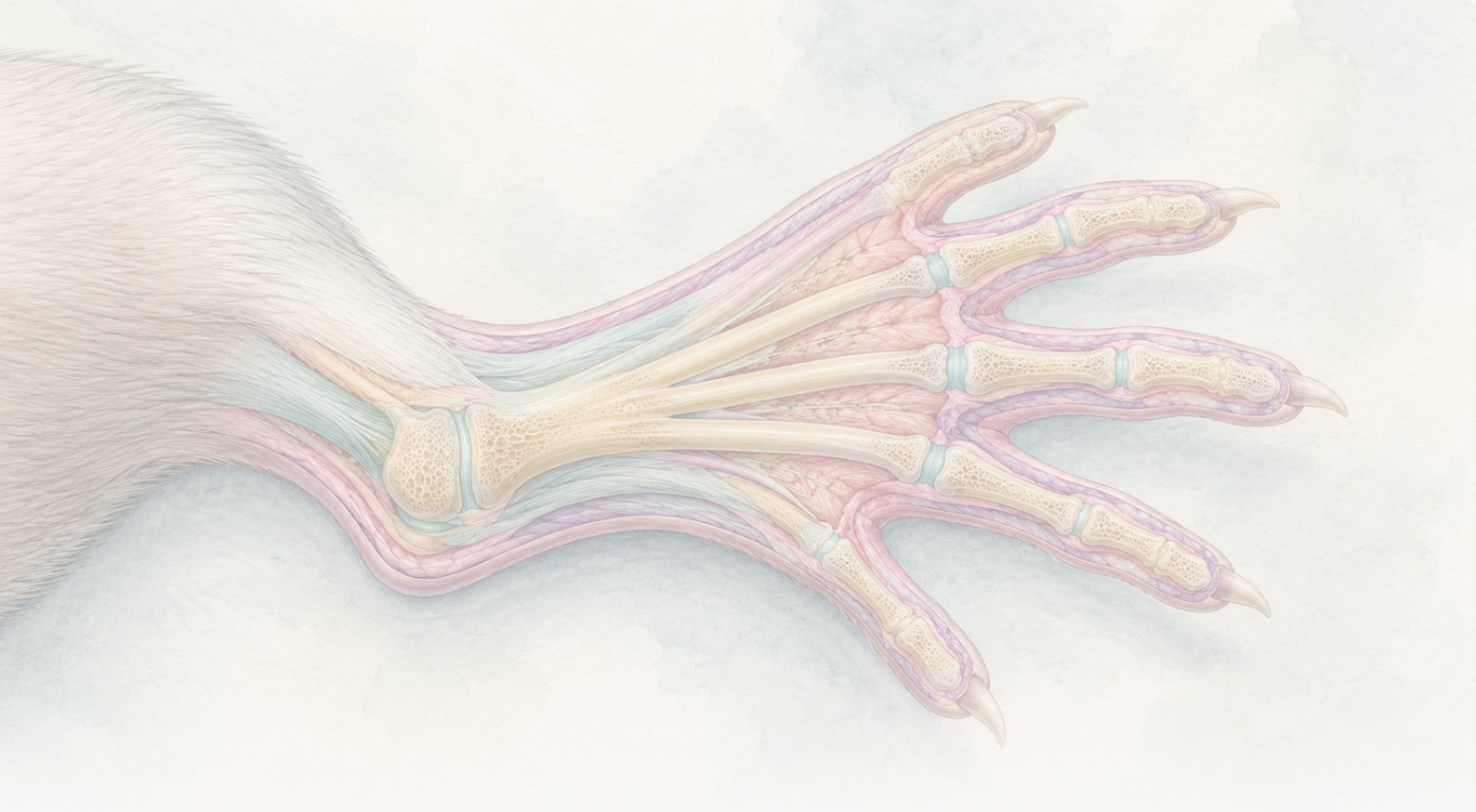


The Clean Paper

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

Siçanlarda iki mərhələli böyümə-faktoru müalicəsi amputasiya olunmuş barmağın itirilmiş sümüklərini yenidən böyüdür — qüsurlu şəkildə

Normalda çapıqla sağalan siçan barmağı amputasiyasında FGF2, sonra BMP2 yerləşdirilməsi blastema yaratdı və itirilmiş falanqanı və kiçik oynağı yenidən böyütdü — orijinallara oxşar, amma eyni deyil və bütöv ətrafdan çox uzaqdır. Bu, məməlilərin adətən uğursuz olduğu yerdə belə regenerasiya üçün hüceyrə və siqnalların mövcud ola biləcəyini göstərir: siçanda prinsip sübutu, insan terapiyası deyil.

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

Aristotelin sualı, siçanın barmağına veriləndə

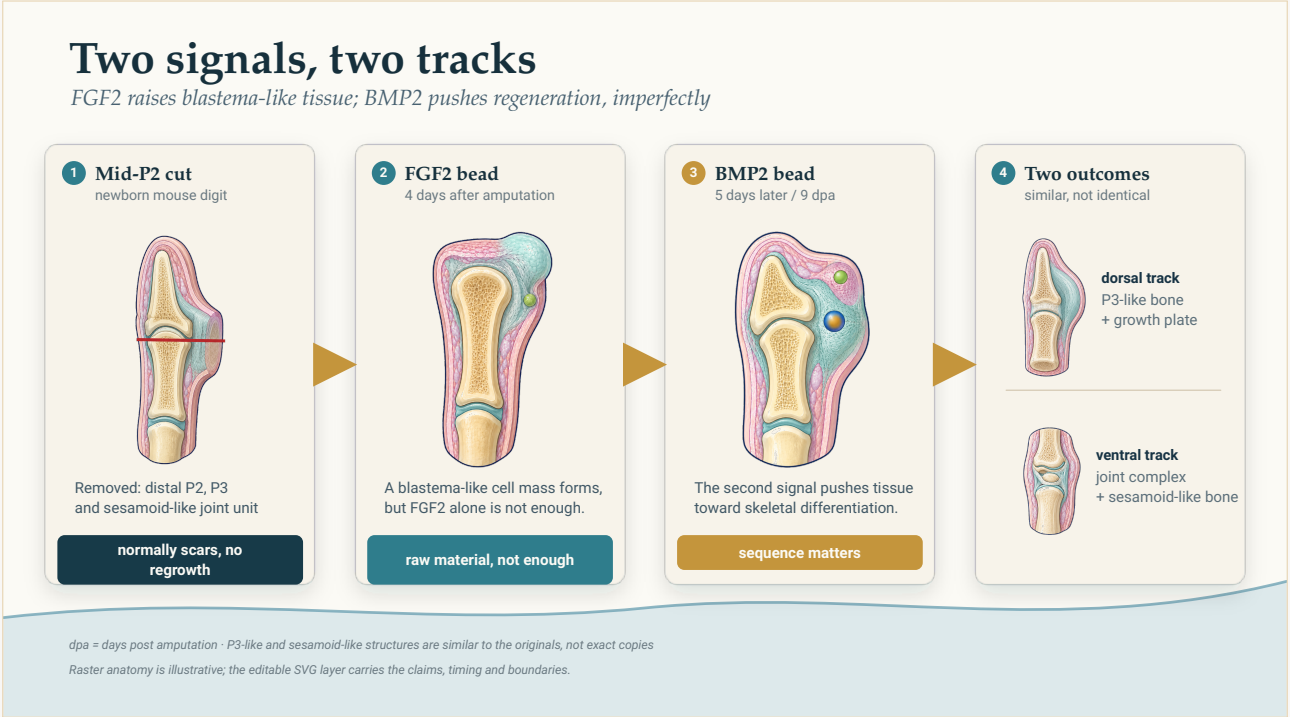
Niyə salamandra amputasiya olunmuş bütün ayağını — sümüyü, əzələni, siniri, dərini, hamısını — yenidən böyüdə bilir, amma siçan və ya insan sadəcə kötüyü sağaldır və orada dayanır? Sual qədimdir: məqalə bunun iki min ildən çox əvvəl Aristotelə gedib çıxdığını qeyd edir. Bunu bacaran heyvanlar itirilmiş hissəni yarada əmələ gələn və itiriləni yenidən quran, ixtisaslaşmamış hüceyrələrdən ibarət kiçik təpəcik — *blastema* — vasitəsilə bərpa edirlər. Məməlilər çox vaxt blastema yaratmır. Biz yaraları çapıqla bağlayırıq.

Ona görə "siçanlarda barmaq regenerasiyası" adlı məqalə biologiyanın ən qədim açıq suallarından birinin — və son vaxtlar çoxlu səs-küyün — tam ortasına düşür. İnternetdən soruşsanız, sizə insanların tezliklə itirilmiş barmaq və ətraflarını yenidən böyüdəcəyini deyəcəklər. Məqalə daha dar, daha qəribə və daha maraqlı bir şey deyir: **siçanlarda**, normalda çapıqla sağalan barmaq amputasiyasında düzgün ardıcıllıqla verilən iki böyümə faktoru — əvvəl FGF2, sonra BMP2 — kötüyü itirdiyi sümüyü yenidən qurmağa sövq etdi. Bütöv ətraf deyil. İnsanlarda deyil. Mükəmməl deyil. Amma məməlilərin adətən fibrozla bağladığı yara regenerasiya etməyə məcbur edildi və anlamağa dəyər nəticə budur.

Müəlliflər nə etdilər

Siçan barmağı məməlidə ümumiyyətlə nəyinsə regenerasiya etdiyi azsaylı yerlərdən biridir. Barmağı ən ucundan kəsin, yenidən böyüyür; bir az aşağıdan — barmağın ikinci sümüyü, P2 falanqası səviyyəsindən — kəsin, böyümür. Kötük çapıq toxuması ilə sağalır və proses dayanır. Müəlliflər məhz bu regenerasiya etməyən P2 amputasiyasını, yeni doğulmuş siçanlarda, qəsdən model kimi seçdilər: məməlilərin etibarlı şəkildə regenerasiya *edə bilmədiyi* yara.

Buna ardıcıl olaraq iki siqnal zülalı tətbiq etdilər. Amputasiyadan bir neçə gün sonra, yara bağlandıqdan sonra **FGF2** (fibroblast growth factor) buraxan kiçik muncuq yerləşdirdilər. Beş gün sonra **BMP2** (bone morphogenetic protein) buraxan ikinci muncuq yerləşdirdilər. Sonra həftələrlə barmaqları mikro-CT və toxuma boyaması ilə izlədilər, yara hüceyrələrini bir-bir sekvens etdilər və fərdi yara hüceyrələrinin sonda hara getdiyini izləmək üçün genetik işarələmədən istifadə etdilər.



İki siqnal, iki yol: FGF2 blastemaya bənzər toxumanı artırır; BMP2 regenerasiyanı irəli aparır, amma yenidən qurulmuş barmaq oxşardır, eyni deyil.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Nə tapdılar

FGF2 təkbaşına xammalı yaratdı, amma nəticəni nadir hallarda. O, yarada bölünən hüceyrələrdən ibarət *blastemaya* bənzər kütlə yaratdı — salamandra kimi heyvanlarda həqiqi regenerasiyanı idarə edən hüceyrə toplusu — və blastemanın istifadə etdiyi genləri aktivləşdirdi. Amma təkbaşına əsasən orada dayandı: müalicə olunmuş barmaqların təxminən 70%-ində yeni sümük yaranmadı, yalnız təxminən 30%-ində bir ədəd, düzgün yerdə olmayan sümük əmələ gəldi.

FGF2, *sonra* BMP2 işi tamamladı — amma qüsursuz yox. BMP2 muncuğu FGF2 muncuğundan sonra gələndə müalicə olunmuş hər barmaq yeni sümük böyütdü. Əksəriyyəti itirilmiş distal falanqanı (P3) bazasında *böyümə lövhəsi* olan tanınan sümük kimi bərpa etdi — barmaq sümüyünün inkişaf zamanı istifadə etdiyi eyni struktur — və bir çoxunda kiçik oynaq da yenidən yarandı: sesamoidəbənzər sümük, üstəlik kötüyə yenidən bağlanan vətər və bağ. Dəqiq ölçəndə regenerasiya olunmuş hissələr orijinallara *oxşayırdı*, amma eyni deyildi; kötük sümüyü böyüsə də normal ölçüsünə heç vaxt çatmadı. Müəlliflər nəticəni "tam, amma qüsurlu barmaq" adlandırırlar — tam ona görə ki, amputasiya olunmuş hər strukturun bir qarşılığı vardı; qüsurlu ona görə ki, heç biri tam surət deyildi.

Yara hüceyrələri həqiqətən yenidən proqramlandı. Tək-hüceyrə sekvensi göstərdi ki, FGF2 bir gün ərzində yaranın fibroblastlarını yenidən qurur və daha embrional, inkişaf

vəziyyətinə qayıdışla əlaqəli genləri (*Hmga1*, *Hmga2*) aktivləşdirir. Genetik işarələmə isə adi kötük hüceyrələrinin *yenidən spesifikləşdirildiyini* — başladığı yerdən daha distal barmaq hissəsinə aid strukturları qurmaq üçün istiqamətləndirildiyini — göstərdi; bu hüceyrələr həm yenidən böyümüş falanqaya, həm də yeni oynağın sinovial və birləşdirici toxumalarına töhfə verdi (kiçik sesamoidəbənzər sümük əsasən başqa hüceyrələrdən yarandı).

Bu, yəqin ki, nə deməkdir

Müəlliflərin ehtiyatla çıxardığı iki nəticə var.

Birincisi: məməlilərin burada regenerasiya edə bilməməsinin səbəbi doğru hüceyrələrin **olmaması deyil**. Regenerasiya qabiliyyətli hüceyrələr yarada mövcuddur; çatışmayan şey onları aktivləşdirən *siqnallardır*. FGF və BMP siqnallarını düzgün ardıcıllıqla verin və normalda çapıqlaşacaq yara əvəzində regenerasiya edir. Müəlliflərin dili ilə desək, bu siqnallar normalda fibrozla sağalan yarada regenerativ nəticəni işə salmaq üçün *kifayətdir*.

İkincisi: induksiya olunmuş regenerasiya iki yolla gedir — falanqanı embrional inkişafını yenidən işlədərək (ona görə böyümə lövhəsi yaranır) bərpa edən **blastema-asılı** yol və oynaq kompleksini bərpa edən **blastema-asılı olmayan** yol. Birlikdə amputasiyanın götürdüyünü təxmini də olsa əvəz edə bilirlər.

Bu nəyi *sübut etmir*

- Bu **siçanlardadır** — yeni doğulmuş siçan barmaqlarında, məhz normalda regenerasiya etmədiyi üçün seçilmiş modeldə. İnsanlarda heç nə edilməyib.
- Bu **barmaq sümüyüdür, bütöv ətraf deyil**. Amputasiya bir barmağa bərabər strukturun ucunu götürür (distal P2, P3 və kiçik sesamoid sümük); nəticə həmin kiçik hissələrin yenidən böyüməsidir. “Ətrafları yenidən böyütmək” bu məqalədə yoxdur.
- Nəticə **qüsurludur**. Yenidən yaranan sümüklər orijinallara oxşardır, amma eyni deyil; kötük sümüyü tam ölçüyə qayıtmır və FGF2 təkbaşına çox vaxt uğursuz olur.
- Bu, **ardıcıl iki böyümə-faktoru muncuğudur** — dərman, serum, krem və ya tək müalicə deyil. Vaxtlama vacib idi: əvvəl FGF2, beş gün sonra BMP2.
- Bunun yetkin və ya iri məməlilərdə işlədiyini və ya təhlükəsiz olduğunu **göstərmir**. Bunlar ciddi nəzarətli eksperimentdə yeni doğulmuş siçanlardır.

Sübut nə qədər güclüdür?

Öz çərçivəsində əsas nəticə möhkəmdir. Heç bir nəzarət barmağında yeni sümük yaranmadığı halda, hər FGF2→BMP2 barmağında yeni sümük böyüdü; beş müstəqil sübut xətti — 3D

sümük görüntüləməsi, toxuma boyaması, forma statistikası, tək-hüceyrə sekvensi və hüceyrə-nəsil izlənməsi — eyni istiqamətə işarə edir.

Dürüst məhdudiyyətlər *etibarlılıqdan* çox *əhatə dairəsi* ilə bağlıdır. Cavab dəyişkən və qüsurludur; yeni doğulmuş siçanlardadır; "kifayətdir" kimi güclü söz *bu* model yara üçün keçərlidir, insanlar üçün yox. Məqalə məməli regenerasiya uğursuzluğunun siçan barmağında düzgün siqnallar verilərək aşılabildiyini nümayiş etdirir. İnsan ətrafının — hətta insan barmağının — yenidən böyüməsinə yol göstərmir.

Niyə vacibdir

Uzun müddət açıq sual məmənilərin regenerasiya üçün hüceyrələrdən *məhrum* olub-olmadığı, yoxsa sadəcə onları *istifadə etmədiyi* idi. Bu iş ikinci variantın xeyrinə konkret səsdir: uyğun hüceyrələr yarada oturub gözləyir və düzgün siqnallar düzgün ardıcıllıqla onları oyada bilir. Bu, həqiqətən ümidverici fikirdir — və yavaş irəliləyəcək fikir. "Yeni doğulmuş siçan barmağında kifayətdir" nəticəsindən insanın hiss edə biləcəyi bir şeyə çatmaq uzun yoldur və məqalə başqa cür göstərmir. Buradakı dəyər vəd yox, prinsip sübutudur.

Təmiz xülasə

Yeni doğulmuş siçanlarda ikinci barmaq sümüyündən (P2) keçən amputasiya normalda çapıqla və heç bir yenidən böyümə olmadan sağalır. FGF2 muncuğu və beş gün sonra BMP2 muncuğu yerləşdirilməsi bunu dəyişdi: FGF2 bölünən hüceyrələrdən blastemaya bənzər kütlə yaratdı, BMP2 onu diferensiasiyaya sövq etdi və barmaq itirilmiş falanqasını — inkişaf böyümə lövhəsi ilə birlikdə — həmçinin çox vaxt kiçik oynaq, vətər, bağ və sesamoid sümüyü yenidən böyütdü. Regenerasiya olunmuş hissələr orijinallara oxşar, amma eyni deyildi və nəticə qüsurlu idi. Hüceyrə izlənməsi adi yara hüceyrələrinin itirilmiş strukturları qurmaq üçün yenidən proqramlandığını və yenidən spesifikləşdirildiyini göstərdi. Nəticə: burada məmənilidə regenerasiya uğursuzluğu itkin *hüceyrələrin* yox, itkin *siqnalların* problemidir və FGF + BMP siqnalı bu modeldə onu aşmaq üçün kifayətdir. Siçanda prinsip sübutudur — insan terapiyası deyil və "ətrafların yenidən böyüməsi" deyil.

No-BS yoxlaması

Məqalə nəyi göstərir: Yeni doğulmuş siçanlarda normalda regenerasiya etməyən P2 barmaq amputasiyasına ardıcıl FGF2-sonra-BMP2 müalicəsi amputasiya olunmuş distal falanqanın (böyümə lövhəsi yaradan blastema vasitəsilə) və çox vaxt əlaqəli oynaq kompleksinin (sesamoidəbənzər sümük, vətər, bağ) yenidən böyüməsini induksiya edir. Beş sübut xətti — mikro-CT, histologiya, forma morfometriyası, tək-hüceyrə sekvensi və lineage tracing — bunu

dəstəkləyir. İnduksiya olunmuş strukturlar orijinallara oxşardır, amma eyni deyil.

Mümkündür, amma sübut olunmayıb: FGF2-nin təkbaşına başqa vaxtlama və ya doza ilə regenerasiyanı tamamlaya bilməsi; yenidən spesifikləşdirilmiş hüceyrələrin izlədiyi dəqiq inkişaf proqramı.

Nəyi göstərmir: İnsanlarda, yetkin və ya iri məməlilərdə hər hansı nəticəni; bütöv ətraf və ya bütöv barmaq regenerasiyasını; dərman, serum və ya təkaddımlı müalicəni; təhlükəsizliyi; nəticənin mükəmməl və ya etibarlı şəkildə tam olduğunu.

Əsas məhdudiyyətlər: Yeni doğulmuş siçanlar; ətraf yox, barmaq-sümüyü modeli; qüsurlu və dəyişkən cavab (FGF2 təkbaşına əsasən uğursuzdur); "kifayətdir" yalnız bu model yaraya aiddir, insanlara yox; insan və ya yetkin-məməli məlumatı yoxdur.

Ümumi oxucu nə qədər əmin ola bilər? Bu siçan modelində FGF2→BMP2-nin həqiqətən qismən barmaq regenerasiyası yaratdığına və uyğun hüceyrələrin mövcud olub sadəcə siqnal almadığına yüksək dərəcədə. Bunun **insan ətrafının regenerasiyası olmadığına** və **terapiya olmadığına** da yüksək dərəcədə. Prinsipin nə qədər uzağa daşına biləcəyinə aşağı-orta dərəcədə. Düzgün mövqe: məməlilərin *niyə* regenerasiya etmədiyi barədə real, zərif prinsip sübutu — başlıqdan çox uzaq.

Mənbələr

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