

**COMMENT TRAITER LA FIBRODYSPLASIE OSSIFIANTE PROGRESSIVE ? :
UNE LUEUR D'ESPOIR**

(Editorial)

Pr. Frederick S Kaplan
Dr. Eileen M Shore

30 novembre 2008

Auteur correspondant:

Frederick S. Kaplan, M.D.
Isaac & Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine
The University of Pennsylvania School of Medicine
C/o The Department of Orthopaedic Surgery
Hospital of the University of Pennsylvania
Silverstein 2
3400 Spruce Street
Philadelphia, PA 19104, USA

Tel : + 001 215-349-8726
Fax : + 001 215-349-5928
Email : frederick.kaplan@uphs.upenn.edu

Pendant près de trois siècles, la cause des patients atteints de Fibrodysplasie Ossifiante Progressive (FOP) était sans espoir. Hormis une malformation congénitale des gros orteils, rien ne distingue les enfants victimes de cette maladie musculo-squelettique rare des autres enfants.^{1,2} Les premiers épisodes inflammatoires débutent généralement vers l'âge de 2 -5 ans ; suite à un traumatisme bénin, des œdèmes diffus et douloureux apparaissent puis font place à une ossification du tissu conjonctif.³ Des plaques osseuses remplacent peu à peu les tissus conjonctifs, les articulations sont soudées entre-elles, immobilisant à terme le patient dans un second squelette.^{1,2} Toute chirurgie pratiquée dans l'espoir de supprimer l'os hétérotopique favorise le déclenchement d'une poussée qui résultera implacablement à une nouvelle ossification hétérotopique.² Bien que les corticoïdes réduisent considérablement l'inflammation en période de poussée, leur utilisation à long terme à titre préventif ou curatif reste incertaine.^{2,4}

Le 14 avril 1736, le médecin britannique John Freke décrit les symptômes de la FOP à la Royal Society de Londres comme suit : *"Un garçon d'environ 14 ans et paraissant en bonne santé est venu nous consulter pour savoir ce que nous pouvions faire pour les larges œdèmes dont il souffre depuis trois ans. Son dos ainsi que le côté gauche de son corps sont les plus atteints, et des ramifications osseuses semblent relier entre-elles chaque vertèbre, des cervicales au sacrum."*⁵

Comment traiter la FOP ? Près de 200 ans plus tard, le Dr. Jules Rosenstirn écrit : *"Il ne serait pas étonnant qu'une maladie aussi imprévisible dans sa progression nous invite à lever le voile sur ses mécanismes."*⁶

Il faudra attendre l'identification de la mutation génétique impliquée dans la FOP en avril 2006 pour enfin apporter aux patients l'espoir d'un traitement.⁷ Or si concevoir un traitement n'est depuis plus qu'une question de temps, la réalité veut que les maladies rares soient souvent orphelines de traitements.

Il y a une dizaine d'années, le Dr. Bridget Hogan avait raison de dire : *"Avec tout ce que nous avons découvert au sujet des BMPs, nous devrions pouvoir élaborer des médicaments visant à bloquer une certaine partie de leur voie de signalisation et donc éviter la progression de cette terrible maladie."*^{10, 11} De fait, l'identification du gène en cause dans la FOP et la mise au jour d'une mutation spécifique sur un récepteur de BMPs dont le rôle et la fonction sont inchangés depuis des millénaires ont immédiatement annoncé l'émergence de molécules capables de neutraliser son activité.⁹

Comment traiter la FOP ? Lors de travaux réalisés dans le cadre de la recherche en cardiologie, le Pr. Charles Hong et ses collaborateurs ont récemment découvert la dorsomorphine.¹² En testant de nombreuses molécules pour leur capacité à inhiber la signalisation des BMPs chez le poisson-zèbre, le Pr. Hong et ses collaborateurs ont constaté que la dorsomorphine neutralisait l'activité de tous les récepteurs de BMPs de type I sans exception.¹² Il apparaît également que cette molécule neutralise spécifiquement la branche des Smad de la voie de signalisation des BMPs sans affecter l'activité du facteur de croissance transformant β (TGF- β) ni celle du p38MAPK.¹² Ces résultats font de la dorsomorphine un outil précieux pour comprendre les effets de la signalisation des BMPs.¹³

Tandis que nous pensions que la mutation spécifique décelée sur le gène ACVR1/ALK2 était constitutive, les études ont démontré que les cellules lésionnelles ont une faible activité constitutive mais une forte activité non constitutive en réponse au ligand.^{7, 14, 15, 17} Menés en collaboration avec nos collaborateurs de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis), l'Institut Max Planck de Génétique Moléculaire à Berlin (Allemagne), l'Université Harvard (États-Unis), et la Saitama Medical University (Japon), ces travaux montrent que la dorsomorphine assistée par la voie de signalisation des Smad neutralise l'activité de la voie de signalisation des BMPs dans les cellules lésionnelles.^{14, 17} Dans le cas de la FOP, la dorsomorphine pourrait donc bloquer partiellement l'activité promiscueuse du récepteur endommagé.

Comment traiter la FOP ? L'article "*BMP Type I Receptor Inhibition Reduces Heterotopic Ossification*" publié en novembre 2008 dans la revue *Nature Medicine* expose les résultats d'une étude menée chez un modèle animal d'ossification hétérotopique inflammatoire.¹⁸ Dans cette étude, le Dr. Yu et ses collaborateurs ont montré que le LDN-193189; DM-3189, puissant dérivé de la dorsomorphine, neutralise partiellement l'ossification hétérotopique induite par l'activité constitutive de la mutation artificielle de l'ACVR1/ALK2 déclenchée par un stimulus viral inflammatoire.^{18, 19} Nous regrettons que cette nouvelle molécule n'ait pas été testée contre la mutation classique responsable la FOP et qu'elle ne bloque pas plus efficacement la chondrogenèse hétérotopique ou l'ossification hétérotopique induite par l'activité constitutive de l'ACVR1/ALK2 muté. Il apparaît par ailleurs que le LDN-193189; DM-3189 n'est pas plus efficace que la protéine noggin identifiée ultérieurement.²⁰ Il est également intéressant de noter que si le dérivé de la dorsomorphine est aussi efficace que les corticoïdes dans le traitement préventif des poussées de FOP, son utilisation comporte d'importants effets secondaires systémiques.²⁰ Bien que l'article surestime autant les méthodes utilisées que les résultats, cette étude a permis aux auteurs de confirmer le principe récemment établi qu'un stimulus inflammatoire peut induire l'ossification hétérotopique dans un environnement propice aux BMPs.^{21, 22} Il suggère en outre que le LDN-193189;DM3189 est un excellent candidat thérapeutique contre la FOP.^{18,23} Cependant, malgré un travail remarquable, les auteurs ne reconnaissent pas explicitement l'utilisation d'un modèle de FOP de substitution ou le fait qu'il y ait 700 patients atteints de FOP dans le monde.^{24, 25}

Comment traiter la FOP ? Même si les résultats de l'étude menée par le Dr. Yu et ses collaborateurs apportent des perspectives intéressantes pour le développement de traitements contre l'ossification hétérotopique et peut-être la FOP, nous devons prendre le temps de réfléchir objectivement :

1. Bien que les modèles animaux utilisés dans cette étude présentent de nombreux signes de FOP, aucun ne reproduit les caractéristiques cliniques et moléculaires exactes d'une FOP classique.^{1, 2, 7, 17, 19} Nous savons que la mutation décelée sur l'ACVR1 est strictement identique chez tous les patients atteints de FOP classique. Alors que l'activité constitutive d'une mutation au codon 207 induit une ossification hétérotopique semblable à celle observée dans la FOP chez le modèle animal, nous n'avons recensé aucun patient atteint de FOP présentant la mutation utilisée dans la présente étude.^{7, 16, 17, 25}
2. Quel que soit le dosage, les dérivés de la dorsomorphine bloquent efficacement l'activité promiscueuse de l'ACVR1/ALK2 et la phosphorylation de tous les récepteurs de BMPs de type I.^{15, 17, 26}
3. Testée chez nos modèles animaux de FOP, la dorsomorphine est mortelle chez les embryons du poisson-zèbre et provoquerait des attaques chez le souriceau.¹⁷ Les travaux à venir consisteront à tester l'efficacité et la sûreté des dérivés de la dorsomorphine chez nos modèles animaux.
4. Bien que la mutation spécifique de l'ACVR1(R206H) présente une faible activité constitutive des BMPs par la voie de signalisation des Smad, le récepteur muté montre également une forte réponse à la stimulation par des ligands de BMPs et autres médiateurs extracellulaires par la voie de signalisation p38MAPK.^{15, 26} Cette branche de la voie de signalisation des BMPs est totalement insensible à la dorsomorphine et à ses dérivés, et ne semble pas pertinente à la mutation du codon 207 étudiée par le Dr. Yu et ses collaborateurs. Il est donc difficile de dire si les dérivés de la dorsomorphine neutraliseraient efficacement l'ossification hétérotopique dans la FOP classique.¹⁹
5. Seul un essai chez le modèle animal de FOP classique validera ou non l'efficacité des dérivés de la dorsomorphine dans la FOP.²⁴

6. Si la dorsomorphine et ses dérivés sont une piste thérapeutique intéressante, nous explorons également l'utilisation d'anticorps monoclonaux, d'antagonistes des BMPs, d'un inhibiteur de l'ARN, et d'agents pour altérer l'environnement cellulaire local de la lésion et neutraliser l'ossification hétérotopique dès le début.²⁷ Il est cependant encore trop tôt pour dire quelle thérapie sera prescrite aux patients atteints de FOP.

Comment traiter la FOP ? La FOP implique une grande souffrance humaine. Les patients et leur famille vivent dans l'espoir d'un traitement à venir. Si les études sur les dérivés de la dorsomorphine sont encourageantes, nous devons poursuivre nos travaux pour pouvoir considérer ces molécules comme traitement. Des tests d'efficacité et de sûreté doivent notamment être menés sur le modèle animal reproduisant la forme classique de la FOP. Déterminants pour l'essai sur l'homme, ces tests sont indispensables.

La littérature médicale regorge d'exemples d'inhibiteurs de la transduction du signal prometteurs abandonnés en raison du manque de spécificité. La dorsomorphine et ses dérivés actuels ne sont pas spécifiques pour l'ACVR1, d'où leur efficacité relative à bloquer tous les récepteurs de BMPs de type I ainsi que l'AMP kinase. En outre, leur usage chronique serait certainement toxique. Les chimistes et les cristallographes se sont donc mis au travail pour tenter de contourner cet obstacle. Si comme le l'affirment le Dr. Yu et ses collaborateurs les dérivés de la dorsomorphine ne sont par ailleurs pas plus efficaces que les corticoïdes, leur utilisation à court terme n'est plus vraiment nécessaire. Ces molécules pourraient donc être utilisées en tandem ou séquentiellement pour réduire leurs effets secondaires respectifs. Rappelons que pris dans les premières 24 heures qui suivent le début d'une poussée, les corticoïdes réduisent efficacement les symptômes inflammatoires.^{2,4} Les travaux à venir nous permettront d'en savoir davantage sur le sujet.

La dorsomorphine et ses dérivés ne sont pas les premiers traitements à être proposés pour la FOP, et ils ne seront pas les derniers. Déjà en 1918 le Dr. Jules Rosenstirn remarquait : *"Les traitements utilisés généralement pour traiter les troubles du métabolisme ont été plus ou moins efficaces sur la FOP pour certains, mais totalement insuffisants pour d'autres."*⁶

Comment traiter la FOP ? Si pour la communauté FOP il y a toutes les raisons d'espérer, il est encore trop tôt pour dire si la dorsomorphine et ses dérivés sont des pistes thérapeutiques applicables à la FOP. Pour l'heure, nous pouvons simplement affirmer que ces molécules nous permettront de mieux comprendre les mécanismes à l'œuvre dans la FOP et autres maladies liées à un dysfonctionnement de la voie de signalisation des BMPs.^{13, 23}

Chez tous les patients atteints d'une maladie rare, l'espoir renaît à chaque nouvelle avancée médicale et/ou thérapeutique. Mais chacun sait qu'espoir et démesure sont deux mots différents.⁷ En octobre 1888, Mark Twain écrivait: *"Le mot juste est un agent puissant."*²⁸ Pour la communauté FOP, l'identification du gène impliqué dans la FOP a résonné comme un coup de tonnerre. Le tonnerre pourrait bien gronder une nouvelle fois le jour où la prochaine génération des dérivés de la dorsomorphine, actuellement en cours de développement, se révélera sûre, efficace et spécifique chez les modèles animaux de FOP classique comme chez les patients.

Comment traiter la FOP ? Si 272 ans après John Freke nous ne pouvons toujours pas apporter de réponse définitive, l'espoir d'un traitement contre la FOP se rapproche chaque jour davantage.⁵

Le Center for Research in FOP and Related Disorders (Université de Pennsylvanie, U.S.A), finance

les travaux du Dr. Charles Hong (référence 19), co-auteur de cet éditorial et membre du Consortium International de Recherche sur la FOP.

Références

1. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, Morhart P, Smith R, Le Merrer M, Rogers JG, Connor JM, Kitterman JA. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone & Miner Metab.* 2005; 3:183-188.
2. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby R, Kitterman JA, Groppe J, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008; 22: 191-205.
3. Kaplan FS, Groppe J, Pignolo RJ, Shore EM. Morphogen receptor genes and metamorphogenes : skeleton keys to the metamorphosis. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1116: 113-133.
4. Kaplan FS (corresponding author) for the International Clinical Consortium on FOP. The medical management of fibrodysplasia ossificans progressiva : current treatment considerations. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP.* 2008; 3(1): 1-82.
5. Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : an historical perspective. *Clin Rev Bone & Miner Metab.* 2005; 3: 179-181.
6. Rosenstirn JA. A contribution to the study of myositis ossificans progressiva. *Ann Surg.* 1918; 68: 468-520, 591-637.
7. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermacher DA, Cho T-J, Choi IH, Connor JM, Delai P, Glaser DL, Le Merrer M, Morhart R, Rogers JG, Smith R, Triffitt JT, Urtizbera JA, Zasloff M, Brown MA, Kaplan FS. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nature Genetics.* 2006; 38: 525-527.
8. Kaplan FS, Pignolo RJ, Shore EM, Glaser DL. The seventeenth annual report of the fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) collaborative project. *FOP Connection.* 2008; 21 (2): 1-18.
9. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo RJ, Shore EM. A new era of fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) : a druggable target for the second skeleton. *Exp Opin Biol Ther.* 2004; 7: 705-712.
10. Roush W. Protein builds second skeleton. *Science.* 1996; 273: 1170.
11. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, Kaplan FS. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *New Eng J Med.* 1996; 335: 555-561.
12. Yu PB, Hong, CC, Sachidanandan C, Babitt JL, Deng DY, Hoyng SA, Lin HY, Block KD, Peterson RT. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. *Nature Chem Biol.* 2008; 4: 33-41.
13. Anderson GJ, Darshan D. Small-molecule dissection of BMP signaling. *Nature Chem Biol.* 2007; 4: 15-16.
14. Fukada T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, Noguchi Y, Iwakiri K, Kondo T, Kurose J, Endo KI, Awakura T, Fukushi J, Nakashima Y, Chiyonobu T, Kawara A, Nishida Y, Wada I, Akita M, Komori T, Nakayama K, Nanba A, Maruki Y, Yoda T, Tomoda H, Yu PB, Shore EM, Kaplan FS, Miyazono K, Matsuoka M, Katagiri T. Constitutively activated ALK2 and increased

Smad 1/5 cooperatively induce BMP signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem.* 2008 Aug 6 (bientôt en ligne).

15. Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, O'Connell MP, Jiao X, Nussbaum B, Caron RJ, Shore EM, Kaplan FS. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 305-313.

16. Groppe JC, Shore EM, Kaplan FS. Functional modeling of the ACVR1 (R206H) mutation in FOP. *Clin Orthop Rel Res.* 2007; 462: 87-92.

17. Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, Mundlos S, Seemann P, Kaplan FS, Mullins MC, Shore EM. The BMP receptor ACVR1 R206H mutation activates ligand-independent and ligand-sensitive chondrogenesis and regulates zebrafish dorso-ventral patterning. *J Bone Miner Res.* 2007; 22 (Suppl. 1): S43.

18. Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, Hong DW, McManus PM, Katagiri T, Sachidanandan C, Kamiya N, Fukuda T, Mishina Y, Peterson RT, Bloch KD. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic ossification. *Nature Medicine* 2008; November 30 (en ligne).

19. Fukuda T, Scott G, Komatsu Y, Araya R, Kawano M, Ray MK, Yamada M, Mishina Y. Generation of a mouse with conditionally activated signaling through the BMP receptor, ALK2. *Genesis* 2006; 44: 159-167.

20. Glaser DL, Economides AN, Wang L, Liu X, Kimble RD, Fandl JP, Wilson JM, Stahl N, Kaplan FS, Shore EM. In vivo somatic cell gene transfer of an engineered noggin mutein prevents BMP4-induced heterotopic ossification. *J Bone Joint Surg.* 2003; 85-A: 2332-2342.

21. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu, Zhang Y, Senitzer D, Forman SJ, Emerson SG. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89: 347-357.

22. Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment ADA, Shore EM, Glaser EM, Goldhamer DJ, Kaplan FS. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis in animal models of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surgery Am.* 2008; (en cours d'impression).

23. Cuny GD, Yu PB, Laha JK, Xing X, Liu J-F, Lai CS, Deng DY, Sachidanandan C, Bloch KD, Peterson RT. Structure-activity relationship study of bone morphogenetic protein (BMP) signaling inhibitors. *Biorg Med Chem Lett.* 2008; (bientôt en ligne).

24. Chakkalakal SA, Zhang, D, Raabe, T, Richa, J, Hankenson K, Kaplan, FS, Shore EM. ACVR1 knock-in mouse model for fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2008; 23 (suppl. 1).

25. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor M, Glaser DL, Carroll L, Delai P, Fastnacht-Urban E, Forman SJ, Gillessen-Kaesbach G, Hoover-Fong J, Köster B, Pauli RM, Reardon W, Zaidi S- A, Zasloff M, Morhart R, Mundlos S, Groppe J, Shore EM. Classic and atypical phenotypes are caused by mutations in the BMP type I receptor ACVR1. *Human Mutation* 2008; (en cours d'impression).

26. Fiori JL, Billings PC, Serrano de la Peña L, Kaplan FS, Shore EM. Dysregulation of the BMP-p38 MAPK signaling pathway in cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* 2006; 21: 902-909.

27. Kaplan FS Groppe J, Shore EM. When one skeleton is enough: approaches and strategies for the treatment of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*. 2009; (en cours d'impression).

28. Twain M. Lettre à George Bainton, 1888.