

# YAP/TAZ Sinyal Yolağının Mekanik Stres Kaynaklı Hipertrofik Skar Oluşumuna Etkisinin GEO2R ile Belirlenmesi: In Slico Analiz

## Determination the Effect of YAP/TAZ Signaling Pathway on Mechanical Stress Induced Hypertrophic Scar Formation by GEO2R

 Evin İŞCAN<sup>ab</sup>

<sup>a</sup>İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, İzmir, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri ABD, İzmir, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Hipertrofik skar travma, geçirilen ameliyatlar, yanık ve bazı cilt enfeksiyonları sonrası yaygın olarak görülebilen bir cilt sorunudur. Mevcut tedaviye verilen zayıf yanıt ve yüksek nüks oranları göz önüne alındığında hipertrofik skarların oluşumunun engellenmesinde hedeflenmiş, etkili topikal moleküler tedavi stratejilerinin belirlenmesine ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. YAP/TAZ, Hippo sinyal yolağı hedef molekülleridir. Bu çalışmada, mekanik stres kaynaklı hipertrofik skar oluşumunda rol alan YAP/TAZ hedef genlerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. **Gereç ve Yöntemler:** Mekanik stres kaynaklı hipertrofik skar oluşumunda rol oynayan genlerin ifade verisine "Gene Expression Omnibus" veri tabanından erişildi.  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde, 2 kat ve üzerinde değişim gösteren genlerin listesi oluşturuldu. Oluşturulan gen listesinde, YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genleri belirlendi. Literatür taraması sonucunda, YAP/TAZ hedef genlerinin fonksiyonları belirlendi. Belirlenen genlerin etkileşim ağlarını ve rol oynadıkları sinyal yollarını bulmak için STRING protein etkileşim veritabanı kullanıldı. **Bulgular:** Anlamlı düzeyde değişim olan genlerin içinde YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genlerinden; tenascin C, trombospondin 1, serin proteaz inhibitör 1'in ifadesinde artış gözlemlendi. Literatür taraması sonucunda bu genlerin yara iyileşmesi, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre dışı matrisin yeniden yapılanmasında rol oynadıklarını gösterdik. **Sonuç:** Bu çalışmada, mekanik stres ile uyarılan hipertrofik skarlarda, YAP/TAZ sinyal iletim yolağının hedef genlerinin ifadesinin değiştiğini göstermiş bulunmaktayız. Hipertrofik skar oluşumunda YAP/TAZ sinyal yolağının rolünün belirlenmesine yönelik daha ileri çalışmalarını yapılmasına ihtiyaç vardır.

**ABSTRACT Objective:** Hypertrophic scar is a common skin problem after trauma, previous surgeries, burns and some skin infections. Considering the weak response and high recurrence rates linked to current treatments, it is necessary to determine and develop effective topical molecular treatment strategies which could prevent the formation of hypertrophic scar. YAP and TAZ are effector molecules of the Hippo signaling. In this study, it is aimed to determine the YAP/TAZ target genes involved in the formation of the mechanical stress-induced hypertrophic scar. **Material and Methods:** The gene expression data implicated in the formation of mechanical stress-induced hypertrophic scar accessed from the Gene Expression Omnibus database. Genes with a 2-fold or more change at  $p < 0.05$  significance level were included in the list. YAP/TAZ signaling target genes were determined among the upregulated genes. The functions of YAP/TAZ target genes were determined by literature searching. STRING protein interaction database was used to find the interaction networks of the identified genes and the signal pathways in which they play a role. **Results:** Among the genes with significant changes, YAP/TAZ signaling target genes tenascin C, thrombospondin 1, serine protease inhibitor 1 expressions were increased. As a result of the literature review, we showed that these genes play a role in wound healing, cell proliferation, cell differentiation, and remodeling of the extracellular matrix. **Conclusion:** In this study, we have shown that the YAP/TAZ signaling plays a role in mechanical stress-induced hypertrophic scar and further studies are needed to determine its role in the formation of hypertrophic scar.

**Anahtar Kelimeler:** Hipertrofik skar;  
YAP/TAZ sinyal iletim yolağı; GEO2R

**Keywords:** Hypertrophic scar; YAP/TAZ signaling; GEO2R

Hipertrofik skar (HTS), deride yaralanmayı takiben, normal yara iyileşmesi sürecinde, fibröz dokunun kontrolsüz artışı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Bu yara izleri, uzun süreler boyunca fibroblast kaynaklı hücre dışı matris [extracellular matrix (ECM)] proteinlerinin ve özellikle kolejinin aşırı birikimi ile

**Correspondence:** Evin İŞCAN  
Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Biyotıp ve Sağlık Teknolojileri ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** evin.iscan@ibg.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology.

**Received:** 27 Jan 2021 **Received in revised form:** 14 Apr 2021 **Accepted:** 29 Apr 2021 **Available online:** 27 May 2021

2146-9016 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

dermal dokunun çoğalması, kalıcı inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir.<sup>1</sup> HTS, yanık sonrasında sık görülen bir komplikasyondur. Dünyada her yıl yaklaşık 4 milyon hasta, yanık nedeniyle yara izleri kazanmakta olup, gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı daha da artmaktadır.<sup>2,3</sup> HTS oluşumunda, yara gerginliği veya hormonal stres gibi çevresel faktörler önemli rol oynamaktadır.<sup>4</sup> Yara iyileşme sürecinde, yaraya uygulanan mekanik gerilimin, HTS oluşumuna yol açabileceği hipotezi ortaya konmaktadır.<sup>5</sup> Mekanik gerilimin, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen üretimini uyarabildiği bildirilmiştir.<sup>2,6</sup>

Hippo sinyal yolağı ve onun alt yolağında yer alan efektörlerden co-activators Yes-associated protein (YAP) and WW-domain-containing transcriptional co-activator with PDZ-binding motif (TAZ), hücre dışından gelen mekanik stres alıcısı gibi davranmaktadır.<sup>7,8</sup> YAP/TAZ, çok sayıda transkripsiyon faktörü [Transcriptional enhancer factor TEF-1 (TEAD), Runt-related transcription factor (RUNX), tumor protein p73 (TP73), Erb-B2 receptor tyrosine kinase 4 (ERBB4), small mothers against decapentaplegic (SMAD), vb.] ile etkileşime girerek hücre çoğalması, hücre göçü, apoptoz gibi birçok biyolojik olayı hem normal dokuda hem de kanser dokularında düzenlemektedir. Hippo yolağı molekülleri “large tumor suppressor kinase 1/2”, “mammalian sterile 20-related kinases 1/2”, YAP/TAZ’ın sitoplazmada kalmasını ve fosfodegradasyonunu sağlayarak organ büyümesini ve hücre bölünmesini kontrol altına almaktadır.<sup>9</sup> Hippo yolağındaki bozulmalar, YAP/TAZ aktivasyonuna yol açmaktadır. YAP/TAZ aktivasyonu ise hücre çoğalması ve hücre göçü başta olmak üzere birçok biyolojik olayı kontrol etmektedir.

Son yıllarda YAP/TAZ’ın yara iyileşmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>10,11</sup> Deride yara iyileşmesi sırasında, çekirdekte YAP/TAZ’da artış gözlenir ve bu hücreler ağırlıklı olarak, yara kenarındaki göç eden epidermal bazal hücre tabakasında yer almaktadır.<sup>10</sup> Yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra doku homeostazının yeniden meydana gelmesini takiben YAP/TAZ tekrar sitoplazmik hâle gelir. YAP/TAZ temel olarak erişkin dermiste fibroblastlarda sitoplazmik olmakla birlikte, erken yara iyileşmesi evresinde yara yatağının içindeki ve dışındaki dermal

hücrelerde yüksek oranda ifade edilir ve çekirdekte gözlenir.<sup>10</sup> YAP/TAZ, hücre proliferasyonu, hücre göçü ve ECM’nin yeniden yapılanmasındaki rolü göz önüne alındığında, HTS yönetiminde iyi bir tedavi hedefi olabileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde, YAP/TAZ sinyal yolağının HTS’deki rolü tanımlanmamıştır.

Çalışmamızda, mekanik stres maruziyeti sonucu HTS oluşumunda rol alan YAP/TAZ hedef genlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### MEKANİK STRES İLE UYARILMIŞ HTS DOKUSUNA AİT MİKRO DİZİLEME VERİSİNİN ELDESİ VE GEN LİSTESİNİN BELİRLENMESİ

Wong ve ark.nın, fokal adezyon kinazların HTS fare modelinde, HTS oluşumuna olan etkisini incelemek için 6 ve 14. gün sonunda elde ettikleri RNA’lardan gerçekleştirmiş oldukları mikrodizin verisine “Gene Expression Omnibus” veri tabanından GSE26390 numarası ile temin edildi.<sup>12</sup> Buradaki verilerden 6. gün deneyinin sonucunda elde edilen datalar kullanıldı. Veriler GEO2R veri tabanında, kontrol (n=4) ve mekanik strese maruz bırakılmış (n=4) HTS örneği olarak gruplandırıldı. Veriler analiz edilerek en çok değişim gösteren 250 genin listesi elde edildi. Genler p değeri anlamlılık düzeylerine göre sıralandı. Listelenen genlerden, katlı değişim >2, p<0,05 olan 50 azalan, 151 artan gen listelendi.

### YAP/TAZ SİNYAL YOLAĞI HEDEF GENLERİNİN BELİRLENMESİ

GEOR analizlerin sonucunda elde edilen gen listesinde, YAP/TAZ sinyal yolağının hedef genlerinin değişimi incelendi.

Değişimi incelenecek olan YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genlerinin listesine ([https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/CORDENONSI\\_YAP\\_CONSERVED\\_SIGNATURE](https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/CORDENONSI_YAP_CONSERVED_SIGNATURE)) erişildi. Aynı zamanda da literatür taraması sonucunda YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genlerine ulaşıldı.

### PROTEİN ETKİLEŞİM VE SİNYAL YOLAK ANALİZİ

HTS’de artan/azalan genlerin ve YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genlerinin etkileşim ağlarını ortaya çıkar-

mak amacıyla STRING protein etkileşim veritabanında “multiple proteins” opsiyonu kullanıldı (<https://string-db.org>). Ağ haritasını çıkarmak için aşağıdaki parametreler kullanıldı.

Etkileşim kaynağı: Literatür bilgisi, deneysel veri, veritabanı bilgisi, ko-ekspresyon, yakınlık, gen füzyon, birlikte-gerçekleşme (co-occurrence). Minimum etkileşim puanı: 0,7 (yüksek güvenilirlikle) Etkileşim ağ kümelenmesi: K-means kümelenmesi, küme sayısı= 10.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

GEO2R’den elde edilen gen listesinden,  $p < 0,05$ , katlı değişim  $> 2$  gösteren genler çalışmaya dâhil edilmiştir. STRING veri tabanı ile gerçekleştirilen sinyal yolak analizinde yanlış bulgu oranı “False Discovery Rate (FDR)” değerinin 0,05’ten küçük olması esas alınmıştır.

## ETİK ONAY

Çalışmada insan ve hayvan materyali kullanılmadığından, çalışmanın etik kurulu bulunmamaktadır. Çalışma sadece in silico analizleri içermektedir.

## BULGULAR

### HTS OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN GENLERİN BELİRLENMESİ

HTS ile ilişkili genler, Wong ve ark.nın farelerde oluşturdukları mekanik stres ile uyarılmış HTS modelinden elde edilen mikroarray sonuçları GEO veri tabanından elde edildi.<sup>12</sup> Elde edilen veriler GEO2R’de analiz edildi. Analiz sonucunda elde edilen gen listesinden,  $2 >$  katlı değişim gösterip,  $p < 0,05$  olan azalan ve artan genler çalışmaya dâhil edildiler (Ek 1, Ek 2).

### MEKANİK STRES İLE UYARILAN HİPERTROFİK SKAR OLUŞUMUNDA ROL OYNAYAN GENLERİN BİYOLOJİK İŞLEVLERİ

STRING ile gerçekleştirilen Gen Ontolojisi (GO) ve Kyoto Genler ve Genom Ansiklopedisi [Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)] analizlerinde, azalan genler çoğunlukla gelişim ve ilaç metabolizması ile ilişkili olduğu bulundu. Artan genler ise HTS oluşumunun önemli basamakları olan çok sayıda biyolojik yanıtta rol almaktadırlar.

Artan genlerin etkilediği biyolojik yanıtlar GO analizleri **Tablo 1**’de verilmiştir.

KEGG analizleri sonucunda özellikle HTS oluşumunda rol alan hücre proliferasyonu, hücre göçü, ECM yapılanması, hücre-hücre adezyonu ve benzeri biyolojik süreçlerde rol oynadıkları gözlemlendi ( $FDR < 0,05$ ) (**Tablo 2**). Bu genler için aynı zamanda protein-protein etkileşim haritası çıkarıldığında, etkileşimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi.

### YAP/TAZ SİNYAL YOLAĞI HEDEF GENLERİNİN BELİRLENMESİ

GEO2R analizleri sonucunda, YAP/TAZ sinyal iletim yolağı hedef genlerinin anlamlı bir şekilde değişim gösterdiğini gösterdik (**Tablo 3**). Bu YAP/TAZ hedef genleri, hücre-ECM etkileşiminde, ECM oluşumunda ve ECM yapılanmasında görev almaktadırlar.<sup>7,13-17</sup>

Artan gen listesinde YAP/TAZ hedef genleri; tenascin C (TNC), trombospondin 1 (THBS 1), serin proteaz inhibitör 1’in (SERPINE 1) mekanik stres ile uyarıldığını ilk kez belirledik (**Tablo 3**).

YAP/TAZ hedef genlerinin HTS oluşumunda rol oynayan diğer genler ile olan etkileşimi STRING protein etkileşim programı ile gösterdik (**Şekil 1**).<sup>12</sup> STRING veri tabanının rapor ettiği protein-protein etkileşim p değeri:  $1.0e-16$ .

STRING protein veri tabanı kullanılarak ortaya çıkarılan gen etkileşim ağ haritasını göstermektedir. Etkileşimde kullanılan çizgilerin renklerine ilişkin açıklama şeklin altındaki göstergede sunulmuştur. HTS oluşumunda rol oynayan genlerin birbirleri ve YAP/TAZ hedef genleri ile etkileşimi.

## TARTIŞMA

Travma sonucu oluşan yaralanmalar, yanıklar HTS oluşumunda büyük rol oynamaktadır. HTS görülme sıklığı oldukça yüksek olup estetik bir kaygı olmasının ötesinde, ekstremitelerde meydana geldiğinde iş gücü kayıplarına da yol açmaktadır. Cerrahi yolla tedavinin yanı sıra etkili bir tedavi sunulmamaktadır. Cerrahi rezeksiyon sonrasında da tekrarlama olasılığı oldukça yüksektir. Yaranın oluşum bölgesi özellikle göz önüne alındığında, yaraya uygulanan mekanik

## EK 1: Artan gen listesi.

Gen tanımlama numarası	P değeri	Logaritmik katlı değişim	Gen sembolü
1425985_s_at	2.33e-04	1.01	Masp1
1426755_at	1.03e-03	1.01	Ckap4
1416414_at	5.66e-04	1.01	Emilin1
1419123_a_at	2.02e-04	1.03	Pdgfc
1449366_at	2.24e-02	1.04	Mmp8
1452244_at	8.35e-03	1.07	Medag
1416200_at	2.85e-03	1.17	Il33
1453214_at	1.72e-02	1.17	Lrrc15
1420731_a_at	2.12e-05	1.22	Csrp2
1419420_at	2.00e-04	1.27	St6galnac5
1416286_at	1.06e-03	1.32	Rgs4
1452418_at	8.05e-03	1.42	Gm20186
1434667_at	2.23e-04	1.56	Col8a2
1418666_at	7.44e-04	1.60	Ptx3
1423294_at	2.87e-03	2.03	Mest
1457429_s_at	9.76e-03	1.00	Sbspon
1443906_at	1.15e-02	1.00	Cd55
1449350_at	6.59e-03	1.00	Osr1
1418457_at	3.60e-03	1.01	Cxcl14
1426642_at	2.01e-05	1.01	Fn1
1415877_at	3.95e-05	1.01	Dpysl3
1426278_at	1.16e-02	1.02	Ifi2712a
1454159_a_at	2.63e-03	1.02	Igfbp2
1417439_at	3.50e-03	1.02	Cd248
1419413_at	2.57e-04	1.02	Ccl17
1447863_s_at	2.46e-03	1.02	Nr4a2
1454613_at	7.75e-05	1.02	Dpysl3
1448593_at	1.14e-03	1.03	Wisp1
1450783_at	6.26e-03	1.03	Ifit1
1456084_x_at	3.07e-03	1.03	Fmod
1429178_at	3.10e-03	1.04	Tenn3
1447819_x_at	7.44e-03	1.04	-
1446558_at	2.59e-02	1.04	Dennd4a
1427054_s_at	3.78e-03	1.04	Abi3bp
1445804_at	4.40e-04	1.04	-
1435585_at	1.84e-03	1.04	Tceal7
1423261_at	2.53e-03	1.04	1500015O10Rik
1437771_at	7.64e-03	1.04	Lrrn4cl
1450429_at	7.91e-03	1.04	Capn6
1448891_at	2.90e-03	1.04	Fcr1s
1436293_x_at	4.38e-03	1.04	lldr2
1436055_at	7.28e-03	1.05	Lrrc15
1427300_at	1.75e-03	1.05	Lhx8
1449994_at	3.08e-02	1.05	Epgn
1434470_at	2.48e-05	1.05	Syt13
1454830_at	1.68e-02	1.06	Fbn2
1437506_at	7.45e-04	1.06	Adamts6

devamı...→

## EK 1: Artan gen listesi (devamı).

Gen tanımlama numarası	P değeri	Logaritmik katlı değişim	Gen sembolü
1419015_at	1.18e-02	1.07	Wisp2
1423505_at	3.87e-03	1.07	Tagln
1429298_at	2.16e-03	1.07	Ddah1
1437685_x_at	3.17e-04	1.07	Fmod
1453486_a_at	1.20e-05	1.07	Scube2
1421775_at	2.73e-02	1.07	Fcer1a
1419309_at	6.51e-05	1.08	Pdpn
1448594_at	2.23e-03	1.09	Wisp1
1460049_s_at	2.68e-03	1.09	1500015O10Rik
1455034_at	8.96e-03	1.09	Nr4a2
1430353_at	1.66e-05	1.09	Glis3
1453839_a_at	3.02e-02	1.10	Pi16
1441389_at	2.31e-03	1.10	-
1427919_at	1.30e-04	1.11	Srpx2
1454995_at	3.72e-04	1.11	Ddah1
1438658_a_at	1.97e-03	1.11	S1pr3
1433434_at	5.53e-03	1.11	AW551984
1419376_at	4.51e-04	1.11	Fibin
1427256_at	7.81e-05	1.11	Vcan
1418796_at	1.72e-03	1.12	Clec11a
1418456_a_at	2.02e-03	1.12	Cxcl14
1427508_at	3.77e-04	1.12	Arsi
1449277_at	5.35e-04	1.13	-
1418753_at	6.27e-05	1.13	Gfpt2
1430357_at	1.30e-02	1.13	H3f3b
1416652_at	4.23e-02	1.14	Aspn
1433474_at	2.26e-03	1.14	Edil3
1438200_at	7.64e-05	1.14	Sulf1
1448394_at	7.15e-04	1.14	Myl2
1421977_at	6.67e-04	1.14	Mmp19
1426937_at	4.90e-03	1.15	Medag
1438789_s_at	1.08e-03	1.15	Dpysl3
1438467_at	2.73e-02	1.15	Mgl2
1419188_s_at	4.49e-03	1.15	LOC100861978// Ccl27b//Gm2506// Gm13306//Ccl27a
1420590_at	4.62e-03	1.15	Has1
1419161_a_at	5.43e-03	1.16	Nox4
1418269_at	5.12e-04	1.16	Loxl3
1421811_at	2.19e-02	1.16	Pald1//Thbs1
1435639_at	2.52e-02	1.16	2610528A11Rik
1418494_at	1.68e-03	1.18	Ebf2
1438602_s_at	1.34e-05	1.18	Masp1
1422831_at	3.93e-04	1.18	Fbn2
1421421_at	1.74e-02	1.18	Angpt1
1427183_at	4.18e-02	1.19	Efemp1
1421172_at	8.10e-04	1.19	Adam12
1425896_a_at	3.96e-03	1.22	Fbn1

devamı...→

EK 1: Artan gen listesi (devamı).			
Gen tanımlama numarası	P değeri	Logaritmik katlı değişim	Gen sembolü
1416686_at	2.69e-05	1.23	Plod2
1436044_at	4.77e-03	1.23	Scn7a
1460248_at	2.32e-03	1.23	Cpxm2
1427391_a_at	3.93e-02	1.23	Col12a1
<b>1416342_at</b>	<b>1.93e-03</b>	<b>1.24</b>	<b>Tnc</b>
1455466_at	5.69e-03	1.24	Adgrd1
1418547_at	9.46e-06	1.25	Tfpi2
1418424_at	1.56e-03	1.26	Tnfaip6
1435120_at	3.00e-03	1.27	Cdh11
1426851_a_at	2.36e-03	1.27	Nov
1416687_at	1.75e-04	1.28	Plod2
1436319_at	1.13e-05	1.29	Sulf1
1420380_at	2.18e-02	1.29	Ccl2
1457644_s_at	4.59e-04	1.29	Cxcl1
1418454_at	2.90e-05	1.30	Mfap5
1418440_at	1.56e-03	1.33	Col8a1
1449388_at	3.56e-03	1.34	Thbs4
1448201_at	5.20e-03	1.34	Sfrp2
1450004_at	1.54e-02	1.34	Tslp
1446951_at	5.68e-04	1.35	P4ha3
1455224_at	5.50e-03	1.35	Angptl1
1448816_at	4.55e-03	1.36	Ptgis
1455627_at	1.99e-03	1.36	Col8a1
<b>1450377_at</b>	<b>1.93e-02</b>	<b>1.38</b>	<b>Thbs1</b>
1421228_at	2.75e-02	1.38	Ccl7
1437218_at	6.90e-05	1.38	Fn1
1420582_at	1.38e-02	1.39	Cd209e
1456344_at	5.89e-03	1.41	Tnc
1435162_at	8.02e-04	1.42	Prkg2
1460227_at	1.05e-04	1.44	Timp1
1418061_at	4.63e-04	1.44	Ltbp2
1434411_at	3.71e-03	1.46	Col12a1
1449314_at	1.07e-04	1.47	Zfpm2
1426852_x_at	9.02e-04	1.50	Nov
1417789_at	8.37e-04	1.55	Ccl11
<b>1419149_at</b>	<b>2.24e-03</b>	<b>1.58</b>	<b>Serpine1</b>
1438870_at	1.36e-03	1.59	Fbn1
1449082_at	8.87e-06	1.60	Mfap5
1439843_at	1.19e-05	1.61	Camk4
1437339_s_at	1.02e-05	1.62	Pcsk5
1415905_at	1.62e-02	1.63	Reg1
1448457_at	1.19e-01	1.65	Krt71
1451406_a_at	1.91e-05	1.67	Pcsk5
1418599_at	1.03e-03	1.67	Col11a1
1450297_at	2.82e-02	1.70	Il6
1449154_at	3.12e-03	1.74	Col11a1
1422606_at	3.58e-03	1.78	C1qtnf3

devamı...→

EK 1: Artan gen listesi (devamı).			
Gen tanımlama numarası	P değeri	Logaritmik katlı değişim	Gen sembolü
1442140_at	1.40e-03	1.78	Tnn
1449425_at	2.77e-03	1.79	Wnt2
1445268_at	1.95e-04	1.81	-
1454883_at	1.25e-03	1.81	Gsdmc2
1422908_at	1.36e-05	1.86	Atp1b4
1437258_at	5.42e-04	1.89	Spr2a2//Spr2a1
1422317_a_at	1.31e-03	1.93	Il1r1
1429273_at	3.10e-04	1.98	Bmper
1419209_at	1.21e-02	2.09	Cxcl1
1424865_at	1.74e-04	2.58	Pyy
1427778_at	6.05e-05	4.80	Defb8

stresin HTS oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>18-20</sup> HTS oluşumunun patogenezinin belirlenmesi ve burada rol oynayan moleküler mekanizmanın tanımlanması, tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır.

Çalışma kapsamında, mekanik stres tarafından uyarılan genlerin HTS'de YAP/TAZ sinyal iletim yolağının hedef genlerinin HTS'de ifadelerinin arttığını biyoinformatik analizler sonucunda gösterdik.

YAP/TAZ sinyal, Hippo sinyal yolağının hedeflerinden olup büyüme ve gelişimde rol oynamaktadır. Normal gelişimde YAP/TAZ Hippo sinyal yolağı efektör molekülleri LATS1/2 tarafından fosforillenerek sitoplazmada tutulmaktadır.<sup>7,14,21</sup> Ancak mekanik stres, büyüme faktörleri, hücrelerin transdiferansiyasyonu, G proteinine bağlı reseptör aktivasyonunu, YAP/TAZ'ın çekirdeğe göçünü tetiklemektedir.<sup>22</sup> Çekirdekteki YAP/TAZ birçok transkripsiyon faktörü için ko-aktivatör olarak oynamaktadır. Normal süreçteki, gelişim, doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, damarlanma gibi birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır.<sup>23,24</sup> YAP/TAZ sinyal yolağının kontrolündeki bozulmalar kanser ve birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir.<sup>17</sup> Normal deride yara iyileşmesinde, YAP/TAZ'ın rolü gösterilmiştir.<sup>10</sup> Sağlıklı bir deride, dermal fibroblastlarda YAP/TAZ sitoplazmada gözlenirken, yara iyileşmesinin ilk aşamalarında çekirdekte göz-

**EK 2: Azalan gen listesi.**

Gen tanımlama numarası	P değeri	Logaritmik katlı değişim	Gen sembolü
1439798_at	8.18e-10	-3.65	Hoxc10
1455626_at	4.64e-08	-3.00	Hoxa9
1450645_at	3.27e-04	-2.60	-
1427154_at	2.02e-02	-2.27	Krt2
1435933_at	1.13e-03	-1.77	Scn2a1
1419139_at	5.22e-05	-1.72	Gdf5
1452493_s_at	4.93e-04	-1.71	Hoxb8///Hoxb7
1450956_at	1.56e-03	-1.67	LOC102642893///Scd3
1423366_at	9.54e-04	-1.62	Scd3
1449519_at	8.25e-05	-1.61	Gadd45a
1450723_at	6.11e-06	-1.54	Isl1
1438059_at	4.08e-04	-1.51	Ctn3
1421041_s_at	7.57e-05	-1.48	Gm3776///Gsta2///Gsta1
1460232_s_at	1.43e-04	-1.46	Hsd3b6///Hsd3b3///Hsd3b2
1451257_at	7.07e-03	-1.45	Acs16
1457587_at	2.16e-03	-1.42	Kcnq5
1429297_at	1.81e-03	-1.42	Serp1b12
1425286_at	5.39e-03	-1.41	Crygn
1443337_at	1.20e-02	-1.38	-
1448952_at	7.17e-04	-1.33	Chd3os
1421698_a_at	2.00e-02	-1.33	Col19a1
1421040_a_at	4.72e-04	-1.32	Gsta2
1448747_at	6.69e-04	-1.31	Fbxo32
1431475_a_at	3.46e-05	-1.24	Hoxa10
1416905_at	1.08e-03	-1.24	Guca2a
1449499_at	5.51e-06	-1.22	Hoxa7
1418100_at	3.29e-04	-1.22	Chd3os
1460463_at	2.25e-03	-1.21	H60c
1437842_at	5.82e-03	-1.20	Plcx1
1422720_at	1.55e-04	-1.18	Isl1
1420562_at	1.55e-03	-1.17	Slurp1
1438483_at	2.83e-04	-1.14	Nos1
1419223_a_at	5.29e-03	-1.14	Dtna
1448926_at	4.49e-05	-1.14	Hoxa5
1430036_at	2.83e-04	-1.12	Mrln
1436613_at	5.55e-04	-1.12	Coro6
1448852_at	2.22e-03	-1.11	Rgn
1450198_at	3.35e-04	-1.11	Dusp13
1435265_at	4.41e-03	-1.11	Fbxo32
1415994_at	2.98e-03	-1.11	Cyp2e1
1456508_at	2.26e-03	-1.10	Skint10
1417639_at	8.34e-04	-1.10	Slc22a4
1431281_at	8.21e-05	-1.08	Ppp1r27
1417787_at	4.90e-04	-1.06	Dkk1
1427280_at	1.02e-02	-1.05	Scn2a1
1434484_at	1.19e-02	-1.04	Wfdc21
1429565_s_at	3.48e-03	-1.04	Lce1m
1441094_at	1.07e-03	-1.04	Adh6b
1434725_at	1.84e-03	-1.01	Gramd1c

**TABLO 1: Mekanik stres kaynaklı hipertrofik skar oluşumunda rol alan artan genlerin GO Analizi.**

Biyolojik Süreçler (GO) Analizleri
Hücre göçünün düzenlenmesi
Hücre adezyonu
Sinyal iletim reseptör aktivasyonunun düzenlenmesi
Hücre proliferasyonunun düzenlenmesi
Gelişim
Sinyal iletiminin düzenlenmesi
Yara iyileşmesi
İnflamatuar yanıt düzenlenmesi
Büyümenin düzenlenmesi
Hücre-hücre adezyonu
Deri gelişimi

GO: Gen ontolojisi.

**TABLO 2: Mekanik stres kaynaklı hipertrofik skar oluşumunda rol alan artan genlerin KEGG Yolak Analizi.**

KEGG Yolakları Analizi
Sitokin-sitokin reseptörü etkileşimi
Fokal adezyon
Hücre dışı matris-reseptör etkileşimi
Sitokin-sitokin reseptörü etkileşimi

KEGG: Kyoto genler ve genom ansiklopedisi.

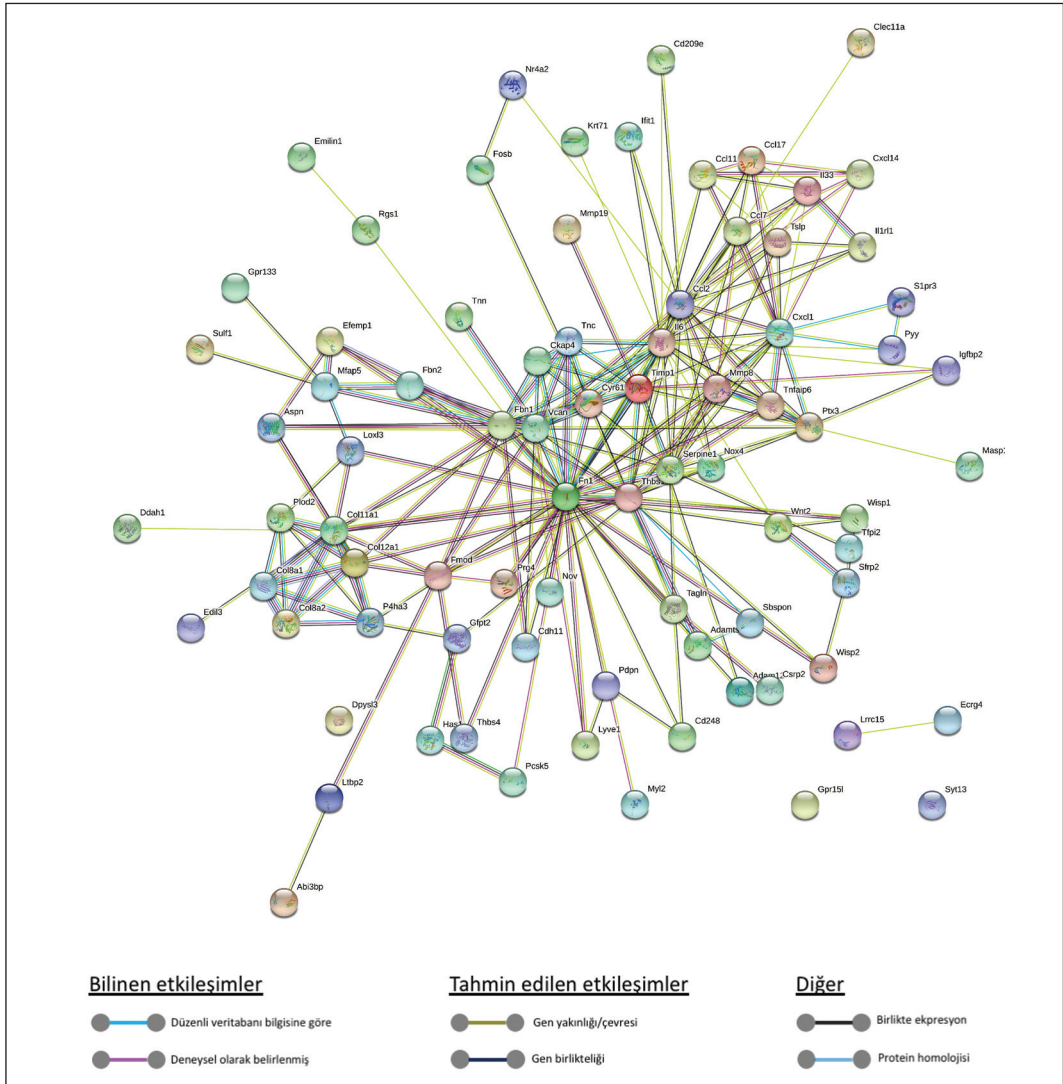
lenip, yara iyileşmesi tamamlandıktan sonra sitoplazmada gözlenmektedir.<sup>25</sup> HTS oluşumunda, YAP/TAZ sinyal yolağının rolüne ilişkin çalışmalara rastlanmamaktadır. Keloids skarlarında (yara bölgesinin sınırlarının dışına taşarak daha geniş bir yüzeye yayılması ile HTS'den ayrılmaktadır.) YAP/TAZ'ın çekirdekte yerleşim gösterdiğini belirten sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışma kapsamında, mekanik kuvvet uygulanan HTS'lerde YAP/TAZ hedef genlerinin ifadesini incelediğimizde, TNC, THBS1 ve SERPINE1'in ifadesinde anlamlı bir şekilde >2 katlı değişim olduğunu gösterdik (Tablo 3). HTS'nin önemli basamaklarından olan ECM'nin yeniden düzenlenmesi, hücre-hücre bağlantıları, hücre-ECM bağlantılarında önemli rol oynamaktadırlar.<sup>7,13-17</sup> Gen etkileşimi ağları incelendiğinde, belirlenen YAP/TAZ sinyal yolağı hedef genlerinin kolajen sentezi, hücre farklılaşması, hücre çoğalması, ECM'nin yeniden yapılması süreçle-

**TABLO 3:** Mekanik stres kaynaklı hipertrofik skar oluşumunda rol oynayan YAP/TAZ sinyal iletim yolağı hedef genleri.

Gen adı	Katlı değişim	p değeri	İşlevi	Kaynak
TNC	2,36	0,0019	Hücre dışı matriksde yoğun miktarda bulunan bir glikoproteindir. Gelişim ve yara iyileşmesi süreçlerinde rol oynar.	16
THBS 1	2,60	0,019	Hücre dışı matriksde oluşan mekanik stres ile uyarılarak, fokal adezyonların oluşumunda, YAP'nin hücre çekirdeğine geçmesinde rol oynamaktadır.	17
SERPINE1	2,98	0,002	Hücre dışı matriksin yeniden yapılanmasında rol oynamaktadır.	13

TNC: Tenascin C; THBS 1: Trombospondin 1; SERPINE 1: Serin proteaz inhibitör 1.

**ŞEKİL 1:** Hipertrofik skar ile ilişkilendirilen genlerin etkileşim ağları.

rinde rol oynayan diğer genler ile anlamlı etkileşim göstermektedir.

THBS1, yara onarımı ve doku rejenerasyonunda anahtar rol oynayan transforme edici büyüme faktörü beta 1'i [transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1)] aktive ederek fibrozu etkileyebilen bir matris glikoproteindir; THBS1 proteinini HTS'deki rolüne ilişkin yapılan çalışmada, bizim çalışmamız ile uyumlu bir şekilde THBS1, hipertrofik skarlarda yüksek bir şekilde ifade olduğu ve TGF- $\beta$ 1'i düzenleyerek HTS fibroblastlarının büyümesini uyardığı gösterilmiştir.<sup>26</sup>

## SONUÇ

YAP/TAZ sinyal yolağının hedef genlerin HTS'de arttığını gösterdik. Bu sonuçlar YAP/TAZ sinyal iletim yolağının hedeflenmesinin, HTS tedavisi için önemli bir strateji olabileceğini göstermektedir.

YAP/TAZ sinyal yolağının HTS oluşumundaki rolüne yönelik daha detaylı çalışmalar gerçekleştirilmelidir. Çalışmamızda belirlenen YAP/TAZ hedef genlerinin ifadesinin in vitro ve in vivo çalışmalar ile

doğrulanması ve HTS tedavisini hedef alan stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

## Teşekkür

*Çalışmanın gözden geçirilmesi ve gerekli düzeltmelerin yapılması konusunda desteği için, Dr. Öğr. Üyesi Cihangir Yandım'a teşekkür ederiz.*

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

- van den Broek LJ, Limandjaja GC, Niessen FB, Gibbs S. Human hypertrophic and keloid scar models: principles, limitations and future challenges from a tissue engineering perspective. *Exp Dermatol.* 2014;23(6):382-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Rabello FB, Souza CD, Farina Júnior JA. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(8):565-73. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(6):362-8. [Crossref] [PubMed]
- Mehta M, Branford OA, Rolfe KJ. The evidence for natural therapeutics as potential anti-scarring agents in burn-related scarring. *Burns Trauma.* 2016;4(1):15. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Renò F, Sabbatini M, Lombardi F, Stella M, Pezzuto C, Magliacani G, et al. In vitro mechanical compression induces apoptosis and regulates cytokines release in hypertrophic scars. *Wound Repair Regen.* 2003;11(5):331-6. [Crossref] [PubMed]
- Costa AM, Peyrol S, Pôrto LC, Comparin JP, Foyatier JL, Desmoulière A. Mechanical forces induce scar remodeling. Study in non-pressure-treated versus pressure-treated hypertrophic scars. *Am J Pathol.* 1999;155(5):1671-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Nishimoto M, Urinishi K, Asaka MN, Suzuki A, Mizuno Y, Hirasaki M, et al. Transformation of normal cells by aberrant activation of YAP via cMyc with TEAD. *Sci Rep.* 2019;9(1):10933. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Dasgupta I, McCollum D. Control of cellular responses to mechanical cues through YAP/TAZ regulation. *J Biol Chem.* 2019; 294(46):17693-706. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Piccolo S, Dupont S, Cordenonsi M. The biology of YAP/TAZ: hippo signaling and beyond. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1287-312. [Crossref] [PubMed]
- Balazs L, Okolicany J, Ferrebee M, Tolley B, Tigyi G. Topical application of the phospholipid growth factor lysophosphatidic acid promotes wound healing in vivo. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280(2):R466-72. [Crossref] [PubMed]
- Rognoni E, Walko G. The Roles of YAP/TAZ and the hippo pathway in healthy and diseased skin. *Cells.* 2019;8(5):411. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Wong VW, Rustad KC, Akaishi S, Sorkin M, Glotzbach JP, Janusz M, et al. Focal adhesion kinase links mechanical force to skin fibrosis via inflammatory signaling. *Nat Med.* 2011;18(1):148-52. [Crossref] [PubMed] [PMC]



13. Mo JS, Yu FX, Gong R, Brown JH, Guan KL. Regulation of the Hippo-YAP pathway by protease-activated receptors (PARs). *Genes Dev.* 2012;26(19):2138-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Moroishi T, Park HW, Qin B, Chen Q, Meng Z, Plouffe SW, et al. A YAP/TAZ-induced feedback mechanism regulates Hippo pathway homeostasis. *Genes Dev.* 2015;29(12):1271-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Delve E, Co V, Regmi SC, Parreno J, Schmidt TA, Kandel RA. YAP/TAZ regulates the expression of proteoglycan 4 and tenascin C in superficial-zone chondrocytes. *Eur Cell Mater.* 2020;39:48-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Kovar H, Bierbaumer L, Radic-Sarikas B. The YAP/TAZ pathway in osteogenesis and bone sarcoma pathogenesis. *Cells.* 2020;9(4):972. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Yamashiro Y, Thang BQ, Ramirez K, Shin SJ, Kohata T, Ohata S, Nguyen TAV, Ohtsuki S, Nagayama K, Yanagisawa H. Matrix mechanotransduction mediated by thrombospondin-1/integrin/YAP in the vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(18):9896-905. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Malakou LS, Gargalionis AN, Piperi C, Papadavid E, Papavassiliou AG, Basdra EK. Molecular mechanisms of mechanotransduction in psoriasis. *Ann Transl Med.* 2018;6(12):245. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Lian N, Li T. Growth factor pathways in hypertrophic scars: Molecular pathogenesis and therapeutic implications. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:42-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Bombaro KM, Engrav LH, Carrougher GJ, Wiechman SA, Faucher L, Costa BA, et al. What is the prevalence of hypertrophic scarring following burns? *Burns.* 2003;29(4):299-302. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Walko G, Woodhouse S, Pisco AO, Rognoni E, Liakath-Ali K, Lichtenberger BM, et al. A genome-wide screen identifies YAP/WBP2 interplay conferring growth advantage on human epidermal stem cells. *Nat Commun.* 2017;8:14744. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Zhang H, Pasolli HA, Fuchs E. Yes-associated protein (YAP) transcriptional coactivator functions in balancing growth and differentiation in skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(6):2270-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
23. Zhao MJ, Chen SY, Qu XY, Abdul-Fattah B, Lai T, Xie M, et al. Increased Cthrc1 activates normal fibroblasts and suppresses keloid fibroblasts by inhibiting TGF- $\beta$ /smad signal pathway and modulating YAP subcellular location. *Curr Med Sci.* 2018;38(5):894-902. d [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Pocaterra A, Romani P, Dupont S. YAP/TAZ functions and their regulation at a glance. *J Cell Sci.* 2020;133(2):jcs230425. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Aramaki-Hattori N, Okabe K, Hamada M, Takato T, Kishi K. Relationship between Keloid Formation and YAP/TAZ Signaling. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(6):e1357. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Jiang D, Guo B, Lin F, Hui Q, Tao K. Effect of THBS1 on the Biological Function of Hypertrophic Scar Fibroblasts. *Biomed Res Int.* 2020;2020:8605407. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]