

MRONJ的发病机制研究进展：从巨噬细胞极化到TGF- β 信号通路的作用

郭皓晨¹, 宋怡然¹, 陈 晖^{2*}

¹华北理工大学口腔医学院, 河北 唐山

²华北理工大学附属医院口腔科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年9月16日; 录用日期: 2025年10月9日; 发布日期: 2025年10月17日

摘 要

药物相关性颌骨坏死(Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)是一种服用抗骨吸收药物(如双膦酸盐、地诺单抗)和抗血管生成药物后引发的严重并发症,其特征为颌骨区域持续暴露的坏死骨组织,伴随疼痛、感染和病理性骨折等临床症状。其发病机制涉及多个相互关联的假说,以往研究中以骨重塑抑制与炎症感染学说为主流。近年研究发现,巨噬细胞极化失衡与转化生长因子- β (TGF- β)信号通路异常也是MRONJ的核心调控环节,主导促炎的M1型巨噬细胞与主导抗炎修复的M2型巨噬细胞,它们的平衡深刻影响着炎症进展与结局,而TGF- β /Smad信号通路可以调控其极化的方向。本文综述了巨噬细胞极化与TGF- β /Smad信号通路在MRONJ中的作用与机制,并探索其在新治疗策略中的潜在应用。

关键词

药物性颌骨坏死, 巨噬细胞, TGF- β , 治疗策略

Research Progress on the Pathogenesis of MRONJ: From Macrophage Polarization to the Role of the TGF- β Signaling Pathway

Haochen Guo¹, Yiran Song¹, Hui Chen^{2*}

¹School of Stomatology, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

²Department of Stomatology, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

*通讯作者。

文章引用: 郭皓晨, 宋怡然, 陈晖. MRONJ 的发病机制研究进展: 从巨噬细胞极化到 TGF- β 信号通路的作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1824-1831. DOI: 10.12677/acm.2025.15102951

Abstract

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a serious complication caused by taking anti-bone resorption drugs (such as bisphosphonates and denosumab) and anti-angiogenesis drugs, which is characterized by continuous exposure of necrotic bone tissue in the jaw area, accompanied by clinical symptoms such as pain, infection and pathological fracture. Its pathogenesis involves many interrelated hypotheses, and the theory of bone remodeling inhibition and inflammatory infection has been the mainstream in previous studies. In recent years, it has been found that the imbalance of macrophage polarization and the abnormality of transforming growth factor- β (TGF- β) signaling pathway are also the core regulatory links of MRONJ. The balance between M1-type macrophages leading to pro-inflammation and M2-type macrophages leading to anti-inflammatory repair profoundly affects the progress and outcome of inflammation, and TGF- β /Smad signaling pathway can regulate the direction of its polarization. This paper reviews the role and mechanism of macrophage polarization and TGF- β /Smad signaling pathway in MRONJ, and explores its potential application in new therapeutic strategies.

Keywords

Drug-Induced Jaw Necrosis, Macrophage, TGF- β , Therapeutic Strategy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物相关性颌骨坏死(Medication-related osteonecrosis of the jaw, MRONJ)是一种服用抗骨吸收药物(如双膦酸盐、地诺单抗)和抗血管生成药物后引发的严重并发症,其特征为颌骨区域持续暴露的坏死骨组织,伴随疼痛、感染和病理性骨折等临床症状。该病症最早于 2003 年被报道,目前多发于癌症与骨质疏松症患者在接受骨修饰剂治疗后,发生率在特定高危人群中可达 5.7%至 13.1%,显著影响患者生存质量[1]。

MRONJ 的发病机制尚未完全阐明,现有研究主要偏向多因素交互理论。除药物直接抑制骨重塑与血管生成外,感染性炎症、氧化应激及免疫微环境失调均被证实参与疾病进展[2]。值得注意的是,局部的创伤(拔牙与种植造成的骨损伤、牙周炎等)与口腔菌群失调(抗生素、漱口水的滥用)进一步增加了局部组织对药物毒性的敏感性。尽管致病因素复杂,近年研究发现巨噬细胞极化失衡与转化生长因子- β (TGF- β)信号通路异常可能是核心调控环节[3]。

新近研究表明,巨噬细胞表型转换在 MRONJ 病理进程中起枢纽作用。双膦酸盐等药物可诱导巨噬细胞向促炎 M1 型极化,通过分泌炎症因子加剧骨组织坏死和愈合障碍[4]。而 TGF- β /Smad 信号通路的激活被发现能驱动巨噬细胞向抗炎修复型 M2 表型转化,促进细胞外基质合成与组织修复。实验证实,WDR74 蛋白通过激活 TGF- β /Smad 通路显著增强 M2 型极化,进而改善小鼠模型中的骨坏死[5] [6]。此外,TGF- β 信号与 TLR4/NF- κ B、JAK/STAT 等通路的交互作用可能构成调控巨噬细胞极化的分子网络。研究 MRONJ 进程中巨噬细胞极化和 TGF- β 信号通路的参与,可为阐释 MRONJ 的发病机制提供新的理论框架,并能为临床防治与靶向药物开发提供新的理论基础。

2. MRONJ 的病理机制

药物相关性颌骨坏死(MRONJ)的发病机制涉及多个相互关联的假说,主要包括骨重塑抑制和炎症失调两个方面。首先,骨重塑减少被认为是核心机制之一,源于抗骨吸收药物(如双膦酸盐)干扰骨代谢过程,导致骨吸收和形成失衡,从而增加骨坏死风险[7]。其次,局部炎症失调和感染因素是另一个重要假说,例如创伤或感染引发的慢性炎症会促进组织损伤和坏死。此外,局部免疫障碍也被提出作为关键驱动因素,具体表现为微环境中免疫细胞功能异常,进一步放大炎症反应并驱动骨坏死过程。

在发病过程中,免疫失衡和微环境变化发挥着起始作用。局部免疫障碍(如巨噬细胞极化失衡)是发病的早期驱动因素,可通过改变骨微环境促进骨坏死[7][8]。具体而言,微环境中巨噬细胞向促炎性 M1 表型的极化会增加 MMP-13 等介质表达,在 MRONJ 早期阶段加速炎症和组织破坏。值得注意的是, TGF- β 信号通路在调控巨噬细胞向抗炎性 M2 表型转化中参与了这一过程,有助于恢复免疫平衡并调节骨修复[8][9],为后续深入探讨巨噬细胞极化与 TGF- β 通路的相互作用提供基础。

3. 巨噬细胞极化在 MRONJ 中的作用

3.1. 巨噬细胞的极化及功能

巨噬细胞是免疫系统的核心细胞,具有高度可塑性(称为巨噬细胞极化),能够根据组织微环境刺激的不同,分化为具有不同甚至相反功能特征的表型[10][11]。最主要的两种极化状态是经典活化(促炎)的 M1 型和替代活化(抗炎/修复)的 M2 型巨噬细胞。在分子机制上, M1 型巨噬细胞主要通过 TLR4/NF- κ B 和 JAK/STAT 等信号通路介导,可上调促炎因子如 IL-1 β 和一氧化氮合酶(iNOS),通过产生一氧化氮(NO)发挥杀灭微生物的作用,对机体初期防御至关重要,但同时也会极大促进炎症反应和氧化应激[10][12][13]。M2 巨噬细胞则通常由 IL-4、IL-13、IL-10 及转化生长因子- β (TGF- β)等因子诱导,其特征为产生抗炎因子 IL-10,主要发挥抗炎功能,促进细胞外基质(ECM)生成、组织修复和重构。因此, M1 和 M2 巨噬细胞的平衡深刻影响着炎症进程和组织修复结局。

3.2. 巨噬细胞极化与 MRONJ 病理进程

巨噬细胞极化状态失衡在 MRONJ 的发病和发展中扮演着关键角色。大量证据表明,在 MRONJ 早期阶段,存在显著的促炎性 M1 巨噬细胞极化现象。这种 M1 极化会过度产生基质金属蛋白酶(如 MMP-13),进而加剧炎症反应和组织破坏,特别是颌骨组织的破坏。这种过度的炎症状态被认为是驱动骨坏死和伤口不愈的重要因素。相反,具有抗炎和组织修复功能的 M2 巨噬细胞,其极化被认为可能有助于逆转或缓解 MRONJ 的病理进程[8]。M2 巨噬细胞能促进 ECM 的生成,这对于受损组织(包括骨组织)的愈合和再生至关重要。有研究提出,通过干预措施促进巨噬细胞向 M2 表型极化,可能作为一种预防或减轻 MRONJ 负担的手段[14]。例如,抑制 M1 巨噬细胞的极化,被认为有助于减轻促炎反应并可能改善组织环境,有利于修复。

巨噬细胞的极化是一个受到多种复杂信号通路严格调控的过程。TLR4/NF- κ B 和 JAK/STAT 等通路都可调控炎症和 M1、M2 的极化趋向。例如, TLR4/NF- κ B 通路主导促炎过程,通过 NF- κ B 激活促进 M1 表型分化和促炎因子释放。JAK1 和 STAT1 可以促进 M1 极化,而 JAK2/STAT3 和 STAT6 则诱导 M2 极化。TGF- β /Smads 途径可直接激活 JAK/STAT 或 NF- κ B,调节极化方向。这些核心通路(特别是 JAK/STAT 和 NF- κ B)与 TGF- β /Smad 通路共同构成了调节巨噬细胞极化状态的关键网络,它们之间的相互作用和平衡深刻影响着 MRONJ 的炎症-修复进程,为深入理解 TGF- β 信号在 MRONJ 中的调控地位奠定了基础。

4. TGF- β 信号通路在 MRONJ 中的作用

4.1. TGF- β /Smad 信号通路的组成与功能

TGF- β 通路的功能广泛, 它可以调控免疫细胞分化与功能(如巨噬细胞极化)、以及通过 MAPK 等通路促进成纤维细胞活化来控制组织纤维化, 同时还参与着调节骨代谢与血管生成[15] [16]。

配体与受体: 其核心组分包括: TGF- β 通路的配体, 即转化生长因子- β (TGF- β)是调控细胞增殖、分化、凋亡、免疫应答以及胞外基质(ECM)产生的关键信号分子。配体可与细胞膜表面的 II 型(T β R β II)和 I 型(T β R β I)受体形成复合物, 并通过招募活化下游的效应分子传递信号[17] [18], 其经典信号转导主要依赖于 Smad 蛋白家族。

下游效应分子: Smad 蛋白(Smad 是由线虫的 Sma 和果蝇的 Mad 缩写而来)是 TGF- β 家族受体下游的信号转导分子。TGF- β I 型受体可直接结合并磷酸化 R-Smad C 末端 SXS 基序中的丝氨酸使 R-Smad 活化。磷酸化的 R-Smad 与 Co-Smad/Smad4 形成聚合体, 进入细胞核内参与靶基因的调控[17] [19] [20]。

4.2. TGF- β 信号通路在 MRONJ 发病中的潜在影响

MRONJ 的发病机制复杂, 涉及骨重建平衡破坏、炎症/感染和免疫微环境紊乱。作为重要的免疫调控因子, TGF- β 信号平衡对维持骨组织微环境稳态至关重要。其失调可能是 MRONJ 早期炎症反应和骨重塑障碍的关键因素。一方面, 巨噬细胞的极化状态深刻影响炎症进程和愈合结局, 激活 TGF- β /Smad 信号可直接诱导巨噬细胞向抗炎/促修复的 M2 表型极化, 抑制促炎的 M1 表型, 从而可能减轻局部过度炎症反应[21]。另一方面, 该通路过度激活后产生的局部的病理性纤维化, 可能干扰正常的骨代谢与再生过程, 构成骨重塑障碍的一部分[22] [23]。

血管生成抑制也是骨坏死的关键因素之一。临床患者常被检测到血管内皮生长因子(VEGF)表达降低, 导致局部缺血缺氧。而 TGF- β 信号通路是血管生成的重要调节因子[15] [24]。已有研究表明, TGF- β 能够刺激包括 VEGF 在内的血管生成相关因子的表达[15]。在 MRONJ 中, TGF- β 信号通路或许受到抑制, 致使局部血管生成不足, 骨组织的修复能力被限制, 间接导致骨坏死加剧。

4.3. TGF- β 信号通路在 MRONJ 中的双重性

在 MRONJ 发病机制中, TGF- β 信号通路展现出显著的修复与纤维化的双重性, 这种双重性源于 TGF- β 的多效性和依赖性于微环境状态。TGF- β 在生理修复中发挥关键作用, 促进组织愈合和稳态维持。例如, 在心脏纤维化模型中, 早期 TGF- β /Smad3 激活通过维护细胞外基质的完整性保护组织, 防止过度损伤[7]。类似地, 在正常伤口愈合过程中, TGF- β 调控免疫细胞反应和上皮修复, 确保有序的组织再生, 维持器官功能[17]。这种保护作用源于 TGF- β 的信号动态, 如短暂激活可增强基质合成, 支持组织修复。

然而, 在 MRONJ 的病理背景下, 持续的 TGF- β 信号失调会引发纤维化。研究发现, TGF- β 作为“普遍驱动因素”, 在多种纤维化疾病中促进成纤维细胞活化和细胞外基质过度沉积。在 MRONJ 中, TGF- β 信号通路可能通过异常激活巨噬细胞和成纤维细胞, 促进颌骨微环境中的纤维化反应。这种纤维化转变表现为胶原蛋白积累和硬组织重塑受损, 导致骨坏死和功能障碍。双重性的关键在于 TGF- β 信号的持续时间, 如果信号持续或过度增强, 它会从修复转为病理纤维化。这种双重性增加了靶向治疗的复杂性, 理解这一机制有助于开发精准调控策略, 如通过抑制下游 Smad3 或利用内源性抑制因子来平衡信号, 减轻纤维化而不完全阻断修复过程。

4.4. TGF- β 信号通路与其他通路的交互关系

在炎症反应中, TGF- β 通过经典 Smad 通路与非经典通路形成复杂交互网络, 协同调控炎症进程(如

图 1)。

与 NF- κ B 通路的交互主要反映在纤维化进程中,在这部分交互机制中, NF- κ B 既可以在激活后驱动 TGF- β 1 表达,放大 Smad2/3 信号,形成“NF- κ B→TGF- β 1→Smad”正反馈循环,加速纤维化进程,又可以通过诱导抑制性 Smad7 的表达,阻断 Smad2/3 的磷酸化,从而抑制这个过程。而 Smad 通路亦可通过 Smad3 增强 NF- κ B 的促炎活性,或通过 Smad2 减弱其活性。

MAPK 通路可与 Smad 经典通路一起被 T β RI/II 激活,被激活得当 MAPK 可介导 Smad2/3 linker 区的磷酸化,放大它的促纤维化作用,同时通过激活转录因子(如 AP-1)及抑制基质金属蛋白酶(MMPs)共同促进纤维化进程。通路中的 p38、JNK 还与早期促进促炎因子 TNF- α 、IL-6 的释放有关。

PI3K/AKT 通路常在炎症过程中与 Smad 经典通路一同被激活,此点与 MAPK 和 NF- κ B 相同, Smad 经典通路可以通过激活 PTEN (磷酸酶和张力蛋白同源物)来抑制 PI3K/AKT 信号,从而限制其对炎症的促进作用。但不同的是,在 PI3K/AKT 被过度抑制时, TGF- β /Smad 通路的活性也会降低。

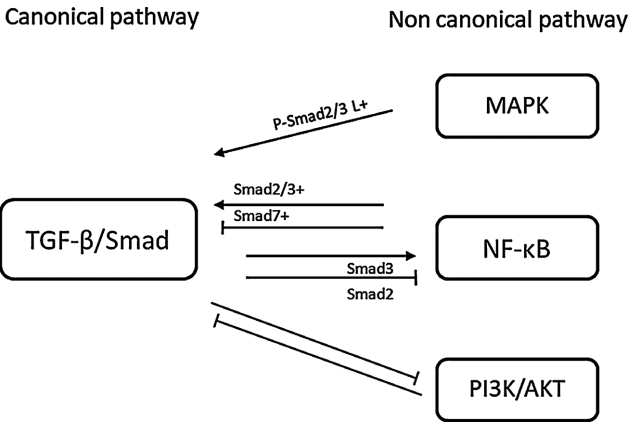


Figure 1. The interaction between the TGF- β /Samd signaling pathway and the non-canonical pathway
图 1. TGF- β /Samd 信号通路与非经典通路的交互关系

综上所述, TGF- β /Smad 信号通路通过调控巨噬细胞极化状态、影响组织纤维化进程以及调节血管生成等多个层面,深刻参与了 MRONJ 的发生发展。对通路机制的深入理解有助于揭示 MRONJ 的分子基础并寻找潜在的治疗靶点。

5. MRONJ 治疗的现状与展望

5.1. 当前 MRONJ 治疗手法的局限性

现有 MRONJ 的治疗策略(如病灶清创术和抗感染治疗)存在显著局限性:手术干预后复发率高(部分病例需多次手术) [25], 且长期使用抗生素可能引发继发感染和耐药性[26]。非手术治疗对晚期病变效果有限,而系统性停药可能导致原发病(如骨转移癌)进展[27]。这些局限性凸显了靶向病理机制的新型治疗需求,特别是针对 TGF- β 信号通路的调控策略。

5.2. 研究挑战与展望

未来,针对 TGF- β /Smads 通路的精确干预有望治疗 MRONJ,包括开发特异性抑制剂或调节剂,如通过抑制负反馈机制或选择性激活通路关键节点(如 SMADs 蛋白),以促进骨再生和缓解炎症,从而改善病变微环境。

局部应用 TGF- β /Smads 抑制剂(如 SMAD7 拮抗剂)可阻断其对 TGF- β 信号的负反馈(如 SMAD7 通过

与受体竞争抑制信号转导), 增强抗炎和促修复效应。优点包括靶向性强, 减少系统性副作用。但缺点在于此类药物局部渗透性差, 剂量控制困难, 且可能导致非特异性效应(如过度激活炎症或骨重塑异常)。挑战涉及开发稳定局部递送系统和精确控制剂量, 以避免非靶向组织的副作用[28] [29]。

基于 TGF- β /Smads 通路的双重作用, 能特异性激活抗炎信号而避免促纤维化效应的 TGF- β 受体调节剂显得尤为重要, 此类药物旨在选择性地增强抗炎路径而不诱发纤维化, 降低治疗过程中组织损伤的风险[30]。但 TGF- β 信号的双重性和复杂性使其难以分离抗炎与促纤维化路径。未来可设计高特异性分子工具, 并在动物模型中验证疗效。

纳米载体靶向递送技术通过功能性修饰(如骨靶向基团)实现药物精确递送, 已在骨质疏松治疗中应用[31]。利用纳米载体将抗炎药物精准递送至颌骨巨噬细胞以实现 TGF- β /Smads 通路的调控是未来的研究方向。此项技术旨在提升骨组织靶向性和减少药物的全身毒性, 但载体设计复杂且成本高, 体内应用中可能出现降解或免疫原性问题, 且颌骨解剖结构特殊, 需考虑如何让载体有效穿透。

综上, 靶向 TGF- β /Smads 通路的干预虽具潜力, 但面临特异性、递送和安全性挑战。未来需整合材料学优化局部递送, 开发分子特异调节剂以平衡抗炎和纤维化风险, 推动动物模型验证向临床应用转化, 为解决 MRONJ 提供新方向。

6. 结论

综上所述, TGF- β 信号通路通过调控巨噬细胞极化在 MRONJ 发病机制中扮演关键角色。该通路可驱动巨噬细胞向 M2 极化以改善组织修复, 并减少 M1 极化释放的加剧骨坏死的炎症因子。针对巨噬细胞极化和 TGF- β 通路的干预策略有望在未来减轻 MRONJ 负担。深入研究此机制或许能为开发靶向药物及预防性检测提供新思路, 助力临床治疗进步。

参考文献

- [1] Beth-Tasdogan, N.H., Mayer, B., Hussein, H., Zolk, O. and Peter, J.U. (2022) Interventions for Managing Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2022**, CD012432. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012432.pub3>
- [2] He, L., Sun, X., Liu, Z., Qiu, Y. and Niu, Y. (2020) Pathogenesis and Multidisciplinary Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *International Journal of Oral Science*, **12**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1038/s41368-020-00093-2>
- [3] Struckmeier, A., Wehrhan, F., Preidl, R., Mike, M., Mönch, T., Eilers, L., et al. (2023) Alterations in Macrophage Polarization in the Craniofacial and Extracranial Skeleton after Zoledronate Application and Surgical Interventions—An in Vivo Experiment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1204188. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1204188>
- [4] Wang, C., Ma, C., Gong, L., Guo, Y., Fu, K., Zhang, Y., et al. (2021) Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 803037. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.803037>
- [5] Geng, K., Ma, X., Jiang, Z., Gu, J., Huang, W., Wang, W., et al. (2022) WDR74 Facilitates TGF- β /Smad Pathway Activation to Promote M2 Macrophage Polarization and Diabetic Foot Ulcer Wound Healing in Mice. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 1577-1591. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09748-8>
- [6] Shi, Y., Li, J., Chen, H., Hu, Y., Tang, L., Zhou, X., et al. (2022) Pharmacologic Inhibition of Histone Deacetylase 6 Prevents the Progression of Chlorhexidine Gluconate-Induced Peritoneal Fibrosis by Blockade of M2 Macrophage Polarization. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 899140. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.899140>
- [7] Zhang, W., Gao, L., Ren, W., Li, S., Zheng, J., Li, S., et al. (2021) The Role of the Immune Response in the Development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 606043. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.606043>
- [8] Soundia, A., Elzakra, N., Hadaya, D., Gkouveris, I., Bezouglaia, O., Dry, S., et al. (2024) Macrophage Polarization during MRONJ Development in Mice. *Journal of Dental Research*, **103**, 899-907. <https://doi.org/10.1177/00220345241258990>
- [9] Cai, G., Lu, Y., Zhong, W., Wang, T., Li, Y., Ruan, X., et al. (2023) Piezo1-Mediated M2 Macrophage Mechanotransduction Enhances Bone Formation through Secretion and Activation of Transforming Growth Factor- β 1. *Cell Proliferation*, **56**,

- e13440. <https://doi.org/10.1111/cpr.13440>
- [10] Garabuczi, É., Tarban, N., Fige, É., Patsalos, A., Halász, L., Szendi-Szatmári, T., *et al.* (2023) Nur77 and PPAR γ Regulate Transcription and Polarization in Distinct Subsets of M2-Like Reparative Macrophages during Regenerative Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1139204. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1139204>
- [11] Wang, L., Lu, Q., Gao, W. and Yu, S. (2021) Recent Advancement on Development of Drug-Induced Macrophage Polarization in Control of Human Diseases. *Life Sciences*, **284**, Article 119914. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119914>
- [12] Pérez, S. and Rius-Pérez, S. (2022) Macrophage Polarization and Reprogramming in Acute Inflammation: A Redox Perspective. *Antioxidants*, **11**, Article 1394. <https://doi.org/10.3390/antiox11071394>
- [13] Abramowitz, L.K. and Hanover, J.A. (2022) Chronically Elevated O-GlcNAcylation Limits Nitric Oxide Production and Deregulates Specific Pro-Inflammatory Cytokines. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 802336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.802336>
- [14] Fan, W., Qu, Y., Yuan, X., Shi, H. and Liu, G. (2024) Loureirin B Accelerates Diabetic Wound Healing by Promoting TGF β /Smad-Dependent Macrophage M2 Polarization: A Concerted Analytical Approach through Single-Cell RNA Sequencing and Experimental Verification. *Phytotherapy Research*. <https://doi.org/10.1002/ptr.8373>
- [15] Giarratana, A.O., Prendergast, C.M., Salvatore, M.M. and Capaccione, K.M. (2024) TGF- β Signaling: Critical Nexus of Fibrogenesis and Cancer. *Journal of Translational Medicine*, **22**, Article No. 594. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05411-4>
- [16] Mirzaei, H. and Faghihloo, E. (2018) Viruses as Key Modulators of the TGF- β Pathway; a Double-Edged Sword Involved in Cancer. *Reviews in Medical Virology*, **28**, e1967. <https://doi.org/10.1002/rmv.1967>
- [17] Liu, J., Jin, J., Liang, T. and Feng, X. (2022) To Ub or Not to Ub: A Regulatory Question in TGF- β Signaling. *Trends in Biochemical Sciences*, **47**, 1059-1072. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.06.001>
- [18] Kamato, D., Do, B.H., Osman, N., Ross, B.P., Mohamed, R., Xu, S., *et al.* (2020) Smad Linker Region Phosphorylation Is a Signalling Pathway in Its Own Right and Not Only a Modulator of Canonical TGF- β Signalling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **77**, 243-251. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03266-3>
- [19] de Ceuninck van Capelle, C., Spit, M. and ten Dijke, P. (2020) Current Perspectives on Inhibitory SMAD7 in Health and Disease. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **55**, 691-715. <https://doi.org/10.1080/10409238.2020.1828260>
- [20] Turati, M., Mousset, A., Issa, N., Turtoi, A. and Ronca, R. (2023) TGF- β Mediated Drug Resistance in Solid Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **71**, 54-65. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2023.04.001>
- [21] Chen, B., Huang, S., Su, Y., Wu, Y., Hanna, A., Brickshawana, A., *et al.* (2019) Macrophage Smad3 Protects the Infarcted Heart, Stimulating Phagocytosis and Regulating Inflammation. *Circulation Research*, **125**, 55-70. <https://doi.org/10.1161/circresaha.119.315069>
- [22] Frangogiannis, N.G. (2020) Transforming Growth Factor- β in Tissue Fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, **217**, e20190103. <https://doi.org/10.1084/jem.20190103>
- [23] Yin, X., Choudhury, M., Kang, J.H., Schaeffbauer, K.J., Jung, M., Andrianifahanana, M., *et al.* (2019) Hexokinase 2 Couples Glycolysis with the Profibrotic Actions of TGF- β . *Science Signaling*, **12**, eaax4067. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aax4067>
- [24] Xie, F., Zhou, X., Li, H., Su, P., Liu, S., Li, R., *et al.* (2022) USP8 Promotes Cancer Progression and Extracellular Vesicle-Mediated CD8 $^{+}$ T Cell Exhaustion by Deubiquitinating the TGF- β Receptor T β RII. *The EMBO Journal*, **41**, e108791. <https://doi.org/10.15252/embj.2021108791>
- [25] Ali, I.E. and Sumita, Y. (2022) Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Prosthodontic Considerations. *Japanese Dental Science Review*, **58**, 9-12. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.11.005>
- [26] Sim, I.W., Borromeo, G.L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M.S., Papatziarnos Hjelle, C., *et al.* (2020) Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 2971-2980. <https://doi.org/10.1200/jco.19.02192>
- [27] Hayashida, S., Soutome, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., *et al.* (2017) Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, **32**, 2022-2029. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3191>
- [28] On, S.W., Cho, S.W., Byun, S.H. and Yang, B.E. (2021) Various Therapeutic Methods for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) and Their Limitations: A Narrative Review on New Molecular and Cellular Therapeutic Approaches. *Antioxidants*, **10**, Article 680. <https://doi.org/10.3390/antiox10050680>
- [29] Li, J., Yue, S., Fang, J., Zeng, J., Chen, S., Tian, J., *et al.* (2022) MicroRNA-10a/b Inhibit TGF- β /Smad-Induced Renal Fibrosis by Targeting TGF- β Receptor 1 in Diabetic Kidney Disease. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **28**, 488-499. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.04.002>

-
- [30] Lu, S., Kim, H.S., Cao, Y., Bedi, K., Zhao, L., Narayanan, I.V., *et al.* (2023) KMT2d Links TGF- β Signaling to Non-canonical Activin Pathway and Regulates Pancreatic Cancer Cell Plasticity. *International Journal of Cancer*, **153**, 552-570. <https://doi.org/10.1002/ijc.34528>
- [31] Ma, J., Kong, F., Yang, D., Yang, H., Wang, C., Cong, R., *et al.* (2021) LncRNA MIR210HG Promotes the Progression of Endometrial Cancer by Sponging miR-337-3p/137 via the HMGA2-TGF- β /Wnt Pathway. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **24**, 905-922. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.04.011>