

Prematür Ovaryen Yetmezliğinde ve Azospermide Kök Hücre Geleceği

Fatma Tuba KARAKAŞ¹

GİRİŞ

Kök hücreler kendilerini yenileme, klon oluşturma ve diğer hücelere farklılaşma potansiyeline sahip hücrelerdir. Kaynağına göre kök hücrelerin farklılaşma ve çoğalma kapasiteleri değişkenlik göstermektedir. Bu hücrelerin farklılaşma kapasiteleri çoktan aza totipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olarak sıralanır. En farklılaşmamış ve gelişimin erken aşamalarında görülen hücre tipi totipotent hücrelerdir. Bu hücre tipinin özelliği tüm hücelere farklılaşmanın yanında aynı zamanda bu hücreden farklılaşacak hücrelerin uyumlu ve organize bir şekilde hareket ederek bir vücut planı meydana getirmesidir. Bu açıdan bakıldığında zigot totipotent bir hücredir. İnfertilite olgularının yaklaşık %28' ini gametogenez ile ilgili sorunlar oluşturmaktadır. İnfertilite ile ilgili kök hücre teknolojisindeki son gelişmeler çocuk sahibi olmak isteyen hastalar için umut olmaktadır. Kök hücrelerin fonksiyonları sinir sisteminden gelen mikro çevresel uyaranlar, hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinler aracılığıyla endokrin sinyaller tarafından düzenlenir. Bu sistemin bozulması insanlarda diyabet, cinsel hormon eksikliği, prematür ovaryen

yetmezlik ve Asherman sendromu gibi endokrin bozuklukların gelişmesine yol açar. Günümüzde prematür ovaryen yetmezlik ve azospermide uygulanan tedavilerden olumlu bir sonuç alınmadığı için son zamanlarda yapılan araştırmalar etkili tedavi yaklaşımının kök hücre bazlı tedaviler olduğunu göstermiştir. Bu yazıda da prematür ovaryen yetmezlik ve azospermide güncel kök hücre tedavileri ve yaklaşımları ele alınacaktır.

PREMATÜR OVARYEN YETMEZLİĞİNDE KÖK HÜCRE

Prematür ovaryen yetmezlik (POY); amenore, seks steroid eksikliği, yükselmiş gonadotropin düzeyi (FSH, LH), ovaryen disfonksiyon, foliküller kayıp ve intermittan over fonksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Bu durum kısırılık veya düşük ile sonuçlanabilir (1). POY etiyolojisine bakıldığında vakaların yaklaşık %75' i idiyopatik olmakla beraber (2, 3) diğer nedenler arasında spontan, genetik bozukluklar (Turner sendromu, kemik morfogenetik protein 15 (BMP15) mutasyonu, forkhead box protein L2 (FOXL2) mutasyonu, galaktozemi, büyüme farklılaşma faktörü-9 (GDF9), luteinize edici hormon (LH) ve folikül

¹ Uzm. Dr., Gazi Yaşargil EAH Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, tubakarakas83@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8833-7131

Embriyonik kök hücrelerden ve indüklenmiş pluripotent kök hücrelerden erkek germ hücrelerinin türetilmesinde bazı ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, etik sorunlar ve tümör oluşma riskleri dışında, şu anda insan spermatogonyumundan fonksiyonel spermatozoa elde etmek için optimize edilmiş bir yaklaşım elde edilememiştir. Ancak son yıllarda kök hücre bazlı terapilerde ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu hücre bazlı terapilerin klinik uygulamalara girebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Garg K, Zilate S. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Infertility Due to Premature Ovarian Failure. *Cureus*. 2022;14(10):e30529.
- Domniz N, Meirou D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:42-55.
- Ayesha, Jha V, Goswami D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):Qc10-qc2.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):51-6.
- Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(4):989-1006.
- Woodard TL, Bolcun-Filas E. Prolonging Reproductive Life after Cancer: The Need for Fertoprotective Therapies. *Trends Cancer*. 2016;2(5):222-33.
- Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):Cd010537.
- Chang Z, Zhu H, Zhou X, Zhang Y, Jiang B, Li S, et al. Mesenchymal Stem Cells in Preclinical Infertility Cytotherapy: A Retrospective Review. *Stem Cells Int*. 2021;2021:8882368.
- Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):272.
- Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):706-17.
- Fan CG, Zhang QJ, Zhou JR. Therapeutic potentials of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord. *Stem Cell Rev Rep*. 2011;7(1):195-207.
- Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Follicular Recruitment in Premature Ovarian Insufficiency: Review of Literature and a Case Report of World's First Baby with Ovarian Autologous Stem Cell Therapy in a Perimenopausal Woman of Age 45 Year. *J Hum Reprod Sci*. 2018;11(2):125-30.
- Igboeli P, El Andaloussi A, Sheikh U, Takala H, Elsharoud A, McHugh A, et al. Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):108.
- Herraiz S, Romeu M, Buigues A, Martínez S, Díaz-García C, Gómez-Seguí I, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018;110(3):496-505.e1.
- Ding L, Yan G, Wang B, Xu L, Gu Y, Ru T, et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility. *Sci China Life Sci*. 2018;61(12):1554-65.
- Wang MY, Wang YX, Li-Ling J, Xie HQ. Adult Stem Cell Therapy for Premature Ovarian Failure: From Bench to Bedside. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(1):63-78.
- Elias KM, Ng NW, Dam KU, Milne A, Disler ER, Gockley A, et al. Fertility restoration in mice with chemotherapy induced ovarian failure using differentiated iPSCs. *EBioMedicine*. 2023:104715.
- Anchan R, Gerami-Naini B, Lindsey JS, Ho JW, Kiezun A, Lipskind S, et al. Efficient differentiation of steroidogenic and germ-like cells from epigenetically-related iPSCs derived from ovarian granulosa cells. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119275.
- Guyen S, Lindsey JS, Poudel I, Chinthala S, Nickerson MD, Gerami-Naini B, et al. Functional maintenance of differentiated embryoid bodies in microfluidic systems: a platform for personalized medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(3):261-8.
- Lipskind S, Lindsey JS, Gerami-Naini B, Eaton JL, O'Connell D, Kiezun A, et al. An Embryonic and Induced Pluripotent Stem Cell Model for Ovarian Granulosa Cell Development and Steroidogenesis. *Reprod Sci*. 2018;25(5):712-26.
- Lu CY, Chen YA, Syu SH, Lu HE, Ho HN, Chen HF. Generation of induced pluripotent stem cell line-N-TUHi001-A from a premature ovarian failure patient with Turner's syndrome mosaicism. *Stem Cell Res*. 2019;37:101422.
- Chiba K, Enatsu N, Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia. *Reprod Med Biol*. 2016;15(3):165-73.
- Berookhim BM, Schlegel PN. Azoospermia due to spermatogenic failure. *Urol Clin North Am*. 2014;41(1):97-113.
- Esteves SC. Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015;17(3):459-70.
- Ibtisham F, Wu J, Xiao M, An L, Banker Z, Nawab A, et al. Progress and future prospect of in vitro spermatogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66709-27.
- Jarow JP, Espeland MA, Lipshultz LI. Evaluation of the azoospermic patient. *J Urol*. 1989;142(1):62-5.
- Alkandari MH, Zini A. Medical management of non-obstructive azoospermia: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021;19(3):215-20.

28. Flannigan R, Bach PV, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol*. 2017;6(4):745-52.
29. Roshandel E, Mehravar M, Nikoonezhad M, Alizadeh AM, Majidi M, Salimi M, et al. Cell-Based Therapy Approaches in Treatment of Non-obstructive Azoospermia. *Reprod Sci*. 2023;30(5):1482-94.
30. Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) as a sperm acquisition method for men with nonobstructive azoospermia seeking fertility: operative and laboratory aspects. *Int Braz J Urol*. 2013;39(3):440; discussion 1.
31. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1099-103.e1-3.
32. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann-Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):733-57.
33. Tanaka A, Nagayoshi M, Takemoto Y, Tanaka I, Kusunoki H, Watanabe S, et al. Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(47):14629-34.
34. Bucay N, Yebra M, Cirulli V, Afrikanova I, Kaido T, Hayek A, et al. A novel approach for the derivation of putative primordial germ cells and sertoli cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2009;27(1):68-77.
35. Yang W, Mills JA, Sullivan S, Liu Y, French DL, Gadue P. iPSC Reprogramming from Human Peripheral Blood Using Sendai Virus Mediated Gene Transfer. *StemBook*. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute Copyright; © 2012 Wenli Yang, Jason A. Mills, Spencer Sullivan, Ying Liu, Deborah L. French, and Paul Gadue; 2008.
36. Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW, Lee JH, Rath-sack K, Drusenheimer N, et al. In vitro-differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Dev Cell*. 2006;11(1):125-32.
37. Lim JJ, Sung SY, Kim HJ, Song SH, Hong JY, Yoon TK, et al. Long-term proliferation and characterization of human spermatogonial stem cells obtained from obstructive and non-obstructive azoospermia under exogenous feeder-free culture conditions. *Cell Prolif*. 2010;43(4):405-17.
38. Gul M, Hildorf S, Dong L, Thorup J, Hoffmann ER, Jensen CFS, et al. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):368-91.
39. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, Pascarella JN, Peters KA, Sheng Y, et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. *Cell Stem Cell*. 2012;11(5):715-26.
40. Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11457-62.
41. Kerkis A, Fonseca SA, Serafim RC, Lavagnoli TM, Abdelmassih S, Abdelmassih R, et al. In vitro differentiation of male mouse embryonic stem cells into both presumptive sperm cells and oocytes. *Cloning Stem Cells*. 2007;9(4):535-48.
42. Fang F, Li Z, Zhao Q, Ye Z, Gu X, Pan F, et al. Induced Pluripotent Stem Cells Derived From Two Idiopathic Azoospermia Patients Display Compromised Differentiation Potential for Primordial Germ Cell Fate. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:432.