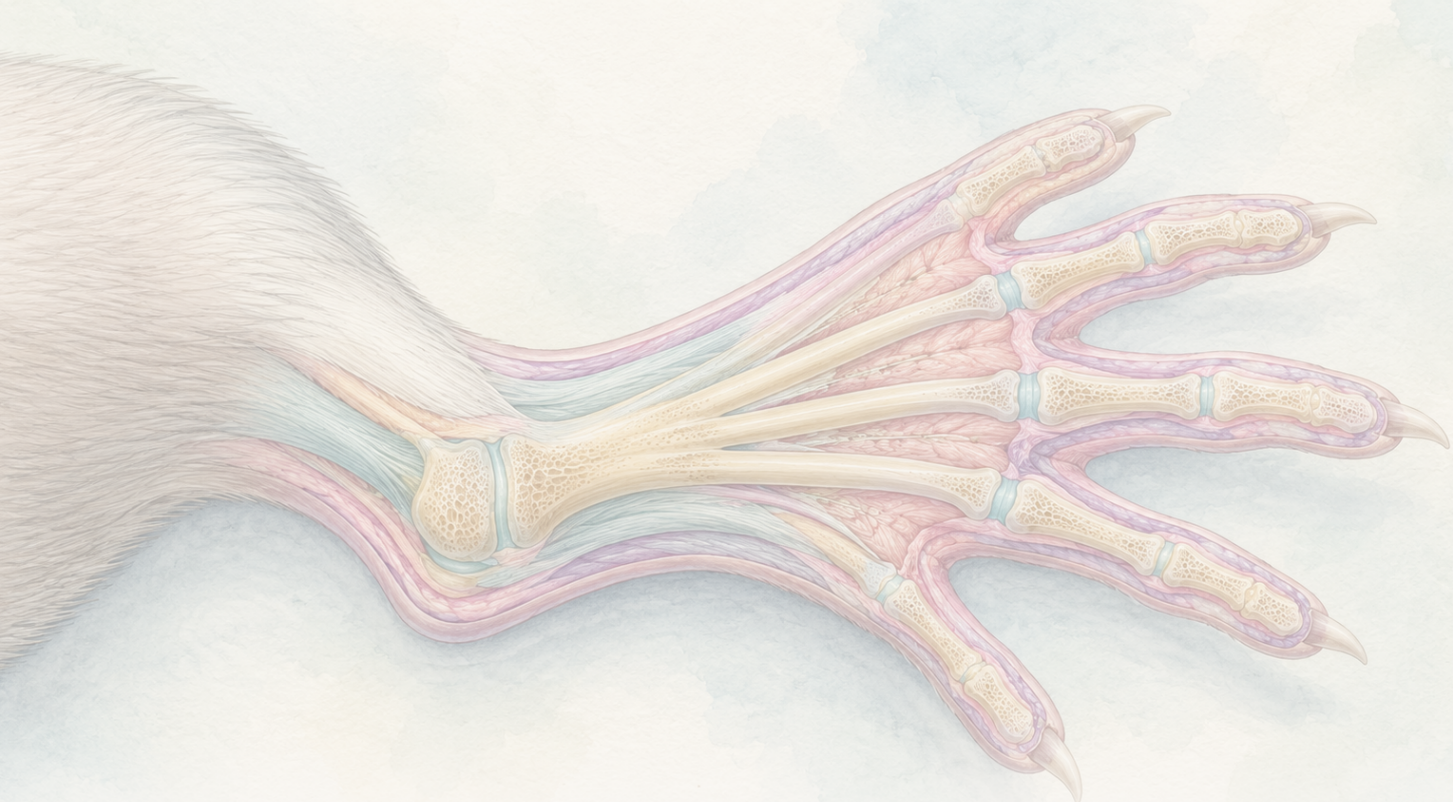




The CLEAN PAPER

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

En ratones, un tratamiento en dos pasos con factores de crecimiento regenera los huesos perdidos de un dedo amputado — de forma imperfecta

En una amputación de dedo de ratón que normalmente cura con cicatriz, implantar FGF2 y luego BMP2 generó un blastema y regeneró la falange perdida y una pequeña articulación: parecidas a las originales, pero no idénticas, y muy lejos de una extremidad completa. Sugiere que las células y señales para la regeneración pueden estar presentes incluso donde los mamíferos suelen fallar: una prueba de principio en ratones, no una terapia humana.

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

La pregunta de Aristóteles, hecha al dedo de un ratón

¿Por qué una salamandra puede regenerar una pata amputada entera — hueso, músculo, nervio, piel, todo — mientras que un ratón, o una persona, simplemente cierra el muñón y se detiene? La pregunta es antigua: el artículo señala que se remonta a Aristóteles, hace más de dos mil años. Los animales que pueden hacerlo regeneran la parte que falta a partir de un pequeño montículo de células poco especializadas llamado *blastema*, que se reúne en la herida y reconstruye lo perdido. Los mamíferos casi nunca forman uno. Cerramos las heridas con cicatriz.

Así que un artículo titulado “regeneración de dedos en ratones” cae en medio de una de las preguntas abiertas más antiguas de la biología — y, últimamente, en medio de mucho ruido. Pregunta en internet qué dice y te dirán que los humanos están a punto de regenerar dedos y extremidades perdidas. Dice algo más estrecho, más raro y más interesante: en **ratones**, en una amputación de dedo que normalmente se cerraría con cicatriz, dos factores de crecimiento administrados en el orden correcto — primero FGF2, luego BMP2 — hicieron que el muñón reconstruyera el hueso que había perdido. No una extremidad entera. No en humanos. No perfectamente. Pero una herida que los mamíferos suelen cerrar con fibrosis fue llevada a regenerar, y ese es el resultado que vale la pena entender.

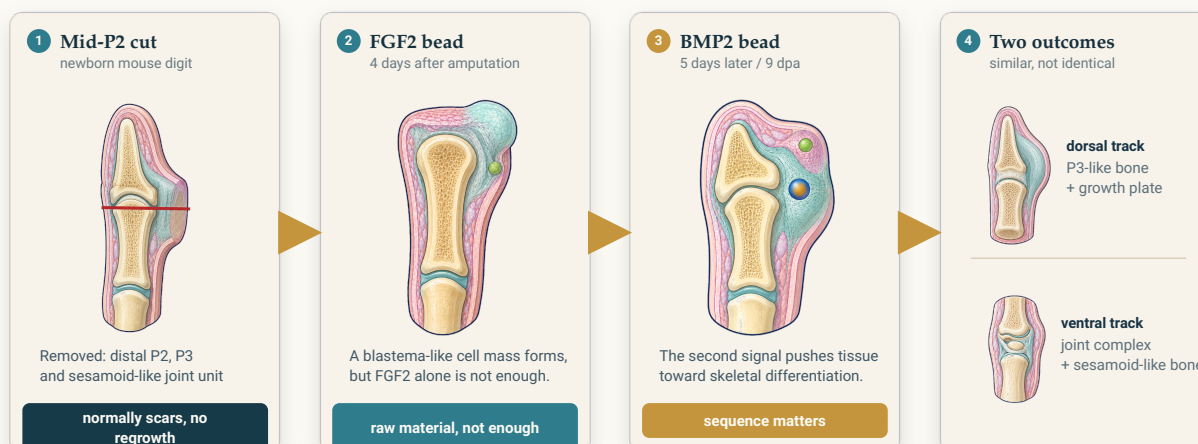
Qué hicieron los autores

El dedo de ratón es uno de los pocos lugares donde un mamífero regenera algo. Corta un dedo en la punta y vuelve a crecer; córtalo más abajo — a través del segundo hueso del dedo, la falange P2 — y no lo hace. El muñón cicatriza y se detiene. Esa amputación P2 no regenerativa, en ratones recién nacidos, es el modelo que los autores usaron a propósito: una herida donde los mamíferos *fallan* de forma fiable al regenerar.

Le aplicaron dos proteínas de señalización, una después de la otra. Unos días después de la amputación, una vez cerrada la herida, implantaron una pequeña perla que liberaba **FGF2** (un factor de crecimiento de fibroblastos). Cinco días después implantaron una segunda perla, que liberaba **BMP2** (una proteína morfogenética ósea). Luego siguieron los dedos durante semanas con micro-CT y tinciones de tejido, secuenciaron las células de la herida una por una y usaron marcaje genético para rastrear dónde terminaban las células individuales.

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.

Dos señales, dos vías: FGF2 levanta el tejido similar a un blastema; BMP2 empuja la regeneración, pero el dedo reconstruido es parecido, no idéntico.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Qué encontraron

FGF2 solo construyó la materia prima, pero rara vez el resultado. Empujó a la herida a acumular una masa de células en división parecida a un *blastema* — el grupo celular que impulsa la verdadera regeneración en animales como las salamandras — y activó los genes que usa un blastema. Pero por sí solo casi siempre se detenía ahí: alrededor del 70 % de los dedos tratados no produjo hueso nuevo, y solo cerca del 30 % formó uno solo, mal colocado.

FGF2 y después BMP2 terminó el trabajo — de forma imperfecta. Cuando una perla de BMP2 seguía a la de FGF2, cada dedo tratado produjo hueso nuevo. La mayoría regeneró la falange distal perdida (P3) como un hueso reconocible con una *placa de crecimiento* en su base — la misma estructura que usa un hueso de dedo mientras se desarrolla — y muchos también regeneraron una pequeña articulación: un hueso similar a un sesamoideo, más un tendón y un ligamento reconectados al muñón. Medidas con cuidado, las partes regeneradas eran *parecidas* a las originales pero no idénticas, y el hueso del muñón, aunque creció, nunca alcanzó su tamaño normal. Los autores llaman al resultado “un dedo completo pero imperfecto”: completo en el sentido de que cada estructura amputada tenía alguna contraparte, imperfecto porque ninguna era una copia exacta.

Las células de la herida fueron realmente reprogramadas. La secuenciación célula por célula mostró que FGF2 remodeló los fibroblastos de la herida en un día, activando genes (*Hmga1*, *Hmga2*) asociados con el regreso a un estado más embrionario, de desarrollo. El marcaje genético mostró

después que células ordinarias del muñón fueron *re-especificadas* — redirigidas para construir estructuras pertenecientes a una parte más distal del dedo que aquella de la que partían — y contribuyeron tanto a la falange regenerada como a los tejidos sinoviales y conectivos de la nueva articulación (el pequeño hueso tipo sesamoideo se formó en gran parte a partir de otras células).

Qué significa probablemente

Dos lecturas que los autores extraen, de forma conservadora.

Primera: la razón por la que los mamíferos fallan aquí al regenerar **no** es que falten las células correctas. Hay células capaces de regeneración en la herida; lo que falta son las *señales* que las encienden. Aporta señalización FGF y BMP en la secuencia correcta, y una herida que habría cicatrizado regenera en su lugar. En palabras de los autores, esta señalización es *suficiente* para desencadenar un resultado regenerativo en una herida que normalmente cura por fibrosis.

Segunda: la regeneración inducida corre por dos vías: una **dependiente del blastema**, que reconstruye la falange repitiendo su desarrollo embrionario (de ahí la placa de crecimiento), y otra **independiente del blastema**, que reconstruye el complejo articular. Juntas pueden reemplazar, aproximadamente, lo que la amputación retiró.

Qué no prueba

- Es **en ratones**: dedos de ratones recién nacidos, en un modelo elegido *porque* normalmente falla al regenerar. Nada de esto se hizo en humanos.
- Es un **hueso de dedo**, no una extremidad. La amputación retira el extremo de un equivalente de dedo (la parte distal de P2, P3 y un pequeño hueso sesamoideo); el resultado es la regeneración de esas partes pequeñas. “Regenerar extremidades” no está en este artículo.
- Es **imperfecto**. Los huesos regenerados son parecidos pero no idénticos a los originales, el hueso del muñón nunca recupera su tamaño completo y FGF2 solo falla la mayoría de las veces.
- Son **dos perlas de factores de crecimiento, en secuencia**: no un fármaco, un suero, una crema ni un tratamiento único. El tiempo importó: FGF2 primero, BMP2 cinco días después.
- No muestra que esto funcione en mamíferos adultos o grandes, ni que sea seguro. Son ratones recién nacidos en un experimento estrictamente controlado.

¿Qué solidez tienen las pruebas?

Dentro de sus propios términos, el resultado central es sólido. Cada dedo tratado con FGF2->BMP2 produjo hueso nuevo donde ningún dedo de control lo hizo, y cinco tipos de evidencia independientes — imagen ósea 3D, tinción de tejidos, estadísticas de forma, secuenciación célula por célula y trazado

de linajes celulares — apuntan en la misma dirección.

Los límites honestos son de *alcance*, no de solidez. La respuesta es variable e imperfecta; ocurre en ratones recién nacidos; y la palabra fuerte “suficiente” se aplica a *esta* herida modelo, no a las personas. El artículo demuestra que el fallo regenerativo de los mamíferos puede superarse aportando las señales correctas en un dedo de ratón. No demuestra una ruta hacia la regeneración de una extremidad humana — ni siquiera de un dedo humano.

Por qué importa

Durante mucho tiempo, la pregunta abierta fue si los mamíferos *carecen* de las células para la regeneración o simplemente no logran *usarlas*. Este trabajo es un voto concreto por lo segundo: las células competentes están en la herida, y las señales correctas, en el orden correcto, pueden despertarlas. Es una idea genuinamente esperanzadora — y lenta. Convertir “suficiente en un dedo de ratón recién nacido” en algo que una persona notaría es un camino largo, y el artículo no finge lo contrario. El valor aquí es la prueba de principio, no una promesa.

En pocas palabras

En ratones recién nacidos, una amputación a través del segundo hueso del dedo (P2) normalmente cura con una cicatriz y sin regeneración. Implantar una perla de FGF2 y luego, cinco días después, una perla de BMP2 cambió eso: FGF2 levantó una masa de células en división similar a un blastema, BMP2 hizo que se diferenciara, y el dedo regeneró su falange perdida — con una placa de crecimiento de desarrollo — además, a menudo, de una pequeña articulación, tendón, ligamento y hueso sesamoideo. Las partes regeneradas fueron parecidas pero no idénticas a las originales, y el resultado fue imperfecto. El trazado celular mostró que células ordinarias de la herida fueron reprogramadas y re-especificadas para construir las estructuras que faltaban. La conclusión: aquí, el fallo regenerativo de los mamíferos es un problema de *señales* faltantes, no de *células* faltantes, y la señalización FGF + BMP basta para superarlo en este modelo. Es una prueba de principio en ratones — no una terapia humana, y no “regenerar extremidades”.

Sin rodeos

Qué muestra el artículo: En ratones recién nacidos, el tratamiento secuencial FGF2-luego-BMP2 de una amputación P2 normalmente no regenerativa induce la regeneración de la falange distal amputada (mediante un blastema que forma una placa de crecimiento) y, a menudo, de un complejo articular asociado (hueso tipo sesamoideo, tendón, ligamento). Cinco líneas de evidencia — micro-CT, histología, morfometría de forma, secuenciación célula por célula y trazado de linaje — lo respaldan. Las estructuras inducidas son parecidas pero no idénticas a las originales.

Qué es plausible pero no está probado: Que FGF2 solo, con otro tiempo o dosis, pudiera completar la regeneración; el programa de desarrollo preciso que siguen las células re-especificadas.

Qué no muestra: Nada en humanos, ni en mamíferos adultos o grandes; regeneración de extremidad completa o de dedo completo; un fármaco, suero o tratamiento de un solo paso; seguridad; que el resultado sea perfecto o fiablemente completo.

Principales limitaciones: Ratones recién nacidos; un modelo de hueso de dedo, no de extremidad; una respuesta imperfecta y variable (FGF2 solo falla la mayoría de las veces); “suficiente” se aplica a esta herida modelo, no a las personas; no hay datos en humanos ni en mamíferos adultos.

¿Cuánta confianza debería tener un lector general? Alta confianza en que, en este modelo de ratón, FGF2->BMP2 indujo realmente una regeneración parcial del dedo, y en que las células competentes estaban presentes pero simplemente no señalizadas. Alta confianza en que esto **no** es regeneración de extremidad humana y **no** es una terapia. Baja a moderada sobre hasta dónde se trasladará el principio. Postura apropiada: una prueba de principio real y elegante sobre *por qué* los mamíferos fallan al regenerar — y muy lejos del titular.

Fuentes

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