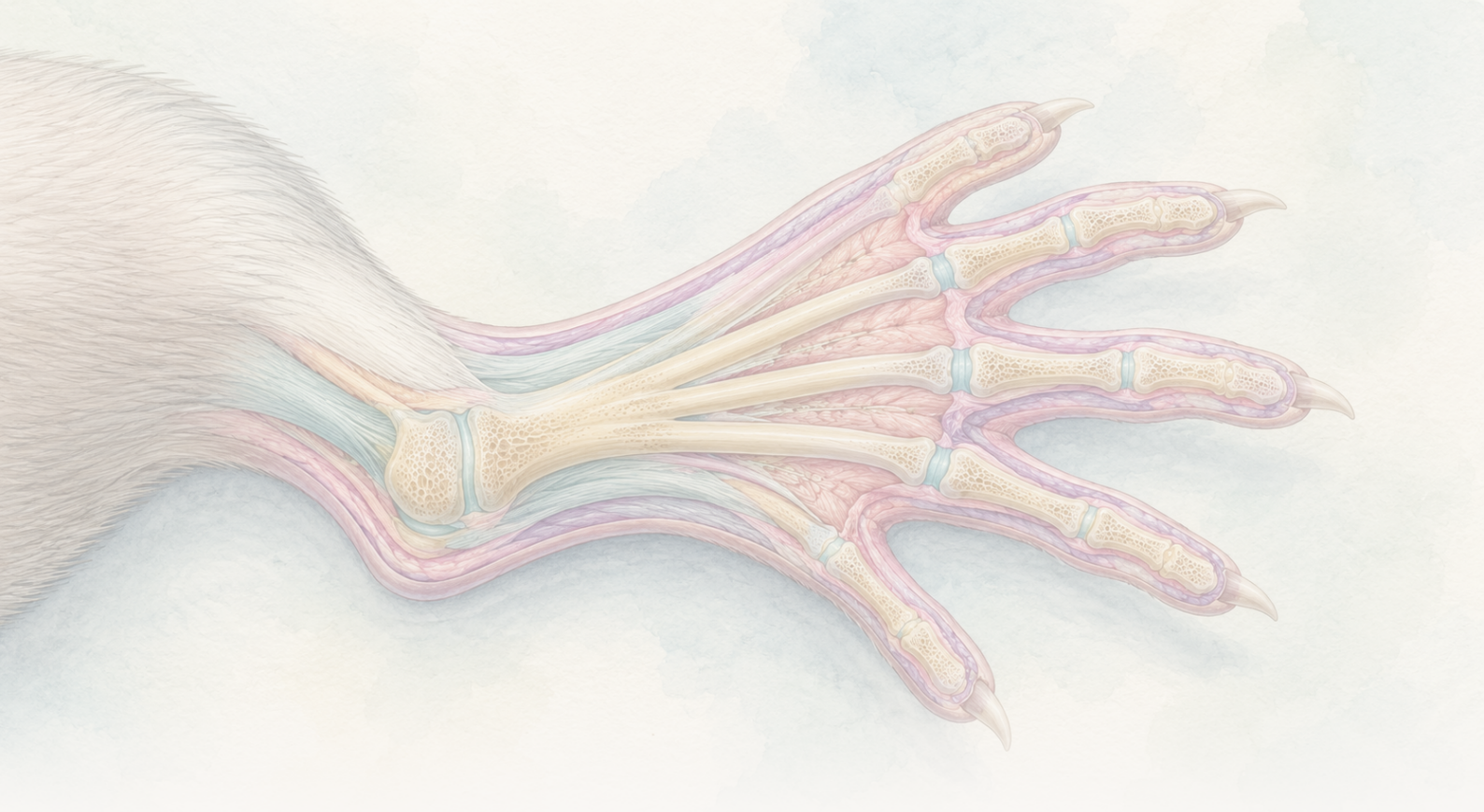


The Clean Paper

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

Pada tikus, rawatan dua langkah faktor pertumbuhan menumbuhkan semula tulang jari yang terpotong — tetapi tidak sempurna

Pada amputasi jari tikus yang biasanya sembuh dengan parut, implantasi FGF2 diikuti BMP2 menghasilkan blastema dan menumbuhkan semula falanks yang hilang serta satu sendi kecil — serupa dengan struktur asal tetapi tidak sama, dan jauh daripada anggota penuh. Hasil ini mencadangkan sel dan isyarat untuk regenerasi boleh tersedia walaupun 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

Soalan Aristotle, ditanya pada jari kaki seekor tikus

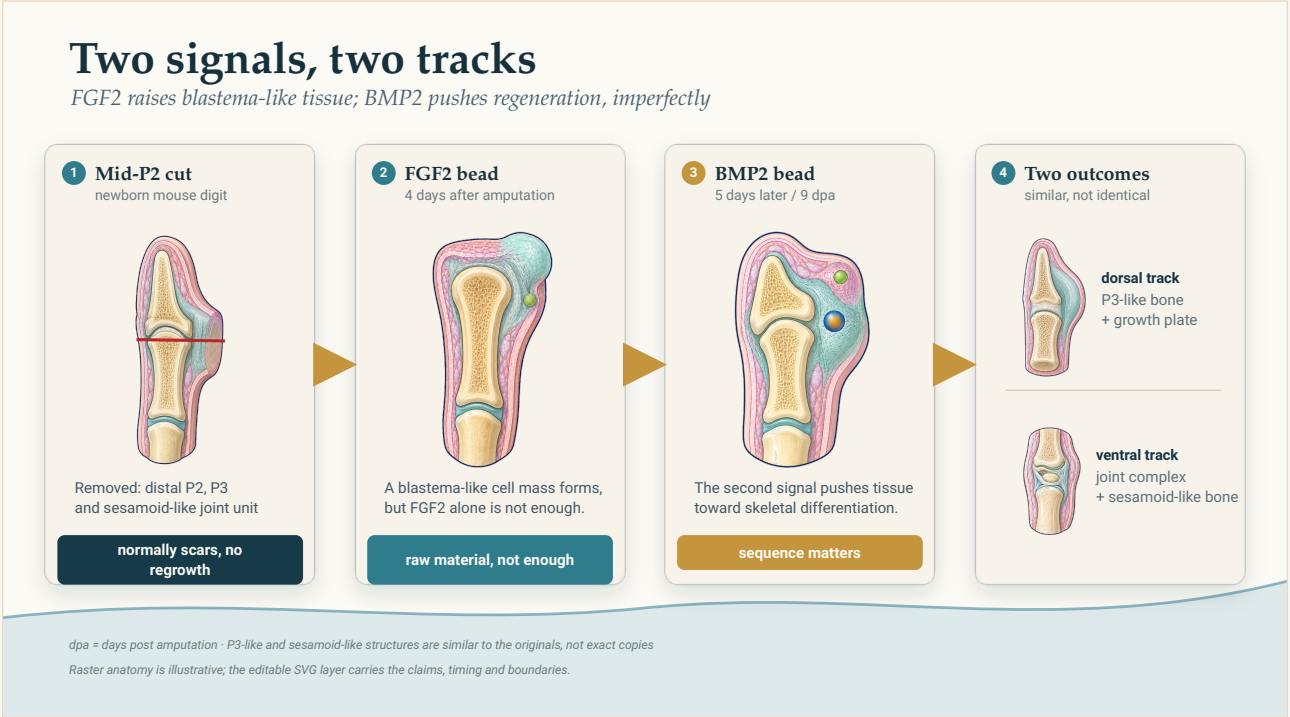
Mengapa salamander boleh menumbuhkan semula seluruh kaki yang dipotong — tulang, otot, saraf, kulit, semuanya — manakala tikus atau manusia hanya menutup tunggul dengan penyembuhan lalu berhenti? Soalan ini sangat lama: kertas itu mencatat bahawa ia kembali hingga Aristotle, lebih dua ribu tahun lalu. Haiwan yang mampu melakukannya menumbuhkan bahagian yang hilang daripada timbunan kecil sel belum khusus yang dipanggil *blastema*, yang berkumpul pada luka lalu membina semula apa yang hilang. Mamalia kebanyakannya tidak pernah membentuknya. Kita menutup luka dengan parut.

Jadi kertas bertajuk "regenerasi jari pada tikus" berada tepat di tengah salah satu soalan terbuka tertua dalam biologi — dan kebelakangan ini, di tengah banyak bunyi bising. Tanya internet apa kandungannya dan anda mungkin diberitahu manusia hampir boleh menumbuhkan semula jari dan anggota yang hilang. Sebenarnya ia mengatakan sesuatu yang lebih sempit, lebih aneh dan lebih menarik: pada **tikus**, di tempat amputasi jari yang biasanya sembuh dengan parut, dua faktor pertumbuhan yang diberikan dalam urutan betul — FGF2 dahulu, kemudian BMP2 — mendorong tunggul membina semula tulang yang hilang. Bukan seluruh anggota. Bukan pada manusia. Bukan dengan sempurna. Tetapi luka yang biasanya ditutup mamalia dengan fibrosis dibuat untuk beregenerasi, dan itulah hasil yang patut difahami.

Apa yang dilakukan oleh para penulis

Jari tikus ialah salah satu daripada sedikit tempat pada mamalia yang mempunyai sedikit keupayaan regenerasi. Potong jari pada hujung paling distal dan ia tumbuh semula; potong lebih rendah — melalui tulang kedua jari, falanks P2 — dan ia tidak. Tunggul sembuh dengan tisu parut lalu berhenti. Amputasi P2 yang tidak beregenerasi itu, pada tikus baru lahir, sengaja digunakan penulis sebagai model: luka apabila mamalia secara konsisten *gagal* beregenerasi.

Pada luka itu mereka memberikan dua protein isyarat, satu demi satu. Beberapa hari selepas amputasi, setelah luka tertutup, mereka menanam manik kecil yang melepaskan **FGF2** (faktor pertumbuhan fibroblas). Lima hari kemudian mereka menanam manik kedua yang melepaskan **BMP2** (protein morfogenetik tulang). Mereka kemudian mengikuti jari selama berminggu-minggu dengan imbasan mikro-CT dan pewarnaan tisu, menjujuk sel luka satu demi satu, dan menggunakan pelabelan genetik untuk menjejaki ke mana sel luka individu akhirnya pergi.



Dua isyarat, dua laluan: FGF2 menghasilkan tisu seperti blastema; BMP2 mendorong regenerasi, tetapi jari yang dibina semula serupa, bukan sama, dengan yang asal.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Apa yang mereka temui

FGF2 sahaja membina bahan mentah tetapi jarang menghasilkan hasil akhir. Ia mendorong luka mengumpulkan jisim sel membahagi yang menyerupai *blastema* — kelompok sel yang menggerakkan regenerasi sebenar pada haiwan seperti salamander — dan menghidupkan gen yang digunakan blastema. Tetapi secara sendiri ia kebanyakannya berhenti di situ: kira-kira 70% jari yang dirawat tidak menghasilkan tulang baharu, dan hanya kira-kira 30% membentuk satu tulang yang tersalah kedudukan.

FGF2 *kemudian* BMP2 menyelesaikan kerja — secara tidak sempurna. Apabila manik BMP2 diberikan selepas manik FGF2, setiap jari yang dirawat menumbuhkan tulang baharu. Kebanyakannya menumbuhkan semula falanks distal (P3) yang hilang sebagai tulang yang boleh dikenali dengan *plat pertumbuhan* di pangkalnya — struktur sama yang digunakan tulang jari ketika berkembang — dan banyak juga membina semula sendi kecil: tulang seperti sesamoid, bersama tendon dan ligamen yang menyambung semula ke tunggul. Apabila diukur dengan teliti, bahagian yang beregenerasi *serupa* dengan asal tetapi tidak sama, dan tulang tunggul, walaupun tumbuh, tidak pernah mencapai saiz normal. Para penulis memanggil hasil itu "jari lengkap tetapi tidak sempurna" — lengkap dalam erti bahawa setiap struktur yang terpotong mempunyai suatu padanan, tidak sempurna kerana tiada satupun salinan tepat.

Sel luka benar-benar diprogram semula. Penjujukan sel tunggal menunjukkan FGF2 mengubah

fibroblas luka dalam sehari, menghidupkan gen (*Hmga1*, *Hmga2*) yang berkaitan dengan kembali kepada keadaan perkembangan yang lebih embrionik. Pelabelan genetik kemudian menunjukkan bahawa sel biasa pada tunggul *ditentukan semula* — diarahkan untuk membina struktur milik bahagian jari yang lebih distal daripada tempat asalnya — menyumbang kepada falanks yang tumbuh semula serta tisu sinovium dan penghubung sendi baharu (tulang kecil seperti sesamoid terbentuk terutamanya daripada sel lain).

Apa yang mungkin dimaksudkan oleh hasil ini

Dua tafsiran yang dibuat para penulis, dinyatakan secara konservatif.

Pertama: sebab mamalia gagal beregenerasi di sini **bukan** kerana sel yang betul tiada. Sel yang berupaya beregenerasi memang ada pada luka; yang tiada ialah *isyarat* untuk menghidupkannya. Berikan isyarat FGF dan BMP dalam urutan tepat, dan luka yang sepatutnya berparut sebaliknya beregenerasi. Dalam frasa para penulis, isyarat ini *mencukupi* untuk mencetuskan hasil regeneratif pada luka yang biasanya sembuh melalui fibrosis.

Kedua: regenerasi yang diinduksi bergerak pada dua laluan — satu **bergantung pada blastema** yang membina semula falanks dengan menjalankan semula perkembangan embrioniknya (sebab itu terbentuk plat pertumbuhan), dan satu **tidak bergantung pada blastema** yang membina semula kompleks sendi. Bersama-sama, kedua-duanya boleh menggantikan secara kasar apa yang dibuang oleh amputasi.

Apa yang *tidak* dibuktikan oleh kajian ini

- Ia dilakukan **pada tikus** — jari tikus baru lahir, dalam model yang dipilih *kerana* biasanya gagal beregenerasi. Tiada apa dalam kajian ini dilakukan pada manusia.
- Ia ialah **tulang jari**, bukan anggota. Amputasi membuang hujung satu jari-setara (bahagian distal P2, P3 dan satu tulang sesamoid kecil); hasilnya ialah pertumbuhan semula bahagian kecil tersebut. “Menumbuhkan semula anggota” tidak ada dalam kertas ini.
- Ia **tidak sempurna**. Tulang baharu serupa tetapi tidak sama dengan asal, tulang tunggul tidak pernah kembali ke saiz penuh, dan FGF2 sahaja gagal kebanyakan masa.
- Ia ialah **dua manik faktor pertumbuhan, secara berurutan** — bukan ubat, serum, krim atau rawatan satu langkah. Masa pemberian penting: FGF2 dahulu, BMP2 lima hari kemudian.
- Ia **tidak** menunjukkan kaedah ini berfungsi pada mamalia dewasa atau mamalia besar, atau bahawa ia selamat. Ini tikus baru lahir dalam eksperimen yang sangat terkawal.

Sejauh mana kukuh buktinya?

Dalam batas kajian sendiri, hasil terasnya kukuh. Setiap jari FGF2→BMP2 menumbuhkan tulang baharu manakala tiada jari kawalan berbuat demikian, dan lima jenis bukti bebas — pengimejan tulang 3D, pewarnaan tisu, statistik bentuk, penjujukan sel tunggal dan penjejakan garis keturunan sel — semuanya menunjuk ke arah sama.

Batas yang jujur ialah tentang *skop*, bukan kesahihan. Tindak balas berubah-ubah dan tidak sempurna; ia pada tikus baru lahir; dan perkataan kuat "mencukupi" hanya terpakai kepada luka model *ini*, bukan manusia. Kertas ini menunjukkan kegagalan regeneratif mamalia boleh diatasi dengan memberikan isyarat yang betul pada jari tikus. Ia tidak menunjukkan laluan kepada pertumbuhan semula anggota manusia — malah jari manusia sekalipun.

Mengapa ia penting

Untuk masa yang lama, soalan terbukanya ialah sama ada mamalia *tidak mempunyai* sel untuk regenerasi atau sekadar gagal *menggunakannya*. Kerja ini ialah sokongan konkrit untuk pilihan kedua: sel yang berkeupayaan sudah berada pada luka, dan isyarat yang betul, dalam urutan betul, boleh membangunkannya. Itu idea yang benar-benar memberi harapan — dan jalan yang panjang. Mengubah "mencukupi dalam jari tikus baru lahir" menjadi sesuatu yang boleh dirasai manusia ialah perjalanan yang jauh, dan kertas ini tidak berpura-pura sebaliknya. Nilainya ialah bukti prinsip, bukan janji.

Ringkasan utama

Pada tikus baru lahir, amputasi melalui tulang jari kedua (P2) biasanya sembuh dengan parut tanpa pertumbuhan semula. Menanam manik FGF2 dan kemudian, lima hari selepas itu, manik BMP2 mengubah keadaan: FGF2 membentuk jisim sel membahagi seperti blastema, BMP2 membuatnya membeza, dan jari menumbuhkan semula falanks yang hilang — lengkap dengan plat pertumbuhan perkembangan — serta, sering kali, sendi kecil, tendon, ligamen dan tulang sesamoid. Bahagian baharu serupa tetapi tidak sama dengan asal, dan hasilnya tidak sempurna. Penjejakan sel menunjukkan sel luka biasa diprogram semula dan ditentukan semula untuk membina struktur yang hilang. Kesimpulannya: di sini, kegagalan regeneratif mamalia ialah masalah kekurangan *isyarat*, bukan kekurangan *sel*, dan isyarat FGF + BMP mencukupi untuk mengatasinya dalam model ini. Ia bukti prinsip pada tikus — bukan terapi manusia, dan bukan "menumbuhkan semula anggota."

Semakan tanpa gembar-gembur

Apa yang ditunjukkan oleh kertas ini: Pada tikus baru lahir, rawatan berurutan FGF2-kemudian-BMP2 pada amputasi jari P2 yang biasanya tidak beregenerasi menginduksi pertumbuhan semula falanks distal yang diamputasi (melalui blastema yang membentuk plat pertumbuhan) dan, sering kali, kompleks sendi berkaitan (tulang seperti sesamoid, tendon, ligamen). Lima jalur bukti — mikro-CT, histologi, morfometri bentuk, penjujukan sel tunggal dan penjejakan garis keturunan — menyokongnya. Struktur yang diinduksi serupa tetapi tidak sama dengan asal.

Apa yang munasabah tetapi belum terbukti: Bahawa FGF2 sahaja, dengan masa atau dos berbeza, boleh melengkapkan regenerasi; program perkembangan tepat yang diikuti oleh sel yang ditentukan semula.

Apa yang tidak ditunjukkannya: Apa-apa pada manusia, atau pada mamalia dewasa atau besar; pertumbuhan semula seluruh anggota atau seluruh jari; ubat, serum atau rawatan satu langkah; keselamatan; bahawa hasilnya sempurna atau sentiasa lengkap.

Had utama: Tikus baru lahir; model tulang jari, bukan anggota; tindak balas yang tidak sempurna dan berubah-ubah (FGF2 sahaja kebanyakannya gagal); “mencukupi” hanya terpakai kepada luka model ini, bukan manusia; tiada data manusia atau mamalia dewasa.

Berapa besar keyakinan yang patut ada pada pembaca umum? Tinggi bahawa, dalam model tikus ini, FGF2→BMP2 benar-benar menginduksi regenerasi separa jari, dan sel yang berkeupayaan memang ada tetapi tidak menerima isyarat. Tinggi bahawa ini **bukan** pertumbuhan semula anggota manusia dan **bukan** terapi. Rendah hingga sederhana tentang sejauh mana prinsip ini boleh diterjemahkan. Sikap yang wajar: bukti prinsip sebenar dan elegan tentang *mengapa* mamalia gagal beregenerasi — dan masih sangat jauh daripada tajuk sensasi.

Sumber

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