de nouvelles découvertes de médicaments, et un pipeline de recherche riche en approches diverses pour le traitement de la FOP. Notre but constant est de propulser le développement des thérapies et ultimement une cure pour les enfants et les adultes atteints de la FOP. Cette année, de nouveaux essais cliniques ont été lancés, avec d'autres à suivre dans l'année. Nous envisageons un jour où les patients de la FOP n'entendront plus les mots « pas de traitement, pas de cure ».

Nous reconnaissons le soutien généreux de :

L'Association International de la FOP
Les Instituts Nationaux de la Santé (le peuple des Etats-Unis)
Le Centre Penn pour les Maladies Musculosquelettique (PCMD)
Le Fonds de la famille Cali pour la Recherche sur la FOP
Le Fonds de la Famille Weldon pour la Recherche sur la FOP
Le Fonds Ashley Martucci pour la Recherche sur la FOP
Le Professorat Isaac et Rose Nassau de la Médecine Moléculaire Orthopédique
La Bourse Roemex pour la Recherche sur la FOP
La Fondation Jesse David Hendley
Le Fonds Morgan pour la Recherche sur la FOP
Le Réseau Canadien pour les Familles et les Amis de la FOP
FOP Australie
FOPev (Allemagne)
FOP Italia
Michael et Donna Gordon
Gary Whyte
Le peuple de Santa Maria, Californie
Un donateur généreux et anonyme de Caldwell, dans le New Jersey
Et tous les individus, familles, amis, et communautés à travers le monde qui contribuent généreusement et sans relâche à l'effort sur la FOP

PARTIE 13 Un dernier mot – Un hommage

« Faire une fin c'est faire un commencement. La fin est notre point de commencement » -T.S. Eliot

Le mot de la fin n'appartient pas aux donateurs et aux bienfaiteurs, ni aux médecins, scientifiques, chercheurs, journalistes ou d'historiens, mais aux patients qui luttent vaillamment et qui attendent de nous une meilleure voie. Le dernier mot leur appartient toujours. Les hommages qui suivent ont été écrits par Jeannie Peeper, Présidente Emérite et fondatrice de l'IFOPA, lors des décès de deux de nos chères amies, Sarah Steele et Stephanie Snow.

Sarah Steele (1984 – 2017)

« Avec grande tristesse, je partage avec vous que notre chère amie, Sarah Steele est décédée paisiblement. Sarah avait 32 ans, à quelques jours de son 33ème anniversaire. Nous avons perdu une amie, et gagné un ange.

Sarah s'est inscrite à l'IFOPA en 1991 et je l'ai rencontré avec ses parents cette même année au premier Symposium sur la FOP à Philadelphie. Elle avait six ans à l'époque et avec seulement huit patients atteints de la FOP présents à l'évènement, elle faisait partie des enfants adorables qui nous ont poussé à l'IFOPA à travailler avec plus de détermination pour trouver un traitement.

La liste des accomplissements de Sarah et l'impact dans la communauté FOP sont toujours d'actualité. Avec sa mère, elle a écrit et illustré le premier livre pour les enfants « Qu'est-ce que la FOP/Questions et Réponses pour les Enfants ». Elle aimait faire des boîtes à crayons et les vendre pour gagner de l'argent pour la FOP. Elle a développé le « thème » et l'illustration pour le Symposium de 1995, « Accentuer le Positive » - une devise selon laquelle elle vivait. Elle a aussi porté la voix des patients en parlant aux scientifiques et

chercheurs lors de ce Symposium. Son influence n'arrêtait pas là – au cours des années elle traduisait beaucoup de publications de l'IFOPA en espagnol e, et elle plaidait la cause de la FOP, plus récemment lors du 2e Forum de Développement des Médicaments comme membre du panel des patients. Sarah était aussi un bénévole pour le comité de l'IFOPA chargé des prix « Quality of L.I.F.E. ».

Toutefois, beaucoup des membres de la communauté se souviendront d'elle pour ses gestes ; offrant un mot de gentillesse ou de soutien pour les aider dans leur traversé de la vie avec la FOP. Et par le chant – Sarah aimait beaucoup chanter dans la chorale à son église. Sa bonté rayonnait pour tant d'entre nous.

L'esprit généreux de Sarah continue avec son don extraordinaire à la recherche, et nous tous, de ses tissus à la biobanque de l'Université de Californie à San Francisco. L'héritage de Sarah continuera et nous apprendra beaucoup.

Sarah sera dans mon cœur pour toujours. Nous avons partagé ce voyage, passant des moments mémorables et joyeux aux différentes manifestations de l'IFOPA. On se souviendra toujours de sa bonté, son soutien, et sa générosité.

Stéphanie Snow (1991 – 2018)

« Mon cœur est brisé, et les mots me manquent – un autre ange FOP et encore une perte pour la communauté FOP. Ma chère amie Stéphanie Snow, 26 ans, est décédée hier, le 2 janvier, 2018. Elle a mené une bataille féroce non seulement contre la FOP, mais une autre condition rare connue sous le nom de myoclonus.

Stéphanie est une de mes héros. Sa force, sa bravoure et son courage m'ont toujours étonné, et je l'admirais tant. Son sourire doux et son bel esprit manqueront beaucoup par tous ceux qui la connaissaient et l'aimaient.

Je connais Stéphanie et sa famille depuis 1994, l'année où ils se sont joints à nous en tant que pionniers de la FOP. Elle a commencé a partagé son histoire de la FOP à l'âge de 4 ans – passant à la télévision locale pour des entretiens avec ses parents afin de sensibiliser le public sur la FOP et promouvoir leurs efforts pour lever des fonds. La famille Snow a organisé beaucoup de manifestations locales, dont le Find-a-Cure Bar-B-Que, la manifestation la plus ancienne dans l'histoire de l'IFOPA – 17 ans – et qui a permis le collecte de plus d'un million de dollars.

Tout le long de sa jeune vie, Santa Maria a levé des fonds pour une cure et a encouragé Stéphanie dans sa bataille.

Début décembre, Stéphanie a écrit sur sa page Facebook :

« Je voulais informer tout le monde que ma santé s'est dégradée sérieusement pendant les derniers huit mois. Malheureusement, la FOP m'a privé de ma mobilité physique. J'essaie d'accepter le fait que je mène une bataille que je ne peux pas gagner. Je veux juste dire merci à toute ma famille et

mes amis, car si on n'avait pas levé les fonds depuis 16 ans, nous ne serions pas là où nous sommes par rapport à la recherche et les essais cliniques. »

Stéphanie a été très aimée et soutenue par sa communauté locale. Elle a touché profondément beaucoup de vies. Stéphanie et moi ont eu le privilège de participer ensemble à la découverte du gène de la FOP à l'Université de Pennsylvanie en 2006. Nous avons parlé toutes les deux à cette occasion et Stéphanie est apparue sur la couverture du journal « The Philadelphia Inquirer » et d'autres journaux annonçant cette évènement bouleversant. Nous étions toutes les deux très fières de faire partie de cette étape historique et monumentale.

Stéphanie avait une passion pour les animaux. Ils lui apportaient un grand bonheur. Elle élevait des lapins et des agneaux pour la 4H et les présentaient aux salons agricoles, elle adoptait beaucoup de chatons qu'elle aimait, et possédait une variété de poules, crabes et poissons. Elle aimait surtout son fidèle chien de service, Elliott, et ses trois chats –Tanner, Hunter and Lexi.

En 2012, Stéphanie a reçu le Prix des Leaders Emergents de l'IFOPA pour ses longues années de service dévoué à la cause de la FOP – 20 années de levé de fonds, et des actions de sensibilisation dans les premières années qui mettait la lumière sur la lutte contre la FOP pour la communauté et pour le public, et sa passion pour l'éclaircissement des questions neurologiques autour de la FOP.

La devise de Stéphanie depuis la découverte du gène était « L'espoir est vivant ! ». Et comme pour sa vie, sa devise continue avec son don en héritage à la communauté FOP et à la recherche au biobanque à l'Université de Californie à San Francisco. Il n y a aucun doute qu'il y a beaucoup à apprendre sur la FOP et les connexions neurologiques. C'est rassurant de savoir que la devise de Stéphanie « L'espoir est vivant ! » continue en notre sein à tous. Tu vas nous manquer.