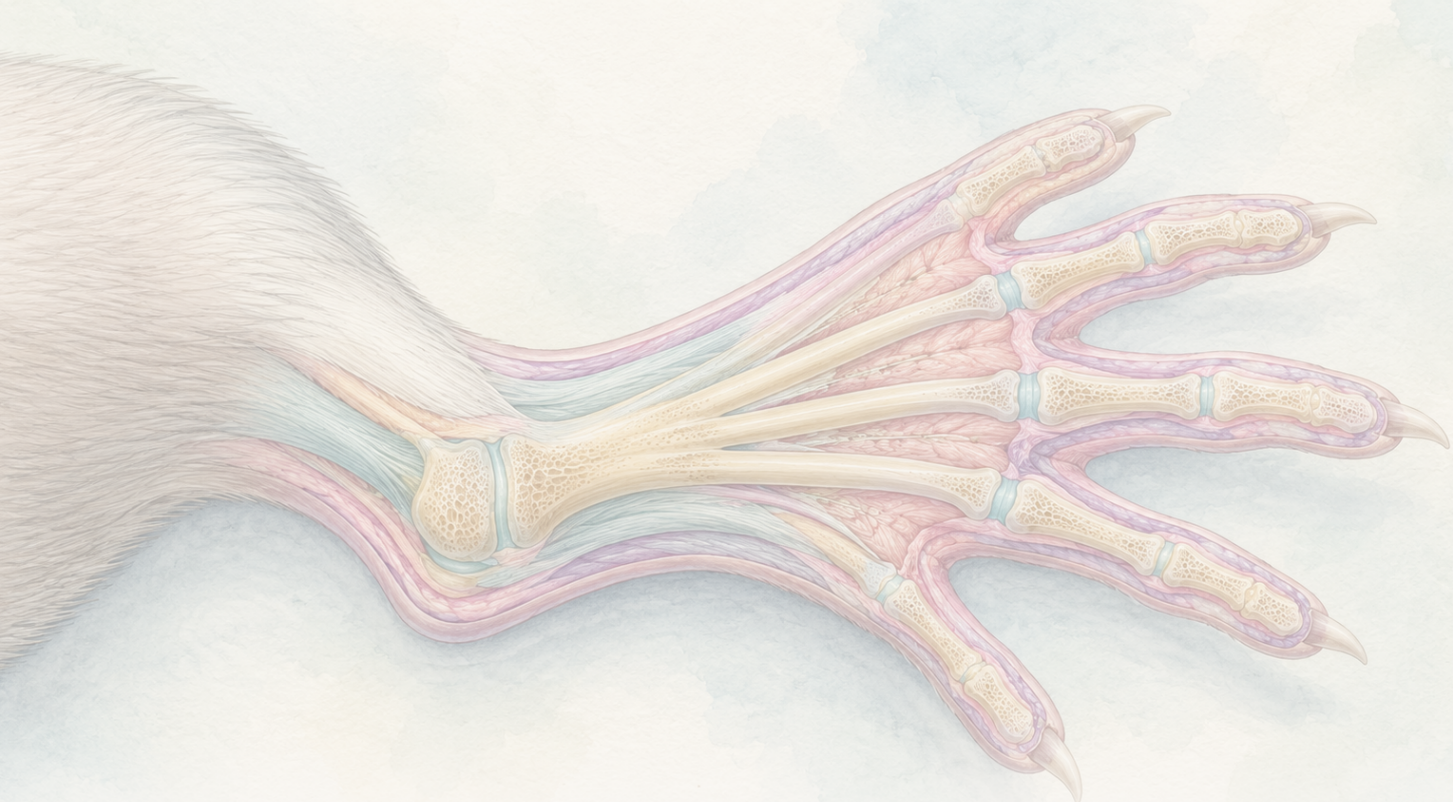




The CLEAN PAPER

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

Nínú eku, ìtọ́jú growth factor ìgbésẹ̀ méjì tún àwọn egungun digit tí a gé kúrò hù — láìpéye

Níbi tí gígé digit eku ti sáà maa n sà pèlú àpá, fífi FGF2 àti lẹyìn náà BMP2 sí i dá blastema sílẹ̀, ó sì tún phalanx tó sọ̀nù àti isẹ̀pọ̀ kékeré hù — wọn jọ ti àkókọ̀ sùgbọ̀n wọn kò bá wọn mu, wọn sì jìnnà sí gbogbo ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀. Ó dábàá pé sẹ̀lẹ̀lẹ̀ àti àmì itún-hù lè wà níbi tí ẹ̀ranko ọ̀mọ̀ ti sáà kùnnà: proof of principle nínú eku, kì í ẹ̀ ìtọ́jú ènìyàn.

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

Ìbéèrè Aristotle, tí a béèrè lórí ìka ẹ̀sẹ̀ eku

Kí ló dé tí salamander fi lè tún gbogbo ẹ̀sẹ̀ tí a gé kúrò hù — egungun, یشان, nerve, awọ ara, gbogbo rẹ̀ — nígbà tí eku, tàbí ènìyàn, kàn wo ogbẹ̀ kùkùtẹ̀ nàà sànsàn tí ó sì dúró? Ìbéèrè nàà ti pẹ̀: ìwé nàà sọ pé ó padà dé Aristotle, ní ohun tó ju ẹgbẹ̀rún ọdún méjì sẹ́yìn. Àwọn ẹranko tó lè ẹ́ é máa nínú apá tí ó sọ̀nù hù láti inú òkìtì sẹ̀lẹ̀lẹ̀ kékeré tí kò tì ní ịṣẹ̀ àkànṣe, tí a nínú pè ní *blastema*, tó kóra jọ sí ogbẹ̀, tó sì tún ohun tí ó sọ̀nù kọ. Ọ̀pọ̀ ẹranko ọmú kì í dá a sílẹ̀ rárá. Àwà nínú fi àpá tí ogbẹ̀ pa ogbẹ̀ mọ.

Nítórí nàà, ìwé tí àkọlẹ̀ rẹ̀ jẹ́ “ìtún-hù digit nínú eku” dé sí àárín ọkan lára àwọn ìbéèrè tí kò tì ní èsì tó dàgbà jù lọ nínú biology — àti, láipẹ̀ yí, sí àárín ariwo púpọ̀. Béèrè lẹ́wọ̀ íntánẹ̀tì ohun tí ó sọ, a ó sọ fún ọ pé ènìyàn ti fẹ̀ bẹ̀rẹ̀ sí í tún ìka àti ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀ tó sọ̀nù hù. Ohun tí ó sọ tóóró sí í, ó ẹ̀jẹ̀jẹ̀ sí í, ó sì fani mọ́ra sí í: nínú **eku**, níbi tí gígé digit kan ti sáà máa nínú sànsàn pẹ̀lú àpá, growth factor méjì tí a fi sí í ní ìtòlẹ̀ṣeṣe tó tó — FGF2 kọ́kọ̀, lẹ́yìn nàà BMP2 — mú kí kùkùtẹ̀ nàà tún egungun tí ó sọ̀nù kọ. Kì í ẹ́ gbogbo ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀. Kì í ẹ́ nínú ènìyàn. Kò pé. Ẹ̀gbọ̀n ogbẹ̀ tí ẹranko ọmú sáà máa nínú fi fibrosis pa mọ́ nínú a mú kí ó tún ara rẹ̀ hù, èyí sì ní èsì tó yẹ ká lóye.

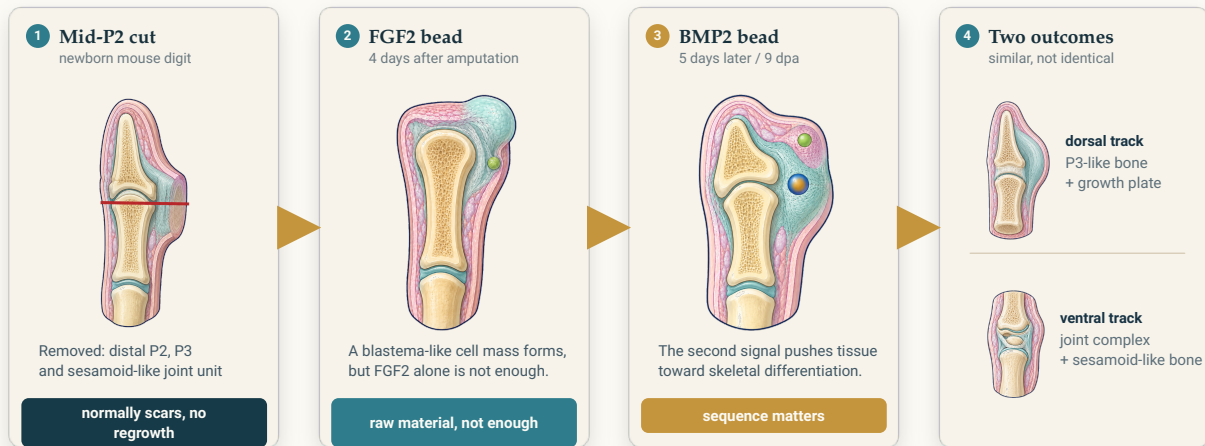
Ohun tí àwọn ò̀nkòwé ẹ́

Digit eku jẹ́ ọkan lára ibi díẹ̀ tí ẹranko ọmú ti lè tún ohunkóhun hù. Gé digit ní orí rẹ̀ gan-an, yóò tún hù; gé e ní ìsàlẹ̀ sí í — kọ́já egungun kejì ti digit, phalanx P2 — kò ní tún hù. Kùkùtẹ̀ nàà máa nínú sànsàn pẹ̀lú àpá, yóò sì dúró. Gígé P2 tí kò tún hù yẹn, nínú àwọn eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí, ní àwòṣe tí àwọn ò̀nkòwé mọ́mọ̀ lò: ogbẹ̀ kan níbi tí ẹranko ọmú ti máa nínú *kùná* láti tún ara hù ní gbogbo ìgbà.

Wón fi prótínì signalling méjì sí í, ọkan lẹ́yìn òmíràn. Ọ̀jọ̀ díẹ̀ lẹ́yìn gígé, nígbà tí ogbẹ̀ ti ti, wón fi bead kékeré kan tó nínú **FGF2** (fibroblast growth factor) sílẹ̀ sínú rẹ̀. Ọ̀jọ̀ márùn-ún lẹ́yìn nàà, wón fi bead kejì tó nínú **BMP2** (bone morphogenetic prótínì) sílẹ̀. Lẹ́yìn nàà, wón tọ́pinpin àwọn digit nàà fún ọ̀sẹ̀ mélòó kan pẹ̀lú micro-CT scan àti tissue staining, wón ẹ́ sequencing àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ ogbẹ̀ lókòòkan, wón sì lo genetic labelling láti tọ́pinpin ibi tí sẹ̀lẹ̀lẹ̀ ogbẹ̀ kòòkan parí sí.

Two signals, two tracks

FGF2 raises blastema-like tissue; BMP2 pushes regeneration, imperfectly



dpa = days post amputation · P3-like and sesamoid-like structures are similar to the originals, not exact copies
Raster anatomy is illustrative; the editable SVG layer carries the claims, timing and boundaries.

Àmì méjì, ipa ọ̀nà méjì: FGF2 ń gbé tissue tó dà bí blastema dide; BMP2 ń ti ìtún-hù siwájú, ùṣùgbón digit tí a tún kọ́ jọ tí àkókó, kò sì bá a mu pátápátá.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Ohun tí wọn rí

FGF2 nìkan dá ohun èlò àkókó sílẹ̀, ùṣùgbón ó ṣòwọ̀n kí ó mú èsì wá. Ó mú kí oṣẹ́ kó ọ̀pọ̀ sẹ̀lì tó ń pín, tó dà bí *blastema*, jọ — ikójọpọ̀ sẹ̀lì tó ń darí ìtún-hù gidi nínú ẹ̀ranko bí salamander — ó sì tan àwọ̀n jínì tí blastema ń lò. Ùṣùgbón fúnra rẹ̀, ó sáà mǎa ń dúró síbẹ̀: nìkan bí 70% digit tí a tójú kò hù egungun tuntun kankan, nìkan bí 30% nìkan ló dá egungun kan tó wà ní ibi tí kò tọ́ sílẹ̀.

FGF2 lẹ́yìn nǎà BMP2 parí isẹ́ nǎà — láìpéye. Nígba tí bead BMP2 tẹ̀lé bead FGF2, gbogbo digit tí a tójú hù egungun tuntun. Ọ̀pọ̀ wọ̀n tún distal phalanx (P3) tó sọ̀nù hù gégé bí egungun tó ẹ́é mò, pẹ̀lú *growth plate* ní isàlẹ̀ rẹ̀ — isètò kan nǎà tí egungun digit ń lò nígba tí ó ń dàgbà — ọ̀pọ̀ sì tún isẹ́pọ̀ kékeré kan hù: egungun tó dà bí sesamoid, pẹ̀lú tendon àti ligament tó tún sopọ̀ mọ́ kùkùtẹ̀. Nígba tí a wọ̀n wọ̀n pẹ̀lú isọ̀ra, àwọ̀n apá tí a tún hù jọ àwọ̀n àkókó ùṣùgbón wọ̀n kò bá wọ̀n mu pátápátá, egungun kùkùtẹ̀ nǎà sì dàgbà ùṣùgbón kò dé iwọ̀n rẹ̀ tó yẹ. Àwọ̀n ò̀nṣẹ̀wé pe èsì nǎà ní “digit tó pé ùṣùgbón tí kò péye” — ó pé nítorí gbogbo isètò tí gígé yọ kúrò ní ohun tó dúró fún un, kò péye nítorí kò sí èyíkẹ́yí tó jẹ́ ẹ̀dà gangan.

A tún sẹ̀lì oṣẹ́ sètò ní tòótọ́. Single-cell sequencing fi hàn pé FGF2 tún fibroblast oṣẹ́ ẹ̀ lǎáárín ọ̀jọ́ kan, ó tan àwọ̀n jínì (*Hmga1*, *Hmga2*) tó ní ibáṣepọ̀ pẹ̀lú ipadà sí ipò embryonic tó ń dàgbà sí i. Genetic labelling fi hàn lẹ́yìn nǎà pé a *tún pàṣẹ isẹ́* fún àwọ̀n sẹ̀lì kùkùtẹ̀ lasán — a darí wọ̀n láti kọ́ isètò tó jẹ́ tí apá digit tó jìn sí i ju ibi tí wọ̀n ti bèrẹ̀ — wọ̀n sì kópa nínú phalanx tí ó tún hù àti tissue synovial àti connective ti isẹ́pọ̀ tuntun (egungun kékeré tó dà bí sesamoid wá ní pàtàkì láti sẹ̀lì mǐràn).

Ohun tí èyí ṣeé ṣe kí ó túmò sí

Ìtúmò méjì tí àwọn ònkòwé yọ, tí a sọ pẹ̀lú ìṣọ́ra.

Àkókó: ìdì tí ẹranko ọmú fi kùnà láti tún ara hù nínín-ín **kí í ṣe** pé àwọn sẹ̀lì tó tò kò sí. Àwọn sẹ̀lì tó lè ṣe ìtún-hù wà ní ogbé; ohun tó kù ni *àmi* láti tan wọn. Fi signalling FGF àti BMP sí i ní ìtòlẹ́ṣeṣe tó tò, ogbé kan tó yẹ kí ó ní apá yòò tún ara hù dípò bẹ̀. Gẹ́gẹ́ bí àwọn ònkòwé ṣe sọ, signalling yíi *tó* láti dá èsì ìtún-hù sílẹ̀ ní ogbé tó sáà máa ní sànpèlú fibrosis.

Èlẹ̀kẹ̀jì: ìtún-hù tí a dá sílẹ̀ ní gba ipa ọ̀nà méjì — èyí tó **sinmi lórí blastema**, tó tún phalanx kọ nípa títún ìdàgbàsókè embryonic rẹ̀ ṣe (nítórí náà growth plate), àti èyí tí **kò sinmi lórí blastema**, tó tún joint complex kọ. Papọ̀, wọn lè rọ̀pò ohun tí gígé yọ kúrò ní àfójúsùn.

Ohun tí èyí kò fi hàn

- Ó wà **nínú eku** — digit eku tí a ṣeṣe bí, nínú àwòṣe tí a yàn *nítórí pé* kò sáà tún ara hù. Kò sí ohun kankan nínín-ín tí a ṣe nínú ènìyàn.
- **Egungun digit** ni, kí í ṣe ṣeṣe-ọwọ̀. Gígé náà yọ ọ̀pín ìka kan (distal P2, P3, àti egungun sesamoid kékeré); èsì náà ni ìtún-hù àwọn apá kékeré wònyẹ̀n. “Títún ṣeṣe-ọwọ̀ hù” kò sí nínú ìwé yíi.
- Ó **kò péye**. Àwọn egungun tí ó tún hù jọ ti àkókó sùgbón wọn kò bá wọn mu, egungun kùkùtẹ̀ kò padà sí ìwò̀n kíkún, FGF2 nìkan sì kùnà ní ọ̀pò ìgbà.
- Ó jẹ́ **bead growth factor méjì**, ní ìtòlẹ́ṣeṣe — kí í ṣe oògùn, serum, cream, tàbí ìtọ́jú ẹ̀ẹ̀kan. Àkókò náà ṣe pàtàkì: FGF2 kókó, BMP2 ní ojọ̀ márùn-ún lẹ́yìn náà.
- Kò fi hàn pé èyí ní **ṣiṣe nínú ẹranko ọmú àgbà tàbí nílá, tàbí pé ó ní ààbò**. Àwọn eku tí a ṣeṣe bí ni nínú ìdánwò tí a darí dáadàá.

Báwo ni ẹ̀rì náà ṣe lágbára tó?

Láàárín ààlà tirẹ̀, èsì pàtàkì náà fẹ̀ṣe múlẹ̀. Gbogbo digit FGF2→BMP2 hù egungun tuntun níbi tí kò sí digit control kankan tó ṣe bẹ̀, irú ẹ̀rì òmìnira márùn-ún sì tò sí ọ̀nà kan náà — àwòrán egungun 3D, tissue staining, shape statistics, single-cell sequencing, àti cell-lineage tracing.

Àwọn ààlà òtítọ̀ jẹ́ nípa *ìwò̀n ohun tí ó kan*, kí í ṣe pé ẹ̀rì kò dára. Èsì náà yàtò, kò sì péye; ó wà nínú eku tí a ṣeṣe bí; ọ̀rọ̀ tó lágbára “tó” sì kan ogbé àwòṣe yíi, kí í ṣe ènìyàn. Ìwé náà fi hàn pé a lè borí ìkùnà ìtún-hù nínú ẹranko ọmú nípa fífún digit eku ní àmi tó tò. Kò fi ọ̀nà sí ìtún-hù ṣeṣe-ọwọ̀ ènìyàn — tàbí kódà ìka ènìyàn — hàn.

Ìdí tí ó fi ṣe pàtàkì

Fún ìgbà pípé, ìbèèrè tó sí sílẹ̀ ni bóyá ẹranko ọmú *kò ní* sẹ̀lẹ̀lẹ̀ fún ìtún-hù tàbí pé wọn kàn kùna láti lò wọn. Iṣẹ̀ yí jẹ̀ ìbò tó ṣe kedere fún èkejì: àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ tó lè ṣe iṣẹ̀ wà ní ọgbẹ̀, àwọn àmì tó tó, ní ìtòlẹ́ṣẹ́ṣẹ̀ tó tó, sì lè jí wọn. Èrò tó ní ìrètí gidì ni — tó sì lara. Yíyí “ó tó nínú digit eku tí a ṣẹ́ṣẹ̀ bí” sí ohun tí ènìyàn lè fíyèsí jẹ́ ọ̀nà gígùn, iwé nàà kò sì ṣe bí ẹni pé kò rí bẹ́ẹ̀. Iye tó wà nínhin-ín ni proof of principle, kì í ṣe ìlérí.

Àkótán mí mó

Nínú àwọn eku tí a ṣẹ́ṣẹ̀ bí, gígé kojá egungun digit kejì (P2) sáà maa n sà pèlú àpá láìsí ìtún-hù. Fífi bead FGF2 sí i, lẹ́yìn ojó mǎrùn-ún kí a fi bead BMP2 sí i, yí èyí padà: FGF2 dá ọ̀pọ̀ sẹ̀lẹ̀lẹ̀ tó n pín tí ó dà bí blastema sílẹ̀, BMP2 mú un differentiate, digit nàà sì tún phalanx tó sọ̀nù hù — pèlú growth plate ìdàgbàsókè — àti, ní ọ̀pọ̀ ìgbà, isẹ̀pọ̀ kékeré, tendon, ligament àti egungun sesamoid. Àwọn apá tí ó tún hù jọ ti àkókó sùgbọ̀n wọn kò bá wọn mu, èsì nàà kò sì péye. Cell tracing fi hàn pé a tún àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ ọgbẹ̀ lasán ṣe, a sì fún wọn ní iṣẹ̀ tuntun láti kó iṣètò tó sọ̀nù. Ohun pàtàkì: nínhin-ín, ìkùna ìtún-hù nínú ẹranko ọmú jẹ́ ìṣòro àmì tó kù, kì í ṣe sẹ̀lẹ̀lẹ̀ tó kù, signalling FGF + BMP sì tó láti borí rẹ̀ nínú àwòṣe yí. Ó jẹ́ proof of principle nínú eku — kì í ṣe ìtọ́jú ènìyàn, kì í sì ṣe “títún ẹ̀ṣẹ̀-ọwọ̀ hù.”

Àyèwò láìsí ọ̀rọ̀ asán

Ohun tí iwé nàà fi hàn: Nínú eku tí a ṣẹ́ṣẹ̀ bí, ìtọ́jú FGF2-lẹ́yìn-nàà-BMP2 lẹ́ṣẹ́ṣẹ̀ lórí gígé digit P2 tí kò sáà tún hù dá ìtún-hù distal phalanx tí a gé kúrò sílẹ̀ (nípasẹ̀ blastema tó dá growth plate sílẹ̀) àti, ní ọ̀pọ̀ ìgbà, joint complex tó bá a rìn (egungun tó dà bí sesamoid, tendon, ligament). Ìlā ẹ̀rí mǎrùn-ún — micro-CT, histology, shape morphometrics, single-cell sequencing, àti lineage tracing — ṣe àtìlẹ́yìn fún un. Àwọn iṣètò tuntun jọ ti àkókó sùgbọ̀n wọn kò bá wọn mu pátápátá.

Ohun tó ṣeé gbà sùgbọ̀n tí a kò fídí rẹ̀ múlẹ̀: Pé FGF2 nìkan, pèlú àkókò tàbí dose tó yàtò, lè parí ìtún-hù; developmental programme pàtó tí àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ tí a tún fún ní iṣẹ̀ n tẹ̀lẹ̀.

Ohun tí kò fi hàn: Ohunkóhun nínú ènìyàn, tàbí ẹranko ọmú àgbà tàbí nílá; ìtún-hù gbogbo ẹ̀ṣẹ̀-ọwọ̀ tàbí gbogbo ìka; oògùn, serum, tàbí ìtọ́jú ìgbésẹ̀ kan; ààbò; pé èsì nàà péye tàbí pé ó maa n parí ní gbogbo ìgbà.

Àwọn ààlà pàtàkì: Eku tí a ṣẹ́ṣẹ̀ bí; àwòṣe egungun digit, kì í ṣe ẹ̀ṣẹ̀-ọwọ̀; èsì tí kò péye, tó sì yàtò (FGF2 nìkan sáà kùna); “ó tó” kan ọgbẹ̀ àwòṣe yí, kì í ṣe ènìyàn; kò sí dátà ènìyàn tàbí ẹranko ọmú àgbà.

Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ mélòó ni olùkà gbogboogbo yẹ kí ó ní? Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ gíga pé, nínú àwòṣe eku yí, FGF2→BMP2 dá ìtún-hù digit apá kan sílẹ̀ ní tòótó, àti pé àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ tó lè ṣe iṣẹ̀ wà níbẹ̀ sùgbọ̀n wọn kò rí àmì. Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ gíga pé èyí **kì í ṣe** ìtún-hù ẹ̀ṣẹ̀-ọwọ̀ ènìyàn, **kì í sì ṣe** ìtọ́jú. Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ kékeré sí àárín lórí bí principle nàà ṣe lè tùmọ̀ sí ohun mfi. Ìdúró tó yẹ: proof of principle gidì, tó lẹ̀wà, nípa *ìdí* tí ẹranko ọmú fi kùna láti tún ara hù — tó sì jìnnà sí àkọlé ariwo.

Àwọn orísun

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