

Hintergrundinformationen zum Eva Luise Köhler Forschungspreis 2020

## Forscherinnen prüfen neuen Behandlungsansatz, um die fortschreitende Verknöcherung bei FOP zu hemmen

Bei Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) wird durch eine Mutation im ACVR1-Gen ein molekularer Signalweg überaktiviert. Dieser steuert über knochenmorphogenetische Proteine – kurz BMPs (*bone morphogenetic proteins*) – die normale Skelettentwicklung. Da durch die Mutation bereits wenige BMPs ausreichen, um den Signalweg anzuschalten, läuft die Knochenbildung in dem betroffenen Gewebe aus dem Ruder: Aus mesenchymalen Stammzellen – das sind multipotente Vorläuferzellen, die die Fähigkeit besitzen, sich zu verschiedenen Zelltypen weiterzuentwickeln – entstehen über eine knorpelige Zwischenstufe vermehrt Knochenzellen, aus denen eine Knochenmatrix entsteht. Außerdem führt die Mutation dazu, dass Aktivin A – ein Protein, welches in gesunden Menschen keine BMP-Signalübertragung auslöst – in FOP plötzlich ebenfalls den Signalweg anschaltet. Selbst kleinste Verletzungen, wie etwa ein Stoß oder eine intramuskuläre Injektion, können bei Patienten mit FOP deshalb fatale Krankheitsschübe auslösen.

Prof. Dr. Martina Rauner und Frau Dr. Ulrike Baschant von der Medizinischen Fakultät der TU Dresden verfolgen einen vielversprechenden neuen Therapieansatz auf Basis des Transferrinrezeptor-2 (Tfr2). Dieses Eiweißmolekül wird überwiegend in der Leber gebildet und ist für den Eisentransport verantwortlich. Die Forscherinnen haben ein rekombinantes, lösliches Tfr2ECD entwickelt, welches in das von FOP betroffene Gewebe injiziert werden kann. Hier bindet es an überschüssige BMPs und neutralisiert sie. Erste Tests verliefen bereits sehr ermutigend.

**Mausmodell der Erkrankung macht Forschung möglich**

Das therapeutische Konzept soll jetzt an genetisch veränderten Mäusen überprüfen werden, die eine befreundete Arbeitsgruppe um Prof. Eileen Shore von der University of Pennsylvania in den USA beisteuert. Bei diesen Mausmodellen ist ebenso wie bei Patienten mit FOP, durch eine seltene Mutation im ACVR1-Gen, der BMP-Signalweg überaktiviert.

Im Rahmen des von der Eva Luise und Horst Köhler Stiftung geförderten Projekts kann nun detailliert untersucht werden, wie die Substanz auf den BMP-Signalweg einwirkt und welche Effekte dies auf die Mineralisation im Mausmodell hat. Auf dieser Grundlage könnte dann zeitnah eine erste klinische Studie in Angriff genommen werden.

Wenn durch klinische Studien die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz belegt werden kann, könnte in 8 bis 12 Jahren ein zugelassenes Medikament auf Basis von rekombinantem, löslichen Tfr2ECD zur Verfügung stehen. Dieses würde FOP-Betroffenen beispielsweise direkt nach kleineren Unfällen appliziert, um die Auslösung eines Krankheitsschubes zu verhindern.

### **Die Preisträgerinnen**

Professorin Dr. Martina Rauner ist Biotechnologin und leitet gemeinsam mit Prof. Dr. Lorenz Hofbauer das Bone Lab Dresden, welches sich mit Erkrankungen des Knochenstoffwechsels beschäftigt. Seit einigen Jahren befassen sie sich auch mit den Mechanismen, die zur heterotopen Ossifikation, auch bei FOP, führen. Frau Dr. Ulrike Baschant ist Biochemikerin und wissenschaftliche Mitarbeiterin im Bone Lab und hat die Versuche zur Entdeckung der Tfr2-ECD wesentlich vorangetrieben. Mit dem Forschungspreis der Eva Luise Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen erhoffen sich die beiden, den Einsatz der Tfr2-ECD gezielt in FOP-Tiermodellen zu testen um die Anwendung dem Menschen näher zu bringen.

### **Die Situation der Betroffenen**

Weltweit sind derzeit ungefähr 800 Erkrankte bekannt, rund 40 davon in Deutschland. Experten haben errechnet, dass etwa einer von zwei Millionen Menschen Träger jener Punktmutation ist, die zu dem Krankheitsbild führt. Statistisch müssten demnach über 3.000 Patienten weltweit existieren. Die hohe Dunkelziffer weist darauf hin, dass noch immer viele Betroffene falsch oder zu spät diagnostiziert werden, weil das Krankheitsbild auch bei vielen Ärzten noch nahezu unbekannt ist. Dabei werden sie vielen diagnostischen und therapeutischen Prozeduren, die nicht zur Diagnose führen ausgesetzt. Ein klassisches Indiz für eine FOP ist das Vorliegen verkrümmter und verkürzter Großzehen von Geburt an.

Weitere Informationen und Kontakt zur Selbsthilfe unter [www.fop-ev.de](http://www.fop-ev.de)

**Pressekontakt:**

Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für Menschen mit Seltenen Erkrankungen

Sanna Börgel

+49 151 4129 7774

[boergel@elhks.de](mailto:boergel@elhks.de)

ACHSE e.V.

Bianca Paslak-Leptien

+49 30 3300708 26; +49 151 180017 27

[Bianca.Paslak-Leptien@achse-online.de](mailto:Bianca.Paslak-Leptien@achse-online.de)

Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden

Prof. Dr. Martina Rauner

Tel: +49 351 458 4206

E-Mail: [Martina.Rauner@ukdd.de](mailto:Martina.Rauner@ukdd.de)