

Tinjauan Literatur: Peran TGF- β 3 pada Diferensiasi Preosteoblas untuk Regenerasi Kartilago

Alifah F Naufalia^{1,2}, Syifanindya A Surya^{1,2}, Andi E Subekti^{1,2}, Riezki Amalia^{2,3,4}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Laboratorium Riset Translasional Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

³Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

⁴Pusat Unggulan Inovasi Pelayanan Kefarmasian, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Transforming growth factor- β 3 (TGF- β 3) merupakan salah satu isoform dari keluarga TGF- β yang diketahui memiliki peran penting dalam regulasi diferensiasi dan proliferasi berbagai tipe sel, termasuk sel prekursor tulang dan tulang rawan. Tinjauan ini membahas struktur dan mekanisme pensinyalan TGF- β 3, mulai dari proses sintesis hingga aktivasi, serta hubungannya dengan diferensiasi preosteoblas dan regenerasi kartilago. TGF- β 3 dapat memengaruhi arah diferensiasi sel mesenkimal, termasuk preosteoblas, melalui aktivasi jalur kanonikal (SMAD-*dependent*) maupun nonkanonikal (SMAD-*independent*). Beberapa bukti menunjukkan bahwa TGF- β 3 memiliki potensi untuk menghambat diferensiasi osteoblastik dan mengarahkan diferensiasi ke jalur kondrogenik, yang penting dalam regenerasi kartilago. Kartilago sendiri memiliki kemampuan regeneratif yang terbatas sehingga identifikasi faktor-faktor yang mendukung pembentukan kondrosit baru, termasuk TGF- β 3, menjadi krusial. Dengan memahami peran TGF- β 3 secara lebih mendalam, diharapkan dapat dikembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif untuk memperbaiki kerusakan kartilago. Studi lanjutan diperlukan untuk mengungkap mekanisme molekuler spesifik yang mendasari pengaruh TGF- β 3 terhadap diferensiasi preosteoblas dalam konteks regenerasi jaringan.

Kata kunci: diferensiasi sel, osteoprogenitor, preosteoblas, regenerasi kartilago, TGF- β 3

Review Article: TGF- β 3 Roles in Preosteoblast Differentiation for Cartilage Regeneration

Abstract

Transforming growth factor- β 3 (TGF- β 3) is one of the isoforms of the TGF- β family which play an essential role in regulating the differentiation and proliferation of various cell types, including bone and cartilage precursor cells. This review discusses the structure and signaling mechanisms of TGF- β 3, from the synthesis process to activation, and its relationship to preosteoblast differentiation and cartilage regeneration. TGF- β 3 influences mesenchymal cell differentiation, including preosteoblasts, through the activation of canonical (SMAD-*dependent*) and noncanonical (SMAD-*independent*) pathways. Several lines of evidence suggest that TGF- β 3 has the potential to inhibit osteoblastic differentiation and direct differentiation to the chondrogenic pathway, which is essential in cartilage regeneration. Cartilage has limited regenerative capacity, so identifying factors supporting the formation of new chondrocytes, including TGF- β 3, is crucial. By understanding the role of TGF- β 3 in more depth, it is hoped that more effective therapeutic strategies can be developed to repair cartilage damage. Further studies are needed to uncover the specific molecular mechanisms underlying the effect of TGF- β 3 on preosteoblast differentiation in tissue regeneration.

Keywords: cartilage regeneration, cell differentiation, preosteoblasts, osteoprogenitors, TGF- β 3

Korespondensi: Riezki Amalia, Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, *email:* riezki.amalia@unpad.ac.id

Pendahuluan

Transforming growth factor- β (TGF- β) merupakan sitokin multifungsional yang berperan penting dalam meregulasi berbagai proses biologi seluler, termasuk kelangsungan hidup, metabolisme, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, adhesi dan migrasi sel.¹ Pensinyalan TGF- β diaktivasi melalui interaksi ligan dan reseptornya melalui dua jalur utama, yaitu jalur kanonikal dan nonkanonikal.^{1,2} Ligan TGF- β terdiri dari lima isoform, salah satunya adalah ligan TGF- β 3, yang diketahui memiliki peran spesifik dalam proses regenerasi jaringan, termasuk kartilago.³

TGF- β diketahui berperan dalam mendukung regenerasi kartilago dengan meregulasi diferensiasi dan perkembangan sel-sel penyusunnya. Kartilago merupakan jaringan yang memiliki kapasitas regenerasi yang sangat terbatas akibat minimnya vaskularisasi dan rendahnya aktivitas seluler.^{3,4} Kerusakan kartilago yang tidak tertangani secara optimal dapat menyebabkan gangguan fungsional kronis sehingga mendorong kebutuhan akan pendekatan terapeutik yang lebih efektif dan berbasis seluler.

Salah satu komponen utama dalam regenerasi kartilago adalah sel kondrosit, yang bersama dengan serat kolagen dan proteoglikan membentuk struktur kartilago.^{5,6} Sel kondrosit ini berasal dari diferensiasi sel osteokondroprogenitor, yaitu sel punca mesenkimal yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi dua jalur utama: sel kondroprogenitor yang akan berkembang menjadi kondrosit, dan sel osteoprogenitor (atau preosteoblas) yang merupakan prekursor dari osteoblas.⁷ Menariknya, sel preosteoblas tidak hanya terbatas pada diferensiasi menjadi osteoblas, tetapi juga memiliki potensi diferensiasi ke arah sel fibroblas, kondrosit, adiposa, dan

otot dalam kondisi lingkungan tertentu.⁸

Proses diferensiasi sel preosteoblas merupakan hasil dari respon terhadap berbagai sinyal biokimia, termasuk sitokin dan faktor pertumbuhan spesifik.⁹ Oleh karena itu, memahami peran TGF- β 3 dalam mempengaruhi jalur diferensiasi sel preosteoblas menjadi kondrosit menjadi penting dalam pengembangan pendekatan regeneratif berbasis sel. Artikel ini membahas secara spesifik bagaimana TGF- β 3 dapat memodulasi diferensiasi sel preosteoblas ke kondrogenik untuk mendukung regenerasi kartilago secara efektif. Hal ini secara khusus belum banyak dieksplorasi secara mendalam sebelumnya, khususnya dalam konteks regenerasi kartilago. Artikel ini juga didukung oleh pembahasan literatur yang menekankan peran anti-fibrotik, kondroinduktif, dan konteks pensinyalan molekuler spesifik dari TGF- β 3.

Metode

Artikel *review* ini merupakan *narrative review*. Metode pencarian pustaka ilmiah dilakukan melalui berbagai platform pencarian jurnal yang diakses secara daring seperti PubMed, ScienceDirect, dan Google Scholar. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kombinasi kata kunci "TGF- β ", "TGF- β 3", "*differentiation*", "*preosteoblast*", dan "*cartilage regeneration*". Artikel yang diseleksi merupakan publikasi ilmiah yang relevan dengan fokus kajian terhadap peran TGF- β 3 dalam proses diferensiasi sel preosteoblas dan potensinya dalam regenerasi jaringan kartilago. Studi yang dipilih kemudian dianalisis untuk merumuskan peran TGF- β 3 pada diferensiasi preosteoblas untuk regenerasi kartilago.

Pensinyalan Transforming Growth Factor- β (TGF- β)

TGF- β merupakan sitokin multifungsional yang diekspresikan hampir di seluruh jenis jaringan dan sel. TGF- β berperan penting dalam mengatur kelangsungan hidup, metabolisme, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, adhesi, dan migrasi sel.¹ Pada mamalia, keluarga TGF- β dikode oleh setidaknya 33 gen.¹⁰ Anggota keluarga ini memiliki nomenklatur yang beragam sesuai dengan riwayat identifikasi molekulernya, seperti, bone morphogenetic proteins (BMPs), growth differentiation factors (GDFs), müllerian inhibiting substance (MIS), nodal, dan ligan TGF- β .¹¹

Pensinyalan TGF- β terbagi menjadi dua jalur utama, yaitu jalur kanonikal dan nonkanonikal.² Jalur kanonikal dimediasi oleh faktor transkripsi SMAD sehingga juga dikenal sebagai jalur SMAD-*dependent*. Aktivasi jalur ini diawali oleh interaksi antara ligan dan reseptornya, yang memicu pelepasan kompleks reseptor dari protein penghambat FK506 binding protein 12 (FKBP12). Setelah pelepasan tersebut, reseptor dapat berinteraksi dengan SMAD yang diatur oleh reseptor (R-SMAD). Proses ini dimediasi oleh adaptor SMAD anchor for receptor activation (SARA), yang mengarahkan R-SMAD ke reseptor. Setelah difosforilasi, R-SMAD membentuk kompleks dengan co-SMAD dan ditranslokasi ke dalam inti sel untuk mengatur ekspresi gen target melalui pengikatan pada elemen pengikat SMAD (SMAD binding element [SBE]), bekerja sama dengan faktor transkripsi lainnya serta kofaktor. Selain menginduksi ekspresi inhibitory SMAD (I-SMAD), jalur kanonikal juga dimodulasi oleh berbagai protein seperti protein kinase (PK), protein phosphatase (PP), dan E3 ubiquitin ligase, yang memberikan modifikasi pascatranslasi terhadap protein SMAD.¹

Sementara itu, jalur nonkanonikal, atau jalur SMAD-independent, melibatkan aktivasi berbagai jalur pensinyalan lain seperti phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), RHO, PAR6, rat sarcoma signal (RAS), tumor necrosis factor-associated factor 4/6 (TRAF4/6), c-Jun N-terminal kinase (JNK), p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor kappa-B (NF- κ B), extracellular signal-regulated kinase (ERK), dan Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT).^{1,2}

Reseptor, Ligan, dan Aktivasi Isoform TGF- β dalam Regulasi Seluler

Pensinyalan TGF- β , baik melalui jalur kanonikal maupun nonkanonikal, dimediasi oleh interaksi antara ligan dengan reseptor.¹ Reseptor tersebut terdiri atas TGF- β type I receptor (T β RI) atau activin receptor-like kinase 5 (ALK-5), TGF- β type II receptor (T β RII), dan TGF- β type III receptor (T β RIII) atau β -glycan1,¹¹ Ligan TGF- β 1 dan TGF- β 3 memiliki afinitas tinggi terhadap T β RII, sedangkan TGF- β 2 memiliki afinitas rendah terhadap T β RI maupun T β RII, tetapi dapat berikatan kuat dengan T β RIII.¹

TGF- β memiliki lima isoform ligan, yaitu TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4, dan TGF- β 5. Namun, hanya TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 yang terekspresi pada mamalia. Isoform TGF- β 4 dan TGF- β 5 masing-masing ditemukan pada ayam dan katak.¹² Ketiga isoform TGF- β pada mamalia dikode oleh gen yang berbeda, namun produk matangnya memiliki urutan 8 asam amino yang sangat konservatif.¹ Ketiganya berbentuk protein homodimerik kecil (~25 kDa) dan berperan dalam penyembuhan luka, modulasi imun, pemeliharaan matriks ekstraseluler, serta pengaturan pertumbuhan dan diferensiasi sel epitel dan endotel.¹⁴ Perbandingan karakteristik ligan TGF- β 1, TGF- β 2, dan TGF- β 3 pada Tabel 1. Proses sintesis ligan

Tabel 1. Perbandingan Karakteristik Ligan TGF-β1, TGF-β2, dan TGF-β3 pada Mamalia^{11,12}

Karakteristik	TGF-β1	TGF-β2	TGF-β3
Ekspresi	Luas di banyak jaringan dewasa dan embrionik	Ekspresi tinggi pada sistem saraf dan jantung	Ekspresi kuat di jaringan embrio, palatum, dan paru
Afinitas ke reseptor TβRII	Tinggi	Rendah	Tinggi
Afinitas ke TβRIII (betaglycan)	Rendah	Tinggi (diperlukan untuk sinyal efektif)	Sedang
Fungsi utama	Imunomodulasi, fibrosis, penyembuhan luka	Perkembangan jantung, otak, dan mata	Perkembangan embrio (palatum), kondrogenesis, antifibrosis
Efek terhadap fibrosis	Profibrotik	Profibrotik	Lebih rendah potensi profibrotiknya (antifibrotik dalam beberapa konteks)
Peran dalam regenerasi kartilago	Memicu kondrogenesis, tetapi meningkatkan risiko fibrosis	Perannya kurang dominan	Meningkatkan kondrogenesis tanpa efek fibrosis dominan
Kebutuhan ko-reseptor	Tidak selalu memerlukan TβRIII	Sering memerlukan TβRIII untuk efektivitas	Dapat bekerja dengan atau tanpa TβRIII
Aplikasi terapeutik	Fibrosis, kanker, imunoterapi	Lebih banyak dipelajari dalam konteks perkembangan embrio	Rekayasa jaringan kartilago, terapi seluler

TGF-β dimulai di retikulum endoplasma kasar sebagai molekul prekursor yang terdiri atas N-terminal signal peptide, latency-associated peptide (LAP), dan polipeptida C-terminal yang matang.²

Karakteristik dan Aktivasi TGF-β3

TGF-β3 merupakan homodimer protein dengan berat molekul sekitar 25 kDa, dan menunjukkan kemiripan sekuens sebesar 72% dengan TGF-β1 serta 76% dengan TGF-β2.^{13,14} Aktivitas biologis TGF-β3 dikendalikan melalui empat tahapan utama: sintesis, proses proteolitik, sekresi, dan aktivasi. Setelah transkripsi mRNA di inti sel dan translasi di sitoplasma, terbentuklah pre-pro-TGF-β3 yang terdiri atas signal peptide

(SP), latency-associated peptide (LAP), dan domain C-terminal sebagai bentuk aktif. Setelah SP dipotong dan dimerisasi terjadi, terbentuklah homodimer pro-TGF-β3 di retikulum endoplasma. Molekul ini kemudian diproses di aparatus Golgi menjadi small latent complex (SLC), yang kemudian berikatan dengan latent TGF-β binding protein (LTBP) membentuk large latent complex (LLC). LLC disekresikan ke ruang ekstraseluler dan berinteraksi dengan komponen matriks ekstraseluler. Aktivasi TGF-β3 terjadi melalui perubahan konformasi LLC akibat rangsangan lingkungan, seperti protease, integrin, atau perubahan pH, yang melepaskan TGF-β3 matang sehingga dapat mengikat reseptornya pada permukaan sel target.⁷

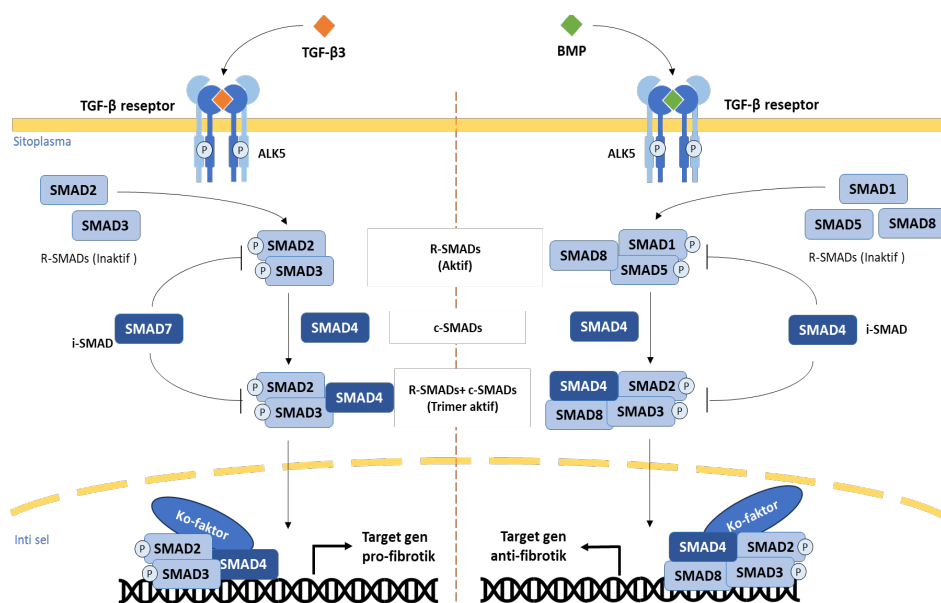
Peran TGF-β3 dalam Regenerasi Kartilago

TGF-β3 memiliki peran krusial dalam fisiologi maupun patofisiologi kartilago, terutama dalam mendukung proses regenerasi jaringan melalui pengaturan diferensiasi dan proliferasi kondrosit. Dibandingkan dengan isoform lain seperti TGF-β1 dan TGF-β2, TGF-β3 menunjukkan aktivitas biologis yang lebih spesifik, terutama dalam mendorong kondrogenesis tanpa menimbulkan efek profibrotik yang menonjol. TGF-β3 diketahui berperan menyeimbangkan aktivitas profibrotik dan antifibrotik selama perkembangan kartilago dengan melibatkan dua jalur utama pensinyalan, yaitu SMAD2/3 dan SMAD1/5/8, seperti ditunjukkan pada Gambar 1.¹⁵

Aktivasi berlebih dari jalur SMAD2/3 umumnya dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen-gen profibrotik seperti *COL1A1* dan *α-SMA*, yang dapat memicu terjadinya fibrosis dan pembentukan jaringan parut yang tidak mendukung regenerasi

kartilago. Sebaliknya, aktivasi jalur SMAD1/5/8 diketahui mendukung ekspresi gen kondrogenik seperti *SOX9*, *COL2A1*, dan *ACAN*, yang berperan penting dalam pembentukan kartilago hialin yang sehat dan fungsional.¹⁶

Du *et al.* menunjukkan bahwa pemberian TGF-β3 secara lokal pada model *in vivo* maupun *ex vivo* dapat menginduksi diferensiasi sel mesenkimal menjadi kondrosit melalui aktivasi SMAD1/5/8, tanpa menimbulkan efek fibrosis seperti yang kerap terjadi dengan TGF-β1.¹⁵ Dalam studinya, TGF-β3 tidak hanya meningkatkan ekspresi *SOX9* secara signifikan, tetapi juga menurunkan ekspresi penanda hipertrofi dan fibrosis, sehingga mendukung lingkungan mikro yang kondusif untuk regenerasi kartilago yang stabil dan fungsional.¹⁵ TGF-β3 berperan penting dalam menciptakan lingkungan mikro yang kondusif bagi regenerasi kartilago, termasuk dengan mengatur aktivitas remodeling matriks ekstraseluler, menghambat respon inflamasi, serta menstimulasi migrasi dan proliferasi kondrosit.



Gambar 1. Skematik diagram jalur pensinyalan yang bergantung pada R-SMAD yang dimediasi oleh TGF-β3 (diadaptasi dari Du *et al.*, 2023).¹⁵

TGF- β 3 diketahui memiliki efek kondroinduktif yang kuat serta sifat antifibrotik, menjadikannya kandidat potensial dalam terapi molekuler maupun rekayasa jaringan untuk memperbaiki kerusakan kartilago.^{15,16} Mekanisme kerja TGF- β 3 meliputi pengaturan aktivitas remodeling matriks ekstraseluler, inhibisi respons inflamasi, serta stimulasi migrasi dan proliferasi kondrosit. Kombinasi sifat-sifat ini menempatkan TGF- β 3 sebagai faktor kunci dalam desain strategi terapi regeneratif berbasis sel dan jaringan.

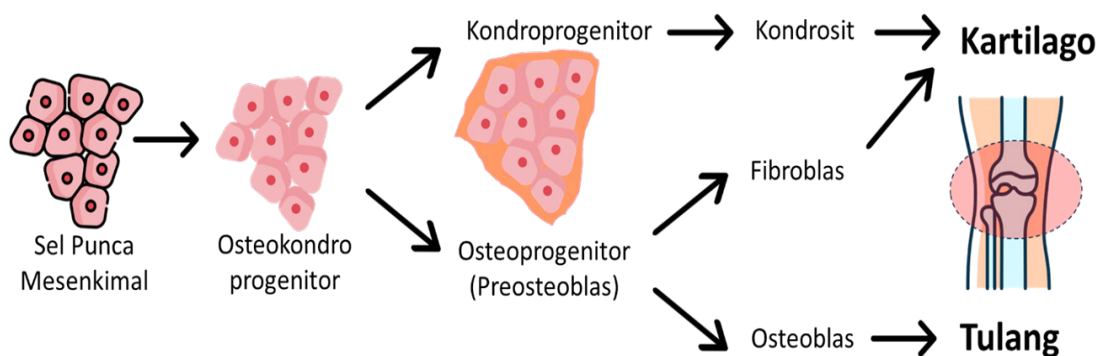
Peran Biologis TGF- β 3 dalam Diferensiasi Preosteoblas dan Implikasinya pada Regenerasi Kartilago

Preosteoblas atau osteoprogenitor merupakan sel prekursor osteoblas yang penting untuk pembentukan tulang dan memiliki potensi berdiferensiasi menjadi fibroblas, kondrosit, adiposit, dan miosit pada kondisi tertentu.^{7,8} Sel fibroblas diketahui dapat berdiferensiasi menjadi kondrosit, serta menyintesis kolagen dan komponen matriks ekstraseluler.^{17,18} Matriks ekstraseluler kartilago sendiri memiliki peran penting sebagai bahan kondroinduktif yang dapat merangsang diferensiasi sel menjadi kondrosit.¹⁹ Gambar 2 menunjukkan proses diferensiasi preosteoblas dan perannya

dalam regenerasi kartilago.

Kartilago memiliki kemampuan regeneratif yang terbatas sehingga dukungan sel kondrosit sebagai komponen utama penyusun kartilago (bersama kolagen dan proteoglikan) menjadi penting dalam proses perbaikannya.^{5,4,6} Diferensiasi preosteoblas dipicu oleh keberadaan sitokin dan faktor pertumbuhan spesifik, termasuk TGF- β .^{1,9} Walaupun pengaruh TGF- β 3 terhadap diferensiasi osteoblas belum sepenuhnya dipahami, beberapa studi menunjukkan bahwa TGF- β 3 dapat menghambat diferensiasi osteogenik serta menurunkan volume tulang pada fase perkembangan.²⁰ Hal ini membuka kemungkinan bahwa TGF- β 3 dapat mengarahkan diferensiasi preosteoblas ke jalur kondrogenik, berkontribusi dalam proses regenerasi kartilago.

Pada preosteoblas, TGF- β 3 berperan penting dalam meningkatkan proliferasi dan komitmen sel menuju jalur osteoblastik awal melalui peningkatan ekspresi *RUNX2* dan *ALP*, dua penanda utama diferensiasi.²¹ Namun, diferensiasi osteoblastik yang diarahkan oleh TGF- β 3 memiliki efek kontekstual, karena pada tahap maturasi lanjut, TGF- β 3 dapat menghambat mineralisasi matriks.²² Mekanisme ini diyakini sebagai bentuk kontrol fisiologis untuk memastikan bahwa preosteoblas tetap berada pada tahap proliferasif yang sesuai sebelum bermigrasi



Gambar 2. Diferensiasi preosteoblas dan perannya dalam regenerasi kartilago

atau berperan dalam regenerasi jaringan.²³

Menariknya, diferensiasi preosteoblast yang dimediasi oleh TGF- β 3 juga berkontribusi pada regenerasi kartilago, terutama melalui jalur diferensiasi osteokondrogenik.²⁴ Beberapa studi menunjukkan bahwa dalam kondisi tertentu, seperti lingkungan dengan tekanan mekanik rendah atau keberadaan faktor pertumbuhan kondrogenik lain (misalnya BMP-2), TGF- β 3 mampu menginduksi ekspresi *SOX9*, penanda utama kondrogenesis, pada sel progenitor.²⁵ Hal ini menunjukkan bahwa TGF- β 3 tidak hanya terbatas pada fungsi osteogenik, tetapi juga mampu mendorong transdiferensiasi menuju jalur kondrogenik dalam konteks rekayasa jaringan tulang rawan.

Dalam aplikasi klinis dan rekayasa jaringan, TGF- β 3 sering dikombinasikan dengan *scaffold biomaterial* atau sel punca mesenkimal untuk mendorong pembentukan kartilago hialin secara lebih stabil dan tahan lama.²⁶ Selain merangsang proliferasi sel progenitor, TGF- β 3 juga meningkatkan produksi matriks ekstraseluler kartilago seperti kolagen tipe II dan agregkan.²⁷ Oleh karena itu, ligan TGF- β 3 menjadi kandidat penting dalam terapi regeneratif berbasis sel dan molekul, khususnya untuk memperbaiki kerusakan tulang rawan akibat osteoarthritis atau cedera traumatik.

Simpulan

Berdasarkan kajian literatur, TGF- β 3 memiliki potensi besar dalam mengarahkan diferensiasi preosteoblast menuju jalur kondrogenik yang mendukung proses regenerasi kartilago. Meskipun sejumlah studi telah menunjukkan peran penting TGF- β 3 dalam pengaturan jalur pensinyalan dan diferensiasi sel, mekanisme molekuler yang mendasari peran ini belum sepenuhnya dipahami. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan untuk mengonfirmasi

dan menjelaskan secara detail bagaimana TGF- β 3 memengaruhi diferensiasi preosteoblast dalam konteks regenerasi kartilago, khususnya melalui pendekatan *in vivo* dan model hewan. Selain itu, studi translasi menuju aplikasi klinis, termasuk kombinasi TGF- β 3 dengan biomaterial atau sel punca, perlu dikembangkan untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan terapi ini dalam skala klinis.

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini didanai oleh Hibah Kementrian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi tahun 2023 yang diberikan kepada Riezki Amalia dengan nomor kontrak 3018/UN6.3.1/PT.00/2023.

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Deng Z, Fan T, Xiao C, Tian H, Zheng Y, Li C, et al. TGF- β signaling in health, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1).
2. Tie Y, Tang F, Peng D, Zhang Y, Shi H. TGF-beta signal transduction: biology, function and therapy for diseases. *Molecular Biomedicine.* 2022;3(1).
3. Du X, Cai L, Xie J, Zhou X. The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Res.* 2023;11(1).
4. Guo X, Xi L, Yu M, et al. Regeneration of articular cartilage defects: Therapeutic strategies and perspectives. *J Tissue Eng.* 2023;14.
5. Deng ZH, Li YS, Gao X, Lei GH, Huard J. Bone morphogenetic proteins for articular

- cartilage regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(9):1153–61.
6. Yue L, Lim R, Owens BD. Latest Advances in Chondrocyte-Based Cartilage Repair. *Biomedicines*. 2024;12(6).
 7. Kuo ZK, Lai PL, Toh EKW, Weng CH, Tseng HW, Chang PZ, et al. Osteogenic differentiation of preosteoblasts on a hemostatic gelatin sponge. *Sci Rep*. 2016;6(1):32884.
 8. Bilgiç E, Boyacıoğlu Ö, Gizer M, Korkusuz P, Korkusuz F. Architecture of bone tissue and its adaptation to pathological conditions. In: Angin S, Şimşek IE, editors. *Comparative Kinesiology of the Human Body*. Cambridge: Academic Press; 2020. p. 71–90.
 9. Jann J, Gascon S, Roux S, Fauchoux N. Influence of the TGF- β superfamily on osteoclasts/osteoblasts balance in physiological and pathological bone conditions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):1–58.
 10. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(5).
 11. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- β signaling. *Biomolecules*. 2020;10(3).
 12. Chia ZJ, Cao YN, Little PJ, Kamato D. Transforming growth factor- β receptors: versatile mechanisms of ligand activation. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(7):1337–1348.
 13. Moses HL, Roberts AB, Derynck R. The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8(7).
 14. Huang T, Schor SL, Hinck AP. Biological Activity Differences between TGF- β 1 and TGF- β 3 Correlate with Differences in the Rigidity and Arrangement of Their Component Monomers. *Biochemistry* 2014;53(36):5737–5749.
 15. Du X, Cai L, Xie J, Zhou X. The role of TGF- β 3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Res*. 2023;11(1).
 16. Walton KL, Johnson KE, Harrison CA. Targeting TGF- β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8(JUL).
 17. Yu L, Lin YL, Yan M, Li T, Wu EY, Zimmel K, et al. Hyaline cartilage differentiation of fibroblasts in regeneration and regenerative medicine. *Development* 2022;149(2).
 18. Ackermann MR, Boes KM, Brannick EM, et al. Contributors [Homepage on the Internet]. In: Zachary JF, editor. *Pathologic Basis of Veterinary Disease (Sixth Edition)*. Mosby, 2017; p. v–vi. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323357753000278>
 19. Sutherland AJ, Converse GL, Hopkins RA, Detamore MS. The bioactivity of cartilage extracellular matrix in articular cartilage regeneration. *Adv Healthc Mater* 2015;4(1):29–39.
 20. Fushimi S, Nohno T, Nagatsuka H, Katsuyama H. Involvement of miR-140-3p in Wnt3a and TGF β 3 signaling pathways during osteoblast differentiation in MC3T3-E1 cells. *Genes to Cells* 2018;23(7):517–527.
 21. Mandal CC, Ghosh-Choudhury N, Ghosh Choudhury G. BMP-2 activates NFATc1 through induction of CamKII and calcineurin signaling during osteoblast differentiation. *J Biol Chem*. 2010;285(48):35483–35490.
 22. Jiang D, Franceschi RT, Ganss B. Critical roles for transcription factor AP-1 in regulation of bone sialoprotein gene expression. *J Bone Miner Res*. 2006;21(1):141–153.
 23. Alliston T, Choy L, Ducy P, Karsenty G,

-
- Derynck R. TGF- β -induced repression of CBFA1 by Smad3 inhibits osteoblast differentiation. *EMBO J.* 2001;20(9):2254–2272.
24. Zhao L, Jiang S, Hantash BM. TGF- β 3 enhances BMP-2-induced osteogenic differentiation in MSCs. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(11-12):1929-1938.
25. Shintani N, Hunziker EB. TGF- β 1 enhances the BMP-2-induced chondrogenic differentiation of bovine synovium-derived progenitor cells. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(5):475-483.
26. Migliorini F, Baroncini A, Mannering N et al. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review of clinical outcomes. *J Clin Med.* 2020;9(10):3520.
27. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Sports Med.* 2009;28(1):71-86.