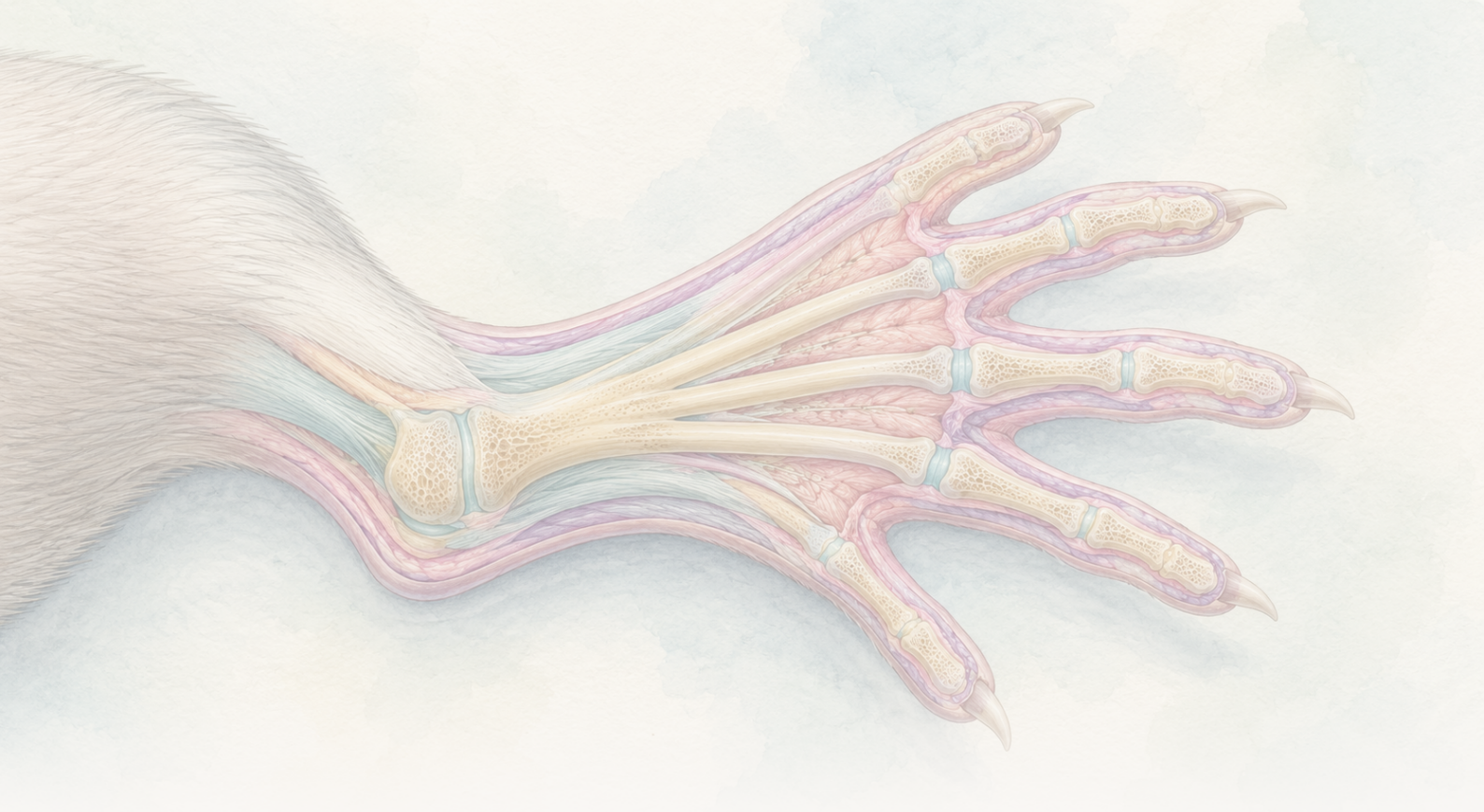


The Clean Paper

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

Pada tikus, perlakuan dua tahap dengan faktor pertumbuhan menumbuhkan kembali tulang digit yang diamputasi — secara tidak sempurna

Pada amputasi digit tikus yang biasanya sembuh dengan jaringan parut, pemberian FGF2 lalu BMP2 membentuk blastema dan menumbuhkan kembali falang yang hilang serta sendi kecil — serupa dengan struktur asli tetapi tidak identik, dan sangat jauh dari seluruh anggota tubuh. Hasil ini menunjukkan bahwa sel dan sinyal untuk regenerasi dapat tetap ada bahkan di tempat mamalia biasanya gagal: bukti prinsip pada tikus, bukan terapi manusia.

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

Pertanyaan Aristoteles, diajukan pada jari kaki seekor tikus

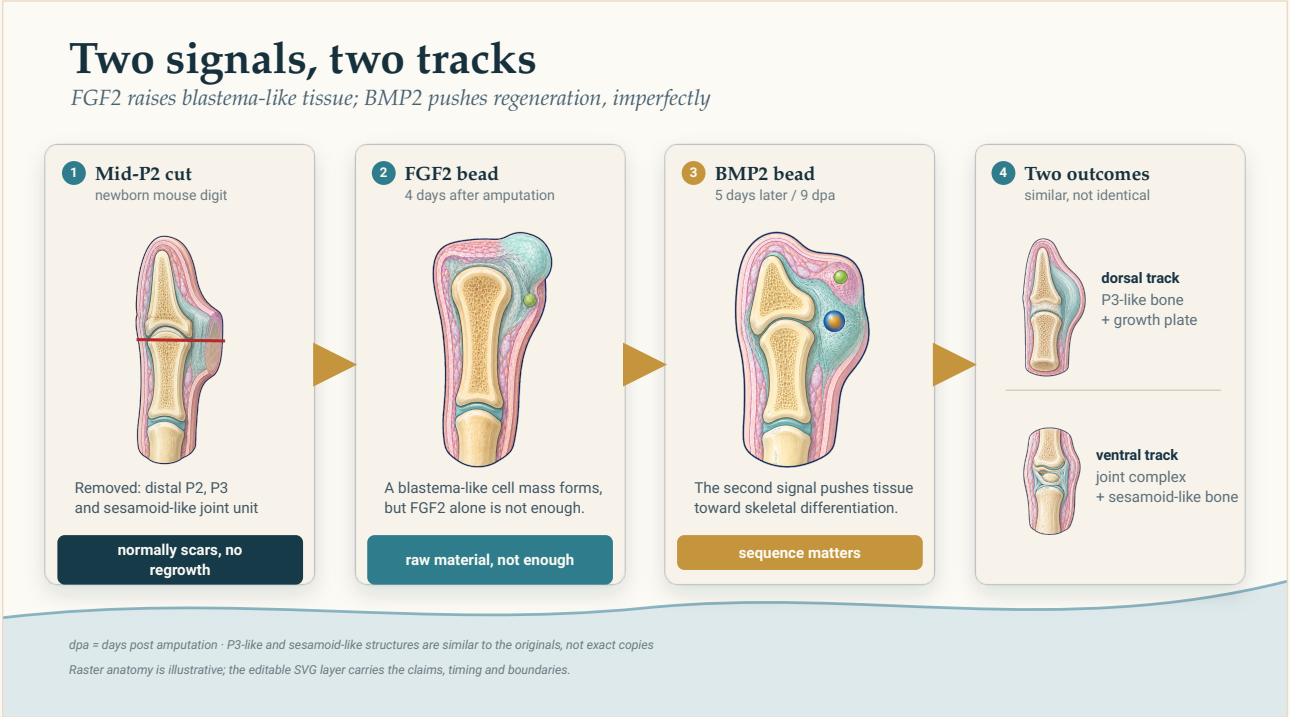
Mengapa salamander dapat menumbuhkan kembali seluruh kaki yang diamputasi — tulang, otot, saraf, kulit, semuanya — sementara tikus atau manusia hanya menutup tunggul dengan jaringan penyembuhan lalu berhenti? Pertanyaan ini sudah sangat tua: makalah mencatat bahwa pertanyaan tersebut dapat ditelusuri sampai Aristoteles, lebih dari dua ribu tahun lalu. Hewan yang mampu melakukannya menumbuhkan bagian yang hilang dari gundukan kecil sel belum terspesialisasi yang disebut *blastema*, yang berkumpul di luka dan membangun kembali apa yang hilang. Mamalia pada umumnya tidak pernah membentuk blastema. Kita menutup luka dengan jaringan parut.

Karena itu, makalah berjudul "regenerasi digit pada tikus" berada tepat di tengah salah satu pertanyaan terbuka tertua dalam biologi — dan belakangan juga di tengah banyak kebisingan. Tanyakan kepada internet apa isi makalah ini, dan Anda mungkin diberi tahu bahwa manusia akan segera dapat menumbuhkan kembali jari dan anggota tubuh yang hilang. Makalah ini mengatakan sesuatu yang lebih sempit, lebih aneh, dan justru lebih menarik: pada **tikus**, di lokasi amputasi digit yang biasanya menutup dengan jaringan parut, dua faktor pertumbuhan yang diberikan dalam urutan yang tepat — pertama FGF2, lalu BMP2 — mendorong tunggul untuk membangun kembali tulang yang hilang. Bukan seluruh anggota tubuh. Bukan pada manusia. Tidak sempurna. Tetapi luka yang biasanya diselesaikan mamalia dengan fibrosis dibuat beralih ke regenerasi, dan itulah hasil yang layak dipahami.

Apa yang dilakukan para penulis

Digit tikus adalah salah satu dari sedikit tempat pada mamalia yang memiliki kemampuan regenerasi sama sekali. Potong digit tepat di ujungnya dan bagian itu tumbuh kembali; potong lebih rendah — melalui tulang kedua digit, falang P2 — dan ia tidak tumbuh kembali. Tunggul menutup dengan jaringan parut lalu berhenti. Amputasi P2 yang tidak beregenerasi ini, pada tikus baru lahir, sengaja dipilih para penulis sebagai model: luka yang secara andal memperlihatkan kegagalan regenerasi mamalia.

Pada luka tersebut mereka memberikan dua protein pensinyalan, satu setelah yang lain. Beberapa hari setelah amputasi, ketika luka sudah menutup, mereka menanam manik kecil yang melepaskan **FGF2** (fibroblast growth factor). Lima hari kemudian mereka menanam manik kedua, yang melepaskan **BMP2** (bone morphogenetic protein). Mereka kemudian mengikuti digit selama berminggu-minggu dengan pemindaian mikro-CT dan pewarnaan jaringan, melakukan sequencing sel luka satu per satu, serta memakai penandaan genetik untuk melacak ke mana masing-masing sel luka akhirnya berkontribusi.



Dua sinyal, dua jalur: FGF2 membentuk jaringan mirip blastema; BMP2 mendorong regenerasi, tetapi digit yang dibangun kembali serupa, bukan identik.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Apa yang mereka temukan

FGF2 saja membangun bahan bakunya, tetapi jarang menghasilkan hasil akhir. FGF2 mendorong luka mengumpulkan massa sel yang membelah dan menyerupai *blastema* — kelompok sel yang menggerakkan regenerasi sejati pada hewan seperti salamander — serta mengaktifkan gen yang digunakan blastema. Namun jika diberikan sendiri, proses biasanya berhenti di sana: kira-kira 70% digit yang diberi perlakuan tidak menumbuhkan tulang baru, dan hanya sekitar 30% membentuk satu tulang baru yang posisinya tidak semestinya.

FGF2 *kemudian* BMP2 menyelesaikan pekerjaan — tetapi tidak sempurna. Ketika manik BMP2 diberikan setelah manik FGF2, setiap digit yang diberi perlakuan menumbuhkan tulang baru. Sebagian besar menumbuhkan kembali falang distal (P3) yang hilang sebagai tulang yang dapat dikenali, lengkap dengan *growth plate* atau lempeng pertumbuhan di pangkalnya — struktur yang sama yang dipakai tulang digit saat berkembang — dan banyak yang juga meregenerasi sendi kecil: tulang mirip sesamoid, ditambah tendon dan ligamen yang kembali terhubung dengan tunggul. Ketika diukur dengan cermat, bagian yang beregenerasi *serupa* dengan aslinya tetapi tidak identik, dan tulang tunggul, meskipun tumbuh, tidak pernah mencapai ukuran normal. Para penulis menyebut hasilnya "digit yang lengkap tetapi tidak sempurna" — lengkap dalam arti setiap struktur yang diamputasi memiliki suatu padanan, tidak sempurna karena tidak satu pun merupakan salinan persis.

Sel-sel luka benar-benar diprogram ulang. Sequencing sel tunggal menunjukkan FGF2 merombak

fibroblas di luka dalam satu hari, mengaktifkan gen (*Hmga1*, *Hmga2*) yang berhubungan dengan kembalinya sel ke keadaan yang lebih embrionik dan perkembangan. Penandaan genetik kemudian menunjukkan bahwa sel biasa dari tunggul benar-benar *dire-spesifikasi* — diarahkan ulang untuk membangun struktur yang secara anatomis berasal dari bagian digit yang lebih distal daripada posisi awalnya — dan berkontribusi baik pada falang yang tumbuh kembali maupun pada jaringan sinovial dan ikat sendi baru (tulang kecil mirip sesamoid sebagian besar terbentuk dari sel lain).

Apa arti yang paling mungkin

Ada dua pembacaan yang ditarik para penulis, keduanya perlu dinyatakan secara konservatif.

Pertama: alasan mamalia gagal beregenerasi di sini **bukan** karena sel yang tepat tidak ada. Sel yang mampu mendukung regenerasi memang berada di luka; yang tidak ada adalah *sinyal* untuk mengaktifkannya. Berikan pensinyalan FGF dan BMP dalam urutan yang tepat, dan luka yang semestinya menjadi parut justru beregenerasi. Dalam istilah para penulis, pensinyalan ini *cukup* untuk memicu hasil regeneratif pada luka yang biasanya sembuh melalui fibrosis.

Kedua: regenerasi yang diinduksi berjalan melalui dua jalur — jalur **bergantung pada blastema** yang membangun kembali falang dengan menjalankan ulang perkembangan embrioniknya (karena itu muncul lempeng pertumbuhan), dan jalur **tidak bergantung pada blastema** yang membangun kembali kompleks sendi. Bersama-sama, keduanya dapat menggantikan secara kasar apa yang dihilangkan amputasi.

Apa yang *tidak* dibuktikan

- Ini dilakukan **pada tikus** — digit tikus baru lahir, dalam model yang dipilih *karena* biasanya gagal beregenerasi. Tidak ada bagian eksperimen ini yang dilakukan pada manusia.
- Ini adalah **tulang digit**, bukan anggota tubuh. Amputasi menghilangkan ujung satu bagian setara jari (P2 distal, P3, dan satu tulang sesamoid kecil); hasilnya adalah pertumbuhan kembali bagian-bagian kecil tersebut. “Menumbuhkan kembali anggota tubuh” tidak ada dalam makalah ini.
- Hasilnya **tidak sempurna**. Tulang yang beregenerasi serupa tetapi tidak identik dengan aslinya, tulang tunggul tidak pernah kembali ke ukuran penuh, dan FGF2 saja gagal pada sebagian besar kasus.
- Ini adalah **dua manik faktor pertumbuhan, diberikan berurutan** — bukan obat, serum, krim, atau satu terapi tunggal. Waktunya penting: FGF2 lebih dulu, BMP2 lima hari kemudian.
- Makalah ini **tidak** menunjukkan bahwa cara tersebut bekerja pada mamalia dewasa atau mamalia besar, ataupun aman. Ini adalah tikus baru lahir dalam eksperimen yang sangat terkontrol.

Seberapa kuat buktinya?

Dalam ruang lingkupnya sendiri, hasil inti cukup solid. Setiap digit yang menerima FGF2→BMP2 menumbuhkan tulang baru sementara tidak satu pun digit kontrol melakukannya, dan lima jenis bukti independen — pencitraan tulang 3D, pewarnaan jaringan, statistik bentuk, sequencing sel tunggal, dan pelacakan garis keturunan sel — menunjuk ke arah yang sama.

Batas jujurnya berada pada *cakupan*, bukan kualitas hasil. Responsnya bervariasi dan tidak sempurna; dilakukan pada tikus baru lahir; dan kata kuat "cukup" berlaku untuk *model luka ini*, bukan manusia. Makalah menunjukkan bahwa kegagalan regenerasi mamalia dapat diatasi dengan memberikan sinyal yang tepat pada digit tikus. Makalah tidak menunjukkan jalur menuju pertumbuhan kembali anggota tubuh manusia — atau bahkan jari manusia.

Mengapa ini penting

Untuk waktu yang lama, pertanyaan terbukanya adalah apakah mamalia *tidak memiliki* sel yang diperlukan untuk regenerasi atau hanya gagal *menggunakannya*. Pekerjaan ini memberi dukungan konkret untuk pilihan kedua: sel yang kompeten sudah berada di luka, dan sinyal yang tepat, dalam urutan yang tepat, dapat "membangunkannya". Itu gagasan yang benar-benar menjanjikan — dan jalannya tetap panjang. Mengubah "cukup pada digit tikus baru lahir" menjadi sesuatu yang relevan bagi manusia adalah perjalanan jauh, dan makalah ini tidak berpura-pura sebaliknya. Nilainya ada pada bukti prinsip, bukan janji terapi.

Singkatnya

Pada tikus baru lahir, amputasi melalui tulang digit kedua (P2) biasanya sembuh dengan jaringan parut tanpa pertumbuhan kembali. Menanam manik FGF2 lalu, lima hari kemudian, manik BMP2 mengubah hasil tersebut: FGF2 membentuk massa sel pembelah mirip blastema, BMP2 membuatnya berdiferensiasi, dan digit menumbuhkan kembali falang yang hilang — lengkap dengan lempeng pertumbuhan perkembangan — plus, sering kali, sendi kecil, tendon, ligamen, dan tulang sesamoid. Bagian yang beregenerasi serupa tetapi tidak identik dengan aslinya, dan hasilnya tidak sempurna. Pelacakan sel menunjukkan bahwa sel luka biasa diprogram ulang dan dire-spesifikasi untuk membangun struktur yang hilang. Kesimpulannya: di sini, kegagalan regenerasi mamalia adalah masalah kekurangan *sinyal*, bukan kekurangan *sel*, dan pensinyalan FGF + BMP cukup untuk mengatasinya pada model ini. Ini bukti prinsip pada tikus — bukan terapi manusia, dan bukan "menumbuhkan kembali anggota tubuh."

Penilaian tanpa berlebihan

Apa yang ditunjukkan makalah: Pada tikus baru lahir, perlakuan berurutan FGF2 lalu BMP2 pada amputasi digit P2 yang biasanya tidak beregenerasi memicu pertumbuhan kembali falang distal yang diamputasi (melalui blastema yang membentuk lempeng pertumbuhan) dan, sering kali, kompleks sendi terkait (tulang mirip sesamoid, tendon, ligamen). Lima jalur bukti — mikro-CT, histologi, morfometri bentuk, sequencing sel tunggal, dan pelacakan garis keturunan — mendukungnya. Struktur yang terbentuk serupa tetapi tidak identik dengan struktur asli.

Apa yang masuk akal tetapi belum terbukti: Bahwa FGF2 saja, dengan waktu atau dosis berbeda, mungkin dapat menyelesaikan regenerasi; program perkembangan tepat yang dijalankan sel setelah dire-spesifikasi.

Apa yang tidak ditunjukkan: Apa pun pada manusia, mamalia dewasa, atau mamalia besar; pertumbuhan kembali seluruh anggota tubuh atau seluruh jari; obat, serum, atau terapi satu langkah; keamanan; bahwa hasilnya sempurna atau selalu lengkap.

Keterbatasan utama: Tikus baru lahir; model tulang digit, bukan anggota tubuh; respons yang tidak sempurna dan bervariasi (FGF2 saja sebagian besar gagal); “cukup” berlaku untuk model luka ini, bukan manusia; tidak ada data manusia atau mamalia dewasa.

Seberapa besar keyakinan yang layak dimiliki pembaca umum? Keyakinan tinggi bahwa, dalam model tikus ini, FGF2→BMP2 benar-benar menginduksi regenerasi sebagian digit dan bahwa sel yang kompeten memang ada tetapi tidak mendapat sinyal yang diperlukan. Keyakinan tinggi bahwa ini **bukan** pertumbuhan kembali anggota tubuh manusia dan **bukan** terapi. Keyakinan rendah hingga sedang tentang seberapa jauh prinsip ini dapat diterjemahkan. Sikap yang tepat: bukti prinsip yang nyata dan elegan tentang *mengapa* mamalia gagal beregenerasi — dan masih sangat jauh dari judul sensasionalnya.

Sumber

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