

Bone Morphogenetic Protein (BMP) - 12의 힘줄 재생 촉진 효과

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

이 상 철

The Role of Bone Morphogenetic Protein (BMP)-12 in Accelerating Tendon Healing

Sang Chul Lee, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This article highlights the critical need for biological augmentation in tendon healing and focuses on bone morphogenetic protein (BMP)-12 as a promising candidate. BMP-12 specifically induces tenogenic differentiation of stem cells by upregulating key tendon-related markers like Scleraxis, Mohawk, collagen type I, and Tenomodulin via the Smad1/5/8 pathway. Unlike other BMPs (e.g., BMP-2), BMP-12 exhibits low osteogenic and chondrogenic potential, significantly reducing the risk of heterotopic ossification, a common complication in bone-adjacent tendon repairs. Compared to other growth factors, BMP-12 offers superior specificity for tendon formation with a lower risk of excessive fibrosis or insufficient matrix formation. The synergistic application of BMP-12 with mesenchymal stem cells (MSCs) is proposed as a logical strategy to enhance functional tendon regeneration. MSCs provide a cellular source, while BMP-12 directs their differentiation towards tenocytes, aiming for true tissue regeneration rather than scar formation. This combination offers a significant theoretical advantage for clinical applications like rotator cuff repair, particularly due to its high tendon-forming specificity and low risk of off-target effects. Further in vivo research is needed to optimize its application. (Clinical Pain 2025;24:94-99)

Key Words: Bone morphogenetic protein 12, Tendon, Growth factor, Mesenchymal stem cell, Regeneration

서 론

힘줄 조직은 본래 세포 수가 적고 혈관 분포가 부족하여 자가 치유 능력이 매우 제한적이다.¹ 이러한 내재적 한계로 인해 손상된 힘줄은 완전한 기능적 재생보다는 기계적으로 열등한 반흔 조직(Scar tissue)으로 치유되는 경우가 많으며, 이는 기능 회복을 저해하고 재손상의 위험을 높인다.²

이러한 힘줄 손상의 대표적인 예가 바로 어깨 회전근개 파열이다. 회전근개 파열은 성인의 어깨 통증과 기능 장애를 유발하는 가장 흔한 원인 중 하나로, 특히 고령층에서 유병률이 높다.³ 실제로 회전근개 파열의 수술적 봉합 후 재파열률은 상당히 높게 보고되는데, 특히 크기가 큰 파열이나 만성 파열의 경우 34%에서 94%에 이르는 실패율을 보인다.⁴ 이러한 높은 실패율의 주된 원인은 수술 후 힘줄-

뼈 부착부(entheses)의 정상적인 구조가 재생되지 못하기 때문이다.⁵ 정상적인 건-골 부착부는 힘줄, 비석회화 섬유연골, 석회화 섬유연골, 뼈의 네 가지 층으로 구성된 복잡하고 특화된 구조를 통해 힘줄에서 뼈로 힘을 효과적으로 전달한다.⁶ 하지만 수술적 복원 후에는 이러한 섬세한 구조 대신 기계적으로 취약한 섬유혈관성 반흔 조직이 형성될 뿐이다.⁵ 따라서 성공적인 힘줄 치료를 위해서는 단순한 기계적 봉합을 넘어, 치유 과정을 생물학적으로 증강시켜 기능적인 조직 재생을 유도할 필요성이 절실하다.⁷

성장인자(growth factors)는 세포의 증식, 분화, 이동 및 기질 합성을 조절하는 단백질로, 힘줄 치유 과정의 복잡한 단계를 조절하는 핵심적인 생물학적 매개체이다.⁸ 염증기, 증식기, 재형성기 등 각 치유 단계에서 다양한 성장인자들이 시공간적으로 발현되며 상호작용하여 조직 복구를 유도한다.⁹ 한편, 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell, MSC)는 자가 재생 능력과 함께 뼈, 연골, 지방, 근육 등 다양한 중배엽성 세포 계열로 분화할 수 있는 다분화능을 가진 세포이다.¹⁰ 특히 힘줄세포(tenocyte)로 분화할 수 있는 잠재력을 가지고 있으며, 면역 조절 기능과 주변 세포에 영향을 미치는 주변분비 효과(paracrine effect)를 통해 조직 재생 환경을 개선할 수 있다.¹⁰ 이러한 특성으로 인해 MSC는 힘줄 재생을 위한 세포 기반 치료법의 유망한 대안으로

<https://doi.org/10.35827/cp.2025.24.2.94>

접수일: 2025년 7월 12일, 수정일: 2025년 8월 1일,

게재승인일: 2025년 8월 8일

책임저자: 이상철, 서울시 서대문구 연세로 50-1

☎ 03722, 연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

Tel: 02-2228-3711, Fax: 02-2227-8341

E-mail: bettertomo@yuhs.ac

주목받고 있다. 그러나 MSC를 실제 치료에 적용하기 위해서는 해결해야 할 과제들이 산재해 있다.

여러 성장인자 중 bone morphogenetic protein (BMP)-12는 힘줄 재생에 있어 핵심적인 역할을 수행할 가능성이 가장 높은 인자로 판단된다. 따라서 본고의 목적은 BMP-12를 집중적으로 분석하고, BMP-2, transforming growth factor (TGF)- β , fibroblast growth factor (FGF), platelet-derived growth factor (PDGF) 등 주요 성장 인자들과 비교하여 힘줄 재생, 특히 회전근개 파열 치료에 대한 BMP-12의 적합성을 설명하는 데 있다. 특히, MSC와 병용했을 때 BMP-12가 가질 수 있는 잠재적 이점을 중심으로 논의하여 향후 힘줄 재생 치료에 BMP-12를 투여하는 근거를 삼고자 한다.

본 론

1. BMP-12가 힘줄 형성에 미치는 영향

1) 힘줄 형성 표지자 및 분화 유도: BMP-12는 growth differentiation factor (GDF)-7로도 알려져 있으며, 줄기세포를 힘줄 계열로 분화시키는 유망한 인자로 제안되었다.¹¹ 여러 연구에서 BMP-12가 다양한 종류의 줄기세포에서 주요 힘줄 관련 표지자의 발현을 효과적으로 증가시키는 것으로 나타났다.⁹ BMP-12는 힘줄 발생 및 분화에 핵심적인 역할을 하는 전사 인자인 Scleraxis와 Mohawk의 발현을 유도한다.¹² Human adipose-derived stem cell (hASC)을 BMP-12 (100 ng/mL)로 7일간 처리했을 때, Scleraxis와 Mohawk유전자 발현이 대조군에 비해 각각 평균 2.05배 및 2.65배 증가했다는 보고가 있다.¹³ 또한, 힘줄의 주요 세포 외 기질(extracellular matrix, ECM) 구성 성분인 제1형 콜라겐과 Tenomodulin의 발현도 BMP-12에 의해 증가하는 것으로 관찰되었다.¹¹ Western blot 분석 결과, BMP-12 처리 시 hASC에서 collagen type I과 Mohawk 단백질 발현이 각각 평균 1.8배 및 1.5배 유의하게 증가했으며, 다른 연구에서는 BMP-12가 Scleraxis 프로모터 활성화 및 Tenomodulin 단백질 발현을 유도함을 확인했다.^{12,13} 이러한 결과들은 BMP-12가 힘줄을 특이적으로 유도하는 인자임을 시사한다.

2) BMP-12의 신호 전달 경로: BMP-12는 TGF 슈퍼패밀리에 속하는 단백질로, 세포 표면의 Serine/Threonine kinase receptor에 결합하여 세포 내 신호 전달 경로를 활성화시킨다.^{14,15} BMP-12는 주로 정규(canonical) small mothers against decapentaplegic (Smad) 경로를 통해 신호를 전달하며, 특히 ASCs에서 BMP-12는 Smad1, Smad5, Smad8의 인산화를 강력하게 유발하지만, TGF- β 계열에서 주로 활성화되는 Smad2/3나 비정규 경로(non-canonical pathway)

중 하나인 p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 경로는 활성화시키지 않는 것으로 보고되었다.¹² 또한, ASCs에서는 BMP 1형 수용체 중 activin receptor-like kinase 6 (ALK6)가 다른 1형 수용체들에 비해 월등히 높은 수준으로 발현된다.¹² 이는 ALK6가 BMP-12 신호 전달 복합체의 중요한 구성 요소로서 BMP-12의 힘줄 형성 유도 효과를 매개하는 데 핵심적인 역할을 할 수 있음을 시사한다. BMP-12가 특정 수용체(ALK6 등)와 상호작용하여 특이적인 Smad1/5/8 경로를 활성화하는 기전은 다른 BMP나 TGF- β 계열 인자들과 차별화되는 생물학적 효과라 할 수 있다.

3) 골/연골 형성 대비 힘줄 형성 특이성 증거: BMP 패밀리에 대부분의 단백질들(예: BMP-2, BMP-4, BMP-7)은 강력한 골 형성(osteogenesis) 및 연골 형성(chondrogenesis) 유도 능력을 가지는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 그러나 BMP-12, BMP-13, BMP-14는 이들과는 다른 특성을 보인다. 이들은 골 및 연골 형성 유도 능력이 상대적으로 낮으며, 생체 내에서 뼈나 연골보다는 힘줄 또는 인대 유사 조직의 형성을 유도하는 것으로 보고되었다.¹² ASC를 이용한 연구에서 BMP-12가 연골 기질 유전자인 aggrecan의 발현을 일부 증가시키기는 했으나, 그 수준은 정상 힘줄 섬유아세포에서 발현되는 양보다 현저히 낮았다. 이는 BMP-12가 연골 형성보다는 힘줄 형성을 더 잘 유도함을 시사한다. 더욱이, BMP-12는 ASCs에서 후기 골 형성 표지자인 osteocalcin의 발현을 오히려 감소시키는 것으로 나타났다.

4) 요약: BMP-12가 나타내는 힘줄 형성 특이성은 다른 성장인자들과 구별되는 중요한 특징이다. 이러한 특이성은 BMP-12가 활성화하는 독특한 세포 내 신호 전달 경로에서 기인하는 것으로 보인다. BMP-12는 주로 Smad1/5/8 경로를 활성화하며, 이는 강력한 골 형성 능력을 가진 BMP-2의 신호 전달 방식과 유사하지만 최종적인 세포 반응은 다르다. 또한, TGF- β 가 주로 Smad2/3 경로를 통해 신호를 전달하며 기질 합성과 함께 섬유화를 유도하는 것 과도 뚜렷이 구분된다.¹⁷ ASCs에서 높게 발현되는 ALK6 수용체와의 상호작용 역시 BMP-12의 특이적인 힘줄 형성 유도에 기여할 가능성이 있다. 이처럼 차별화된 신호 전달 기전은 BMP-12가 힘줄 재생에 더 적합하고, 원치 않는 골화나 과도한 섬유화 위험은 더 낮을 수 있다는 이론적 근거를 제공한다. 다양한 세포 유형과 실험 모델에서 BMP-12가 초기(Scleraxis, Mohawk) 및 후기(제1형 콜라겐, Tenomodulin) 힘줄 형성 표지자를 일관되게 유도한다는 점은 BMP-12가 신뢰할 수 있는 힘줄 형성 유도인자로서의 역할을 뒷받침한다.¹¹

2. BMP-12 대 다른 주요 성장인자

1) BMP-12 대 BMP-2: BMP-12는 힘줄 및 인대 재생 분야에서 잠재적인 치료제로 주목받고 있다. 이는 BMP-2와 비교했을 때 나타나는 독특한 특성으로 설명될 수 있다. BMP-12와 BMP-2는 동일한 BMP 패밀리에 속하지만, 기능 및 임상적 활용 가능성에서 중요한 차이를 보인다. BMP-12는 주로 힘줄 및 인대와 같은 결합 조직의 형성 촉진에 특화되어 있다. 반면, BMP-2는 강력한 골 형성 유도 능력을 가지며, 골 결손 치료나 척추 유합술 등에서 골 재생 촉진을 위해 임상적으로 연구 및 활용된다.¹⁸ BMP-2는 실험 기간 내내 주로 골 형성을 유도했다. 또한, 이소성 골화(ectopic ossification) 유발 가능성에서도 차이를 보인다. BMP-2는 연부 조직 내 비정상적인 뼈 형성인 이소성 골화를 유발할 수 있는 주요 부작용을 동반하는 반면, BMP-12는 골 및 연골 형성 유도 능력이 낮아 이소성 골화 유발 위험이 현저히 낮은 것으로 예상된다. 건병증의 석회화나 골화 병변에 BMP-2 등이 관여하는 것과 달리, BMP-12는 이러한 병리적 과정과의 연관성이 낮다.^{19,20} 이러한 차이는 두 BMP가 활성화하는 세포 내 신호 전달 경로의 차이에서 기인한다. BMP-12는 Smad1/5/8 경로를 통해 힘줄 형성 관련 유전자(Scleraxis, Mohawk, Tenomodulin) 발현을 유도하는 반면, BMP-2는 다른 신호 전달을 통해 골 형성 핵심 전사 인자(Runt-related transcription factor [Runx] 2, Osterix)를 강력하게 활성화한다.²¹ 따라서 힘줄 재생에서는 골 형성 잠재력이 낮은 BMP-12가 이소성 골화 위험이 높은 BMP-2보다 이론적으로 더 적합하고 안전한 선택지가 될 수 있다.

2) BMP-12 대 TGF- β 1: TGF- β 1은 힘줄 치유의 초기 염증 반응, 혈관 신생, 콜라겐 합성에 관여하는 다기능성 사이토카인이다.¹⁷ 특히 제1형 및 제3형 콜라겐과 같은 세포외기질의 강력한 생합성 촉진제로서 조직 복구에 필수적인 역할을 한다.¹⁷ TGF- β 신호 전달(주로 Smad2/3 경로)은 힘줄 발생과 치유에 중요하지만, 동시에 과도한 섬유화(fibrosis) 및 반흔 조직 형성의 주요 원인으로도 지목되며 특히 TGF- β 1은 반흔 조직 형성 병리와 밀접하게 연관되어 있다.^{22,23} BMP-12와 TGF- β 1 모두 콜라겐 합성을 촉진할 수 있지만, BMP-12는 Scleraxis, Mohawk, Tenomodulin와 같은 힘줄 특이적 표지자 발현을 유도하며 힘줄 세포 분화 쪽으로 더 특화된 역할을 하는 것으로 보인다. 반면, TGF- β 1은 특히 고농도이거나 장기간 노출될 경우, 힘줄의 정상적인 기능을 저해하는 과도한 섬유화 및 반흔 조직 형성을 유발할 이론적 위험이 더 높다. BMP-12가 주로 Smad1/5/8 경로를 이용하는 반면, TGF- β 는 주로 Smad2/3 경로를 이용한다는 신호 전달 경로의 차이는 섬유화 반응에

서의 차이를 설명하는 분자적 근거가 될 수 있다.^{12,17}

3) BMP-12 대 FGF-2 (bFGF): Basic FGF (bFGF) 또는 FGF-2는 주로 유사분열(mitogenesis)과 혈관 신생(angiogenesis)을 촉진하는 역할을 한다.⁹ 유사분열은 곧 세포증식을 의미한다. FGF-2는 치유 중인 힘줄 내 세포 수를 증가시키며, 초기 힘줄 발생 과정에도 관여한다.²⁴ 또한 힘줄 치유 초기 단계에서 발현이 증가하며, 염증 반응 조절에도 역할을 하는 것으로 보인다.²⁵ 그러나 일부 연구에서는 FGF-2가 콜라겐 합성을 억제할 수 있다고 보고했는데, 이는 강건한 힘줄 기질 형성에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.⁹ BMP-12의 주된 역할이 힘줄 계열로의 분화 유도 및 기질 성숙에 있는 반면, FGF-2는 세포 증식과 혈관 형성에 더 초점을 맞추고 있다. 세포 증식은 치유에 필수적이지만, FGF-2에 의해 유도된 과도하거나 방향성 없는 증식이 적절한 기질 합성으로 이어지지 않는다면, 세포 수는 많더라도 기계적으로는 약한 조직이 형성될 수 있다. BMP-12는 특이적인 힘줄 기질 형성을 위한 보다 직접적인 자극을 제공한다. 실제로 FGF-2, TGF- β 1, insulin-like growth factor (IGF)-1, BMP-12를 단독 또는 조합하여 중간엽 줄기세포에 처리한 연구에서는 BMP-12 단독 처리가 힘줄 표지자 유전자 발현을 가장 강력하게 유도했다고 보고했다.²⁶

4) BMP-12 대 PDGF: PDGF 특히 PDGF-BB는 강력한 화학주성(chemotaxis) 및 유사분열 인자이다. PDGF는 섬유아세포, 염증 세포(대식세포 등)를 손상 부위로 유인하고 이들 세포의 증식을 촉진한다.²⁷ 또한 초기 염증 반응과 혈관 신생을 강화하는 역할도 한다.²⁸ 일부 동물 모델에서는 PDGF-BB 처리가 콜라겐 합성을 증가시키고 복구된 힘줄의 생체역학적 특성을 개선하는 것으로 나타났다.²⁹ 그러나 PDGF 신호 전달은 섬유화 과정에도 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히, PDGF는 fibro-adipogenic progenitors (FAP)를 활성화시키는데, 이 세포들은 힘줄 손상 후 반흔 조직 형성에 기여하는 것으로 밝혀졌다.³⁰ BMP-12는 특정 세포 계열로의 분화에 초점을 맞추는 반면, PDGF는 치유 과정 초기에 보다 광범위하게 작용하여 주로 세포 동원 및 증식을 유도한다.³¹ PDGF는 복구 과정을 시작하는 데 중요하지만, 힘줄 형성 특이성이 부족하고 잠재적으로 섬유화 전구 세포를 활성화할 수 있다는 점 때문에, 단순히 반흔 조직이 아닌 조직화되고 기능적인 힘줄 조직의 형성을 유도하는 데에는 BMP-12가 이론적으로 더 우수할 수 있다.

5) 요약: Table 1은 논의된 성장인자들의 주요 역할과 특성을 요약한 것이다. 여러 성장인자들의 뚜렷한 역할은 단일 성장인자 치료보다는 여러 성장인자를 조합하거나 순차적으로 전달하는 방식이 더 효과적일 수 있음을 암시한다. 예를 들어, 초기에는 FGF-2나 PDGF로 세포 증식과 혈관 형성을 촉진하고, 이후 BMP-12를 지속적으로 전달하여 힘

Table 1. Comparison of Growth Factors in Tendon Formation

Growth factor	Main role	Tendon formation specificity	Bone/cartilage formation potential	Fibrosis/scar risk
BMP-12	Tendon differentiation, matrix maturation	High	Low	Low (theoretical)
TGF- β 1	Inflammation, angiogenesis, collagen synthesis, (fibrosis)	Medium	Low	High
FGF-2	Cell proliferation, angiogenesis, inflammation regulation	Low	Low	Low/medium
PDGF-BB	Cell recruitment/proliferation, inflammation, angiogenesis, (fibrosis regulation?)	Low	Low	Medium/complex

BMP: bone morphogenetic protein, TGF: transforming growth factor, FGF: fibroblast growth factor, PDGF: platelet-derived growth factor.

줄 분화 및 성숙을 유도하는 전략을 생각해 볼 수 있다.³² 그러나 각 성장인자의 최적 농도, 작용 시간, 전달 방법 및 상호작용을 정밀하게 조절하는 것은 여전히 중요한 연구 과제로 남아있다.

3. 힘줄 재생을 위한 MSC와 BMP-12의 역할

1) 병용 적용의 이론적 근거: MSC힘줄 형성 분화 강화: MSC는 상대적으로 쉽게 얻을 수 있고, 자가 증식 능력이 뛰어나며, 다양한 세포로 분화할 수 있는 잠재력과 면역 조절 능력을 갖추고 있어 힘줄 복구를 위한 유망한 세포 공급원으로 간주된다.¹⁰ 그러나 MSC를 이용한 치료의 효과를 극대화하기 위해서는 이식된 MSC가 반흔 조직이 아닌 기능적인 힘줄 조직을 형성하도록 유도하는 것이 필요하다.² 즉, MSC의 힘줄 세포 계열로의 분화를 효율적으로 유도하고 조절하는 것이 중요하다. BMP-12는 여러 연구를 통해 MSC에서 Scleraxis, Mohawk, 제1형 콜라겐, Tenomodulin와 같은 특정 힘줄 표지자의 발현을 증가시켜 힘줄 세포로의 분화를 유도하는 핵심 성장인자로 확인되었다.² 따라서, MSC라는 세포 공급원과 BMP-12라는 특이적 분화 신호를 결합하는 것은 힘줄 재생을 향상시키기 위한 논리적이고 합리적인 전략이라고 할 수 있다. 이 조합은 세포 이식과 분화 유도를 동시에 목표로 하여 시너지 효과를 기대할 수 있다.

2) 전임상 모델 증거(회전근개 복원 포함): 체외(in vitro) 연구에서는 BMP-12가 MSC의 힘줄 형성 표지자 발현을 일관되게 촉진하는 것으로 나타났다.¹² 생체 내(in vivo) 연구에서도 BMP-12 유전자 전달이나 단백질 직접 투여가 쥐의 아킬레스건 파열 모델 등에서 힘줄 치유를 개선하고 인장 강도를 증가시키는 효과를 보였다.¹¹ MSC를 이용한 힘줄 복구 연구에서도 조직 구조 개선, 콜라겐 발현 증가, 생체역학적 특성 향상과 같은 긍정적인 결과들이 보고되었다.³³

특히 회전근개 복원 분야에서는 높은 재파열률을 극복하고 건-골 부착부 치유를 개선하기 위해 줄기세포를 포함한 다양한 생물학적 증강 전략들이 활발히 연구되고 있다.³⁴

3) MSC 기반 치료에서 다른 성장인자 대비 이론적 이점: MSC와 함께 사용할 때 BMP-12가 다른 성장인자들보다 이론적으로 더 나은 선택일 수 있는 이유는 다음과 같다.

(1) 특이성(specificity): BMP-12는 TGF- β 1, FGF-2, PDGF와 같은 광범위하게 작용하는 인자들에 비해 MSC를 힘줄 계열로 분화시키는 데 더 특화된 신호를 제공한다. 이는 이식된 MSC가 무작위적인 증식이나 섬유화보다는 조직화되고 기능적인 힘줄 조직을 형성하도록 유도할 가능성을 높인다.

(2) 표적 외 효과 감소(reduced off-target effects): BMP-12와 비교했을 때, BMP-12는 골 형성이나 연골 형성 유도 능력이 현저히 낮아, 회전근개 부착부와 같이 뼈에 인접한 부위에 MSC를 적용할 때 발생할 수 있는 이소성 골화의 위험을 크게 줄일 수 있다. TGF- β 1과 비교해서는, 뚜렷한 신호 전달 경로 차이와 섬유화와의 직접적인 연관성이 상대적으로 적다는 점에서 과도한 섬유화 유발 가능성이 낮을 수 있다. FGF-2는 주로 세포 증식을 유도하여 충분한 기질 성숙을 동반하지 않을 수 있으며, PDGF는 세포를 유인하는 동시에 잠재적으로 섬유화 전구세포를 활성화할 수 있다.

(3) 시너지 효과(synergy): BMP-12의 추가 효과가 미미할 수도 있지만, 일반적으로 BMP-12는 MSC의 내재적인 재생 잠재력 및 다른 환경적 신호와 시너지 효과를 발휘하여 강력한 힘줄 형성을 촉진할 수 있는 화학적 신호를 제공한다.

결 론

BMP-12는 MSC에서 Scleraxis, Mohawk, 제1형 콜라겐, Tenomodulin와 같은 힘줄 형성 표지자 발현을 Smad1/5/8 신호 전달 경로를 통해 특이적으로 유도하며, 이는 BMP-2 대비 골 형성 및 연골 형성 유도 능력이 현저히 낮아 이소성 골화 위험이 적다. 또한 TGF- β 1, FGF-2, PDGF와 비교했을 때 BMP-12는 힘줄 형성으로의 분화를 보다 특이적으로 유도하고 과도한 섬유화나 불충분한 기질 형성 위험도 낮다. 회전근개 파열 치유의 생물학적 한계를 극복하기 위해 BMP-12의 특이적 힘줄 형성 유도 신호와 MSC의 재생 잠재력을 결합하는 전략은 손상 부위에 세포 공급원을 제공하고 기능적인 힘줄 조직 형성을 유도하여 진정한 조직 재생을 목표로 하며, 특히 낮은 이소성 골화 및 과도한 섬유화 위험은 회전근개 복원과 같은 임상 적용에 이점을 제공한다. 종합적으로 BMP-12는 힘줄 재생 향상에, 특히 MSC와 병용하여 회전근개 파열 복원술에 적용될 때 매우 유망한 이론적 가능성을 보여주며, 힘줄 형성에 대한 특이성과 낮은 이소성 골화 위험이 핵심적인 장점이다. 그러나 이러한 이론적 장점을 임상에 적용하기 위해서는 만성 회전근개 파열 모델 등 관련성 높은 동물 모델에서 BMP-12와 MSC 조합의 효과를 다른 성장인자 조합과 직접 비교하는 생체 내 연구와 더불어 BMP-12의 최적 농도, 전달 방법, 작용 시간, 그리고 기계적 자극이나 지지체 특성과 같은 다른 미세 환경적 요인과의 상호작용에 대한 추가 연구가 필요하다.

REFERENCES

- Kishore V, Bullock W, Sun X, Van Dyke WS, Akkus O. Tenogenic differentiation of human MSCs induced by the topography of electrochemically aligned collagen threads. *Biomaterials* 2012;33:2137-44.
- Galatz LM, Gerstenfeld L, Heber-Katz E, Rodeo SA. Tendon regeneration and scar formation: The concept of scarless healing. *J Orthop Res* 2015;33:823-31.
- Sambandam SN, Khanna V, Gul A, Mounasamy V. Rotator cuff tears: an evidence based approach. *World J Orthop* 2015;6:902-18.
- Abtahi AM, Granger EK, Tashjian RZ. Factors affecting healing after arthroscopic rotator cuff repair. *World J Orthop* 2015;6:211-20.
- Abdalla AA, Pendegress CJ. Biological approaches to the repair and regeneration of the rotator cuff tendon-bone enthesis: a literature review. *Biomater Transl* 2023;4:85-103.
- Apostolakos J, Durant TJ, Dwyer CR, Russell RP, Weinreb JH, Alaei F, et al. The enthesis: a review of the tendon-to-bone insertion. *Muscles Ligaments Tendons J* 2014;4:333-42.
- Montgomery SR, Petrigliano FA, Gamradt SC. Biologic augmentation of rotator cuff repair. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2011;4:221-30.
- Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003;33:381-94.
- Würgler-Hauri CC, Dourte LM, Baradet TC, Williams GR, Soslowsky LJ. Temporal expression of 8 growth factors in tendon-to-bone healing in a rat supraspinatus model. *J Shoulder Elbow Surg* 2007;16:S198-203.
- Lui PP. Stem cell technology for tendon regeneration: current status, challenges, and future research directions. *Stem Cells Cloning* 2015;8:163-74.
- Chamberlain CS, Lee JS, Leiferman EM, Maassen NX, Baer GS, Vanderby R, et al. Effects of BMP-12-releasing sutures on Achilles tendon healing. *Tissue Eng Part A* 2015;21:916-27.
- Shen H, Gelberman RH, Silva MJ, Sakiyama-Elbert SE, Thomopoulos S. BMP12 induces tenogenic differentiation of adipose-derived stromal cells. *PLoS One* 2013;8:e77613.
- Zarychta-Wiśniewska W, Burdzinska A, Kulesza A, Gala K, Kaleta B, Zielniok K, et al. BMP-12 activates tenogenic pathway in human adipose stem cells and affects their immunomodulatory and secretory properties. *BMC Cell Biol* 2017;18:13.
- Inada M, Katagiri T, Akiyama S, Namika M, Komaki M, Yamaguchi A, et al. Bone morphogenetic protein-12 and -13 inhibit terminal differentiation of myoblasts, but do not induce their differentiation into osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222:317-22.
- de Caestecker M. The transforming growth factor-beta superfamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:1-11.
- Zhu L, Liu Y, Wang A, Zhu Z, Li Y, Zhu C, et al. Application of BMP in bone tissue engineering. *Front Bioeng Biotechnol* 2022;10:810880.
- Li ZJ, Yang QQ, Zhou YL. Biological and mechanical factors and epigenetic regulation involved in tendon healing. *Stem Cells Int* 2023;2023:4387630.
- Kuroda S, Goto N, Suzuki M, Kaneda K, Ohya K, Shimokawa H, et al. Regeneration of bone- and tendon/ligament-like tissues induced by gene transfer of bone morphogenetic protein-12 in a rat bone defect. *J Tissue Eng* 2010;2010:891049.
- Dai G, Li Y, Liu J, Zhang C, Chen M, Lu P, et al. Higher BMP expression in tendon stem/progenitor cells contributes to the increased heterotopic ossification in Achilles tendon with aging. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:570605.

20. Oliva F, Via AG, Maffulli N. Physiopathology of intra-tendinous calcific deposition. *BMC Med* 2012;10:95.
21. Rui YF, Lui PP, Lee YW, Chan KM. Higher BMP receptor expression and BMP-2-induced osteogenic differentiation in tendon-derived stem cells compared with bone-marrow-derived mesenchymal stem cells. *Int Orthop* 2012;36:1099-107.
22. Katzel EB, Wolenski M, Loiselle AE, Basile P, Flick LM, Langstein HN, et al. Impact of Smad3 loss of function on scarring and adhesion formation during tendon healing. *J Orthop Res* 2011;29:684-93.
23. Loiselle AE, Yukata K, Geary MB, Kondabolu S, Shi S, Jonason JH, et al. Development of antisense oligonucleotide (ASO) technology against TGF- β signaling to prevent scarring during flexor tendon repair. *J Orthop Res* 2015;33:859-66.
24. Yang G, Rothrauff BB, Tuan RS. Tendon and ligament regeneration and repair: clinical relevance and developmental paradigm. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2013;99:203-22.
25. Lu J, Jiang L, Chen Y, Lyu K, Zhu B, Li Y, et al. The Functions and mechanisms of basic fibroblast growth factor in tendon repair. *Front Physiol* 2022;13:852795.
26. Rajpar I, Barrett JG. Optimizing growth factor induction of tenogenesis in three-dimensional culture of mesenchymal stem cells. *J Tissue Eng* 2019;10:2041731419848776.
27. Meier Bürgisser G, Evrova O, Calcagni M, Scalera C, Giovanoli P, Buschmann J. Impact of PDGF-BB on cellular distribution and extracellular matrix in the healing rabbit Achilles tendon three weeks post-operation. *FEBS Open Bio* 2020;10:327-37.
28. Chen Y, Jiang L, Lyu K, Lu J, Long L, Wang X, et al. A promising candidate in tendon healing events-PDGF-BB. *Biomolecules* 2022;12:1518.
29. Randelli P, Randelli F, Ragone V, Menon A, D'Ambrosi R, Cucchi D, et al. Regenerative medicine in rotator cuff injuries. *Biomed Res Int* 2014;2014:129515.
30. Harvey T, Flamenco S, Fan CM. A Tppp3⁺Pdgfra⁺ tendon stem cell population contributes to regeneration and reveals a shared role for PDGF signalling in regeneration and fibrosis. *Nat Cell Biol* 2019;21:1490-503.
31. Li ZJ, Yang QQ, Zhou YL. Basic research on tendon repair: strategies, evaluation, and development. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:664909.
32. Heisterbach PE, Todorov A, Flückiger R, Evans CH, Majewski M. Effect of BMP-12, TGF- β 1 and autologous conditioned serum on growth factor expression in Achilles tendon healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:1907-14.
33. Norelli JB, Plaza DP, Stal DN, Varghese AM, Liang H, Grande DA. Tenogenically differentiated adipose-derived stem cells are effective in Achilles tendon repair in vivo. *J Tissue Eng* 2018;9:2041731418811183.
34. Valencia Mora M, Ruiz Ibán MA, Díaz Heredia J, Barco Laakso R, Cuéllar R, García Arranz M. Stem cell therapy in the management of shoulder rotator cuff disorders. *World J Stem Cells* 2015;7:691-9.