

BÖLÜM 7

Leydig Hücre Transplantasyonu

Müstecep KAVRUT¹

GİRİŞ

Erkek ve kadın hipogonadizm tabloları tedavisi en zor infertil hasta grubunu oluştururlar. Kök hücre uygulamaları hem erkek hem de kadın gonadal fonksiyon yetersizliklerinin tedavisinde en çok araştırılan konu başlığıdır (1). Erkeklerde hipogonadizm genetik kusurlardan kaynaklanabileceği gibi travma, enfeksiyon, ilaç kullanımı, kemoterapi, radyasyon ve yaşlanma gibi edinilmiş faktörlere sekonder olarak ta gelişebilir (2). Altta yatan sebepten bağımsız olarak tüm hipogonadizm vakalarında testosteron eksikliği veya yokluğu klinik tabloyu oluşturur. Testosteron eksikliği birçok metabolik ve kardiovasküler hastalığın ortaya çıkmasına yol açtığı gibi cinsel fonksiyon bozukluklarına da öncülük eder. Üreme biyolojisi açısından ise tablo biraz daha farklıdır. Üreme çağındaki bir erkekte konjenital veya edinsel hipogonadizm saptandığı zaman altta yatan etiyolojik sebebe bağlı olarak üreme potansiyelinin tam veya tama yakın kaybı ortaya çıkabilir. Spermatogenezisin sağlıklı olarak devam edebilmesi için zorunlu şartlardan birisi yeterli miktarda fonksiyonel leydig hücre varlığıdır. Ancak yeterli sayıda ve fizyolojik fonksiyonlara sahip Leydig hücre (LC) varlığında salgılanan testosteron miktarı spermatogenezisin devamlılığını sağlar. Sertoli-cell only sendromu vakalarında olguların çoğunda matür sperme rastlanılmaması

¹ Uzm. Dr., Özel Kadın Hastalıkları ve Doğum Muayenehanesi, mkavrut@gmail.com

se testis kaynaklı kök hücrelerin kullanılması gerekir. Dolayısı ile farklılaşmamış mezenkimal kök hücre nakli yaparak leydig hücre oluşmasını bekleyemeyiz. Sadece testisin kendi kök hücrelerini farklılaştırıp tekrar testise nakil yaparsak bir sonuca ulaşabiliriz. Embriyonik kök hücreler ve induced-pluripotent kök hücre kullanma imkanı olursa farklı niche'lere ait dokulara nakil yapma imkanı olabilir. Leydig hücre naklinde şu an denenen yöntemler daha çok hastanın kendi testis dokusundan alınan kök hücrelerin çoğaltılarak tekrar testise nakli şeklindedir. Eğer hastanın testisinde yeterli kök hücre yoksa embriyonik veya induced kök hücreler kullanılmaktadır. Adult leydig hücrelerin laboratuvar ortamında kültüre edilip çoğaltılmaları mümkün olmadığı için bir hastaya LC nakli planlanıyorsa zorunlu olarak başka niche'lere ait kök hücreler de denenmek zorundadır. Testis kökenli endosialin (+) stem LC transplantasyonu şuan için en umut vaat eden yaklaşımdır. Bu yöntemle LC'ler testis içine transfer edilebilir ve orada kolonize olarak testosteron sentezini başlatabilir. Eğer beraberinde sertoli hücre ve myoid hücre nakli de yapılırsa testosteroon ek olarak germ hücre üretimi de mümkün olabilir.

KAYNAKLAR

1. Celik O, Ak M, Sahin E, Senturk S, Ugur K, Celik S, Celik N, Cengiz F, Muderris İİ, Capar M, Sahin İ, Aydın S. Intra-ovarian stem cell transplantation in management of premature ovarian insufficiency: towards the induced Oogonial Stem Cell (iOSC). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020;66 (1):114-121.
2. Mitchell GC, Hellstrom WI. Androgen deficiency in the male. In: Mulhall JP, Applegarth LD, Oates RD, Schlegel PN, editors. *Fertility preservation in male cancer patients*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. p. 80-93.
3. Shiraishi K, Tabara M, Matsuyama H. Transcriptome Analysis to Identify Human Spermatogonial Cells from Sertoli Cell-Only Testes. *J Urol*. 2020;203 (4):809-816.
4. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009;5:427-448.
5. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013;11:108.
6. Arora H, Zuttion MSSR, Nahar B, Lamb D, Hare JM, Ramasamy R. Subcutaneous Leydig stem cell autograft: a promising strategy to increase serum testosterone. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8:58-65.
7. Guo J, Sosa E, Chitiashvili T, Nie X, Rojas EJ, Oliver E; DonorConnect, Plath K, Hotaling JM, Stukenborg JB, Clark AT, Cairns BR. Single-cell analysis of the developing human testis reveals somatic niche cell specification and fetal germline stem cell establishment. *Cell Stem Cell*. 2021;28 (4):764-778.e4.

8. Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;383:203–13.
9. Chen Y, Wang J, Xu D, Xiang Z, Ding J, Yang X, Li D, Han X. m⁶A mRNA methylation regulates testosterone synthesis through modulating autophagy in Leydig cells. *Autophagy.* 2021;17(2):457-475.
10. Shang G, Peng X, Ji C, Zhai G, Ruan Y, Lou Q, Jin X, He J, Wang H, Yin Z. Steroidogenic acute regulatory protein and luteinizing hormone are required for normal ovarian steroidogenesis and oocyte maturation in zebrafish†. *Biol Reprod.* 2019;101(4):760-770.
11. Choi WY, Jeon HG, Chung Y, Lim JJ, Shin DH, Kim JM, et al. Isolation and characterization of novel, highly proliferative human CD34/CD73-double-positive testis-derived stem cells for cell therapy. *Stem Cells Dev.* 2013;22:2158–73.
12. Ishida T, Koyanagi-Aoi M, Yamamiya D, Onishi A, Sato K, Uehara K, Fujisawa M, Aoi T. Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells Into Testosterone-Producing Leydig-like Cells. *Endocrinology.* 2021;162(12):bqab202.
13. Xia K, Ma Y, Feng X, Deng R, Ke Q, Xiang AP, Deng C. Endosialin defines human stem Leydig cells with regenerative potential. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2197-2212.