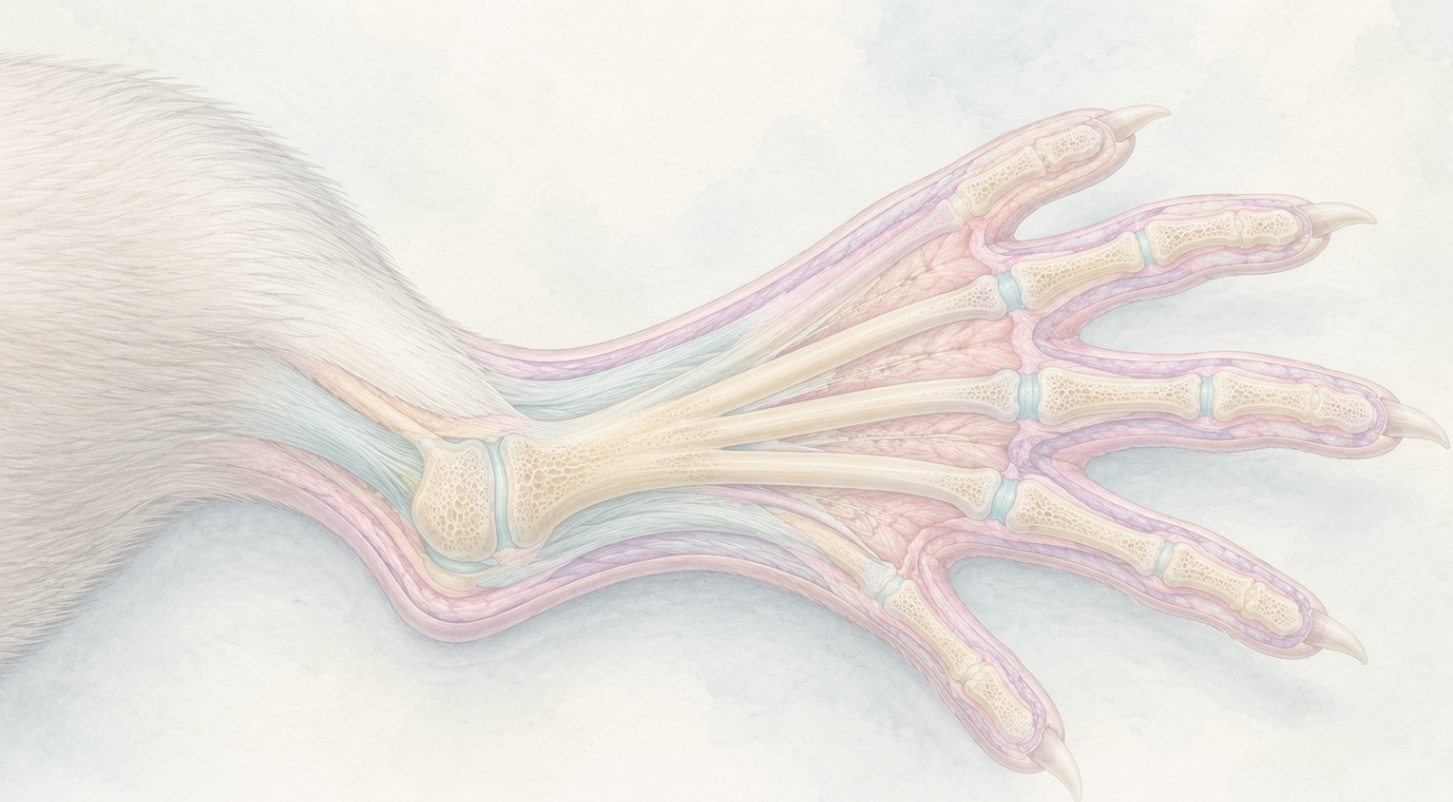




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Մկների մոտ երկու փուլով growth-factor treatment-ը վերանեցնում է անդամահատված մատի կորցրած ոսկորները՝ ոչ կատարելապես

Մկնիկի այնպիսի *digit amputation*-ում, որը սովորաբար սպիտակ է փակվում, նախ *FGF2*, ապա *BMP2 bead*-երի տեղադրումը ստեղծեց *blastema* և վերանեցրեց կորցրած *phalanx*-ն ու փոքր *joint*-ը՝ բնօրինակներից նման, բայց ոչ նույնական: Արդյունքը հուշում է, որ *regeneration*-ի համար անհրաժեշտ *cell*-երն ու *signal*-ները կարող են առկա լինել նույնիսկ այնտեղ, որտեղ կաթնասունները սովորաբար չեն *regenerate* անում: Սա *proof of principle* է մկների մոտ, ոչ մարդկային *therapy*:

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Digit regeneration in mice is stimulated by sequential treatment with FGF2 and BMP2*, Ling Yu et al.; Ken Muneoka (corresponding author), Nature Communications 17, 5346 (2026) · DOI: 10.1038/s41467-026-72066-8

Արիստոտելի հարցը՝ մկնիկի մատին

Ինչո՞ւ սալամանդրան կարող է ամբողջությամբ վերաճեցնել անդամահատված ոտքը՝ ոսկոր, մկան, նյարդ, մաշկ, ամեն ինչ, իսկ մուկը կամ մարդը պարզապես փակում է կոճղը և կանգ առնում: Հարցը հին է. հոդվածը հիշեցնում է, որ այն հասնում է մինչև Արիստոտել՝ ավելի քան երկու հազար տարի առաջ: Այն կենդանիները, որոնք կարող են դա անել, կորցրած մասը վերականգնում են փոքր, չմասնագիտացված բջիջների կուտակումից՝ *blastema*-ից, որը ձևավորվում է վերքի մոտ և նորից կառուցում կորցրածը: Կաթնասունների մեծ մասը նման կառուցվածք գրեթե երբեք չի ձևավորում: Մենք վերքը փակում ենք սպիով:

Այդ պատճառով «digit վերականգնում in մկներ» վերնագրով հոդվածը հայտնվում է կենսաբանության ամենահին բաց հարցերից մեկի կենտրոնում և, վերջին շրջանում, նաև չափազանցված վերնագրերների մեջ: Ինտերնետում հարցնելու դեպքում հեշտ է լսել, թե մարդիկ շուտով կկարողանան նորից աճեցնել կորցրած մատներն ու վերջույթները: Իրական արդյունքը ավելի նեղ, ավելի տարօրինակ և ավելի հետաքրքիր է. **մկների** մոտ, այնպիսի մատային անդամահատման դեպքում, որը սովորաբար սպիով փակվում է, ճիշտ հերթականությամբ տրված երկու աճի գործոն՝ նախ FGF2, ապա BMP2, ստիպել են կոճղին վերականգնել կորցրած ոսկորը: Ոչ ամբողջ վերջույթ: Ոչ մարդկանց մոտ: Ոչ կատարելապես: Բայց վերքը, որը կաթնասունը սովորաբար փակում է fibrosis-ով, այս անգամ վերականգնվել է: Հենց սա է արժանի հասկանալու:

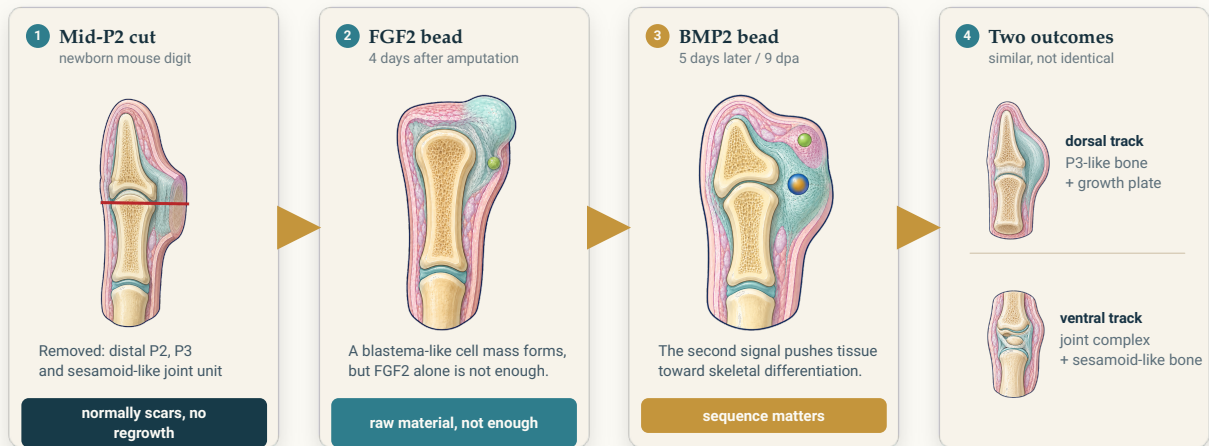
Ինչ արեցին հեղինակները

Մկնիկի մատը այն քիչ վայրերից է, որտեղ կաթնասունը ընդհանրապես որևէ բան կարող է վերաճեցնել: Եթե մատը կտրեք ամենավերջում, այն վերականգնվում է: Եթե կտրեք ավելի ներքև՝ երկրորդ մատային ոսկորի՝ P2 ֆալանգի միջով, այն չի վերականգնվում: Կոճղը փակվում է scar հյուսվածքով և գործընթացը կանգ է առնում: Հեղինակները հենց այդ non-regenerating P2 amputation-ն են ընտրել նորածին մկների մոտ՝ նպատակային վերցնելով մի վերք մոդել, որտեղ կաթնասունը վստահորեն չի վերականգնում կորցրած մասը:

Այդ վերքին նրանք հաջորդաբար կիրառել են երկու signalling սպիտակուց: Անդամահատումից մի քանի օր հետո, երբ վերքը փակվել էր, տեղադրել են **FGF2** արտազատող փոքր գնդիկ՝ fibroblast աճ գործոն: Հինգ օր անց տեղադրել են երկրորդ գնդիկը՝ **BMP2**՝ ոսկոր morphogenetic սպիտակուց: Հետո շաբաթների ընթացքում մատերին հետևել են micro-CT պատկերերով և հյուսվածք staining-ով, վերք բջիջերը հաջորդականություն են արել մեկ առ մեկ և գենետիկական labelling-ով հետևել, թե առանձին վերք բջիջերը վերջում ինչ կառուցվածքներ են ձևավորում:

Two signals, two tracks

FGF2 raises blastema-like tissue; BMP2 pushes regeneration, imperfectly



dpa = days post amputation · P3-like and sesamoid-like structures are similar to the originals, not exact copies
Raster anatomy is illustrative; the editable SVG layer carries the claims, timing and boundaries.

Երկու ազդանշան, երկու ուղի. FGF2-ը բարձրացնում է blastema-like հյուսվածքը, BMP2-ը առաջ է մղում վերականգնումը: Վերականգնված մատը նման է բնօրինակին, բայց նույնը չէ:

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Ինչ գտան

FGF2-ն ինքնուրույն ստեղծեց «հում նյութը», բայց հազվադեպ՝ վերջնական արդյունքը: Այն ստիպեց վերքին կուտակել բաժանվող բջիջների զանգված, որը նման էր *blastema*-ին՝ այն բջիջ կլաստերին, որը սալամանդրների նման կենդանիների իրական վերականգնումի շարժիչն է, և միացրեց blastema-ին բնորոշ գեները: Բայց ինքնուրույն հիմնականում այդտեղ էլ կանգ առավ. բուժված մատերի մոտ 70%-ում նոր ոսկոր ընդհանրապես չաճեց, իսկ մոտ 30%-ում ձևավորվեց մեկ, սխալ դիրքով փոքր ոսկոր:

FGF2-ը, ապա BMP2-ը ավարտեցին գործընթացը՝ բայց ոչ կատարելապես: Երբ FGF2 գնդիկից հետո տրվեց BMP2 գնդիկ, բոլոր բուժված մատերում նոր ոսկոր աճեց: Մեծ մասում վերականգնվեց կորցրած հեռադիր ֆալանգը՝ P3-ը, որպես ճանաչելի ոսկոր, որի հիմքում կար **աճ սալ**՝ նույն կառուցվածքը, որն օգտագործվում է մատային ոսկորի զարգացման ժամանակ: Շատերի մոտ նաև վերականգնվեց փոքր հոդ բարդ՝ sesamoid-like ոսկոր, tendon և ligament, որոնք նորից միանում էին կոճղին: Ճշգրիտ չափումներով վերաճած մասերը *նման* էին բնօրինակներին, բայց ոչ նույնական, իսկ կոճղ ոսկորը, թեև մեծացավ, երբեք չհասավ բնական չափին: Հեղինակներն արդյունքը կոչում են «ամբողջական but անկատար digit»՝ ամբողջական այն իմաստով, որ անդամահատված յուրաքանչյուր կառուցվածք ունեւ որոշ counterpart, անկատար՝ որովհետև ոչ մեկը բնօրինակի

ճշգրիտ պատճենը չէր:

Վերք բջիջները իրականում reprogrammed էին: մեկբջիջ sequencing-ը ցույց տվեց, որ FGF2-ը մեկ օրվա ընթացքում վերաձևավորում է վերք fibroblast-ները՝ միացնելով (*Hmga1*, *Hmga2*) գեներ, որոնք կապված են ավելի embryonic, զարգացման վիճակին վերադառնալու հետ: գենետիկական labelling-ը հետո ցույց տվեց, որ սովորական կոճղ բջիջները **re-specified** են՝ նորից նշանակվել են կառուցելու այնպիսի կառուցվածքներ, որոնք ավելի հեռադիր մասի են պատկանում, քան որտեղից իրենք սկսել էին: Նրանք ներդրում են ունեցել և՛ վերաճած ֆալանգի, և՛ նոր հոդի synovial ու connective հյուսվածքների մեջ: Փոքր sesamoid-like ոսկորը հիմնականում այլ բջիջ պոպուլյացիաներից էր առաջացել:

Ինչ է սա ամենայն հավանականությամբ նշանակում

Հեղինակները առաջարկում են երկու զգույշ ընթերցում:

Առաջինը. այստեղ կաթնասունների վերականգնում ձախողումի պատճառը **այն չէ, որ ճիշտ բջիջները բացակայում են:** Վերքի մոտ առկա են վերականգնումի ունակ բջիջներ: Պակասում են *ազդանշան*-ները, որոնք դրանք պետք է միացնեն: Եթե FGF և BMP signalling-ը ճիշտ հաջորդականությամբ տրամադրվի, վերքը, որը սովորաբար fibrosis-ով կփակվեր, փոխարենը սկսում է վերականգնում: Հեղինակների ձևակերպմամբ՝ այս signalling-ը *բավարար է* այս կոնկրետ մոդել վերքում regenerative արդյունք առաջացնելու համար:

Երկրորդ. induced վերականգնումը ընթանում է երկու track-ով՝ **blastema-կախյալ** ուղի, որը ֆալանգը վերակառուցում է embryonic մշակումը մասամբ կրկնելով՝ դրա համար էլ առաջանում է աճ սալ, և **blastema-անկախ** ուղի, որը վերակառուցում է հոդ բարդը: Երկուսը միասին մոտավորապես փոխարինում են այն, ինչ անդամահատումը հեռացրել էր:

Ինչ սա չի ապացուցում

- Սա **մկների մոտ է՝** նորածին մկների մատերում, այնպիսի մոդելում, որն ընտրվել է հենց որովհետև սովորաբար չի վերականգնվում: Մարդկանց վրա այստեղ ոչինչ չի արվել:
- Սա **մատի փոքր ոսկոր է, ոչ վերջույթ:** Անդամահատումը հեռացնում է մեկ finger-equivalent-ի ծայրային մասը՝ հեռադիր P2-ը, P3-ը և փոքր sesamoid ոսկոր: Արդյունքը այդ փոքր մասերի վերաճն է: «Վերջույթների վերաճեցում» այս հոդվածում չկա:
- Արդյունքը **անկատար է:** Վերաճած ոսկորները նման են, բայց նույնական

չեն բնօրինակներին, կոճղ ոսկորը չի վերադառնում ամբողջ չափին, և FGF2-ն ինքնուրույն հիմնականում ձախողվում է:

- Սա **երկու աճգործոն գնդիկ է՝ հաջորդաբար**, ոչ պատրաստ դեղ, շիճուկային, cream կամ մեկ քայլով բուժում: Timing-ը կարևոր էր՝ նախ FGF2, հինգ օր հետո BMP2:
- Հոդվածը **չի** ցույց տալիս, որ սա աշխատում է adult կամ մեծ mammal-ների մոտ, և չի ցույց տալիս անվտանգության պրոֆիլը: Սրանք նորածին մկներ են tightly վերահսկվող փորձի մեջ:

Որքա՞ն ուժեղ է ապացույցը

Իր սահմանների ներսում հիմնական արդյունքը ուժեղ է: Յուրաքանչյուր FGF2→BMP2 բուժված մատում նոր ոսկոր աճեց, մինչ վերահսկիչ digit-երում՝ ոչ, իսկ հինգ անկախ ապացույցներ գիծ՝ 3D ոսկոր imaging, հյուսվածք staining, shape statistics, մեկբջիջ sequencing և բջիջգիծ tracing, նույն ուղղությամբ են ցույց տալիս:

Ազնիվ սահմանափակումները վերաբերում են **սահմաններին**, ոչ թե արդյունքի ներքին հուսալիությունին: Պատասխանը variable և անկատար է, փորձը նորածին մկների մոտ է, իսկ ուժեղ «sufficient» բառը վերաբերում է *այս մոդել վերքին*, ոչ մարդկանց: Հոդվածը ցույց է տալիս, որ կաթնասունի վերականգնում ձախողումը մկնիկի մատում հնարավոր է հաղթահարել ճիշտ ազդանշաններ տալով: Այն չի ցույց տալիս մարդուն վերջույթ կամ նույնիսկ ամբողջ մատ վերաճեցնելու ուղի:

Ինչու է սա կարևոր

Երկար ժամանակ բաց հարց էր՝ կաթնասունները վերականգնումի համար անհրաժեշտ բջիջերը **չունեն՞ն**, թե՞ պարզապես **չեն օգտագործում**: Այս աշխատանքը կոնկրետ ապացույց է երկրորդ տարբերակի օգտին. վերականգնողական կարողություն ունեցող բջիջները վերքի մոտ արդեն կան, իսկ ճիշտ ազդանշանները, ճիշտ հերթականությամբ, կարող են դրանք ակտիվացնել: Սա իսկապես հուսադրող գաղափար է և միաժամանակ երկար ճանապարհի սկիզբ: «Բավարար է նորածին մկնիկի մատում» արդյունքից մինչև մարդու համար նկատելի բժշկական միջամտություն շատ մեծ քայլեր կան, և հոդվածը չի փորձում դա թաքցնել: Այստեղ արժեքավորը սկզբունքի ապացույցն է, ոչ խոստումը:

Կարճ ամփոփում

Նորածին մկների մոտ երկրորդ մատային ոսկորի՝ P2-ի միջով անդամահատումը սովորաբար սպիռվ է փակվում և չի վերաճում: FGF2 գնդիկի տեղադրումից և

հինգ օր անց BMP2 գնդիկի տեղադրումից հետո այդ ընթացքը փոխվեց. FGF2-ը ստեղծեց բլաստեման հիշեցնող բաժանվող բջջային զանգված, իսկ BMP2-ը այն տարբերակման ուղի մղեց, և մատը վերանեցրեց կորցրած ֆալանգը՝ զարգացման աճ սալով, հաճախ նաև փոքր հոդ, ջիլ, կապան և սեգամոիդ ոսկոր: Վերանաճ մասերը նման էին բնօրինակներին, բայց նույնական չէին, և արդյունքն անկատար էր: Բջջիչների հետագծումը ցույց տվեց, որ սովորական վերք բջիջերը վերածրագրավորվել և նոր ինքնություն են ստացել՝ կորցրած կառուցվածքները ձևավորելու համար: Հիմնական գաղափարը սա է. այս մոդելում կաթնասունի վերականգնում ձախողումը բացակայող *ազդանշան*-ների խնդիր է, ոչ բացակայող *բջիջ*-երի, և FGF + BMP ազդանշանային ուղին բավարար է այն հաղթահարելու համար: Սա ապացույց of principle է մկների մոտ՝ ոչ մարդկային բուժում և ոչ «վերջույթների վերանեցում»:

Առանց չափազանցության

Ինչ է ցույց տալիս հոդվածը. Նորածին մկների սովորաբար չվերականգնվող P2 մատի անդամահատումից հետո հաջորդական FGF2→BMP2 բուժումը նպաստում է հեռակա ֆալանգի վերանին՝ բլաստեմայի միջոցով աճման թիթեղ ձևավորելով, և հաճախ նաև հարակից հոդային համալիրի՝ սեգամային ոսկրանման կառուցվածքի, ջիլ ու կապանի ձևավորմանը: Արդյունքին աջակցում են Micro-CT-ն, հյուսվածաբանությունը, ձևի մորֆոմետրիան, միաբջիջ հաջորդականացումը և բջջային ծագման հետագծումը: Կառուցվածքները նման են բնօրինակներին, բայց նույնական չեն:

Ինչն է հավանական, բայց ապացուցված չէ. FGF2-ն այլ timing կամ dose-ով կարող էր ինքնուրույն ավարտել վերականգնումը, և re-specified բջիջերը զարգացման program-ի ինչ ճշգրիտ ուղի են հետևում:

Ինչ չի ցույց տալիս. Որևէ արդյունք մարդկանց, adult կամ մեծ mammal-ների մոտ, ամբողջ վերջույթի կամ ամբողջ մատի վերան, պատրաստ դեղ կամ մեկ քայլով բուժում, անվտանգություն կամ կատարյալ և միշտ ամբողջական վերականգնում:

Հիմնական սահմանափակումները. Նորածին մկներ, digit-ոսկոր մոդել՝ ոչ limb, անկատար ու variable պատասխան, FGF2-ն ինքնուրույն հիմնականում ձախողվում է, իսկ «sufficient»-ը վերաբերում է այս մոդել վերքին, ոչ մարդկանց:

Որքա՞ն վստահ կարող է լինել ընդհանուր ընթերցողը. Բարձր՝ որ այս մուկ մոդելում FGF2→BMP2-ը իրականում առաջացրել է մատի մասնակի վերականգնում և որ վերականգնողական կարողություն ունեցող բջիջները առկա էին, բայց ազդանշան չէին ստանում: Ծատ բարձր՝ որ սա **մարդու վերջույթի վերան չէ** և **բուժում չէ**: Ցածրից միջին՝ թե սկզբունքը որքան հեռու կտեղափոխվի այլ կաթնասուններ: Ճիշտ վերաբերմունքը՝ իրական և էլեգանտ ապացույց of principle այն մասին, թե *ինչու* կաթնասունները չեն վերականգնվում, բայց վերնագրից շատ հեռու:

Աղբյուրներ

Nature Communications 17, 5346 (2026), open access
<https://doi.org/10.1038/s41467-026-72066-8>