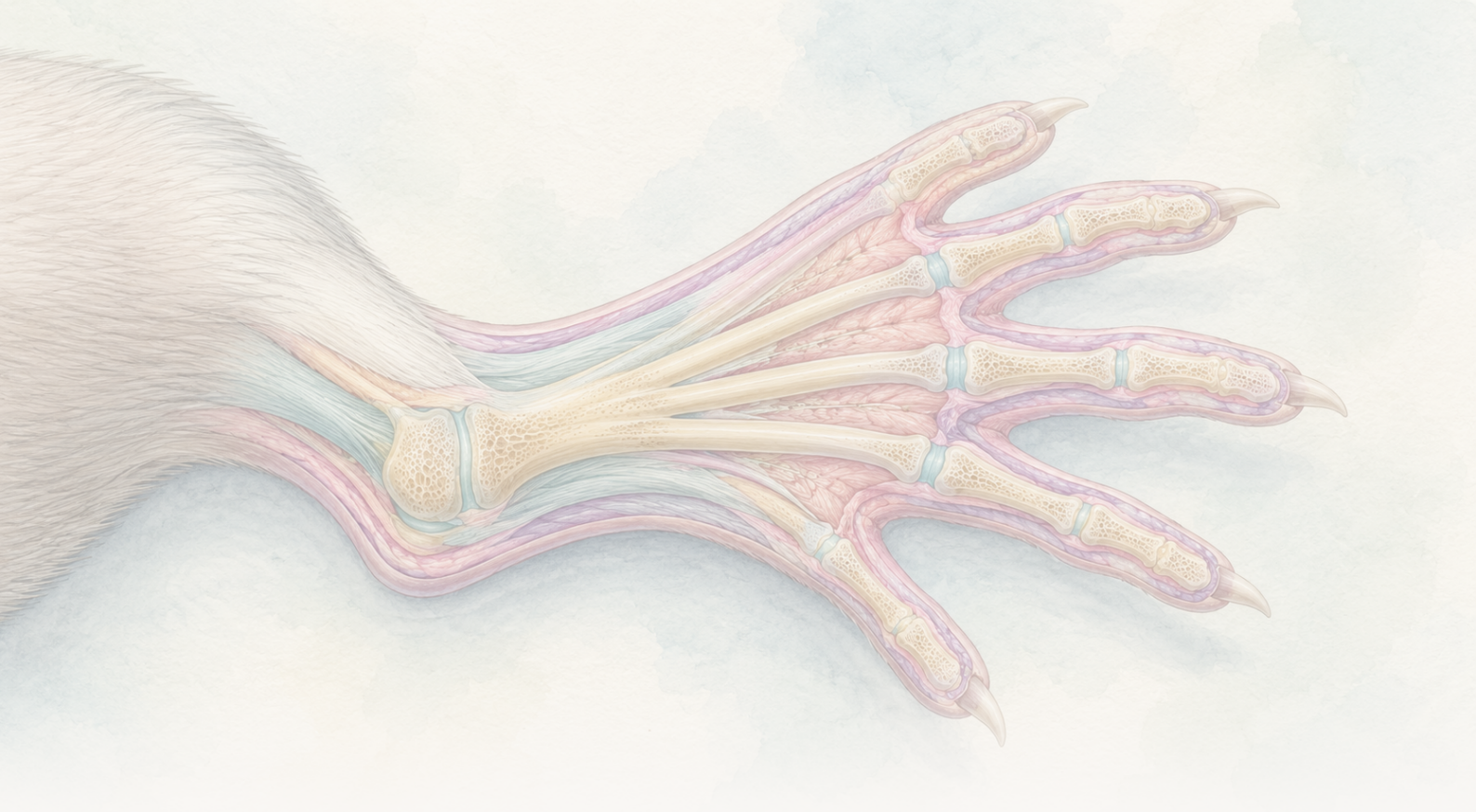


The Clean Paper

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

Bei Mäusen lässt eine zweistufige Behandlung mit Wachstumsfaktoren verlorene Knochen einer amputierten Zehe nachwachsen — unvollkommen

Bei einer Amputation an einer Mäusezehe, die normalerweise vernarbt, führten zunächst FGF2 und anschließend BMP2 zur Bildung eines Blastems und zum Nachwachsen der verlorenen Phalanx sowie eines kleinen Gelenks — den ursprünglichen Strukturen ähnlich, aber nicht identisch und weit entfernt von einer ganzen Gliedmaße. Das deutet darauf hin, dass Zellen und Signale für Regeneration selbst dort vorhanden sein können, wo Säugetiere normalerweise scheitern: ein Machbarkeitsnachweis an Mäusen, keine Therapie für Menschen.

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

Aristoteles' Frage, gestellt an eine Mäusezehe

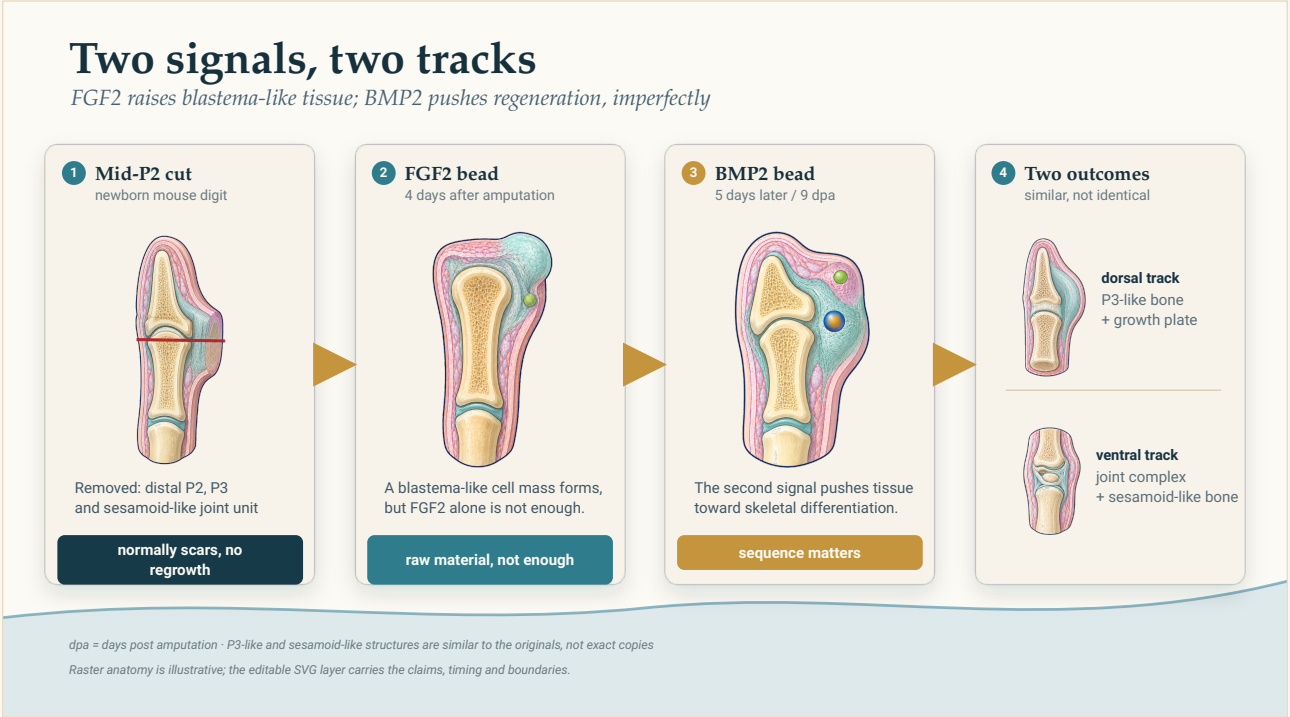
Warum kann ein Salamander ein vollständig amputiertes Bein nachwachsen lassen – Knochen, Muskeln, Nerven, Haut, alles – während eine Maus oder ein Mensch den Stumpf einfach verheilt und dann aufhört? Die Frage ist alt: Das Paper weist darauf hin, dass sie bis zu Aristoteles zurückreicht, also mehr als zweitausend Jahre. Tiere, die dazu fähig sind, lassen den fehlenden Teil aus einem kleinen Hügel undifferenzierter Zellen nachwachsen, dem sogenannten *Blastem*. Es sammelt sich an der Wunde und baut das Verlorene neu auf. Säugetiere bilden ein solches Blastem meist gar nicht. Unsere Wunden schließen sich mit Narbengewebe.

Ein Paper mit dem Titel „digit regeneration in mice" landet damit mitten in einer der ältesten offenen Fragen der Biologie – und neuerdings auch mitten in einer Menge Lärm. Fragt man das Internet, was darin steht, bekommt man schnell zu hören, Menschen stünden kurz davor, verlorene Finger und Gliedmaßen nachwachsen zu lassen. Tatsächlich sagt die Arbeit etwas Engeres, Seltsameres und Interessanteres: Bei **Mäusen** ließ sich ein Zehenstumpf, der nach einer Amputation normalerweise vernarbt, mit zwei Wachstumsfaktoren in der richtigen Reihenfolge – zuerst FGF2, dann BMP2 – dazu bringen, den verlorenen Knochen neu aufzubauen. Keine ganze Gliedmaße. Nicht beim Menschen. Nicht perfekt. Aber eine Wunde, die Säugetiere normalerweise durch Fibrose verschließen, wurde zur Regeneration gebracht. Genau dieses Ergebnis lohnt es sich zu verstehen.

Was die Autoren gemacht haben

Die Zehen einer Maus gehören zu den wenigen Körperstellen, an denen ein Säugetier überhaupt etwas regenerieren kann. Schneidet man eine Zehe ganz an der Spitze ab, wächst sie nach; amputiert man weiter unten – durch den zweiten Zehenknochen, die P2-Phalanx –, tut sie es nicht. Der Stumpf vernarbt und das Wachstum endet. Genau diese nicht regenerierende P2-Amputation bei neugeborenen Mäusen wählten die Autoren bewusst als Modell: eine Wunde, bei der Säugetiere zuverlässig *nicht* regenerieren.

Darauf brachten sie nacheinander zwei Signalproteine auf. Einige Tage nach der Amputation, nachdem sich die Wunde geschlossen hatte, implantierten sie ein winziges Kügelchen, das **FGF2** (einen Fibroblasten-Wachstumsfaktor) freisetzte. Fünf Tage später folgte ein zweites Kügelchen mit **BMP2** (einem knochenmorphogenetischen Protein). Anschließend beobachteten sie die Zehen über Wochen mit Mikro-CT und Gewebefärbungen, sequenzierten die Wundzellen einzeln und markierten Zelllinien genetisch, um nachzuverfolgen, wo einzelne Wundzellen später landeten.



Zwei Signale, zwei Wege: FGF2 erzeugt blastemähnliches Gewebe; BMP2 treibt die Regeneration weiter. Die neu aufgebaute Zehe ähnelt dem Original, ist aber nicht identisch.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Was sie herausfanden

FGF2 allein erzeugte das Rohmaterial, aber nur selten das Ergebnis. Es brachte die Wunde dazu, eine Masse sich teilender Zellen anzusammeln, die einem *Blastem* ähnelte – also jenem Zellhaufen, der bei Tieren wie Salamandern echte Regeneration antreibt – und aktivierte Gene, die ein Blastem nutzt. Allein kam FGF2 jedoch meist nicht weiter: Rund 70 % der behandelten Zehen bildeten überhaupt keinen neuen Knochen, und nur etwa 30 % einen einzelnen, falsch platzierten Knochen.

FGF2 *gefolgt von* BMP2 brachte den Prozess zu Ende – unvollkommen. Wurde nach dem FGF2-Kügelchen ein BMP2-Kügelchen eingesetzt, bildete jede behandelte Zehe neuen Knochen. Bei den meisten wuchs die verlorene distale Phalanx (P3) als erkennbarer Knochen nach, mit einer *Wachstumsfuge* an ihrer Basis – derselben Struktur, die ein Zehenknochen während seiner Entwicklung nutzt. Viele regenerierten außerdem ein kleines Gelenk: einen sesambeinähnlichen Knochen sowie eine Sehne und ein Band, die wieder mit dem Stumpf verbunden waren. Bei genauer Vermessung waren die regenerierten Teile den ursprünglichen *ähnlich*, aber nicht identisch; auch der Stumpfknochen blieb trotz Wachstum kleiner als normal. Die Autoren sprechen von einer „vollständigen, aber unvollkommenen Zehe“ – vollständig in dem Sinn, dass jede amputierte Struktur ein Gegenstück erhielt, unvollkommen, weil keines davon eine exakte Kopie war.

Die Wundzellen wurden tatsächlich umprogrammiert. Einzelzellsequenzierungen zeigten, dass FGF2 die Fibroblasten der Wunde innerhalb eines Tages umbaute und Gene (*Hmga1*, *Hmga2*)

anschaltete, die mit einer Rückkehr in einen embryonaleren, entwicklungsähnlichen Zustand verbunden sind. Die genetische Markierung zeigte anschließend, dass gewöhnliche Zellen des Stumpfs *neu spezifiziert* wurden: Sie wurden dazu umgelenkt, Strukturen zu bilden, die zu einem weiter distal gelegenen Abschnitt der Zehe gehören als ihr ursprünglicher Standort. Sie trugen sowohl zur nachgewachsenen Phalanx als auch zu den synovialen und bindegewebigen Anteilen des neuen Gelenks bei; der kleine sesambeinähnliche Knochen entstand dagegen überwiegend aus anderen Zellen.

Was das wahrscheinlich bedeutet

Die Autoren ziehen daraus zwei Schlussfolgerungen, die sich vorsichtig formulieren lassen.

Erstens: Der Grund, warum Säugetiere an dieser Stelle nicht regenerieren, ist **nicht**, dass die richtigen Zellen fehlen. Regenerationsfähige Zellen sind an der Wunde vorhanden; es fehlen die *Signale*, die sie anschalten. Gibt man FGF- und BMP-Signale in der richtigen Reihenfolge, regeneriert eine Wunde, die sonst vernarben würde. In der Formulierung der Autoren ist diese Signalkombination *ausreichend*, um an einer Wunde, die normalerweise durch Fibrose heilt, einen regenerativen Ausgang auszulösen.

Zweitens: Die induzierte Regeneration läuft auf zwei Wegen – einem **blastemabhängigen**, der die Phalanx wiederherstellt, indem Teile ihrer embryonalen Entwicklung erneut ablaufen (daher die Wachstumsfuge), und einem **blastemunabhängigen**, der den Gelenkkomplex neu aufbaut. Zusammen können beide Wege ungefähr das ersetzen, was durch die Amputation entfernt wurde.

Was dies *nicht* beweist

- Es wurde **an Mäusen** gezeigt – an Zehen neugeborener Mäuse und in einem Modell, das gerade deshalb gewählt wurde, *weil* es normalerweise nicht regeneriert. Am Menschen wurde hier nichts untersucht.
- Es geht um einen **Zehenknochen**, nicht um eine Gliedmaße. Die Amputation entfernt das Ende eines Fingeräquivalents (den distalen Teil von P2, P3 und ein kleines Sesambein); nachgewachsen sind diese kleinen Strukturen. „Gliedmaßen nachwachsen lassen“ steht nicht in diesem Paper.
- Das Ergebnis ist **unvollkommen**. Die regenerierten Knochen ähneln den ursprünglichen, sind aber nicht identisch; der Stumpfknochen erreicht nie seine normale Größe, und FGF2 allein scheitert meistens.
- Es handelt sich um **zwei nacheinander implantierte Kügelchen mit Wachstumsfaktoren** – nicht um ein Medikament, Serum, eine Creme oder eine einmalige Behandlung. Das Timing war entscheidend: zuerst FGF2, fünf Tage später BMP2.
- Die Arbeit zeigt **nicht**, dass dies bei erwachsenen oder großen Säugetieren funktioniert oder sicher ist. Untersucht wurden neugeborene Mäuse unter streng kontrollierten Versuchsbedingungen.

Wie belastbar sind die Belege?

Innerhalb der Grenzen des Experiments ist das Kernergebnis solide. Jede mit FGF2→BMP2 behandelte Zehe bildete neuen Knochen, während dies bei keiner Kontrollzehe der Fall war. Fünf voneinander unabhängige Belegtypen – dreidimensionale Knochenbildgebung, Gewebefärbung, Formstatistik, Einzelzellsequenzierung und Zelllinienverfolgung – weisen in dieselbe Richtung.

Die ehrlichen Grenzen betreffen den *Geltungsbereich*, nicht die methodische Tragfähigkeit. Die Reaktion ist variabel und unvollkommen; sie wurde bei neugeborenen Mäusen beobachtet; und das starke Wort „ausreichend" gilt für *diese* Modellwunde, nicht für Menschen. Das Paper zeigt, dass sich das regenerative Versagen eines Säugetiers in einer Mäusezehe durch passende Signale überwinden lässt. Es zeigt keinen Weg, beim Menschen eine Gliedmaße – oder auch nur einen ganzen Finger – nachwachsen zu lassen.

Warum das wichtig ist

Lange lautete die offene Frage, ob Säugetieren die Zellen zur Regeneration *fehlen* oder ob sie sie nur nicht *nutzen*. Diese Arbeit liefert ein konkretes Argument für die zweite Möglichkeit: Die geeigneten Zellen sitzen bereits an der Wunde, und die richtigen Signale in der richtigen Reihenfolge können sie aktivieren. Das ist eine wirklich hoffnungsvolle Idee – und zugleich eine, deren Umsetzung sehr langsam sein dürfte. Von „ausreichend in einer Zehe einer neugeborenen Maus" bis zu etwas, das für einen Menschen praktisch relevant wäre, ist es ein langer Weg, und das Paper behauptet nichts anderes. Der Wert liegt hier im Machbarkeitsnachweis, nicht in einem Versprechen.

Kurz zusammengefasst

Bei neugeborenen Mäusen heilt eine Amputation durch den zweiten Zehenknochen (P2) normalerweise mit einer Narbe und ohne Nachwachsen. Ein implantiertes FGF2-Kügelchen, gefolgt fünf Tage später von einem BMP2-Kügelchen, änderte das: FGF2 erzeugte eine blastemähnliche Masse sich teilender Zellen, BMP2 ließ sie differenzieren, und die Zehe bildete ihre verlorene Phalanx neu – einschließlich einer entwicklungsbedingten Wachstumsfuge – sowie häufig ein kleines Gelenk, eine Sehne, ein Band und ein Sesambein. Die regenerierten Strukturen ähnelten den ursprünglichen, waren aber nicht identisch; das Ergebnis blieb unvollkommen. Zelllinienverfolgung zeigte, dass gewöhnliche Wundzellen umprogrammiert und neu spezifiziert wurden, um die fehlenden Strukturen aufzubauen. Die Kernaussage: In diesem Modell liegt das regenerative Versagen von Säugetieren an fehlenden *Signalen*, nicht an fehlenden *Zellen*, und FGF- plus BMP-Signale reichen aus, um es zu überwinden. Das ist ein Machbarkeitsnachweis an Mäusen – keine Therapie für Menschen und kein „Nachwachsen von Gliedmaßen".

Nüchtern geprüft

Was das Paper zeigt: Bei neugeborenen Mäusen führt eine sequenzielle Behandlung einer normalerweise nicht regenerierenden P2-Zehenamputation mit FGF2 und anschließend BMP2 zum Nachwachsen der amputierten distalen Phalanx (über ein Blastem, das eine Wachstumsfuge bildet) und häufig eines zugehörigen Gelenkkomplexes (sesambeinähnlicher Knochen, Sehne, Band). Fünf Beleglinien – Mikro-CT, Histologie, Formmorphometrie, Einzelzellsequenzierung und Lineage Tracing – stützen das Ergebnis. Die induzierten Strukturen ähneln den ursprünglichen, sind aber nicht identisch.

Was plausibel, aber nicht bewiesen ist: Dass FGF2 allein bei anderem Timing oder anderer Dosierung eine vollständige Regeneration auslösen könnte; und welches genaue Entwicklungsprogramm die neu spezifizierten Zellen durchlaufen.

Was es nicht zeigt: Ergebnisse beim Menschen oder bei erwachsenen beziehungsweise großen Säugetieren; Nachwachsen ganzer Gliedmaßen oder ganzer Finger; ein Medikament, Serum oder eine einstufige Behandlung; Sicherheit; oder dass das Ergebnis perfekt und zuverlässig vollständig ist.

Wichtigste Einschränkungen: Neugeborene Mäuse; ein Zehenknochenmodell statt einer Gliedmaße; eine unvollkommene, variable Reaktion (FGF2 allein scheitert meistens); „ausreichend“ gilt für diese Modellwunde, nicht für Menschen; keine Daten aus Menschen oder erwachsenen Säugetieren.

Wie viel Vertrauen sollte ein allgemeines Publikum haben? Hoch, dass FGF2→BMP2 in diesem Mausmodell tatsächlich eine partielle Zehenregeneration ausgelöst hat und dass die geeigneten Zellen vorhanden waren, aber nicht die nötigen Signale erhielten. Hoch auch, dass dies **kein** Nachwachsen menschlicher Gliedmaßen und **keine** Therapie ist. Niedrig bis moderat dafür, wie weit sich das Prinzip übertragen lässt. Eine angemessene Einordnung: ein echter, eleganter Machbarkeitsnachweis dafür, *warum* Säugetiere an dieser Stelle nicht regenerieren – und sehr weit entfernt von der Schlagzeile.

Quellen

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