

Table S1. Effect of ascorbic acid and propranolol on PBMC gene expression in culture, obtained from control individuals without FOP

Groups Genes	AA X Control			PP X Control			PPAA X Control		
	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)
ACVR1	-	0,5351	1,02 ± 0,02 (n = 8)	-	0,5523	0,97 ± 0,05 (n = 8)	-	0,7965	1,05 ± 0,18 (n = 8)
BMP4	-	0,2258	0,92 ± 0,03 (n = 8)	-	0,1945	0,93 ± 0,03 (n = 8)	-	0,8620	1,03 ± 0,12 (n = 8)
COL1	↑	0,0403	1,13 ± 0,04 (n = 7)	-	0,7136	0,98 ± 0,04 (n = 8)	-	0,1742	1,17 ± 0,11 (n = 8)
COL3	-	0,9069	1,00 ± 0,03 (n = 8)	-	0,5099	0,96 ± 0,05 (n = 8)	-	0,7805	1,05 ± 0,15 (n = 8)
ADRB1	-	0,5851	1,72 ± 0,59 (n = 6)	↑	0,0345	3,70 ± 0,99 (n = 7)	↑↑	0,0065	7,80 ± 2,10 (n = 7)
ADRB2	-	0,8343	1,07 ± 0,30 (n = 7)	-	0,4578	1,36 ± 0,21 (n = 8)	↑	0,0443	2,02 ± 0,36 (n = 7)
RUNX2	-	0,3273	0,74 ± 0,13 (n = 8)	↓	0,0424	0,77 ± 0,05 (n = 7)	-	0,5860	0,93 ± 0,16 (n = 8)
TNF-α	-	0,9888	0,98 ± 0,16 (n = 8)	↓	0,0249	0,59 ± 0,06 (n = 6)	-	0,7071	1,48 ± 0,45 (n = 8)
ACTB	↑	0,0412	2,63 ± 0,38 (n = 6)	↓	0,0016	0,37 ± 0,05 (n = 8)	-	0,5375	1,79 ± 0,45 (n = 7)
ADCY1	-	0,8522	1,11 ± 0,87 (n = 5)	N	N	N	N	N	N
ADCY2	↓	0,0187	0,38 ± 0,07 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
ADCY7	-	0,4863	1,23 ± 0,31 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
ADCY9	-	0,8827	0,90 ± 0,28 (n = 6)	N	N	N	N	N	N
SVCT1	↑	0,0386	3,74 ± 1,23 (n = 6)	N	N	N	N	N	N
SVCT2	-	0,5424	1,15 ± 0,34 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
AGTR1	-	0,6820	1,02 ± 0,27 (n = 7)	↓	0,0487	0,27 ± 0,06 (n = 5)	-	0,7418	1,08 ± 0,18 (n = 8)
AGTR2	↑	0,0165	3,27 ± 0,85 (n = 6)	-	0,7473	1,02 ± 0,27 (n = 7)	-	0,9527	0,86 ± 0,19 (n = 6)
MAS	-	0,6563	1,10 ± 0,31 (n = 7)	-	0,2715	1,99 ± 0,84 (n = 8)	-	0,4553	1,40 ± 0,55 (n = 8)
MRGD	-	0,7809	0,86 ± 0,15 (n = 7)	-	0,5261	0,76 ± 0,19 (n = 8)	-	0,3912	1,40 ± 0,44 (n = 8)
CHRNA7	-	0,9972	1,09 ± 0,17 (n = 7)	↓	0,0238	0,46 ± 0,07 (n = 5)	-	0,3418	1,50 ± 0,36 (n = 8)
IL-10	-	0,2749	2,53 ± 0,68 (n = 5)	-	0,5683	2,23 ± 0,95 (n = 7)	-	0,7975	1,70 ± 0,45 (n = 7)
ALPL	-	0,3277	0,96 ± 0,22 (n = 7)	-	0,2570	1,03 ± 0,24 (n = 7)	-	0,9528	0,74 ± 0,10 (n = 7)

Modulation (arrow), p-value, average of the relative gene expression and mean standard error (MSE) in PBMC of control groups in response to treatments with ascorbic acid (AA), propranolol (PP) and propranolol combined with ascorbic acid (PPAA) compared to the baseline state itself. (-) not significant; ↑/↓ = up/downregulation ($p \leq 0,05$); ↑↑/↓↓ = up/downregulation ($p = 0,001$ to $\leq 0,01$); ↑↑↑/↓↓↓ = up/downregulation ($p < 0,001$); (N) not experimented.

Table S2. Effect of ascorbic acid and propranolol on the PBMC gene expression in culture, obtained from individuals with FOP, compared with PBMC controls

Groups	FOP X Control			FOP+AA X Control			FOP+PP X Control			FOP+PPAA X Control		
	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)
<i>ACVR1</i>	↓	0,0501	0,94 ± 0,03 (n = 5)	↑↑	0,0034	1,25 ± 0,06 (n = 8)	-	0,5728	1,04 ± 0,07 (n = 7)	↑	0,0235	1,18 ± 0,07 (n = 8)
<i>BMP4</i>	-	0,9925	1,01 ± 0,12 (n = 8)	↑	0,0206	1,20 ± 0,06 (n = 7)	-	0,3338	1,22 ± 0,21 (n = 8)	-	0,8566	1,03 ± 0,08 (n = 8)
<i>COL1</i>	↑	0,0105	1,16 ± 0,05 (n = 5)	↑↑↑	<0,0001	1,42 ± 0,07 (n = 8)	-	0,1420	1,41 ± 0,26 (n = 8)	↑↑	0,0043	1,37 ± 0,11 (n = 6)
<i>COL3</i>	↓↓	0,0098	0,91 ± 0,04 (n = 7)	↑↑	0,0088	1,22 ± 0,05 (n = 8)	-	0,2951	1,28 ± 0,25 (n = 8)	↑	0,0404	1,21 ± 0,08 (n = 6)
<i>ADRB1</i>	↑	0,0194	4,97 ± 1,39 (n = 7)	↑	0,0109	5,79 ± 1,55 (n = 6)	↑↑	0,0013	5,69 ± 1,03 (n = 8)	↑	0,0189	6,86 ± 2,05 (n = 8)
<i>ADRB2</i>	↑	0,0259	1,64 ± 0,19 (n = 6)	-	0,8982	0,99 ± 0,32 (n = 5)	↑	0,0232	3,30 ± 0,93 (n = 6)	-	0,7002	1,29 ± 0,35 (n = 7)
<i>RUNX2</i>	↑	0,0252	1,71 ± 0,28 (n = 6)	-	0,8691	1,11 ± 0,44 (n = 8)	-	0,7696	1,14 ± 0,41 (n = 6)	-	0,9857	1,04 ± 0,40 (n = 8)
<i>TNF-α</i>	↑	0,0190	1,72 ± 0,22 (n = 6)	↑	0,0379	2,76 ± 0,66 (n = 7)	-	0,4912	1,72 ± 0,56 (n = 8)	↑	0,0381	2,78 ± 0,66 (n = 5)
<i>ACTB</i>	↑	0,0267	2,45 ± 0,55 (n = 6)	-	0,1826	1,03 ± 0,36 (n = 5)	↓↓	0,0016	0,50 ± 0,15 (n = 8)	-	0,7587	1,44 ± 0,59 (n = 8)
<i>ADCY1</i>	↑↑↑	0,0007	7,51 ± 1,29 (n = 5)	-	0,8829	1,25 ± 0,86 (n = 4)	N	N	N	N	N	N
<i>ADCY2</i>	↓	0,0334	0,38 ± 0,07 (n = 6)	-	0,9768	0,77 ± 0,22 (n = 8)	N	N	N	N	N	N
<i>ADCY7</i>	-	0,4045	1,09 ± 0,06 (n = 5)	-	0,4036	1,22 ± 0,40 (n = 5)	N	N	N	N	N	N
<i>ADCY9</i>	↓	0,0514	0,58 ± 0,07 (n = 7)	-	0,3334	1,11 ± 0,23 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
<i>SVCT1</i>	↑	0,0454	1,80 ± 0,46 (n = 6)	-	0,7733	0,68 ± 0,12 (n = 8)	N	N	N	N	N	N
<i>SVCT2</i>	-	0,3220	1,37 ± 0,39 (n = 8)	-	0,7249	1,07 ± 0,38 (n = 8)	N	N	N	N	N	N
<i>AGTR1</i>	-	0,8857	0,96 ± 0,85 (n = 4)	-	0,6759	0,93 ± 0,54 (n = 5)	↓	0,0386	0,21 ± 0,08 (n = 5)	-	0,0596	0,34 ± 0,18 (n = 6)
<i>AGTR2</i>	-	0,6016	1,20 ± 0,61 (n = 6)	↑↑↑	0,0009	2,04 ± 0,20 (n = 4)	↑	0,0117	1,90 ± 0,39 (n = 6))	↑	0,0232	8,00 ± 3,00 (n = 5)
<i>MAS</i>	-	0,8717	0,85 ± 0,13 (n = 6)	↑	0,0171	6,33 ± 2,08 (n = 6)	↑	0,0216	4,40 ± 1,30 (n = 7)	↑↑	0,0045	9,90 ± 3,00 (n = 5)
<i>MRGD</i>	-	0,8086	0,82 ± 0,43 (n = 7)	↓↓	0,0074	0,19 ± 0,12 (n = 6)	↓↓	0,0031	0,08 ± 0,03 (n = 5)	↓↓	0,0011	0,06 ± 0,02 (n = 6)
<i>CHRNA7</i>	-	0,1901	6,00 ± 3,20 (n = 7)	↓↓	0,0021	0,10 ± 0,07 (n = 5)	-	0,0988	0,32 ± 0,21 (n = 4)	↓↓	0,0095	0,33 ± 0,06 (n = 5)
<i>IL-10</i>	-	0,7122	1,10 ± 0,43 (n = 8)	-	0,6491	1,48 ± 0,77 (n = 7)	-	0,1209	0,47 ± 0,13 (n = 6)	-	0,6157	1,90 ± 0,88 (n = 8)
<i>ALPL</i>	-	0,1180	2,13 ± 0,89 (n = 6)	↑	0,0382	1,75 ± 0,47 (n = 6)	-	0,5292	0,85 ± 0,19 (n = 6)	-	0,0955	2,06 ± 0,76 (n = 6)

Modulation (arrow), p-value, mean relative gene expression and mean standard error (MSE) in PBMC of the baseline FOP groups and in response to treatments with ascorbic acid (AA), propranolol (PP) and propranolol combined with ascorbic acid (PPAA) compared to the baseline state of the control group. (-) not significant; ↑/↓ = up/downregulation ($p \leq 0,05$); ↑↑/↓↓ = up/downregulation ($p = 0,001$ to $\leq 0,01$); ↑↑↑/↓↓↓ = up/downregulation ($p < 0,001$); (N) not experimented.

Table S3. Effect of ascorbic acid and propranolol on FOP PBMC gene expression compared with untreated, in culture

Groups Genes	FOP+AA x FOP control			FOP+PP x FOP control			FOP+PPAA x FOP control		
	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Modulation	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)
ACVR1	↑	0,0118	1,23 ± 0,06 (n = 8)	-	0,8347	1,02 ± 0,07 (n = 7)	↑	0,0136	1,20 ± 0,05 (n = 7)
BMP4	↑↑	0,0038	1,23 ± 0,06 (n = 7)	-	0,9065	1,06 ± 0,09 (n = 7)	-	0,9294	1,06 ± 0,09 (n = 8)
COL1	↑↑	0,0021	1,45 ± 0,07 (n = 8)	-	0,2837	1,20 ± 0,12 (n = 7)	↑	0,0230	1,40 ± 0,11 (n = 6)
COL3	↑	0,0116	1,27 ± 0,06 (n = 8)	-	0,4692	1,09 ± 0,07 (n = 7)	↑	0,0445	1,26 ± 0,08 (n = 6)
ADRB1	↑	0,0444	2,35 ± 0,60 (n = 5)	↑	0,0501	1,79 ± 0,28 (n = 5)	↑	0,0541	2,46 ± 0,76 (n = 4)
ADRB2	↓	0,0492	0,52 ± 0,18 (n = 6)	↑	0,0430	2,12 ± 0,65 (n = 5)	↓	0,0355	0,54 ± 0,20 (n = 5)
RUNX2	↓	0,0548	0,56 ± 0,17 (n = 7)	-	0,7918	0,91 ± 0,33 (n = 6)	↓	0,0403	0,53 ± 0,15 (n = 7)
TNF-α	↑	0,0414	2,29 ± 0,55 (n = 6)	↓	0,0248	0,56 ± 0,22 (n = 5)	-	0,5125	1,44 ± 0,45 (n = 8)
ACTB	↓	0,0385	0,37 ± 0,13 (n = 5)	↓↓	0,0051	0,18 ± 0,05 (n = 8)	↓	0,0242	0,35 ± 0,15 (n = 7)
ADCY1	↓↓	0,0090	1,31 ± 0,66 (n = 5)	N	N	N	N	N	N
ADCY2	↑	0,0201	1,87 ± 0,45 (n = 5)	N	N	N	N	N	N
ADCY7	-	0,4422	1,35 ± 0,37 (n = 6)	N	N	N	N	N	N
ADCY9	↑↑↑	0,0007	2,31 ± 0,31 (n = 6)	N	N	N	N	N	N
SVCT1	↓	0,0493	0,57 ± 0,10 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
SVCT2	-	0,7518	0,87 ± 0,27 (n = 7)	N	N	N	N	N	N
AGTR1	-	0,9860	1,15 ± 0,66 (n = 5)	-	0,3599	0,26 ± 0,09 (n = 5)	-	0,4128	0,41 ± 0,23 (n = 6)
AGTR2	↑↑	0,0020	0,67 ± 0,07 (n = 4)	-	0,2864	0,88 ± 0,33 (n = 8)	↑	0,0379	2,64 ± 0,99 (n = 5)
MAS	↑	0,0446	2,00 ± 0,69 (n = 7)	↑	0,0506	1,42 ± 0,44 (n = 8)	↑	0,0270	3,00 ± 1,00 (n = 6)
MRGD	-	0,1328	0,16 ± 0,10 (n = 5)	-	0,1376	0,19 ± 0,07 (n = 5)	↓	0,0267	0,14 ± 0,04 (n = 6)
CHRNA7	-	0,8377	0,56 ± 0,51 (n = 6)	-	0,4464	0,14 ± 0,09 (n = 4)	-	0,5447	2,20 ± 1,90 (n = 7)
IL-10	-	0,3740	0,70 ± 0,21 (n = 5)	-	0,3457	2,42 ± 1,12 (n = 8)	-	0,5132	1,70 ± 0,70 (n = 7)
ALPL	-	0,4303	0,65 ± 0,17 (n = 6)	-	0,2726	0,32 ± 0,07 (n = 6)	-	0,4182	0,75 ± 0,28 (n = 6)

Modulation (arrow), p-value, relative gene expression mean and mean standard error (MSE) in PBMC of the patient FOP groups in response to treatments with ascorbic acid (AA), propranolol (PP) and propranolol combined with ascorbic acid (PPAA) compared to baseline status (baseline FOP). (-) not significant; ↑/↓ = up/downregulation ($p \leq 0,05$); ↑↑/↓↓ = up/downregulation ($p = 0,001$ to $\leq 0,01$); ↑↑↑/↓↓↓ = up/downregulation ($p < 0,001$); (N) not experimented.

Table S4. Effect of ascorbic acid and propranolol on the FOP PBMC gene expression in culture, compared with control PBMCs, treated versus untreated

Groups	FOP x Control			FOP+AA x Control+AA			FOP+PP x Control+PP			FOP+PPAA x Control+PPAA		
	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)	Mod.	p-value	Relative Expression (mean ± MSE)
Genes												
ACVR1	↓	0,0501	0,94 ± 0,03 (n = 5)	↑↑	0,0048	1,22 ± 0,06 (n = 8)	-	0,3877	1,09 ± 0,07 (n = 7)	↑↑	0,0044	1,27 ± 0,06 (n = 7)
BMP4	-	0,9925	1,01 ± 0,12 (n = 8)	↑↑	0,0018	1,27 ± 0,06 (n = 8)	↑	0,0212	1,21 ± 0,10 (n = 5)	-	0,9732	1,04 ± 0,08 (n = 8)
COL1	↑	0,0105	1,16 ± 0,05 (n = 5)	↑↑	0,0018	1,29 ± 0,06 (n = 8)	-	0,1427	1,20 ± 0,12 (n = 7)	-	0,6301	1,10 ± 0,10 (n = 8)
COL3	↓↓	0,0098	0,91 ± 0,04 (n = 7)	↑↑	0,0024	1,22 ± 0,05 (n = 8)	-	0,3597	1,09 ± 0,07 (n = 7)	-	0,6104	1,15 ± 0,08 (n = 8)
ADRB1	↑	0,0194	4,97 ± 1,39 (n = 7)	↑	0,0339	3,78 ± 1,08 (n = 7)	↑	0,0127	2,70 ± 0,45 (n = 7)	-	0,4105	3,51 ± 2,12 (n = 8)
ADRB2	↑	0,0259	1,64 ± 0,19 (n = 6)	↓	0,0511	0,63 ± 0,16 (n = 5)	↑	0,0386	2,61 ± 0,74 (n = 6)	-	0,6584	1,03 ± 0,27 (n = 8)
RUNX2	↑	0,0252	1,71 ± 0,28 (n = 6)	↓	0,0163	0,82 ± 0,13 (n = 6)	↑	0,0390	3,64 ± 1,30 (n = 6)	-	0,5718	0,83 ± 0,23 (n = 7)
TNF-α	↑	0,0190	1,72 ± 0,22 (n = 6)	↑	0,0292	3,38 ± 0,81 (n = 7)	↑	0,0266	2,81 ± 0,79 (n = 6)	↑	0,0384	2,20 ± 0,56 (n = 6)
ACTB	↑	0,0267	2,45 ± 0,55 (n = 6)	↓	0,0264	0,18 ± 0,07 (n = 5)	-	0,4407	1,44 ± 0,44 (n = 8)	↓	0,0264	0,18 ± 0,07 (n = 5)
ADCY1	↑↑↑	0,0007	7,51 ± 1,29 (n = 5)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ADCY2	↓	0,0334	0,38 ± 0,07 (n = 6)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ADCY7	-	0,4045	1,09 ± 0,06 (n = 5)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
ADCY9	↓	0,0514	0,58 ± 0,07 (n = 7)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SVCT1	↑	0,0454	1,80 ± 0,46 (n = 6)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
SVCT2	-	0,3220	1,37 ± 0,39 (n = 8)	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AGTR1	-	0,8857	0,96 ± 0,85 (n = 4)	-	0,8812	0,89 ± 0,51 (n = 5)	-	0,3022	0,40 ± 0,14 (n = 5)	↓	0,0140	0,37 ± 0,20 (n = 6)
AGTR2	-	0,6016	1,20 ± 0,61 (n = 6)	-	0,3204	0,60 ± 0,12 (n = 5)	↑	0,0423	3,48 ± 1,27 (n = 5)	↑	0,0359	12,73 ± 5,79 (n = 5)
MAS	-	0,8717	0,85 ± 0,13 (n = 6)	↑	0,0205	5,31 ± 1,74 (n = 6)	↑	0,0337	3,49 ± 1,03 (n = 7)	↑	0,0200	9,34 ± 3,15 (n = 6)
MRGD	-	0,8086	0,82 ± 0,43 (n = 7)	↓↓	0,0055	0,20 ± 0,13 (n = 6)	↓	0,0175	0,13 ± 0,05 (n = 5)	↓↓↓	0,0008	0,06 ± 0,02 (n = 6)
CHRNA7	-	0,1901	6,00 ± 3,20 (n = 7)	↓↓	0,0010	0,08 ± 0,05 (n = 5)	-	0,3084	0,41 ± 0,28 (n = 4)	↓	0,0513	0,51 ± 0,25 (n = 6)
IL-10	-	0,7122	1,10 ± 0,43 (n = 8)	↓	0,0477	0,50 ± 0,15 (n = 5)	-	0,6487	1,55 ± 0,72 (n = 8)	-	0,7230	2,08 ± 0,97 (n = 8)
ALPL	-	0,1180	2,13 ± 0,89 (n = 6)	-	0,4442	1,81 ± 0,48 (n = 6)	-	0,2638	1,76 ± 0,70 (n = 8)	-	0,0990	2,37 ± 0,90 (n = 6)

Modulation (arrow), *p*-value, average of the relative gene expression and mean standard error (MSE) in PBMC of the patient FOP groups in response to the treatments with ascorbic acid (AA), propranolol (PP) and propranolol combined with ascorbic acid (PPAA) compared to the group control under the same treatment. (-) not significant; ↑/↓ = up/downregulation ($p \leq 0,05$); ↑↑/↓↓ = up/downregulation ($p = 0,001$ to $\leq 0,01$); ↑↑↑/↓↓↓ = up/downregulation ($p < 0,001$); (N) not experimented.