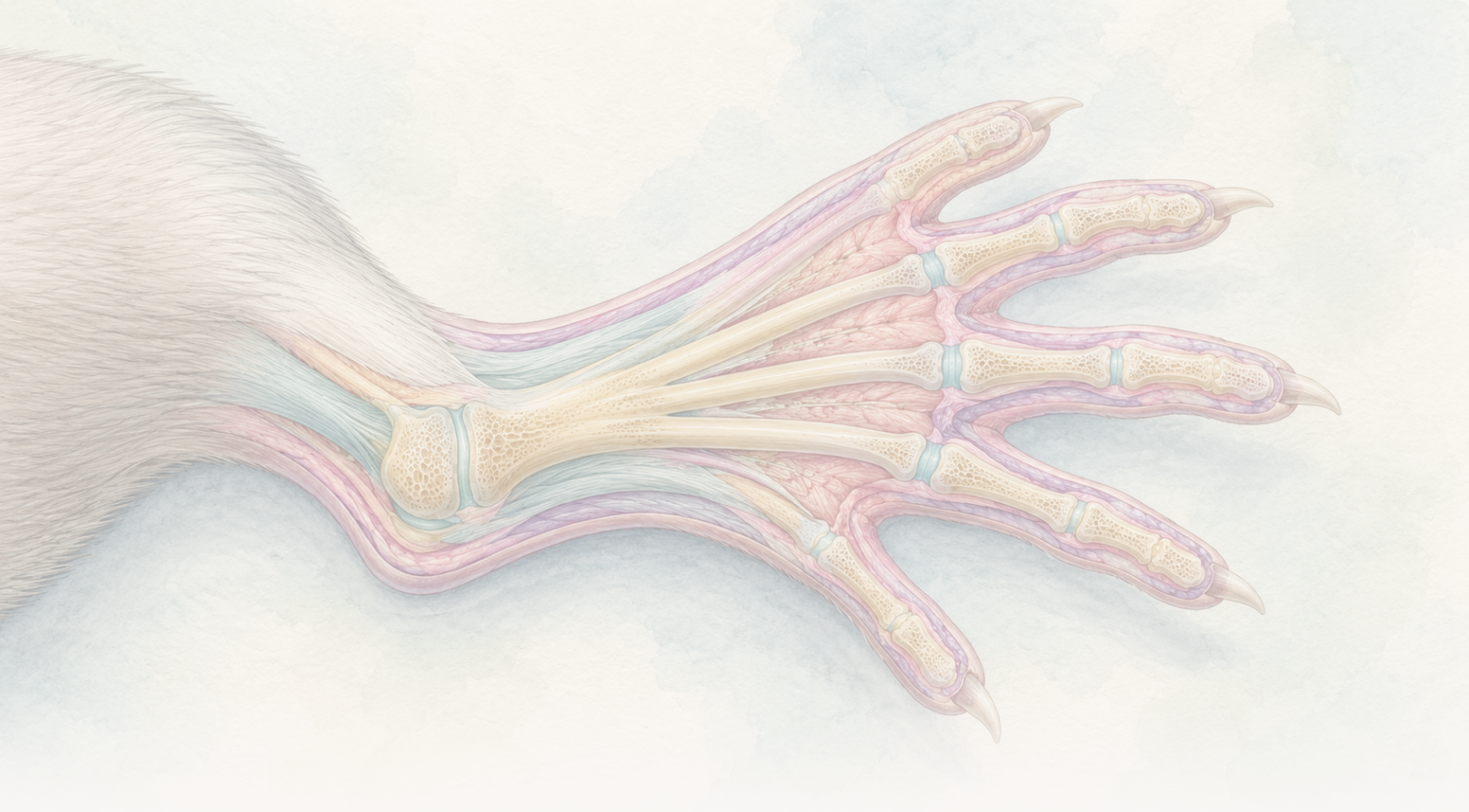


The Clean Paper

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

U miševa dvokoračni tretman čimbenicima rasta ponovno izgradi izgubljene kosti amputiranog prsta — nesavršeno

Na amputaciji mišjeg prsta koja normalno zacjeljuje ožiljkom, ugradnja FGF2 pa BMP2 stvorila je blastem i ponovno izgradila izgubljenu falangu i mali zglob — slično izvornima, ali ne identično i vrlo daleko od cijelog uda. Rezultat upućuje da stanice i signali potrebni za regeneraciju mogu biti prisutni čak i ondje gdje sisavci obično ne regeneriraju: dokaz principa u miševa, ne ljudska terapija.

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

Aristotelovo pitanje, postavljeno na mišjem prstu

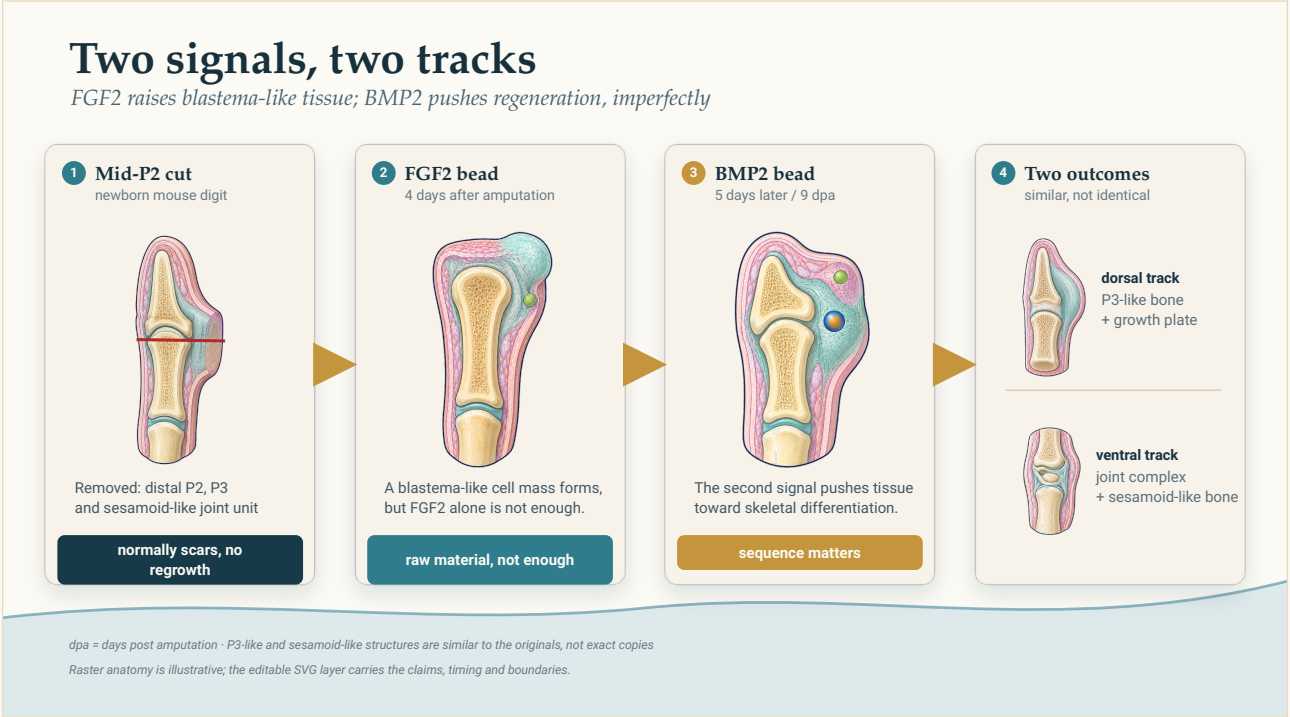
Zašto daždevnjak može ponovno izrasti cijelu amputiranu nogu — kost, mišić, živac, kožu, sve — dok miš ili čovjek samo zatvori batrljak i tu stane? Pitanje je staro: rad navodi da seže do Aristotela, prije više od dvije tisuće godina. Životinje koje to mogu stvaraju izgubljeni dio iz malog nakupine nespecijaliziranih stanica zvane *blastem*, koja se skuplja na rani i ponovno gradi ono što je izgubljeno. Sisavci ga uglavnom nikada ne stvaraju. Mi rane zatvaramo ožiljkom.

Zato rad naslovljen „regeneracija prsta u miševa" ulazi ravno u sredinu jednog od najstarijih otvorenih pitanja biologije — a posljednjih godina i u puno buke. Pitate li internet što rad kaže, dobit ćete tvrdnju da će ljudi uskoro ponovno uzgajati izgubljene prste i udove. Rad kaže nešto uže, čudnije i zanimljivije: u **miševa**, na amputaciji prsta koja bi se inače zatvorila ožiljkom, dva čimbenika rasta primijenjena pravim redoslijedom — prvo FGF2, zatim BMP2 — navela su batrljak da ponovno izgradi izgubljenu kost. Ne cijeli ud. Ne u ljudi. Ne savršeno. Ali rana koju sisavci inače zatvaraju fibrozom natjerana je na regeneraciju, i to je rezultat koji vrijedi razumjeti.

Što su autori napravili

Mišji prst jedno je od rijetkih mjesta gdje sisavac uopće nešto regenerira. Odrežete li sam vrh prsta, on ponovno izraste; odrežete li niže — kroz drugu kost prsta, falangu P2 — ne izraste. Batrljak se zatvori ožiljnim tkivom i tu proces staje. Upravo su tu neregenerirajuću amputaciju P2 u novorođenih miševa autori namjerno koristili kao model: ranu na kojoj sisavci pouzdano *ne uspijevaju* regenerirati.

Na nju su primijenili dva signalna proteina, jedan za drugim. Nekoliko dana nakon amputacije, kada se rana zatvorila, ugradili su sićušnu kuglicu koja otpušta **FGF2** (fibroblastni čimbenik rasta). Pet dana poslije ugradili su drugu kuglicu koja otpušta **BMP2** (koštani morfogenetski protein). Zatim su tjednima pratili prste mikro-CT snimkama i bojenjem tkiva, sekvencirali stanice rane jednu po jednu te genetičkim označavanjem pratili gdje pojedine stanice rane završavaju.



Dva signala, dva puta: FGF2 podiže tkivo nalik blastemu; BMP2 potiče regeneraciju, ali obnovljeni prst sličan je izvornom, ne identičan.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Što su pronašli

FGF2 sam stvorio je sirovinu, ali rijetko i konačan rezultat. Potaknuo je ranu da nakupi masu stanica koje se dijele i nalikuju *blastemu* — nakupini stanica koja pokreće pravu regeneraciju u životinja poput daždevnjaka — te uključio gene koje blastem koristi. Ali sam je uglavnom tu stao: približno 70% tretiranih prstiju nije razvilo novu kost, a samo oko 30% stvorilo je jednu, i to pogrešno smještenu.

FGF2 *pa* BMP2 dovršili su posao — nesavršeno. Kada je nakon kuglice s FGF2 uslijedila kuglica s BMP2, svaki tretirani prst razvio je novu kost. Većina je ponovno izrasla izgubljenu distalnu falangu (P3) kao prepoznatljivu kost s *pločom rasta* pri bazi — istom strukturom koju kost prsta koristi tijekom razvoja — a mnogi su regenerirali i mali zglob: kost nalik sezamskoj te tetivu i ligament koji su je povezivali s batrljkom. Pažljivim mjerenjem obnovljeni dijelovi bili su *slični* izvornima, ali ne identični, a kost batrljka, premda je rasla, nikada nije dosegnula normalnu veličinu. Autori rezultat nazivaju „potpunim, ali nesavršenim prstom" — potpunim zato što je svaka amputirana struktura dobila neku vrstu pandana, a nesavršenim zato što nijedna nije bila točna kopija.

Stanice rane doista su bile reprogramirane. Sekvenciranje pojedinačnih stanica pokazalo je da je FGF2 unutar jednog dana preoblikovao fibroblaste rane i uključio gene (*Hmga1*, *Hmga2*) povezane s povratkom u embrionalnije, razvojno stanje. Genetičko označavanje zatim je pokazalo da su obične stanice batrljka *promijenile sudbinu* — preusmjerene su da grade strukture koje pripadaju distalnijem dijelu prsta od onoga iz kojeg su potekle — i sudjelovale su i u stvaranju nove falange i u sinovijalnim

i vezivnim tkivima novog zgloba (malena kost nalik sezamskoj uglavnom je nastala iz drugih stanica).

Što to vjerojatno znači

Autori izvode dva zaključka, oba formulirana oprezno.

Prvo: razlog zašto sisavci ovdje ne regeneriraju **nije** nedostatak pravih stanica. Stanice sposobne za regeneraciju prisutne su u rani; nedostaju *signali* koji ih uključuju. Dovedete li FGF i BMP signalizaciju pravim redoslijedom, rana koja bi se inače ožiljkasto zatvorila umjesto toga regenerira. Riječima autora, ta je signalizacija *dovoljna* da pokrene regenerativni ishod na rani koja normalno zacjeljuje fibrozom.

Drugo: inducirana regeneracija ide dvama putovima — **ovisnim o blastemu**, koji ponovno gradi falangu ponavljajući njezin embrionalni razvoj (zato nastaje ploča rasta), i **neovisnim o blastemu**, koji ponovno gradi zglobni kompleks. Zajedno mogu, približno, zamijeniti ono što je amputacija uklonila.

Što ovo *ne* dokazuje

- Ovo je **u miševa** — novorođenih miševa, u modelu odabranom upravo *zato što* inače ne regenerira. Ništa ovdje nije rađeno u ljudi.
- Ovo je **kost prsta, ne ud**. Amputacija uklanja završetak ekvivalenta jednog prsta (distalni P2, P3 i malu sezamsku kost); rezultat je ponovni rast tih malih dijelova. „Ponovno izrastanje udova" nije u ovom radu.
- Rezultat je **nesavršen**. Regenerirane kosti slične su izvornima, ali nisu identične, kost batrljka nikada se ne vrati na punu veličinu, a FGF2 sam u većini slučajeva ne uspijeva.
- To su **dvije kuglice s čimbenicima rasta, primijenjene redom** — ne lijek, serum, krema ili jednokratni tretman. Vrijeme je bilo važno: prvo FGF2, a pet dana poslije BMP2.
- Rad **ne** pokazuje da to djeluje u odraslih ili velikih sisavaca niti da je sigurno. Ovo su novorođeni miševi u strogo kontroliranom pokusu.

Koliko su dokazi jaki?

Unutar vlastitog opsega središnji je rezultat čvrst. Svaki prst tretiran slijedom FGF2→BMP2 razvio je novu kost tamo gdje nijedan kontrolni prst nije, a pet neovisnih vrsta dokaza — 3D snimanje kosti, bojenje tkiva, statistika oblika, sekvenciranje pojedinačnih stanica i praćenje staničnih loza — pokazuje u istom smjeru.

Poštena ograničenja odnose se na *opseg*, ne na vjerodostojnost. Odgovor je varijabilan i nesavršen; riječ je o novorođenim miševima; a snažna riječ „dovoljno" odnosi se na *ovu* modelnu ranu, ne na

ljude. Rad pokazuje da se neuspjeh regeneracije u sisavaca može nadvladati davanjem pravih signala u mišjem prstu. Ne pokazuje put prema ponovnom rastu ljudskog uda — pa čak ni ljudskog prsta.

Zašto je to važno

Dugo je otvoreno pitanje bilo *nedostaju* li sisavcima stanice za regeneraciju ili ih samo ne uspijevaju *upotrijebiti*. Ovaj rad konkretno podupire drugo objašnjenje: sposobne stanice već su u rani, a pravi signali, pravim redoslijedom, mogu ih probuditi. To je doista ohrabrujuća ideja — i ona koja vodi sporim putem. Pretvoriti „dovoljno u prstu novorođenog miša" u nešto što bi čovjek primijetio vrlo je dalek put, a rad se ne pretvara da je drukčije. Vrijednost je u dokazu principa, ne u obećanju.

Sažetak bez uljepšavanja

U novorođenih miševa amputacija kroz drugu kost prsta (P2) normalno zacjeljuje ožiljkom bez ponovnog rasta. Ugradnja kuglice s FGF2, a zatim pet dana poslije kuglice s BMP2, promijenila je ishod: FGF2 je stvorio masu dijelećih stanica nalik blastemu, BMP2 ju je potaknuo na diferencijaciju, a prst je ponovno izgradio izgubljenu falangu — zajedno s razvojnom pločom rasta — te često i mali zglob, tetivu, ligament i sezamsku kost. Regenerirani dijelovi bili su slični izvornima, ali ne identični, i rezultat je bio nesavršen. Praćenje stanica pokazalo je da su obične stanice rane reprogramirane i preusmjerene na gradnju nedostajućih struktura. Zaključak: ovdje je neuspjeh regeneracije sisavaca problem nedostajućih *signala*, ne nedostajućih *stanica*, a FGF + BMP signalizacija dovoljna je da ga u ovom modelu nadvlada. To je dokaz principa u miševa — ne ljudska terapija i ne „ponovni rast udova".

Provjera bez uljepšavanja

Što rad pokazuje: U novorođenih miševa slijed FGF2 pa BMP2 na P2 amputaciji koja normalno ne regenerira inducira ponovni rast amputirane distalne falange (putem blastema koji stvara ploču rasta) i često pridruženog zglobnog kompleksa (kost nalik sezamskoj, tetiva, ligament). Pet vrsta dokaza — mikro-CT, histologija, morfometrija oblika, sekvenciranje pojedinačnih stanica i praćenje loza — to podupire. Inducirane strukture slične su izvornima, ali nisu identične.

Što je vjerojatno, ali nije dokazano: Da bi FGF2 sam, uz drukčije vrijeme ili dozu, mogao dovršiti regeneraciju; točan razvojni program koji slijede preusmjerene stanice.

Što ne pokazuje: Ništa u ljudi, odraslih ili velikih sisavaca; ponovni rast cijelog uda ili cijelog prsta; lijek, serum ili jednokoračni tretman; sigurnost; ni savršen i pouzdano potpun rezultat.

Glavna ograničenja: Novorođeni miševi; model kosti prsta, ne uda; nesavršen i varijabilan odgovor (FGF2 sam uglavnom ne uspijeva); „dovoljno" vrijedi za ovu modelnu ranu, ne za ljude; nema po-

dataka iz ljudi ni odraslih sisavaca.

Koliko povjerenja treba imati opći čitatelj? Visoko da je u ovom mišjem modelu FGF2→BMP2 doista inducirao djelomičnu regeneraciju prsta i da su sposobne stanice bile prisutne, ali bez odgovarajućih signala. Visoko da ovo **nije** ponovno izrastanje ljudskog uda i **nije** terapija. Nisko do umjereno koliko će se princip moći prenijeti. Primjeren stav: stvaran, elegantan dokaz principa o tome *zašto* sisavci ne regeneriraju — i vrlo daleko od senzacionalnog naslova.

Izvori

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