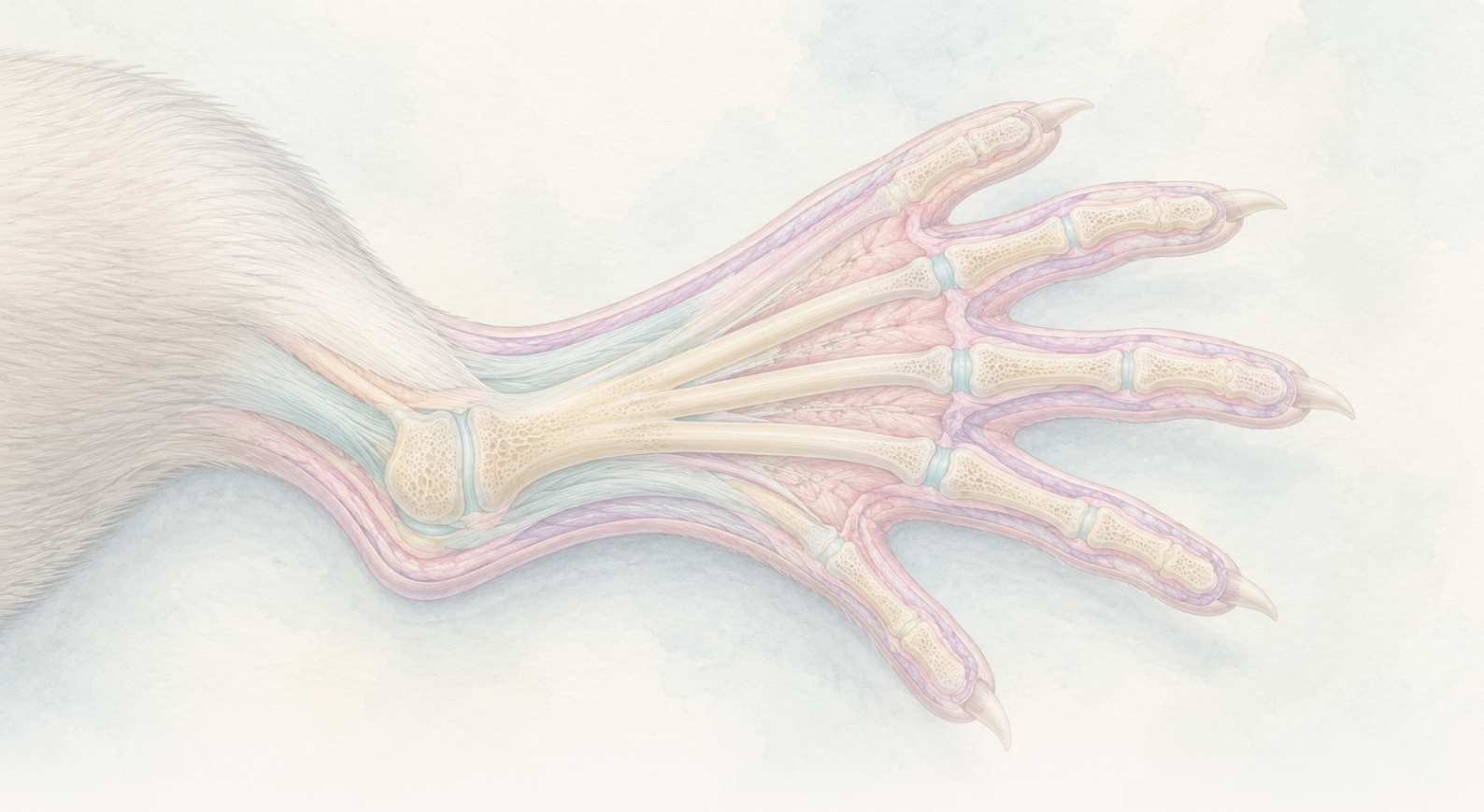


The Clean Paper

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

Bij muizen laat een behandeling met twee groeifactoren verloren botjes van een geamputeerde teen teruggroeien — onvolmaakt

Bij een teenamputatie van een muis die normaal met een litteken geneest, bouwde eerst FGF2 en daarna BMP2 een blastema op en groeiden de verloren falanx en een klein gewricht terug — vergelijkbaar met het origineel, maar niet identiek en nog mijlenver van een volledige ledemaat. Het suggereert dat de cellen en signalen voor regeneratie aanwezig kunnen zijn waar zoogdieren normaal falen: een proof of principle bij muizen, geen menselijke therapie.

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

De vraag van Aristoteles, gesteld aan een muizenteen

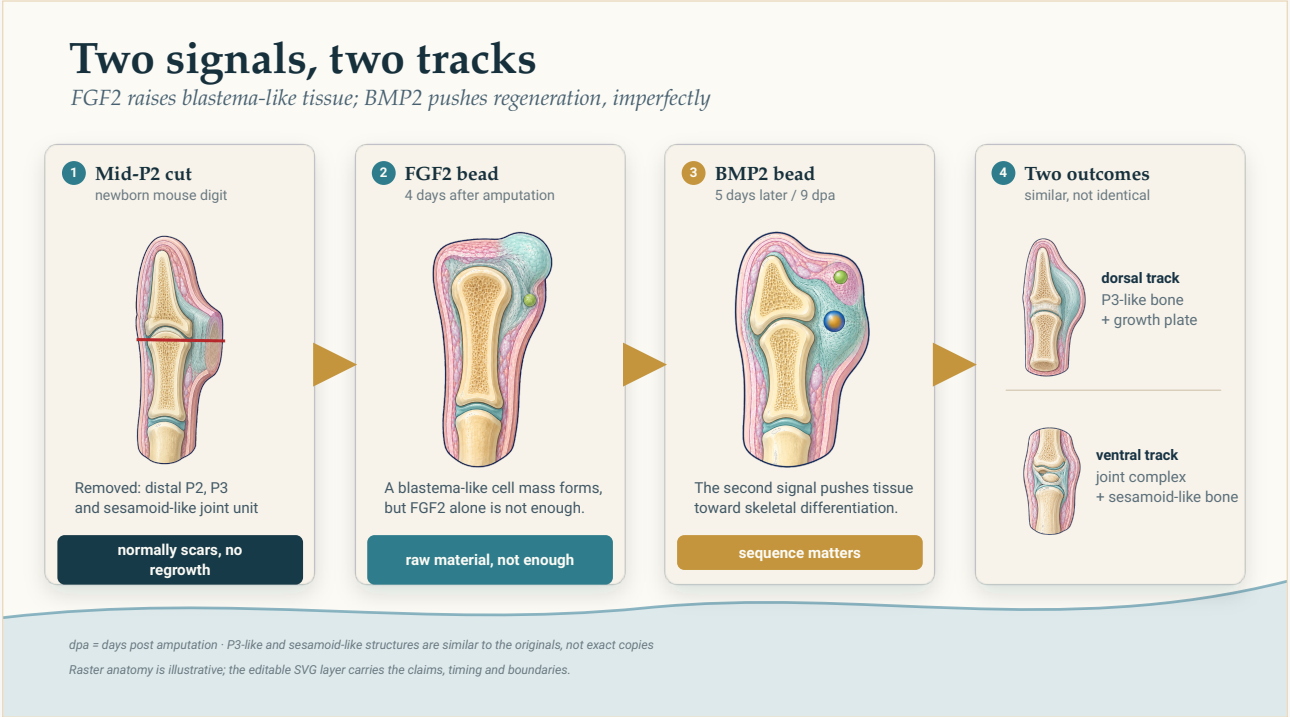
Waarom kan een salamander een volledig geamputeerde poot opnieuw laten aangroeien — bot, spier, zenuw, huid, alles — terwijl een muis, of een mens, simpelweg de stomp geneest en daar stopt? De vraag is oud: het artikel merkt op dat ze teruggaat tot Aristoteles, meer dan tweeduizend jaar geleden. Dieren die dit wel kunnen, laten het ontbrekende deel teruggroeien vanuit een klein hoopje ongespecialiseerde cellen, een *blastema*, dat zich bij de wond verzamelt en weer opbouwt wat verloren ging. Zoogdieren vormen zo'n structuur meestal helemaal niet. Wij sluiten wonden met littekenweefsel.

Een artikel met de titel "digit regeneration in mice" belandt dus midden in een van de oudste open vragen van de biologie — en de laatste tijd ook midden in veel rumoer. Vraag het internet wat het onderzoek zegt en je krijgt te horen dat mensen binnenkort verloren vingers en ledematen kunnen terug laten groeien. Het onderzoek zegt iets smallers, vreemders en interessanters: bij **muizen**, op een amputatieplek aan een teen die normaal met een litteken geneest, brachten twee groeifactoren in de juiste volgorde — eerst FGF2, daarna BMP2 — de stomp ertoe het verloren bot opnieuw op te bouwen. Geen hele poot. Niet bij mensen. Niet perfect. Maar een wond die zoogdieren normaal met fibrose afsluiten, ging regenereren. Dat is het resultaat dat de moeite waard is om te begrijpen.

Wat de auteurs deden

Een muizenteen is een van de weinige plekken waar een zoogdier überhaupt iets kan regenereren. Knip je helemaal aan het uiteinde, dan groeit dat terug; knip je lager — door het tweede botje van de teen, de P2-falanx — dan gebeurt dat niet. De stomp sluit zich met littekenweefsel en stopt. Precies die niet-regenererende P2-amputatie, bij pasgeboren muizen, gebruikten de auteurs bewust als model: een wond waarbij zoogdieren betrouwbaar *niet* regenereren.

Daarop brachten ze twee signaaleiwitten aan, na elkaar. Enkele dagen na de amputatie, zodra de wond gesloten was, implanteerden ze een piepklein bolletje dat **FGF2** afgaf (een fibroblastgroeifactor). Vijf dagen later implanteerden ze een tweede bolletje dat **BMP2** afgaf (een botmorfogenetisch eiwit). Vervolgens volgden ze de tenen wekenlang met micro-CT-scans en weefselkleuring, bepaalden ze per cel het genexpressieprofiel in de wond en gebruikten ze genetische labels om te volgen waar afzonderlijke wondcellen uiteindelijk terechtkwamen.



Twee signalen, twee routes: FGF2 bouwt blastema-achtig weefsel op; BMP2 duwt de wond richting regeneratie, maar de herbouwde teen lijkt op het origineel zonder er identiek aan te zijn.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Wat ze vonden

FGF2 alleen maakte het basismateriaal, maar zelden het eindresultaat. Het liet zich in de wond een massa delende cellen ophopen die op een *blastema* leek — het celcluster dat echte regeneratie aandrijft bij dieren zoals salamanders — en zette genen aan die in een blastema worden gebruikt. Maar op zichzelf bleef het meestal daarbij: ongeveer 70% van de behandelde tenen vormde geen nieuw bot, en slechts ongeveer 30% maakte één nieuw, verkeerd geplaatst botje.

FGF2 *gevolgd door* BMP2 maakte het werk af — onvolmaakt. Wanneer na het FGF2-bolletje een BMP2-bolletje werd geplaatst, groeide in elke behandelde teen nieuw bot. De meeste vormden opnieuw de verloren distale falanx (P3) als een herkenbaar bot met aan de basis een *groeischijf* — dezelfde structuur die een teenbot tijdens de ontwikkeling gebruikt — en veel tenen regenereerden ook een klein gewricht: een sesambeenachtig botje, plus een pees en ligament die opnieuw met de stomp verbonden. Nauwkeurige metingen lieten zien dat de geregenereerde delen *leken* op de originele structuren maar er niet identiek aan waren. Ook het stompbot groeide, maar bereikte nooit zijn normale grootte. De auteurs noemen het resultaat “een complete maar onvolmaakte teen”: compleet in de zin dat elke geamputeerde structuur een soort tegenhanger kreeg, onvolmaakt omdat geen enkele structuur een exacte kopie was.

De wondcellen werden echt geherprogrammeerd. Single-cell-sequencing liet zien dat FGF2 de fibroblasten in de wond binnen een dag ombouwde en genen (*Hmga1*, *Hmga2*) activeerde die samen-

hangen met een terugkeer naar een meer embryonale, ontwikkelingsachtige toestand. Genetische labeling liet vervolgens zien dat gewone cellen uit de stomp opnieuw werden *gespecificeerd*: ze werden omgeleid om structuren te bouwen die verder aan het uiteinde van de teen thuishoren dan waar ze begonnen. Ze droegen zowel bij aan de opnieuw gevormde falanx als aan synoviaal en bindweefsel in het nieuwe gewricht (het kleine sesambeenachtige botje ontstond grotendeels uit andere cellen).

Wat dit waarschijnlijk betekent

De auteurs halen er twee conclusies uit, voorzichtig geformuleerd.

Ten eerste: de reden dat zoogdieren hier niet regenereren is **niet** dat de juiste cellen ontbreken. Cellen die tot regeneratie in staat zijn, zijn bij de wond aanwezig; wat ontbreekt zijn de *signalen* die ze activeren. Dien FGF- en BMP-signalen in de juiste volgorde toe, en een wond die anders zou verlittekenen gaat in plaats daarvan regenereren. In de woorden van de auteurs zijn deze signalen *voldoende* om in een wond die normaal met fibrose geneest een regeneratieve uitkomst op gang te brengen.

Ten tweede: de opgewekte regeneratie loopt langs twee routes — een **blastema-afhankelijke** route die de falanx opnieuw bouwt door een deel van de embryonale ontwikkeling te herhalen (vandaar de groeischijf), en een **blastema-onafhankelijke** route die het gewrichtscomplex reconstrueert. Samen kunnen ze, bij benadering, vervangen wat door de amputatie verloren ging.

Wat dit *niet* bewijst

- Het onderzoek is **bij muizen** gedaan — pasgeboren muizen, in een model dat juist werd gekozen *omdat* het normaal niet regenereert. Er is hier niets bij mensen gedaan.
- Het gaat om **een teenbotje**, niet om een ledemaat. Bij de amputatie verdwijnen het uiteinde van P2, P3 en een klein sesambeen; het resultaat is hergroei van die kleine delen. “Ledematen terug laten groeien” staat niet in dit artikel.
- Het resultaat is **onvolmaakt**. De nieuwe botten lijken op de originele maar zijn niet identiek, het stompbot bereikt nooit zijn volledige normale grootte en FGF2 alleen faalt meestal.
- Het gaat om **twee bolletjes met groeifactoren, na elkaar** — geen geneesmiddel, serum, crème of behandeling in één stap. De timing was belangrijk: eerst FGF2, vijf dagen later BMP2.
- Het onderzoek laat **niet** zien dat dit werkt bij volwassen of grote zoogdieren, of dat het veilig is. Dit zijn pasgeboren muizen in een strak gecontroleerd experiment.

Hoe sterk is het bewijs?

Binnen de grenzen van het experiment is de kernuitkomst stevig. Elke teen die FGF2→BMP2 kreeg, vormde nieuw bot waar geen enkele controleteen dat deed. Vijf onafhankelijke soorten bewijs — 3D-botbeeldvorming, weefselkleuring, statistiek van de vorm, single-cell-sequencing en afstammingslabeling — wijzen dezelfde kant op.

De eerlijke beperkingen gaan over de *reikwijdte*, niet over de betrouwbaarheid van het kernresultaat. De respons is variabel en onvolmaakt; het gaat om pasgeboren muizen; en het sterke woord "voldoende" geldt voor *deze* modelwond, niet voor mensen. Het artikel laat zien dat regeneratief falen bij zoogdieren in een muizenteen kan worden doorbroken door de juiste signalen toe te dienen. Het laat geen route zien naar hergroei van een menselijke ledemaat — of zelfs maar een menselijke vinger.

Waarom het ertoe doet

Lange tijd was de open vraag of zoogdieren de cellen voor regeneratie *missen*, of ze simpelweg niet *gebruiken*. Dit werk is een concreet argument voor het tweede: de competente cellen zitten al bij de wond, en de juiste signalen in de juiste volgorde kunnen ze wakker maken. Dat is een werkelijk hoopvol idee — en een langzaam idee. Van "voldoende in een teen van een pasgeboren muis" naar iets waar een mens iets aan heeft, is een lange weg, en het artikel doet niet alsof dat anders is. De waarde zit hier in het bewijs van principe, niet in een belofte.

Heldere samenvatting

Bij pasgeboren muizen geneest een amputatie door het tweede teenbotje (P2) normaal met een litteken en zonder hergroei. Een bolletje met FGF2 implanteren en vijf dagen later een bolletje met BMP2 veranderde dat: FGF2 bouwde een blastema-achtige massa delende cellen op, BMP2 liet die differentiëren, en de teen vormde zijn verloren falanx opnieuw — compleet met een ontwikkelingsachtige groeischijf — en vaak ook een klein gewricht, pees, ligament en sesambeen. De geregenereerde delen leken op de originele maar waren niet identiek, en het resultaat bleef onvolmaakt. Celtracking liet zien dat gewone wondcellen werden geherprogrammeerd en opnieuw gespecificeerd om de ontbrekende structuren te bouwen. De kern: in dit geval is het regeneratieve falen van een zoogdier een probleem van ontbrekende *signalen*, niet van ontbrekende *cellen*, en FGF- plus BMP-signalen zijn in dit model voldoende om dat falen te doorbreken. Het is een proof of principle bij muizen — geen menselijke therapie, en geen "ledematen laten teruggroeien".

Zonder omwegen

Wat het artikel laat zien: Bij pasgeboren muizen veroorzaakt een opeenvolgende behandeling met eerst FGF2 en daarna BMP2 bij een P2-amputatie die normaal niet regenereert hergroei van de geamputeerde distale falanx (via een blastema dat een groeischijf vormt) en vaak ook van een bijbehorend gewrichtscomplex (sesambeenachtig bot, pees, ligament). Vijf soorten bewijs — micro-CT, histologie, vormmorfometrie, single-cell-sequencing en lineage tracing — ondersteunen dit. De opgewekte structuren lijken op de originelen maar zijn niet identiek.

Wat aannemelijk is maar niet bewezen: Dat FGF2 alleen, met een andere timing of dosis, volledige regeneratie zou kunnen bereiken; het precieze ontwikkelingsprogramma dat de opnieuw gespecificeerde cellen volgen.

Wat het niet laat zien: Iets bij mensen, volwassen zoogdieren of grote zoogdieren; hergroei van een volledige ledemaat of volledige vinger; een geneesmiddel, serum of eenstapsbehandeling; veiligheid; of een perfect en betrouwbaar compleet resultaat.

Belangrijkste beperkingen: Pasgeboren muizen; een model van een klein teenbotje, geen ledemaat; een onvolmaakte en variabele respons (FGF2 alleen faalt meestal); “voldoende” geldt voor deze modelwond, niet voor mensen; geen data bij mensen of volwassen zoogdieren.

Hoeveel vertrouwen mag een algemene lezer hierin hebben? Hoog vertrouwen dat FGF2→BMP2 in dit muismodel werkelijk gedeeltelijke regeneratie van de teen opwekte, en dat de geschikte cellen aanwezig waren maar de juiste signalen misten. Hoog vertrouwen dat dit **geen** hergroei van menselijke ledematen en **geen** therapie is. Laag tot matig vertrouwen in hoe ver het principe zich laat vertalen naar andere zoogdieren. De gepaste houding: een echt en elegant bewijs van principe over *waarom* zoogdieren niet regenereren — en nog heel ver van de koppen in de krant.

Bronnen

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