



DERLEME/REVIEW

## Neonatal Kalp Rejenerasyonu: Hippo Sinyal Yolağı'nın Rolü

Neonatal Heart Regeneration: The Role of the Hippo Signaling Pathway

Yasemin Özküçük<sup>1</sup>, Abdullah Tuli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Although organ regeneration is common in the animal kingdom, it can also occur in humans after liver injury. To date, in the clinical trials for cardiac regeneration have been focused on cell-based therapies. However, since the effects of these treatments on cardiac function are negligible, studies on the mechanisms that regulate cardiac regeneration in mammals have accelerated. Emerging research on endogenous heart regeneration of Zebrafish (*Danio rerio*) is providing new insight into congenital mechanisms for complex organ regeneration. Current studies demonstrate that, mammalian neonatal hearts also have a regeneration capacity similar to Zebrafish, but this regenerative capacity is limited to the first few days after birth. Although many molecular and cellular mechanisms have been identified in this process, the Hippo signaling pathway has received the greatest attention. The activity of this pathway depends on the nuclear/cytoplasmic localization of YAP and is controlled by a number of molecular factors such as ROS, ECM and miRNAs. In the last few years studies that examining the effects of the Hippo pathway on the cardiomyocyte cell cycle have shown that components of this pathway are promising for cardiac regeneration in adults. In this review, it is aimed to give information about the Hippo pathway, which we think has an important role in reversing the damage in adult mammalian heart tissue and in the development of new therapeutic targets, and its components.

**Keywords:** Organ regeneration, heart regeneration, hippo pathway.

### ÖZET

Organ rejenerasyonu, hayvanlar aleminde yaygın olarak görülmekle birlikte insanlarda da karaciğer hasarından sonra meydana gelebilir. Bugüne kadar, kardiyak rejenerasyona yönelik klinik çalışmalarda hücre temelli tedavilere odaklanılmıştır. Ancak bu tedavilerin kardiyak fonksiyon üzerindeki etkisi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan memelilerde kardiyak rejenerasyonu düzenleyen mekanizmalar üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. Zebra balığının (*Danio rerio*) endojen kalp rejenerasyonundan elde edilen bilgiler, karmaşık organ rejenerasyonu için doğuştan gelen mekanizmalara yeni bir anlayış kazandırmaktadır. Yapılan çalışmalar memeli neonatal kalplerinin de Zebra balıklarına benzer şekilde rejenerasyon kapasitesinin bulunduğunu, ancak bu rejeneratif kapasitenin doğum sonrası ilk birkaç günle sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu süreçte rol oynayan pek çok moleküler ve hücrel mekanizma tanımlanmış olmasına karşın, en büyük ilgiyi Hippo sinyal yolağı görmüştür. Bu yolağın aktivitesi YAP'ın çekirdek/sitoplazmik lokalizasyonuna bağlı olup, ROS, ECM ve miRNA'lar gibi bir dizi moleküler faktör tarafından kontrol edilmektedir. Son birkaç yılda Hippo yolağının kardiyomiyosit hücre döngüsü üzerine etkilerini inceleyen araştırmalar, bu yolağın bileşenlerinin yetişkinlerde kardiyak rejenerasyon için umut verici olduğunu göstermiştir. Bu derlemeyle yetişkin memeli kalp dokusunda hasarın geri döndürülmesindeki önemli yeriyle yeni terapötik hedeflerin geliştirilmesinde önemli rolü olduğunu düşündüğümüz Hippo yolağı ve yolağın bileşenleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

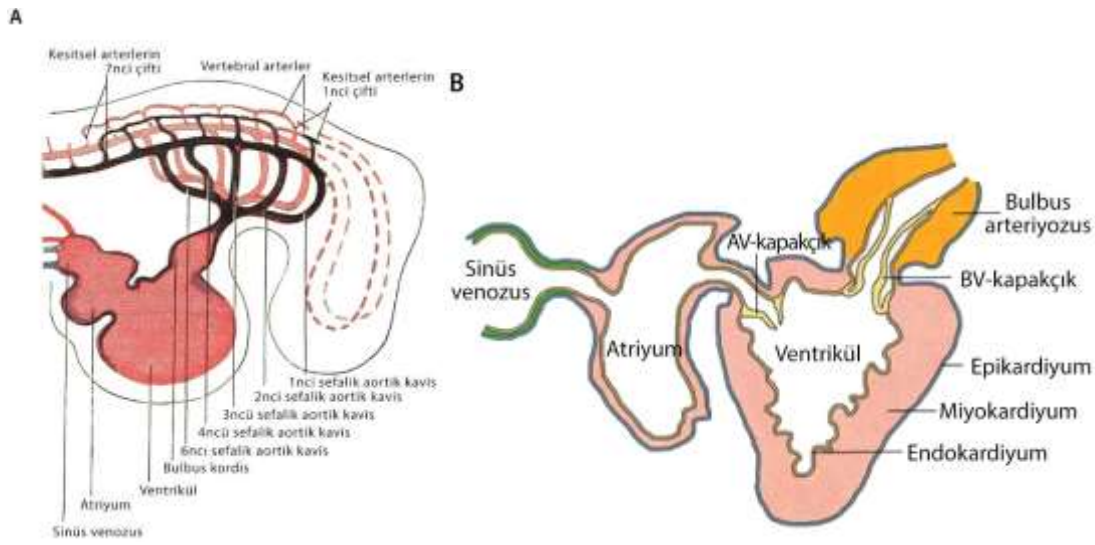
**Anahtar kelimeler:** Organ rejenerasyonu, kalp rejenerasyonu, hippo yolağı.

### Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle kalp yetmezliği, Dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerindedir<sup>1</sup>. Kalp yetmezliği, birçok patolojik yeniden şekillenme sürecinden kaynaklanabilir, ancak en yaygın biçimi enfarktüstü farklılaşmış kardiyomiyositlerin önemli ölçüde kaybıdır<sup>2</sup>. Yetişkin memeliler, kardiyak hasar sonrası kaybedilen kardiyomiyositleri yenileyemez bunun yerine nekrotik bir skar dokusu oluştururlar<sup>3,4</sup>. Kas dokusunun kaybı, kalan miyokardın kasılmasını tehlikeye atarak kalp yetmezliği ve ölüme neden olur<sup>5</sup>. Girişimsel yaklaşımlar ve farmakolojik tedaviler gibi tedavilerin çoğu palyatiftir. Günümüzde kalp yetmezliği için tek iyileştirici tedavi kalp naklidir. Bununla birlikte, girişimsel bir süreçtir ve sınırlı sayıda donör bulunması nedeniyle talep karşılanamamaktadır<sup>6</sup>. Bu nedenle, iskemik olaylar sonrasında hücre kaybını

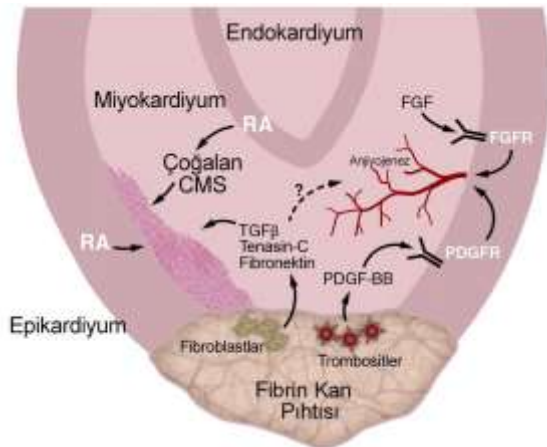


önleyerek miyokardiyal işlevi korumak için yeni teröpatik hedefler arayışına çıkmıştır. Porello ve arkadaşları 2011 yılında yenidoğan memelilerin yaralanmadan sonra kalplerini yeniden canlandırma kapasitesine sahip olduğunu göstererek bu alana yeni bir bakış açısı kazandırmıştır. Bu çalışmada neonatal fare kalbinin ventriküler miyokardının bir kısmı cerrahi operasyonla alınmış, alınan miyokardın güçlü bir inflamatuvar yanıtı takiben postnatal 7 gün ile sınırlı bir süreçte yenilediği gösterilmiştir. Üstelik rejenerasyonun, Zebra balıklarına benzer şekilde gerçekleştiği görülmüştür<sup>7,8</sup>. Bu benzerliğe ek olarak insan kalbi ile yetişkin Zebra balığı kalpleri kıyaslandığında kalp gelişiminden sorumlu genler, kalbin elektriksel aktivitesinden sorumlu Ether-a-go-go İlgili Gen (“Ether-a-go-go Related Gene”, ERG) potasyum kanalları, kardiyomiyositlerin sarkomer, aktin, filament yapısı ve bol miktarda mitokondriye sahip olmalarının benzer olduğu görülür. Bütün bunlara ek olarak embriyonik memeli kalbi ile yetişkin zebra balığı kalplerinin arteriyo-venöz karışımla sonuçlanan dolaşımı ve fiziksel özellikleri benzerdir<sup>10</sup> (Şekil 1). Bu benzerlikler Zebra balıklarındaki kalp rejenerasyonunun altında yatan mekanizmaların yenidoğan memeli kalbinde de bulunabileceğini düşündürmektedir<sup>11</sup> (Şekil 1).



Şekil 1. Embriyonik dönem insan kalbi anatomisi (A) ve yetişkin Zebra balığı kalbi anatomisi (B).<sup>8,9</sup>

Yetişkin Zebra balıklarının rejenerasyonu İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (“Insulin Like Growth Factor”, IGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (“Fibroblast Growth Factor”, FGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin, Hücre Dışı Matris (“Extra Cellular Matrix”, ECM) bileşenlerinin, inflamatuvar yanıt elemanlarının ve pek çok sinyal yolunun rol oynadığı mekanizmalar sonucunda gerçekleşir ve bir pıhtı tabakası oluşturulur. Zamanla bu pıhtı tabakası yerini sağlıklı kardiyomiyositlere bırakır (Şekil 2)<sup>12</sup>.

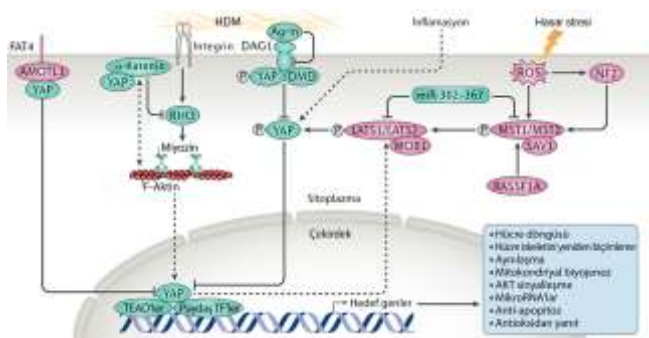


Şekil 2. Zebra balıklarında kalp rejenerasyonu<sup>12</sup>.

İnsanlarda ise zebra balıklarının aksine rejenerasyon yerine skar oluşumu görülür. Bu nedenle zebra balıklarında rejenerasyonu tetikleyen nedenleri anlamak için bu mekanizmaların aydınlatılması gerekmektedir. Bugüne kadar rejeneratif süreçte rol oynayan pek çok etmen tanımlanmıştır. Bu mekanizmalar içerisinde Hippo yolağı, organ rejenerasyonunda anahtar rol oynayan endojen bir mekanizma olarak giderek daha önemli hale gelmektedir<sup>13,14</sup>. Bu yolun anlaşılması, yetişkin memeli kalplerinde miyokardiyal kaybı düzeltmek için yeni yaklaşımların gelişmesine katkı sağlayabilir. Bu derlemede miyokardiyal rejenerasyon sürecinde anahtar rol oynayan Salvador-Warts-Hippo yolağı olarak da bilinen Hippo Sinyal Yolağı ve bu yolağa etki eden faktörler incelenecektir.

## Hippo Yolağı ve Kardiyomiyosit Rejenerasyonu

Hippo yolağı, hücre büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol ederek organ boyutunu ve doku homeostazını düzenlemede kritik rol oynayan, evrimsel olarak korunmuş bir yoldur<sup>15,16</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu yolağın sadece kalbin gelişimi ve homeostazı için gerekli olan bir sinyal yolağı olmadığını, aynı zamanda kalp rejenerasyonu için büyük bir terapötik potansiyele sahip olduğunu göstermiştir<sup>17,18</sup>. Bu yolağın memelilerde **Serin/Treonin Kinaz 20** ("Serin/Threonin Kinase 20", STE20) **benzeri protein kinazlar** (**Memeli STE20 benzeri protein kinaz1/2** ("Mammalian STE20-like protein kinase1/2", MST1/2), **Büyük Tümör Baskılayıcı Kinaz1/2** ("Large Tumor Suppressor Kinase1/2", LATS1/2), **SAV1** ("Salvador Homolog Protein1"), **PDZ bağlanma motifli transkripsiyonel koaktivatör** ("Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif", TAZ), **Yes İlişkili Protein** ("Yes Associated Protein", YAP) ve MOB kinaz aktivatörü 1A (MOB (Mps (monopolar spindles) One Binder) Kinase Activator 1A, **MOB1A**) ve **MOB1B**'den oluşur<sup>19</sup> (Şekil 3). Bu yolağın mekanik ve hormonal sinyaller gibi çeşitli sinyallere yanıt olarak, **YAP/TAZ** kompleksinin çekirdek/sitoplazmik transkripsiyonel aktivitelerini kontrol etmektedir. Yolağın fosforilasyonu ile düzenlenir. Temel olarak Hippo Yolağı etkili iken MST1/2 kinazlar kofaktörü SAV1 ile hareket ederek LATS1/2, MOB1A ve MOB1B'yi fosforile eder. Aktive edilmiş LATS1/2 kinazlar, YAP ve TAZ'ı fosforile ederek YAP/TAZ kompleksinin oluşmasına engel olur ve YAP'ın çekirdek içine lokalizasyonunu inhibe eder, sitozolde tutulur. Hippo Yolağı inaktifken; YAP'ın fosforilasyonu inhibe edilerek YAP/TAZ kompleksi oluşturulur. Bu kompleks çekirdeğe lokalize olur ve farklı hücresel süreçlerde yer alan genlerin transkripsiyonunu etkinleştirmek için **Transkripsiyonel Geliştirilmiş İlişkili Etki Alanı** ("Transcriptional Enhanced Associate Domain", TEAD) aile üyeleri gibi farklı transkripsiyon faktörlerine bağlanır. Bu şekilde rejenerasyon süreci başlatılmış olur<sup>17,18,19</sup>. Yolağa dışarıdan etki eden pek çok faktör (Reaktif Oksijen Türleri ("Reactive Oxygen Species", ROS) oluşumu, ECM bileşenleri, ECM sertliği ve miRNA'lar vb.), rejenerasyon sürecini aktive ya da inhibe edecek şekilde YAP lokalizasyonunu dolaylı olarak düzenler. Bu faktörler aşağıda detaylı olarak irdelenmiştir.



Şekil 3. Kardiyak rejenerasyonda Hippo Sinyal Yolağı'nın düzenlenmesi. YAP'ın nükleer lokalizasyonu farklı faktörler tarafından düzenlenir. Hippo bileşeni MST1, apoptozu destekleyen yaralanma stresine yanıt olarak nörofibromin 2 (NF2), Ras birleşme alanı içeren protein 1A (RASSF1A) ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) tarafından etkinleştirilir. miR302-367, Lats2, MST1 ve MOB1'in ifadesini bastırır ve YAP aktivasyonu yoluyla proliferasyonu destekler. YAP aktivitesi Agrin gibi ECM bileşenleri tarafından düzenlenebilir. Agrin, distrofin kompleksi (distroglikan (DAG1) ve distrofin (DMD) tarafından oluşturulur.) ile etkileşime girer ve hücre zarından fosforlanmış YAP salınımını destekler. Hücre bağlantı proteinleri Protokadherin Fat4 (FAT4) ve Anjiyomotin benzeri protein 1 (AMOTL1) YAP ile etkileşime girer ve çekirdeğe girişini önleyerek YAP aktivitesini düzenler<sup>17</sup>.

## 1. Reaktif Oksijen Türlerinin Oluşumu

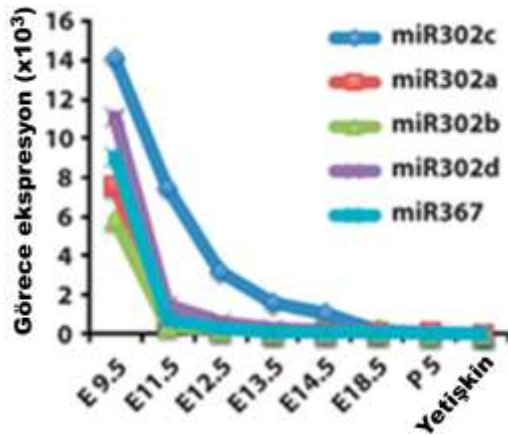
Yaşamları boyunca rejeneratif kapasiteye sahip olan Zebra balıklarının yaşadığı doğal habitat atmosferin yaklaşık 1/30'u kadar oksijen içerir<sup>20</sup>. Dolayısıyla bu canlılarda dolaşım sistemi nispeten hipoksiktir. Benzer şekilde embriyonik memeli kalbi de nispeten hipoksik bir ortamdadır ve ana enerji kaynağı olarak anaerobik glikoliz kullanır<sup>21,22</sup>. Doğumla birlikte kardiyomiyositlerin oksijenlenme durumu büyük ölçüde artar ve arteriyel pO<sub>2</sub> dakikalar içinde 30 mmHg'den 300 mmHg'ye yükselir. Oksijenasyon durumundaki bu şiddetli değişiklik, doğum sonrası kalbin enerji metabolizmasını, oksijene bağımlı mitokondriyel oksidatif fosforilasyonla değiştirir<sup>23</sup>. Kardiyomiyosit proliferasyonunun devam ettiği 7 günle sınırlı rejeneratif süreçte glikoliz ile ilgili enzimlerin büyük bir kısmının azalma gösterdiği, Krebs döngüsü ve yağ asidi beta oksidasyonunda yer alan enzimlerin ise artma eğiliminde olduğu görülür<sup>20</sup>. Mitokondriyel solunumdaki bu ani artış beraberinde ROS oluşumunu getirir. ROS oluşumu Hippo bileşeni MST1/2'yi etkinleştirir. Aktive olan MST1/2 ve LATS1/2 oluşumlarının YAP'ı fosforile etmesi, çekirdek içerisine lokalize olmasını önleyerek sitozolde tutulmasına olanak sağlar. Bu şekilde rejenerasyon ve proliferasyon inhibe edilmiş olur<sup>19-23</sup>. Özetle, doğum sonrası enerji metabolizmasındaki hızlı değişim kardiyomiyosit hücre döngüsü durmasının önemli bir itici gücüdür.

## 2. miR302-367 ailesi

Micro RNA'lar (miRNA), gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan kodlanamayan RNA'ların bir sınıfıdır. Bugüne kadar miRNA'ların transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu düzenlediği, morfojen konsantrasyon gradyanlarını oluşturduğu, embriyonik gelişim gibi çok sayıda biyolojik olayda rol oynadığı gösterilmiştir<sup>24</sup>.

Birkaç miRNA ailesi farelerde embriyonik dönemin erken safhalarında eksprese edilir. Bu ailelerden biri olan miR302-367 ailesi, miR302a, miR302b, miR302c, miR302d ve miR367 olmak üzere 5 üyeden oluşur.

Gelişim sırasında erken dönemde eksprese edilirler ve embriyonik dönem sonrası ekspresyonları azalır (Şekil 4). Seviyeleri embriyonik 12. günden sonra önemli ölçüde düşer<sup>25</sup>. Artmış ekspresyonları ise embriyonik ve postnatal kalplerde 28. güne kadar kardiyomiyosit proliferasyonunu arttırırken, 28. günden sonra prematüre ölümle sonuçlanmaktadır<sup>25</sup>. Bu aile, Hippo sinyal yolağında LAST1/2 ve MST1/2 komplekslerini inhibe ederek YAP'ın fosforilasyonunu engellemekte ve çekirdekte lokalize olmasını sağlayarak rejenerasyonu indüklemektedir.



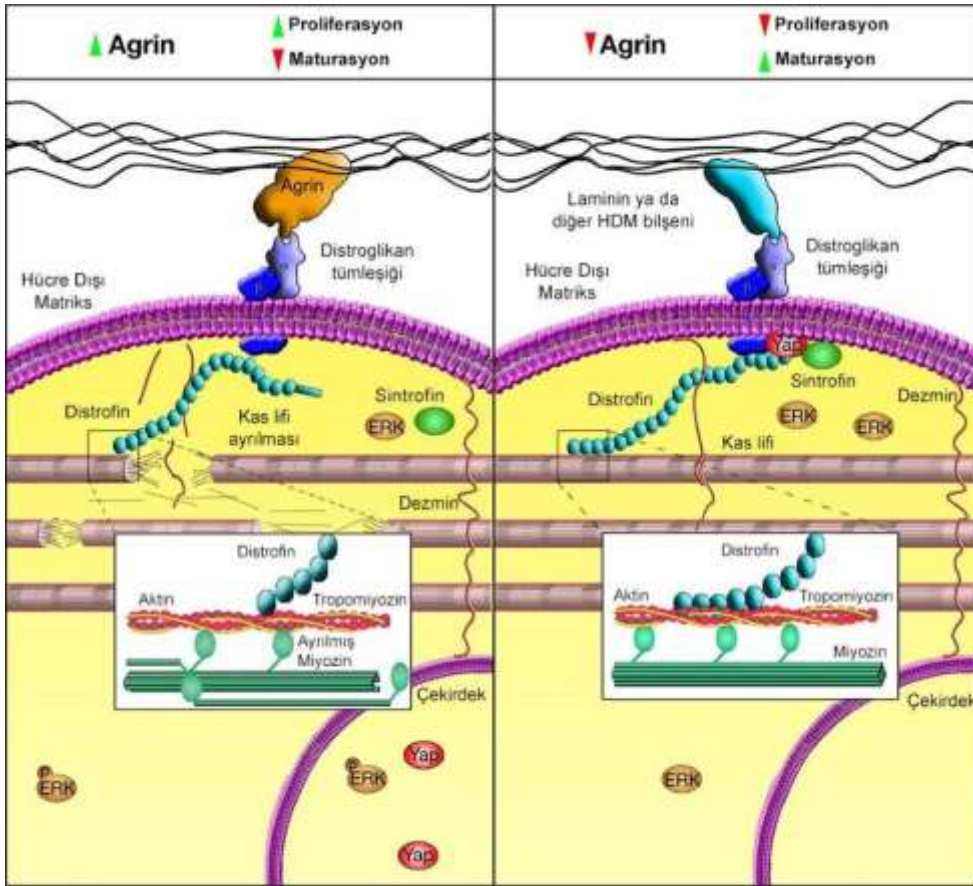
Şekil 4. Yaşa bağlı miR302-367 ekspresyonu<sup>25</sup>.

## 3. Ekstrasellüler Matris

Yetişkin memelilerde miyokardiyal hasar, ECM'nin kapsamlı bir şekilde yeniden şekillenmesine yol açarak fibrotik izlerin oluşmasına ve dolayısıyla kalp fonksiyonunun azalmasına yol açar. Yetişkinlerin aksine neonatal memelilerde ECM bileşenleri rejenerasyon sürecine dahil olmaktadır. Yakın tarihli bir çalışma, doğum sonrası ilk birkaç günde rejeneratif kapasitedeki azalma ile ilişkili olarak ECM bileşiminde büyük

değişiklikler meydana geldiğini göstermiştir<sup>26</sup>. Postnatal 2. günde ECM sertliği 1. güne kıyasla daha yüksektir, başka bir deyişle ECM bileşenleri arasındaki çapraz bağlanma daha yüksektir. Bu nedenle postnatal 2. gündeki rejeneratif kapasite 1. güne kıyasla daha yüksektir. Bu da ECM bileşenlerinin çapraz bağlanmasının kalp gelişimi ve rejenerasyonu sırasında kritik rol oynadığını göstermektedir<sup>27</sup>.

ECM bileşenleri rejenerasyon sürecine Hippo yolu üzerinden etki eder. Bu duruma en güzel örnek Agrin'dir. Agrin heparansülfat ve/veya kondroitin sülfat taşıyan iki glukozaminoglikan yan zinciri ile yaklaşık 220 kD olan, geniş ölçüde eksprese edilen modüler bir proteindir. Agrin protein seviyesinin postnatal dönemde (ilk 7 gün) azalması, farelerde kardiyak rejeneratif kapasite kaybıyla örtüşmektedir<sup>27</sup>. Membran yüzeyinde bulunan distroglikan (Dag1) ECM bileşenleri için bir reseptör görevi görmektedir. Bu reseptör molekül  $\alpha$  ve  $\beta$  alt birimlerinden oluşur. Hippo yolunda YAP'ın çekirdekte çıkmasını engellemek için Dag1'in  $\beta$  alt birimine distrofin-glikoprotein (genelde distrofin-sintrofin) kompleksinin bağlanması engellenmelidir. Çünkü YAP distrofin-sintrofin kompleksiyle birlikte Dag1'in  $\beta$  alt birimine bağlanarak çekirdekte çıkar. Agrin seviyesi yüksek iken  $\alpha$  alt birime Agrin bağlanarak  $\beta$  alt birime Distrofin-Glikoprotein Kompleksinin ("Dystrophin-Glikoprotein" Complex, DGC) bağlanmasını engeller. Bu şekilde YAP çekirdekte tutulur<sup>26,27</sup>. (Şekil 5)



**Şekil 5. Kardiyak rejenerasyonda Agrin-DGC-YAP sinyal eksenini için bir model. Agrin, DGC bütünlüğünün modülasyonu yoluyla kardiyomiyosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu tetikler. Neonatal dönemde Agrin, DGC'nin olgunlaşmasını baskılar. Postnatal 7. günde Agrin seviyeleri azalır ve Dag1 yoluyla ECM-DGC etkileşimi kardiyomiyosit farklılaşmasını ve olgunlaşmasını destekler<sup>26</sup>.**

Olgunlaşma ile birlikte Agrin seviyesi düşer ve  $\alpha$  alt birime Agrin yerine Laminin gibi diğer ECM bileşenleri bağlanır,  $\beta$  alt birime DGC kompleksi bağlanır. YAP, DGC kompleksine bağlanarak çekirdek içerisinden çıkar. Bu şekilde rejenerasyon inhibe edilmiş olur<sup>25-28</sup>.

Bütün bunlara ek olarak Hippo yolağı aktivitesinin, mezenkimal kök hücrelerin çeşitli soylara farklılaşmalarında belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Mezenkimal kök hücreler matriks sertliğine bağlı olarak farklılaşmaktadır. Hippo yolağı efektörleri olan YAP ve TAZ da matriks sertliğine duyarlıdır. YAP, sert matriks üzerinde hücre çekirdeğine lokalize olarak osteogenezi desteklerken, yumuşak matriks üzerinde çekirdeğe lokalize olamaz ve mezenkimal kök hücreler adipogenezi benimser. Bu mekanizma kalp dokusunun rejenerasyonu ile ilgili olarak heyecan verici olmakla birlikte, bu konuyla ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır<sup>29</sup>.

## Sonuç

İnsanlarda kardiyomiyosit rejenerasyonunun bulunmadığı düşüncesi son 10 yılda büyük oranda değişmiştir. Bugüne kadar, kardiyak rejenerasyona yönelik klinik çalışmalarda, kemik iliğinden türetilmiş hücreler, mezenkimal kök hücreler ve kardiyak progenitor hücreler dahil olmak üzere hücre temelli tedavilere odaklanılmış olup bu tedavilerin etkisi az ya da ihmal edilebilir düzeyde kalmıştır. Kardiyomiyositlerin neonatal dönemde 7 gün ile sınırlı rejeneratif kapasiteye sahip olduğunu bulunması, yetişkin memelilerde kardiyak rejenerasyonun indüklenmesi için yeni yaklaşımların oluşturulmasına zemin hazırlamıştır. “Rejenerasyon süreci neden belli bir süreyle sınırlı kalıyor?” sorusu hala net olarak cevaplandırılmamış olsa da bu süreçte enerji metabolizmasındaki değişimin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Embriyonik dönemden doğum sonrası döneme geçiş enerji metabolizması ve metabolik substrat kullanımında ciddi değişikliklere neden olur. Meydana gelen değişiklikler kardiyomiyosit proliferasyonu, hücre döngüsü durması ve büyüme üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bugüne kadar pek çok hücre ve moleküler mekanizma memeli kalp rejenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu mekanizmalar arasında en büyük ilgiyi Hippo-YAP sinyal yolağı görmüştür. Bu ilginin en büyük sebebi, yolağın aktivitesinin, kardiyak rejenerasyonla ilişkili olduğu düşünülen mekanizmaların da dahil olduğu bir dizi karmaşık sinyalizasyonla düzenleniyor olmasıdır. Embriyonik gelişim, doku rejenerasyonu, organ büyümesi gibi birçok süreçte rol alan bu yolda, ROS, ECM ve miRNA’lar gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle meydana gelen işlev bozuklukları, YAP’ın lokalizasyonunu değiştirerek fibrotik dokuların oluşmasına yol açmaktadır. Bir dizi çalışma (Baskılayıcı/Düzenleyici T hücrelerinin (“Suppressor/Regulatory T Cells”; CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>) bağışıklık tepkisini Hippo yolağı üzerinden baskıladığının ve miyokardiyal hasarı sınırladığının gösterilmesi, YAP/TAZ inhibisyonunun epikardiyal hücre proliferasyonunda azalmaya neden olduğunu ve koroner damar sisteminin gelişimi için YAP/TAZ’ın gerekli olduğunu gösterilmesi, miyokard enfarktüsüyle oluşmuş iskemik kalp yetmezliğinde Hippo yolu bileşeni SAV1’in ifadesinin silinmesinin, azalmış fibrozis ve kalbin pompalama fonksiyonunun iyileşmesi ile ilişkili olduğunu gösterilmesi), YAP/TAZ kompleksinin *in vivo* olarak kardiyomiyosit hücre döngüsü ve fibrotik dokuların oluşmasında rol aldığını göstermektedir<sup>30,31,32</sup>. Sonuç olarak, yetişkinlerde kardiyomiyosit rejenerasyonu için Hippo yolağı bileşenlerinin özellikle de YAP/TAZ kompleksinin inhibisyonunu önleyici ajanların ortaya konması ve bu ajanların doğru olarak hedeflenmesi, yeni terapötik tedavilerin geliştirilmesine imkan sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Benjamin E., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M., Callaway C., Carson A et al. American Heart Association Council on, C. Prevention Statistics, S. Stroke Statistics, Heart disease and stroke statistics-2019 update: areport from the American Heart Association, *Circulation* 139 (10) (2019)e56–e528.
2. Vujic A., Natarajan N., Lee R. Molecular Mechanisms of Heart Regeneration. *Seminars in Cells and Developmental Biology*. 2020;100:20-28.
3. Borne S., Diez J., Blankesteyn W., Verjans J., Hofstra L., Narula J. Myocardial Remodeling After Infarction: The Role of Myofibroblasts, *Nature Review Cardiology*.2010;7:30–7.
4. Laflamme M., Murry C. Heart Regeneration. *Nature*. 2011;473:326–35.
5. Whelan R., Kaplinskiy V., Kitsis R. Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance, *Annual Review of Physiology*. 2010;72:19–44.
6. Niederberger P., Farine E., Raillard M., Dornbierer M., Freed D. H., Large S. R et al. Heart Transplantation With Donation After Circulatory Death. *Circulation Heart failure*. 2019;12(4).
7. Porello E., Mahmoud A., Simpson E., Hill J., Richardson J., Olson E., Sadek H. Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart. *Science*. 2011;331:1078-80.
8. Romanes G. J. (1972). *Cunningham’s Textbook of Anatomy*. 17th Edition. Oxford University Press. London.
9. Poon K. L., Brand T. The Zebrafish Model System in Cardiovascular Research: A Tiny Fish with Mighty Prospects. *Global Cardiology Science & Practice*. 2013;4:10-28.

10. Arman S. Pestisit Kaynaklı Kardiyak Toksikite Araştırmalarında Zebra Balığı (Danio rerio). Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi. 2019;7:1417-30.
11. Porrello E. R., Mahmoud A. I., Simpson E., Hill J. A., Richardson J. A., Olson E. N et al. Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart. *Science*. 2011;331:1078-80.
12. Porrello E.R., Olson E.N. A Neonatal Blueprint for Cardiac Regeneration. *Stem Cell Research*. 2014;13:556-70.
13. Ziheng M., Jacob J., Hung S., Wang J. The Hippo Pathway in Cardiac Regeneration and Homeostasis: New Perspectives for Cell Free Therapy in The Injured Heart. *Biomolecules*. 2020;10:1024.
14. Cardoso A., Pereira A., Sadek H. Mechanism of Neonatal Heart Regeneration. *Current Cardiology Reports*. 2020;22:33.
15. Pan D. The Hippo Signaling Pathway in Development and Cancer. *Developmental Cell*. 2010;19:491-505.
16. Zhao B., Tumaneng K., Guan K.L., The Hippo Pathway in Organ Size Control, Tissue Regeneration and Stem Cell-Renewal. *Nature Cell Biology*. 2011;13:877-83.
17. Wang J., Liu S., Heallen T., Martin J.F. The Hippo Pathway in the Heart: Pivotal Roles in Development, Disease and Regeneration. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15:672-684.
18. Heallen T., Morikawa Y., Leach J., Tao G., Willerson J.T., Johnson R.L., Martin J.F. Hippo Signaling Impedes Adult Heart Regeneration. *Development*. 2013;140:4683-90.
19. Piccolo S., Dupont S., Cordenonsi M. The Biology of YAP/TAZ: Hippo Signaling and Beyond. *Physiological Reviews*. 2014;94:1287-312.
20. Puento B.N., Kimura W., Muralidhar S.A., Moon J., Amatruda J.F., Phelps K.L. et.al. The Oxygen-rich Postnatal Environment Induces Cardiomyocyte Cell-cycle Arrest Through DNA Damage Response. *Cell*. 2014;157:565-79.
21. Fisher D.J., Heymann M.A., Rudolph A.M. Myocardial Oxygen and Carbohydrate Consumption in Fetal Lambs in Utero and in Adult Sheep. *The American Journal of Physiology*. 1980;238:399-405.
22. Lopaschuk G.D., Collins-Nakai R.L., Itoi T. Developmental Changes in Energy Substrate use by the Heart. *Cardiovascular Research*. 1992;26:1172-80.
23. Wisneski J.A., Gertz E.W., Neese R.A., Gruenke L.D., Morris D.L., Craig J.C. Metabolic Fate of Extracted Glucose in Normal Human Myocardium. *The Journal of Clinical Investigation*. 1985;76:1819-27.
24. Pang J., Phua Q., Soh B. Applications of miRNAs in Cardiac Development, Disease Progression and Regeneration Stem Cell Research and Therapy. 2019;10:336.
25. Tian Y., Liu Y., Wang T., Zhou N., Kong J., Chen L. et.al. A MicroRNA -Hippo Pathway that Promotes Cardiomyocyte Proliferation and Cardiac Regeneration in Mice. *Science Translational Medicine*. 2015;7:279ra38.
26. Bassat E., Mutlak Y., Genzelinakh A., Shadrin I., Umansky K., Yifa O. The Extracellular Matrix Protein Agrin Promotes Heart Regeneration in Mice. *Nature*. 2017;547:179-184.
27. Notari M., Rubio A., Gguas S., Jorba I., Mulero L., Navajas D. The Local Microenvironment Limits the Regenerative Potential of the Mouse Neonatal Heart. *Science*. 2018;4:eaa05553.
28. Porello E., Mahmoud A., Simpson E., Hill J., Richardson J., Olson E. Transient Regenerative Potential of the Neonatal Mouse Heart. *Science*. 2011;331:1078-80.
29. Zhou Q., Li L., Zhao B., Guan K.L. The Hippo Pathway in Development, Regeneration, and Diseases. *Circulation Research*. 2015;116:1431-47.
30. Ramjee V., Li D., Manderfield L., Liu F., Engleka K., Aghajanian H. Epicardial YAP/TAZ Orchestrate an Immunosuppressive Response Following Myocardial Infarction. *American Society for Clinical Investigation*. 2017;127:899-911.
31. Singh A., Ramesh S., Cibi M., Yun L., Li J., Li L. Hippo Signaling Mediators Yap and Taz are Required in the Epicardium for Coronary Vasculature Development. *Cell Reports*. 2016;15:1384-1393.
32. Leach J., Heallen T., Zhang M., Rahmani M., Morikawa Y., Tepesi M. Hippo Pathway Deficiency Reverses Systolic Heart Failure After Infarction. *Nature*. 2017;550:260-64.

### Correspondence Address / Yazışma Adresi

Yasemir Özküçük  
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
 Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
 Adana, Turkey  
 e-mail: yaseminozkucuk@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 30.11.2021

Kabul tarihi/Accepted: 11.01.2022