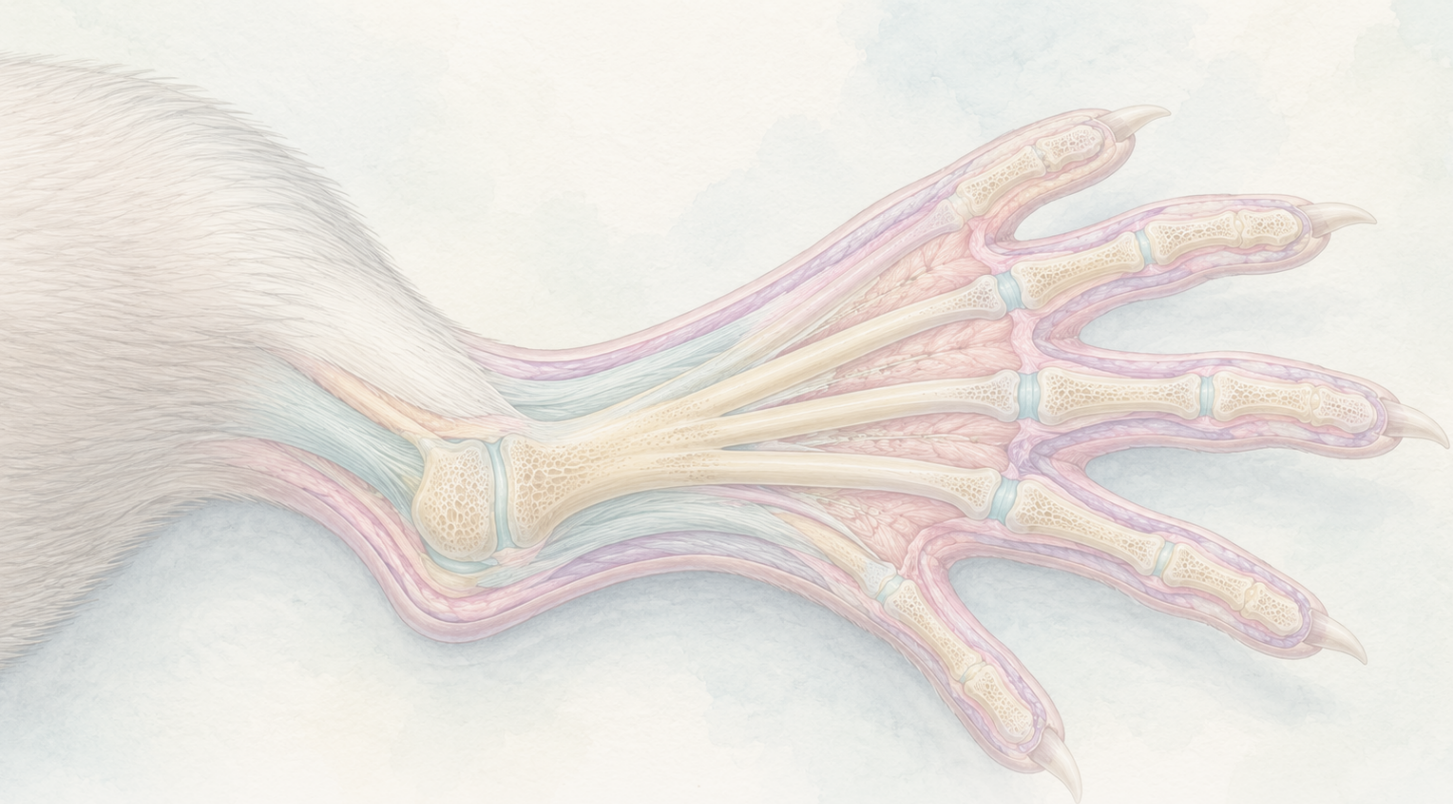




The CLEAN PAPER

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

Nínú eku, ìtójú growth factor ìgbésè 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 — wọ̀n jọ ti àkókọ̀ sùgbọ̀n wọ̀n kò bá wọ̀n mu, wọ̀n sì jìnnà sí gbogbo ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀. Ó dábàá pé sẹ̀lẹ̀lẹ̀ àti àmì ìtún-hù lẹ̀ wà níbi tí ẹ̀ranko ọ̀mú ti sáà kù: proof of principle nínú eku, kì í ẹ̀ ìtójú ènìyàn.

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso
· 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, ịṣan, nerve, awọ ara, gbogbo rẹ — nígbà tí eku, tàbí ènìyàn, kàn wo ogbé kùkùtẹ nàà sàntí ó sì dúró? Ìbéèrè nàà tí pé: iwé nàà sọ pé ó padà dé Aristotle, ní ohun tó ju ẹgbẹ̀rún ọ̀dún méjì sẹ́yìn. Àwọn ẹranko tó lè ẹ́ é máa n tún apá tí ó sọ̀nù hù láti inú òkìtì sẹ̀lẹ̀lẹ̀ kékeré tí kò tū́ ní ịṣẹ̀ àkànṣe, tí a n pè ní *blastema*, tó kóra jọ sí ogbé, tó sì tún ohun tí ó sọ̀nù kọ. Ọ̀pọ̀ ẹranko ọ̀mú kí í dá a sílẹ̀ rára. Àwa n fi apá tí ogbé pa ogbé mó.

Nítorí nàà, iwé tí àkọlẹ̀ rẹ̀ jẹ̀ “ìtún-hù digit nínú eku” dé sí àárín ọ̀kan lára àwọn ìbéèrè tí kò tū́ ní èsì tó dàgbà jù lọ nínú biology — àti, láìpẹ̀ yìí, sí àárín ariwo púpọ̀. Béèrè lẹ́wọ̀ íntánẹ̀tì ohun tí ó sọ, a ó sọ fún ọ pé ènìyàn tí fẹ̀ bèrẹ̀ sí í tún ìka àti ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀ tó sọ̀nù hù. Ohun tí ó sọ tóóró sí í, ó ṣàjẹ̀jì sí í, ó sì fani mọ́ra sí í: nínú **eku**, níbi tí gígé digit kan tí sáàbà máa n sàntí pẹ̀lú apá, growth factor méjì tí a fi sí í ní ìtòlẹ̀ṣẹ̀ṣẹ̀ tó tó — FGF2 kọ́kọ̀, lẹ́yìn nàà BMP2 — mú kí kùkùtẹ̀ nàà tún egungun tí ó sọ̀nù kọ. Kí í ẹ́ gbogbo ẹ̀sẹ̀-ọ̀wọ̀. Kí í ẹ́ nínú ènìyàn. Kò pé. Ẹ̀gbọ̀n ogbé tí ẹranko ọ̀mú sáàbà máa n fi fibrosis pa mó ní a mú kí ó tún ara rẹ̀ hù, èyí sì ní èsì tó yẹ ká lóye.

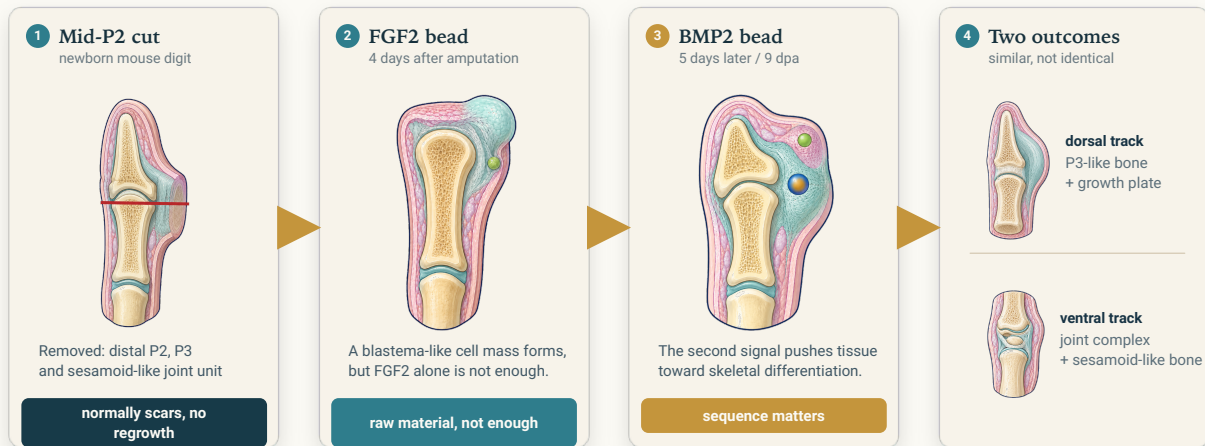
Ohun tí àwọn ò̀nkòwé ẹ́

Digit eku jẹ̀ ọ̀kan lára ibi díẹ̀ tí ẹranko ọ̀mú tí lè tún ohunkóhun hù. Gé digit ní orí rẹ̀ gan-an, yóò tún hù; gé e ní ìsàlẹ̀ sí í — kojá egungun kejì tí digit, phalanx P2 — kò ní tún hù. Kùkùtẹ̀ nàà máa n sàntí pẹ̀lú apá, yóò sì dúró. Gígé P2 tí kò tún hù yẹn, nínú àwọn eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí, ní model tí àwọn ò̀nkòwé mọ̀mọ̀ lò: ogbé kan níbi tí ẹranko ọ̀mú tí máa n *kùnà* láti tún ara hù ní gbogbo ìgbà.

Wón fi protein signalling méjì sí í, ọ̀kan lẹ́yìn òmíràn. Ọ̀jọ̀ díẹ̀ lẹ́yìn gígé, nígbà tí ogbé tí tí, wón fi bead kékeré kan tó n tú **FGF2** (fibroblast growth factor) sílẹ̀ sínú rẹ̀. Ọ̀jọ̀ márùn-ún lẹ́yìn nàà, wón fi bead kejì tó n tú **BMP2** (bone morphogenetic protein) sílẹ̀. Lẹ́yìn nàà, wón tọ́pínpin àwọn digit nàà fún ọ̀sẹ̀ mèlòò kan pẹ̀lú micro-CT scan àti tissue staining, wón ẹ́ sequencing àwọn sẹ̀lẹ̀lẹ̀ ogbé lẹ́kọ̀ọ̀kan, wón sì lo genetic labelling láti tọ́pínpin ibi tí sẹ̀lẹ̀lẹ̀ ogbé kọ̀ọ̀kan 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 díde; BMP2 ń ti ìtún-hù síwájú, ò ṣùgbọ̀n digit tí a tún kọ̀ jọ̀ tí àkókò, kò sì bá a mu pátápátá.

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

Ohun tí wọ̀n rí

FGF2 nìkan dá ohun èlò àkókò sílẹ̀, ṣùgbọ̀n ó ṣọ̀wọ̀n kí ó mú èsì wá. Ó mú kí oḡbẹ̀ kó ọ̀pọ̀ sẹ̀lẹ̀lì tó ń pín, tó dà bí *blastema*, jọ̀ — ìkọ̀jọ̀pọ̀ sẹ̀lẹ̀lì tó ń darí ìtún-hù gidi nínú ẹ̀ranko bí salamander — ó sì tan àwọ̀n gene tí blastema ń lò. Ṣùgbọ̀n fúnra rẹ̀, ó sáà maa ń dúró síbẹ̀: ǹnkan bí 70% digit tí a tójú kò hù egungun tuntun kankan, ǹnkan bí 30% ǹnkan ló dá egungun kan tó wà ní ibi tí kò tò sílẹ̀.

FGF2 lẹ̀yìn náà BMP2 parí ìṣẹ̀ náà — 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 ẹ̀é mò, pẹ̀lú *growth plate* ní ìsàlẹ̀ rẹ̀ — structure kan náà tí egungun digit ń lò nígba tí ó ń dàgbà — ọ̀pọ̀ sì tún isẹ̀pọ̀ kékeré kan hù: egungun tó dà bí sesamoid, pẹ̀lú tendon àti ligament tó tún sopọ̀ mó kùkùtẹ̀. Nígba tí a wọ̀n wọ̀n pẹ̀lú ìṣọ̀ra, àwọ̀n apá tí a tún hù jọ̀ àwọ̀n àkókò ṣùgbọ̀n wọ̀n kò bá wọ̀n mu pátápátá, egungun kùkùtẹ̀ náà sì dàgbà ṣùgbọ̀n kò dé ìwọ̀n rẹ̀ tó yẹ. Àwọ̀n ọ̀nàkọ̀wé pe èsì náà ní “digit tó pé ṣùgbọ̀n tí kò péye” — ó pé nítorí gbogbo structure tí gígé yọ̀ kúrò ní ohun tó dúró fún un, kò péye nítorí kò sí èyíkéyí tó jẹ̀ èdà gangan.

A tún sẹ̀lẹ̀lì oḡbẹ̀ ṣètò ní tòótọ̀. Single-cell sequencing fi hàn pé FGF2 tún fibroblast oḡbẹ̀ ẹ̀ láàárín ọ̀jọ̀ kan, ó tan àwọ̀n gene (*Hmga1*, *Hmga2*) tó ní ìbáṣẹ̀pọ̀ pẹ̀lú ìpadà sí ipò embryonic tó ń dàgbà sí i. Genetic labelling fi hàn lẹ̀yìn náà pé a *tún pàṣẹ̀ ìṣẹ̀ fún àwọ̀n sẹ̀lẹ̀lì kùkùtẹ̀ lasán* — a darí wọ̀n láti kọ̀ structure tó jẹ̀ 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 isẹ̀pọ̀ tuntun (egungun kékeré tó dà bí sesamoid wá ní pàtàkì láti sẹ̀lẹ̀ mǐràn).

Ohun tí èyí ṣeé ṣe kí ó tùmò sí

Ìtùmò méjì tí àwọn ònkòwé yọ, tí a sọ pẹ̀lú ìṣọra.

Àkókọ: ìdí tí ẹranko ọmú fi kùná láti tún ara hù níhìn-ín **kì í ṣe** pé àwọn sẹ̀lẹ̀ tó tó kò sí. Àwọn sẹ̀lẹ̀ tó lè ṣe ìtún-hù wà ní ọgbé; ohun tó kù ni *àmì* láti tan wọn. Fi signalling FGF àti BMP sí í ní ìtòlẹ́ṣeṣe tó tó, ọgbé kan tó yẹ kí ó ní àpá yóò tún ara hù dípò bẹẹ. Gégé bí àwọn ònkòwé ṣe sọ, signalling yìí tó láti dá èsì ìtún-hù sílẹ̀ ní ọgbé tó sáà maa n sà pẹ̀lú fibrosis.

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

Ohun tí èyí kò fi hàn

- Ó wà **nínú eku** — digit eku tí a ṣeṣe bí, nínú model tí a yàn *nítórí pé* kò sáà tún ara hù. Kò sí ohun kankan níhìn-ín tí a ṣe nínú èniyàn.
- **Egungun digit** ni, **kì í ṣe** ẹ̀ṣe-ọwọ̀. Gígé náà yọ ọ̀pín ìka kan (distal P2, P3, àti egungun sesamoid kékeré); èsì náà ni ìtún-hù àwọn apá kékeré wònyẹn. “Títún ẹ̀ṣe-ọwọ̀ hù” kò sí nínú ìwé yìí.
- Ó **kò péye**. Àwọn egungun tí ó tún hù jọ ti àkókọ sùgbón wọn kò bá wọn mu, egungun kùkùtẹ kò padà sí iwọn kíkún, FGF2 nìkan sì kùná ní ọ̀pọ̀ ìgbà.
- Ó jẹ **bead growth factor méjì, ní ìtòlẹ́ṣeṣe** — **kì í ṣe** ọ̀gùn, serum, cream, tàbí itójú ẹ̀ẹkan. Àkókò náà ṣe pàtàkì: FGF2 kókó, BMP2 ní ọ̀jọ̀ mǎrùn-ún lẹ́yìn náà.
- Kò **fi hàn pé èyí n ṣiṣe nínú ẹranko ọmú àgbà tàbí nílá, tàbí pé ó ní ààbò**. Àwọn eku tí a ṣeṣe bí ni nínú idánwò tí a darí dáadáa.

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 bẹẹ, irú ẹ̀rì òmìnira mǎrùn-ún sì tó sí ọ̀nà kan náà — àwòrán egungun 3D, tissue staining, shape statistics, single-cell sequencing, àti cell-lineage tracing.

Àwọn ààlà òtítọ̀ jẹ nípa *iwọn ohun tí ó kan*, **kì 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 ọgbé model yìí, **kì í ṣe** èniyàn. Ìwé náà fi hàn pé a lè borí ikùná ìtún-hù nínú ẹranko ọmú nípa fifún digit eku ní *àmì* tó tó. Kò fi ọ̀nà sí ìtún-hù

ẹ̀ṣẹ̀-ọ̀wọ̀ ènìyàn — tàbí kòdà ìka ènìyàn — hàn.

Ìdí tí ó fi ẹ̀ pàtàkì

Fún ìgbà pípẹ̀, ìbèèrè tó sí sílẹ̀ ní bóyá ẹ̀ranko ọ̀mú kò ní sẹ̀lẹ̀ fún itún-hù tàbí pé wọn kàn kùna láti lò wọn. Ìṣẹ̀ yìí jẹ́ ìbò tó ẹ̀ kedere fún èkejì: àwọn sẹ̀lẹ̀ tó lè ẹ̀ ṣẹ̀ wà ní ọ̀gbé, àwọn àmì tó tó, ní ìtòlẹ́ṣẹ́ṣẹ̀ tó tó, sì lè jí wọn. Èrò tó ní ìrètí gidì ní — tó sì lora. Yíyí “ó tó nínú digit eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí” sí ohun tí ènìyàn lè fíyèsí jẹ́ ọ̀nà gígùn, ìwé náà kò sì ẹ̀ bí ẹ̀ni pé kò rí bẹ̀. Iye tó wà nínú-ín ní proof of principle, kì í ẹ̀ ìlérí.

Àkótán míṣo

Nínú àwọn eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí, gígé kojá egungun digit kejì (P2) sáà maa n sà pẹ̀lú àpá láìsí itún-hù. Fífi bead FGF2 sí i, lẹ́yìn ọ̀jọ̀ mǎrùn-ún kí a fi bead BMP2 sí i, yí èyí padà: FGF2 dá ọ̀pọ̀ sẹ̀lẹ̀ tó n pín tí ó dà bí blastema sílẹ̀, BMP2 mú un differentiate, digit náà sì tún phalanx tó sọ̀nù hù — pẹ̀lú 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 náà kò sì péye. Cell tracing fi hàn pé a tún àwọn sẹ̀lẹ̀ ọ̀gbé lasán ẹ̀, a sì fún wọn ní ẹ̀ṣẹ̀ tuntun láti kó structure tó sọ̀nù. Ohun pàtàkì: nínú-ín, ìkùna itún-hù nínú ẹ̀ranko ọ̀mú jẹ́ ẹ̀sòro àmì tó kù, kì í ẹ̀ sẹ̀lẹ̀ tó kù, signalling FGF + BMP sì tó láti borí rẹ̀ nínú model yìí. Ó jẹ́ proof of principle nínú eku — kì í ẹ̀ itọ́jú ènìyàn, kì í sì ẹ̀ “títún ẹ̀ṣẹ̀-ọ̀wọ̀ hù.”

Àyẹ̀wò láìsí ọ̀rọ̀ asán

Ohun tí ìwé náà fi hàn: Nínú eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí, itọ́jú FGF2-lẹ́yìn-náà-BMP2 lẹ́ṣẹ́ṣẹ̀ lórí gígé digit P2 tí kò sáà tún hù dá itún-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 — ẹ̀ àtìlẹ́yìn fún un. Àwọn structure tuntun jọ ti àkókó sùgbọ̀n wọn kò bá wọn mu pátápátá.

Ohun tó ẹ̀é gbà sùgbọ̀n tí a kò fídí rẹ̀ múlẹ̀: Pé FGF2 nìkan, pẹ̀lú àkókó tàbí dose tó yàtò, lè parí itún-hù; developmental programme pàtò tí àwọn sẹ̀lẹ̀ tí a tún fún ní ẹ̀ṣẹ̀ n tẹ̀lẹ̀.

Ohun tí kò fi hàn: Ohunkóhun nínú ènìyàn, tàbí ẹ̀ranko ọ̀mú àgbà tàbí òlá; itún-hù gbogbo ẹ̀ṣẹ̀-ọ̀wọ̀ tàbí gbogbo ìka; ọ̀ògùn, serum, tàbí itọ́jú ìgbésẹ̀ kan; ààbò; pé èsì náà péye tàbí pé ó maa n parí ní gbogbo ìgbà.

Àwọn ààlā pàtàkì: Eku tí a ẹ̀ṣẹ̀ bí; model egungun digit, kì í ẹ̀ ẹ̀ṣẹ̀-ọ̀wọ̀; èsì tí kò péye, tó sì yàtò (FGF2 nìkan sáà kùna); “ó tó” kan ọ̀gbé model yìí, kì í ẹ̀ ènìyàn; kò sí dátà ènìyàn tàbí

ẹranko ọmú àgbà.

Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ mėlòó nì olùkà gbogboogbo yẹ kí ó nì? Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ gíga pé, nínú model eku yìí, FGF2–BMP2 dá ìtún-hù digit apá kan sílẹ̀ ní tòótó, àti pé àwọn sẹ̀lì tó lè ẹ̀ ẹ̀ wà nìbẹ̀ sùgbón wọn kò rí àmì. Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ gíga pé èyí **kì í ẹ̀** ìtún-hù ẹ̀sẹ̀-ọwọ̀ ènìyàn, **kì í sì ẹ̀** itọ́jú. Ìgbẹ̀kẹ̀lẹ̀ kékeré sí àárín lórí bí principle náà ẹ̀ lè tùmọ̀ sí ohun mún. Ìdúró tó yẹ: proof of principle gidi, tó lẹ̀wà, nípá *ìdí* tí ẹranko ọmú fi kùnà láti tún ara hù — tó sì jìnnà sí àkọ́lẹ̀ ariwo.

Àwọn orísun

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