

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc678636>

EDN: QAXWAC



Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия: молекулярно-генетические причины, клинико-морфологическая характеристика и терапевтические подходы к лечению

Е.Д. Копылов^{1,2}, И.А. Яковлев³, И.С. Лимаев¹, А.В. Еремеев⁴, Р.В. Деев¹

¹ Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;

² АО «Гистографт», Москва, Россия;

³ ООО «Генотаргет», Москва, Россия;

⁴ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия — это крайне редкое наследственное заболевание с распространённостью примерно 1 случай на 1,5–2,0 млн человек. Основная причина болезни заключается в мутации гена *ACVR1*, который кодирует одноименный рецептор, участвующий в регуляции остеогистогенеза. Наиболее распространённый генетический вариант — однонуклеотидная замена 617G>A (R206H, rs121912678), приводящая к замене аминокислоты аргинина на гистидин. Этот вариант наблюдается более чем у 95% всех зарегистрированных пациентов с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией. Мутация нарушает внутриклеточную передачу сигналов, что приводит к патологическому формированию гетеротопической костной ткани в мышцах, сухожилиях и связках. Клиническая картина заболевания может варьироваться: у некоторых пациентов наблюдаются дополнительные симптомы, предположительно связанные с редкими мутациями в других доменах рецептора *ACVR1*. Несмотря на активные исследования, точные клетки-предшественники, ответственные за патологический остеогенез, до сих пор не идентифицированы. Учёные предполагают, что в процесс вовлечены несколько типов клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки и эндотелиальные клетки. В настоящее время эффективного лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии не существует, что подчёркивает необходимость поиска новых терапевтических мишеней. Перспективным направлением является генная терапия, успешно применяемая при других моногенных заболеваниях. Несколько экспериментальных подходов, включая таргетные ингибиторы сигнального пути *ACVR1*, находятся на стадии доклинических и клинических испытаний.

Ключевые слова: фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая; генетика; патология; терапия.

Как цитировать:

Копылов Е.Д., Яковлев И.А., Лимаев И.С., Еремеев А.В., Деев Р.В. Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия: молекулярно-генетические причины, клинико-морфологическая характеристика и терапевтические подходы к лечению // Гены и клетки. 2025. Т. 20, № 3. С. 166–177. DOI: 10.17816/gc678636 EDN: QAXWAC

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc678636>

EDN: QAXWAC

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Molecular Genetic Causes, Clinical and Morphological Characteristics, and Therapeutic Approaches to Treatment

Evgeniy D. Kopylov^{1,2}, Ivan A. Yakovlev³, Igor S. Limaev¹, Artem V. Ereemeev⁴, Roman V. Deev¹¹ Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;² JSC «Histograft», Moscow, Russia;³ LLC «Genotarget», Moscow, Russia;⁴ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

ABSTRACT

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is an extremely rare genetic disorder with a prevalence of approximately 1 case per 1.5–2.0 million individuals. The primary cause of the disease lies in mutations of the *ACVR1* gene, which encodes the homonymous receptor involved in the regulation of bone histogenesis. The most common genetic variant is the 617G>A single nucleotide substitution (R206H, rs121912678), resulting in the replacement of arginine with histidine. This variant is observed in over 95% of all registered patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. The mutation disrupts intracellular signaling, leading to the formation of abnormal heterotopic bone tissue in muscles, tendons, and ligaments. The clinical presentation may vary: some patients experience additional symptoms presumably associated with rare mutations in other domains of the *ACVR1* receptor. Despite active research, the exact precursor cells responsible for pathological osteogenesis remain unidentified. Scientists hypothesize the involvement of multiple cell types, including mesenchymal stem cells and endothelial cells. Currently, no effective treatment exists for fibrodysplasia ossificans progressiva, underscoring the urgent need for novel therapeutic targets. Gene therapy, successfully employed in other monogenic disorders, represents a promising direction. Several experimental approaches, including targeted inhibitors of the *ACVR1* signaling pathway, are undergoing preclinical and clinical trials.

Keywords: fibrodysplasia ossificans progressiva; genetics; pathology; therapy.

To cite this article:

Kopylov ED, Yakovlev IA, Limaev IS, Ereemeev AV, Deev RV. Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: Molecular Genetic Causes, Clinical and Morphological Characteristics, and Therapeutic Approaches to Treatment. *Genes & cells*. 2025;20(3):166–177. DOI: 10.17816/gc678636 EDN: QAXWAC

ВВЕДЕНИЕ

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) [OMIM 135100] является чрезвычайно редким наследственным заболеванием, распространённость которого оценивают в 1 случай на 1,5–2,0 млн человек. С момента первого описания клинического случая в 1648 году французским врачом Гай Патеном (Guy Patin, 1601–1672) до открытия мутации в гене *ACVR1* в 2006 году и одобрения первого препарата для лечения в 2022 году изучение заболевания продолжается научными группами разных стран. Исследуются новые подходы к лечению; патогенетические пути, ответственные за развитие симптомов и прогрессирование болезни; проводятся эпидемиологические исследования распространённости ФОП.

Цель обзора заключается в актуализации имеющейся информации о молекулярно-генетических причинах развития заболевания; его клинико-морфологической картине и патогенезе; а также описании одобренных, разрабатываемых и потенциально возможных терапевтических способов коррекции патологии.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причиной ФОП является knock-in (с усилением функции) миссенс-мутация в гене *ACVR1*, кодирующем рецептор активина А 1-го типа (activin a receptor type 1, *ACVR1*), также известный как активин-подобная киназа 2 (activin-like kinase 2, *ALK2*). Рецептор *ACVR1* относится к суперсемейству структурно родственных сигнальных белков трансформирующего фактора роста β , обладающих серин-треониновой киназной активностью. Внутриклеточная передача сигнала осуществляется за счёт связывания молекул (костный морфогенетический белок, bone morphogenetic protein, BMP; трансформирующий фактор роста; активины) — димерных факторов роста и дифференцировки — с экстрацеллюлярным доменом тетрагетеромерного рецепторного комплекса, состоящего из двух рецепторов типа I (семь подтипов: *ALK1–7*) и двух рецепторов типа II (*ActR-IIA*, *ActR-IIB*, *BMPRII*). В структуру внутриклеточного домена рецепторов I типа входит GS-участок, важный с точки зрения патогенеза заболевания. После формирования стабильного рецепторного комплекса рецепторы типа II трансфосфорилируют рецепторы I типа, приводя их в активное состояние [1, 2]. Последнее в свою очередь активирует сигнальный путь SMAD, что повышает экспрессию целевых генов. Тип передаваемого сигнала зависит как от подтипов рецепторов, входящих в состав гетеромерного комплекса, так и от вида лиганда, что создаёт большое количество возможных комбинаций, позволяющих тонко регулировать процесс хондро- и остеогенеза [3]. В норме сигнальные молекулы

BMP (2, 4, 7, 9) способствуют образованию новой костной ткани за счёт активации пути SMAD 1/5/8 при связывании с остеогенными рецепторами I типа: *ALK1*, *ALK2*, *ALK3* и *ALK6*. Активин А, трансформирующий фактор роста β , миостатин являются конкурентными ингибиторами соответствующих рецепторов и предотвращают фосфорилирование и активацию SMAD 1/5/8 [4] (рис. 1).

Ген *ACVR1* локализован во 2-й хромосоме (2q24.1), состоит из 11 экзонов (2 первых — не кодирующие) (GRCh38, cDNA 1530 п. н.), кодирует белок длиной в 509 аминокислот. В настоящее время идентифицировано более 10 мутаций, приводящих к изменению функциональной активности рецептора, где превалирующим вариантом является миссенс-мутация 617G>A (*R206H*) (~97% всех случаев заболевания) (рис. 2). Мутация возникает *de novo*, наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя большинство случаев (>95%) являются спорадическими¹ [5, 6]. Описан случай заболевания у сводных сестёр, что может свидетельствовать о гонадном мозаицизме [5]. Рецептор экспрессируется во многих тканях, обладает низкой тканевой и клеточной специфичностью. Преимущественно экспрессия и секреция наблюдаются в щитовидной железе и мышечной ткани. Анализ матричной РНК отдельных клеток демонстрирует повышенную экспрессию гена также и в микроглии [7].

Основная мутация *R206H* локализована в GS-домене, который в норме аутоингибирует и предотвращает спонтанную активацию киназного участка рецептора I типа [8, 9]. Основным следствием мутации является повышение функциональной активности рецептора за счёт нескольких факторов. Связывание рецептора с некоторыми типами BMP приводит к гиперактивации сигнального пути, что было продемонстрировано в ряде исследований [10, 11]. Более того, *ACVR1^{mut}* проявляет перманентную базовую активность даже при отсутствии сигнальной молекулы, а фосфорилирование белков SMAD не требует формирования гетеромерного комплекса [12]. Однако основная роль в нарушении механизма передачи остеогенного сигнала отводится активину А. Связь конкурентного ингибитора с рецептором также приводит к активации SMAD 1/5/8, что обуславливает последующее образование хрящевой и костной ткани. Схожий эффект наблюдался и при использовании моноклональных антител к этому рецептору [4, 13, 14].

Точный механизм молекулярных изменений, происходящих при возникновении мутации, не установлен. Предполагается, что мутация способствует уменьшению сродства рецептора к ингибиторному белку FKBP12 (англ. FK506-binding protein 12) [15–17]. Однако этот механизм не объясняет патоморфогенез заболевания при наличии мутаций вне GS-домена. С другой стороны, изменение аминокислотной последовательности может приводить

¹ Orphanet [Internet]. Режим доступа: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/337> Дата обращения: 16.04.2025.

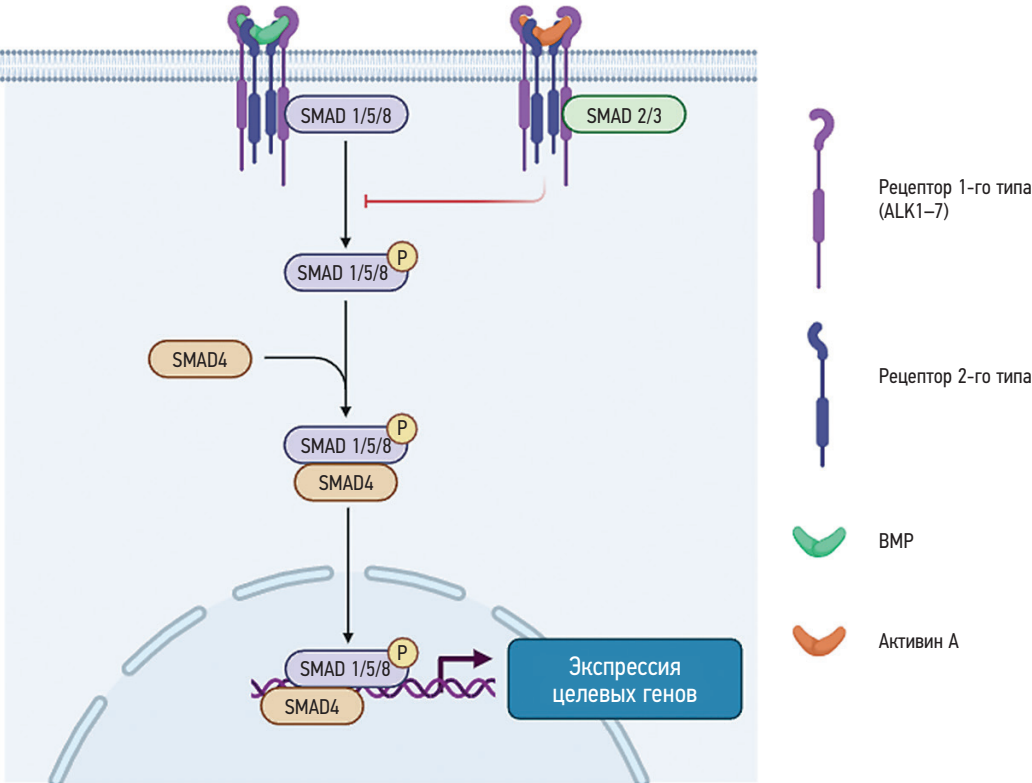


Рис. 1. Внутриклеточный сигнальный каскад SMAD в норме. При связывании молекул BMP с рецепторами ALK1, ALK2, ALK3, ALK6 происходит запуск остеогенного сигнального пути SMAD 1/5/8. После присоединения SMAD4 к SMAD 1/5/8 молекулярный комплекс перемещается в ядро, где усиливает экспрессию целевых генов остеобластной дифференцировки. Активин А выполняет функцию конкурентного ингибитора, предотвращая связывание молекул BMP с соответствующим рецептором, тем самым предотвращая остеогенез. Изображение создано с помощью biorender.com. BMP — костный морфогенетический белок, bone morphogenetic protein; ALK — активин-подобная киназа, activin-like kinase; P — фосфатный остаток.

Fig. 1. Normal Intracellular SMAD signaling cascade. Binding of BMP molecules to ALK1, ALK2, ALK3, or ALK6 receptors triggers the osteogenic SMAD 1/5/8 pathway. After SMAD4 binds to SMAD 1/5/8, the molecular complex translocates to the nucleus, enhancing the expression of osteoblast differentiation target genes. Activin A acts as a competitive inhibitor, preventing BMP molecules from binding to the receptor and subsequent osteogenesis. Created with biorender.com. BMP, bone morphogenetic protein; ALK, activin-like kinase; P, phosphate residue.

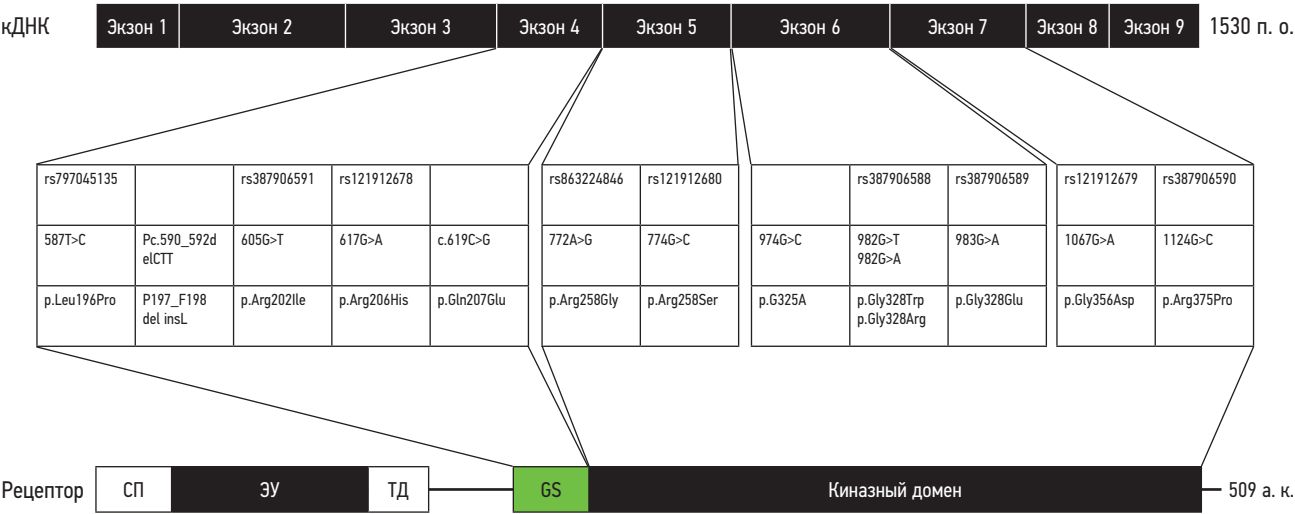


Рис. 2. Схема соотношения участка кодирующей ДНК, рецептора ACVR1 и идентифицированных мутаций, приводящих к заболеванию; кДНК — кодирующая ДНК; СП — сигналный пептид; ЭУ — экстрацеллюлярный участок; ТД — трансмембранный домен; GS — домен, богатый глицином и серином.

Fig. 2. Schematic representation of the coding DNA region, ACVR1 receptor, and disease-associated mutations; кДНК, coding DNA sequence; СП, signal peptide; ЭУ, extracellular domain; ТД, transmembrane domain; GS, glycine/serine-rich domain.

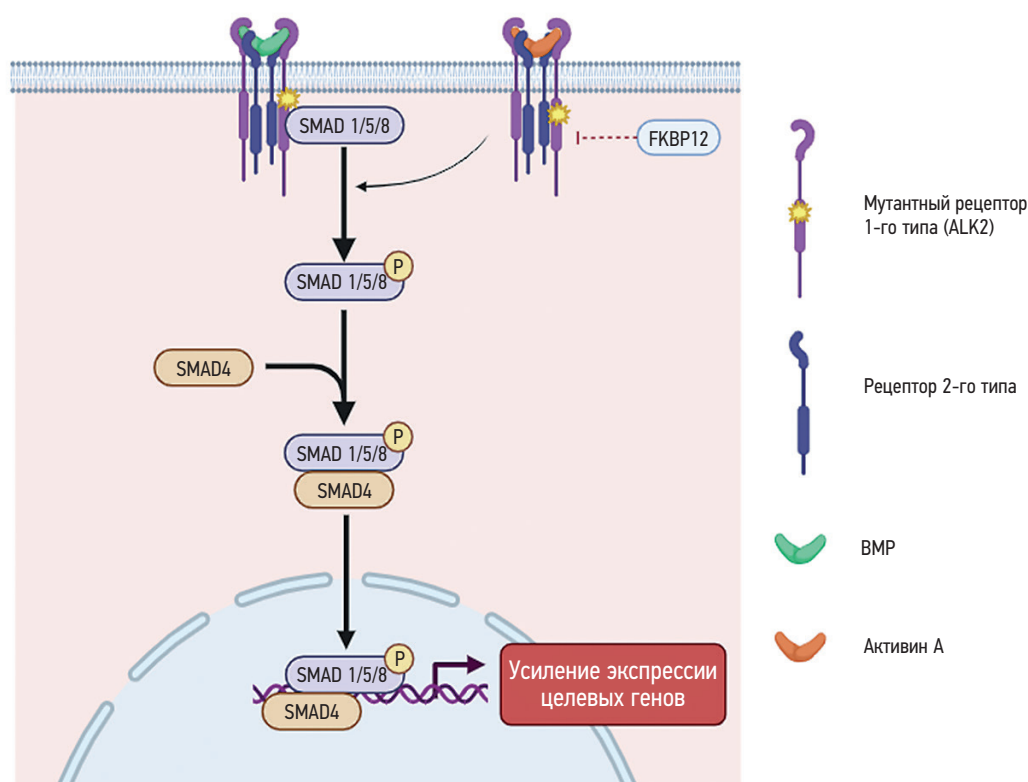


Рис. 3. Внутриклеточный сигнальный каскад SMAD при наличии мутации. Мутация в рецепторе ALK2 приводит к (1) гиперактивации пути SMAD 1/5/8 и (2) патологическому ответу рецептора на связывание с активинем А (активация остеогенного сигнального пути). Предполагается, что механизм этих эффектов связан с потерей тропности рецептора к внутриклеточному ингибиторному белку FKBP12. Изображение создано с помощью biorender.com. FKBP12 — ингибиторный белок FKBP12, FK506-binding protein 12; BMP — костный морфогенетический белок, bone morphogenetic protein; ALK — активин-подобная киназа, activin-like kinase; P — фосфатный остаток.

Fig. 3. Intracellular SMAD signaling cascade in the presence of a mutation. ALK2 receptor mutations lead to (1) hyperactivation of the SMAD 1/5/8 pathway and (2) pathological activation of the osteogenic pathway upon activin A binding. These effects are hypothesized to result from the receptor's loss of binding specificity to the intracellular inhibitory FKBP12 protein. Created with biorender.com. FKBP12, FK506-binding protein 12; BMP, bone morphogenetic protein; ALK, activin-like kinase; P, phosphate residue.

к альтерации взаимодействия компонентов гетеромерного комплекса и активации рецептора I типа [8] (рис. 3).

Ранние стадии образования очагов гетеротопических (экстраскелетных) оссификатов (ГО) сопряжены с воспалением, повреждением мышечной ткани и фибропролиферативной реакцией. Инфильтрация клетками иммунной системы и воспаление, тканевая гипоксия являются одними из факторов образования ГО. В ответ на снижение концентрации кислорода в тканях клетки экспрессируют индуцированный гипоксией фактор 1-альфа (нуроксия-индуцибельный фактор 1-альфа, HIF-1α). В физиологических условиях HIF-1α усиливает ангиогенез, выживаемость клеток и остеогенную дифференцировку клеток-предшественниц, в том числе за счёт увеличения экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста. Более того, HIF-1α влияет на BMP-внутриклеточный сигналинг, хотя конкретные точки этого перекрёста не установлены [18]. Ещё один участник патологического процесса, тесно связанный с HIF-1α, — mTOR (mammalian target of rapamycin). В ряде исследований, в том числе с использованием высокопроизводительного скрининга, выявлено участие mTOR в абберантном сигналинге мутантного рецептора

ACVR1. Активация mTOR приводит к усилению хондрогенеза — промежуточного этапа образования костной ткани при энхондральном остеогенезе [19, 20]. Установлено, что путь PI3K/Akt/mTOR опосредует синтез и стабильность белка HIF-1α, что подтверждает тесную взаимосвязь сигнальных путей [21, 22].

КЛЕТКИ-ПРЕДШЕСТВЕННИЦЫ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОДИСПЛАЗИИ

Одним из значимых вопросов остаётся идентификация клеточных источников патологического остеогенеза. Традиционно считается, что остеогенными клетками-предшественниками могут быть как детерминированные, так и индуцибельные клетки [23]. В подкожно-жировой клетчатке и межмышечной соединительной ткани к ним могут относиться периваскулоциты

(адвентициальные клетки), а также перициты. Последние — это клетки, окружающие капилляры, — могут служить ещё одним источником остеопрогениторов. Их активация связана с гипоксией и механическим стрессом, что часто наблюдается при травмах, запускающих обострения ФОП [24]. Нельзя исключить, что в условиях патологической работы рецептора активина особое значение для индукции патологического костеобразования имеют и клетки-предшественницы фибробластов, адипоциты или их общие камбиальные элементы — фиброадипогенные прогениторы. Исследования на моделях мышей показали, что популяция клеток, экспрессирующих маркер-рецептор альфа-тромбоцитарного фактора роста, в межмышечной соединительной ткани активно участвует в ГО [25]. Для исследователей остаётся не вполне очевидным дальнейший механизм костеобразования. С 90-х гг. XX века принято считать, что этот процесс происходит путём энхондрального остеогистогенеза, в результате которого вышеупомянутые клетки дифференцируются в хондробласты, активно продуцирующие хрящевой матрикс. В дальнейшем он разрушается и замещается новообразованной ретикулофиброзной костной тканью. В эмбриогенезе такой путь характерен для костей конечностей и осевого скелета. Вместе с тем широко известен прямой (десмальный, интрамембранный, первичный) остеогенез, когда мезенхимальные клетки дифференцируются непосредственно в остеобласты, продуцирующие костное вещество. Таким путём в филогенезе формируются так называемые кожные кости у некоторых животных (крокодилы, черепахи, броненосцы). Этот же механизм описан в морфогенезе костей черепа и даже в периостальной части «костной мозоли» у людей. Гистологический анализ ГО у пациентов с ФОП не позволяет исключить прямой остеогенез как базовый механизм образования патологической кости [26]. Помимо классических представлений о процессе костеобразования рядом авторов предложены казуистические варианты. Так, E. Barruet и соавт. высказывают предположение о том, что артериальные эндотелиоподобные клетки (CD34 и VE-кадгерин), полученные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, донорами которых являлись пациенты с ФОП и здоровые добровольцы, демонстрируют некоторые признаки дифференцировки (усиление выработки щелочной фосфатазы, активация сигнального пути SMAD 1/5/8), но прежде всего — признаки фибробластогенеза *in vitro*. Исследование продемонстрировало, что эти клетки под воздействием BMP и активина А теряют эндотелиоподобный фенотип и приобретают характеристики механоцитов, включая экспрессию альфа-гладкомышечного актина и коллагена [27]. После травм, а также при развитии ГО в окружающих тканях могут быть обнаружены клетки воспалительного ряда. Во время обострений заболевания моноциты мигрируют к месту повреждения, дифференцируясь в макрофаги,

которые выделяют провоспалительные цитокины (интерлейкин 1 β , интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α) и хемокины (CCL2, CXCL8). Эти молекулы не только способствуют миграции иммунных клеток, но и стимулируют остеогенную дифференцировку. Более того, некоторые авторы предполагают, что моноциты могут сами трансдифференцироваться в остеопрогениторные клетки под влиянием BMP-сигналов через мутированный рецептор [28]. Макрофаги усиливают воспаление, которое активирует эндотелиально-мезенхимальный переход в эндотелиоцитах и остеогенную дифференцировку клеток-предшественниц. Таким образом, лиганд-рецепторные взаимодействия индуцибельных остеогенных клеток-предшественниц и синтетически активных лейкоцитов с регуляторным фенотипом создают условия для активации патологического остеогенеза и формирования гетеротопических костных образований. Взаимодействие между этими типами клеток создаёт сложную сеть, поддерживающую прогрессирование ФОП.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОЗ

Основным симптомом ФОП является образование гетеротопической костной ткани в мышцах, связках и сухожилиях. Формирование ГО происходит как после травмы, повреждения тканей, так и спонтанно. Зачастую оссификации предшествует образование воспалительных очагов и отёка («вспышки», *англ.* flare-ups). Дополнительным ключевым критерием диагностики является деформация больших пальцев стопы, наблюдающаяся, однако, не во всех случаях заболевания (~97%). Массивное образование очагов гетеротопической кости в различных участках осевого скелета, головы и конечностей впоследствии приводит к ограничению подвижности, нарушению глотания, уменьшению экскурсии грудной клетки (дыхательная недостаточность), а также увеличивает риск инфекционных осложнений (пневмония, инфицированные раны мягких тканей), что обуславливает гибель пациентов. Медианная продолжительность жизни людей с ФОП составляет около 56 лет и зависит от качества паллиативного ухода² [29]. Помимо классических проявлений — внескелетной оссификации и деформации больших пальцев стопы — симптомами ФОП могут быть остеохондромы проксимальных медиальных участков большеберцовых костей, кондуктивная тугоухость, гиперкальциемия и нефролитиаз, алопеция и другие. Фенотип, характеризующийся дополнительными симптомами, часто обозначается как ФОП-плюс (FOP-plus) [30]. Систематизация данных исследователями выявила взаимосвязь симптомов с отдельными типами мутаций в гене *ACVR1*,

² International FOP Association [Internet]. Режим доступа: https://www.ifopa.org/fop_faq Дата обращения: 31.07.2025.

что позволило условно выделить «варианты ФОР» — картина заболевания, при которой наблюдаются широкие вариации среди одного из двух основных признаков ФОР [30, 31]. Несмотря на выраженные клинические проявления заболевания, из-за его низкой распространённости и малой осведомлённости практикующих врачей постановка диагноза орфанного заболевания по-прежнему является затруднительной². Это приводит к длительной отсрочке профилактических мероприятий (в среднем более двух лет) и нежелательным манипуляциям (инъекции, биопсии, внутримышечное введение вакцин), что способствует прогрессированию очагов оссификации [32].

ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическое лечение заболевания отсутствовало до 2022 года, когда препарат паловаротен впервые получил одобрение Министерства здравоохранения Канады.

Паловаротен — селективный агонист гамма-рецептора ретиноевой кислоты, ядерного рецептора, экспрессируемого в хондрогенных клетках и хондроцитах. Препарат уменьшает активность BMP остеогенного сигнального пути, предотвращая фосфорилирование SMAD 1/5/8, тем самым сокращая остеобластную дифференцировку клеток и препятствуя образованию энхондральной костной ткани.

В январе 2023 года Европейское агентство по лекарственным средствам рассмотрело возможность применения паловаротена для лечения ФОР, однако регистрация препарата была отклонена в связи с недостаточностью представленных данных и его ограниченным влиянием на улучшение функциональной активности пациентов. Несмотря на отмеченные недостатки исследования, включая отсутствие плацебо-контроля в 3-й фазе (NCT03312634) и вариабельность терапевтического эффекта, повторное проведение рандомизированного контролируемого исследования было посчитано нецелесообразным ввиду редкости и тяжести заболевания, отсутствия эффективного лечения. В связи с этим паловаротен был одобрен для терапии ФОР Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в июне 2023 года³.

По-прежнему наиболее эффективным способом замедления прогрессирования заболевания является предотвращение травм, однако профилактика не исключает возникновения спонтанных очагов оссификации. В качестве эмпирической терапии применяются препараты из многих фармакологических групп, в первую очередь это стероидные и нестероидные противовоспалительные средства. Симптоматическое лечение, направленное на уменьшение воспаления в очагах, малоэффективно,

хотя некоторые пациенты отмечают уменьшение отёка, связанного со «вспышкой», боли и даже полное разрешение очагов на ранних стадиях, в том числе после травмы [33]. Бисфосфонаты, применяемые в лечении остеопороза, эмпирически используются в качестве симптоматической терапии при рефрактерных «вспышках», однако механизм их влияния на разрешение воспалительных очагов не установлен. Рассматривается возможное влияние бисфосфонатов на остеокласты, моноциты, активно делящиеся клетки в очаге воспаления, ингибирование сосудистого эндотелиального фактора роста и основного фактора роста фибробластов [34–36]. Тем не менее при наличии случаев положительного ответа на препараты у некоторых пациентов эффективность бисфосфонатов не установлена [37]. В качестве ингибиторов воспалительной реакции эмпирически в лечении заболевания также применяются ингибиторы тучных клеток [38], антагонисты лейкотриеновых рецепторов [38], ингибиторы киназ [39, 40] и интерлейкина 1 [41] и другие.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ОССИФИЦИРУЮЩЕЙ ФИБРОДИСПЛАЗИИ

По данным сайта Clinicaltrials.gov, в настоящее время среди всех интервенционных исследований на разных стадиях клинических испытаний находятся препараты из нескольких фармакологических групп, представленных в приложении 1. Каждый из них связан с отдельным звеном патогенеза, прямо или косвенно участвующим в развитии гетеротопической оссификации.

Малые молекулы

Саракатиниб⁴ (Saracatinib, AZD0530) — малая молекула, ингибитор киназ семейства Src/abl, первоначально был разработан для лечения различных видов онкологических заболеваний. Установлено, что применение саракатиниба на культуре клеток NIH3T3 предотвращает активацию пути SMAD. При анализе степени ингибирования саракатинибом шести подтипов рецептора I типа (ALK1–6) наблюдалось значительное ингибирование ALK1, ALK2 и ALK3 [42]. Препарат был использован при различных показаниях более чем у 600 человек, подтвердив свою безопасность как у пациентов с онкологическими заболеваниями, так и у здоровых добровольцев.

Зилургисертиб⁴ (Zilurgisertib, INCB000928) — селективный ингибитор рецептора ALK2. Связь молекулы с рецептором предотвращает чрезмерную опосредованную

³ U.S. Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting Announcement [Internet]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/june-28-2023-meeting-endocrinologic-and-metabolic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement> Дата обращения: 03.03.2025.

⁴ Здесь и далее: лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации.

передачу сигналов, что может подавлять гетеротопическую оссификацию. Помимо лечения ФОП, препарат проходит клинические исследования для применения при миелодиспластическом синдроме, множественной миеломе и анемии (NCT04455841, NCT04582539, NCT05099445).

Ещё один селективный ингибитор ACVR1 — фидри-сертиб⁴ (Fidrisertib, IPN60130, BLU-782). Механизм действия идентичен механизму действия представителей данной группы и направлен на ингибирование ACVR1^{mut}, обладает к нему высоким сродством и не влияет на передачу сигналов близкородственных гомологов ALK1, ALK3 и ALK6. Эффективность BLU-782 была продемонстрирована *in vivo*. Пероральный приём препарата уменьшал отёк и предотвращал образование хрящевой ткани и гетеротопическую оссификацию при повреждении мышц и костей [43].

Помимо перечисленных препаратов, данную группу продолжают пополнять разрабатываемые молекулы (BCX9250, KER-047).

Моноклональные антитела

Андекаликсимаб⁴ (Andecaliximab, GS-5745) — экспериментальное моноклональное антитело к матричной металлопротеиназе 9 (ММП9), разработанное для лечения онкологических и воспалительных заболеваний. ММП9 связана с хроническим воспалением и нарушением восстановления тканей. Фермент способствует высвобождению активина А, который в свою очередь усиливает остеогенную дифференцировку клеток и способствует образованию гетеротопической костной ткани. У пациента с мутацией R206H и сниженной экспрессией ММП9 наблюдалось минимальное проявление «вспышек» и очагов ГО. Нокаут ММП9 у мышей с ФОП предотвращал посттравматическую оссификацию, а антитела к ММП9 ингибировали образование оссификатов в *in vivo* моделях заболевания [44]. Продолжается набор пациентов в исследование для оценки безопасности и эффективности андекаликсимаба⁴.

Одним из разрабатываемых подходов является использование моноклональных антител для блокирования мутантного рецептора ACVR1 (DS-6016a). Использование этого подхода в некоторых исследованиях приводило к противоположному результату — усилению остеогенеза на мышинной модели заболевания, в связи с чем это направление разработки терапевтических препаратов не следует рассматривать как потенциально эффективное в лечении ФОП [13]. В 2022 году завершено клиническое исследование 1-й фазы по оценке безопасности и эффективности препарата на здоровых добровольцах. Результаты в настоящее время не опубликованы (NCT04818398).

Антитела к активину А

Гаретосмаб⁴ — моноклональное антитело, связывающее активин А, что снижает активацию ACVR1^{mut}. В доклинических исследованиях на мышах с ФОП

он предотвращал образование новых гетеротопических очагов [45, 46]. В LUMINA-1 (фаза II, $n=44$, NCT03188666) первичная цель (уменьшение объёма новой костной ткани) не была достигнута ($p=0,0741$), но после замены цели на уменьшение количества очагов результат был статистически значим (0% против 40,9%, $p=0,0027$) [47]. Зафиксированы побочные эффекты (кровотечения, мадароз, абсцессы) и 5 смертей (11,4%). В связи с этим в 2020 году компания Regeneron (США) приостановила клиническое исследование. Компания совместно с независимым комитетом по мониторингу данных начала расследование, чтобы определить, связаны ли смерти с препаратом напрямую или они обусловлены естественным течением ФОП либо другими факторами. Отчёт о результатах исследования и профиле безопасности не опубликован. Продолжается фаза III (Optima, NCT05394116).

Ингибиторы mTOR

Рапамицин^{®4} используется в качестве иммунодепрессанта после трансплантации и как антипролиферативный препарат при злокачественных заболеваниях, также блокирует mTOR. На мезенхимальных стволовых клетках, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов-доноров, несущих мутантный вариант рецептора ACVR1, был проведён скрининг внутриклеточных сигнальных путей, на которые влияет рапамицин. Установлено, что сигнальный путь mTOR связан с хондрогенезом. Исследования на клетках и животных моделях ФОП подтвердили, что рапамицин[®] ингибирует хондрогенез и ГО, снижая активацию HIF1- α [48, 49]. В Японии (Киотский университет) завершено клиническое исследование на 20 пациентах с ФОП (UMIN000028429), однако результаты не опубликованы.

Агонисты гамма-рецептора ретиноевой кислоты

Клинические исследования второй фазы (PVO-1A-201 и PVO-1A-202A-D) были проведены с целью оценки эффективности и безопасности паловаротена. В PVO-1A-201 применение препарата в течение 6 нед при обострении ФОП показало меньшее количество и объём новых ГО по сравнению с плацебо, хотя статистически значимых различий не выявлено ввиду небольшой выборки. Третья фаза исследования (MOVE, PVO-1A-301, NCT03312634) с участием 107 пациентов с ФОП выявила 99,4% вероятность снижения образования новых ГО при лечении паловаротеном (по модели Bayesian compound Poisson model, BCPM) и уменьшения объёма новых очагов на 60% по сравнению с данными NHS (natural history study, NCT02322255). Паловаротен хорошо переносится, его профиль безопасности схож с другими ретиноидами. Однако есть риск влияния препарата на заживление переломов, также отмечено наличие случаев преждевременного закрытия эпифизов,

что ограничивает применение у детей (до 8 лет у мальчиков и 10 лет у девочек) [50].

Аскорбиновая кислота и пропранолол

Отдельные клинические наблюдения продемонстрировали эффективность аскорбиновой кислоты (АК) и пропранолола в предотвращении развития гетеротопических очагов при приёме 3 раза в день, однако количество пациентов было небольшим [51].

Применение комбинации препаратов для лечения ФОП основано на их потенциальном влиянии на патогенез заболевания. АК является антиоксидантом, который уменьшает воспалительную реакцию. Пропранолол применяется в качестве терапевтического средства младенческой (инфантильной) гемангиомы и потенциально обладает антиангиогенным эффектом [52]. В связи с этим использование АК и пропранолола для лечения ФОП может иметь терапевтический эффект, хотя точный механизм не установлен. Исследования на культуре моноцитов, полученных из периферической крови пациентов с ФОП, выявили, что применение АК и пропранолола значительно изменяло экспрессию генов, прямо или косвенно связанных с воспалением и оссификацией [53].

В настоящее время завершён набор пациентов для проведения клинического исследования (U1111-1292-9430) эффективности применения комбинированного препарата АК и пропранолола в контроле течения заболевания⁵.

Генная терапия

Концепция генной терапии заключается во внутриклеточной доставке экзогенного генетического материала, направленного на коррекцию изменённых сигнальных путей за счёт ингибирования экспрессии мутантных генов (или) восстановления их функции.

Генная терапия рассматривается в качестве нового подхода к лечению ФОП. Помимо потенциальных терапевтических преимуществ, включая непосредственную направленность и коррекцию причины заболевания (мутация в гене), её успешная коммерциализация и применение при других заболеваниях позволяют рассматривать этот подход в качестве эффективного способа восстановления функции мутантного рецептора ACVR1 [54–56]. Существуют несколько вариантов реализации генотерапевтического подхода, а именно: замена патологического варианта гена, его ингибирование (*англ.* gene silencing), комбинированный подход и редактирование генома [57]. Однако с учётом отсутствия информации о типе клеток, вызывающих ГО, реализация целевой внутриклеточной доставки генетических конструкций остаётся трудной задачей. Наряду с системным введением может быть

рассмотрен вариант местного применения генотерапевтических конструкций, доставляемых в момент образования «вспышки» в векторе с широкой тропностью (аденовирус, аденоассоциированный вирус и другие) к различным клеткам и тканям. Этот вариант позволит увеличить вероятность трансдукции максимального числа клеток, принимающих участие в образовании ГО, непосредственно в месте воспалительного очага.

С целью оценки эффективности ингибирования процесса внескелетного костеобразования за счёт применения генной терапии *in vitro* и *in vivo* установлено, что двухкомпонентная генетическая конструкция, состоящая из кодон-оптимизированного гена ACVR1 и малой интерферирующей РНК, предотвращает остеогенную дифференцировку клеток-предшественниц и образование костной ткани как спонтанно, так и после травмы при системном введении животным [58, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкое генетическое заболевание — ФОП — характеризуется гетеротопическим окостенением мягких тканей. Низкая частота встречаемости (примерно 1 случай на 2 млн человек) и гетерогенность клинических проявлений не только существенно осложняют своевременное выявление патологии, но и создают значительные трудности в её изучении, диагностике и терапии.

В этиопатогенезе ФОП центральное место занимает точечная *de novo* мутация в гене ACVR1 617G>A (R206H). Эта мутация приводит к конститутивной активации кодируемого рецептора и аномальной передаче остеогенного сигнала через внутриклеточный путь SMAD 1/5/8 за счёт лиганд-рецепторных взаимодействий с молекулами BMP и активина А, а также в отсутствие лиганда. Это инициирует остеогенную дифференцировку клеток вне скелета, включая фибро-адипогенные прогениторы. Помимо этого, воспалительные медиаторы, продуцируемые клетками иммунной системы (базофилы, моноциты и нейтрофилы), а также локальная гипоксия и ангиогенез усиливают патологический процесс, способствуя формированию гетеротопической кости и прогрессированию заболевания.

Современные исследования направлены на идентификацию новых терапевтических мишеней путём анализа факторов, клеточных механизмов и сигнальных путей, вовлечённых в гетеротопический остеогистогенез. С учётом многофакторности патогенеза ФОП разрабатываются различные стратегии лечения, влияющие на отдельные звенья процесса. Одним из перспективных направлений является генная терапия, основанная на доставке экзогенного генетического материала для коррекции молекулярных дефектов. Успешное применение данного подхода уже продемонстрировано в лечении других заболеваний. Эти достижения открывают возможности для разработки аналогичных методов лечения ФОП.

⁵ RBR-9dkn9ry Effects of treatment with FOPCON in patients with Fibrodysplasia Ossificans Progressiva [Internet]. Режим доступа: <https://ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-9dkn9ry> Дата обращения: 15.04.2025.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.Д. Копылов — обзор литературы, анализ и систематизация данных, написание текста статьи; И.А. Яковлев — анализ публикаций, рецензирование и редактирование статьи; И.С. Лимаев — сбор и анализ литературы, редактирование текста; А.В. Еремеев — внесение правок, написание текста статьи; Р.В. Деев — рецензирование и редактирование статьи, подготовка работы к публикации. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Неприменимо.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Согласие на публикацию. Неприменимо.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Генно-клеточная регуляция регенерации тканей опорно-двигательного аппарата и разработка лекарственных препаратов на их основе» FURG-2025-0050. 1024100700005-8.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.



Приложение 1. Клинические исследования препаратов для терапии прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии. DOI: 10.17816/gc678636-4325225

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре.

В рецензировании участвовали два внешних рецензента, один член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.D. Kopylov: investigation, data curation, writing—original draft; I.A. Yakovlev: investigation, writing—review & editing; I.S. Limaev: investigation, writing—review & editing; A.V. Eremeev: writing—original draft, writing—review & editing; R.V. Deev: writing—review & editing. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Acknowledgements: Not applicable.

Ethics approval: Not applicable.

Consent for publication: Not applicable.

Funding sources: This study was carried out within the framework of the state assignment “Gene-Cell Regulation of Tissue Regeneration in the Musculoskeletal System and the Development of Pharmaceuticals Based on It” (FURG-2025-0050. 1024100700005-8).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article. Statement of originality. No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.



Supplement 1: Clinical trials of agents for FOP treatment. DOI: 10.17816/gc678636-4325225

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved two external reviewers, one member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Salazar VS, Gamer LW, Rosen V. BMP signalling in skeletal development, disease and repair. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):203–221. doi: 10.1038/nrendo.2016.12
- Wrana JL, Attisano L, Wieser R, et al. Mechanism of activation of the TGF- β receptor. *Nature.* 1994;370(6488):341–347. doi: 10.1038/370341a0
- Heldin CH, Moustakas A. Signaling receptors for TGF- β family members. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(8):a022053. doi: 10.1101/cshperspect.a022053
- Mejias Rivera L, Shore EM, Mourkioti F. Cellular and molecular mechanisms of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomedicines.* 2024;12(4):779. doi: 10.3390/biomedicines12040779 EDN: ZQWGUA
- Janoff HB, Muenke M, Johnson LO, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in two half-sisters: evidence for maternal mosaicism. *Am J Med Genet.* 1996;61(4):320–324. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19960202)61:4<320::AID-AJMG4>3.0.CO;2-Y
- Connor JM, Skirton H, Lunt PW. A three generation family with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet.* 1993;30(8):687–689. doi: 10.1136/jmg.30.8.687
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science.* 2015;347(6220):1260419. doi: 10.1126/science.1260419 EDN: WXTZTC
- Agnew C, Ayaz P, Kashima R, et al. Structural basis for ALK2/BMPR2 receptor complex signaling through kinase domain oligomerization. *Nat Commun.* 2021;12(1):4950. doi: 10.1038/s41467-021-25248-5 EDN: UIRHMS
- Huse M, Chen YG, Massagué J, Kuriyan J. Crystal structure of the cytoplasmic domain of the type I TGF β receptor in complex with FKBP12. *Cell.* 1999;96(3):425–436. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80555-3
- Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, et al. Dysregulated BMP signaling and enhanced osteogenic differentiation of connective tissue progenitor cells from patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res.* 2008;23(3):305–313. doi: 10.1359/jbmr.071030
- Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, et al. Constitutively activated ALK2 and increased SMAD1/5 cooperatively induce bone morphogenetic protein signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem.* 2009;284(11):7149–7156. doi: 10.1074/jbc.M801681200
- van Dinther M, Visser N, de Gorter DJ, et al. ALK2 R206H mutation linked to fibrodysplasia ossificans progressiva confers constitutive activity to the BMP type I receptor and sensitizes mesenchymal cells to BMP-induced osteoblast differentiation and bone formation. *J Bone Miner Res.* 2010;25(6):1208–1215. doi: 10.1359/jbmr.091110
- Aykul S, Huang L, Wang L, et al. Anti-ACVR1 antibodies exacerbate heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) by activating FOP-mutant ACVR1. *J Clin Invest.* 2022;132(12):e153792. doi: 10.1172/JCI153792 EDN: ZSTSLU

14. Collins MT. Twists in the fibrodysplasia ossificans progressiva story challenge and expand our understanding of BMP biology. *J Clin Invest*. 2022;132(12):e160773. doi: 10.1172/JCI160773 EDN: JGZLRY
15. Groppe JC, Wu J, Shore EM, Kaplan FS. In vitro analyses of the dysregulated R206H ALK2 kinase-FKBP12 interaction associated with heterotopic ossification in FOP. *Cells Tissues Organs*. 2011;194(2-4):291–295. doi: 10.1159/000324230
16. Yadin D, Knaus P, Mueller TD. Structural insights into BMP receptors: Specificity, activation and inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016;27:13–34. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.11.005 EDN: WUNVVR
17. Katagiri T, Tsukamoto S, Nakachi Y, Kuratani M. Recent topics in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(3):331–338. doi: 10.3803/EnM.2018.33.3.331
18. Wang H, Lindborg C, Lounev V, et al. Cellular hypoxia promotes heterotopic ossification by amplifying BMP signaling. *J Bone Miner Res*. 2016;31(9):1652–1665. doi: 10.1002/jbmr.2848 EDN: XTQFYR
19. Hino K, Zhao C, Horigome K, et al. An mTOR signaling modulator suppressed heterotopic ossification of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Stem Cell Reports*. 2018;11(5):1106–1119. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.007
20. Hino K, Horigome K, Nishio M, et al. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3339–3352. doi: 10.1172/JCI93521
21. Xu R, Wang F, Yang H, Wang Z. Action Sites and Clinical Application of HIF-1 α Inhibitors. *Molecules*. 2022;27(11):3426. doi: 10.3390/molecules27113426 EDN: JXDQW
22. Valer JA, Sánchez-de-Diego C, Gámez B, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase α (PI3K α) prevents heterotopic ossification. *EMBO Mol Med*. 2019;11(9):e10567. doi: 10.15252/emmm.201910567
23. Friedenstien AY, Lalykina KS. *Bone tissue induction and osteogenic progenitor cells*. Moscow: Medicine; 1973. (In Russ.)
24. Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(3):652–663. doi: 10.2106/JBJS.H.01177
25. Lees-Shepard JB, Yamamoto M, Biswas AA, et al. Activin-dependent signaling in fibro/adipogenic progenitors causes fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Commun*. 2018;9(1):471. doi: 10.1038/s41467-018-02872-2 EDN: VEZVHJ
26. Deev RV, Presnyakov EV, Kopylov ED, et al. About cases of fibrodysplasia ossification progressive. *Genes & cells*. 2022;17(4):105–114. doi: 10.23868/gc467495 EDN: UICNYA
27. Barruet E, Morales BM, Lwin W, et al. The ACVR1 R206H mutation found in fibrodysplasia ossificans progressiva increases human induced pluripotent stem cell-derived endothelial cell formation and collagen production through BMP-mediated SMAD1/5/8 signaling. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):115. doi: 10.1186/s13287-016-0372-6 EDN: BNSHOS
28. Suda RK, Billings PC, Egan KP, et al. Circulating osteogenic precursor cells in heterotopic bone formation. *Stem Cells*. 2009;27(9):2209–2219. doi: 10.1002/stem.150
29. Pignolo RJ, Wang H, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A segmental progeroid syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:908. doi: 10.3389/fendo.2019.00908 EDN: TYTKBC
30. De Brasi D, Orlando F, Gaeta V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva: a challenging diagnosis. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1187. doi: 10.3390/genes12081187 EDN: XSWIPC
31. Hüning I, Gillessen-Kaesbach G. Fibrodysplasia ossificans progressiva: clinical course, genetic mutations and genotype-phenotype correlation. *Mol Syndromol*. 2014;5(5):201–211. doi: 10.1159/000365770
32. Mantick N, Bachman E, Baujat G, et al. The FOP Connection Registry: Design of an international patient-sponsored registry for Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Bone*. 2018;109:285–290. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.032
33. Pignolo RJ, Bedford-Gay C, Liljesthröm M, et al. The natural history of flare-ups in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): A comprehensive global assessment. *J Bone Miner Res*. 2016;31(3):650–656. doi: 10.1002/jbmr.2728
34. Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, et al. Depletion of mast cells and macrophages impairs heterotopic ossification in an Acvr1^{R206H} mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):269–282. doi: 10.1002/jbmr.3304
35. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1055–1061. doi: 10.1124/jpet.102.035295
36. Kan L, Liu Y, McGuire TL, et al. Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. *Stem Cells*. 2009;27(1):150–156. doi: 10.1634/stemcells.2008-0576 EDN: XXVQJN
37. Brennan TA, Lindborg CM, Bergbauer CR, et al. Mast cell inhibition as a therapeutic approach in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone*. 2018;109:259–266. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.023
38. Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G. Anaesthetic management of a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Anaesth*. 2006;97(5):701–703. doi: 10.1093/bja/ael251 EDN: IMECIF
39. Werner CM, Zimmermann SM, Würzler-Hauri CC, et al. Use of imatinib in the prevention of heterotopic ossification. *HSS J*. 2013;9(2):166–170. doi: 10.1007/s11420-013-9335-y
40. Nikishina IP, Arsenyeva SV, Matkava VG, et al. Successful experience of tofacitinib treatment in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):92. doi: 10.1186/s12969-023-00856-1 EDN: BTVXYX
41. Haviv R, Zeitlin L, Moshe V, et al. Long-term use of interleukin-1 inhibitors reduce flare activity in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(9):2597–2604. doi: 10.1093/rheumatology/keae255 EDN: DUIGEO
42. Wilson MD, Harreman M, Svejstrup JQ. Ubiquitylation and degradation of elongating RNA polymerase II: the last resort. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1829(1):151–157. doi: 10.1016/j.bbagr.2012.08.002
43. Davis AJ, Brooijmans N, Brubaker JD, et al. An ALK2 inhibitor, BLU-782, prevents heterotopic ossification in a mouse model of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Sci Transl Med*. 2024;16(749):eabp8334. doi: 10.1126/scitranslmed.abp8334 EDN: RVPAYS
44. Lounev V, Groppe JC, Brewer N, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency confers resilience in fibrodysplasia ossificans progressiva in a man and mice. *J Bone Miner Res*. 2024;39(4):382–398. doi: 10.1093/jbmr/zjae029 EDN: SJLWEL
45. Hatsell SJ, Idone V, Wolken DM, et al. ACVR1R206H receptor mutation causes fibrodysplasia ossificans progressiva by imparting responsiveness to activin A. *Sci Transl Med*. 2015;7(303):303ra137. doi: 10.1126/scitranslmed.aac4358
46. Upadhyay J, Xie L, Huang L, et al. The expansion of heterotopic bone in fibrodysplasia ossificans progressiva is activin a-dependent. *J Bone Miner Res*. 2017;32(12):2489–2499. doi: 10.1002/jbmr.3235
47. Keen R, Dahir KM, McGinniss J, et al. Characterization of flare-ups and impact of garetosmab in adults with fibrodysplasia ossificans progressiva: a post hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled LUMINA-1 trial. *J Bone Miner Res*. 2024;39(10):1486–1492. doi: 10.1093/jbmr/zjae140 EDN: BBPJKH
48. Maekawa H, Kawai S, Nishio M, et al. Prophylactic treatment of rapamycin ameliorates naturally developing and episode-induced heterotopic ossification in mice expressing human mutant ACVR1. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):122. doi: 10.1186/s13023-020-01406-8 EDN: ELSHMA
49. Agarwal S, Loder S, Brownley C, et al. Inhibition of Hif1 α prevents both trauma-induced and genetic heterotopic ossification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(3):E338–E347. doi: 10.1073/pnas.1515397113
50. Pignolo RJ, Al Mukaddam M, Baujat G, et al. Study methodology and insights from the palovarotene clinical development program in fibrodysplasia ossificans progressiva. *BMC Med Res Methodol*. 2023;23(1):269. doi: 10.1186/s12874-023-02080-7 EDN: IQVCYR
51. Palhares DB, Nascimento DR, Palhares MG, et al. Propranolol and ascorbic acid in control of fibrodysplasia ossificans progressiva flare-ups due to accidental falls. *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8(1):24–28. doi: 10.5582/irdr.2018.01095
52. Stiles JM, Amaya C, Rains S, et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of

hemangiioendothelioma and angiosarcoma. *PLoS One*. 2013;8(3):e60021. doi: 10.1371/journal.pone.0060021 EDN: YDFIRH

53. Nascimento DR, Balaniuc SLB, Palhares DB, et al. Rare and intractable fibrodysplasia ossificans progressiva shows different PBMC phenotype possibly modulated by ascorbic acid and propranolol treatment. *Intractable Rare Dis Res*. 2021;10(3):179–189. doi: 10.5582/irdr.2021.01012 EDN: MTEMYB

54. Blair HA. Onasemnogene abeparvovec: a review in spinal muscular atrophy. *CNS Drugs*. 2022;36(9):995–1005. doi: 10.1007/s40263-022-00941-1 EDN: YFYRJC

55. Maguire AM, Bennett J, Aleman EM, et al. Clinical perspective: Treating RPE65-associated retinal dystrophy. *Mol Ther*. 2021;29(2):442–463. doi: 10.1016/j.jymthe.2020.11.029 EDN: ZYPNZQ

56. Anguela XM, High KA. Hemophilia B and gene therapy: a new chapter with etranacogene dezaparvovec. *Blood Adv*. 2024;8(7):1796–1803. doi: 10.1182/bloodadvances.2023010511 EDN: PJZDAN

57. Eekhoff EMW, de Ruiter RD, Smilde BJ, et al. Gene therapy for fibrodysplasia ossificans progressiva: feasibility and obstacles. *Hum Gene Ther*. 2022;33(15-16):782–788. doi: 10.1089/hum.2022.023 EDN: ZJZNDR

58. Yang YS, Kim JM, Xie J, et al. Suppression of heterotopic ossification in fibrodysplasia ossificans progressiva using AAV gene delivery. *Nat Commun*. 2022;13(1):6175. doi: 10.1038/s41467-022-33956-9 EDN: JRBODC

59. Yang YS, Lin C, Ma H, et al. AAV-mediated targeting of the activin A-ACVR1^{R206H} signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Biomolecules*. 2023;13(9):1364. doi: 10.3390/biom13091364 EDN: UOGLJX

ОБ АВТОРАХ

* Копылов Евгений Дмитриевич;

адрес: Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3;
ORCID: 0009-0008-9927-5608;
eLibrary SPIN: 1118-4358;
e-mail: zhenya.lopeylov@mail.ru

Яковлев Иван Антонович;

ORCID: 0000-0001-8127-4078;
eLibrary SPIN: 8222-2234;
e-mail: ivan@ivan-ya.ru

Лимаев Игорь Сергеевич;

ORCID: 0000-0002-0994-9787;
eLibrary SPIN: 4909-6550;
e-mail: ig.limaev@gmail.com

Еремеев Артём Валерьевич, канд. биол. наук;

ORCID: 0000-0002-3428-7586;
eLibrary SPIN: 4825-5440;
e-mail: art-eremeev@yandex.ru

Деев Роман Вадимович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

AUTHORS' INFO

* Evgeniy D. Kopylov;

address: 3 Tsyurupy st, Moscow, Russia, 117418;
ORCID: 0009-0008-9927-5608;
eLibrary SPIN: 1118-4358;
e-mail: zhenya.lopeylov@mail.ru

Ivan A. Yakovlev;

ORCID: 0000-0001-8127-4078;
eLibrary SPIN: 8222-2234;
e-mail: ivan@ivan-ya.ru

Igor S. Limaev;

ORCID: 0000-0002-0994-9787;
eLibrary SPIN: 4909-6550;
e-mail: ig.limaev@gmail.com

Artem V. Eremeev, Cand. Sci. (Biology);

ORCID: 0000-0002-3428-7586;
eLibrary SPIN: 4825-5440;
e-mail: art-eremeev@yandex.ru

Roman V. Deev, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;
eLibrary SPIN: 2957-1687;
e-mail: romdey@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author