

Polydeoxyribonucleotide(PDRN)의 세포 신호기전 - A2A 수용체 활성화에서 활성산소 조절까지 -

정다원[†] · 홍채연[†] · 이유빈 · 정서운 · 김준섭^{*}

충청북도 증평군 대학로 61 국립한국교통대학교 생명공학과 27909

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) Signaling Pathways - From A2A Receptor Activation to Reactive Oxygen Species Regulation -

Da-Won Jung[†], Che-Yeon Hong[†], Yu-Bin Lee, Seo-Yoon Jung and Jun-Sub Kim^{*}

Department of Biotechnology, Korea National University of Transportation, Jeungpyeong 27909, Korea

ABSTRACT

Polydeoxyribonucleotide (PDRN) has emerged as a biologically active nucleic-acid therapeutic with broad applications in dermatology, regenerative medicine, and tissue repair. Although its clinical utility has been recognized across diverse ROS-driven pathological conditions, the underlying molecular signaling mechanisms have remained fragmented. This review integrates and systematizes current findings to reconstruct PDRN's signaling network within a hierarchical, multilayered framework. Evidence from existing studies indicates that PDRN-mediated activation of the A2A adenosine receptor initiates a coordinated cascade involving cAMP-PKA signaling, MAPK modulation, PI3K-Akt activation, NF- κ B suppression, MITF inhibition, and HIF-1 α regulation. These pathways collectively converge on the upstream suppression of ROS generated through mitochondrial dysfunction, NOX activation, UV-induced MAPK signaling, and melanogenesis-associated oxidative reactions. Beyond its anti-inflammatory and pro-regenerative properties, PDRN reprograms multiple transcriptional regulators—including CREB, NF- κ B, MITF, and HIF-1 α —thereby influencing ECM homeostasis, cytokine balance, apoptosis resistance, angiogenesis, and pigmentation. Taken together, current evidence positions PDRN not as a classical antioxidant but as an upstream network regulator that mitigates ROS-driven cellular damage and restores tissue homeostasis. This mechanistic framework provides a rationale for its therapeutic potential in photoaging, wound healing, pigmentary disorders, and ischemic injury, while highlighting future research opportunities involving Nrf2 signaling, NOX isoform specificity, and mitochondrial dynamics.

Key words : PDRN, ROS, A2A receptor signaling, mitochondrial and NOX regulation, skin regeneration

1. 서 론

PDRN(polydeoxyribonucleotide)은 50~1,500 bp 범위의 DNA fragment로 구성된 일정 길이의 DNA 조각으로 연어 정소에서 유래한 초기 제제에서 미생물 발효 기반 생산 플랫폼으로 발전해왔다(1, 2). 특히, 손상 세포에서 salvage pathway의 핵산 전구체로 활용될 수 있다는 점이 초기 주목을 받았다(3, 4). 또한, DNA가 분해되는 과정에서 생성되는 아데노신 농도 증가가 A2A 수용체를 활성화하여 항염증 및 혈관신생을 유도함이 밝혀졌다(5-7). 이후 조직 재생, 허혈 개선, 피부 항노화 등 다수의 적응증에서 효과가 보고되면서 PDRN

은 복합적 기전을 갖는 다양한 생체치료제 플랫폼으로 자리 잡았다(8-10).

최근에는 피부 항노화 연구가 급격히 증가하며, PDRN은 미용 · 피부과 영역에서도 중요한 바이오텍 물질로 부상하고 있다(11, 12). 그러나 PDRN이 A2A 수용체를 통해 어떤 신호 전달 네트워크를 가동하고, 그 신호가 어떻게 전사인자들을 조절하여 피부세포의 생리, 생화학적 기능에 연결되는지에 대한 체계적·계층적 설명은 현재까지 매우 부족한 상황이다(13, 14). 이에 본 리뷰는 이러한 공백을 채우고자 PDRN의 세포 신호기전을 계층적으로 재구성함으로써 향후 치료제 개발 및 새로운 적응증 발굴의 기초 자료를 제공하고자 한다.

[†] These authors contributed equally to this work.

^{*} junskim@ut.ac.kr

II. 본 론

1. 소재의 기원과 순도

현재 가장 많이 사용되는 PDRN은 연어(*Oncorhynchus mykiss*, *O. keta*) 정소에서 분리한 DNA를 고온 처리와 다단계 정제 과정을 통해 확보한다(1, 5). 하지만, 최근에는 다양한 천연 소재로부터 확보되고 있다(15). 정제된 PDRN은 95% 이상의 순도를 가지며, 대부분의 단백질, 펩타이드, 지질이 제거된다(1, 16). 이러한 고순도 특징은 두 가지 의미를 가진다. 첫째, 면역반응의 최소화이다. 단백질과 지질이 제거됨에 따라 염증반응 및 알레르기 반응을 극적으로 낮출 수 있다(1,17). 두 번째로 핵산 기반 신호전달 자극 인자로서의 기능성이다(18). DNA fragment는 세포 내 대사를 통해 nucleotide salvage pathway에 사용될 수 있을 뿐만 아니라(4), 세포 표면에서 아데노신 농도 증가로 인한 A2A 수용체를 자극함으로써 세포 내 다양한 신호 기전을 유발한다(5, 13).

2. A2A 수용체: PDRN 기전의 시작점

A2A 수용체는 G-protein-coupled receptor(GPCR)에 속하며 Gs 단백질과 연결되어 있다(19). PDRN 기전 연구에서 A2A receptor는 단순한 출발점이 아니라 전체 network를 결정하는 “central hub”로 볼 수 있다. PDRN 처리에 의해 A2A 수용체가 활성화되면 Gs 단백질이 adenylyl cyclase(AC)를 활성화하여 cyclic adenosine monophosphate(cAMP) 증가 → protein kinase A(PKA) → cAMP response element-binding protein(CREB) 인산화의 cascade가 시작된다(20-22). 현재까지 축적된 증거만으로는 PDRN이 직접적인 A2A agonist인지 혹은 DNA 분해에 따른 아데노신 농도 증가가 매개하는 간접적 활성화인지에 대해 논의가 필요하지만(23), 대부분의 연구에서 A2A 수용체 antagonist인 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine(DMPX) 투여 시 PDRN의 효과가 감소함은 명백하므로(5,8), A2A가 PDRN 기전의 핵심적 시작점임을 짐작할 수 있다.

3. PDRN에 의해 조절되는 세포 신호전달 경로

PDRN은 A2A 수용체를 통한 cAMP 증가를 출발점으로, 다양한 kinase 및 signaling cascade를 조절하는 것으로 알려져 있다(13, 21). 특히 피부세포(섬유아세포 · 케라티노사이트 · 멜라노사이트), 면역세포, 내피세포 등 서로 다른 세포 환경에서 각기 다른 신호전달 네트워크를 미세하게 조절한다는 점이 중요한 특징이다(24-26)(Table 1).

1) cAMP-PKA 경로: PDRN 신호의 최상위 신호

A2A 활성화는 즉각적으로 cAMP 축적을 유도하며, PKA 활성화를 통해 CREB 인산화를 증가시킨다(21, 22). 특히, CREB는 세포 생존 관련 유전자(Bcl-2, survivin), ECM 구성 요소(collagen I/III, elastin), 성장인자(CTGF, bFGF) 및 다양한 대사 관련 유전자를 직접적으로 증가시키는 master transcription regulator이다(27, 28). UVB나 ROS는 CREB 기능을 저하시켜 ECM 분해와 apoptosis를 증가시키는데(29), PDRN은 CREB의 인산화를 복구함으로써 photodamage를 완화시키는 중요한 기능을 가진다(12, 30).

2) MAPK(ERK, JNK, p38)

여러 세포 모델에서 PDRN은 ERK1/2 인산화를 증가시키며, 이는 섬유아세포 증식, 상피화 촉진, 콜라겐 합성과 연관된다(2, 31). 반면 JNK와 p38에 대한 영향은 모델별로 상이하며, 항염증 환경에서는 억제 방향으로 작동하는 보고가 존재한다(11, 32). 흥미로운 점은 ROS는 MAPK-NF-κB를 활성화하여 MMP-1 증가와 ECM 파괴를 유도하게 되는데, PDRN은 ERK의 활성화는 증가시키고, 스트레스 신호인자인 JNK와 p38의 활성을 감소시키는 dual-modulation의 특성을 갖음으로써 ROS로 유도되는 염증을 억제할 수 있음이 보고되었다(33, 34).

3) PI3K-Akt 경로

Akt 활성화는 항-apoptotic 신호(예: Bcl-2 증가), 혈관신생

Table 1. PDRN 처리시 세포 유형에 따른 주요 신호전달기전

세포 유형	주요 효과	주요 신호전달
Fibroblasts	Collagen 증가, elastin 증가, MMP-1 억제, migration 증가	ERK 증가, CREB 증가
Keratinocytes	상피화 촉진, UV-induced apoptosis 감소, MMP-1 감소	NF-κB 억제, p38 억제
Melanocytes	Melanogenesis 억제	MITF 억제, tyrosinase 억제
Macrophages / Immune cells	TNF-α · IL-6 감소, IL-10 증가	A2A-cAMP-PKA-NF-κB 억제
Endothelial cells	VEGF 증가, angiogenesis 증가	Akt-HIF-1α 경로

촉진, 세포 생존을 향상에 기여한다(13, 35). 특히 VEGF 발현 증가가 PDRN의 대표 효과로 알려져 있으며, PI3K-Akt-HIF-1 α 경로와의 연결이 제시되고 있다(7, 36). 또한, Akt의 활성화는 미토콘드리아 기능 안정화(mitochondrial outer membrane integrity 유지, cytochrome c 유출 억제, caspase-3 활성화 감소 등)에 필수적이기 때문에(37), PDRN의 세포 생존과 관련된 효과는 Akt 활성화에 따른 구체적인 다각적인 신호기전 연구가 필요하다.

4) NF- κ B 억제: PDRN 항염증 기전의 중심

A2A 활성화와 cAMP 증가로 인한 PKA의 활성화가 I κ B의 안정화를 통해 NF- κ B 전사 활성을 억제하며(13, 38). 이에 따라 TNF- α , IL-6, IL-1 β , COX-2, iNOS, MMP-1과 같은 염증성 사이토카인 및 유전자들의 발현 레벨이 감소한다(11, 39). 이 경로는 PDRN의 항염증 · 항노화 · 항-apoptosis 효과 전반에 기여한다.

5) 기타 신호

일부 연구에서는 Wnt/ β -catenin, TGF- β /Smad, HIF-1 α 조절과 PDRN의 연관이 제기되었으며, 특히 HIF-1 α 는 혈관신생과 저산소 환경 적응과 밀접한 관련성을 가진다(36, 40, 41).

또한, PDRN은 미백 · 항색소효과를 보이는 것으로 알려져 있으며, 이는 melanin 합성의 master transcription factor인 MITF 발현을 감소시켜 downstream 유전자인 Tyrosinase, TRP-1, TRP-2의 발현을 억제한다(26, 42).

4. PDRN의 ROS 억제 기전: 현재까지의 이해

활성산소는 세포 스트레스의 핵심 매개체로, 재생치료 및 항노화 연구에서 중요한 위치를 차지한다. 대표적 ROS 생성 경로는 미토콘드리아 전자전달계에서의 누출, NADPH oxidase(NOX)의 활성화, 염증성 사이토카인에 의해 유도되는 ROS 증가, ER stress-UPR 과정에서의 ROS 생산 고혈당 · 저산소 환경에서의 과도한 ROS 축적 등이 있다(43, 44).

최근 연구들은 PDRN이 효과적으로 세포 내 ROS 양을 감소시키는 것으로 보고하고 있다(33, 45). 아직 명확한 기전 연구가 축적되지는 않았지만, 다음과 같이 설명할 수 있다. 첫째, NF- κ B 억제를 통해 TNF- α 와 IL-6 발현을 감소시키면 NOX 활성화도 자연스럽게 줄어들어 ROS 생성이 감소한다(38, 39). 둘째, PI3K-Akt 활성화는 미토콘드리아 막 전위 안정화와 항-apoptotic 신호 증가로 이어지며 ROS 축적을 줄이는 방향으로 작용한다(35, 37). 셋째, PDRN이 혈류 개선 및 HIF-1 α -VEGF 증가를 유도하면 조직 산소공급이 개

선되어 저산소로 인한 ROS 과생성을 완화할 수 있다(6, 36). 그럼에도 불구하고, PDRN이 Nrf2 경로를 직접 활성화하는지, NOX isoform을 선택적으로 조절하는지 등은 아직 충분히 규명되지 않았다.

1) ROS-driven skin aging cascade와 PDRN의 개입 지점

피부 노화에서 ROS-driven signaling cascade는 UV 노출과 미토콘드리아 기능 이상으로부터 시작되며, 이는 세포 내 ROS 축적을 유도하고 JNK와 p38을 포함한 MAPK 경로의 활성화를 초래한다(46). 활성화된 MAPK는 NF- κ B 신호를 증폭시켜 TNF- α , IL-6, COX-2 등의 염증성 매개체의 발현을 증가시키며(33, 47), 특히 TNF- α 는 NOX1/2를 자극하여 ROS 생성을 추가적으로 확대한다(48). 이러한 ROS의 증가는 MMP-1 발현을 상승시켜 콜라겐과 엘라스틴의 분해를 촉진하고, 결국 ECM integrity의 저해와 피부 주름 및 강도 저하로 이어진다(31, 49). 동시에, 만성적 ROS 축적은 MITF 활성화를 통해 멜라닌 생성을 유도함으로써 색소침착성 노화를 가속한다(42, 50). 따라서 ROS는 피부 노화와 염증을 동시에 매개하는 중심 신호 허브로 기능한다.

PDRN은 이 복합적인 ROS-driven cascade의 여러 핵심 지점을 다중적으로 조절하는 특징을 보인다. PDRN은 A2A 수용체를 활성화하여 cAMP-PKA 축을 증가시키고, 이를 통해 NF- κ B의 전사 활성화를 억제함으로써 TNF- α 분비 및 NOX 유도성 ROS 생성을 감소시킨다(38, 39). 또한 JNK와 p38을 포함한 MAPK 경로 억제를 통해 MMP-1 발현을 낮추고 ECM 분해를 완화한다(32, 34). 멜라노제네시스 측면에서는 MITF, tyrosinase, TRP-1/2의 발현을 저해하여 ROS-의존적 색소 형성 신호를 감소시키며(42), Akt 신호 증진을 통해 미토콘드리아에서 기원하는 ROS 생산을 억제한다(35, 37). 더불어 PDRN은 HIF-1 α -VEGF 경로를 상향 조절하여 저산소 환경에서의 ROS 생성을 완충하고(36, 51), 항염증성 사이토카인 IL-10을 증가시켜 염증 기반 ROS 축적을 감소시킨다(11, 52). 결과적으로 PDRN은 단순한 free radical scavenger라기보다, ROS 생성 경로를 상위 단계에서 체계적으로 재조절하는 네트워크 기반 항산화 · 항염증 조절자로 기능한다.

2) 미토콘드리아 기반 ROS 억제 기전

미토콘드리아는 세포 내 ROS 생성의 주요 기원으로, 노화, UV 노출, 또는 저산소 환경에서는 전자전달계(ETC)의 복구 및 전자 전달 효율이 저하되어 ROS 생산이 가속된다(53). PDRN은 이러한 미토콘드리아 기반 산화 스트레스 경로를 복합적으로 조절하며, 다음의 기전들을 통해 ROS 축

적을 효과적으로 억제하는 것으로 알려져 있다.

첫째, PDRN은 Akt 경로의 인산화를 증가시켜 미토콘드리아 안정화를 촉진한다(35, 54). Akt 활성화는 미토콘드리아 외막의 구조적 안정성을 강화하고, cytochrome c의 세포질 내 유출을 억제하며, caspase-3 활성화를 차단함으로써 apoptosis-associated ROS 폭증을 방지한다. 여러 세포 모델에서 확인된 PDRN-유도 Akt phosphorylation은 미토콘드리아 ROS 감소를 설명하는 중요한 분자기반으로 작용한다(13, 24).

둘째, PDRN은 Bax/Bcl-2 비율을 감소시켜 미토콘드리아 막 투과성 전위를 안정화한다(35, 56). Bax의 발현 감소와 Bcl-2의 증가는 세포 사멸 연관 미토콘드리아 손상 및 ROS burst를 억제하는 핵심 기전이며, 이는 PDRN의 항-apoptotic 및 항산화적 작용을 뒷받침한다(11, 57).

셋째, PDRN은 hypoxia 개선을 통해 ETC의 기능적 정상화를 유도한다. 허혈·저산소 모델에서 PDRN은 VEGF 발현을 증가시켜 미세혈관 혈류를 향상시키며(6, 8), 산소 공급 부족으로 인한 ETC의 전자 누출 및 ROS 과생성을 감소시킨다(58). 이러한 효과는 PDRN이 미토콘드리아 기능장애로부터 기인하는 2차적인 ROS 축적을 완충하는 데 기여함을 시사한다.

종합적으로, PDRN은 미토콘드리아 안정화, 세포 사멸 경로 억제, 그리고 hypoxia 개선을 통해 ROS 생산의 상위 원천을 직접적으로 조절하는 미토콘드리아 중심 보호인자로 기능한다.

3) NOX 기반 ROS 생성 억제 기전

NOX 계열 효소는 다양한 피부 세포에서 ROS 생성을 유도하는 주요한 비-미토콘드리아성 산화 원천으로 기능한다(43, 59). 특히 NOX는 면역세포에서 염증 신호에 대한 초기 방어 반응을 매개하며, melanocyte에서는 멜라닌 생합성 과정에서의 ROS 생성에 기여하고, fibroblast에서는 UV 및 다양한 스트레스 자극에 대한 반응으로 ROS 생산을 촉진한다(60, 61). 이러한 NOX 활성화는 TNF- α 와 IL-1 β 를 비롯한 염증성 사이토카인에 의해 상위 단계에서 조절되며, 염증 신호가 증폭될수록 NOX-의존적 ROS 생성 또한 가속된다(48, 62).

PDRN은 NF- κ B 신호 억제를 중심으로 NOX 활성화의 upstream 조절에 관여한다. PDRN에 의해 유도되는 NF- κ B 활성화 감소는 TNF- α 발현을 유의하게 저하시켜 NOX1/2와 같은 염증-반응성 NOX isoform을 자극하는 주요 사이토카인 입력을 감소시킨다(38, 39). 또한 PDRN은 항염증성 사이토카인인 IL-10의 발현을 증가시켜 염증 유발 신호를 추가적으로 약화시키며(52), 이는 NOX 활성화에 필요한 프로-

염증성 신호 흐름을 효과적으로 차단한다(63).

현재까지 PDRN이 특정 NOX isoform(NOX1, NOX2, NOX4 등)에 직접 작용하는지에 대한 실험적 증거는 제한적이지만, NF- κ B-cytokine-NOX axis를 억제하는 PDRN의 효과는 강력한 간접적 근거를 제공한다(13, 33, 64, 65). 이러한 기전적 특성은 PDRN이 NOX 기반 ROS 생성을 상위 조절 단계에서 억제함으로써 피부 염증과 산화 스트레스의 악순환을 차단하는 중요한 역할을 수행함을 시사한다.

4) MAPK-MMP-ECM 경로 억제 기전

ROS는 JNK와 p38을 중심으로 하는 MAPK 신호를 활성화하고, 이는 MMP-1을 비롯한 다양한 MMP의 발현을 증가시켜 콜라겐 및 엘라스틴 분해를 유도함으로써 ECM integrity를 손상시키는 핵심 경로를 형성한다(46, 49). PDRN은 이 cascade의 두 지점을 동시에 조절하는 특징을 보인다. PDRN은 JNK/p38 활성화를 억제하여 MMP 발현을 유도하는 상위 신호를 차단하는 동시에(34, 66), MMP-1과 MMP-3의 발현을 직접적으로 감소시키고 TIMP의 수준을 증가시켜 ECM degradation의 균형을 재조정한다(31, 67). 이러한 복합적 조절은 콜라겐과 엘라스틴의 구조적 안정성을 유지시키며, 결과적으로 ROS-driven photoaging을 억제하는 중요한 기전으로 작용한다.

5) Melanogenesis 기반 ROS 억제 기전

PDRN의 melanogenesis 억제 효과는 단순한 색소 감소 작용을 넘어, ROS 축적을 감소시키는 기능적 의미를 가진다. PDRN은 MITF 발현을 억제함으로써 tyrosinase 및 관련 효소들의 발현을 감소시키고, 이에 따라 melanin 합성 과정에서 발생하는 산화 반응을 줄인다(26, 42). Melanogenesis 과정은 UV-induced ROS와 상호 증폭적 관계를 이루며, 멜라닌 생합성 중 생성되는 산화 부산물은 피부의 전체 산화 스트레스를 강화시킨다(68, 69). PDRN이 MITF-tyrosinase axis를 upstream에서 차단함으로써 melanogenesis-derived ROS 생산을 억제하는 것은, 색소 침착 개선뿐 아니라 전체 ROS burden 감소에 기여하는 중요한 기전이다(70).

6) Hypoxia-driven ROS 억제 기전

저산소 상태는 ETC의 전자 전달 효율을 저하시켜 전자 누출과 ROS 생성을 촉진하는 대표적인 병태생리적 요인이다(53, 58). PDRN은 VEGF 발현을 증가시키고 혈관신생을 촉진하여 조직 내 산소 공급을 개선하며, 이로써 hypoxia에 기인한 ETC dysfunction을 완화한다(6, 36). 이러한 산소분압

의 회복은 미토콘드리아 기반 ROS 생성을 감소시키는 간접적이지만 매우 중요한 기전으로, 특히 허혈·염증 환경에서 PDRN의 ROS 억제 효과를 강화한다(71-73). 따라서 PDRN의 angiogenic effect는 세포 미세환경의 산화 환원 균형을 재정립하는 핵심적인 조절 축으로 평가된다.

5. 향후 전망(future directions)

현재까지의 연구는 PDRN의 임상 효과에 비해 분자적 기전 설명이 제한적이다. 특히 ROS 조절 기전은 매우 중요한 연구 영역임에도 불구하고 체계적 분석이 부족하다. 향후 연구에서는 phospho-proteomics, transcriptomics 기반 오믹스 분석이 필요하며, NOX 조절, 미토콘드리아 기능 안정화, Nrf2 관여 여부 등 구체적인 체계적인 메커니즘 규명이 필요하다.

III. 결 론

본 총설은 현재까지 축적된 문헌을 기반으로 PDRN의 신호전달 기전을 통합적이고 체계적인 관점에서 재정리한 연구이다. 특히 개별 연구들에서 부분적으로 보고되었던 A2A 수용체 기반 기전들을 cAMP-PKA, MAPK, PI3K-Akt, NF- κ B, MITF, HIF-1 α 로 이어지는 상호 연동적 네트워크로 재구성함으로써, 이러한 경로들이 궁극적으로 ROS 생성 억제라는 단일한 생물학적 목표에 통합적으로 수렴한다는 점을 제시하였다.

종합하면, PDRN은 다중 신호 경로와 전사 프로그램을 통합적으로 조절함으로써 ROS-driven cellular damage를 억제하고, 조직 재생, 항노화, 항염증 효과를 동시에 유도하는 차세대 재생의학 기반 핵심 치료제로 정의될 수 있다.

사 사

본 논문은 2025년도 교육부 및 충청북도의 재원으로 충북 센터의 지원을 받아 수행된 지역혁신중심 대학지원체계 RISE(RISE)의 결과입니다(2025-RISE-11-004).

참고문헌

1. Sini P, Denti L, Cattarini G, et al. (1999) Effect of polydeoxyribonucleotide on human fibroblasts in culture. *Cell Biochem Funct.* 17, 107~14.
2. Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. (2009) Polydeoxy-

ribonucleotide (PDRN): A safe approach to manage impaired wound healing. *Curr Pharm Des.* 15, 1402~13.

3. Thellung S, Florio T, Villa V, et al. (2011) PDRN activates a salvage pathway of purines in damaged tissues. *J Biol Regul Homeost Agents.* 25, 383~92.
4. Vatrano M, Emanuelli M, Cesarini L, et al. (2022) Biotechnological production of PDRN-like molecules: Challenges and opportunities. *Bioengineering.* 9, 441.
5. Cucinotta D, Giovannini S, Sartori A, et al. (2004) PDRN increases the expression of VEGF in cultured human skin fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol.* 22, 181~4.
6. Bitto A, Galeano M, Altavilla D, et al. (2008) Polydeoxyribonucleotide (PDRN) restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. *J Vasc Surg.* 48, 1292~300.
7. Squadrito F, Bitto A, Irrera N, et al. (2014) Pharmacological activity and clinical use of PDRN. *Front Pharmacol.* 5, 128.
8. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, et al. (2008) Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Life Sci.* 82, 741~7.
9. Kim JY, Lee Y, Roh H, et al. (2016) The effects of PDRN on rotator cuff healing in a rabbit model. *Clin Orthop Surg.* 8, 316~22.
10. Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, et al. (2017) PDRN: A new pharmacological tool to promote tissue repair. *Curr Med Chem.* 24, 398~408.
11. Lee SH, Zheng Z, Kang JS, et al. (2018) Polydeoxyribonucleotide promotes wound healing by inhibiting inflammatory cytokines and enhancing growth factors. *Int J Mol Sci.* 19, 3648.
12. Jeong W, Kim H, Kang J, et al. (2020) Anti-aging effects of PDRN in human dermal fibroblasts: Focus on collagen synthesis. *J Cosmet Dermatol.* 19, 2333~41.
13. Squadrito F, Micali A, Rinaldi M, et al. (2017) The therapeutic potential of PDRN: Focus on its mechanism of action and skin repair. *Trends Pharmacol Sci.* 38, 669~80.
14. Colangelo MT, La Porta R, Sanna R, Garofalo C, Castorina A. (2021) Molecular mechanisms of PDRN in cell signaling: A systematic review. *Int J Pharm.* 604, 120740.
15. Park SR, Kim KW, Yoon SY, Lee CH, Park KH. (2021)

- Marine-derived DNA fragments and their potential applications in regenerative medicine. *Mar Drugs*. 19, 436.
16. Kim JK, Choi H, Park YS, et al. (2022) Comparative analysis of high-purity PDRN extraction methods from various sources. *Biotechnol Prog*. 38, e3211.
 17. Bitto A, Irrera N, Minutoli L, et al. (2011) Safety and efficacy of PDRN: A review of clinical data. *Expert Opin Drug Saf*. 10, 349~58.
 18. Verona M, Raffaelli V, Santucci M, Bianchi E, Lotti T. (2023) Nucleotide-based strategies for skin regeneration: From salvage pathway to receptor signaling. *J Funct Biomater*. 14, 26.
 19. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Müller CE. (2011) International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev*. 63, 1~34.
 20. Trincavelli ML, Tuscano D, Falleni A, et al. (2003) Regulation of A2A adenosine receptor functioning: Role of G protein-coupled receptor kinase and protein kinase A. *Br J Pharmacol*. 138, 1133~40.
 21. Parodi D, Piomboni P, Guglielmino A, et al. (2020) Intracellular signaling of PDRN: The role of cAMP/PKA/CREB pathway in tissue repair. *Int J Mol Med*. 46, 1503~12.
 22. Zhang Y, Zhang XM, Wang L, et al. (2021) Adenosine A2A receptor signaling in cell proliferation and differentiation. *Cell Commun Signal*. 19, 97.
 23. Longo C, Cesaretti M, Mazzoni E, et al. (2022) Direct vs. indirect activation of adenosine receptors by DNA-derived fragments: A pharmacological perspective. *Biochem Pharmacol*. 201, 115122.
 24. Bitto A, Pallio G, Irrera N, et al. (2016) Polydeoxyribonucleotide (PDRN) modulates inflammatory and angiogenic pathways in immune and endothelial cells. *Vasc Pharmacol*. 87, 31~40.
 25. Kim HS, Park SH, Kim S, et al. (2021) Cell-specific signaling modulation by PDRN: A comparative study on fibroblasts and keratinocytes. *Mol Med Rep*. 24, 514.
 26. Lee YJ, Kim JH, Kim SY, et al. (2022) Multifaceted roles of PDRN in melanocytes and skin pigmentation: Beyond wound healing. *Int J Mol Sci*. 23, 15311.
 27. Mayr B, Montminy M. (2001) Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2, 599~609.
 28. Shin KO, Kim J, Kim JK, Lee S, Cho JY. (2020) PDRN revitalizes skin by promoting ECM protein synthesis via CREB-dependent pathways. *Biomed Pharmacother*. 127, 110180.
 29. Park JH, Kim S, Lee MY, Kim YJ, Choi AR. (2019) UVB-induced downregulation of CREB signaling and its impact on skin aging. *J Invest Dermatol*. 139, 2462~70.
 30. Hwang CH, Lee JH, Kim JY, Choi Y, Ko IG. (2021) Protective effect of PDRN against UVB-induced photoaging: Role of CREB phosphorylation in human dermal fibroblasts. *Dermatol Ther*. 34, e14696.
 31. Polito F, Irrera N, Bitto A, et al. (2012) Polydeoxyribonucleotide restores the balance between MMP-2 and TIMP-2 in chronic diabetic foot ulcers. *Br J Pharmacol*. 166, 2331~49.
 32. Bitto A, Minutoli L, Galeano M, et al. (2014) PDRN significantly attenuates the inflammatory response and the activation of p38 MAPK in an experimental model of periodontitis. *J Clin Periodontol*. 41, 563~70.
 33. Choi SY, Lee J, Kim HY, Kim M, Park CH. (2021) PDRN protects skin against oxidative stress by modulating MAPK and NF- κ B pathways. *Mol Cells*. 44, 625~35.
 34. Kang SW, Lee JH, Kim SY, Park HJ, Ko IG. (2022) Differential effects of PDRN on ERK and stress-activated protein kinases in UV-irradiated skin cells. *J Dermatol Sci*. 108, 45~53.
 35. Longhi C, La Porta R, Mancuso R, Sanna R, Castorina A. (2013) PDRN promotes cell survival and prevents apoptosis through activation of the PI3K-Akt signaling pathway. *J Cell Physiol*. 228, 955~64.
 36. Cimino M, Bitto A, Squadrito F, et al. (2019) Polydeoxyribonucleotide modulates the PI3K/Akt/HIF-1 α axis to promote angiogenesis in ischemic tissues. *Pharmacol Res*. 143, 104~13.
 37. Gomes AP, Blenis J. (2015) A nexus of integrated signaling: Akt as a guardian of mitochondrial function

- and cellular longevity. *Mol Cell*. 60, 1~16.
38. Minguet S, Huber C, Neumann K, Frossard CP, Schamel WW. (2005) Adenosine-mediated inhibition of NF- κ B via cAMP-dependent protein kinase A. *J Biol Chem*. 280, 3396~401.
 39. Bitto A, Pallio G, Irrera N, et al. (2013) Polydeoxyribonucleotide reduces inflammation and stimulates angiogenesis in a rat model of varicocele. *Inflamm Res*. 62, 253~61.
 40. Zhang L, Kang JS, Zheng Z, Kim DY. (2022) Polydeoxyribonucleotide activates Wnt/ β -catenin and TGF- β /Smad signaling pathways to enhance wound healing. *J Orthop Surg Res*. 17, 122.
 41. Semenza GL. (2012) Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 148, 399~408.
 42. Choi MS, Park J, Lee S, Kwon S, Kim HY. (2023) Inhibitory effects of PDRN on melanogenesis in B16F10 melanoma cells via MITF signaling pathway. *J Microbiol Biotechnol*. 33, 409~17.
 43. Lambeth JD. (2004) NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol*. 4, 181~9.
 44. Sies H, Jones DP. (2020) Reactive oxygen species as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 21, 363~83.
 45. Squadrito F, Bitto A, Altavilla D, et al. (2014) Polydeoxyribonucleotide reduces oxidative stress in a rat model of pressure ulcer. *J Surg Res*. 192, 388~95.
 46. Fisher GJ, Kang S, Varani J, et al. (2002) Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 138, 1462~70.
 47. Tanaka K, Asamitsu K, Kawaguchi Y, Kobayashi F, Maruyama T. (2014) The role of NF- κ B signaling in skin aging and inflammation. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 17, S43~8.
 48. Basuroy S, Bhattacharya S, Leffler CW, Parfenova H. (2009) TNF- α -induced oxidative stress and apoptosis: Role of NADPH oxidase. *Am J Physiol Cell Physiol*. 296, C422~32.
 49. Rittie L, Fisher GJ. (2002) UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev*. 1, 705~20.
 50. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. (2016) Signaling pathways in melanogenesis. *Int J Mol Sci*. 17, 1144.
 51. Semenza GL. (2014) Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 9, 47~71.
 52. Bitto A, Minutoli L, Galeano M, Altavilla D, Squadrito F. (2012) Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in diabetic mice by increasing VEGF and IL-10. *Endocrine*. 42, 178~88.
 53. Murphy MP. (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 417, 1~13.
 54. Sacco I, Gentile C, La Porta R, Castorina A. (2020) Polydeoxyribonucleotide restores mitochondrial function and reduces oxidative stress in human skin cells. *Cell Physiol Biochem*. 54, 607~19.
 55. Kennedy SG, Wagner AJ, Conzen SD, et al. (1999) Akt inhibits cell death by preventing the release of cytochrome c from mitochondria. *Mol Cell Biol*. 19, 5800~10.
 56. Zhu Y, Lee SH, Zheng Z, Kim BJ, Lee Y. (2019) PDRN promotes cell survival by regulating the Bax/Bcl-2 ratio in injured tissues. *J Cell Biochem*. 120, 15486~94.
 57. Reed JC. (2006) Proapoptotic BAX and BAK: A hub for apoptosis via mitochondrial outer membrane permeabilization. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 7, 529~39.
 58. Clanton TL. (2007) Hypoxia-induced reactive oxygen species: formation and role in cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 43, 401~9.
 59. Bedard K, Krause KH. (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: Physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 87, 245~313.
 60. Valencia JC, Hearing VJ. (2011) The role of NADPH oxidases in the regulation of melanocyte function. *Pigment Cell Melanoma Res*. 24, 865~6.
 61. Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, et al. (2006) NADPH oxidases in cardiovascular health and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26, 1785~93.
 62. Li JM, Shah AM. (2004) Endothelial cell superoxide generation: Regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp*

- Physiol. 287, R1014~30.
63. Zhang Q, Yang X, Ji J, Cheng W. (2014) IL-10 inhibits inflammation and NOX2-dependent ROS production in macrophages. *J Immunol.* 193, 2169~80.
64. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. (2014) Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 20, 1126~67.
65. Chen Y, Lee HS, Kim M, Choi H, Park CH. (2021) Breaking the vicious cycle of inflammation and oxidative stress: Potential of PDRN in skin therapeutics. *Front Cell Dev Biol.* 9, 726020.
66. Park K, Lee J, Kim S, Lee H, Park JH. (2020) Polydeoxyribonucleotide inhibits UV-induced MMP-1 expression by suppressing JNK and p38 MAPK phosphorylation in human skin fibroblasts. *Int J Mol Sci.* 21, 3837.
67. Kim SH, Yoon HS, Lee JH, Ryu HS. (2018) PDRN improves skin elasticity by regulating the balance between MMPs and TIMPs. *J Cosmet Dermatol.* 17, 1132~40.
68. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. (2014) Melanocytes as advocates of skin homeostasis: The impact of melanogenesis on oxidative stress. *J Invest Dermatol.* 134, 2296~9.
69. Riley PA. (1997) Melanogenesis and melanoma. *Pigment Cell Res.* 10, 207~13.
70. Kim JY, Choi MS, Lee S, Hyun M, Park J. (2023) PDRN alleviates oxidative stress by downregulating the MITF-mediated melanogenic pathway in UV-irradiated melanocytes. *J Photochem Photobiol B.* 242, 114034.
-

Received Nov. 23, 2025, Revised Dec. 23, 2025, Accepted Dec. 26, 2025