**THE CENTER FOR RESEARCH IN FOP & RELATED DISORDERS**

# Vingt-sixième rapport annuel du projet de recherche collaborative sur la Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP)

**ÉTÉ 2017**

**TABLE DES MATIÈRES**


PARTIE I : INTRODUCTION 4

Aperçu d'un *« Fortune Cookie »* 4

Le Centre 5

PARTIE II: L'EVENTAIL DE CIBLES 11

Cible : L'échafaudage du pré-cartilage 12

De nouvelles cibles pour de vieux médicaments 13

Cible : le récepteur mutant ACVR1 14

Cible : les déclencheurs inflammatoires et immunitaires 16

Cible : l'inattendu 17

Cibles : les stratégies émergentes pour les essais cliniques 17

PARTIE III : INFRASTRUCTURE : PRÉPARATIFS EN VUE DE LA BATAILLE 18

1. Infrastructure de l'histoire naturelle 18

2. Infrastructure des biomarqueurs 19

PARTIE IV : CHOIX DE LA RÉDACTION – QUELQUES EXTRAITS DE LA LITTÉRATURE 20

1. La mutation de la FOP engendre des cellules souches pluripotentes induites 20

2. Le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) est exprimé dans les cellules progénitrices de la FOP 20

3. Le récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) peut être une cible pour la FOP 21

PARTIE V : PROGRAMMES EN COURS AU CENTRE 22

The Tooth Ferry Program 22

Le programme Cali de subventions au développement 23

Fonds Ashley Martucci pour la recherche sur la FOP 26

FOP : La parole parlée – 2016 26

FOP : La parole écrite – 2016 27

Changement de la garde 28

FOP : Que pouvons-nous faire pour nous rendre utiles ? 29

Remerciements 30

Le dernier mot 31

# Partie I - INTRODUCTION

**APERCU D'UN *« FORTUNE COOKIE »***

*L'anthropologue culturelle Lauren Eiseley a dit ceci : « Nous pensons apprendre de nos enseignants, et cela arrive parfois. Mais les enseignants ne sont pas toujours à l'école ou dans les grands laboratoires. Ce que nous apprenons dépend parfois de nos dons de perspicacité. »*

*Ces dons de perspicacité apparaissent souvent aux moments les plus étranges – et dans les endroits les plus inattendus. Par exemple dans un restaurant chinois pendant les vacances, un iPhone à la main déchiffrant un message urgent d'un patient atteint de la FOP venant d'un pays lointain, tout en essayant de l'autre main d'enlever l'emballage d'un « fortune cookie » pour libérer le message surprise. A la fin, dans cette rencontre ambidextre, l'emballage s'est brisé et le message a été révélé :*

*Un pâtissier du sort a-t-il caché ce message codé dans un gâteau pour présager un verdict sur l'année du déclin ? ou alors un gène thérapeutique s'est-il discrètement éclipsé de la cuisine pour encourager une révélation à l'intention du rapport annuel ? On peut rêver.*

*Mais il y avait un message caché dans un gâteau brisé dans un restaurant chinois animé pendant un après-midi de la fin de décembre, alors que les garçons criaient les commandes et que les fêtards saisonniers sirotaient un thé chaud. Comme l'a dit la philosophe Hilary Mantel, « Nous ignorons les informations tant que nous ne sommes pas prêts à les recevoir. »*

***« Les chances d'atteindre votre cible augmentent considérablement quand vous faites tout pour y arriver. »***

***L'année dernière a été dominée par des discours sur les cibles. Il n'est donc pas surprenant que le thème de ce rapport annuels concerne les cibles – les cibles susceptibles d'apporter du changement dans le traitement de la FOP.***

*Pourquoi avons-nous choisi les cibles plutôt que les thérapies ? Nous n'avons pas fait cela. Chaque pièce de monnaie a deux faces. Quand les cibles sont établies, les thérapies sont développées – pour la polio, l'arthrite dégénérative, les ulcères, les cataractes, l'angine streptococcique, les calculs biliaires, la fibrose kystique, la leucémie myéloïde chronique, la FOP. Tout commence par l'identification de cibles. Les thérapies sont basées sur les cibles. Sans cibles, il n'y a pas de thérapies. Les thérapies transformatrices sont découvertes et développées à partir des cibles transformatrices, et les cibles transformatrices sont identifiées grâce à la recherche.* ***Les cibles d'aujourd'hui définissent les thérapies de demain.***

L'intérêt planétaire pour la FOP est monté en flèche à la suite de la découverte historique du gène de la FOP en 2006 – première cible importante pour la thérapie de la FOP. La découverte du gène de la FOP a lancé une industrie qui a mené aux essais cliniques. La recherche sur la FOP est maintenant une entreprise mondiale. Au 1er janvier 2017, 24 universités étaient activement engagées dans la recherche sur la FOP; 14 aux États-Unis, 7 en Europe et 3 en Asie. Au 1er janvier 2017, 11 sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques développaient activement des médicaments pour la FOP basés sur de nombreuses cibles, et plus de 30 sociétés ont manifesté leur intérêt à cet égard. Il y a aujourd'hui plus de 20 experts médicaux de la FOP sur 6 continents, 13 groupes de soutien actif de la FOP au niveau mondial, et 8 sites activement engagés dans les essais cliniques concernant la FOP. Cela a été un changement radical ces dernières années, qui a permis d'évoluer rapidement dans l'identification de cibles et le développement de médicaments. Le concept des médicaments orphelins pour des maladies

orphelines a été amplement abordé au cours des cinq dernières années. Cette nouvelle vision mène à un investissement massif dans la recherche sur la FOP par des universités et par l'industrie au niveau mondial – tous poussés par la découverte du gène de la FOP et par l'identification de sa cible thérapeutique solide, le récepteur ACVR1 et ses molécules et voies interactives.

**La découverte du gène de la FOP en 2006 a été un événement essentiel dans l'histoire de la FOP, qui a immédiatement permis d'établir au moins quatre cibles et approches durables concernant le traitement et/ou la prévention. Elles comprennent :**

1. **la diminution de l'activité du récepteur mutant (ACVR1/ALK2) qui provoque l'augmentation du signal BMP – à travers les anticorps monoclonaux inhibiteurs, les pièges à ligands, les inhibiteurs de la transduction du signal (STIs) ou l'ARN inhibiteur ;**
2. **inhiber les déclencheurs inflammatoires des poussées de FOP ;**
3. **dévier les cellules souches de la FOP dans la formation du cartilage ou de l'os pour alterner le destin cellulaire**
4. **Bloquer la réaction du corps aux signaux dans le microenvironnement tissulaire comme l'hypoxie, qui amplifie le signal BMP dérégulé et favorise la formation des lésions dans la FOP.**

Une vision contemporaine des cibles concrètes concernant la FOP met le récepteur ACVR1 muté au centre du problème. Mais l'ACVR1 n'est pas la seule cible. La FOP est une maladie complexe, et il est improbable qu'une balle magique puisse effectivement et surement neutraliser un tel ennemi.

L'année dernière la recherche a identifié de nouvelles cibles – et des cibles anciennes ont été utilisées pour de nouvelles thérapies. Sans recherche, il n'y aurait pas de cibles. Sans cibles, il n'y aurait pas de thérapies. Vous ne pouvez pas viser dans le mille sans cible. Et les chances d'atteindre votre cible augmentent considérablement si vous avez une cible à viser.

Dans l'histoire de la recherche moderne sur la FOP, des idées nouvelles ont permis d'identifier des cibles transformatrices. Pas de cibles, pas de thérapies.

**LE CENTRE**

Depuis sa création en 1989, le Projet de recherche collaborative sur la FOP a eu une mission singulière : déterminer la cause de la FOP et utiliser cette connaissance pour avancer dans les traitements et une cure pour la FOP. Au cours de ces 26 années, nous sommes passés des terrains en friche d'une maladie rare peu connue au moment décisif des essais cliniques. Nous avons identifié la cause génétique de la FOP et utilisé cette découverte pour mener des recherches au niveau planétaire en vue de développer des thérapies à même de transformer 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 destinés à cette maladie rare et handicapante, abattu les barrières physiques et perceptuelles qui avaient empêché de progresser, et inspiré la recherche mondiale dans le domaine des petites molécules, des anticorps et de la thérapie génétique pour la FOP.

**Ici, au *Center for Research in FOP & Related Disorders*, nous accomplissons un travail large et complet axé sur plusieurs domaines de l'activité liée à la FOP :**

- soins cliniques et consultations au niveau mondial ;
- recherches cliniques et développement des infrastructures ;
- recherche fondamentale (identification des cibles thérapeutiques) ;
- recherche translationnelle (essais précliniques de drogues, biomarqueurs)

- *Cali Developmental Research Grants Program*
- développement des essais cliniques et recherche 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 projet approfondi dans le domaine de la FOP. Nous avons eu une année bien remplie. Au cours de cette dernière année, nous avons beaucoup travaillé. Nous avons atteint les objectifs suivants de notre programme FOP :

- **Soins cliniques et consultations au niveau mondial :**
  - nous avons guidé les patients, les familles et les médecins dans le monde entier dans leur lutte quotidienne contre la FOP ;
  - nous avons dirigé le plus grand centre clinique du monde consacré à la FOP ;
  - nous avons coordonné la gestion des soins médicaux pour les patients FOP dans le monde entier ;
  - nous avons conduit des séminaires pour les patients FOP et leurs familles au niveau international, à Livourne, Italie ; Manchester, Royaume-Uni ; Valbert, Allemagne ; Paris, France ; et St-Louis, Missouri.

- **Recherche clinique et développement des infrastructures**
  - nous avons publié les résultats d'une enquête mondiale sur les poussées de FOP qui seront pris en compte pour la conception et l'évaluation des essais cliniques ;
  - nous avons rédigé le premier rapport sur l'Étude longitudinale de l'histoire naturelle des patients FOP. Cette étude sera publiée dans un numéro spécial de BONE au début de l'année 2018 ;
  - nous avons soutenu le dépôt direct et l'accès ouvert aux données concernant la séquence complète du génome d'un essai clinique subventionné dans le portail médical du registre des patients IFOPA ;
  - nous avons proposé de publier une étude sur l'échelle cumulative analogique de mobilité articulaire pour la FOP (Cumulative Analogue Joint Involvement Scale - CAJIS), échelle qui valide et établit une évaluation générale rapide et cliniquement utile de la FOP ;
  - nous avons inséré l'évaluation CAJIS dans trois essais cliniques en cours ;
  - nous avons mené des consultations sur la mise en place et le développement de mesures de fonctions physiques rapportées par les patients, pour adultes et enfants atteints de FOP ;
  - nous avons mené des consultations sur la mise en place et le développement de l'Étude longitudinale de l'histoire naturelle effectuée par Clementia ;
  - nous avons préconisé et négocié l'introduction éventuelle de données de l'Étude longitudinale de l'histoire naturelle de Clementia dans le Registre de données de l'IFOPA ;
  - nous avons préconisé et négocié l'introduction de données génomiques annotées et anonymes provenant d'un essai clinique en cours dans la base de données du registre de l'IFOPA ;
  - nous avons encouragé le développement d'un registre international unifié pour la FOP mis en place par l'IFOPA, dont la communauté FOP serait propriétaire.
- **La recherche fondamentale (Identification de cibles thérapeutiques) :**
  - nous avons publié des études réalisées sur des modèles de souris de la FOP classique démontrant que le *Palovarotène* empêche l'ossification hétérotopique (HO) spontanée ainsi qu'une HO induite par une blessure ;

- nous avons publié une étude capitale montrant que le *Palovarotène* restaure la structure et la fonction normales des cartilages de croissance de la FOP, évoquant la possibilité d'intervenir de manière sûre et rapide dans le cas de HO chez des enfants, ce qui peut avoir des implications majeures dans les essais cliniques ;
- nous avons identifié la réponse cellulaire à l'hypoxie et à l'inflammation tissulaires comment étant une force motrice majeure dans l'induction et l'amplification des poussées de FOP et comme une cible novatrice pour la thérapie ;
- nous avons découvert une cible thérapeutique potentielle dans la détection de la voie de l'hypoxie et identifié divers médicaments pouvant être réadaptés pour traiter la FOP ;
- nous avons introduit un soin en clinique sur une base non indiquée, pour des raisons humanitaires, pour la prise en charge de la FOP chez les enfants ;
- nous avons examiné le rôle joué par l'*activine A* en enduisant la voie de signalisation de la protéine morphogénétique de l'os (BMP) dans les cellules ostéoprogénitrices humaines primaires provenant de patients FOP – fournissant ainsi la preuve de principe pour les anticorps monoclonaux *anti-activine A* pour la première fois dans des cellules souches humaines - , précurseur de l'usage dans les essais cliniques visant à prévenir et à traiter la FOP ;
- nous avons fait des recherches sur un mécanisme moléculaire à travers lequel le système immunitaire naturel amplifie la signalisation BMP inductive dans les cellules souches de la FOP ;
- nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires et les déclencheurs immunologiques des poussées de la FOP dans la condition de souris modèles knock-in de la FOP classique ;
- nous avons fait des recherches sur les déclencheurs inflammatoires cellulaires des lésions précoces de la FOP en utilisant de nouveaux modèles de souris triple knock-in de FOP et avons identifié des cibles cellulaires clés dans le système immunitaire naturel ;
- nous avons élargi nos recherches collaboratives à des neurobiologistes développementaux et à des cancérologues pédiatriques, travaillant sur les mécanismes de l'activité de la maladie dans les gliomes malins du tronc cérébral et la FOP, deux terribles maladies infantiles associées aux mutations communes de l'ACVR1 ;
- nous avons fait des recherches sur la réponse de la voie de signalisation ACVR1 dérégulée dans la FOP aux signaux biomécaniques dans le microenvironnement lésionnel précoce qui peuvent pousser la formation osseuse ;
- nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires à travers lesquels le gène mutant de la FOP altère la réponse des cellules à leur environnement physique. Ces études laissent à croire que les cellules de la FOP sont prédisposées à mal interpréter les signaux de leur microenvironnement tissulaire comme des instructions à former du cartilage et de l'os ;
- nous avons fait des recherches sur les mécanismes moléculaires à travers lesquels des variantes rarissimes de la FOP déclenchent une signalisation BMP libre et une HO conséquente ;
- nous avons continué à élargir et à développer le *FOP SHED Cell Tooth Fairy Program*. Cette récolte importante de cellules progénitrices de tissus connectifs est essentielle pour les recherches en cours et futures visant à identifier les cibles thérapeutiques et la découverte d'un médicament pour la FOP ;
- nous avons continué les études collaboratives pour identifier les facteurs de gènes/sérum modificateurs chez un homme atteint d'une mutation de la FOP et de malformations caractéristiques de l'orteil, mais qui sont relativement asymptomatiques dans

l'ossification hétérotopique progressive. Tout un séquençage de l'exome a été mené sur des échantillons d'ADN du patient, de son frère sain, et de ses deux parents sains. Les données ont été analysées en utilisant diverses approches et filtres de données, identifiant les gènes du patient ainsi que les voies/processus cellulaires présentant de l'intérêt. Pour étayer cette analyse, nous y avons ajouté un séquençage d'exome de trois autres patients légèrement atteints de la FOP. Nous avons aussi identifié d'éventuelles cibles basées sur une analyse de sérum. Les recherches vont se poursuivre de manière intense sur ce projet.

- **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'un nombre important de patients atteints de la FOP classique et contrôles de personnes du même sexe et du même âge non atteintes de la FOP ;
  - analyse détaillée des biomarqueurs sur ces échantillons plasmatiques.

- **Programme de subvention à la recherche développementale :**
  - soutien de trois projets de recherche développementale extrêmement innovatrice dans le *Cali Developmental Research Grants Program*:
    - « *Molecular Basis of Pathogenic Signaling and High Throughput Testing of FOP Therapies in a Zebrafish Model System* » (Mary Mullins, Ph.D., The University of Pennsylvania) ;
    - *« Identifying Alternative Therapeutic Targets and Genetic Interactors in FOP »* (Ed Hsiao, M.D., Ph.D., - University of California, San Francisco) ;
    - *« Novel Allosteric Destabilizers as Therapeutics for FOP »* (Jay Groppe, Ph.D., Texas A&M University).

- **Développement des essais cliniques et recherche sur les patients concernant la preuve de principe :**
  - nous avons fait des consultations sur le projet d'étude de cinq essais cliniques en développement auprès de trois firmes pharmaceutiques/biotechniques ;
  - nous avons informé 30 firmes pharmaceutiques et biotechniques du développement de nouveaux médicaments pour les essais cliniques sur des enfants et des adultes atteints de FOP, basés sur des cibles identifiées ;
  - nous avons fait des progrès dans la compréhension de petits inhibiteurs moléculaires dans la chondrogenèse pathologique et physiologique chez des enfants, progrès et approches vitaux pour les futurs essais dans le cadre de la FOP ;
  - nous avons développé, validé et publié une méthode analogue pour l'évaluation radiographique de l'ossification hétérotopique dans la FOP. Cette méthode permet de procéder à une évaluation pratique et quantitative de la HO dans les essais cliniques et est incorporée aux essais en cours et dans l'étude de l'histoire naturelle ;
  - nous avons enrôlé et suivi des patients dans l'étude sponsorisée de l'histoire naturelle longitudinale.

- **Éducation :**
- nous avons encadré la future génération de médecins et de scientifiques en travaillant sur la FOP en classe, à l'hôpital et au laboratoire ;
- nous avons encadré des étudiants des écoles supérieures, des universités, des facultés de médecine ainsi que des étudiants diplômés sur des projets de recherche en vue d'élargir les connaissances vitales et la connaissance scientifique et publique de la FOP ;
- nous avons formé des médecins, des scientifiques, des chercheurs ainsi que des régulateurs lors de forums médicaux et scientifiques, des colloques et des conférences au niveau mondial ;
- nous avons rédigé un numéro spécial du journal **BONE** sur l'ossification hétérotopique (parution prévue pour le début 2018).

*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 accomplir notre mission. 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 se concentrent sur six domaines majeurs de la recherche :**

1. L'identification et la caractérisation des cibles de signalisation centrales dans l'induction et l'amplification des lésions de la FOP. Ces études sont menées par Meiqi Xu, Salin Chakkalakal, Michael Convente, John Fong, 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 microenvironnementales 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 Haitao Wang et 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 Vitali Lounev, Michael Convente, Salin Chakkalakal, John Fong, Haitao Wang, Will Towler, Alexandra Stanley, Ruth McCarrick-Walmsley et Robert Caron. Ces études identifient les cellules et les mécanismes spécifiques pouvant être ciblés pour bloquer l'ossification hétérotopique.
4. L'identification et la caractérisation de cibles 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, Salin Chakkalakal, ainsi que par leurs collaborateurs, Adam Resnick et l'étudiant en médecine Harry Han. Ces projets comprennent deux domaines de recherche :
    a. les effets de la mutation de la FOP sur le développement du squelette, la formation des articulations et la dégénération, et
    b. les mécanismes communs de la maladie mACVR1 dans les cancers cérébraux DIPG et la FOP ;
5. le développement in vitro et in vivo de modèles de FOP pour l' « essai ciblé » de médicaments. Ces études sont menées par les postdoctoraux Salin Chakkalakal et Girish Ramaswamy, par les étudiants diplômés Michael Convente, Robyn Allen et Alexandra Stanley, ainsi que par les

scientifiques Vitali Lounev, Deyu Zhang, Meiqi Xu et Ruth McCarrick-Walmsley. Ces projets sont focalisés sur le développement de nouvelles ressources pour la recherche sur la FOP qui seront utilisées dans plusieurs 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 de médicaments préclinique sur des modèles de souris FOP est mené par Haitao Wang, 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 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 la 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 d'être examinées au Centre FOP, et les réponses que l'on trouvera contribueront à identifier et à confirmer de nouvelles cibles pour la découverte et le développement de médicaments.

Dans la prochaine partie du rapport annuel, nous allons examiner l'état actuel de l'identification de cibles et du développement de médicaments pour la FOP.

## Partie 2 : L'éventail des cibles

*Pendant la guerre, les cibles sont identifiées sur la base de leur valeur stratégique. Les armes sont élaborées et choisies pour détruire ces cibles en faisant le moins de dégâts collatéraux possibles. Nous sommes en guerre contre la FOP, ennemi redoutable dont les nombreuses cibles bougent. Diverses stratégies pour attaquer les cibles classiques et les nouvelles qui sont venues au jour, sont envisagées. Certaines parmi ces cibles et les armes (médicaments) sont importantes quand la maladie est en sommeil, d'autres pendant ses phases actives ; certaines dans l'enfance, d'autres à l'âge adulte ; certaines lors les poussées, d'autres en l'absence de poussées.*

*L'année 2016 s'est passée dans les bunkers. Les trois avancées translationnelles basées sur l'identification préalable de cibles et décrites de manière détaillée dans le 25ème rapport annuels – Palovarotène, anticorps de l'Activine A, et les détecteurs silencieux de l'hypoxie – sont respectivement dans les essais cliniques, sur le point d'entrer dans des essais cliniques, ou sont utilisées avec compassion dans le soin des patients.*

*Ces avancées considérables ont pu être réalisées grâce à l'identification de cibles concrètes. Cette connaissance a transformé notre compréhension de la FOP et, conjointement avec les données procédant de la découverte du gène, sont sur le point de transformer le paysage thérapeutique de la FOP. En un mot, ces découvertes ont démontré que :*

*1) l'inhibition de l'échafaudage cartilagineux de la formation endochondrale d'os inhibe la formation d'os hétérotopique chez un modèle animal génétique de FOP classique ;*

*2) l'activité pathologique du récepteur mutant de la FOP (mtACVR1) est sensible à une protéine extracellulaire insoupçonnable, semblable à une hormone et au médiateur immunologique, l'Activine A (Act A) et qu'en bloquant l'activité de l'Activine A, on bloque l'ossification hétérotopique (HO) chez un modèle de souris FOP;*

*3) les lésions précoces de la FOP sont profondément hypoxiques (manque majeur d'oxygène). La protéine intracellulaire d' « alarme » HIF1-α, qui régule la réponse cellulaire à l'hypoxie, maintient la mtACVR1 active alors qu'elle devrait être détruite, amplifiant ainsi très fortement le signal BMP et stimulant l'HO. Le blocage de l'activité du HIF1-α diminue largement l'HO chez des modèles de souris FOP.*

*En 2016, les scientifiques du Center for Research in FOP and Related Disorders ont vérifié les découvertes de Hatsell, Hino et de leurs collègues dans le domaine des cellules souches ostéoprogénitrices humaines (cellules SHED ; voir **The Tooth Ferry Program at the FOP Lab: SHEDding Light on FOP)** provenant de dents de lait de patients FOP et les contrôles montrant que ces cellules FOP humaines répondent à l'Activine A. Ces recherches ont été présentées à l'occasion du forum de l'IFOPA sur le développement de médicament par le Dr Haitao Wang en octobre 2016 et seront publiées dans un numéro spécial de la revue **BONE**.*

**CIBLE : L'ÉCHAFAUDAGE PRÉ-CARTILAGINEUX**

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 normaux du squelette se développent en longueur et que les fractures guérissent – en formant un modèle de cartilage et se transformant ensuite en os. Le Palovarotène, médicament utilisé actuellement dans les essais cliniques pour la FOP, cible de manière sélective une voie impliquée dans la formation du cartilage. Pacifici et Iwamoto ont démontré en 2011 que le Palovarotène inhibe la croissance excessive du tissu osseux chez des souris génétiquement préparées pour former de l'os hétérotopique. L'excédent d'os qui apparaît dans les poussées de FOP progresse à travers une étape cartilagineuse avant le remplacement par un os mature. Si l'échafaudage cartilagineux peut être inhibé, l'os ne se formera pas. Donc, l'échafaudage pré-cartilagineux est une cible pour la FOP.

En septembre 2016, des scientifiques du Center for Research in FOP and Related Disorders de l'Université de Pennsylvanie, ont annoncé, dans The Journal of Bone and Mineral Research, une percée majeure dans la compréhension du rôle du Palovarotène dans la FOP. Dans leur article, *« Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1R206H FOP fibrodysplasia ossificans progressive (FOP) mutation »*, l'auteur principal Dr. Salin Chakkalakal, le chercheur principal Dr. Eileen Shore, avec leurs collègues Masahiro Iwamoto, Maurizio Pacifici et Fred Kaplan ont testé le Palovarotène sur un modèle de souris présentant la même mutation génétique humaine qui cause la FOP pour la première fois. Ils ont constaté que le Palovarotène empêche l'ossification hétérotopique spontanée chez les souris FOP. En outre, le Palovarotène protège la croissance des souris FOP nouveau-nées en le donnant aux mères allaitantes. Le Palovarotène maintient le mouvement du cartilage, des membres et du corps, prouvant ainsi clairement qu'il détient un potentiel thérapeutique dans le traitement de la FOP.

Le Palovarotène active le signal d'arrêt de la formation de cartilage. Cela ne cible pas l'ACVR1, la protéine mutée encodée par la mutation FOP, récepteur dans la voie de signalisation BMP, mais cible d'autres molécules qui interagissent avec les voies de signalisation BMP dans les cellules pré-cartilagineuses qui sont en aval de l'action de l'ACVR1.

« Le Palovarotène agit en bloquant le processus général de formation d'os excédentaire » a déclaré Shore. « Nous savions que le médicament a un effet sur le stade cartilagineux de l'ossification ectopique, mais nous avons aussi constaté que ce médicament peut perturber la formation du cartilage dans les plaques de croissance, conduisant à une croissance réduite du squelette. La mutation FOP et la signalisation BMP accrue qui en procède réduisent également de manière légère la croissance osseuse du squelette. Notre souci était qu'en traitant des enfants atteints de FOP avec le palovarotène, cela pourrait mettre en synergie l'impact futur sur leur croissance, avec le risque de provoquer de nouvelles complications dans leur santé. En revanche, nous avons constaté que le palovarotène semble équilibrer les effets de la mutation FOP, rétablissant en fait une croissance presque normale. Cela a été une magnifique surprise. »

Ces résultats signifient que le Palovarotène est probablement sûr et peut être utilisé sur des enfants atteints de FOP sans affecter la croissance normale du squelette. « Cela change notre manière de penser concernant le traitement des enfants atteints de FOP. Nous pourrons probablement administrer ce médicament aux enfants dans une approche plus longue et plus chronique » a ajouté Shore.

Lorsque les scientifiques ont administré le Palovarotène à des souris allaitantes, celles-ci ont transmis le bénéfice du médicament à leurs enfants. « Si les bénéfices du médicament s'appliquent aux êtres humains, cela pourrait vouloir dire que des nouveau-nés auxquels on a diagnostiqué la FOP pourraient

profiter d'un traitement précoce » a dit Pacifici. « C'est très important car une fois qu'une formation osseuse excédentaire est en place, c'est pour toujours ».

Une des conséquences de la FOP c'est que les chirurgiens ne peuvent pas enlever le tissu osseux excédentaire provoqué par la maladie parce qu'un dégât tissulaire amené par la chirurgie ne fait que stimuler la croissance osseuse. Dans cette étude, il apparaît que non seulement le Palovarotène inhibe l'ossification hétérotopique spontanée, mais il l'empêche, comme on l'a constaté sur des souris blessées à titre expérimental. Cette découverte indique aussi les bénéfices potentiels pour traiter ou prévenir l'ossification hétérotopique résultant d'un trauma, d'un traumatisme crânien, de blessures de guerre ou du remplacement d'une articulation.

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. L'essai clinique de Phase-2 de Clementia visait à déterminer si le Palovarotène aurait le même effet sur des patients 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 HO, l'amélioration chez des patients par rapport aux poussées, et 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 semaine 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 constaté dans les études concernant les animaux ayant été traités au Palovarotène.

Clementia continue de recueillir des données supplémentaires importantes dans l'essai de prolongation de la Phase-2 et dans l'étude menée actuellement sur l'histoire naturelle. Les données procédant de ces études permettront de déterminer l'essai d'enregistrement de Phase 3, que l'on prévoit de mettre en place en 2017. Le *Center for Research in FOP & Related Disorders* y a apporté une contribution importante grâce à ses recherches cliniques, translationnelles fondamentales sur cette nouvelle cible et sur une thérapie potentielle.

**DE NOUVELLES CIBLES POUR DE VIEUX MÉDICAMENTS**

Dans un article paru dans **Nature Medicine**, intitulé *« Bedside to Bench: Old Drugs Learn New Tricks? »* (Du chevet du malade au laboratoire : de vieux médicaments pour apprendre de nouvelles techniques ?) Stephen Strittmatter dit ceci : « La réadaptation de médicaments commence généralement par des composés qui ont déjà été testés sur des humains et ont démontré un niveau acceptable de sécurité et de tolérance. Ces composés sont donc utilisés pour un problème de santé différent de celui auquel ils étaient originellement destinés. Ce faisant, la trajectoire développementale évite un déraillement inattendu dû à une toxicité non prévue dans le travail préclinique. La question de l'efficacité peut ensuite être évaluée lors des essais cliniques.

Alors que des thérapeutiques potentielles sont développées pour de nombreuses cibles identifiées dans la FOP, une approche alternative et très prometteuse consiste à identifier des médicaments approuvés qui attaquent ces cibles et pourraient être réadaptés pour répondre aux besoins médicaux urgents non satisfaits des patients atteints de FOP.

Nous avons récemment identifié un médicament de ce type, l'Imatinib, puissant inhibiteur dans une forme spéciale de leucémie chronique. L'Imatinib est apparu comme un médicament thérapeutique dans des tests sur des animaux contre la cible d'hypoxie cellulaire dans la FOP. L'Imatinib a le pouvoir particulièrement souhaitable d'attaquer de multiples cibles inhérentes à la pathophysiologie de la FOP.

Des données publiées récemment par le *Center for Research in FOP & Related Disorders* montrent que l'Imatinib diminue l'activité de l'HIF1-α et l'activité de l'ACVR1 mutant dans les cellules souches de la FOP ainsi que l'ossification hétérotopique (HO) chez un modèle de souris génétique de la FOP. Des découvertes similaires ont été faites récemment par Ben Levi et ses collègues de l'Université du Michigan pour l'immunodépresseur Rapamycine, qui désactive également l'interrupteur de détection de l'hypoxie et coupe l'ossification hétérotopique chez des modèles animaux de la FOP à travers une voie proche mais légèrement différente.

Dans un commentaire important paru dans le numéro de septembre 2016 de *The Journal of Bone and Mineral Research*, Eric Hess, professeur de biologie squelettique et moléculaire à la faculté de médecine de l'Université de Hambourg, Allemagne, a écrit ceci : « Dans une excellente étude utilisant des échantillons prélevés sur des patients, avec des essais in vitro et des modèles in vivo, Wang et ses collègues (de l'Université de Pennsylvanie) donnent une vision profondément nouvelle concernant le mécanisme moléculaire altéré par lequel l'hypoxie cellulaire promeut l'ossification hétérotopique dans la FOP. Les observations faites par Wang et ses collègues attribuent une large part des mécanismes de la maladie dans la FOP à la dérégulation du signal en réponse à l'hypoxie tissulaire. En utilisant un modèle de souris transgénique de la FOP où un récepteur de la FOP constitutivement actif et mutant est exprimé de manière omniprésente dans l'ossification hétérotopique, l'hypoxie a été induite par une injection intramusculaire de Cardiotoxine. Un traitement par Imatinib a fortement réduit la formation osseuse hétérotopique, préservant ainsi la motricité des animaux. Ces découvertes sont cohérentes avec les récents rapports décrivant l'usage des inhibiteurs HIF1-α en vue de prévenir l'ossification hétérotopique chez des modèles de souris FOP, et l'ossification hétérotopique induite par un trauma par l'inhibition de la signalisation HIF1-α. Bien que l'inhibition pharmacologique du HIF1-α pour prévenir l'ossification hétérotopique soit très satisfaisante chez les souris, son applicabilité aux humains reste à prouver ».

Sur la base de raisons biologiques impérieuses, de données cliniques solides et d'un profil de sécurité favorable, l'Imatinib est utilisé pour des raisons humanitaires chez plusieurs enfants atteints de poussées incontrôlables de FOP. L'Imatinib et autres médicaments réadaptés tels que la Rapamycine pourront-ils jouer un rôle dans la prise en charge de la FOP ? L'avenir nous le dira.

## CIBLE : LE RÉCEPTEUR MUTANT ACVR1

La découverte du gène de la FOP a identifié dans l'ACVR1, récepteur BMP muté, la première cible pharmacologique pour le traitement de la FOP. Plusieurs stratégies visant à inhiber la signalisation BMP dérégulée dans la FOP sont menées de l'avant.

### Les inhibiteurs de la transduction des signaux (STIs)

Les STIs sont des outils moléculaires importants dans l'étude de la signalisation BMP dans la FOP et ont un grand potentiel pour le développement de médicaments thérapeutiques puissants pour la FOP.

Les STIs sont de petites molécules, généralement bien absorbées dans le flux sanguin à travers la voie gastro-intestinale, qui agissent en bloquant la « bouche » de l'ACVR1 de telle sorte qu'il ne puisse pas envoyer son message nuisible visant à former davantage d'os. Les STIs sélectives pour la FOP vont

inhiber l'ACVR1 (également connu sous le nom d'ALK2) plutôt que l'ALK1, l'ALK3 ou l'ALK6 (récepteurs de formation osseuse de la même famille). Ces molécules extrêmement sélectives sont développées par des laboratoires pharmaceutiques en vue d'une utilisation éventuelle dans les essais cliniques sur la FOP. Les STIs à large spectre qui sont actuellement disponibles et qui ciblent l'ACVR1 (parmi d'autres récepteurs) sont également pris en considération pour être réadaptés en vue des essais cliniques pour la FOP.

**Les anticorps bloquants contre l'ACVR1**

L'ACVR1 mutant (dans la FOP) émets tout le temps à de bas niveaux (même quand il devrait être éteint). L'ACVR1 mutant est aussi hyper-réactif aux molécules similaires aux hormones produites localement (également connues sous le nom de ligands) telles que le BMP4 et l'Activine A ; c'est la raison pour laquelle on utilise des anticorps bloquants contre l'ACVR1 pour prévenir et traiter la FOP. Les anticorps monoclonaux thérapeutiques qui ciblent l'ACVR1 sont en train d'être développés par plusieurs laboratoires pharmaceutiques.

**Les anticorps bloquants contre l'Activine A**

L'Activine A (Act A) stimule fortement le récepteur mutant de la FOP (mtACVR1) avec peu ou pas d'activation de type sauvage (wt) ACVR1. La base moléculaire, physiologique et structurelle pour la réactivité du mtACVR1 à l'Act A n'est pas encore connue. L'Act A a d'abord été reconnue comme étant une molécule puissante comparable à une hormone, régulateur clé du système immunitaire.

L'Act A induit l'ossification hétérotopique chez les souris FOP. L'inhibition de l'Act A par un anticorps monoclonal humanisé bloque l'ossification hétérotopique spontanée et trauma-induite chez les souris FOP. La découverte inattendue de l'Act A dans la pathogenèse de la FOP identifie une cible thérapeutique pour la FOP et jette les bases d'un développement clinique.

**Les pièges à ligands**

Les pièges à ligands, des molécules similaires à un aimant qui attirent des molécules comme le BMP4 et l'Act A et les empêchent d'activer l'ACVR1, ont été proposés comme stratégie thérapeutique pour la FOP. Ces molécules ont été produites et montrées à titre expérimental pour inhiber la signalisation BMP dérégulée dans les cellules de la FOP et suppriment le cartilage et la formation osseuse in vitro. Un article a été publié à ce sujet dans le journal **BONE** en 2016 par le Dr Zhang (Shanghai, Chine) et ses collègues. L'aimant moléculaire n'a pas encore été testé sur les souris FOP.

**L'ARN inhibiteur de l'allèle spécifique mutant**

L'ARN inhibiteur capable de supprimer l'expression du mtACVR1 dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif des patients FOP restaure la signalisation BMP dérégulée à des niveaux observés dans les cellules de contrôle et bloque la formation de cartilage et d'os in vitro. Tandis qu'elle apporte une preuve de principe pour l'inhibition de l'allèle spécifique de l'ACVR1 dans la prévention de l'ossification hétérotopique dans la FOP, l'utilité in vitro de cette approche doit être confirmée chez les modèles de souris FOP. L'obstacle à l'application sur des humains est l'administration sûre, efficace et durable de petites molécules inhibitrices ARN aux cellules progénitrices concernées. Tandis que de petits inhibiteurs moléculaires ou biologiques pourraient dominer les options thérapeutiques à court terme, les possibilités dans un avenir lointain d'utiliser l'ARN inhibiteur sont appréciables.

**CIBLE : LES DÉCLENCHEURS INFLAMMATOIRES ET IMMUNITAIRES**

La recherche sur les déclencheurs immunologiques continue de dominer les pistes de recherche sur la FOP. Chez tous les individus atteints de la maladie, la FOP est causée par une mutation accrue dans l'ACVR1 qui débouche sur la signalisation dérégulée de la voie BMP. Le récepteur mutant provoque une myriade d'aspects développementaux de la FOP (tels que la malformation des orteils, des ostéochondroses et des fusions de la colonne cervicale), mais ne semble pas suffisant pour induire continuellement les poussées épisodiques qui conduisent à l'ossification hétérotopique handicapante. Les poussées FOP impliquent fortement la participation d'un déclencheur immunologique sous-jacent :

- les poussées sont déclenchées par des blessures des tissus mous, par la fatigue musculaire, par des virus et des vaccinations ;
- l'activation des poussées suit une nouvelle provocation antigénique par des vaccinations intramusculaires ;
- les poussées sont exacerbées par des vaccinations intercurrentes ;
- trauma-induites par l'ablation chirurgicale de l'os hétérotopique, mènent à une nouvelle formation d'os ;
- un œdème soudain et massif des tissus mous ainsi que l'inflammation se produisent lors de l'apparition clinique de poussées spontanées ;
- l'accumulation périvasculaire de lymphocytes, de mastocytes et de macrophages se produit dans un muscle squelettique affecté pendant les phases précoces des poussées de la maladie chez des patients FOP et des modèles de souris FOP ;
- l'infiltration de lymphocytes, de mastocytes et de macrophages se produit entre les fascicules du muscle squelettique pendant les phases précoces des poussées de la maladie chez les patients et les modèles de souris FOP ;
- l'ablation ciblée des macrophages et des mastocytes réduit l'ossification hétérotopique chez des modèles de souris FOP
- l'usage précoce de corticostéroïdes à haute dose pendant les poussées améliore les symptômes chez les patients FOP ;
- l'usage prophylactique de corticostéroïdes à haute dose supprime la formation de l'os hétérotopique chez un modèle de souris FOP (mais vu les effets secondaires, il n'est pas recommandé pour les humains) ;
- de longues périodes de sommeil de la maladie peuvent être constatées après immunoablation/immunosuppression ;
- la réactivité accrue de l'ACVR1 mutant aux ligands auto-inflammatoires (BMP4 et Activine A) a été constatée chez des modèles de souris FOP ;
- il y a une absence notable d'ossification hétérotopique lors de la phase prénatale ;
- les nerfs sensoriels régulent le système immunitaire naturel et amplifient la formation d'os hétérotopique chez les souris FOP ;
- le blocage de tout centre de signalisation majeur dans la voie neuro-inflammatoire inhibe profondément l'ossification hétérotopique chez des modèles de souris FOP.

Cette myriade d'aspects épidémiologiques, cliniques, pathologiques et moléculaires de la FOP étaient l'idée que le système immunitaire naturel joue un rôle capital dans la pathophysiologie de la FOP.

Il est intéressant de penser que peut-être toutes les poussées, même celles qui semblent spontanées, sont provoquées par le système immunitaire naturel à travers des modèles moléculaires associés à l'atteinte (DAMP), des modèles moléculaires associés à des pathogènes (PAMP), et la stimulation des

*récepteurs du système immunitaire naturel. Une investigation approfondie dans ce domaine est en* cours et est susceptible d'identifier des cibles spécifiques en vue d'une thérapie, nouvel objectif de la recherche sur la FOP.

**CIBLE : L'INATTENDU**

Plusieurs adultes ont été diagnostiqués avec la mutation de FOP classique et d' aspects congénitaux de FOP, mais avec l'absence d'ossification hétérotopique postnatale. Ces individus résilients tiennent la clé pour comprendre quels sont les facteurs qui déclenchent les poussées de FOP et augmentent la progression de la maladie. Une investigation approfondie est menée pour décrypter les facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et immunologiques impliqués. Un séquençage de l'ensemble de l'exome a été réalisé pour analyser les mutations modifiant le deuxième site, et d'autres études moléculaires et biochimiques sont effectuées pour identifier les facteurs qui pourraient empêcher les poussées et l'ossification hétérotopique. Si l'on peut identifier des facteurs différents chez ces quelques individus, des cibles importantes pourraient émerger en vue d'une thérapie.

Ce travail est un effort collaboratif important entre des médecins et des scientifiques du *Center for Research in FOP and Related Disorders* à *l'University de Pennsylvania*, à la *Vanderbilt University*, à *l'University of California, San Francisco*, et à la Mayo Clinic.

**CIBLES : DES STRATÉGIES ÉMERGENTES POUR LES ESSAIS CLINIQUES**

Des thérapies satisfaisantes pour la FOP seront basées sur le blocage de cibles tissulaires, cellulaires, moléculaires et génétiques clefs. Plusieurs scénarios sont plausibles pour des essais cliniques au cours desquels on testerait des thérapies possibles pour la FOP :

- prévention à court terme de l'ossification hétérotopique en présence de de poussées aiguës ;
- prévention à long terme de l'ossification hétérotopique ;
- approche combinatoire ;
- ablation chirurgicale des articulations ankylosées.

Des traitements et stratégies différents pourraient se prêter à différents protocoles d'essais cliniques. Les approches thérapeutiques pourraient prendre en considération un blocage partiel de la voie de signalisation avec une approche de secours pour des poussées avancées si elles se produisent. Vu le risque élevé qu'elle représente pour les patients atteints de FOP, l'ablation chirurgicale des articulations ankylosées ne devrait pas être réalisée tant que des options thérapeutiques éprouvées ne sont pas établies.

Le but principal dans le cas de la FOP consiste à prévenir l'ossification hétérotopique progressive. Le champ de bataille principal pour la FOP est l'enfance. La découverte récente d'agents tels que l'Imatinib et le Rapamycine qui ciblent l'inflammation et les voies de détection de l'hypoxie et qui pourraient être réadaptés, ou être utilisés dans les essais cliniques sur des enfants, tandis que d'autres thérapies nouvelles sont en développement. Les STIs qui sont utilisés actuellement dans des essais cliniques non liés à la FOP et qui ciblent également l'ACVR1 pourraient être utilisés de manière précoce dans les essais cliniques FOP.

# Partie 3 : Infrastructure, se préparer à la bataille

*Pour remplir notre promesse à la communauté de la FOP de trouver de meilleurs traitements, voire une cure, nous allons avoir besoin d'une infrastructure pour la cure, dont le concept est semblable aux réseaux autoroutiers, aux systèmes de transport de masse, aux réseaux électriques et aux réseaux de communications qui permettent aux sociétés de fonctionner.*

*Les grandes entreprises scientifiques et médicales, de même que les grandes nations, nécessitent une infrastructure stable et solide. Une infrastructure pour la cure est une priorité vitale pour le Centre, et elle facilitera la découverte et le développement de médicaments ainsi que la mise en place d'essais cliniques qui permettront à la communauté FOP tout entière de bénéficier de meilleurs traitements et d'une cure. Comme tout projet de travaux publics, elle aura besoin d'un effort commun de la communauté FOP internationale dans son ensemble (patients, associations de patients, scientifiques, laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques) pour atteindre ce but, et nous adhérons pleinement à ce concept.*

*Dans cette partie du rapport annuel, nous allons nous concentrer sur deux projets majeurs en cours dans l'infrastructure pour une cure et sur ce que nous avons fait au Center for Research in FOP & Related Disorders au cours de l'année dernière pour les faire avancer :*

- Infrastructure de l'histoire naturelle ;
- Infrastructure des biomarqueurs.

**1. INFRASTRUCTURE DE L'HISTOIRE NATURELLE**

**L'histoire naturelle des poussées de fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP): analyse globale complète**

Une connaissance globale de l'histoire naturelle des poussées et des effets invalidants de la FOP est d'une importance capitale pour le concept des essais cliniques. Alors que des études transversales approfondies ont été menées sur l'histoire naturelle, la connaissance de l'histoire naturelle longitudinale de la FOP est encore limitée. Une étude annotée de l'histoire naturelle et des biomarqueurs est actuellement en cours sur plus de 100 patients, qui seront suivis pendant plus de trois ans. Il est possible d'avoir des informations à ce sujet sur e site clinicaltrials.gov. Des études globales sur l'histoire naturelle de la FOP sont nécessaires pour déterminer les mesures des résultats pour le concept d'essais cliniques informatifs. Ces mesures doivent inclure les jalons cliniquement significatifs et les indicateurs de résultats, tels que la survenance de HO et des changements dans la fonction clinique.

Nous sommes fiers de présenter les résultats d'une enquête prospective et transversale au niveau mondial sur les poussées de FOP chez les patients, exacerbations épisodiques qui, au fil du temps, provoquent une HO invalidante. L'étude menée par Pignolo et ses collègues du Center for Research in FOP & Related Disorders a été publiée récemment dans ***The Journal of Bone and Mineral Research***. Cet article peut être consulté sur le site web de l'IFOPA.

En résumé, les résultats de cette première enquête internationale sur les poussées survenant chez les patients atteints de FOP nous ont donné une idée globale de la présentation, des facteurs initiateurs, de l'emplacement anatomique et de la résolution des poussées. Ces résultats serviront de base au concept d'essais cliniques futurs de médicaments pour le traitement épisodique et chronique des poussées de FOP.

En outre, la première histoire naturelle longitudinale a été menée à bien au *Center for Research in FOP & Related Disorders* et sera bientôt publiée. Le Centre a été l'un des principaux sites de l'étude annotée de l'histoire naturelle longitudinale pendant trois ans, sponsorisée par Clementia Pharmaceuticals.

**2. INFRASTRUCTURE DES BIOMARQUEURS**

La découverte et l'évaluation des biomarqueurs est une composante essentielle de l'infrastructure de cure. Trois raisons essentielles rendent les biomarqueurs nécessaires pour une mise en place et une évaluation fructueuse des essais cliniques dans le cadre de la FOP :

1. mesurer et contrôler la variabilité et la progression de la FOP chez chaque individu et entre individus ;
2. mesurer et contrôler les stades de l'activité de la maladie pendant et entre les poussées ainsi que l'absence de poussées ;
3. mesurer et contrôler la réaction de chaque individu au médicament à l'étude.

Le *Center for Research in FOP & Related Disorders* possède une ample et précieuse biobanque d'échantillons de plasma de patients FOP à divers stades de poussées. En 2015, nous avons mené à bien une annotation globale de ces échantillons et commencé une analyse détaillée des biomarqueurs en utilisant ces échantillons grâce à un accord de recherche subventionnée. Cette étude a été menée à bien. Les résultats seront publiés et seront accessibles aux chercheurs du monde entier. **L'infrastructure des biomarqueurs** est un élément capital de l'**infrastructure de cure**.

# Partie 4 – Le choix de la Rédaction : quelques extraits de la littérature consacrée à ce sujet

### 1. LA MUTATION DE LA FOP ENGENDRE DES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

« Dans une étude publiée dans les actes de l'Académie Nationale des Sciences, Shinya Yamanaka, M.D., Ph.D., (prix Nobel, de l'Université de Kyoto, qui a été le premier à créer des cellules souches pluripotentes induites [iPSC]), Edward Hsiao de l'Université de Californie, San Francisco et leurs collègues ont trouvé un moyen d'augmenter l'efficacité de la reprogrammation des cellules souches à travers la recherche sur la FOP.

Les iPSC - cellules souches créées à partir de cellules de la peau qui peuvent être transformées en n'importe quelle sorte de cellule dans le corps – ont révolutionné la science biomédicale. Les iPSC ont contribué à des percées dans la médecine régénérative et la découverte de médicaments. Cependant, en utilisant les techniques existantes, moins d'un pour cent des cellules de la peau des adultes sont reprogrammées dans les iPSC.

Bien que le but initial des scientifiques ait été de créer un modèle cellulaire pour faire des recherches sur la FOP, ils ont découvert qu'ils pouvaient créer davantage d' iPSC à partir de cellules venant des patients FOP que de celles venant d'individus sains. Mais pourquoi ? ils pensent que c'est parce que la signalisation BMP – qui est hyperactive dans les cellules de la FOP - stimule la prolifération de cellules, une des caractéristiques clefs des cellules souches. Pour tester leur hypothèse, les chercheurs ont bloqué la signalisation BMP, ce qui a permis de diminuer la génération d'iPSC dans les cellules des patients FOP. Inversement, en activant la voie de signalisation davantage d'iPSC ont été produites. C'est le premier rapport sur une mutation génétique survenant de manière naturelle, améliorant l'efficacité de la génération de cellules souches.

### 2. LE RÉCEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE DÉRIVÉ DES PLAQUETTES ALPHA (PDGFRα) EST EXPRIMÉ DANS LES CELLULES PROGÉNITRICES DE LA FOP

Paul Yu et ses collègues de l'Université de Harvard ont reporté dans un article paru *dans **Science Translational Medicine*** que deux différentes lignées cellulaires progénitrices présentes dans le tissu conduisent à l'ossification hétérotopique des muscles, des tendons et des ligaments chez un modèle animal de la FOP. Les deux populations cellulaires expriment le facteur de croissance dérivé des plaquettes alpha (PDGFRα) dans leurs membranes cellulaires. Ce sont les mêmes cellules progénitrices présentes que celles déjà identifiées par de nombreux chercheurs. L'étude confirme les observations déjà faites selon lesquelles une population de cellules exprimant le PDGFRα suffit à lancer l'ossification hétérotopique in vivo en présence du gène de la FOP. Les auteurs ont démontré que l'ossification hétérotopique intramusculaire induite par une blessure et celle spontanée du ligament chez des souris FOP étaient effectivement contrôlées par un inhibiteur sélectif de transduction du signal ACVR1.

Dans une étude publiée dans le journal Stem Cells, le Dr Ben Levi (Université du Michigan) et ses collègues démontrent qu'une population spéciale de cellules du tissu conjonctif présente dans le tendon et dans le muscle contribue à l'ossification hétérotopique induite par un trauma ou génétique.

Levi et ses collègues ont également démontré, comme l'avaient fait David Goldhamer et ses collègues avant eux, que ces cellules expriment le PDGFRα. Il semble donc que les études menées par tous les laboratoires indiquent que des populations de cellules qui provoquent l'ossification hétérotopique dans la FOP expriment le PDGFRα. Il y a plusieurs implications importantes pour la FOP :

1. le fait de cibler la thérapie sur ces lignées de cellules pourrait augmenter le bénéfice thérapeutique et limiter les effets collatéraux sur d'autres types de cellules ;
2. l'élimination directe de ces cellules des tissus conjonctifs, si c'est possible, pourrait être thérapeutique.

**3. LE RÉCEPTEUR DU FACTEUR DE CROISSANCE DÉRIVÉ DES PLAQUETTES ALPHA (PDGFR ) POURRAIT ÊTRE UNE CIBLE POUR LA FOP**

La fibrose tissulaire (fibro-prolifération) est une phase transitoire dans la régénération du muscle et du tendon à la suite d'une blessure et est hyperactive dans la FOP.

Comme il est dit plus haut, une signature moléculaire commune des cellules souches présentes dans le tissu qui provoquent l'ossification hétérotopique dans la FOP est le récepteur de croissance alpha dérivé des plaquettes (PDGFRα).

Un article récemment publié dans le journal Nature par Alisa Mueller et ses collègues définit le PDGFRα comme une nouvelle cible pour toutes les formes de fibrose du squelette et, par conséquent (bien que pas explicitement déterminé), pour la fibro-prolifération explosive qui précède l'ossification hétérotopique dans la FOP. Les auteurs déclarent que « le PDGFRα produit des effets divergents dans le muscle du squelette. Aux niveaux physiologiques, la signalisation à travers ce récepteur promeut le développement du muscle dans les embryons en croissance et la régénération du muscle adulte. Cependant, le ligand PDGF augmenté comme l'activité accrue de la voie du PDGFRα causent la fibrose pathologique. » Les auteurs montrent que la signalisation du PDGFRα régule une population de cellules souches qui jouent un rôle de soutien dans la régénération du muscle mais peuvent provoquer la fibrose et la fibro-prolifération si elles sont anormalement régulées.

Les auteurs ont découvert que ces cellules souches produisent une variante du PDGFRα pendant la régénération qui agit comme un leurre pour inhiber la signalisation PDGF et empêcher l'hyperactivité des cellules souches. En augmentant l'expression de ce récepteur leurre on limite la fibro-prolifération chez les souris, prouvant ainsi l'importance biologique de ce récepteur et de son rôle dans la fibro-prolifération et la fibrose des muscles.

Qu'est-ce que cela pourrait signifier pour la FOP ? Dans un article important paru dans ***The Journal of Clinical Investigation***, le Dr Benjamin Levi et ses collègues (Université du Michigan) ont écrit que le médicament rapamycine (qui inhibe la réaction à la signalisation de l'hypoxie) élimine aussi la fibrose musculaire chez un modèle de souris FOP, notamment en inhibant le PDGFRα. Les auteurs démontrent que la signalisation BMP hyperactive provoque la fibrose intramusculaire en plus de l'os hétérotopique, que la rapamycine diminue l'activité du PDGFRα dans les muscles traités et que la rapamycine élimine la fibro-prolifération associée à la signalisation BMP hyperactive dans un modèle précoce de souris FOP.

Les découvertes faites par cette étude montrent que la Rapamycine peut réduire la fibro-prolifération associée à une blessure musculaire dans le réglage de la signalisation BMP. La Rapamycine semble réduire la présence de cellules progénitrices exprimant le PDGFRα à l'endroit d'une blessure chez un modèle de souris FOP, ce qui pourrait influencer l'échafaudage fibro-proliératif de la formation d'os hétérotopique.

Des nouveaux tests sur des modèles animaux de pointe de la FOP et les nouveaux anticorps monoclonaux au PDGFRα vont contribuer à déterminer si le PDGFRα peut être ajouté à la liste des cibles de la FOP.

# Partie 5 : Les programmes en cours au Centre

**THE TOOTH FERRY PROGRAM AT THE FOP LAB: ÉCLAIRAGE SUR LA FOP**

La participation des si nombreux patients et familles qui ont fourni des échantillons de sang/ADN pour faire avancer la recherche sur la FOP a une valeur inestimable et est très apprécié. Ces échantillons ont revêtu une importance capitale pour la découverte du gène de la FOP et pour l'identification des changements de séquence spécifiques de l'ADN qui se produisent dans les formes classiques et variables de la FOP. Bien qu'une grande partie de la recherche sur la FOP puisse être effectuée en utilisant des modèles de souris FOP, les cellules et les tissus des patients seront toujours essentiels pour confirmer que les informations que nous tirons des souris sont vraies en ce qui concerne les humains.

Nous nous sommes appuyés sur des échantillons de sang des patients pendant de nombreuses années car on peut obtenir le sang de manière sûre sans courir le risque de déclencher une poussée de FOP. Cependant, les cellules sanguines fournissent des informations limitées sur la formation de la lésion de la FOP. Heureusement, les progrès faits récemment ont identifié de nouveaux types d'échantillons de cellules et de tissus humains pouvant être obtenus en toute sécurité et qui revêtent une importance vitale pour notre travail. Un de ces types de cellules est le « SHED cells ».

**SHED** signifie *Stem cells from **H**uman **E**xfoliated **D**eciduous teeth* (cellules souches des dents primaires humaines exfoliées), un nom très long qui décrit les cellules progénitrices qui se trouvent dans les dents primaires ou de lait. Lorsque la dent de lait d'un enfant tombe naturellement, nous pouvons recueillir les cellules qui se trouvent à l'intérieur de la dent. Nous avons utilisé des dents de lait de patients atteints de la FOP pour prouver que ces cellules peuvent être cultivées dans notre laboratoire et traitées de manière spéciale pour former des cellules de cartilage et d'os, nous fournissant ainsi un système d'information permettant d'examiner la manière dont la mutation de la FOP affecte le potentiel de différenciation des cellules concernées dans une lésion provoquée par la FOP.

Il y a quelques années, le **FOP Center** a mis en place un programme « Tooth Ferry » pour encourager les familles à nous envoyer les dents de lait afin que les cellules de ces dents puissent être utilisées dans la recherche sur la FOP. Ces cellules nous ont déjà donné des informations abondantes concernant les effets de la mutation de la FOP sur la formation des cellules du cartilage et des os. Ces cellules ont été utilisées dans nos études récentes pour réguler vers le bas la copie mutante (endommagée) du gène de la FOP par siRNA et sont actuellement utilisées dans nos études sur les effets des facteurs microenvironnementaux sur les poussées de la FOP et sur la formation de la lésion. Les cellules SHED sont donc toujours essentielles pour de nombreuses expériences de laboratoire. Comme les cellules ont une durée de vie limitée et comme plusieurs échantillons d'un individu sont une source d'informations importante, nous avons continuellement besoin de nouvelles « donations » pour continuer nos recherches à l'aide des cellules SHED.

Toutes les personnes dont un enfant perd ses dents peuvent participer à *« The Tooth Ferry Program ».* Lorsque votre enfant perd une dent ou doit la faire extraire dans un cabinet dentaire, vous pouvez nous l'envoyer dans un kit préassemblé que nous vous fournirons. Les dents des fratries et des personnes ne faisant pas partie de la famille sont également les bienvenues pour faire des comparaisons. En plus des dents de lait, nous acceptons les dents de sagesse et autres dents permanentes de personnes atteintes de la FOP. Les dents permanentes contiennent également des cellules souches et nous étudions actuellement la manière de les utiliser et de les appliquer à la recherche sur la FOP.

Ruth McCarrick-Walmsley dirige nos efforts visant à recueillir les dents et à étudier les cellules SHED. Le laps de temps est court pour recevoir les dents avec des cellules encore saines, c'est pourquoi nous avons établi des instructions spécifiques pour leur manipulation et leur expédition. Si vous décidez de participer à ce programme, nous vous enverrons un kit contenant l'emballage pour l'expédition (pour plusieurs dents), les étiquettes FedEx, les coordonnées de Ruth, un diagramme dentaire à remplir et renvoyer, ainsi qu'une notice d'instructions. Nous donnons également des informations sur ce programme sur le site web de l'IFOPA, mais il est très important que vous nous contactiez avant d'expédier une dent, parce que si les dents arrivent sans prévenir au laboratoire, nous pourrions ne pas être prêts à les examiner de manière optimale.

Le kit « Tooth Ferry » est très facile à utiliser. C'est un programme soutenu par l'IFOPA qui ne vous coûtera rien. Si vous avez des enfants dont les dents ne sont pas encore tombées ou doivent être extraites, veuillez contacter Ruth par téléphone au 610-513-4470 ou par email à rwalmsle@mail.med.upenn.edu et un « Tooth Ferry Kit » vous sera envoyé dans les plus brefs délais !

**LE PROGRAMME CALI DE SUBVENTIONS AU DÉVELOPPEMENT**

En 1997, la famille Cali, en consultation avec le Dr William N. Kelley, M.D., recteur de l'École de médecine de l'Université de Pennsylvanie, créa le ***Center for Research in FOP & Related Disorders*** à l'Université de Pennsylvanie. C'était et cela reste l'unique Centre de ce genre dans le monde. Dans le même temps, la famille Cali a inauguré un Programme extra-muros d'avant-garde de subventions au développement, qui est administré par le centre**.** La mission de ce Programme consiste à favoriser la recherche collaborative entre le centre et d'autres laboratoires de recherche d'excellence à Penn et autres universités des États-Unis et du monde. Cela fait 20 ans que ce programme est en place et a un vaste écho dans la communauté scientifique de recherche basique et translationnelle au niveau mondial.

Le programme Cali de subventions au développement est l'un des bijoux de la recherche sur la FOP au niveau mondial. Au cours de ces 20 dernières années, le Programme Cali de subventions au développement a octroyé 53 subventions de 50.000 dollars chacune pour un total de 2 millions de dollars. Ce programme novateur a élargi l'horizon de la recherche sur la FOP bien au-delà des frontières du laboratoire FOP à Penn, en instituant un véritable co-laboratoire mondial.

Les partenaires de la recherche comprennent d'autres laboratoires de l'Université de Pennsylvanie ainsi que d'autres universités et institutions, y compris *Baylor, Brown, Harvard, Northwestern, Texas A&M, Vanderbilt*, l'Université de Californie-San Francisco, l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie et l'Institut Max Planck de Biologie moléculaire en Allemagne.

Le Fonds et le Programme de subventions au développement de la Famille Cali ont financé le travail qui a conduit à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques pour la FOP et au développement d'inhibiteurs kinases, d'anticorps, de pièges extracellulaires, d'inhibiteurs de la voie cellulaire et d'ARN inhibiteur pour d'importantes études de preuve de principe concernant la FOP.

Plus de 80% des scientifiques et des chercheurs qui ont participé ou étaient représentés au ***Drug Development Forums*** de l'IFOPA tenus à Boston en 2014 et 2016 ont été les bénéficiaires directs ou indirects de subventions Cali du ***Center for Research in FOP & Related Disorders*****.**

**En 2016, le *Cali Developmental Grants Program* a financé trois projets de recherche extrêmement novateurs :**

1. **« La base moléculaire de la signalisation pathogénique et l'essai à haut débit des thérapies pour la FOP sur un modèle de poisson zèbre » est dirigé par le Dr Mary Mullins de l'Université de Pennsylvanie.**

   Le Dr Mullins décrit le travail comme suit : « Les poissons zèbres ont été utilisés dans une large mesure dans l'étude de la signalisation BMP, et ils ont été récemment reconnus comme des modèles fiables pour la maladie de l'homme. Notre laboratoire recourt au développement du poisson zèbre comme modèle de la signalisation BMP erronée trouvée dans la FOP, en vue de développer des criblages de haut débit pour des thérapies potentielles et de comprendre le mécanisme par lequel la FOP progresse in vivo.

   Pendant le développement du poisson zèbre, l'axe allant de la tête à la queue est formé par la signalisation BMP dans un processus que l'on retrouve dans le développement de l'humain. Si l'on altère la signalisation BMP, on provoque différents défauts dépendant de la dose, avec une signalisation accrue qui conduit à la perte de tissus de la tête et une signalisation diminuée qui conduit à la perte des tissus de la queue chez le poisson zèbre. Au préalable, nous avions découvert qu'une injection d'ARN de la mutation FOP humaine sur un embryon de poisson zèbre provoque une perte des structures de la queue, démontrant ainsi que la mutation active la signalisation BMP. En développant un modèle de poisson zèbre transgénique, nous pouvons rechercher des composés qui atténuent cet aspect et pourraient être utilisés comme des traitements potentiels de la FOP.
   En utilisant les poissons zèbres déficients en composants de la signalisation BMP, nous avons commencé à identifier les récepteurs et les ligands qui sont impliqués dans la signalisation de la FOP ACVR1 mutante in vivo. Jusqu'ici, l'analyse du mécanisme de signalisation de la FOP a été principalement basée sur les systèmes de culture cellulaire manquant de données physiologiques naturelles *in vivo*. Notre système de poisson zèbre apporte un cadre physiologique in vivo important à l'étude de la signalisation FOP déréglée. De nouvelles expériences révèleront quels sont les récepteurs qui coopèrent avec la FOP ACVR1 pour signaler, procurant de nouvelles cibles à tester avec des composés thérapeutiques potentiels.

   En utilisant des techniques de montage du génome, nous allons générer la mutation R206H et d'autres variantes de mutation de la FOP chez les poissons zèbres. Cette méthode va produire un modèle des mutations humaines de la FOP ACVR1, qui pourra mieux imiter le phénotype humain que le modèle actuel de souris qui cause la létalité embryonnaire. Nous allons définir l'ossification hétérotopique dans ce sens et puis l'utiliser pour rechercher d'éventuelles thérapies spécifiques pour l'ossification hétérotopique.

2. **« L'identification de cibles thérapeutiques alternatives et d'interacteurs génétiques dans la FOP » est menée par le Dr Ed Hsiao de l'Université de Californie, San Francisco.**

   Le Dr Hsiao décrit le travail : « Bien que la FOP soit causée par une mutation activatrice dans le gène ACVR1, une large variation dans l'activité clinique de la FOP lance d'importants défis au développement de thérapies ciblant directement l'ACVR1. Cette étude cherche à identifier des cibles thérapeutiques alternatives à travers l'analyse génétique de l'exome dans son ensemble chez les patients FOP et les membres de leur famille non atteints de FOP. Cette

étude se concentre sur des patients FOP présentant des symptômes inhabituellement légers ou sévères de la maladie. Nous pensons pouvoir trouver des variantes génétiques modificatrices qui nous aideront à comprendre ce qui diminue ou augmente les symptômes de la FOP. Ces gènes pourraient aussi être des cibles thérapeutiques alternatives utiles s'ils montrent une spécificité tissulaire plus élevée ou peuvent être ciblés par des médicaments moins toxiques. Dans le même temps, cette étude va jeter les bases pour comprendre quels sont les contributeurs génétiques à la sévérité de la FOP. »

3. **« Les nouveaux déstabilisateurs allostériques comme thérapie pour la FOP » est dirigée par le Dr Jay Groppe du Texas A&M University College of Dentistry.**

Le Dr Groppe décrit le travail : « Lors de la 11e Conférence internationale sur la BMP tenue à la *Harvard Medical School* en octobre 2016, immédiatement après le deuxième FOP Drug Development Forum tenu à Boston, j'ai présenté une recherche basique et translationnelle subventionnée depuis 2006 par le *Ian Cali FOP Research Fund* (ICFRF). Des années d'analyse méticuleuse du récepteur mutant de la FOP ont conduit à la conclusion que ses effets négatifs sont dus à une trop grande flexibilité, permettant aux signaux inducteurs d'os de se former dans une ouverture trop large du récepteur, en contraste avec le récepteur plus étroit et non muté, qui reste tranquille et n'emmène pas les cellules sur une mauvaise voie. Les résultats du changement de paradigmes a mis au jour une cible thérapeutique tout à fait nouvelle que mes collègues et moi-même avons poursuivie dès le printemps 2013 et qui a été financée par des subventions l'ICFRF pendant ces deux dernières années.

Plutôt que de bloquer l'ouverture du récepteur (comme la *Dorsomorphine* ou les LDNs) en concurrençant les signaux inducteurs de l'os, les nouveaux inhibiteurs altèrent la flexibilité du récepteur. Avec un inhibiteur, la flexibilité peut être diminuée, ressemblant à la forme non mutée. Cependant, avec d'autres inhibiteurs, la flexibilité de l'ACVR1 peut être fortement augmentée, à tel point que la chaîne protéique se décolle, se défaisant en un fil déstructuré, semblable à un spaghetti qui, dans le tube de test, colle à la paroi et est complètement inactif.

Un médicament généralement administré dans le cas de cancer du sein, le *Fulvestrant* (nom commercial *Faslodex*), dégrade de manière sélective les récepteurs d'estrogène dans les cellules, en pulvérisant la protéine. Fait étonnant, les cellules n'ont aucun appétit (usage) pour les spaghettis, envoyant les fils sans importance à la poubelle cellulaire pour qu'ils soient coupés en morceaux. Pour déterminer si ce paradigme est valable pour dégrader l'ACVR1, les nouveaux inhibiteurs que j'ai développés sont actuellement testés dans le cadre d'essais basés sur les cellules et, je l'espère, bientôt sur les souris FOP.

De par sa nature, la stabilité de la protéine ACVR1 apparaît naturellement sensible à l'environnement cellulaire (niveau d'oxygène, pH). J'espère que la nouvelle approche thérapeutique sera très efficace en ciblant de manière sélective l'ACVR1 dans les tissus mous enflammés des poussées précoces de la FOP, éliminant ainsi le récepteur de la FOP quand et là où il est problématique. Nous espérons que cette approche va nous permettre de développer des thérapies effaces et sûres, pouvant être prescrites de manière prophylactique et à vie. »

**LE PROGRAMME CALI DE SUBVENTIONS AU DÉVELOPPEMENT**

**De plus amples informations peuvent être obtenues en s'adressant au Dr Fred Kaplan à frederick.kaplan@uphs.upenn.edu ou au Dr Eileen Shore à shore@mail.med.upenn.edu.**

**ASHLEY MARTUCCI POUR LA RECHERCHE SUR LA FOP**

**Établi en 2015, le *Ashley Martucci FOP Research Fund* soutient la recherche sur la FOP à *The University of Pennsylvania's Center for Research in FOP & Related Disorders*, le premier et seul programme complet pour la FOP. Le *Ashley Martucci FOP Research Fund* soutient :**

- **La recherche fondamentale** – Cet effort vise à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour la FOP, et fait des recherches sur les mécanismes moléculaires et les déclencheurs immunologiques. Le travail est concentré sur la recherche concernant la croissance osseuse épisodique – « poussées » - et les déclencheurs de poussées ; les mécanismes moléculaires dans les cellules qui amplifient les poussées ; le rôle du système immunitaire dans le déclenchement de ce processus ; et comment les facteurs mécaniques (par exemple la croissance, le stress ou la mobilité), l'hypoxie tissulaire et l'inflammation induisent et amplifient les poussées.
- **Les bourses Ashley Martucci** - les scientifiques Haitao Wang et Vitali Lounev, Ph.D. ainsi que l'étudiant au doctorat Michael Convente, font des recherches sur les déclencheurs immunologiques de la formation osseuse hétérotopique dans le cas de la FOP.

**FOP : LA PAROLE PARLÉE – 2016**

**En 2016, d'importantes conférences sur la FOP ont été tenues à :**

- Les progrès concernant le métabolisme minéral ; Snowmass, Colorado ;
- American Society for Bone and Mineral Research; Atlanta, Géorgie ;
- Hôpital pédiatrique de Philadelphie ; Philadelphie, Pennsylvanie ;
- Rencontre annuelle sur la FOP ; Valbert, Allemagne ;
- Conférence des amis et des familles FOP ; Manchester, Royaume-Uni ;
- Séminaire des familles de FOP France ; Paris, France ;
- Institut Imagine – Hôpital pédiatrique Necker ; Paris, France ;
- Rencontre annuelle de FOP Italia ; Livourne, Italie ;
- Frank H. Netter School of Medicine – Quinnipiac University; North Haven, Connecticut ;
- IFOPA, deuxième Forum pour le développement de médicaments ; Boston, Massachusetts ;
- IFOPA, Rencontre des familles du Midwest ; St Louis, Missouri ;
- Conférence internationale sur le BMP ; Boston, Massachusetts ;
- Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, Maryland ;
- Gordon Research Conference sur la biologie musculosquelettique et la bio-ingénierie ; Andover, New Hampshire ;
- Thomas Jefferson University; Philadelphie, Pennsylvanie ;
- University of Connecticut; Farmington, Connecticut ;
- University of Missouri-Kansas City; Kansas City, Missouri.

Nous voudrions mentionner les extraordinaires rencontres médicales, scientifiques et des patients, tenues en 2016 auxquelles nous avons eu l'honneur de participer à Livourne, Italie ; Manchester,

Royaume-Uni ; Paris, France ; St. Louis, Missouri ; et Valbert, Allemagne. Ces rencontres ont été une occasion magnifique de nous entretenir avec des scientifiques, des chercheurs, des médecins, des étudiants et des patients du monde entier.

**En 2016, les conclusions principales de la recherche sur la FOP ont été présentées lors de rencontres et rassemblements de la famille FOP au niveau local, régional, national et international :**

- Allentown, Pennsylvanie ;
- Boston, Massachusetts ;
- Livourne, Italie ;
- Manchester, Royaume-Uni ;
- Mountainside, New Jersey ;
- New York City, New York ;
- Paris, France ;
- Philadelphie, Pennsylvanie ;
- St. Louis, Missouri ;
- Valbert, Allemagne.

**FOP : LA PAROLE ÉCRITE – 2016**

**En 2016, des publications de nombreux groupes sur la FOP et les questions concernant la FOP ont paru dans des journaux revus par des pairs :**

- *Academic Radiology ;*
- *Annals of Surgery ;*
- *Bone ;*
- *Cell Signaling ;*
- *Cytokine Growth Factor Reviews ;*
- *Disease Models and Mechanisms ;*
- *Experimental Molecular Medicine ;*
- *Journal of Bone & Mineral Research ;*
- *Journal of Clinical Investigation Insight ;*
- *Journal of Clinical & Medical Research ;*
- *Journal of Medical Genetics ;*
- *Journal of Surgical Research ;*
- *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology ;*
- *Pediatric Radiology ;*
- *PLoS One ;*
- *Proceedings of the National Academy of Sciences ;*
- *Science Translational Medicine ;*
- *Seminars in Cell and Developmental Biology ;*
- *Stem Cells ;*
- *Stem Cell Research ;*
- *Stem Cell Translational Medicin ;*
- *Trends in Biochemical Science.*

A partir du 1er janvier 2017, l'article classique paru dans Nature Genetics (Avril 2006) décrivant la découverte du gène de la FOP a été cité dans 628 publications scientifiques prestigieuses du monde entier.

Les articles *« L'hypoxie cellulaire provoque l'ossification hétérotopique en amplifiant la signalisation BMP »* et *« Le Palovarotène inhibe l'ossification et maintient la mobilité des membres et la croissance chez les souris portant la mutation de la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP) ACVR1 (R206H) humaine »* ont été « deux (sur les cinq premiers) articles plus discutés » dans la recherche sur les muscles et les os en 2016, dans une citation spéciale par ***The Journal of Bone and Mineral Research***.

**CHANGEMENT DE LA GARDE**

En octobre 2016, Robert J. Pignolo, M.D., Ph.D., Professeur associé de médecine et de chirurgie orthopédique a accepté un poste venant d'être créé comme professeur de l'école Kogod de gériatrie et président de *Geriatric Medicine and Gerontology* à la Clinique the Mayo, Rochester, Minnesota. Bob était arrivé à la faculté de Penn en 2003 après avoir terminé ses études, comme boursier, de médecine gériatrique et de recherche sur la FOP et la POH. Il a dirigé la *Clinic for Osteoporosis and Related Disorders* dans le service de médecine gériatrique, et a été le principal chercheur engagé dans les essais cliniques concernant la FOP à Penn. Expert reconnu au niveau international de maladies communes et rares de l'os, Bob a été le scientifique clinicien de grande renommée au *Center for Research in FOP & Related Disorders*. Il s'est engagé dans tous les aspects de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique sur la FOP et du traitement des patients, tout en accomplissant sa tâche première dans la médecine gériatrique. Bob va beaucoup manquer à Penn, mais sa présence dans la communauté FOP sera durable et continue. Il va mettre en place un site d'essais cliniques dans le cadre de la FOP à la *Mayo Clinic* et continuera à apporter sa collaboration à de nombreux projets concernant la FOP au *Center for Research in FOP & Related Disorders* du *Penn*.

Maintenant que le Dr Pignolo s'en va, nous sommes heureux d'accueillir Mona Al Mukaddam, M.D. au *The Center for Research in FOP & Related Disorders*. Le Dr Al Mukaddam est une endocrinologue de renom dans à la *Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism* à la *Perelman School of Medicine* de l'Université de Pennsylvanie. Elle a une longue expérience dans la médecine translationnelle et les essais cliniques, ainsi que dans les troubles osseux communs et rares. Nous sommes très heureux et honorés qu'elle se joigne à nous dans notre programme. Le Dr Al Mukaddam a eu son Bachelor de sciences et de médecine à l'Université américaine de Beyrouth, Liban. Elle a fait son internat en médecine interne à l'Université de l'Iowa, a obtenu une bourse postdoctorale dans la Division d'endocrinologie, diabète et métabolisme à Penn, et a passé son Master en médecine translationnelle et thérapeutique à l'Université de Pennsylvanie. Le Dr Al Mukaddam est diplômé en médecine interne, endocrinologie, diabète et métabolisme.

Elle est membre de *l'American Society for Bone and Mineral Research*, de l'*Endocrine Society* et de la Philadelphia Endocrine Society. Elle est membre de l'Institutional Review Board de l'Université de Pennsylvanie et Directrice du The University of Pennsylvania Bone Center. Elle a été invitée à donner de nombreuses conférences dans tous les États-Unis et est actuellement engagée dans tous les aspects de la recherche clinique sur la FOP. Le Dr Al Mukaddam a publié des articles dans *The Journal of Endocrinology and Metabolism*, le *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, et *The New England Journal of Medicine*. Elle est maintenant la chercheure principale sur tous les essais cliniques sur la FOP réalisés à *The Center for Research in FOP & Related Disorders* du *Penn*.

Le Dr Al Mukaddam a participé au Forum de l'IFOPA sur le développement de médicaments tenu à Boston, Massachusetts en octobre 2016. Elle est membre de The International Clinical Council for FOP (ICC) et siège au comité de la communication et au comité des essais cliniques. Le Dr Al Mukaddam a récemment participé à la rencontre soutenue par l'IFOPA de la Midwest Family Gathering and Clinics, tenue à St. Louis en novembre 2016.

Nous souhaitons chaleureusement la bienvenue au Dr Al Mukaddam qui fera certainement une brillante carrière par des apports académiques et de service à la communauté internationale de la FOP. Nous sommes impatients d'accueillir le Dr Mona Al Mukaddam au The Center for Research in FOP and Related Disorders.

**FOP : QUE POUVONS-NOUS FAIRE POUR NOUS RENDRE UTILES ?**

Une histoire apocryphe raconte que lors d'une visite à la base de lancement de Cape Canaveral en 1961, le Président Kennedy a demandé à un homme en train de balayer le sol ce qu'il faisait. « Monsieur le Président, » répondit-il, « j'apporte mon aide pour envoyer un homme sur la lune. » Quel est le message de cette parabole ? Que chaque travail est important et que le travail d'équipe est essentiel pour atteindre des buts difficiles.

Les patients, les familles, les amis et même les visiteurs occasionnels du *Center for Research in FOP & Related Disorders* demandent souvent : « Que pouvons-nous faire pour nous rendre utiles ? » La réponse est simple. « Tout ce que vous pouvez ».

Comme Kate Griffo et John Glick de la *University of Pennsylvania's Perelman School of Medicine* l'ont dit, « En philanthropie comme en médecine, toute inaction même de courte durée peut causer un préjudice. Un hiatus dans le financement de la recherche peut signifier qu'un traitement prometteur ou une nouvelle ligne d'investigation peut prendre fin, avec des conséquences désastreuses. Un arrêt dans la recherche peut retarder la découverte d'un traitement à même de soulager les souffrances ou de sauver des vies. »

La recherche est laborieuse, longue, souvent frustrante et coûteuse, et est jalonnée de faux départs, d'impasses, de lueurs d'espoir et de brouillards de frustration, de même que l'est la FOP que nous essayons de guérir. Des ennemis redoutables exigent des opposants redoutables, et le travail d'équipe nécessite des ressources. Lorsque des découvertes fondamentales sont faites et que l'ignorance est dépassée, le brouillard se lève et les sommets et les voies entre eux deviennent clairs. Lorsque les connaissances progressent, elle mettent en lumière le prochain horizon. C'est un phare puissant qui change le monde comme rien d'autre ne peut le faire. Le sentiment d'accomplissement que ressentent tous ceux qui contribuent à cet effort met en lumière leur épanouissement personnel et leur fait comprendre qu'ils ont contribué à quelque chose d'important et de durable pour d'autres êtres humains et pour les générations à venir.

Quand la recherche moderne sur la FOP a commencé il y a 26 ans dans un petit laboratoire de l'Université de Pennsylvanie, les connaissances sur cette terrible maladie étaient très limitées et il y avait très peu d'espoir, à l'exception d'un très petit cercle de personnes qui y croyaient et savaient au fond de leur cœur qu'on pouvait faire quelque chose pour apporter des changements. L'espoir a eu le dessus, espoir nourri par la foi et l'engagement de quelques personnes dévouées et persévérantes qui, année après année, ont financé des études pour mettre en place et soutenir une équipe décidée à faire la différence. Au fil des ans, cette équipe s'est agrandie et a maintenant une portée mondiale.

Grace à un effort constant du ***Center for Research in FOP & Related Disorders*****,** la recherche éradique l'ignorance étouffante qui régnait il y a tout juste deux décennies. Les barrières sont tombées les unes après les autres et des objectifs réalisables sont à notre portée. La recherche sur la FOP offre une vraie promesse de prévention, de traitement et de cure de la maladie. Ce n'est plus un rêve imaginaire. Nous avons plus que jamais besoin de votre aide pour que ce rêve se réalise.

Le commentaire souvent entendu « Appelez-nous quand vous aurez un traitement ou un remède » est une option, mais ce n'est pas elle qui va nous aider à trouver un médcament. Tout le monde a son propre intérêt dans ces efforts. Nous avons besoin de votre aide pour y arriver : ventes de pâtisseries, épreuves de natation, *Burns' Suppers*, bals champêtres et bingo; barbecues de poulets et diners spaghettis, vide-greniers et enchères silencieuses; foires rurales et concerts de bienfaisance au Metropolitan Opera; tombolas et rodéos, vente de cartes de vœux et de couvertures brodées, courses de 5K et compétitions de pêche sur la glace ; concerts de bienfaisance de musique de chambre et de Hard Rock ; concours de chevaux de labour et compétitions de natation ; tournois de golf et parties de quilles ; dégustation de vin et kiosques à limonade aux coins des rues.

Aucune idée, aucun effort, aucune entreprise n'est trop petite ou trop farfelue pour apporter de l'aide. Chaque seconde compte. S'il vous plaît, aidez-nous à soigner la FOP !

**REMERCIEMENTS**

Les membres du ***Center for Research in FOP and Related Disorders*** de l'Université de Pennsylvanie et des laboratoires qui collaborent dans le monde entier sont extrêmement fiers d'être partie prenante de cette mission, et sont profondément reconnaissants à tous ceux qui soutiennent cet effort de recherche vitale en vue de trouver de meilleurs traitements et une cure.

Beaucoup a été accompli, largement grâce aux nombreux bienfaiteurs et partenaires qui ont soutenu notre travail. Le ***Center for Research in FOP & Related Disorders*** a identifié la cause génétique de la FOP en 2006 et a utilisé cette découverte pour mener des recherches au niveau mondial en vue de développer des thérapies qui vont transformer la manière de soigner les personnes atteintes de FOP. Les essais cliniques concernant la FOP ont été mis en place en 2014, marquant ainsi une étape importante. En tant que centre d'excellence, nous dirigeons et coordonnons les soins pour les patients atteints de FOP, non seulement à Penn, mais au niveau mondial, et sommes aussi engagés dans des recherches cliniques et scientifiques vitales, ainsi que dans la recherche translationnelle, qui peuvent changer le cours de cette maladie rare et handicapante. Nous sommes engagés dans l'éducation, nous voulons nous assurer que la prochaine génération de médecins et de scientifiques sera aussi passionnée que nous dans la recherche sur la FOP.

Malgré les progrès que nous avons accomplis, beaucoup de questions restent encore sans réponses et nous devrons faire de nouvelles découvertes importantes en vue d'améliorer le traitement et de nous approcher de notre objectif final qui consiste à trouver une cure. Notre travail est vaste et se focalise sur plusieurs domaines : les soins cliniques et les consultations au niveau mondial, la recherche clinique et le développement d'infrastructures ; la recherche fondamentale pour identifier des cibles thérapeutiques ; la recherche translationnelle pour des essais précliniques de médicaments et la découverte de biomarqueurs ; le développement des essais cliniques et l'éducation.

Le soutien généreux de nos bienfaiteurs nous a permis de fixer de nouvelles cibles thérapeutiques pour la FOP, de nouvelles découvertes de médicaments et un réseau solide de recherche avec diverses approches du traitement de la FOP. Le but de notre vie est de stimuler le développement de thérapies, visant à trouver une cure pour les enfants et les adultes atteints de FOP. Cette année, de nouveaux essais cliniques ont été mis en place et nous prévoyons d'en engager d'autres au cours de l'année à

venir. Nous attendons le jour où les patients FOP n'auront plus à entendre ces mots « pas de traitement, pas de cure ».

**Nous tenons à mentionner le soutient généreux de :**

- The International FOP Association ;
- The National Institutes of Health (the people of the United States of America) ■ The Penn Center for Musculoskeletal Disorders (PCMD) ;
- The Cali Family Endowment for FOP Research ;
- The Weldon Family Endowment for FOP Research ;
- Ashley Martucci Fund for FOP Research ;
- The Isaac and Rose Nassau Professorship of Orthopaedic Molecular Medicine ;
- The Cali-Weldon Professorship of FOP Research ;
- The Roemex Fellowship in FOP Research ;
- The Jesse David Hendley Foundation ;
- Canadian FOP Network ;
- FOP Australia ;
- FOPe. V. (Allemagne) ;
- FOP Italia Onlus ;
- Un généreux donateur anonyme de Caldwell, New Jersey ;
- et les nombreuses personnes, familles, les amis et les communautés du monde entier qui contribuent généreusement et infatigablement à l'effort FOP.

**LE DERNIER MOT**

***« Ce que nous appelons commencement est souvent la fin. La fin, c'est l'endroit d'où nous partons. »***

***T.S. Eliot***

Le dernier mot appartient non pas aux donateurs et aux bienfaiteurs, non pas aux médecins, scientifiques, chercheurs, journalistes ou historiens, mais aux patients, qui luttent avec courage et qui comptent sur nous pour un avenir meilleur. C'est à eux qu'appartient toujours le dernier mot.

*« Je m'appelle Felicia Wray. Mon mari et moi avons trois enfants. Le plus jeune, notre fille Maria, est âgée de quatre ans, et est atteinte de FOP. Le diagnostic a été établi lorsqu'elle avait 15 mois, et nous avons passé ces trois dernières années et demie à apprendre et à vivre avec la FOP.*

*Maria est lourdement affectée par la FOP. Elle peut à peine bouger la tête dans toutes les directions. Son dos est couvert de bosses. Ses épaules sont complètement bloquées, ses bras supérieurs sont collés sur ses côtés, et elle ne peut bouger ses bras de son corps, ni pour amortir une chute ni pour enfiler une veste. Son coude gauche est bloqué à un angle de 90 degrés et ne peut pas bouger, pour se courber ou se redresser. Son coude droit est également plié à angle droit et ne peut se redresser ; elle peut cependant bouger cette articulation juste assez pour lever sa main droite à la hauteur de son nez.*

*Ces trois années et demie peuvent sembler courtes. Mais elles ont été longues pour nous. Cela a été dur de regarder notre bébé apprendre à marcher, alors que nous tremblions à chacun de ses pas. Cela a été terrible de voir ce petit corps d'un an et demi enfler ; si c'était son front qui enflait, ses yeux restaient fermés, ou sa nuque, ses épaules, ses bras, son dos. Tout était terriblement choquant. Nous*

*avons essayé plusieurs traitements, mais comment peut-on expliquer un traitement intraveineux à un enfant qui n'a même pas deux ans ? Ces années nous ont paru longues.*

*L'espoir. Ma définition de l'espoir a changé au fil du temps. Au cours de ces trois ans et demi, j'ai espéré que les 18 mois de poussées allaient prendre fin, j'ai espéré que nous allions avoir accès à un nouveau médicament, j'ai espéré que ce médicament allait faire la différence, j'ai espéré qu'elle allait aller mieux le lendemain, j'ai espéré que les stéroïdes allaient marcher, j'ai espéré que la douleur dont elle se plaignait ne serait pas une poussée. Mais surtout, chaque jour, j'espérai qu'une cure allait enfin être trouvée. Et quand je pense que ce jour pourrait être proche, mon cœur se remplit de joie. Je ne peux qu'imaginer ce que bien des familles ont vécu avant nous.*

*L'année dernière j'ai eu l'occasion de rencontrer des parents de la communauté FOP, dont les enfants sont maintenant des adultes. Ils ont été très gentils et ont évoqué ce qu'était leur vie quand leurs enfants étaient petits et que le diagnostic était nouveau. Je me vois, dans vingt ans peut-être, déjeunant avec d'autres parents de jeunes adultes atteints de FOP. J'espère que quand ce sera notre tour, nous parlerons de comment c'était quand on était sur le point d'assister à quelque chose de grandiose et d'incroyable. J'espère que nous utiliserons alors les verbes au passé pour parler de poussées. J'espère que le parcours de Maria sera différent, que l'on aura trouvé quelque chose pour arrêter l'évolution de la FOP. Elle n'a que quatre ans.*

*Le rythme de la recherche est inspirant. La première fois que nous avons rencontré le Dr Kaplan, il nous a dit qu'un essai clinique pourrait bien être mis en place d'ici dans le courant de l'année, mais uniquement pour des adultes, et que de nombreuses années pourraient s'écouler avant qu'on puisse le faire pour des enfants. Et pourtant, moins de quatre ans plus tard, deux médicaments sont sous essais cliniques, et l'un de ces essais a été ouvert à des enfants de six ans ! Et l'on travaille durement !*
*Un jour, au cours de ces premiers mois, le Dr Kaplan m'a dit ceci : « Pendant que nous dormons, des gens travaillent sur la FOP. » Je me souviens parfois de ces mots. Au moment même où j'écris ces lignes, à 23h30, quelque part dans le monde, quelqu'un est en train de travailler sur cette maladie rarissime qu'est la FOP. » Tous ces chercheurs, conjointement avec l'équipe de médecins qui s'occupe de Maria, dont les soins pleins d'attention sont beaucoup plus que cliniques, sont « les bons » de notre histoire.*

*Maria est résiliente, heureuse et résolue. Je veux qu'elle reste comme cela. Et quoi d'autre ? Un traitement pour la FOP. Tout d'abord, quelle chose qui empêche la formation osseuse pendant une poussée. Ou quelque chose qui bloque les poussées dès le départ. En fait, quelque chose qui empêche les poussées de commencer. Quelque chose à prendre de manière préventive, tous les jours, et chasser la FOP à jamais. Quelque chose faisant que, si ma fille fait une chute, elle puisse souffrir d'une blessure « normale », sans se soucier d'une nouvelle perte de mobilité. Et, sans vouloir en demander trop, si nous pouvions désactiver ce gène, qu'en serait-il de la chirurgie pour retirer une partie de l'os excédentaire ? Pourrais-je alors détacher ses bras de son corps pour lui mettre son manteau ? pour lui laver les aisselles ? Pourrait-elle le faire elle-même ?*

*Le fait est que la recherche sur la FOP n'est pas simplement une question universitaire. C'est la vie de Maria. C'est la vie de chaque individu atteint de la FOP, et cela affecte la vie de tous ceux qui les aiment.*

*Que voulons-nous pour l'avenir ? Je ne sais pas, mais je suis sûre que quand Maria grandira, que sa FOP évoluera, elle aura des désirs et des besoins que je n'ose même pas imaginer aujourd'hui. Mais la seule que je ne voudrais pas seulement imaginer, c'est un remède pour la FOP. »*