

Revisión

¿Es la «fibrodisplasia osificante progresiva» una enfermedad de origen vascular? Un modelo patogénico innovador



Antonio Morales-Piga^{a,*}, Francisco Javier Bachiller-Corral^b y Gonzalo Sánchez-Duffhues^c

^a Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Departamento de Biología Molecular y Celular del Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC), Leiden, Holanda

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2013

Aceptado el 1 de mayo de 2014

On-line el 6 de agosto de 2014

Palabras clave:

Fibrodisplasia osificante progresiva

Mutación

Proteína morfogenética ósea

Transición endotelial-mesenchimal

R E S U M E N

La fibrodisplasia osificante progresiva es la causa más grave de osificación ectópica en humanos. Se caracteriza por malformaciones esqueléticas congénitas y placas de hueso maduro (endocondral) en el músculo y en otras estructuras ricas en tejido conjuntivo. Se produce por una mutación espontánea en el gen del receptor de la activina A tipo I, similar a la activina-cinasa-2. A raíz de este hallazgo, se han producido importantes avances en el conocimiento de su base molecular y celular. Además de permitir una mejor comprensión de los mecanismos que gobiernan la osificación, evidencias recientes indican que la alteración primordial radica en mecanismos básicos de la diferenciación celular que son clave en varias vías fisiológicas y en la génesis de enfermedades de gran impacto. En el presente artículo, resumimos los últimos avances con implicaciones que trascienden los límites de esta devastadora enfermedad para postularse como un nuevo modelo dentro de la fisiopatología humana.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Is “fibrodysplasia ossificans progressiva” a vascular disease? A groundbreaking pathogenic model

A B S T R A C T

Fibrodysplasia ossificans progressiva is the most severe and disabling disorder of ectopic ossification in humans. It is characterized by congenital skeletal abnormalities in association with extraskeletal widespread endochondral osteogenesis. Virtually all patients show the same mutation in the “Activin A type-I/activin-like kinase-2” receptor encoding gene. As a result of this discovery there have been significant advances in the knowledge of the cellular and molecular basis of the disease. Besides allowing a better understanding of ossification process, recent evidence indicates that the primary disturbance lies within basic mechanisms of cell differentiation that are key in several physiological pathways and in the genesis of diseases with a major impact on health. In this article we summarize these breakthroughs, with implications that go beyond the limits of this devastating disease to insinuate a new model of human pathophysiology.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Fibrodysplasia ossificans progressive

Mutation

Bone morphogenetic protein

Endothelial-mesenchymal transition

La fibrodisplasia osificante progresiva (FOP; MIM #135100) es una de las enfermedades constitucionales óseas más singulares y de mayor significado, hasta el punto de haber sido considerada «el monte Everest de los trastornos músculo-esqueléticos de origen genético»¹ y un modelo aplicable a la investigación en

medicina regenerativa y en el conocimiento de la metamorfosis de los tejidos².

Principales rasgos epidemiológicos

La escasez de datos epidemiológicos es una carencia que la FOP comparte con el conjunto de las enfermedades raras y, de manera singular, con la mayoría de las demás enfermedades musculoesqueléticas de baja prevalencia³. La dispersión de casos inherente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amorales@isciii.es (A. Morales-Piga).

a estos procesos y su gran complejidad, con la dificultad diagnóstica añadida que ello supone, dificultan mucho llevar a cabo estudios de población sobre un censo fiable de casos con un diagnóstico de certeza⁴. Sin embargo, un dato que se acepta como válido con carácter universal, a pesar de ser una estimación obtenida por extrapolación a partir de los resultados obtenidos en un único estudio pionero, es la prevalencia global: en torno a un caso por cada 2 millones de habitantes⁵. Esta cifra parece consistente en todos los países y regiones geográficas donde se han realizado estudios comparables, por lo que se considera que no hay una clara predisposición étnica o de género⁶⁻⁸. Igualmente, en un trabajo realizado en España, los 17 pacientes identificados que sobrevivían a finales del 2011 (prevalencia puntual = $0,36 \times 10^{-6}$) y los 24 incluidos en el total de la muestra son concordantes con la frecuencia estimada en otras áreas⁹. Por otra parte, como se verá en detalle más adelante, la inmensa mayoría de los casos aparecen *de novo*, como resultado de una mutación espontánea^{6,7}. De este modo, la agregación familiar de la FOP es extraordinariamente infrecuente y solo se ha comunicado un número muy pequeño de familias con pocos casos en 2 generaciones⁶. En distintas ocasiones y en diferentes entornos geográficos se ha comunicado una mayor predisposición ligada a la edad paterna^{5,9,10} que podría estar en relación con el conocido efecto universal de una avanzada edad del padre como factor favorecedor de mutaciones. Adicionalmente, se ha comunicado una cierta exposición a agentes ambientales potencialmente inductores de mutaciones⁹. Sin embargo, las dificultades y las carencias metodológicas inherentes a estos estudios (en los que es muy difícil establecer controles apropiados y virtualmente imposible investigar la existencia de un efecto dosis-respuesta) obligan a interpretar estas inferencias con mucha cautela antes de darles valor causal.

Clinica, diagnóstico y alternativas terapéuticas actuales

Desde el punto de vista clínico, la FOP se caracteriza por malformaciones congénitas y por el desarrollo de placas de hueso maduro (con un patrón de osificación endocondral) en el seno del músculo (con un patrón de osificación endocondral) en el seno del músculo y en otras estructuras ricas en tejido conjuntivo¹¹. La virulencia de estas alteraciones sitúa la FOP como la causa más grave de osificación ectópica en humanos¹².

Los recién nacidos con FOP tienen un aspecto normal excepto por la presencia (en la práctica totalidad de ellos) de malformaciones en el dedo gordo del pie, siendo el *hallux valgus* congénito el sello más característico de la enfermedad (fig. 1)^{13,14}. Aunque se suelen reconocer más tarde (e incluso pasan inadvertidas o son erróneamente interpretadas), el componente displásico de la FOP se puede manifestar por diversas anomalías esqueléticas congénitas que aparecen con una frecuencia variable pero casi siempre elevada. Entre estas malformaciones destacan: otras anomalías en los dedos de las manos y los pies distintas de las del dedo gordo del pie (acortamiento de falanges, metatarsianos y metacarpianos, sinostosis, clinodactilia)¹⁵; aumento de tamaño y fusión de las facetas posteriores con hipoplasia del cuerpo vertebral en la columna cervical (fig. 2), que puede acabar formando un bloque¹⁶⁻¹⁸; osteocondromas, sobre todo evidentes en la región medial de la tibia¹⁹, y cuello femoral corto y ancho²⁰.

Por otra parte, con cierta variabilidad en cuanto a su aparición e intensidad, desde los primeros meses o años de vida, y a menudo desencadenados por un traumatismo, la mayoría de los pacientes presentan episodios agudos de formación de nódulos pseudoinflamatorios^{2,7,12}. Con el tiempo, estas lesiones presentes en el seno del músculo estriado, los tendones y los ligamentos se transforman en placas de hueso maduro¹¹ que progresan y se extienden de forma secuencial según un patrón anatómico específico: en dirección cefálica-caudal, proximal-distal y axial-apendicular²¹. Así, aunque el ritmo de progresión es variable, entre la segunda y la

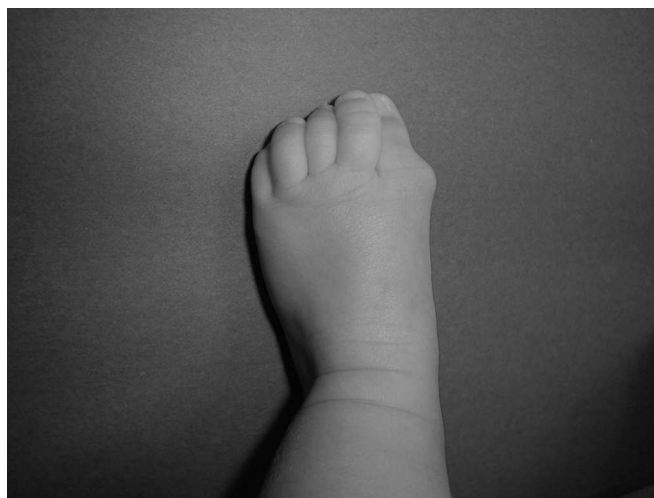


Figura 1. La displasia del primer metatarsiano con deformidad en *hallux valgus* es el rasgo constitucional más característico de la FOP. Su correcta identificación desde el nacimiento es de gran importancia diagnóstica y evita procedimientos potencialmente dañinos.



Figura 2. Hipoplasia de los cuerpos vertebrales, con hipertrofia y fusión de elementos vertebrales posteriores, que ocasiona bloque cervical C3-C5 y, como consecuencia, rectificación de la curvatura fisiológica.



Figura 3. Gruesas bandas de hueso heterotópico de aspecto lamelar maduro (patrón de osificación endocondral) que forman de puentes rígidos entre diversas estructuras y acaban formando un verdadero «segundo esqueleto».

tercera décadas de la vida, las placas al ramificarse acaban formando «un segundo esqueleto»^{1,22} con puentes rígidos que disminuyen la movilidad de las estructuras sobre las que asientan (fig. 3)^{7,12}. Como las placas se suelen localizar en regiones anatómicas de gran importancia funcional como el cuello, los hombros, las caderas y las rodillas, casi siempre acaban comprometiendo la movilidad y dificultan actividades básicas como la deambulación. Y más adelante pueden afectar a regiones vitales, como la zona submandibular —dando lugar a problemas para la masticación, la deglución y el habla— y la musculatura torácica, lo que dificulta la función respiratoria y origina graves complicaciones que pueden acarrear una muerte temprana^{12,23}. Además, la FOP puede ocasionar otros trastornos que repercuten sobre funciones esenciales, como la pérdida de audición, presente en un elevado porcentaje de los enfermos²⁴. Recientemente, en un estudio basado en un cuestionario postal enviado a una amplia muestra de pacientes, se ha comunicado una elevada frecuencia de síntomas neurológicos crónicos²⁵. Dentro de esta misma línea de trabajo (cuyos hallazgos precisan confirmación), en 2 modelos animales y mediante técnicas de imagen se han observado lesiones desmielinizantes en el sistema nervioso central²⁶, sugiriéndose que podrían estar relacionadas con la desregulación de la señal en la vía de las proteínas morfogenéticas óseas que, como se verá después, desempeñan un papel básico en la patogenia de la FOP.

Cada vez se está llamando más la atención sobre la heterogeneidad en la expresión clínica de la FOP^{27,28}, la cual parece depender de la distinta influencia de factores genéticos y ambientales^{29,30}. Así, en un estudio de 3 parejas de gemelos monocigóticos se comprobó que en cada par de hermanos la malformación del dedo gordo es idéntica y diferente de los de las otras parejas³¹. Basándose en estas evidencias y en observaciones acerca de la evolución clínica de la enfermedad, estos autores indican que los factores genéticos condicionarían las alteraciones ocasionadas durante el desarrollo fetal, mientras que los agentes ambientales asociados al estilo de vida (los traumatismos repetidos es el factor mejor conocido) determinarían en parte la intensidad y el ritmo de avance de la osificación.

En las fases iniciales, antes de la formación de placas de hueso heterotópico, los errores de diagnóstico son frecuentes, confundiendo con procesos como la fibromatosis agresiva juvenil, el linfedema o el sarcoma de partes blandas^{12,32,33}. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que, aunque los nódulos incipientes puedan prestarse a confusión, la presencia concomitante de la típica malformación congénita del dedo gordo del pie (fig. 1) permite realizar el diagnóstico de certeza. En todo caso, el test genético apropiado confirmaría la enfermedad, haciendo innecesarias otras

pruebas y medidas terapéuticas que pueden ocasionar un daño irreversible³⁴. A este respecto, hay que insistir en la inutilidad de la biopsia, la cual, al igual que los procedimientos quirúrgicos ortopédicos, deben evitarse, ya que de manera habitual conduce a un empeoramiento de la lesión³³⁻³⁵.

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento efectivo para la FOP. En consecuencia, el esfuerzo se dirige a la prevención y el alivio sintomático de los brotes de nódulos (antes de la formación de placas óseas), medidas de soporte y recuperación funcional, ayudas, y consejo genético^{23,33}. Es muy importante evitar o minimizar cualquier factor que pueda desencadenar o agravar el desarrollo de las placas, en particular los traumatismos, las inyecciones intramusculares y cualquier otra maniobra agresiva para la integridad de los tejidos conjuntivos. Así mismo se debe extremar el cuidado dental en evitación de caries, recomendándose que los trabajos sean realizados por especialistas familiarizados con situaciones complejas³⁶. Así mismo, si hubiera necesidad de realizar una anestesia general (cualquier indicación quirúrgica debe estar muy justificada), el anestesta debe tener en cuenta el riesgo de que se produzca una luxación atlanto-axoidea y dominar técnicas de intubación especial a fin de minimizar esta complicación^{37,38}. Para una descripción detallada de las pautas de tratamiento sintomático de los brotes de nódulos iniciales y el intento de prevenir su conversión en placas de hueso mediante tratamiento con corticoides, indicamos la lectura de las guías y recomendaciones publicadas por el «Consortio clínico internacional de la FOP»³³. Para los fines de esta revisión, podemos concluir aquí esta primera parte y pasar a analizar los hallazgos proporcionados por la investigación genética y bioquímica más reciente, que parecen abrir una puerta a la consecución de un tratamiento que modifique de manera eficaz la historia natural de esta devastadora enfermedad^{39,40}.

La mutación FOP y la proteína morfogenética ósea

La práctica totalidad de los pacientes que muestran el fenotipo clásico de FOP que acabamos de describir tienen idéntica mutación —c.617 G>A— en el gen que codifica el receptor de la activina A tipo I similar a la activina-cinasa-2 (ACVR1/ALK2), una mutación heterocigota, recurrente y antisentido en el codón 206 (R206H), dentro del dominio GS del receptor^{41,42}. El receptor ACVR1/ALK2 se expresa en tejidos como el músculo esquelético, los vasos sanguíneos (células endoteliales y pericitos) y el cartílago, entre otros, lo que explicaría las alteraciones del desarrollo esquelético y las osificaciones heterotópicas características del «fenotipo FOP»^{41,43,44}.

El receptor transmembrana ACVR1/ALK2 pertenece a la familia de receptores de la proteína morfogenética ósea (BMP), los cuales se consideran miembros de la superfamilia de los factores de crecimiento transformante beta (TGF- β)⁴⁵. Su conservación a lo largo de la evolución y su presencia en todos los organismos pluricelulares resaltan la importancia de estas citocinas que ejercen sus efectos en múltiples tejidos y sistemas. Los receptores de la superfamilia TGF- β /BMP muestran una estructura heterotetramérica muy compleja y de manera esquemática se pueden encuadrar en 2 categorías⁴⁶:

- Tipo I: incluye 7 receptores (ALK1-7) con la característica común de ser cinasas del «receptor-activina». A este tipo pertenece el ACVR1/ALK2, cuya mutación está presente en la FOP.
- Tipo II: del cual se han descrito hasta 5 receptores distintos.

Una característica peculiar de todos los receptores TGF- β /BMP de tipo I es poseer una región rica en residuos de glicina y serina, yuxtapuesta a la membrana citoplásmica: el dominio GS. Múltiples hallazgos⁴⁷⁻⁵³ indican que esta zona es crítica en la señalización y que, tras la unión al ligando, desencadena al menos 2 cascadas de transmisión de la señal. En el caso del receptor ACVR1/ALK2,

la interacción con los ligandos de BMP (principalmente BMP-2, 4, 6 y 7) conlleva la asociación del receptor de tipo I con el receptor de tipo II, que es constitutivamente activo y que, a su vez, fosforila al receptor de tipo I en el residuo GS. Esta modificación provoca el desplazamiento de la proteína inhibidora FKBP12⁵⁴ y la consecuente transducción de la señal a través de: *a*) una ruta canónica, que se caracteriza por la activación de las proteínas R-Smads1/5/8. La fosforilación de estos factores permite su acople con el Co-Smad (Smad4) y su translocación al núcleo, donde dirige la transcripción de genes específicos, muchos de ellos directamente involucrados en el establecimiento de un ambiente proosteogénico, y *b*) una ruta no canónica, caracterizada por una señalización a través de las «proteínas cinasa mitogénica activadas» (MAPK), que incluyen las enzimas p38, «cinasa regulada por señales extracelulares» (ERK) y «cinasa terminal de c-jun» (JNK). Al contrario que la ruta canónica, la regulación de estas cinasas por los ligandos BMP/TGF- β no ha sido estudiada en profundidad. No obstante, el hecho de que esta cascada de señalización «secundaria» no sea exclusiva de la ruta TGF- β /BMP indica que su control podría desempeñar un papel integrador con otras cascadas de transducción de señales (rutas inflamatorias⁵⁵, ligandos de Wnt⁵⁶ y Notch⁵⁷), que también activan MAPK.

En síntesis, este conjunto de hechos permite afirmar que los ligandos de la «familia TGF- β » ocupan una posición central en la red de señales que rigen el crecimiento, la diferenciación y el destino final de las células progenitoras de una gran variedad de células y tejidos, tanto durante el desarrollo embrionario como después del nacimiento⁵⁸⁻⁶⁰. En particular, debido al papel clave de las BMP en la embriogénesis y en la homeostasis tisular del organismo adulto, sus alteraciones se han implicado en la etiopatogenia de varias enfermedades de naturaleza muy diversa⁶¹.

El metamorfogén de la FOP: desregulación de la señal «vía-BMP»

Estudios con modelos celulares *in vitro* han permitido descubrir que la mutación canónica de la FOP induce una activación *cuasi* constitutiva del receptor ACVR1/ALK2 que causa una interacción amplificadora entre este y una de las enzimas clave en el proceso de transducción intracelular de la señal, la peptidil-prolil-cis-trans-isomerasa (FKBP1A/FKBP12), aumentando así la activación de varias proteínas de la ruta de las BMP^{43,62-64}, sin necesidad de interacción ligando-receptor⁴⁴. La simple sustitución de un aminoácido (arginina por histidina) que conlleva la mutación canónica de la FOP transforma el receptor morfogenético en un receptor metamorfogenético, proporcionando un sustrato que hace posible el desarrollo de las alteraciones ante y posnatales de la enfermedad⁵⁸.

En consonancia con estas premisas, distintos modelos experimentales han mostrado que la activación constitutiva del receptor mutado: *a*) induce actividad de fosfatasa alcalina en células madre musculares (células satélite) del músculo murino (C2C12)^{63,65}; *b*) regula al alza la BMP-4 y a la baja los antagonistas de la cascada de señal de la BMP a través de la vía Smad (véase después)⁴⁴; *c*) expande elementos articulares, induce condrogénesis ectópica y estimula la fusión articular de forma similar a lo que ocurre en la FOP^{43,59,65}, y *d*) regula la estabilidad del ARN mensajero de ACVR1/ALK2, actuando como un bucle de refuerzo positivo⁶⁶.

Por otra parte, los resultados obtenidos en *Drosophila melanogaster*, en los que se estudió la regulación de la «ruta de Dpp» (genes homólogos de BMP) en los mutantes «decapentaplegic»⁶⁷, al igual que el análisis fenotípico de los pacientes⁴², indican que la alteración patogénica afecta tanto al modelado embrionario como a la respuesta posnatal anómala a estímulos capaces de ocasionar una lesión tisular⁵⁸. Algunos de los hallazgos más relevantes que apoyan

esta teoría son un aumento en la expresión de BMP en células de lesiones activas^{62,68,69} y un incremento en la concentración de receptores de BMP tipo I en la superficie celular⁷⁰. También se ha comunicado un aumento en la diferenciación osteogénica de células progenitoras del tejido conjuntivo obtenidas por exfoliación de dientes de leche: células «SHED» (por su sigla inglesa: «stem cells from human exfoliated deciduous teeth»). En voluntarios sanos, estas células transmiten señales BMP tanto a través de las vías Smad como de la ruta MAPK (en particular, a través de la cinasa p38) y responden al tratamiento con BMP-4. En pacientes con FOP muestran una mayor respuesta basal y tras estimulación del ligando, y se diferencian con mayor rapidez que las de los controles hacia un fenotipo osteogénico⁷¹.

La dificultad y el riesgo inherentes a obtener tejidos primarios de pacientes con FOP³⁵ han estimulado el desarrollo de modelos *in vivo*. Así, gracias a experimentos en un modelo de *pez cebra* que expresa el receptor mutado, se demostró que este gen induce la condrogénesis de manera independiente de ligando⁴³. Poco después, se confirmó que la expresión del receptor humano mutado en FOP ALK2 R206H en *Drosophila melanogaster* provocaba una sobreactivación de la ruta de señalización de las BMP. Curiosamente, estos experimentos demostraron que el receptor mutado ACVR1/ALK2 requiere un receptor de BMP tipo 2 funcional⁷². Recientemente, estos hallazgos se han confirmado en un modelo de FOP en ratón, que consiste en la expresión de un receptor ALK2 constitutivo con la mutación Q207D⁷³, abriendo así las posibilidades de otra diana terapéutica para el desarrollo de fármacos. No obstante, estudios *in vitro* han demostrado diferencias funcionales entre el receptor ALK2 R206H y el receptor ALK2 Q207D⁶⁴. En la actualidad, no es posible contar con un modelo de mamíferos (preferiblemente, ratones o ratas) que reproduzca en su totalidad el fenotipo humano de FOP, ya que dicha mutación resulta letal durante el desarrollo prenatal de estos animales. Quizás el avance de mayor relevancia en este sentido se produjo en 2012 con la publicación de un modelo de ratones quiméricos ALK2 R206H en los que la expresión del gen mutado se lleva a cabo en una etapa posterior del desarrollo prenatal, esquivando de esta manera la letalidad del gen⁷⁴. Sin embargo, este modelo es laborioso y caro, lo que dificulta su empleo para investigar los mecanismos moleculares responsables de la enfermedad, así como el desarrollo de nuevos fármacos. En este sentido, recientemente se ha recurrido a la generación de células madre inducidas a partir de tejido primario de pacientes^{75,76}. Gracias a esta estrategia se pretende contar con material ilimitado de pacientes sobre el cual identificar nuevos compuestos que interfieran con la progresión de la enfermedad.

Mecanismos clave: «transición endotelial-mesenquimal» e inflamación

La plasticidad epitelial y endotelial es clave para el desarrollo embrionario y la progresión de ciertas enfermedades⁷⁷. La pérdida de los rasgos endoteliales y la adquisición de características mesenquimales —transición endotelial-mesenquimal (EndMT)— ocurre en varios procesos biológicos de gran importancia, todos ellos relacionados con alteraciones de las BMP. Así, se ha implicado en la progresión del cáncer⁷⁷⁻⁷⁹, en la fibrosis cardíaca⁸⁰ y renal⁸¹⁻⁸³, en la arteriosclerosis^{84,85}, en la hipertensión pulmonar^{86,87} y en el proceso de cicatrización de las heridas⁸⁸.

La observación de que los condrocitos y los osteoblastos presentes en la zona de reparación de las fracturas óseas se tiñen con anticuerpos específicos de marcadores endoteliales⁸⁹ permitió plantear la hipótesis de que la EndMT, además de contribuir al mecanismo fisiológico de reparación, puede estar implicada en ciertos trastornos óseos. En ese sentido, tanto en pacientes con FOP como en modelos animales que remedan la enfermedad, se

ha demostrado que la EndMT es un factor esencial en la patogenia. Así, en 2 modelos de ratón transgénico («Nse-BMP-4» y «MyoD^{Cre}») diseñados de forma que permiten rastrear el origen de las células responsables de la esqueletogénesis, se ha observado que, en un microambiente inflamatorio y como respuesta a las señales de la vía BMP activadas por la mutación ACVR1/ALK2, las células endoteliales progenitoras se diferencian hacia una línea condrocitaria y contribuyen a todos y cada uno de los estadios de la osificación heterotópica, desde el esbozo mesenquimal hasta la formación de hueso endocondral⁹⁰. Antes, con un método diferente, se había indicado que al menos una parte de las células mesenquimales involucradas en la metamorfosis esquelética que supone la FOP son de origen vascular⁹¹. Recientemente, tanto en muestras de pacientes obtenidas por biopsia, como en un modelo animal inducido por la transferencia de un gen ACVR1/ALK2 constitutivamente activado⁷⁴, se ha demostrado mediante técnicas inmunohistoquímicas que los condrocitos y los osteoblastos presentes en las lesiones expresan marcadores del endotelio vascular como el Tie-2 y el factor de von Willebrand⁹². Adicionalmente, las células endoteliales que expresan el receptor mutado y el tratamiento con ligandos del receptor como el TGF-β-2 o el BMP-4 ocasionan EndMT y la adquisición de un fenotipo similar al de las células madre mesenquimales.

Además de estar influida por estímulos de otras rutas de señalización, la EndMT es dependiente de los ligandos de TGF-β y BMP, así como del receptor mutado en FOP ALK2 R206H. Por ello, los inhibidores químicos del TGF-β (SB-431542 y LY-364947⁷⁹) y de las BMP (basados en dorsomorfinas⁹³⁻⁹⁵, así como con una estructura distinta⁹⁶) bloquean la EndMT. Es más, debido a la falta de especificidad de los compuestos desarrollados hasta el momento por la similitud estructural de los receptores ALK, se han ideado alternativas basadas en terapia génica para bloquear el receptor ALK2 sin afectar a otros receptores, evitando así posibles efectos secundarios^{97,98}.

La condrogénesis requiere un microambiente hipóxico y antiangiogénico⁹⁹. Por eso, al ser la hipoxia una de las consecuencias de la inflamación¹⁰⁰, y dado que la activación de esta (en particular un aumento de las citocinas proinflamatorias prostaglandina E2 y factor de necrosis tumoral alfa¹⁰¹) se ha señalado como necesaria para iniciar la osificación heterotópica¹⁰², la interacción de ambos factores, entre sí y con otros mecanismos, puede ser determinante en la EndMT mediada por la mutación R206H^{90,94,102,103}. Por otra parte, es bien conocido que las células troncomesenquimales, susceptibles de diferenciarse en adipocitos, osteocitos y condrocitos, pueden interactuar con células del sistema inmunitario innato y adaptativo, modulando diversas funciones¹⁰⁴. Si bien ciertas células del sistema inmunitario derivadas de precursores hematopoyéticos han sido implicadas en la metamorfosis esquelética que caracteriza la FOP⁴¹, falta definir con precisión su posible papel patogénico.

En resumen, la predisposición a desarrollar el hueso heterotópico endocondral característico la FOP se debe a la mutación R206H del receptor ACVR1/ALK2, la cual provoca una regulación al alza de la cascada de señales de las BMP. Este hecho se vería favorecido por un microambiente de hipoxia asociado a la activación inflamatoria que se produce tras un traumatismo. Esta combinación de factores induciría una «transición endotelial-mesenquimal» de las células precursoras del endotelio vascular, dando lugar a células mesenquimales pluripotenciales con capacidad para diferenciarse en osteoblastos y condrocitos. De esta forma, las células endoteliales participarían en todas las etapas de la formación de hueso heterotópico (acumulación de células mesenquimales, formación de osteoblastos y condrocitos, y maduración ósea), focalizándose en las regiones anatómicas donde el receptor ACVR1/ALK2 se expresa en mayor medida (músculo esquelético, vasos sanguíneos y cartílago). Comprender en profundidad la mutación asociada a la FOP, la ruta de señalización de las BMP y el mecanismo de «transición

endotelial-mesenquimal» no solo proporciona nuevas dianas terapéuticas para obtener fármacos eficaces frente a esta enfermedad, sino que supone un esperanzador avance en el conocimiento de una variedad de procesos básicos en la metamorfosis y la reparación de tejidos y órganos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Pennsylvania Researchers Discover Gene That Causes Second Skeleton to form. News release 2006 [consultado 22 May 2014]. Disponible en: <http://www.ifopa.org/penn-researchers-discover-gene-that-creates-second-skeleton.html>
2. Kaplan FS, Chakkalakal SA, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Mechanisms and models of skeletal metamorphosis. *Dis Model Mech*. 2012;5:756–62.
3. Morales-Piga A, Kaplan FS. Osteochondral diseases and fibrodysplasia ossificans progressiva. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:335–48.
4. Rare diseases: understanding this Public Health Priority. *Eurordis* 2005 [consultado 22 May 2014]. Disponible en: <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps.document-EN.pdf>
5. Connor JM, Evans DAP. Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet*. 1982;19:35–9.
6. Shore EM, Feldman GJ, Xu M, Kaplan FS. The Genetics of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2005;3:201–4.
7. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Clinical and genetic aspects. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:80.
8. Zhang W, Zhang K, Song L, Pang J, Ma H, Shore EM, et al. The phenotype and genotype of fibrodysplasia ossificans progressiva in China: A report of 72 cases. *Bone*. 2013;57:386–91.
9. Morales-Piga A, Bachiller-Corral J, Trujillo-Tiebas MJ, Villaverde-Hueso A, Gamir-Gamir ML, Alonso-Ferreira V, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva in Spain: Epidemiological, clinical, and genetic aspects. *Bone*. 2012;51:748–55.
10. Rogers JG, Chase GA. Paternal age effect in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet*. 1979;16:147–8.
11. Kaplan FS, Tabas JA, Gannon FH, Finkel G, Hahn GV, Zasloff MA. The histopathology of fibrodysplasia ossificans progressiva. An endochondral process. *JBJS*. 1993;75:220–30.
12. Kaplan FS, Le Merrer M, Glaser DL, Pignolo RJ, Goldsby RE, Kitterman JA, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22:191–205.
13. Kartal-Kaess M, Shore EM, Xu M, Schwering L, Uhl M, Korinthenberg R, et al. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP): Watch the great toes! *Eur J Pediatr*. 2010;169:1417–21.
14. Nakashima Y, Haga N, Kitoh H, Kamazono J, Tozawa K, Katagiri T, et al. Deformity of the great toe in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Orthop Sci*. 2010;15:804–9.
15. Schroeder HW, Zasloff M. The hand and foot malformations in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Johns Hopkins Med J*. 1980;147:73–8.
16. Connor JM, Smith R. The cervical spine in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Radiol*. 1982;55:492–6.
17. Shah PB, Zasloff MA, Drummond D, Kaplan FS. Spinal deformity in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *JBJS*. 1994;76:1442–50.
18. Schaffer AA, Kaplan FS, Tracy MR, O'Brien ML, Dormans JP, Shore EM, et al. Developmental anomalies of the cervical spine in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva are distinctly different from those in patients with Klippel-Feil syndrome: Clues from the BMP signaling pathway. *Spine*. 2005;30:1379–85.
19. Deirmengian GK, Hebela NM, O'Connell M, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS. Proximal tibial osteochondromas in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90:366–74.

20. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Deirmengian GK, Gupta R, Delai P, et al. The phenotype of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2005;3:183–8.
21. Cohen RB, Hahn GV, Tebas JA, Peeper J, Levitz CL, Sando A. The natural history of heterotopic ossification in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75:215–9.
22. Roush W. Protein builds second skeleton. *Science.* 1996;273:1170.
23. Pignolo RJ, Shore EM, Kaplan FS. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Diagnosis, management, and therapeutic horizons. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;10 Suppl 2:437–48.
24. Levy CE, Lash AT, Janoff HB, Kaplan FS. Conductive hearing loss in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Am J Audiol.* 1999;8:29–33.
25. Kitterman JA, Strober JB, Kan L, Rocke DM, Cali A, Peeper J, et al. Neurological symptoms in individuals with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurol.* 2012;259:2636–43.
26. Kan L, Kitterman JA, Procissi D, Chakkalakal S, Peng C-Y, McGuire TL, et al. CNS demyelination in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Neurol.* 2012;259:2644–55.
27. Ulusoy H. Fibrodysplasia ossificans progressiva without characteristic skeletal anomalies. *Rheumatol Int.* 2012;32:1379–82.
28. Whyte MP, Wenkert D, Demertzis JL, DiCarlo EF, Westenberg E, Mumm S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Middle-age onset of heterotopic ossification from a unique missense mutation (c.974G>C, p.G325A) in ACVR1. *J Bone Miner Res.* 2012;27:729–37.
29. Janoff HB, Tabas JA, Shore EM, Muenke M, Dalinka MK, Schlesinger S, et al. Mild expression of fibrodysplasia ossificans progressiva: A report of 3 cases. *J Rheumatol.* 1995;22:976–8.
30. Virdi AS, Shore EM, Oreffo RO, Li M, Connor JM, Smith R, et al. Phenotypic and molecular heterogeneity in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Calcif Tissue Int.* 1999;65:250–5.
31. Hebel N, Shore EM, Kaplan FS. Three pairs of monozygotic twins with fibrodysplasia ossificans progressiva: The role of environment in the progression of heterotopic ossification. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2005;3:205–8.
32. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, Collins F, Connor M, Kitterman J, et al. Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2008;121:295–300.
33. Kaplan FS. The medical management of Fibrodysplasia ossificans progressiva: Current treatment considerations. En: Shore EM, Pignolo RJ, editores. *Clin Proc Intl Clin Consort FOP.* 2011;4:1–100.
34. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics.* 2005;116:654–61.
35. Zan X, Wang J, You C. The danger of biopsy in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Arch Dis Child.* 2012;97:785–6.
36. Roberts T, Stephen L, Scott C, Urban M, Sudi S, Beighton P. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) in South Africa: Dental implications in 5 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:11–8.
37. Iber T, Klösel S, Schoenes B, Zacharowski K. Fibrodysplasia ossificans progressiva. Anesthetic management of a 2-year-old child. *Anaesthesist.* 2010;59:535–8.
38. Gorji R, Li F, Nastasi R, Stuart S. Fibrodysplasia ossificans progressiva: Anesthetic management in complex orthopedic spine procedures. *J Clin Anesth.* 2011;23:558–61.
39. Shimono K, Tung W-E, Macolino C, Chi AH-T, Didizian JH, Mundy C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor- γ agonists. *Nat Med.* 2011;17:454–60.
40. Kaplan FS, Shore EM, Nature Publishing Group. Derailing heterotopic ossification and RARing to go. *Nat Med.* 2011;17:420–1.
41. Shore EM, Xu M, Feldman GJ, Fenstermaker DA, Cho T-J, Choi IH, et al. A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet.* 2006;38:525–7.
42. Kaplan FS, Xu M, Seemann P, Connor JM, Glaser DL, Carroll L, et al. Classic and atypical fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) phenotypes are caused by mutations in the bone morphogenetic protein (BMP) type I receptor ACVR1. *Hum Mutat.* 2009;30:379–90.
43. Shen Q, Little SC, Xu M, Haupt J, Ast C, Katagiri T, et al. The fibrodysplasia ossificans progressiva R206H ACVR1 mutation activates BMP-independent chondrogenesis and zebrafish embryo ventralization. *J Clin Invest.* 2009;119:3462–72.
44. Fukuda T, Kohda M, Kanomata K, Nojima J, Nakamura A, Kamizono J, et al. Constitutively activated ALK2 and increased SMAD1/5 cooperatively induce bone morphogenetic protein signaling in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem.* 2009;284:7149–56.
45. Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science.* 1965;150:893–9.
46. Miyazono K, Dijke Ten P, Heldin CH. TGF-beta signaling by Smad proteins. *Adv Immunol.* 2000;75:115–57.
47. Massagué J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem.* 1998;67:753–91.
48. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell.* 2003;113:685–700.
49. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors.* 2004;22:233–41.
50. Yoon BS, Lyons KM. Multiple functions of BMPs in chondrogenesis. *J Cell Biochem.* 2004;93:93–103.
51. Massagué J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev.* 2005;19:2783–810.
52. Gazzo E, Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Rev Endocr Metab Disord.* 2006;7:51–65.
53. Wagner TU. Bone morphogenetic protein signaling in stem cells —one signal, many consequences. *FEBS J.* 2007;274:2968–76.
54. Chaikwad A, Alfano I, Kerr G, Sanvitale CE, Boergemann JH, Triffitt JT, et al. Structure of the bone morphogenetic protein receptor ALK2 and implications for fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem.* 2012;287:36990–8.
55. Cabal-Hierro L, Lazo PS. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors. *Cell Signal.* 2012;24:1297–305.
56. Marinou K, Christodoulides C, Antoniadis C, Koutsilieris M. Wnt signaling in cardiovascular physiology. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23:582–90.
57. Itoh F, Itoh S, Goumans M-J, Valdimarsdottir G, Iso T, Dotto GP, et al. Synergy and antagonism between Notch and BMP receptor signaling pathways in endothelial cells. *EMBO J.* 2004;23:541–51.
58. Kaplan FS, Groppe J, Pignolo RJ, Shore EM. Morphogen receptor genes and metamorphogenesis: skeleton keys to metamorphosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1116:113–33.
59. Zhang D, Schwarz EM, Rosier RN, Zuscik MJ, Puzas JE, O'Keefe RJ. ALK2 functions as a BMP type I receptor and induces Indian hedgehog in chondrocytes during skeletal development. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1593–604.
60. Cai J, Pardali E, Sánchez-Duffhues G, Dijke Ten P. BMP signaling in vascular diseases. *FEBS Lett.* 2012;586:1993–2002.
61. Massagué J, Blain SW, Lo RS. TGFbeta signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell.* 2000;103:295–309.
62. Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, Zasloff MA, Taub R, Muenke M, et al. Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *N Engl J Med.* 1996;335:555–61.
63. Song G-A, Kim H-J, Woo K-M, Baek J-H, Kim G-S, Choi J-Y, et al. Molecular consequences of the ACVR1 (R206H) mutation of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Biol Chem.* 2010;285:22542–53.
64. van Dinther M, Visser N, de Gorter DJJ, Doorn J, Goumans M-J, de Boer J, 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;25:1208–15.
65. Akiyama S, Katagiri T, Namiki M, Yamaji N, Yamamoto N, Miyama K, et al. Constitutively active BMP type I receptors transduce BMP-2 signals without the ligand in C2C12 myoblasts. *Exp Cell Res.* 1997;235:362–9.
66. Mura M, Cappato S, Giacomelli F, Ravazzolo R, Bocciardi R. The role of the 3'UTR region in the regulation of the ACVR1/Alk-2 gene expression. *PLoS ONE.* 2012;7:e50958.
67. Kaplan FS, Tabas JA, Zasloff MA. Fibrodysplasia ossificans progressiva: A clue from the fly? *Calcif Tissue Int.* 1990;47:117–25.
68. Gannon FH, Kaplan FS, Olmsted E, Finkel GC, Zasloff MA, Shore E. Bone morphogenetic protein 2/4 in early fibromatous lesions of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Hum Pathol.* 1997;28:339–43.
69. Olmsted EA, Kaplan FS, Shore EM. Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;408:331–43.
70. La Peña de LS, Billings PC, Fiori JL, Ahn J, Kaplan FS, Shore EM. Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), a disorder of ectopic osteogenesis, misregulates cell surface expression and trafficking of BMPRIA. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1168–76.
71. Billings PC, Fiori JL, Bentwood JL, O'Connell MP, Jiao X, Nussbaum B, 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;23:305–13.
72. Le VQ, Wharton KA. Hyperactive BMP signaling induced by ALK2(R206H) requires type II receptor function in a Drosophila model for classic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Dev Dyn.* 2012;241:200–14.
73. Bagarova J, Vonner AJ, Armstrong KA, Børgermann J, Lai CSC, Deng DY, et al. Constitutively active ALK2 receptor mutants require type II receptor cooperation. *Mol Cell Biol.* 2013;33:2413–24.
74. Chakkalakal SA, Zhang D, Culbert AL, Convente MR, Caron RJ, Wright AC, et al. An Acvr1 R206H knock-in mouse has fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1746–56.
75. Matsumoto Y, Hayashi Y, Schlieve CR, Ikeya M, Kim H, Nguyen TD, et al. Induced pluripotent stem cells from patients with human fibrodysplasia ossificans progressiva show increased mineralization and cartilage formation. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:190.
76. Hamasaki M, Hashizume Y, Yamada Y, Katayama T, Hohjoh H, Fusaki N, et al. Pathogenic mutation of ALK2 inhibits induced pluripotent stem cell reprogramming and maintenance: Mechanisms of reprogramming and strategy for drug identification. *Stem Cells.* 2012;30:2437–49.
77. Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression. *Br J Cancer.* 2008;99:1375–9.
78. Zeisberg EM, Potenta S, Xie L, Zeisberg M, Kalluri R. Discovery of endothelial to mesenchymal transition as a source for carcinoma-associated fibroblasts. *Cancer Res.* 2007;67:10123–8.
79. Maddaluno L, Rudini N, Cuttano R, Bravi L, Giampietro C, Corada M, et al. EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations. *Nature.* 2013;498:492–6.
80. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M, Dorfman AL, McMullen JR, Gustafsson E, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nat Med.* 2007;13:952–61.
81. Zeisberg EM, Potenta SE, Sugimoto H, Zeisberg M, Kalluri R. Fibroblasts in kidney fibrosis emerge via endothelial-to-mesenchymal transition. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2282–7.

82. Kizu A, Medici D, Kalluri R. Endothelial-mesenchymal transition as a novel mechanism for generating myofibroblasts during diabetic nephropathy. *Am J Pathol.* 2009;175:1371–3.
83. Li J, Qu X, Bertram JF. Endothelial-myofibroblast transition contributes to the early development of diabetic renal interstitial fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice. *Am J Pathol.* 2009;175:1380–8.
84. Mironov A. Endothelial-mesenchymal transformation in atherosclerosis: A recapitulation of embryonic heart tissue morphogenesis. *Ann Biomed Eng.* 1995;23 Suppl 1:S29A.
85. Chen P-Y, Qin L, Barnes C, Charisse K, Yi T, Zhang X, et al. FGF regulates TGF- β signaling and endothelial-to-mesenchymal transition via control of let-7 miRNA expression. *Cell Rep.* 2012;2:1684–96.
86. Qiao L, Nishimura T, Shi L, Sessions D, Thrasher A, Trudell JR, et al. Endothelial fate-mapping in mice with pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014;129:692–703.
87. Arciniegas E, Frid MG, Douglas IS, Stenmark KR. Perspectives on endothelial-to-mesenchymal transition: potential contribution to vascular remodeling in chronic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293:L1–8.
88. Lee JC, Kay EP. FGF-2-mediated signal transduction during endothelial mesenchymal transformation in corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2006;83:1309–16.
89. Lewinson D, Maor G, Rozen N, Rabinovich I, Stahl S, Rachmiel A. Expression of vascular antigens by bone cells during bone regeneration in a membranous bone distraction system. *Histochem Cell Biol.* 2001;116:381–8.
90. Lounev VY, Ramachandran R, Wosczyzna MN, Yamamoto M, Maidment ADA, Shore EM, et al. Identification of progenitor cells that contribute to heterotopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91:652–63.
91. Hegyi L, Gannon FH, Glaser DL, Shore EM, Kaplan FS, Shanahan CM. Stromal cells of fibrodysplasia ossificans progressiva lesions express smooth muscle lineage markers and the osteogenic transcription factor Runx2/Cbfa-1: Clues to a vascular origin of heterotopic ossification? *J Pathol.* 2003;201:141–8.
92. Medici D, Shore EM, Lounev VY, Kaplan FS, Kalluri R, Olsen BR. Conversion of vascular endothelial cells into multipotent stem-like cells. *Nat Med.* 2010;16:1400–6.
93. Yu PB, Hong CC, Sachidanandan C, Babitt JL, Deng DY, Hoyng SA, et al. Dorsomorphin inhibits BMP signals required for embryogenesis and iron metabolism. *Nat Chem Biol.* 2008;4:33–41.
94. Yu PB, Deng DY, Lai CS, Hong CC, Cuny GD, Bouxsein ML, et al. BMP type I receptor inhibition reduces heterotopic [corrected] ossification. *Nat Med.* 2008;14:1363–9.
95. Mohedas AH, Xing X, Armstrong KA, Bullock AN, Cuny GD, Yu PB. Development of an ALK2-biased BMP type I receptor kinase inhibitor. *ACS Chem Biol.* 2013;8:1291–302.
96. Sanvitale CE, Kerr G, Chaikwad A, Ramel M-C, Mohedas AH, Reichert S, et al. A new class of small molecule inhibitor of BMP signaling. Ghosh D, editor. *PLoS ONE.* 2013;8:e62721.
97. Shi S, Cai J, de Gorter DJJ, Sánchez-Duffhues G, Kemaladewi DU, Hoogaars WMH, et al. Antisense-oligonucleotide mediated exon skipping in activin-receptor-like kinase 2: Inhibiting the receptor that is overactive in fibrodysplasia ossificans progressiva. *PLoS ONE.* 2013;8:e69096.
98. Takahashi M, Katagiri T, Furuya H, Hohjoh H. Disease-causing allele-specific silencing against the ALK2 mutants, R206H and G356D, in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Gene Ther.* 2012;19:781–5.
99. Amarilio R, Viukov SV, Sharir A, Eshkar-Oren I, Johnson RS, Zelzer E. HIF1 α regulation of Sox9 is necessary to maintain differentiation of hypoxic prechondrogenic cells during early skeletogenesis. *Development.* 2007;134:3917–28.
100. Karhausen J, Haase VH, Colgan SP. Inflammatory hypoxia: Role of hypoxia-inducible factor. *Cell Cycle.* 2005;4:256–8.
101. Shore EM, Kaplan FS. Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *Bone.* 2008;43:427–33.
102. Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, Pignolo RJ, Xu M, Zhang Y, et al. Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. *JBJS.* 2007;89:347–57.
103. Kan L, Liu Y, McGuire TL, Berger DMP, Awatramani RB, Dymecki SM, et al. Dysregulation of local stem/progenitor cells as a common cellular mechanism for heterotopic ossification. *Stem Cells.* 2009;27:150–6.
104. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:726–36.