

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

**Frederick S. Kaplan, MD  
Robert J. Pignolo, MD, PhD  
Eileen M. Shore, PhD**

# Table des matières

## Partie I: Introduction

A. La camionnette a démarré .....	3
B. Le chemin à parcourir: une infrastructure de cure .....	10

## PARTIE II: Horizons thérapeutiques

Approche #1: Bloquer l'activité du récepteur mutant.....	19
Approche #2: Bloquer les déclencheurs inflammatoires .....	20
Approche #3: Bloquer les cellules progénitrices du tissu conjonctif.....	21
Approche #4: Altérer la réponse physiologique .....	23

## PARTIE III: Développements notables en 2014

Quand quelque chose que l'on attend n'arrive pas .....	24
Nous ne sommes pas seuls.....	25
Le choix de la Rédaction: quelques extraits de la littérature consacrée à ce sujet .....	26
Le Tooth Ferry Program au laboratoire de la FOP .....	28
Le Programme Cali-Weldon d'essais précliniques de médicaments et de recherche de biomarqueurs de la FOP .....	29
Le Programme Cali de subventions au développement .....	30
FOP: La parole parlée – 2014.....	31
FOP: La parole écrite – 2014.....	33
FOP: Que pouvons-nous faire pour nous rendre utiles? .....	34
Remerciements.....	35

## Le dernier mot

Retour vers le futur .....	36
----------------------------	----

# Partie I: Introduction

“En mon commencement est ma fin . . . La fin, c'est l'endroit d'où nous partons”  
- T.S. Eliot

Avec l'assurance et la détermination d'un spécialiste chargé de mission, Ian Cali est monté sur scène avec son fauteuil roulant à la séance d'ouverture du **Drug Development Forum (Forum sur le Développement de Médicaments)** de l'IFOPA, tenu à Boston. Dans un grand silence, les médecins, scientifiques, chercheurs, représentants de laboratoires pharmaceutiques, experts en réglementation, philanthropes, banquiers d'investissement et familles FOP ont écouté les paroles de Ian - image du courage – et l'appel des patients FOP venant de partout. . .

## A. La camionnette a démarré

Depuis sa mise en place en 1991, le projet de recherche collaborative sur la FOP s'est fixé une mission singulière: déterminer la cause de la FOP et utiliser les connaissances acquises pour avancer dans le traitement et la cure de la FOP. Au cours de ces vingt-quatre dernières années, nous sommes passés du désert d'une maladie rare au bassin des essais cliniques. Nous avons identifié la cause génétique de la FOP et utilisé ce savoir pour mener des efforts de recherche au niveau mondial en vue de développer des thérapies pouvant transformer le traitement des individus atteints de la FOP.

En partenariat avec nos bienfaiteurs, nous avons élargi les frontières de la découverte et du développement de médicaments pour cette maladie rare et terriblement invalidante, démantelé les barrières physiques et psychologiques qui ont empêché de progresser, et inspiré une recherche globale 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 étendu et approfondi axé sur sept domaines de l'activité FOP:

- Soins cliniques et consultations au niveau mondial
- Recherches cliniques et Développement des infrastructures
- Recherche fondamentale (Identification des cibles thérapeutiques)
- Recherche translationnelle (Tests précliniques de médicaments et Programme de découverte de biomarqueurs)

- Programme de subventions au développement
- Développement de tests cliniques et Investigation de preuve de principe chez les patients
- Éducation

Le **Center for Research in FOP & Related Disorders** est unique en son genre. C'est le premier et le seul programme approfondi dans le domaine de la FOP. Ici, au **Center**, nous avons eu une année très remplie. En 2014, nous avons franchi les étapes suivantes de notre programme FOP:

## **1. 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, qui s'est installé dans ses nouveaux quartiers à Penn Medicine - University City, Philadelphie, Pennsylvanie.
- Nous avons coordonné la gestion des soins médicaux et dentaires pour les patients FOP dans le monde entier.
- Nous avons conduit des séminaires pour les patients FOP et leurs familles au niveau international, à Gênes, Italie ; Belgrade, Serbie ; Manchester, Angleterre ; Marienheid, Allemagne; et Moscou, Russie.

## **2. Recherches cliniques et Développement des infrastructures**

(Études d'histoire naturelle présentées ici)

- Nous avons effectué une enquête au niveau mondial sur les poussées de la FOP, qui guidera la mise en place et l'évaluation des essais cliniques
- Nous avons projeté et validé la première Étude longitudinale de l'histoire naturelle des patients FOP.
- Nous avons désigné et validé l'échelle cumulative analogique de mobilité articulaire pour la FOP (CAJIS).
- 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 la 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 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 apporté des conseils à l'IFOPA dans la préparation du premier Forum sur le développement de médicaments.
- Nous avons encouragé le développement d'un registre international pour la FOP mis en place par l'IFOPA, dont la communauté FOP serait propriétaire.

### **3. La recherche fondamentale**

(Identification des cibles thérapeutiques)

- Nous avons fait des investigations sur les mécanismes moléculaires et les déclencheurs immunologiques des poussées de FOP chez des modèles avancés de souris knock-in de la FOP classique.
- Nous avons identifié un patient adulte atteint de la FOP, présentant la mutation FOP classique avec l'absence d'ossification hétérotopique et avons commencé des études biochimiques, immunologiques et génétiques pour en déterminer la cause.
- Nous avons fait des investigations sur le dialogue moléculaire entre la voie de signalisation de la protéine morphogénique de l'os (BMP) et les voies de signalisation d'origine immunitaire dans les cellules progénitrices du tissu conjonctif qui orchestrent le développement de l'ossification hétérotopique dans la FOP.
- Nous avons fait des investigations sur les déclencheurs inflammatoires cellulaires des lésions précoces de la FOP en utilisant de nouveaux triples modèles de souris knock-in de la FOP afin d'identifier des cibles immunologiques clés pour la thérapie.
- Nous avons identifié une réponse cellulaire à l'hypoxie tissulaire qui amplifie la signalisation BMP et accélère l'ossification hétérotopique dans la FOP.
- Nous avons identifié la réponse cellulaire à l'hypoxie tissulaire comme étant une force motrice majeure dans l'induction et l'amplification des poussées de FOP, nous avons déterminé le mécanisme moléculaire qui en est la cause, et découvert qu'un médicament actuellement disponible est à même de bloquer partiellement la réponse chez une souris modèle FOP. D'autres tests plus avancés sur des modèles de souris knock-in conditionnelles de mutation de la FOP classique

permettront de déterminer si ce composé, dont l'innocuité pour les êtres humains a déjà été établie, peut faire avancer les essais cliniques pour la FOP.

- Nous avons poursuivi un programme de recherche extrêmement novateur pour faire des investigations sur l'interaction du système immunitaire naturel avec les cellules progénitrices de tissu dans l'amplification de la signalisation BMP conduisant aux poussées et à l'ossification hétérotopique de la FOP.
- Nous avons fait des investigations sur le rôle des cellules du système immunitaire naturel dans l'induction de l'ossification hétérotopique chez les souris knock-in conditionnelles FOP.
- Nous avons commencé des investigations collaboratives avec des neurobiologistes développementaux et des oncologues pédiatriques sur les mécanismes de la maladie dans les gliomes malins du tronc cérébral et dans la FOP, deux maladies infantiles terribles associées aux mutations courantes ACVR1.
- Nous avons fait des investigations sur la réponse des voies de signalisation ACVR1 dérégulées dans la FOP aux facteurs biophysiques dans le microenvironnement des lésions précoces de la FOP. Ce travail a la possibilité d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques visant à inhiber l'évolution des lésions de la FOP.
- Nous avons défini les caractéristiques cellulaires et moléculaires de la formation du cartilage dans le cartilage de croissance et dans l'ossification endochondrale hétérotopique chez un modèle avancé de souris knock-in conditionnelle de FOP classique.
- Nous avons fait des investigations sur les mécanismes génétiques et moléculaires de la formation embryonnaire anormale des articulations et de la survie des articulations fonctionnelles dans la FOP – connaissance fondamentale qui sera cruciale pour comprendre et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin de traiter et prévenir la déformation rachidienne invalidante et l'arthrite dégénérative dans la FOP.
- Nous avons fait des investigations sur la structuration des membres et les voies de spécification des articulations ayant une influence sur les malformations congénitales et l'arthrite dégénérative précoce de la FOP - études qui fournissent des pistes pour de nouvelles cibles thérapeutiques visant à préserver la fonction des articulations.
- Nous avons fait des investigations sur les mécanismes moléculaires par lesquels des variantes extrêmement rares de la FOP déclenchent des signalisations BMP proches conduisant à des poussées de FOP.

- Nous avons mis en place un nouveau modèle de souris knock-in conditionnelle FOP en utilisant une approche novatrice dans la manipulation des gènes.
- Nous avons étendu le FOP SHED Cell Tooth Ferry Program. Cette bibliothèque essentielle de cellules progénitrices du tissu conjonctif est cruciale pour les études en cours et futures dans le domaine de l'identification de cibles thérapeutiques et de la découverte médicamenteuse pour la FOP.

#### **4. La recherche translationnelle**

(Essai préclinique de médicaments et programme de découverte de biomarqueurs)

- Nous avons terminé la deuxième année d'essais précliniques approfondis d'un médicament et du programme de découverte de biomarqueurs sur les modèles de souris FOP. Dans le cadre de ce programme, nous avons identifié un composé prometteur qui inhibe partiellement l'ossification hétérotopique chez une souris modèle FOP. Le médicament qui nous intéresse est actuellement approuvé pour l'usage clinique dans d'autres maladies. Dans l'attente des résultats des études en cours sur des modèles animaux avancés de la FOP, ce médicament peut être adapté pour un petit essai clinique sur des enfants atteints de la FOP.
- Nous avons examiné les effets thérapeutiques et les effets secondaires des médicaments actuellement candidats sur des modèles existants de souris FOP.
- Nous avons testé de nouvelles catégories de composés pour mesurer leur efficacité en faisant des expériences sur des modèles de souris FOP avancées.
- Nous avons utilisé un modèle de souris conditionnelle knock-in de FOP classique pour tester l'efficacité d'un agoniste du récepteur gamma de l'acide rétinoïque pour inhiber l'ossification hétérotopique consécutive à une lésion et l'ossification hétérotopique spontanée.
- Nous avons évalué des systèmes de modèle *in vitro* dans le cadre d'un programme d'essai préclinique de médicaments en utilisant des cellules progénitrices du squelette provenant de souris et d'êtres humains.
- Nous avons identifié un biomarqueur clé de la formation du cartilage hétérotopique de la FOP chez les souris et les êtres humains et avons inséré l'étude du biomarqueur dans la mise en place future d'un essai clinique.

#### **5. Programme de subventions au développement**

- Nous avons octroyé une nouvelle subvention au développement de 2 ans concernant les cellules souches pluripotentes induites pour la modélisation de la FOP.

## **6. Développement des essais cliniques et investigation concernant l'efficacité sur les patients**

- Nous avons développé, conjointement avec Clementia Pharmaceuticals et le FDA, le projet du premier essai randomisé à double insu et contrôlé par placebo dans l'histoire de la FOP.
- Nous avons commencé des essais cliniques et des investigations d'efficacité avec le palovarotène, inhibiteur de la formation endochondrale des os, chez des patients adultes atteints de la FOP. (On peut trouver le fondement et les modalités de ces essais cliniques sur chacun ou tous les sites web suivants):
  - [www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)
  - [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
  - [www.clementiapharm.com](http://www.clementiapharm.com)
- Nous avons admis des patients FOP adultes dans deux importants essais cliniques interventionnels.
- Nous avons donné des conseils à des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques sur le développement de nouveaux médicaments pour des essais cliniques sur des enfants et des adultes atteints de la FOP.
- Nous avons avancé dans la compréhension de petits inhibiteurs moléculaires dans la chondrogenèse physiologique et pathologique, connaissances et approches vitales pour les futurs essais cliniques concernant des enfants.

## **7. Éducation**

- Nous avons soutenu la prochaine génération de médecins et de scientifiques qui travaillent sur la FOP en classe, à l'hôpital et au laboratoire.
- Nous avons soutenu les étudiants du collège, du lycée, de l'université dans les projets de recherche en vue d'élargir les connaissances fondamentales ainsi que la sensibilisation des scientifiques et du public au sujet de la FOP.
- Nous avons informé des médecins, des scientifiques, des chercheurs et des régulateurs lors de forums médicaux et scientifiques, de rencontres et de conférences dans le monde entier.

Notre travail au **Center** est effectué en première ligne du monde de la FOP. Notre travail est en évolution constante car nous traversons chaque jour le pont entre la clinique et le laboratoire et vice-versa, dans un processus qui nous permet d'acquérir les connaissances et la compréhension nécessaires pour accomplir notre mission.

L'activité collaborative et les aboutissements de la recherche fondamentale au Laboratoire FOP sont des principes cibles du **Center** et se concentrent sur six domaines majeurs de la recherche:

**Les mécanismes immunologiques et microenvironnementaux qui induisent et amplifient les poussées de FOP** sont analysés par l'étudiant diplômé Michael Convente, par les boursiers postdoctoraux Haitao Wang et Julia Haupt, et par les spécialistes en recherche Vitali Lounev et Erika Wright. De nouvelles cibles thérapeutiques étonnantes ressortent de leur travail, et il est possible qu'une ou plusieurs de ces cibles deviennent la base d'essais cliniques avec des médicaments réadaptés.

**Le développement des modèles FOP *in vitro* et *in vivo*** est mené par les boursiers postdoctoraux Julia Haupt et Salin Chakkalal, par les étudiants diplômés Michael Convente et Alexandra Stanley et par les spécialistes en recherche Vitali Lounev, Deyu Zhang et Ruth McCarrick Walmsley. Ce travail est une partie vitale de l'infrastructure pour la découverte et le développement de médicaments, de l'infrastructure pour une cure.

**Les études sur les cellules progénitrices de la FOP** sont menées par Vitali Lounev, Michael Convente, Salin Chakkalal, Will Towler, Ruth McCarrick-Walmsley et Robert Caron. Ces études identifient les cellules et les mécanismes spécifiques pouvant être ciblés pour bloquer l'ossification hétérotopique.

**Les études sur les voies moléculaires dans la signalisation ALK2 de la FOP** sont menées par Meiqi Xu, Salin Chakkalal, Julia Haupt, Michael Convente, Haitao Wang et Alexandra Stanley. Cette recherche cruciale permet de développer des médicaments ciblant ces voies.

**Les tests précliniques de médicaments** sont menés par Carter Lindborg, Haitao Wang, Vitali Lounev, Deyu Zhang, Erika Wright et Salin Chakkalal.

Bien que des progrès considérables aient été faits ces dernières années dans la recherche sur la FOP, nous sommes encore loin de comprendre certains mystères fondamentaux de cette maladie:

- Qu'est-ce qui provoque les poussées de FOP?
- Comment la FOP progresse-t-elle en l'absence de poussées?
- Dans quelle mesure le système immunitaire et le microenvironnement lésionnel influencent-ils la progression de la FOP ?

- Quel est le lien entre le système immunitaire naturel et les cellules progénitrices du squelette qui provoquent les poussées de FOP?
- Que nous apprennent les variantes génétiques rarissimes de la FOP (qui n'affectent que 2 ou 3% des patients atteints de la FOP dans le monde entier) sur la fonction de l'interrupteur génétique qui conduit l'ossification hétérotopique dans la FOP?

Ces questions ainsi que d'autres font l'objet d'une recherche intense au FOP Laboratory, et les réponses à ces questions contribueront à identifier de nouvelles cibles pour la découverte et le développement de médicaments

Pour paraphraser Rod Serling, créateur de *The Twilight Zone* (la zone d'incertitude), nous sommes entrés dans une nouvelle dimension spatiotemporelle. La camionnette a pris la route, les essais cliniques ont commencé; et tout cela est possible grâce aux découvertes fondamentales faites au laboratoire FOP et à la découverte cruciale du gène de la FOP en 2006. Dans les 300 ans d'histoire de la FOP, rien ne nous avait propulsés si vite ou conduits si loin. Mais pour atteindre notre destination, nous allons avoir besoin d'une nouvelle infrastructure pour une nouvelle ère : **une infrastructure de cure**.

## **B. Le chemin à parcourir: une infrastructure de cure**

Tandis que la mise en place des essais cliniques a été une des étapes principales de 2014, l'histoire la plus importante de l'année a été l'engagement pour la mise en place d'une **infrastructure** pour les essais cliniques, nécessaire pour faire des progrès cliniques dans la FOP.

Pour pouvoir tenir la promesse d'assurer les meilleurs traitements possibles, voire une cure, pour la communauté FOP, nous avons besoin d'une **infrastructure de cure** – semblable aux réseaux autoroutiers, aux systèmes de transport de masse, aux réseaux électriques et aux réseaux de communication qui permettent à la société de fonctionner.

Les grandes sociétés scientifiques et médicales, de même que les grandes nations, ont besoin d'une infrastructure solide et stable. L'**infrastructure de cure** est une priorité vitale du **Center**, 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 recevoir de meilleurs traitements et une cure. A l'instar d'un projet public de grande ampleur, elle nécessitera un effort commun de toute la communauté FOP internationale pour pouvoir atteindre ce but, et nous adoptons pleinement ce concept.

L'**infrastructure de cure** est composée de cinq éléments essentiels:

- Infrastructure de l'histoire naturelle
- Infrastructure des biomarqueurs

- Infrastructure des modèles de souris
- Infrastructure des communications
- Infrastructure du Registre général

Dans cette section du rapport annuel, nous allons développer notre vision d'une **infrastructure de cure** et expliquer ce que nous avons fait au **Center for Research in FOP & Related Disorders** au cours de l'année dernière pour faciliter son développement.

## **1. Infrastructure de l'histoire naturelle**

Une conception et une interprétation fructueuses des essais cliniques requièrent un contexte contemporain clair pour pouvoir évaluer les avantages possibles de tout nouveau traitement éventuel. Avant de pouvoir répondre à la question « Un nouveau médicament peut-il réduire ou prévenir les complications de la FOP? » nous devons connaître avec certitude l'histoire naturelle (évolution clinique) de la FOP, ainsi que la variabilité pour chaque zone du corps affectée.

Les poussées de la FOP sont généralement sporadiques et imprévisibles, et il existe une grande variabilité individuelle dans le taux de progression de la maladie. Plusieurs études historiques sur l'histoire naturelle de la FOP ont confirmé l'extrême difficulté de prévoir la déclaration, la durée ou la gravité d'une poussée de la FOP, même si des modèles anatomiques caractéristiques de la progression de la maladie ont été décrits. Cependant, les données de ces études remontent à plus de vingt ans, proviennent d'une époque où l'IFOPA ne comptait pas plus de 40 patients membres et où le traitement symptomatique de la FOP était très différent par rapport à aujourd'hui. Nous connaissons actuellement vingt fois plus de personnes atteintes de la FOP dans le monde. Une intervention peut changer les résultats, et les données d'hier peuvent ne pas être fiables pour prévoir une thérapie d'avenir.

Des experts universitaires, d'organismes internationaux de réglementation, de petites sociétés de biotechnologie et de grandes corporations pharmaceutiques soulignent que la cause la plus commune d'échec des essais cliniques pour les maladies rares n'est pas un manque de cibles thérapeutiques appropriées ou une pénurie de médicaments potentiellement utiles, mais un manque de connaissance de l'histoire naturelle de la maladie. « Les études sur l'histoire naturelle ne sont pas sexy » a dit un responsable fédéral de la réglementation lors d'un symposium sur l'histoire naturelle des maladies rares tenu au National Institutes of Health, « mais les études sur l'histoire naturelle sont de la plus haute importance pour des essais cliniques fructueux. » Avant de pouvoir déterminer si le médicament en question altère l'histoire naturelle d'une maladie, il faut connaître l'histoire naturelle de la maladie !

En 2014, nous avons mené à bien un vaste sondage international sur l'histoire naturelle des poussées de FOP dans tous les pays et continents où des individus atteints de la FOP ont été identifiés. Le sondage sur les poussées de FOP consistait en 78 questions traduites en 15 langues et distribuées à 685

familles dans 45 pays. Le sondage a été complété par 500 individus, représentant une réponse mondiale importante de 73%.

L'étude sur les poussées de la FOP est l'une des cinq études cruciales de l'histoire naturelle effectuées par le **Center for Research in FOP & Related Disorders** en 2014. D'autres études comprennent une évaluation approfondie des courbes de survie fonctionnelle de toutes les articulations et régions du corps chez cinq cents patients FOP, une auto-évaluation longitudinale, première du genre, de la mobilité dans le cadre de la FOP, une étude novatrice sur une échelle cumulative analogique de mobilité articulaire pour la FOP, et une échelle novatrice pour l'évaluation radiographique de l'ossification dans la FOP. Ces quatre études supplémentaires ont été menées à bien et forment une part importante de **l'Infrastructure de l'Histoire naturelle de la FOP**.

Une sixième étude menée par le **Center for Research in FOP & Related Disorders** comprend une mesure des résultats de la fonction physique rapportés par les patients adultes atteints de la FOP, qui a été développée par Clementia Pharmaceuticals et Evidera en collaboration avec l'équipe de recherche clinique du **Center**. Cette importante méthode d'évaluation a été validée chez des patients atteints de la FOP et sera utilisée dans des essais cliniques à venir, y compris l'étude de l'histoire naturelle longitudinale de patients FOP sponsorisée par Clementia Pharmaceuticals. Nous sommes fiers d'avoir travaillé avec Clementia et ses consultants à Evidera pour mettre en place cette importante méthode d'évaluation des résultats chez les patients.

L'étude sur l'histoire naturelle longitudinale, annoncée par Clementia en décembre 2014, concerne un projet longitudinal multi-sites et non interventionnel pour mesurer la progression de la maladie sur trois ans chez des patients atteints de la FOP.

« Jusqu'ici, les chercheurs qui voient des patients atteints de la FOP ont utilisé principalement une recherche de base, des rapports de cas et des résultats de sondages auprès de patients pour comprendre cette maladie » a déclaré le Dr Robert Pignolo, M.D., Ph.D. « Ce sera la première étude longitudinale pour effectuer une imagerie de la totalité du corps et autres évaluations fonctionnelles chez les patients atteints de la FOP de manière systématique. Les données synchronisées qui sortiront de l'étude de l'histoire naturelle serviront de base au développement d'un médicament pour la FOP. » Voici en résumé les six études d'histoire naturelle :

- Le sondage sur les poussées de la FOP
- L'étude commune sur la survie dans le cadre de la FOP
- L'échelle de résultats concernant le fonctionnement physique dans le cadre de la FOP (en collaboration avec Clementia et Evidera)
- L'étude longitudinale sur l'auto-évaluation de la mobilité dans la FOP

- L'échelle cumulative analogique de mobilité articulaire pour la FOP
- L'échelle d'évaluation radiographique concernant l'ossification hétérotopique dans le cas de la FOP

Ce sont des éléments cruciaux de l'**Infrastructure de l'Histoire naturelle** effectuée en 2014.

## **2. Infrastructure des biomarqueurs**

La découverte et l'évaluation des biomarqueurs est un élément essentiel d'une infrastructure de cure.

Les biomarqueurs sont objectivement les indicateurs mesurés des processus biologiques ou des réponses pharmacologiques à une intervention. Par exemple, les niveaux de cholestérol, la pression artérielle et la dimension de la tumeur sont des biomarqueurs respectivement pour les maladies cardiaques, l'hypertension et le cancer. Dans le cas de la FOP, les biomarqueurs utiles seront ceux qui indiquent si un individu a une poussée (même avant que la poussée ne soit cliniquement visible), et quel est le stade lésionnel d'une poussée chez cet individu. Les biomarqueurs peuvent aussi être utiles pour évaluer la progression de la FOP en absence de poussée, et les biomarqueurs seront également utilisés pour évaluer les effets du traitement. Et, chose très importante, les biomarqueurs vont permettre la mise en place d'un monitoring plus rapide et efficace des essais cliniques.

Trois raisons essentielles rendent les biomarqueurs nécessaires pour une mise en place et une évaluation fructueuses 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 réponse de chaque individu au médicament à l'étude.

Contrairement au cancer, pour lequel les biomarqueurs peuvent être les mêmes ou être similaires pendant le cours de la maladie, les biomarqueurs peuvent subir des variations dans le cas de la FOP, basés sur le stade de la maladie et la phase de la poussée. Par exemple, dans la phase inflammatoire précoce de la poussée de FOP, les biomarqueurs peuvent être très différents de ceux des phases ultérieures de formation d'os et de cartilage de la poussée.

Il serait extrêmement important de savoir quand une poussée est imminente pour gérer l'administration de médicaments préventifs. Par exemple, un médicament pourrait être efficace mais peu apparent parce que la dose, la durée du traitement ou l'usage spécifique du médicament selon les différents stades n'étaient pas corrects. Le fait de contrôler les biomarqueurs pendant une poussée pourrait fournir ce

genre d'informations cruciales. Sans biomarqueurs, il serait impossible de savoir si un médicament à l'étude peut être utile, sans toutefois atteindre un timing, un dosage ou une puissance optimaux. C'est pourquoi les biomarqueurs propres à la maladie, au stade de la maladie et au médicament seront essentiels pour évaluer les résultats de tout essai clinique.

En 2014, nous avons recueilli une collection d'échantillons d'urine sur une durée de trois mois chez 24 patients FOP volontaires pour une évaluation approfondie des biomarqueurs de l'activité de la maladie. Cette étude était sponsorisée par le Novartis Institute for Biomedical Research (NIBR) afin d'identifier les biomarqueurs propres au stade associé aux poussées de FOP. Ce travail est essentiel pour la mise en place et l'application d'essais cliniques futurs. Cette évaluation des biomarqueurs urinaires servira à valider les conclusions des phases de poussées, et elle est actuellement en cours. Dès que les analyses seront terminées, les résultats seront publiés et accessibles à tout le monde.

Le **Center for Research in FOP & Related Disorders** possède une ample et précieuse biobanque d'échantillons de plasma de patients FOP à divers stades des poussées. En 2015, nous allons procéder à une annotation et à une analyse approfondies des biomarqueurs sur ces échantillons, sur la base d'un accord de recherche subventionné. Les résultats de cette étude seront publiés et accessibles aux chercheurs du monde entier. **L'infrastructure des biomarqueurs** est un élément capital de **l'infrastructure de cure**.

### **3. L'infrastructure des modèles de souris**

Le développement, la caractérisation et l'accès au modèle de souris sont une partie essentielle de l'infrastructure de cure. Les modèles de souris FOP sont nécessaires pour les tests précliniques de médicaments pour la FOP. On utilise actuellement cinq sortes de modèles de souris : implantation de BMP recombinant le BMP dans les muscles du squelette, régulation transgénique de l'expression BMP sous le contrôle de divers promoteurs génétiques, mutation ACVR1 constitutivement active (qui n'existe chez aucun patient FOP recensé mais peut conduire à la formation d'os hétérotopique), modèle animal knock-in chimérique de FOP authentique et modèle knock-in conditionnellement actif de la mutation classique de la FOP.

Sur ces cinq modèles de souris d'ossification hétérotopique, le modèle animal le plus important pour la recherche sur la FOP est le modèle de souris knock-in conditionnellement actif. On connaît actuellement l'existence de deux modèles animaux de ce genre et les deux sont actuellement pleinement caractérisés alors que des modèles informatifs plus avancés sont en cours de développement.

Les modèles les plus récents de souris FOP seront importants pour répondre à une grande quantité de questions d'importance clinique : le médicament à l'étude est-il efficace en cas de poussée ? L'administration du médicament peut-elle être interrompue sans avoir un effet de rebond ? Une résistance au médicament peut-elle se produire avec le temps ? Quel est le créneau adéquat pour traiter une poussée de FOP ? Quels sont le dosage et la durée corrects du médicament pour traiter une poussée de FOP ? Le

médicament est-il efficace pour une poussée spontanée ou induite ? Quels sont les effets secondaires à court et à long terme du médicament dans le cadre de la mutation classique ? Comment les poussées spontanées diffèrent-elles fondamentalement des poussées provoquées par un traumatisme ? Quel est le mécanisme qui fait progresser l'invalidité dans la FOP en l'absence de poussées ?

Le projet de modèles alternatifs de souris pour la FOP classique a été élaboré au **Center for Research in FOP & Related Disorders** en 2014. Le progrès obtenu sur un modèle en utilisant une nouvelle approche de manipulation du gène est très prometteur et nous envisageons de développer une colonie en 2015. Les modèles de souris knock-in conditionnels doivent être perfectionnés, caractérisés et partagés. C'est ce que nous allons faire. Nous espérons que d'autres laboratoires en feront autant. Les modèles de souris FOP sont un élément nécessaire de l'infrastructure de cure.

#### **4. Infrastructure des communications**

Les canaux ouverts de communication entre les patients FOP, les médecins et les chercheurs sont de première importance pour faire des progrès ; ils sont une longue tradition dans la communauté de la FOP, et font partie intégrante de l'**infrastructure de cure**. La tradition de communications ouvertes dans la communauté de la FOP remonte au début de la recherche moderne sur la FOP avec la mise en place du Projet de Recherche collaborative en 1991. Avant même l'ouverture officielle du **Center for Research in FOP & Related Disorders** au milieu des années 1990, des symposiums scientifiques, médicaux et de patients de toute première importance s'étaient tenus à l'Université de Pennsylvanie afin de rassembler les patients, les médecins et les scientifiques pour aborder ensemble des questions importantes concernant la recherche clinique et fondamentale, et pour stimuler la collaboration dans la recherche clinique et fondamentale. Les symposiums internationaux et les ateliers scientifiques tenus à l'Université de Pennsylvanie en 1991, 1995 et 2000 ont jeté les bases d'une recherche scientifique moderne sur la FOP et annoncé la découverte du gène de la FOP en 2006. Ces symposiums internationaux ainsi qu'un atelier scientifique tenu à Penn en 2011, soutenus en partie par l'IFOPA, ont établi les normes pour le développement de rencontres régionales et internationales entre les patients et les scientifiques au niveau mondial, élargissant le but et la profondeur de la recherche internationale sur la FOP.

En faisant avancer cette longue tradition de canaux ouverts de communication entre les patients, les médecins et les chercheurs, l'IFOPA a organisé le premier **FOP Drug Development Forum** en novembre 2014. Comme l'a expliqué l'IFOPA « Ce forum était un événement très important qui a rassemblé des chercheurs venant d'universités et de sociétés pharmaceutiques du monde entier pour discuter des défis lancés par le développement d'un traitement pour la FOP. Le but de cette rencontre était de poser des questions et de combler les lacunes de connaissances existant dans le développement d'un médicament pour la FOP; de lancer de nouvelles idées pour faire avancer le développement de thérapies potentielles le plus rapidement et le plus efficacement possible; et enfin de faciliter le dialogue, d'encourager la collaboration et de nouer des liens entre les chercheurs intéressés. »

Comme dans la plupart des autres rencontres médicales et scientifiques sur la FOP, du temps libre était prévu pendant le Forum pour permettre aux médecins, aux scientifiques, aux régulateurs, aux patients et aux représentants des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de se rencontrer et d'échanger des idées et des perspectives. Avant la séance de clôture, les participants ont pu identifier les lacunes de connaissances qui doivent être comblées pour pouvoir développer des thérapies fiables et nouvelles pour la FOP. Voici les éléments identifiés:

1. Une connaissance avancée de l'histoire naturelle de la FOP
2. Une meilleure compréhension du phénotype variable de la FOP
3. L'identification des biomarqueurs
4. Une meilleure compréhension de la nature systémique de la FOP

Le **Forum pour le développement de médicaments** était une étape importante dans l'histoire de la communauté FOP et une partie importante de l'infrastructure des communications pour une cure. Le **Center for Research in FOP & Related Disorders** a eu la fierté d'apporter ses conseils à l'IFOPA dans l'organisation de cet événement important.

## **5. Infrastructure du Registre mondial de la FOP.**

Un registre mondial de la FOP, détenu et géré par les patients FOP, est un élément fondamental d'une infrastructure de cure.

Ms. Betsy Bogard, directrice à l'IFOPA pour la recherche au niveau mondial a fait remarquer ce qui suit: « Les registres jouent un rôle capital dans le développement de thérapies pour maladies rares. Un des plus grands défis à relever dans les maladies rares consiste dans le manque de données concernant les patients et la maladie. La mise en place d'un registre international nous aide à relever ce défi et à faire des progrès importants dans le développement d'une thérapie. Avec le temps, et avec la participation de la communauté FOP tout entière, nous pensons que ce registre pourra nous fournir une très bonne idée de la prévalence, du diagnostic, des symptômes, de l'impact et du traitement de la FOP. »

En décembre 2014, l'IFOPA a annoncé qu'elle allait sponsoriser le développement d'un registre mondial intitulé **The FOP Connection Registry**. « Le registre sera établi en deux parties: le portail des patients, où ils pourront partager leur propre expérience de la FOP, et le portail médical, où les médecins pourront introduire des données sur les patients FOP qu'ils soignent. Le registre sera accessible à la communauté internationale de la FOP et aux chercheurs, ainsi qu'aux développeurs et régulateurs de médicaments, et il contribuera à identifier les tendances et à apporter de nouvelles informations concernant la FOP. »

Les buts du registre mondial sont, selon l'IFOPA:

- De donner voix au chapitre aux patients
- D'améliorer la connaissance générale de la FOP
- D'organiser la communauté en vue d'essais cliniques
- De faire avancer le développement de traitements

Le **Center for Research in FOP & Related Disorders** est fier d'avoir pu aider l'IFOPA à développer ce registre FOP international. « La communauté internationale de la FOP est restreinte mais puissante, et elle parle d'une seule voix en usant d'un langage accessible à tout le monde : nous voulons une cure et nous avons besoin d'un registre international des patients FOP, détenu et géré par les patients eux-mêmes, pour contribuer à sa réalisation. C'est un but crucial que nous pouvons atteindre ensemble et un moyen essentiel pour changer notre monde » a déclaré le Dr Fred Kaplan.

## PARTIE II: Horizons thérapeutiques

Les horizons thérapeutiques pour le traitement de la FOP sont basés sur les découvertes fondamentales faites au cours de ces vingt-cinq dernières années par le Projet de Recherche collaborative sur la FOP et le **Center for Research in FOP & Related Disorders**.

L'intérêt démontré au niveau mondial au sujet de la recherche sur la FOP a augmenté après la découverte historique du gène de la FOP en 2006 au **Center for Research in FOP & Related Disorders**. La recherche sur la FOP est maintenant une entreprise mondiale. En 2014, environ 40 sites différents faisaient des recherches sur certains aspects de la FOP, avec une augmentation considérable de 25% par rapport à l'année précédente. Le cœur de cette activité et seul programme d'ensemble au monde se trouve au **Center for Research in FOP & Related Disorders** à l'Université de Pennsylvanie.

Des chercheurs, des médecins de laboratoires universitaires, des sociétés pharmaceutiques, des entreprises de biotechnologie ainsi que des agences gouvernementales internationales ont exprimé leur réel intérêt pour la FOP et se sont engagés dans une course en vue de trouver de meilleurs traitements et une cure pour la FOP. Au moins neuf laboratoires indépendants et sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques travaillent actuellement sur le développement d'inhibiteurs de kinases pour la FOP ; cinq au moins travaillent sur le développement de pièges à ligands ou anticorps, et huit au moins travaillent sur le développement d'une technologie des petits inhibiteurs ARN – tous stimulés par la découverte du gène de la FOP et par l'identification de sa solide cible thérapeutique – le kinase récepteur ACVR1.

Dans un article intitulé "From Mysteries to Medicines: Drug Development for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)," (Des mystères au remède : développement d'un médicament pour la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), paru dans **Expert Opinion in Orphan Drugs**, nous décrivons le besoin essentiel, non satisfait, de thérapies transformatrices pour la FOP et soulignons les horizons thérapeutiques pour le traitement de la FOP.

La découverte du gène de la FOP en 2006 a transformé l'histoire de la FOP et a immédiatement révélé au moins quatre approches pour le traitement et/ou la prévention de la FOP. Ce sont :

1. Bloquer l'activité du récepteur mutant (ACVR1/ALK2) qui provoque un signal de la voie BMP accrue (à travers quatre stratégies possibles qui comprennent : anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la transduction du signal (STI), ARN inhibiteur et antagonistes sécrétés).
2. Inhiber les déclencheurs de poussées de la FOP.
3. Diriger les cellules souches de la FOP vers un tissu alternatif autre que le cartilage ou l'os.
4. Bloquer la réponse du corps aux signaux microenvironnementaux qui provoquent la formation et/ou l'amplification des lésions de la FOP.

## **Approche #1: Bloquer l'activité du récepteur mutant (ACVR1/ALK2)**

qui provoque un signal de la voie BMP accrue (à travers quatre stratégies possibles qui comprennent : anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la transduction du signal (STI), ARN inhibiteur et antagonistes sécrétés).

La découverte du gène de la FOP a identifié l'ACVR1/ALK2, le récepteur muté de type I BMP, comme étant la première cible pharmacologique pour le traitement de la FOP. Les stratégies thérapeutiques pour inhiber le signal BMP dans la FOP comprennent la technologie ARN inhibitrice pour abattre l'allèle mutant, le blocage des anticorps monoclonaux dirigés contre l'ACVR1/ALK2 ou ses ligands, l'administration par voie orale d'inhibiteurs à petites molécules de transduction du signal (STI) d'ACVR1/ALK2, et des antagonistes sécrétés pour le signal BMP.

**Inhibiteurs de la transduction du signal (stratégie STI):** les STI sont des outils moléculaires importants pour étudier le signal BMP, et ils peuvent être développés dans des médicaments thérapeutiques puissants pour la FOP. La Dorsomorphine (Composé C) a été déterminée à l'origine dans une analyse des STI qui perturbent la formation embryonnaire réglementée par le BMP chez le poisson-zèbre. La Dorsomorphine et ses dérivés inhibent tous les récepteurs de type I BMP et bloquent la signalisation BMP située en aval. Cependant, un STI sûr et efficace pour la FOP doit de préférence inhiber l'ACVR1/ALK2 (le gène de la FOP) sur l'ALK3 et l'ALK6, plutôt que bloquer complètement tous les signaux BMP et ne doivent pas affecter d'autres récepteurs cellulaires importants tels que l'ALK1, qui contribuent au développement vasculaire. Des STI hautement sélectifs sont en cours de développement. Les STI devant bloquer de manière spécifique l'ACVR1/ALK2, ils doivent être spécifiques, efficaces, tolérants à la résistance, raisonnablement sûrs et prouver qu'ils n'ont pas d'effets secondaires avant d'être utilisés dans les essais cliniques pour la FOP.

Il faudra faire de nombreux tests sur des modèles animaux de la FOP classique pour évaluer de manière exhaustive l'efficacité, l'innocuité, le dosage, la durée, la posologie, les fenêtres de traitement et les effets secondaires. Plusieurs laboratoires universitaires, agences gouvernementales, sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques déploient actuellement tous leurs efforts dans cette approche.

**Stratégie des anticorps monoclonaux:** Bien que le récepteur muté ACVR1/ALK2 de la FOP montre un signal BMP non étanche, il montre aussi une capacité de réaction des ligands ; d'où l'opportunité de développer des anticorps pouvant bloquer l'ACVR1/ALK2 ou ses ligands dans la prévention et le traitement de la FOP. Le développement d'anticorps monoclonaux appropriés pour l'ACVR1/ALK2 ou ses ligands rendent cette approche particulièrement attrayante. Un gros travail est en cours dans de nombreux laboratoires indépendants, dans des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, dans ce domaine important des thérapies pour la FOP.

**Petits ARN inhibiteurs (siRNA):** Une nouvelle approche de démonstration des principes utilisant les siRNA pour bloquer l'allèle mutant de la FOP a été menée par des chercheurs du **Center for Research in FOP & Related Disorders**. Dans une étude récente, nous avons engendré des duplex ARN inhibiteurs spécifiques capables de supprimer l'expression de la copie mutante du gène dans des cellules progénitrices du tissu conjonctif de patients FOP et démontré que cette approche permet d'abaisser la haute signalisation BMP dans les cellules de la FOP à des niveaux observés dans les cellules de contrôle. Les cellules utilisées dans notre étude étaient des cellules souches (ou progénitrices) adultes obtenues directement des dents primaires de patients FOP et préservent ainsi le déséquilibre exact des récepteurs ACVR1/ALK2 mutés et normaux trouvés chez tous les patients atteints de la FOP classique au niveau mondial.

Tandis que cette approche fournit une preuve de principe pour l'utilisation de l'inhibition spécifique de l'allèle de l'ACVR1/ALK2 dans le traitement de la FOP, l'utilité *in vivo* de cette approche doit être confirmée chez des modèles de souris de la FOP classique. En outre, d'autres obstacles entravent pour le moment l'application sur l'homme, notamment l'administration sécurisée des petits duplex ARN dans les cellules du corps humain. Cependant, on fait de rapides progrès dans l'administration des siRNA, et cette approche est très prometteuse pour l'avenir. Au moins cinq sociétés de biotechnologie font des recherches sur cette approche d'une thérapeutique pour la FOP.

## **Approche #2: Bloquer les déclencheurs inflammatoires**

Plusieurs modèles de souris d'ossification hétérotopique soutiennent fortement les rôles d'inflammation en déclenchant des poussées de FOP et d'ossification hétérotopique. Dans une étude effectuée, l'inflammation musculaire locale suffisait à induire l'ossification hétérotopique chez un modèle de souris transgénique où le BMP4 était surexprimé à la jonction neuromusculaire. Dans une étude connexe, l'activité des monocytes circulants et des macrophages des tissus a été inhibée pharmacologiquement et a mis fin, génétiquement et substantiellement, à l'ossification hétérotopique chez un modèle de souris FOP. Dans une autre étude, l'activation des voies inflammatoires chez un modèle de souris ACVR1/ALK2 constitutivement active a conduit à l'ossification hétérotopique dans certains foyers de l'inflammation, tandis que l'activation du gène ACVR1/ALK2 mutant ne le faisait pas. Considérées dans leur ensemble, ces découvertes étayaient la thèse selon laquelle un microenvironnement inflammatoire permet l'ossification hétérotopique dans la mise en place de la signalisation BMP dérégulée.

La recherche actuellement en cours au **Center for Research in FOP & Related Disorders** est centrée sur le rôle du système immunitaire naturel dans le déclenchement des poussées de la maladie et dans la progression de l'installation de la mutation de la FOP. Cette recherche excitante, soutenue par l'IFOPA, est très prometteuse en vue d'inactiver des cibles très vulnérables dans l'induction et l'amplification des lésions de la FOP.

## **Approche #3: Bloquer les cellules progénitrices du tissu conjonctif**

On sait que les rétinoïdes, utilisés pour le traitement de l'acné, causent des anomalies squelettiques congénitales parce qu'ils interfèrent dans la formation de la charpente cartilagineuse sur laquelle est bâti le squelette embryonnaire. L'idée d'utiliser des rétinoïdes pour traiter les poussées de FOP était simple : si les rétinoïdes provoquent des anomalies congénitales en perturbant la formation de la charpente cartilagineuse d'un squelette normal, ils pourraient peut-être entraver la formation de l'ossification endochondrale hétérotopique dans la FOP.

Au milieu des années 1980, un essai clinique d'isotrétinoïne (acide rétinoïque 13-cis; Accutane) a été effectué pour prévenir les poussées de FOP. Même si les résultats de l'essai clinique étaient équivoques, l'idée d'utiliser un rétinoïde pour prévenir ou traiter les poussées de FOP était très en avance sur son temps. Pendant les 30 dernières années, on a découvert des récepteurs rétinoïdes nucléaires, et des agonistes ciblés qui ont une plus grande efficacité et beaucoup moins d'effets secondaires que l'isotrétinoïne ont été développés.

Une nouvelle approche pour inhiber l'ossification hétérotopique, non pas avant l'induction mais après le commencement de l'apparition d'un deuxième squelette, a été mise en place. Dans leur étude marquante, Shiono et ses confrères, actuellement à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie, ont découvert que le stade chondrogénique précoce de la charpente pré-osseuse est très sensible aux effets inhibiteurs du récepteur gamma (RAR- $\gamma$ ) de l'acide rétinoïque. En utilisant des composés qui activent spécifiquement le récepteur RAR- $\gamma$ , les auteurs ont ciblé les cellules pré-cartilagineuses et cartilagineuses qui répondent aux signaux du début d'inflammation et qui forment la charpente d'une ossature hétérotopique mature. Au cours de leurs expériences sur des souris, les auteurs ont recouru à une approche globale en utilisant des cellules souches implantées, l'induction BMP d'ossification endochondrale hétérotopique, ainsi qu'une souris transgénique conditionnelle qui présente une ossification endochondrale hétérotopique de type FOP, et ce pour prouver que les agonistes RAR- $\gamma$  inhibent fortement l'ossification endochondrale hétérotopique. Et ce qui est remarquable, c'est que quand les agonistes RAR- $\gamma$  sont arrêtés, cela ne produit aucun effet secondaire important, ce qui indique que l'effet des agonistes RAR- $\gamma$  peut être irréversible.

Chose très importante, les auteurs ont démontré que cette classe de composés est efficace pour inhiber l'ossification endochondrale hétérotopique chez des modèles animaux pendant une large fenêtre de traitement comprenant la phase de cellules souches mésenchymales pré-cartilagineuses jusqu'à - sans toutefois l'inclure - la phase de formation osseuse. Ces découvertes laissent à croire que l'inhibition réussie de l'ossification endochondrale hétérotopique est possible même après l'apparition de la phase de l'induction cliniquement vague. Et, fait remarquable, les auteurs ont montré que cette classe de composés peut effectivement rediriger des décisions cellulaires cruciales des cellules souches mésenchymales vers un lignage non osseux, observation qui a d'amples implications pour l'oncologie du squelette, la biologie vasculaire et l'ingénierie des tissus. Dans leur ensemble, les auteurs ont identifié une catégorie de

composés puissants, que l'on peut administrer par voie orale, qui peuvent prévenir l'ossification endochondrale hétérotopique chez les modèles animaux en inhibant la charpente cartilagineuse et en détournant les cellules souches vers une formation plus bénigne de tissu mou en évitant les phénomènes de rebond constatés dans d'autres classes de médicaments expérimentaux.

Les auteurs ont en outre démontré que les agonistes RAR- $\gamma$  régulent vers le bas, de manière spectaculaire et irréversible, la signalisation BMP en provoquant la dégradation des Smad spécifiques de la voie BMP phosphorylée.

L'importance de cette approche, c'est qu'elle ne cible pas largement la voie de signalisation BMP dans un grand nombre de tissus du corps, mais au contraire cible un processus biologique spécifique du développement des tissus (formation de la charpente cartilagineuse) qui requiert une voie de signalisation BMP active pour provoquer une maladie handicapante. Elle cible donc, comme c'est souhaitable, la base moléculaire de la FOP dans les cellules mêmes qui forment l'ossification endochondrale hétérotopique, avec le moins de dommages collatéraux possible.

En 2014, Clementia Pharmaceuticals, après plusieurs années de consultation avec le **Center for Research in FOP & Related Disorders** de l'Université de Pennsylvanie, a commencé un essai clinique de la phase II ainsi qu'un essai de prolongation ouverte du Palovarotène chez des adultes atteints de FOP. Le Palovarotène, agoniste gamma RAR (RAR- $\gamma$ ), prévient la formation osseuse hétérotopique chez les modèles de souris FOP, comme nous l'avons expliqué ci-dessus. L'essai clinique de la phase II de Clementia vise à déterminer si le Palovarotène produit le même effet chez des patients atteints de FOP. Le **Center for Research in FOP & Related Disorders**, grâce à sa contribution au protocole de l'étude clinique en cours et à venir, a permis de réaliser ces essais de Palovarotène.

L'essai clinique de la phase II est une étude à double insu sous contrôle placebo visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du Palovarotène pendant et après une poussée de FOP sur 24 patients atteints de FOP, âgés de 15 ans et plus. Trois sites d'essais cliniques sont maintenant ouverts et recrutent des patients: il s'agit du **Center for Research in FOP & Related Disorders** de la University of Pennsylvania Perelman School of Medicine à Philadelphie, en Pennsylvanie, dirigé par ses principaux chercheurs, le Dr Robert Pignolo et le Dr Frederick Kaplan ; de l'Université de Californie - San Francisco, dirigé par son principal chercheur, le Dr Ed Hsiao ; et de l'Hôpital Necker à Paris, France, dirigé par son principal chercheur, le Dr Geneviève Baujat.

## **Approche #4: Altérer la réponse physiologique aux signaux environnementaux qui provoquent l'ossification hétérotopique**

Nous avons récemment démontré que la génération d'un microenvironnement du tissu hypoxique (privé d'oxygène) dans les muscles du squelette est un pas crucial dans la formation d'une lésion de FOP. Pour mieux comprendre les implications physiologiques de l'hypoxie dans le cadre de la mutation de la FOP, nous avons testé l'hypothèse selon laquelle un microenvironnement hypoxique augmente la signalisation au travers du récepteur mutant ACVR1/ALK2, et nous avons démontré que la signalisation BMP était à la fois poussée et prolongée en présence de la mutation FOP dans des conditions d'hypoxie, par rapport à des conditions de normoxie (oxygène normal). Nous avons découvert récemment le mécanisme moléculaire par lequel ce processus se met en place et recouru à des approches génétiques et pharmacologiques pour l'inverser *in vitro* et *in vivo*. Nos études révèlent qu'en bloquant la réponse cellulaire à l'hypoxie grâce à un médicament actuellement disponible, on élimine en partie l'ossification endochondrale hétérotopique qui en résulte chez un modèle de souris FOP. Des explications plus détaillées sur ces découvertes et leurs implications pour les essais cliniques futurs seront disponibles dans quelques mois.

Comme ces quatre approches thérapeutiques le démontrent, il existe plusieurs moyens potentiels pour dompter la FOP. Le traitement à long terme de la FOP est susceptible d'englober non pas une, mais plusieurs approches supplémentaires pour apprendre à connaître les mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction et la progression de la maladie. Nous sommes fiers d'avoir dévoilé nombre de ces cibles qui sont maintenant au cœur de l'activité internationale visant à découvrir et à développer des thérapies. Nous allons explorer de plus en plus profondément les mystères de la FOP et davantage de cibles thérapeutiques vont inévitablement émerger.

## PARTIE III: Développements notables en 2014

### Quand quelque chose que l'on attend n'arrive pas: trouver les héros génétiques méconnus

« Nous étudions les personnes malades. Mais si nous voulons développer des thérapies pour la prévention, nous devrions peut-être étudier les personnes qui ne sont pas malades, celles qui se portent bien. »

- Stephen Friend, M.D.

Un homme de 27 ans en bonne santé, atteint de la mutation FOP classique, est venu récemment à Philadelphie pour une évaluation clinique de la FOP. Il a une malformation congénitale des pouces et des doigts qui l'a amené à consulter et indique que la mutation FOP était active avant sa naissance, comme cela se produit chez d'autres individus. Cependant, son manque extraordinaire de poussées et la préservation complète de la fonction articulaire et de la mobilité suggèrent que la progression de la FOP est actuellement inactive chez cet homme. Mais pourquoi ?

Les causes plausibles de la quiescence de la maladie chez cet homme de 27 ans atteint de la mutation classique de la FOP incluent les mutations protectives du deuxième site, les facteurs environnementaux, la modulation du système immunitaire naturel, les anticorps circulants ou autres facteurs inhibiteurs circulants.

Comme l'ont fait remarquer le Dr Stephen Friend et le Dr Eric Schadt du **Resilience Project** au Mount Sinai Hospital de New York: « Le dépistage d'individus résilients pour des mutations de deuxième site ou des facteurs qui empêchent les allèles causant la maladie de manifester leurs effets va permettre de fixer de nouvelles cibles pour le développement de médicaments. »

Nous avons besoin de nouvelles idées procédant de nouvelles observations. Il y a encore beaucoup d'inconnues en ce qui concerne la FOP, et nous ne pourrions jamais franchir les frontières si nous les évitons.

Le patient décrit ci-dessus fait l'objet d'intenses études au **Center for Research in FOP & Related Disorders**. Le séquençage de l'exome est effectué pour dépister les mutations du deuxième site et d'autres études biochimiques et moléculaires sont faites pour identifier les facteurs qui pourraient prévenir les poussées et l'ossification hétérotopique.

Nous vous tiendrons au courant des progrès de l'étude en question. Le cas étonnant de cet homme de 27 ans asymptomatique atteint de la FOP classique a été présenté au **FOP Drug Development Forum** à Boston, en novembre 2014.

Le Dr William Harvey (découvreur du système circulatoire) a écrit ceci en 1657:

« La Nature n'est nulle part plus habituée à mettre en lumière ses mystères secrets que dans les cas où elle montre des traces de son action hors des sentiers battus; il n'y a pas de meilleur moyen de faire des progrès en médecine que de nous efforcer de découvrir les lois habituelles de la Nature en faisant des recherches approfondies sur des cas de maladies rares. »

## Nous ne sommes pas seuls

Dans un éditorial intitulé "Shared Mutation for Two Childhood Diseases," (Une mutation partagée par deux maladies infantiles) paru dans l'édition du 9 juillet 2014 du **Journal of the National Cancer Institute**, Catheryn M. Delude écrit ceci : « La maladie génétique rare, fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP), transforme les tissus musculaires de l'enfant en os, formant un deuxième squelette, ce qui peut être fatal. En 2006, une mutation de l'ACVR1/ALK2, qui encode un récepteur sur une surface cellulaire pour les protéines morphogénétiques osseuses (BMP), a été identifiée comme étant la cause de la FOP. Huit ans plus tard, une curieuse coïncidence est venue au jour: quatre équipes de chercheurs ont trouvé de manière indépendante la même mutation dans presque 25% des enfants qui avaient une tumeur cérébrale infantile rare, inopérable et incurable, appelée gliome infiltrant du tronc cérébral (DIPG). Chaque année aux États-Unis 200-300 enfants sont atteints d'un DIPG. Les DIPG appartiennent à un groupe de gliomes infantiles hautement agressifs (HGG) similaires au glioblastome. On ne pratique généralement pas de biopsies car les résultats ne changeraient pas la thérapie. Les DIPG sont les plus dévastateurs des HGG infantiles. »

« La survie moyenne des enfants est de 9 mois. Ils meurent tous avant l'âge de 2 ans », a déclaré Mark Kieran, M.D., Ph.D., du Boston's Dana-Farber Cancer Institute, co-chercheur de l'une de ces études.

« Tout d'un coup, nous avons une explosion d'informations quand le monde du cancer et le monde du développement se rencontrent » a dit le Dr Fred Kaplan. « Il n'y a rien de pire que de terribles maladies touchant des enfants, et nous sommes ici en présence de deux maladies infantiles catastrophiques liées par une connexion à la même mutation. Des scientifiques spécialistes du cancer infantile consultent des scientifiques spécialistes de la FOP pour obtenir des informations sur les mécanismes et les traitements susceptibles d'aider les enfants atteints de ces deux maladies. »

« Les chercheurs sur la FOP ont découvert que lorsque les BMP sont liés au récepteur encodé par l'ACVR1, ils activent une voie qui, à la fin, affecte les cellules dans diverses régions et à divers stades du

développement » écrit Delude. « Les études sur les DIPG montrent que la mutation identique dans les cellules des DIPG activent aussi anormalement les gènes en aval dans la voie BMP. »

« La mutation ACVR1 n'active que faiblement la voie BMP, c'est pourquoi on ne comprend pas bien comment elle peut conduire au cancer » dit Adam Resnick Ph.D., chercheur à l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie. « Elle ne fonctionne pas comme un oncogène classique. »

« Les communautés du cancer et de la FOP ne peuvent que faire des suppositions sur la manière dont la mutation ACVR1 peut avoir une connexion entre deux maladies très différentes » poursuit Delude.

« Après 40 années de frustration dans les approches de traitement empirique des DIPG » dit un chercheur, « ces rapports offrent une approche plus rationnelle dans le développement de nouvelles thérapies, ainsi qu'un espoir pour les enfants et les familles affectés par cette terrible maladie ». Et Kaplan a ajouté: « et pour ceux atteints de la FOP. »

Dans une étude connexe intitulée "ACVR1 mutations in DIPG: Lessons learned from FOP," (Les mutations ACVR1 dans les DIPG: les leçons apprises de la FOP), publiée dans **Cancer Research**, Kathrin R. Taylor et ses collègues ont écrit ceci: « Le lien surprenant existant entre les DIPG et la FOP, maladies sans lien apparent, démontré par les mutations communes de l'ACVR1, est une opportunité unique de collaboration entre des chercheurs qui travaillent dans des domaines différents en vue d'accélérer le développement de médicaments pour ces deux maladies. Bien que chacune de ces maladies ait ses propres exigences et obstacles, nous devrions être optimistes car le partage de nos expériences, informations et approches peut conduire à des synergies pour satisfaire les besoins cliniques désespérés de deux groupes d'enfants. »

Une forte collaboration a été mise en place entre le Laboratoire Resnick de l'Hôpital pédiatrique de Philadelphie et le **Center for Research in FOP & Related Disorders** concernant les mécanismes communs éventuels de la FOP et du DIPG. Cette collaboration fournit de nouvelles informations qui pourront probablement être utiles aux enfants atteints de DIPG et de FOP.

## **Le choix de la Rédaction – quelques extraits de la littérature consacrée à ce sujet**

De nombreux articles et rapports sur la FOP ont été publiés en 2014. Cependant, quelques articles originaux méritent une attention toute particulière.

### **1.L'ACVR1/ALK2 est nécessaire pour la formation du cartilage pendant le développement**

Karen Lyons et ses collègues de l'Université de Californie à Los Angeles indiquent que l'ACVR1, récepteur BMP de type I (récepteur qui est muté dans la FOP) est nécessaire pour la formation du cartilage

pendant le développement normal. Cet article publié en ligne dans le **Journal of Bone and Mineral Research** rapporte les caractéristiques cliniques des souris dont le cartilage manque d'ACVR1. Les souris mutantes étaient viables mais présentaient des anomalies dans le développement de leur tête et de leur colonne vertébrale. Cette étude est importante car elle démontre que même si nous savons quelque chose sur l'ACVR1 en ce qui concerne la FOP, nous savons encore bien peu de choses sur le rôle de l'ACVR1 pendant le développement normal et après .

## **2. De nouveaux modèles de cellules pour la FOP**

Le Dr Takenobu Katagiri et ses confrères de l'Université médicale de Saitama, au Japon, a publié un article dans le **Biochemical and Biophysical Research Communications Journal**, intitulé "Establishment of a Novel Model of Chondrogenesis Using Murine Embryonic Stem Cells Carrying FOP Associated Mutant ALK2 (ACVR1)." (Établissement d'un nouveau modèle de chondrogenèse utilisant des cellules souches embryonnaires de murins portant le mutant associé ALK2 (ACVR1) de la FOP). Dans cette étude, les auteurs décrivent l'utilisation de cellules souches embryonnaires des souris FOP pour étudier le mécanisme moléculaire potentiellement pertinent dans l'ossification hétérotopique de la FOP. Les auteurs estiment que leur système modèle *in vitro* peut être utile pour étudier des médicaments pour la FOP. Cet article félicite une étude précédente de Andria Culbert du **Center for Research in FOP & Related Disorders**.

Dans un article fondamental publié dans **Stem Cells** et intitulé "ALK2 (ACVR1) regulates early chondrogenic fate in FOP heterotopic endochondral ossification," (L'ALK2 (ACVR1) régule le sort chondrogénique dans l'ossification endochondrale hétérotopique de la FOP), Culbert et ses confrères démontrent que la mutation de la FOP classique influence directement les stades précoces de la formation du cartilage. Cette découverte cruciale a établi un rôle direct, pour la mutation de la FOP, dans la formation de l'ossification hétérotopique par un cartilage intermédiaire, et a identifié une signalisation ACVR1-spécifiquement BMP au commencement de la formation du cartilage comme étant une cible thérapeutique solide pour la prévention de l'ossification hétérotopique dans la FOP. Ce travail, effectué en utilisant des cellules de fibroblastes embryonnaires de souris FOP, a mis en place un puissant système *in vitro* pour la recherche de médicaments et a montré que l'ACVR1 est nécessaire pour la formation du cartilage ectopique, précurseur obligatoire de la formation osseuse dans la FOP.

## **3. Les modèles de souris FOP ne sont pas tous pareils et ne fournissent pas les mêmes informations**

Dans un article paru dans **Human Molecular Genetics**, Petra Seemann du Centre de Berlin-Brandebourg pour les thérapies régénératives et l'Hôpital de la Charité de Berlin, et Julia Haupt du **Center for Research in FOP & Related Disorders** à l'Université de Pennsylvanie et leurs confrères ont écrit "ACVR1 (Q207E) causes classic FOP and is functionally distinct from the engineered constitutively active ACVR1 (Q207D) variant." (L' ACVR1 (Q207E) provoque la FOP classique et est fonctionnellement différente de la variante ACVR1 (Q207D) constitutivement active.) Dans cet article important, Seemann, Haupt et leurs confrères affirment non seulement que la mutation rarissime Q207E en ACVR1 peut aussi causer la FOP

classique, mais aussi que le modèle de souris constitutivement active ACVR1/ALK2 Q207D généralement utilisé et manipulé génétiquement présente de sérieuses limitations en tant que modèle pour la FOP. En revanche, les mutations d'origine naturelle (R206H et Q207E) facilitent l'activation du récepteur d'une manière réversible, et sont de bien meilleurs modèles pour la FOP classique. L'étude en question souligne que le modèle Q207D généralement utilisé a un mode d'activation tout à fait différent par rapport aux mutations d'origine naturelle de la FOP classique (R206H et Q207E). Et ce qui est important, c'est que la mutation Q207D n'existe pas dans la nature et présente donc de sérieuses limitations en tant que modèle de la FOP. L'étude soutient fermement que les modèles de souris knock-in R206H sont plus appropriées pour les essais précliniques de médicaments pour la FOP.

## **Le Tooth Ferry Program au Labo de la FOP: éclairage sur la FOP**

La participation de nombreux patients et de leurs familles qui ont donné des échantillons de sang/ADN pour faire avancer la recherche sur la FOP a une valeur inestimable et est très appréciée. 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 souris modèles 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 êtres 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 **S**tem 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 pré-assemblé 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 ([www.ifopa.org](http://www.ifopa.org)), 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 (610-513-4470) ou par email ([rwalmsle@mail.med.upenn.edu](mailto:rwalmsle@mail.med.upenn.edu)) et un « Tooth Ferry Kit » vous sera envoyé dans les plus brefs délais !

## **Le programme Cali-Weldon d'essais précliniques de médicaments et de recherche de biomarqueurs pour la FOP**

De nouvelles cibles pour une intervention thérapeutique dans le cas de la FOP laissent fortement à croire que des médicaments existants peuvent être réadaptés pour des études précliniques de preuve de principe sur des modèles de souris FOP. S'ils s'avèrent prometteurs, ces médicaments pourraient rapidement faire l'objet d'essais cliniques alors que des approches ciblées plus spécifiques seront développées sur le long terme. Notre programme d'essais précliniques de médicaments et de recherche de

biomarqueurs au **Center for Research in FOP & Related Disorders** a été mis en place en 2012, et est financé en grande partie par la générosité des familles Cali et Weldon.

Le but de ce programme est de tester les médicaments disponibles les plus prometteurs et ceux qui seront très probablement validés pour des essais cliniques dans un avenir rapproché. Certains des composés testés sont déjà en vente et sont utilisés pour d'autres indications et pourraient être réadaptés pour la FOP tandis que d'autres médicaments, tels que les inhibiteurs kinases aux petites molécules, sont en train d'être développés spécifiquement pour la FOP.

Les objectifs principaux de ce nouveau programme sont:

1. Tester l'efficacité des médicaments déjà disponibles et des composés expérimentaux pour inhiber l'ossification hétérotopique (HO) chez les modèles animaux de la FOP.
2. Identifier les biomarqueurs propres à la maladie et au stade de son évolution chez les modèles de souris et les patients FOP.

Nous avons récemment identifié et approuvé un médicament qui semble prometteur pour inhiber partiellement l'ossification hétérotopique chez un modèle de souris FOP. Grâce à un financement supplémentaire de la famille Brinkman, des tests avancés de ce composé sont effectués sur des modèles animaux knock-in de la FOP classique. Dans l'attente des résultats de ces recherches, un petit essai clinique peut être mis en place en utilisant des médicaments approuvés/réadaptés. Avec les fonds provenant de la famille Brinkman, nous avons embauché un nouveau chercheur pour pouvoir mener à bien ce programme unique.

## **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 **Center**. La mission de ce Programme consiste à favoriser la recherche collaborative entre le **Center** et d'autres laboratoires de recherche d'excellence à Penn et autres universités des États-Unis et du monde. Cela fait presque 18 ans que ce programme est en place et a remporté de grands succès en remplissant sa mission d'abattre les barrières physiques et conceptuelles qui empêchent de faire des progrès dans ce domaine important des besoins humains.

Au cours de ces 18 dernières années, le Programme Cali de subventions au développement a octroyé 18 subventions de 100.000 dollars chacune pour un total de 1.8 million 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 Fond 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 récent **Drug Development Forum** de l'IFOPA tenu à Boston ont été les bénéficiaires directs ou indirects de subventions Cali du **Center for Research in FOP & Related Disorders**.

L'année dernière, le Cali Developmental Grants Program a financé une recherche sur les inhibiteurs kinases, effectuée dans les laboratoires du Dr Charles Hong à la Vanderbilt University et du Dr Jay Groppe à la Texas A&M University, ainsi qu'une recherche sur les modèles de cellules souches pluripotentes induites pour la FOP au laboratoire du Dr Ed Hsiao à l'Université de Californie – San Francisco.

Vous pouvez demander des informations supplémentaires sur le Programme Cali au Dr Kaplan: [Frederick.kaplan@uphs.upenn.edu](mailto:Frederick.kaplan@uphs.upenn.edu), ou au Dr Eileen Shore: [shore@mail.med.upenn.edu](mailto:shore@mail.med.upenn.edu).

## **FOP: La parole parlée – 2014**

En 2014, des conférences importantes sur la FOP se sont tenues à:

- Alexion Pharmaceuticals; Cheshire, Connecticut
- American Society for Bone & Mineral Research Annual Meeting; Houston, Texas
- Bone Research Society Annual Conference; Sheffield, Royaume Uni
- Bone Research Society Rare Bone Disease Workshop; Sheffield, Royaume Uni
- Clementia Pharmaceuticals; Montréal, Canada
- UK FOP Conference; Manchester, Royaume-Uni

- FOPev Annual Meeting; Marienheid, Allemagne
- FOP Italia Annual Meeting; Gênes, Italie
- International BMP Conference; Berlin, Allemagne
- Mayo Clinic; Rochester, Minnesota
- Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Philadelphie, Pennsylvanie
- Russian Interregional Public Organization to Help Patients with FOP-First Congress; Moscou, Russie
- Stanford University; Stanford, Californie
- University of Belgrade; Belgrade, Serbie
- University of Zagreb and Croatian Academy of Sciences and Arts; Zagreb, Croatie

Nous tenons à mentionner les réunions extraordinaires médicales, scientifiques et de patients tenues en 2014 à Gênes, en Italie; à Belgrade, en Serbie; à Manchester, au Royaume-Uni; à Marienheid, en Allemagne et à Moscou, en Russie, auxquelles nous avons été invités et avons eu l'honneur de participer. C'était une magnifique occasion de rencontrer des scientifiques, des chercheurs, des médecins, des étudiants, et tout particulièrement des patients et de participer à ces rencontres stimulantes.

En 2014, des points saillants de la recherche sur la FOP ont été présentés lors de rencontres des familles FOP tenues aux niveaux local, régional, national et international :

- Allentown, Pennsylvanie
- Belgrade, Serbie
- Boston, Massachusetts
- Gênes, Italie
- Manchester, Royaume-Uni
- Marienheid, Allemagne
- Montréal, Canada

- Moscou, Russie
- Mountainside, New Jersey
- Orlando, Floride
- Philadelphia, Pennsylvanie

## **FOP: La parole écrite – 2014**

En 2014, des publications de nombreux groupes sur la FOP et les questions connexes ont paru dans des revues spécialisées :

- American Journal of Medical Genetics
- Anesthesia and Analgesia
- Biochemistry, Biophysics, Research Communications
- Cancer Research
- Experimental Cell Research
- Expert Opinion on Orphan Drugs
- Human Molecular Genetics
- Intractable Rare Diseases Research
- Journal of Biological Chemistry
- Journal of Bone & Mineral Research
- Journal of Medicinal Chemistry
- Journal of the National Cancer Institute
- Molecular Endocrinology
- Molecular Syndromology

- Nature Genetics
- Organogenesis
- Prenatal Diagnosis
- Stem Cells

A partir du 1er janvier 2015, l'article paru dans **Nature Genetics** (Avril 2006) décrivant la découverte du gène de la FOP a été cité dans 450 revues scientifiques majeures du monde entier.

## **FOP: Que pouvons-nous faire pour nous rendre utiles ?**

Les patients, les familles, les amis et même des visiteurs occasionnels au **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 l'École de médecine Perelman de l'Université de Pennsylvanie l'ont dit: « En philanthropie comme en médecine, l'inaction, même brève, peut faire du mal. Un hiatus dans la collecte de fonds peut interrompre un traitement prometteur ou une nouvelle piste de recherche de manière intempestive et désastreuse. Un arrêt dans les efforts peut freiner le progrès dans la recherche d'un médicament qui pourrait alléger des souffrances ou sauver des vies. »

La recherche est laborieuse, longue, souvent frustrante et coûteuse; elle est pleine de faux départs, d'impasses, de lueurs d'espoir et de brouillards de frustration, mais la FOP que nous essayons de soigner est aussi comme cela. Des ennemis redoutables exigent des adversaires redoutables, et le travail d'équipe nécessite des ressources. Lorsque l'on fait des découvertes fondamentales et que l'ignorance est surmontée, le brouillard se lève et l'on peut voir nettement les sommets et les chemins qui y conduisent. Lorsque la connaissance avance, elle éclaire l'horizon. C'est un phare puissant qui change le monde comme rien d'autre ne pourrait le faire. Le sentiment d'accomplissement que ressentent tous ceux qui contribuent à cette entreprise leur apporte un sens d'accomplissement personnel et leur fait prendre conscience qu'ils ont fait quelque chose d'important et de durable pour d'autres êtres humains pour les générations à venir.

Quand la recherche moderne sur la FOP a commencé il y a 24 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 une cure » est une option, mais ce n'est pas elle qui va nous aider à trouver une cure. 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, videgreniers 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 :

- The International FOP Association (IFOPA)
- The National Institutes of Health (The People of the United States of America)
- The Cali Family Endowment for FOP Research
- The Weldon Family Endowment 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
- The Brinkman Family
- The Canadian FOP Families & Friends Network
- FOP Italia

- The FOPeV (Allemagne)
- Un généreux donateur anonyme de Caldwell, New Jersey
- Et toutes les personnes, les 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. En mon commencement est ma fin. La fin, c'est l'endroit d'où nous partons. »

-T.S. Eliot

Chaque année, nous terminons notre Rapport annuel en mentionnant l'incroyable générosité de nos donateurs et bienfaiteurs, sans lesquels il n'y aurait ni recherche ni avancée ni espoir pour l'avenir. Cette année non ! Cette année, ces mentions sont l'avant-dernier mot. Cette année, le dernier mot appartient non pas aux donateurs et aux bienfaiteurs, non pas aux médecins, scientifiques, chercheurs, journalistes ou historiens, mais aux patients, dont la lutte personnelle acharnée contre la FOP guide tous nos efforts.

La voix des patients a inspiré le **Drug Development Forum** historique tenu en novembre dernier. On a demandé à Ian Cali, jeune homme posé de 24 ans atteint de la FOP, de prononcer le discours d'ouverture.

Avec l'assurance et la détermination d'un spécialiste chargé de mission, Ian Cali est monté sur scène avec son fauteuil roulant à la séance d'ouverture du **Drug Development Forum (Forum du Développement des Médicaments)** de l'IFOPA, tenu à Boston. Dans un grand silence, les médecins, scientifiques, chercheurs, représentants de laboratoires pharmaceutiques, experts en réglementation, philanthropes, banquiers d'investissement et familles FOP ont écouté les paroles de Ian, image du courage, et l'appel des patients FOP venant du monde entier.

Les mots de Ian ont résonné profondément dans les salons de la philanthropie, dans les cabinets des médecins et des recteurs, dans les salles de réunion des sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques, dans les corridors de la recherche sur la FOP et dans les salons des familles FOP du monde entier. Nous publions ici, tirées de la version écrite originale, les paroles complètes et non revues que Ian Cali a voulu faire passer, et ce sera le dernier mot.

## Retour vers le futur

« Selon des données historiques, la population du monde au début des années 1920 était d'environ 2 milliards d'individus. A cette époque, pour la plupart des gens le choix des médecins était limité. La

recherche et la médecine étaient de mauvaise qualité, limitées et souvent inefficaces, et la communication dépendait largement de la proximité géographique.

Aussi étrange que cela puisse nous paraître en comparaison avec le monde d'aujourd'hui, jusqu'à la découverte de la pénicilline en 1928 le monde médical offrait peu de traitements efficaces. Les traitements et les listes de symptômes étaient si limités que la grande moyenne des médecins mémorisaient pratiquement tout dans leur tête, et faisaient un recoupement entre leurs connaissances et les symptômes de leurs patients.

Nous vivons aujourd'hui dans un monde où nos 7 milliards d'individus ont découvert environ 4000 opérations médicales et chirurgicales, 6000 médicaments et pourtant il y a encore des centaines, voire des milliers de maladies rares et communes ne disposant pas de traitement ou de cure. Le temps où le médecin généraliste avait en tête l'ensemble des connaissances médicales est définitivement révolu.

Je m'appelle Ian Cali, j'ai 24 ans et, au cas où vous ne l'auriez pas encore compris, je suis atteint de l'une de ces maladies pour lesquelles on n'a pas trouvé de cure, la FOP. On m'avait erronément diagnostiqué un scleredema à l'âge de 4 ans, puis la FOP à l'âge de 5 ans. J'étais si jeune que je n'avais pas réellement compris l'impact que cela aurait eu sur le restant de ma vie. Mes parents ont essayé de nous expliquer, à mon frère et à moi, ce que signifiait ce diagnostic et nos réponses ont été très différentes. Mon frère a trois ans et demi de plus que moi, donc il a demandé si j'allais mourir. Mes parents lui ont expliqué que chacun est appelé à mourir un jour, mais que la FOP n'en serait pas la cause. Ce fut à mon tour de réagir. J'étais tout à fait innocent, donc j'ai demandé à mes parents si j'allais encore pouvoir manger des bonbons. Dès ce moment-là, mes parents ont compris que cela allait bien se passer pour moi.

Cependant, cela n'a été facile pour aucun de nous de vivre avec la FOP. La FOP est une chose que votre cerveau a du mal à assimiler entièrement. Je le sais, parce que cela fait 20 ans que je vis avec elle et que j'essaie encore d'assimiler. J'ai eu la chance d'avoir des parents désireux et en mesure de me laisser vivre ma vie et d'assumer les conséquences de mes décisions, si dures fussent-elles. Bien que j'aie eu des moments de regret, j'ai réalisé qu'à la fin, nous regretterons les choses que nous n'avons pas faites beaucoup plus que les choses que nous avons faites.

J'ai une évolution traditionnelle de la FOP. J'ai eu la chance de n'avoir subi aucune intervention médicale me causant des dommages (pas de biopsie). Pendant les 10 premières années de ma vie, j'ai eu une ossification du cou, du dos, des épaules et, suite à des accidents liés à un traumatisme, une ossification partielle de la mâchoire. Pendant la deuxième décennie, j'ai perdu la mobilité de mes coudes, de mes hanches et de mes genoux. Mais je suis heureux du degré de mobilité dont je jouis aujourd'hui, qui me permet de garder mon indépendance pour l'usage courant d'outils et de gadgets.

La FOP m'a permis d'apprécier toutes les petites choses de la vie, car elle m'a peu à peu privé de ces petites choses. Des choses comme me lever ou m'asseoir seul sur une chaise, m'habiller, courir avec mes amis, descendre ou monter les escaliers, prendre un taxi, faire une sortie avec des amis, sont des

choses auxquelles j'ai dû renoncer. C'est fou de devoir affronter quelque chose de volatile comme la FOP sans se perdre en route, mais j'ai toujours dit que la FOP est partie intégrante de **ce que** je suis, mais pas de **qui** je suis.

Un tube passait à la radio l'année dernière dont un passage s'adaptait à tout à fait à moi. Ces paroles disaient : « Je suis l'ami des monstres qui se trouvent sous mon lit, je m'entends bien avec les voix qui sont dans ma tête. » Alors que ces paroles peuvent sembler unidimensionnelles et juvéniles dans le contexte de la chanson, elles résument mieux que n'importe quels autres mots ce que veut dire vivre avec la FOP. Dans la vie quotidienne, je dépends de quelqu'un pour la plupart de mes activités comme couper ou préparer de la nourriture, m'habiller, laver mes cheveux, me lever du lit ou me coucher, aller quelque part, ou simplement atteindre des objets hors de ma portée immédiate.

Sur cette note émotionnelle, je voudrais parler de certaines choses qui, à mon avis, rendent la solution du problème plus difficile dans le domaine de la médecine et de la recherche. Aujourd'hui une grande partie de la communauté médicale et de recherche est motivée par des pressions économiques, de corporations ou autres, pour travailler comme des entités indépendantes et autosuffisantes, contrairement au fonctionnement en tant qu'ensemble intégré. Cette approche conduit souvent à convoiter les informations, à garder le crédit de découvertes et de bribes de connaissances, et à parler uniquement des réussites et non des échecs.

Je comprends tout à fait le désir et la pression d'un chercheur, d'un scientifique, d'un médecin ou d'une société pharmaceutique, qui veut naturellement le meilleur. Pour la majorité des gens, être le meilleur dans quelque chose signifie qu'il faut faire le moins de fautes possibles. J'ai une opinion différente, basée sur ma propre expérience : être le meilleur dans quelque chose signifie seulement faire des erreurs et en tirer une leçon. C'est le propre de la nature humaine de résister aux choses que l'on ne sait pas ou que l'on ne comprend pas, parce qu'avec le recul tout est parfait et que personne n'aime revenir sur ses expériences et penser : « J'aurais pu mieux faire ! » Cependant, si nous tirons des leçons de nos erreurs, c'est pratiquement certain que nous allons mieux faire la prochaine fois.

C'est ici que j'aimerais vous lancer un défi. A partir de ce moment, j'ose... non... je vous demande d'adopter une attitude d'humilité, de discipline et de travail d'équipe, sans quoi nous n'allons pas comprendre la FOP. Comme elle est une des maladies les plus rares au monde, la FOP est un des mystères les plus complexes pour la communauté médicale, si complexe et si rare qu'une grande partie de la communauté médicale ne la connaît même pas. Si individualistes que nous puissions parfois paraître, affronter la complexité requiert souvent la réussite d'un groupe, non pas d'un individu. Le succès collaboratif peut être une accumulation de succès individuels, mais c'est à vous qu'il appartient de les partager.

Je parle au nom de la communauté FOP quand je dis que nous avons besoin que vous collaboriez, que vous preniez les choses sous un angle nouveau, et que vous posiez des questions qui peuvent vous sembler stupides ou peu importantes ou dépassées, parce ce que cela peut conduire vers quelque chose de nouveau.

J'aimerais partager ma vision de la FOP et l'importance de votre collaboration pour contribuer à résoudre les mystères de mon état.

Fixer cinq ans comme point de référence. Cinq ans, c'est peut-être le nombre d'années que vous avez passées à la faculté de médecine, ou le temps que vous avez consacré à rechercher quelque chose qui suscite votre intérêt.

Cela fait plus de cinq ans que je n'ai pas touché mon propre visage.

Il y a dix ans, les entreprises pour lesquelles vous travaillez n'existaient peut-être pas, vous avez peut-être décidé quel allait être le sujet de vos recherches ou de vos études, ou vous vous occupiez de tout autre chose.

Il y a dix ans, j'étais un adolescent de 14 ans, je devais réinventer le cours de ma vie quelques mois après l'ossification de ma hanche gauche qui m'avait immobilisé au-delà de ce que mon cerveau avait pu imaginer.

Il y a vingt ans, nombre d'entre vous étaient probablement encore au lycée ou en faculté de médecine, s'embarquant pour le voyage de la vie, se demandant ce qui les intéressait et les passionnait, la médecine ou quelque chose de totalement différent.

Il y a vingt ans, j'étais un petit garçon de 4 ans innocent, sans handicap, qui ne se rendait pas compte qu'il avait risqué de mourir avec plus de 40° de fièvre, et allait passer le restant de sa vie à relever de nombreux défis.

Après l'exposition de ce calendrier, vous pouvez peut-être commencer à comprendre pourquoi ce week-end est une occasion précieuse pour la communauté de la FOP.

Aujourd'hui, ici à Boston, nous jouissons de la présence d'éminents représentants du monde scientifique qui, nous le savons, a toutes les réponses, mais s'est trouvé dans une impasse pendant plus de 300 ans face à la FOP. Nous avons aussi les patients qui, comme moi, connaissent une petite partie des subtilités scientifiques, mais font l'expérience de la FOP à chaque instant de la journée. Pour autant que je le veuille, je ne peux rêver d'une cure et la voir apparaître spontanément, tandis que vous tous devez continuer à examiner la FOP sous de nouveaux angles pour découvrir quelque chose de révolutionnaire. Nous avons besoin les uns des autres, car séparément nous n'atteindrons pas notre but; mais ensemble, nous pouvons gagner.

Je vous mets au défi, et je vous le demande du fond du cœur, de vous embarquer dans une recherche humble pour combler les lacunes de vos connaissances afin que nous puissions tous en tirer quelque chose. Partagez vos échecs comme vos réussites, et maximisez cette occasion d'examiner

quelque chose de nouveau avec de nouvelles personnes. In fine, j'espère que vous allez atteindre vos objectifs, avoir cette reconnaissance nécessaire pour être publiés, faire la découverte qui vous apportera une grande satisfaction personnelle ou vous faire gagner des millions de dollars. Mais je veux que le traitement ou la cure pour la FOP soit la découverte qui déclenche une avalanche de succès. Pour vous tous, le temps n'est souvent qu'une autre variable éparpillée par toutes les équations qui remplissent votre vie, mais pour nous, communauté de la FOP, le temps c'est ce qui nous manque. »