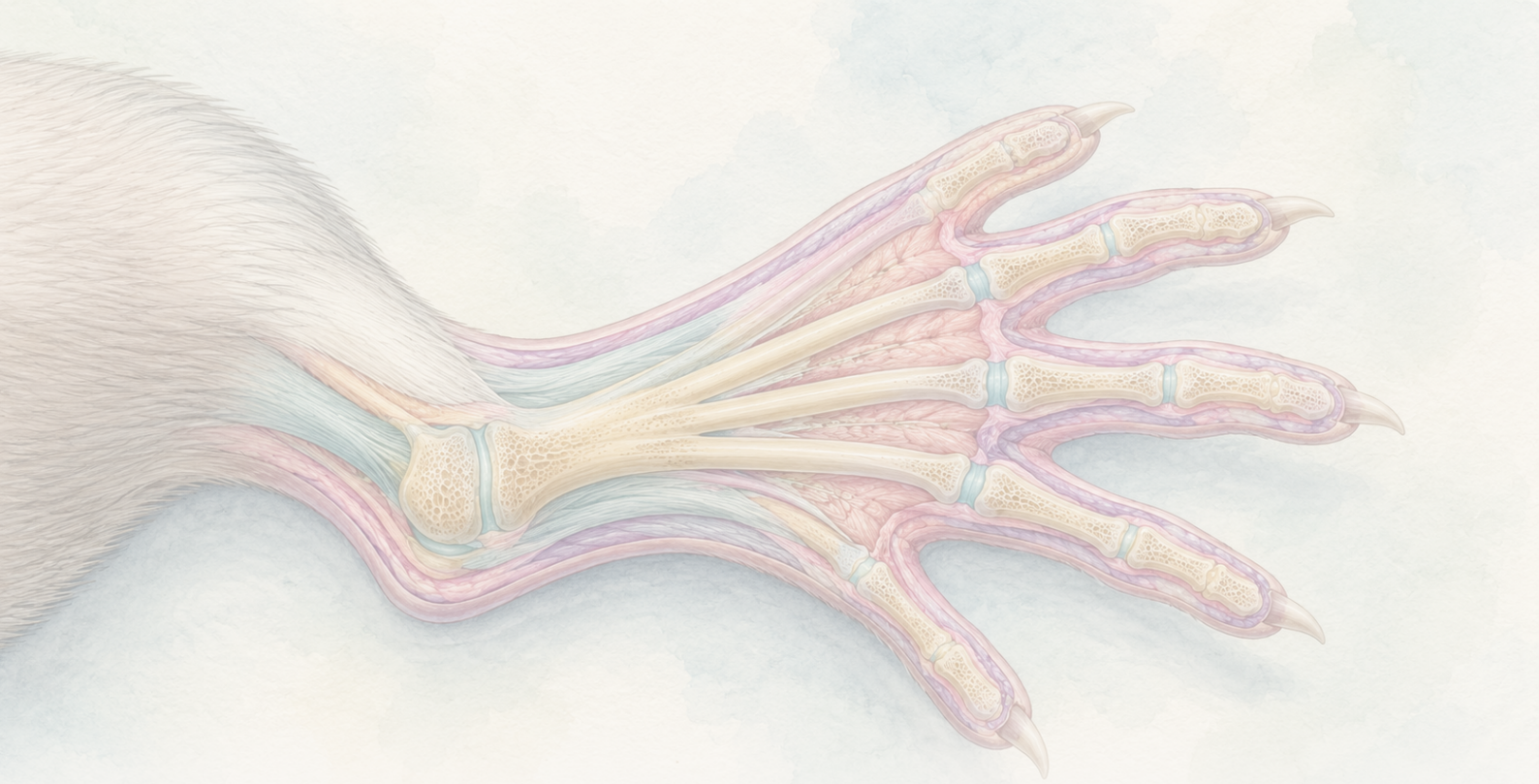


The Clean Paper

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

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

Մկնիկի այնպիսի digit amputation-ում, որը սովորաբար սպիով է փակվում, նախ FGF2, ապա BMP2 bead-երի տեղադրումը ստեղծեց blastema և վերաճեցրեց կորցրած phalanx-ն ու փոքր joint-ը՝ բնօրինակներին 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

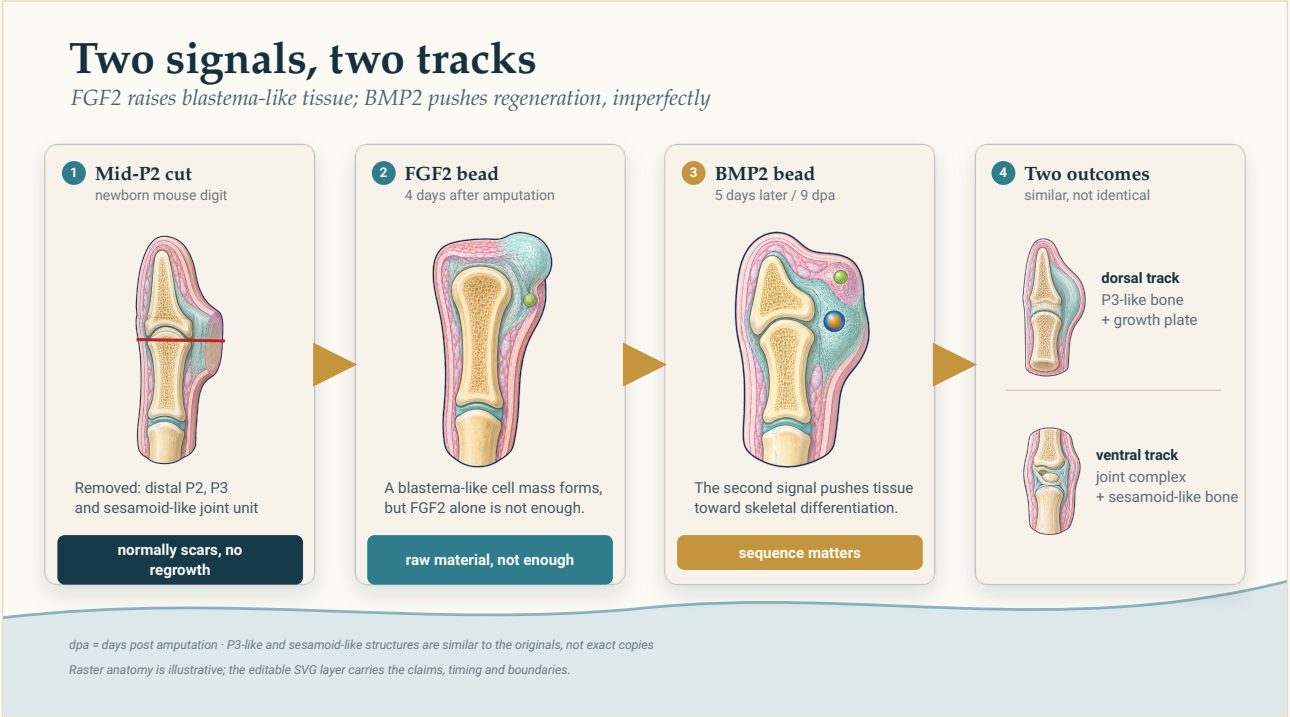
Ինչո՞ւ սալամանդրան կարող է ամբողջությամբ վերաճեցնել անդամահատված ոտքը՝ ոսկոր, մկան, նյարդ, մաշկ, ամեն ինչ, իսկ մուկը կամ մարդը պարզապես փակում է կոճղը և կանգ առնում։ Հարցը հին է. հոդվածը հիշեցնում է, որ այն հասնում է մինչև Արիստոտել՝ ավելի քան երկու հազար տարի առաջ։ Այն կենդանիները, որոնք կարող են դա 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 պատկերներով 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։



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 ուներ որոշ counterpart, անկատար՝ որովհետև ոչ մեկը բնօրինակի

ճշգրիտ պատճենը չէր։

վերք բջիջերը 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 բջիջերը **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 բջիջեր։ 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 բջիջները **չունե՞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 սպիով 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 վերաճեցրեց կորցրած ֆալանգը՝ զարգացման աճ սալով, հաճախ նաև փոքր հոդ, ջիլ, կապան և սեզամոիդ ոսկոր։ Վերաճած մասերը նման էին բնօրինակներին, բայց նույնական չէին, և արդյունքն անկատար էր։ Բջիջների 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 վերաճեցում»։

Առանց չափազանցության

Ինչ է ցույց տալիս հոդվածը. Նորածին մկների սովորաբար չվերականգնվող P2 մատի անդամահատումից հետո հաջորդական FGF2→BMP2 բուժումը նպաստում է հեռակա ֆալանգի վերաճին՝ բլաստեմայի միջոցով աճման թիթեղ ձևավորելով, և հաճախ նաև հարակից հոդային համալիրի՝ սեզամային ոսկրանման կառուցվածքի, ջլի 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 վերաճ, 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։ Շատ բարձր՝ որ սա **մարդու վերջույթի վերաճ 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