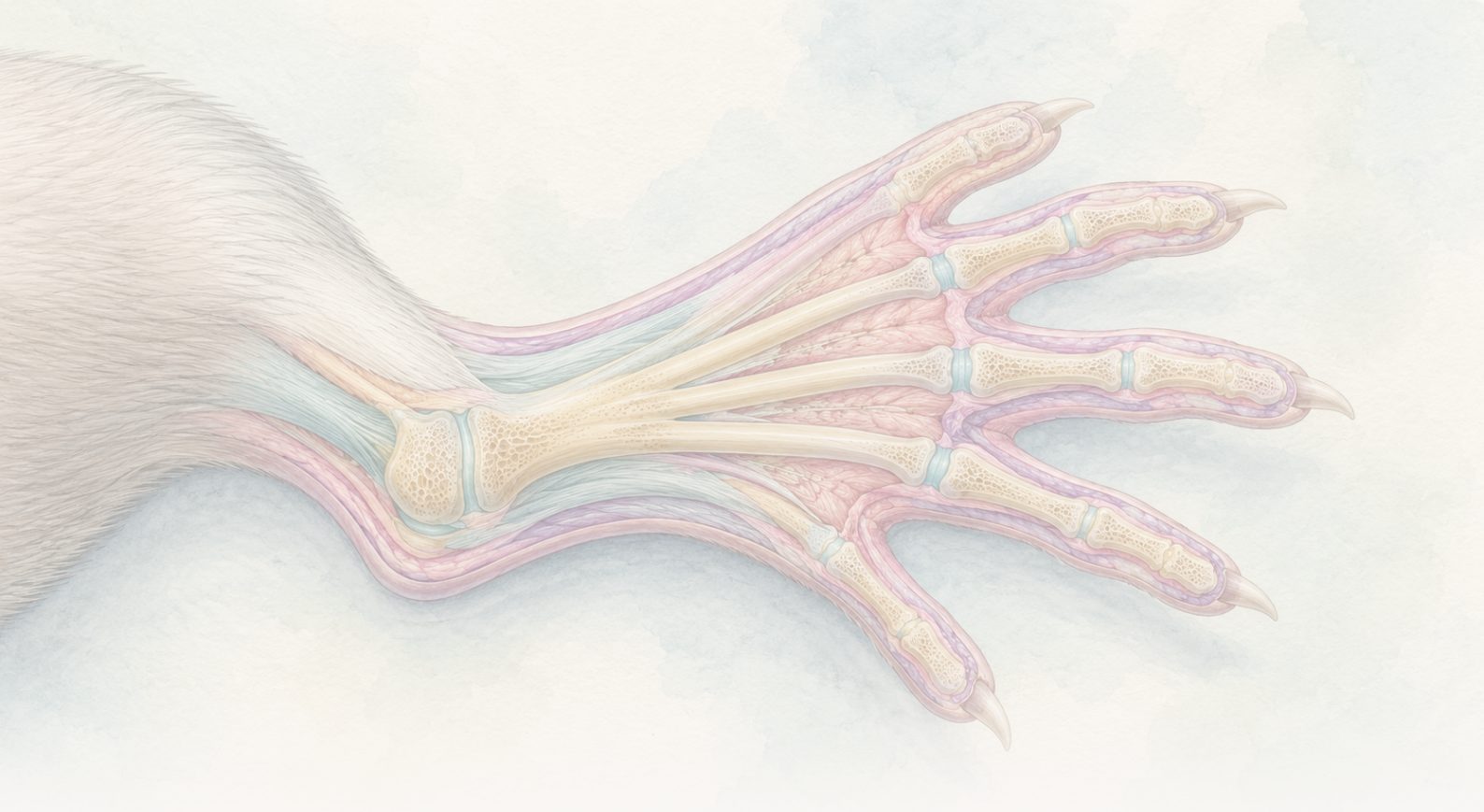


The Clean Paper

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

U miševa dvokoračni tretman faktoricima rasta ponovo izgradi izgubljene kosti amputiranog prsta — nesavršeno

Na amputaciji mišjeg prsta koja normalno zarasta ožiljkom, ugradnja FGF2 pa BMP2 stvorila je blastem i ponovo izgradila izgubljenu falangu i mali zglob — slično originalima, ali ne identično i vrlo daleko od celog uda. Rezultat upućuje da ćelije i signali potrebni za regeneraciju mogu biti prisutni čak i tamo gde sisavci obično ne regenerišu: dokaz principa kod 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

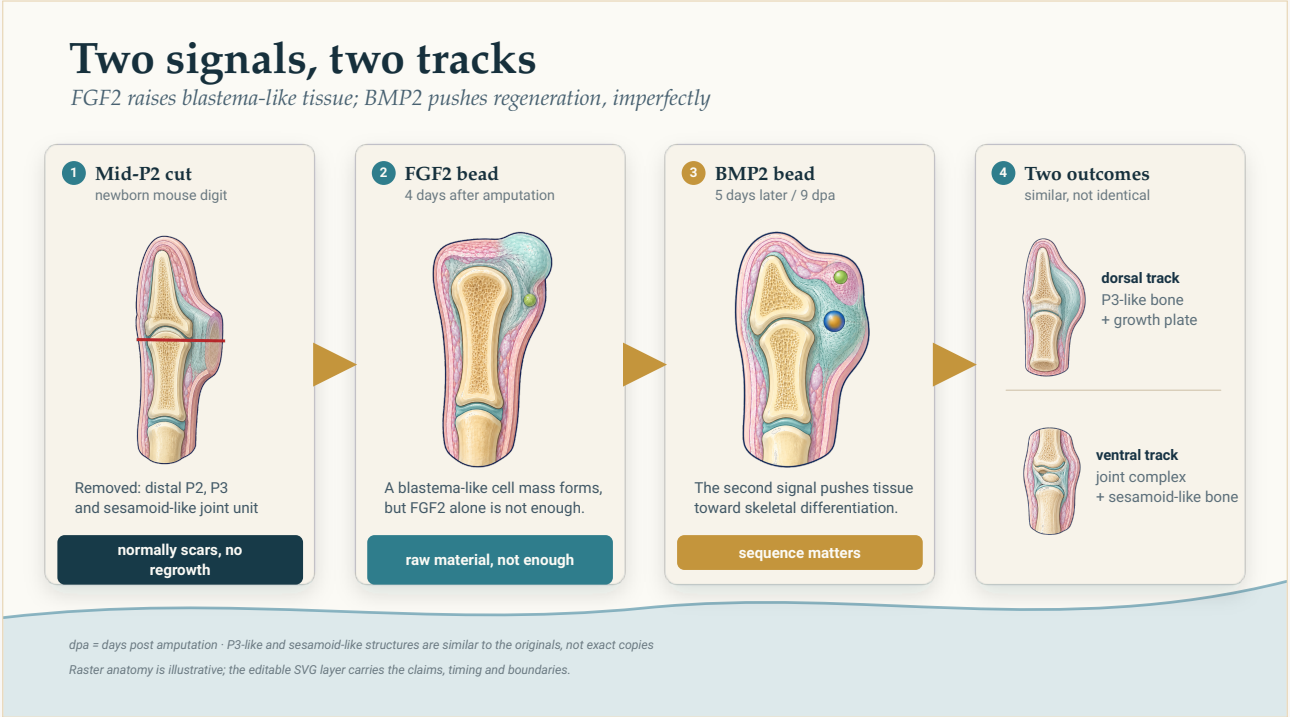
zašto daždevnjak može ponovo izrasti celu amputiranu nogu — kost, mišić, živac, kožu, sve — dok miš ili čovek samo zatvori batrljak i tu stane? Pitanje je staro: rad navodi da seže do Aristotela, pre više od dve hiljade godina. Životinje koje to mogu stvaraju izgubljeni deo iz malog nakupine nespecijalizovanih ćelija zvane *blastem*, koja se skuplja na rani i ponovo gradi ono što je izgubljeno. Sisavci ga uglavnom nikada ne stvaraju. Mi rane zatvaramo ožiljkom.

Zato rad naslovljen „regeneracija prsta kod miševa" ulazi ravno u sredinu jednog od najstarijih otvorenih pitanja biologije — a poslednjih godina i u puno buke. Ako pitate internet što rad kaže, dobićete tvrdnju da će ljudi uskoro ponovo uzgajati izgubljene prste i udove. Rad kaže nešto uže, čudnije i zanimljivije: u **miševa**, na amputaciji prsta koja bi se inače zatvorila ožiljkom, dva faktora rasta primenjena pravim redosledom — prvo FGF2, zatim BMP2 — navela su batrljak da ponovo izgradi izgubljenu kost. Ne celi ud. Ne kod ljudi. Ne savršeno. Ali rana koju sisavci inače zatvaraju fibrozom naterana je na regeneraciju, i to je rezultat koji vredi razumeti.

Šta su autori uradili

Mišji prst jedno je od retkih mesta gde sisavac uopšte nešto regeneriše. Odrežete li sam vrh prsta, on ponovo izraste; odrežete li niže — kroz drugu kost prsta, falangu P2 — ne izraste. Batrljak se zatvori ožiljnim tkivom i tu proces staje. Upravo su tu neregenerišuću amputaciju P2 u novorođenih miševa autori namerno koristili kao model: ranu na kojoj sisavci pouzdano *ne uspevaju* regenerišeti.

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



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

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Šta su pronašli

FGF2 sam sformirao je sirovinu, ali retko i konačan rezultat. Podstakao je ranu da nakupi masu ćelija koje se dele i nalikuju *blastemu* — nakupini ćelija 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 smeštenu.

FGF2 *pa* BMP2 dovršili su posao — nesavršeno. Kada je nakon kuglice s FGF2 usledila kuglica s BMP2, svaki tretirani prst razvio je novu kost. Većina je ponovo izrasla izgubljenu distalnu falangu (P3) kao prepoznatljivu kost s *pločom rasta* pri bazi — istom strukturom koju kost prsta koristi tokom razvoja — a mnogi su regenerišeli i mali zglob: kost nalik sezamskoj te tetivu i ligament koji su je povezivali s batrljkom. Pažljivim merenjem obnovljeni delovi bili su *slični* originalima, ali ne identični, a kost batrljka, premda je rasla, nikada nije dostigla 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 tačna kopija.

Ćelije rane zaista su bile reprogramirane. Sekvenciranje pojedinačnih ćelija 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 ćelije batrljka *promenile sudbinu* — preusmerene su da grade strukture koje pripadaju distalnijem delu prsta od onoga iz kojeg su potekle — i učestvovale su i u stvaranju nove falange i u sinovijalnim

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

Šta to verovatno znači

Autori izvode dva zaključka, oba formulirana oprezno.

Prvo: razlog zašto sisavci ovde ne regenerišu **nije** nedostatak pravih ćelija. Ćelije sposobne za regeneraciju prisutne su u rani; nedostaju *signali* koji ih uključuju. Dovedete li FGF i BMP signalizaciju pravim redosledom, rana koja bi se inače ožiljkasto zatvorila umesto toga regeneriše. Rečima autora, ta je signalizacija *dovoljna* da pokrene regenerativni ishod na rani koja normalno zarasta stvaranjem fibroznog tkiva.

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

Šta ovo *ne* dokazuje

- Ovo je **kod miševa** — novorođenih miševa, u modelu odabranom upravo *zato što* inače ne regeneriše. Ništa ovde nije rađeno kod 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 delova. „Ponovo izrastanje udova” nije u ovom radu.
- Rezultat je **nesavršen**. Regenerišene kosti slične su originalima, ali nisu identične, kost batrljka nikada se ne vrati na punu veličinu, a FGF2 sam u većini slučajeva ne uspeva.
- To su **dve kuglice s faktoricima rasta, primenjene redom** — ne lek, serum, krema ili jednokratni tretman. Vreme je bilo važno: prvo FGF2, a pet dana posle BMP2.
- Rad **ne** pokazuje da to deluje u odraslih ili velikih sisavaca niti da je sigurno. Ovo su novorođeni miševi u strogo kontrolisanom eksperimentu.

Koliko su dokazi jaki?

Unutar sopstvenog opsega centralni je rezultat čvrst. Svaki prst tretiran sledom FGF2→BMP2 razvio je novu kost tamo gde nijedan kontrolni prst nije, a pet nezavisnih vrsta dokaza — 3D snimanje kosti, bojenje tkiva, statistika oblika, sekvenciranje pojedinačnih ćelija i praćenje ćelijskih loza — pokazuje u istom smeru.

Poštena ograničenja odnose se na *opseg*, ne na verodostojnost. Odgovor je varijabilan i nesavršen; reč je o novorođenim miševima; a snažna reč „dovoljno” odnosi se na *ovu* modelnu ranu, ne na ljude. Rad

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

Zašto je to važno

Dugo je otvoreno pitanje bilo *nedostaju* li sisavcima ćelije za regeneraciju ili ih samo ne uspevaju *upotrebiti*. Ovaj rad konkretno podržava drugo objašnjenje: sposobne ćelije već su u rani, a pravi signali, pravim redosledom, mogu ih probuditi. To je zaista ohrabrujuća ideja — i ona koja vodi sporim putem. Pretvoriti „dovoljno u prstu novorođenog miša" u nešto što bi čovek primetio vrlo je dalek put, a rad se ne pretvara da je drugačije. Vrednost je u dokazu principa, ne u obećanju.

Kratak rezime

U novorođenih miševa amputacija kroz drugu kost prsta (P2) normalno zarasta stvaranjem ožiljka bez ponovnog rasta. Ugradnja kuglice s FGF2, a zatim pet dana posle kuglice s BMP2, promenila je ishod: FGF2 je stvorio masu delećih ćelija nalik blastemu, BMP2 ju je podstakao na diferencijaciju, a prst je ponovo izgradio izgubljenu falangu — zajedno s razvojnom pločom rasta — te često i mali zglob, tetivu, ligament i sezamsku kost. Regenerisani delovi bili su slični originalima, ali ne identični, i rezultat je bio nesavršen. Praćenje ćelija pokazalo je da su obične ćelije rane reprogramirane i preusmerene na gradnju nedostajućih struktura. Zaključak: ovde je neuspeh regeneracije sisavaca problem nedostajućih *signala*, ne nedostajućih *ćelija*, a FGF + BMP signalizacija dovoljna je da ga u ovom modelu nadvlada. To je dokaz principa kod miševa — ne ljudska terapija i ne „ponovni rast udova".

Provera bez ulepšavanja

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

Šta je verovatno, ali nije dokazano: Da bi FGF2 sam, uz drugačije vreme ili dozu, mogao dovršiti regeneraciju; tačan razvojni program koji slede preusmerene ćelije.

Šta ne pokazuje: Ništa kod ljudi, odraslih ili velikih sisavaca; ponovni rast celog uda ili celog prsta; lek, serum ili jednokoračni tretman; bezbednost; ni savršen i pouzdano potpun rezultat.

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

iz ljudi ni odraslih sisavaca.

Koliko poverenja treba imati opšti čitalac? Visoko da je u ovom mišjem modelu FGF2→BMP2 zaista inducirao delomičnu regeneraciju prsta i da su sposobne ćelije bile prisutne, ali bez odgovarajućih signala. Visoko da ovo **nije** ponovo izrastanje ljudskog uda i **nije** terapija. Nisko do umereno koliko će se princip moći preneti. Primeren stav: stvaran, elegantan dokaz principa o tome *zašto* sisavci ne regenerišu — i vrlo daleko od senzacionalnog naslova.

Izvori

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