

Sertoli Hücrelerinin Testis Fonksiyonu, Terapötik Potansiyeli ve Belirteçleri: Tarihsel Perspektif ve Fonksiyonel Değerlendirme

Oya Korkmaz¹

Özet

Sertoli hücreleri, memeli testislerinde germ hücreleriyle doğrudan etkileşim içinde bulunan somatik hücrelerdir. Çeşitli fonksiyonlara sahip olan bu hücreler, spermatojenik hücrelerin spermatozoaya dönüşümünü ve olgunlaşmasını destekleyerek spermatogenez sürecinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu hücrelerin en önemli işlevleri arasında, germ hücrelerine besin sağlamak, puberte öncesi testiste peritübüler miyoid hücrelerin gelişimini desteklemek, testiküler vaskülarizasyonun işlevselliğini sürdürmek ve testis somatik hücrelerinin düzenleyici mekanizmalarında rol almak sayılabilir. Ayrıca, Sertoli hücreleri testiste bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır ve gelişmekte olan germ hücreleri için immünolojik özel bir mikroçevre sağlamaktadır. Bu hücrelerin immünolojik bir mikroçevre oluşturma yeteneği, çeşitli hastalıkların tedavisinde potansiyel kullanım alanlarının araştırılmasına yol açmıştır. Yapılan çok sayıda çalışma, Sertoli hücrelerinin diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve spermatogenezin restorasyonu gibi alanlarda terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymaktadır. Erkek üreme hücreleri için önemli bir işlev görmeleri nedeniyle, Sertoli hücrelerinde meydana gelen değişiklikler fertilité üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Mevcut veriler, Sertoli hücrelerinin proliferasyonu ve/veya fonksiyonel olgunlaşmasındaki bozuklukların erkek üreme bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, testiste Sertoli hücrelerinin gelişimsel, proliferatif ve olgunlaşma durumunun yalnızca fetal dönem, prepuberte, puberte veya yetişkinlik döneminde tanımlanması için değil, aynı zamanda spermatojenik disfonksiyonun altında yatan mekanizmaların teşhis edilmesi amacıyla da uygun bir Sertoli hücresi belirtecinin seçilmesinin büyük önem taşıdığı anlaşılmaktadır. Bu bölümde, Sertoli hücrelerinin keşfi, biyolojik özellikleri, belirteçleri, testisteki spesifik rolleri ve terapötik uygulamaları mevcut bilgiler ışığında özetlenmekte ve kapsamlı bir bakış açısı sunulmaktadır.

1 Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı

1. Giriş

Sertoli hücreleri, testislerdeki seminifer tübüllerin ana yapısal bileşenini oluşturan somatik hücrelerdir ve germ hücrelerinin gelişimi için önemli işlevleri üstlenmektedir. Bu hücreler, testis gelişimi ve spermatogenez için gerekli besinleri sağlayarak spermatojenik hücrelerin desteklenmesinde önemli bir rol oynar. Ayrıca, Sertoli hücreleri germ hücrelerine immünolojik koruma sağlayarak spermatogenez sırasında ortaya çıkan yeni antijenlerin immün otoreaktiviteyi uyarmasını önler (Kaur ve ark., 2014). Sertoli hücrelerinin işlevleri, germ hücrelerinin hayatta kalması ve fertilitenin sürdürülmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu hücrelerin fonksiyonlarındaki bozulmalar testiküler patolojilere ve infertiliteye yol açabilmektedir (Sharpe ve ark., 2003; Murphy ve Richburg, 2014).

Sertoli hücreleri, fetal ve prepubertal dönemlerde cinsel farklılaşma ve testis morfogenezinde önemli roller üstlenirken, pubertal ve erişkin dönemlerde spermatojenik hücre fonksiyonlarının başlatılması ve sürdürülmesinde önemli bir görev üstlenmektedir (Griswold, 2018). Sertoli hücrelerinin morfolojisinde, sayısında veya fonksiyonunda meydana gelen anormal değişiklikler, testis fizyolojisinde bozulmalara yol açarak spermatogenez sürecini olumsuz etkileyebilir. Bu hücreler, gelişimsel aşamalarına ve işlevsel özelliklerine bağlı olarak olgunlaşmamış Sertoli hücreleri (fetüsten prepubertal döneme kadar) ve olgun Sertoli hücreleri (pubertal ve postpubertal dönem) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Yetişkin Sertoli hücreleri, fare modelinde $>3000 \mu\text{m}^3$ hacime ulaşan büyük hücreler olup (Russell ve ark., 1990), seminifer tübüllerin bazal membranı ile temas eden geniş ve yassı bir bazal yüzeye sahip olmanın yanı sıra, lateral ve apikal düzlemlerde kompleks sitoplazmik uzantılar içeren özel bir yapıya sahiptir (Hess ve Vogl, 2015). Bununla birlikte, bir Sertoli hücresine düşen toplam germ hücresi sayısı, türler arası farklılıklar, seminifer tübüllerdeki Sertoli hücresi yoğunluğu, prepubertal dönemde Sertoli hücre proliferasyonunun etkinliği, germ hücrelerindeki apoptoz oranları ve testiküler mikroçevrenin endokrin düzenlemeleri gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Mevcut veriler, testisteki olgunlaşmamış ve olgun Sertoli hücrelerinde spesifik olarak ifade edilen çeşitli genlerin, Sertoli hücrelerinin olgunlaşma süreçlerini ve işlevlerini düzenlediğini ve bu genlerin aynı zamanda Sertoli hücrelerinin farklı gelişim aşamalarına özgü belirteçler olarak kabul edildiğini ortaya koymaktadır. Sertoli hücrelerine özgü bu belirteçler, testisteki diğer hücre tiplerinden ayırt edilmelerini sağlamakla birlikte, erkek üreme bozukluklarında Sertoli hücrelerinin

fonksiyonel durumunun doğru ve etkili bir şekilde belirlenmesine olanak tanımaktadır.

Bu bölümde, Sertoli hücrelerinin keşfi, biyolojik özellikleri, belirteçleri, testisteki spesifik rolleri ve terapötik uygulamaları mevcut bilgiler ışığında ele alınmakta ve kapsamlı bir şekilde incelenmektedir.

2. Sertoli Hücrelerinin Tarihçesi, Yapısı, İşlevi ve Mikroskopik Özellikleri

2.1. Tarihçesi

Sertoli hücreleri, ilk olarak 1865 yılında İtalyan fizyolog ve histolog Enrico Sertoli tarafından memeli testislerinde tanımlanmıştır. Sertoli, çalışmasında bu hücreleri, spermatogenez sürecinde potansiyel bir rol oynayan ve çevrelerindeki testiküler hücrelerle temas halinde bulunan dallanmış yapılar olarak betimlemiştir (Sertoli, 1865). Yetişkin testisinde bu hücrelerin post-mitotik olduğunu öne sürerek, histolojik boyama ve mikroskopik analizler yoluyla spermatogenezin farklı aşamalarında seminifer tübüllere yapısal destek sağladıklarını ve bu sürecin düzenlenmesinde kritik bir işlev üstlendiklerini ortaya koymuştur (Sertoli, 1871).

Viktor von Ebner'in yaptığı çalışmalar, bu hücrelerin, keşfeden bilim insanının adıyla "Sertoli hücreleri" olarak adlandırılmasına zemin hazırlamıştır (von Ebner, 1888). Ancak bu dönemde, E. Sertoli ve V. von Ebner, Sertoli hücrelerinin spermatogenik hücrelerin öncüsü olup olmadığı konusunda bilimsel bir tartışma içindeydiler. E. Sertoli, bu hücrelerin spermatogenik seriye dahil olmadığı görüşünü savunmuş ve zamanla bu hipotez doğrulanmıştır (Sertoli, 1865). Benzer şekilde, V. von Ebner ve bazı arkadaşları, Sertoli hücrelerinin sinsityal bir yapı oluşturduğunu öne sürmüşler (Regaud, 1901), ancak E. Sertoli, bu hücrelerin birbirinden bağımsız olduklarını savunarak ileri sürülen sinsityal modelin geçerliliğini reddetmiştir. E. Sertoli'nin öngörülleri, 1910'daki ölümünden uzun yıllar sonra, modern tekniklerle yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.

Elektron mikroskopunun bilimsel araştırmalarda kullanılmaya başlanması, testisteki hücre zarlarını ve hücre-hücre etkileşimlerini daha ayrıntılı bir şekilde inceleme imkânı sunmuştur (Chemes, 2013). Bu teknikle gerçekleştirilen çalışmalar, Sertoli hücreleri ile germ hücreleri arasındaki sıkı ve özelleşmiş bağlantıları görselleştirerek, bu hücrelerin spermatogenez sürecindeki kritik rollerini daha iyi anlamamıza olanak tanımıştır.

1990'lı yıllarda, Lonnie Russell, Sertoli hücrelerinin üç boyutlu yapısını detaylandırarak, plazma zarlarının yüksek derecede dallandığını ve bu

sayede germ hücreleriyle geniş bir temas yüzeyi oluşturduklarını ortaya koymuştur (Russell, 1993). Aynı dönemde, testiküler hücre kültürü sistemlerinin geliştirilmesi, Sertoli hücrelerinin saflaştırılmış kültürlerinin elde edilmesine ve in vitro modellerde kapsamlı bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır (Steinberger ve ark., 1964; Dorrington ve ark., 1975). İmmünohistokimyasal ve moleküler biyolojik yöntemlerle birleştirilen bu teknikler, Sertoli hücrelerinin biyolojik işlevleri hakkında yeni bilgilerin elde edilmesini sağlamış ve testiküler fizyolojinin daha derinlemesine anlaşılmasına katkıda bulunmuştur.

2.2. Yapısı

Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerde yer alan germinal epitelin en büyük ve düzensiz şekilli hücreleri olup, bazal membranın bazal laminasına tutunmuş şekilde konumlanırlar. Histolojik kesitlerde, bu hücreler seminifer tübüllerin apikal lümenine doğru uzanan büyük kolumnar hücreler olarak tanımlanır. Genellikle düzensiz ya da piramidal bir morfoloji sergilerler. Lümeneye yönelen sekonder spermatogonyumlar ve spermatidlerin aksine, Sertoli hücreleri her zaman bazolateral yönde uzanma eğilimindedir. Bu hücreler, çevrelerinde bulunan primer spermatogonyalardan ayırt edilebilir. Primer spermatogonyumlar genellikle daha küçük, yuvarlak, homojen görümlü hücreler olup, koyu ve belirgin çekirdeklere sahiptir. Buna karşılık, Sertoli hücreleri daha büyük ve düzensiz şekilli olup, daha soluk çekirdek morfolojisiyle karakterizedir (Griswold, 1998; Suede ve ark., 2023).

Sertoli hücreleri, testosteronun lokal olarak tutulabilmesini sağlamak amacıyla komşu Sertoli hücreleriyle sıkı bağlantılar ve bağlanma molekülleri oluştururlar. Bu hücreler arasında gelişen bağlantılar, kan-testis bariyerinin temel yapısal bileşenlerini meydana getirir. Söz konusu bariyer, iyon dengesinin sağlanması, lokal testosteron konsantrasyonunun sürdürülmesi, immün sistemden kaçınma ve yapısal bariyer koruması gibi spermatogenez için gerekli olan çeşitli fizyolojik koşulları destekler. Histolojik kesitlerde Sertoli hücreleri, seminifer tübülün iç çevresini sararak germ hücre epiteline destek sağlar. Germ hücre epiteli, bu iç yapının dış kısmındaki tek hücresel katmandan oluşur ve bu organizasyon, olgunlaşmakta olan spermatogonların ve spermatidlerin Sertoli hücrelerinin oluşturduğu kan-testis bariyerinin içinde kalmasına olanak tanır (Nistal ve ark., 1982; Suede ve ark., 2023).

2.3. İşlevi

Sertoli hücreleri, seminifer tübüller içerisinde çok sayıda önemli fonksiyonları yerine getiren destek hücreleridir. Bu hücrelerin en önemli

rollerinden biri, testislerin embriyolojik farklılaşmasından sonra Müllerian inhibe edici faktör (MIF) adı verilen bir glikoprotein salgılayarak dışı üreme yapılarına ait oluşumları baskılamaktır. Bunun yanı sıra, ön hipofiz bezinden salgılanan folikül stimüle edici hormonun (FSH) düzeylerinin düzenlenmesinde rol alan İnhibin B adlı glikoproteini salgırlar. Sertoli hücreleri ayrıca, testis içi testosteron konsantrasyonunun yüksek tutulmasını sağlamak üzere androjen bağlayıcı protein (ABP) üretirler.

Bu hücreler, germ hücreleri için uygun mikrosantral ortamı oluşturarak iyon ve amino asit dengesini düzenler; bu sayede primer spermatogonyum ve tüm spermatogenez süreci için gerekli besleyici ve koruyucu koşulları sağlarlar. Sertoli hücrelerinin spermatogeneze katkısı, özellikle ön hipofiz kaynaklı FSH'nın hücre üzerindeki reseptörleri aracılığıyla uyarılması sonucu artar. Spermatogenezin son evresi olan spermiogenez sırasında, olgunlaşmakta olan spermatidlerden dökülen artık sitoplazmanın fagositozu da Sertoli hücreleri tarafından gerçekleştirilir (Nistal ve ark., 1982; Taketo ve ark., 1993; Johnson ve ark., 2008; Nishimura ve L'Hernault, 2017).

Yapısal açıdan Sertoli hücrelerinin bir diğer temel görevi, kan-testis bariyerinin korunmasıdır. Bu bariyer, seminifer tübüllerin bazal membranında yer alan komşu Sertoli hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions) aracılığıyla oluşur. Söz konusu organizasyon, seminifer tübülleri fonksiyonel olarak iki ayrı bölgeye ayırır. Sıkı bağlantıların apikal tarafında, primer ve sekonder spermatogonyumlar ile aktif spermatogenez süreci yer alırken; bazal tarafında germinal epitel hücreleri ve primordiyal spermatogonyum bulunur.

Kan-testis bariyeri, yalnızca yapısal bir ayırım değil, aynı zamanda fizyolojik bir düzenleyici olarak da işlev görür. Bu bariyer, testis içinde testosteronun lokal olarak tutulmasını sağlar ve spermatogenezin gerçekleşebilmesi için gerekli hormonal mikro çevrenin korunmasına katkıda bulunur. Ayrıca, bu yapı otoimmün tepkilerin önlenmesinde de kritik rol oynar. Çünkü immün sistemin olgunlaşmakta olan germ hücrelerine karşı potansiyel olarak başlatabileceği saldırılara karşı bağışıklık izolasyonu sağlar (Verhoeven ve Cailleau, 1988; Siu ve Cheng, 2004; Nishimura ve L'Hernault, 2017).

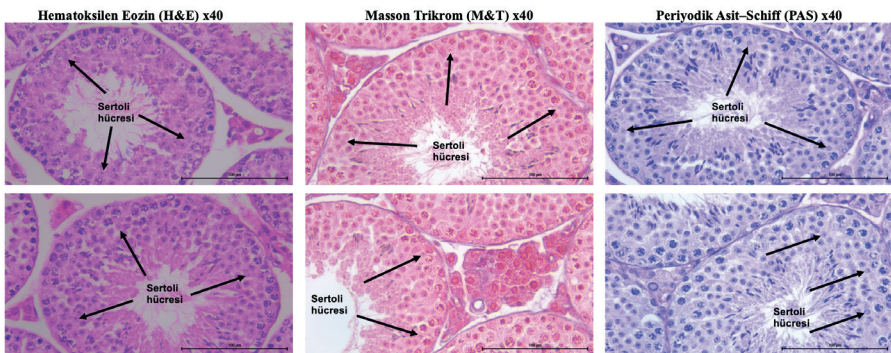
Sertoli hücrelerinin başlıca işlevleri şu şekilde özetlenebilir;

- Spermatogenez sürecindeki hücrelerin desteklenmesi, korunması ve beslenmesi (Ni ve ark., 2019; Khan ve Farhana, 2023).
- Spermatogenezin parakrin ve endokrin düzenlenmesinde görev alma (Shi ve ark., 2018).

- Spermatogenez sırasında kolesterol metabolizmasının düzenlenmesi (Titi-Lartey ve Khan, 2023).
- Sıvı sekresyonu yoluyla spermatozoaların seminifer tübüller içinde hareketinin desteklenmesi (Rato ve ark., 2010).
- Apoptotik hücrelerin ve yabancı partiküllerin fagositozu (Arandjelovic ve Ravichandran, 2015).
- FSH etkisi altında androjen bağlayıcı protein (ABP) sentezi (Titi-Lartey ve Khan, 2023).
- FSH salınımını negatif geri bildirim yoluyla baskılayan İnhibin B hormonunun sekresyonu (Carlsen ve ark., 1999).
- Komşu Sertoli hücreleri arasında oluşturulan sıkı bağlantılar aracılığıyla kan-testis bariyerinin oluşumunun sağlanması (Titi-Lartey ve Khan, 2023).

2.4. Işık Mikroskopisi

Sertoli hücrelerinin tanımlanması, genellikle seminifer tübüllerin bazolateral bölgesine odaklanılarak gerçekleştirilir. Histolojik incelemede, bu hücreler seminifer tübülün iç çevresini oluşturan, daha küçük ve düzenli şekilli dairesel hücreler ile birlikte yer alan büyük ve düzensiz şekilli hücreler olarak gözlemlenir. Bu küçük dairesel hücreler, Sertoli hücrelerinin besinsel destek sağladığı primer spermatogoniyal hücrelerdir. Sertoli hücreleri ayrıca, komşu primer spermatogoniyal hücrelerle karşılaştırıldığında, daha soluk renkteki çekirdekleri ile de ayırt edilebilir (Şekil 1).



Şekil 1: Sertoli hücrelerinin Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom ve Periyodik Asit-Schiff boyamaları ile ışık mikroskop altındaki görüntüsü. Bar:100 μ m

2.5. Elektron Mikroskopu

Elektron mikroskobu ile yapılan histolojik incelemelerde, Sertoli hücrelerinin çekirdeklerinin girintili yapıda olduğu gözlemlenmektedir; bu morfolojik özellik, seminifer tübüllerin bazolateral yönünün belirlenmesinde sıklıkla ayırt edici bir kriter olarak kullanılmaktadır. Sertoli hücreleri, bu bölgede yer alan en büyük ve en asimetrik şekilli hücrelerdir. Geniş sitoplazmalarına oranla büyük ve belirgin çekirdekleri ile mikroskobik olarak kolaylıkla tanımlanabilirler.

Çekirdek genellikle oval biçimde, bazal konumda yer alır ve içerisinde belirgin bir nükleolus bulunur. Sertoli hücrelerinin sitoplazması, farklı gelişim evrelerindeki spermatogenik hücrelerin yerleşimine olanak tanıyacak şekilde girintiler oluşturur. Nitekim, her bir Sertoli hücresi, eşzamanlı olarak farklı farklılaşma düzeylerinde bulunan yaklaşık 40 germ hücresiyle temas halinde bulunabilir (Arandjelovic ve Ravichandran, 2015).

Spermatogonyumlar ve spermatositler gibi en primitif hücreler, bazal membranın yakınında girintili yapı gösterir. Buna karşın, spermatidler gibi daha olgun hücreler, Sertoli hücrelerinin apikal kısmına yakın, seminifer tübüllerin lümenine doğru girintilidir. Yapılan araştırmalar, Sertoli hücrelerinin, Sertoli hücresinin vakuollerinde biriken seminifer tübüllerinden sitoplazmik atıkların ve kalıntıların uzaklaştırılması için fagositik bir işlev gördüğünü belirtmektedir.

Sertoli hücresinin çekirdeğini çevreleyen düz endoplazmik retikulum, lipidlerin uzaklaştırılması ve işlenmesi sürecinde görev alan birçok tabakadan oluşur. Sertoli hücresinin bu işlevleri sürdürebilmesi için, inhibin B, aminoetoksifenil borat ve aktivin gibi bileşiklerin sentezi ve salınımı için adenosin trifosfat (ATP) gereklidir. Bu nedenle, hücrede çok sayıda mitokondri bulunur.

Bunun yanı sıra, Sertoli hücreleri, primitif spermatidlerle etkileşime girerek, bu hücreleri Sertoli hücresinin bazolateral kriptlerine yaklaştırır. Bu etkileşim, iki belirgin deoksiribonükleik asit (DNA) kromosentrik uydu yapısı aracılığıyla gerçekleşir (Carr ve ark., 1968; Nistal ve ark., 1982; França ve ark., 2016).

3. Sertoli Hücrelerinin Tanımlanması: Olgunlaşmamış ve Olgun Sertoli Hücre Belirteçleri

Sertoli hücrelerinin kesin olarak tanımlanmasını sağlayan en önemli gelişmelerden biri, hücreye özgü belirteçleri saptamaya yönelik işaretli

antikorların kullanıma girmesidir. En yaygın olarak kullanılan belirteçler aşağıda anlatılmaktadır.

3.1. Androjen Bağlayıcı Protein

Androjen Bağlayıcı Protein (ABP), Sertoli hücreleri tarafından kan dolaşımına ve seminifer tübül lümenine salgılanan 85 kDa moleküler ağırlığa sahip heterodimerik bir glikoproteindir ve toplam testis proteinlerinin yaklaşık %0,01'ini oluşturur. ABP, Leydig hücreleri tarafından salgılanan testesteron için yüksek afiniteye sahiptir ve spermatogenezi düzenler. Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ratların serum ve testis interstisyel sıvısındaki ABP seviyelerinin doğumdan 30 gün sonra en yüksek seviyede olduğu, 40 güne kadar keskin bir şekilde düştüğü ve ardından 100 güne kadar kademeli olarak arttığı bildirilmiştir (Sharpe ve Bartlett, 1987). Hormonlar için yüksek afinite sergileyen başka bir glikoprotein ise kandaki seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'dir. Kandaki androjenleri hedef dokularına ve hücrelerine bağlamak ve taşımak için ABP ile rekabet edebilir. SHBG'nin östrojenler gibi diğer hormonlara da yüksek bir afinitesi vardır ve endometriyal kanser, ovaryum disfonksiyonu, meme kanseri, nodal metastazlar, preeklamps, osteoporoz, Alzheimer hastalığı, diabetes mellitus ve bazı kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilidir (Hong ve ark., 2015; An ve ark., 2019). Bu nedenle, SHBG ile karşılaştırıldığında, günümüzde sadece ABP testisin fizyolojik, patolojik ve hormonal düzenlemesinin incelenmesinde kritik bir gösterge olarak kullanılmaktadır; ayrıca Sertoli hücre salgı fonksiyonunun biyolojik bir belirteci olarak da kullanılmaktadır (Hansson ve ark., 1975; Kierszenbaum ve ark., 1980; Foucher ve Le Gac, 1989).

3.2. Aromataz

Aromataz, 18 ekzon içeren tek bir gen (Cyp19) tarafından kodlanan mikrozomal bir enzim kompleksidir ve gonad, beyin, fetal karaciğer ve adipoz dokulardaki stromal hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur (Turner ve ark., 2002). Erkeklerde, androjenin östrojene dönüşümünü katalize eden terminal enzimdir ve androjen/östrojen dengesizliği, kriptorşidizm, hipospadias, testis kanseri dahil birçok erkek üreme sistemi bozuklukları ile ilişkilidir (Carreau ve ark., 2010). Ando ve ark. (2001) Wistar ratlarında yaptıkları çalışmalarında, aromatazın fetal veya yenidoğan Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında bulunduğunu ve en yüksek ekspresyon seviyelerinin ergenlik öncesinde gözlemlendiği, ergenlikte ise keskin bir düşüş yaşandığını bildirmişlerdir (Ando ve ark., 2001). Ratlarda, aromataz ekspresyonu ve aktivitesi, Sertoli hücre proliferasyonunu ve fonksiyonel

olgunlaşmayı doğrudan etkileyen T3 tarafından aşağı regüle edilir (Palmero ve ark., 1995; Lambard ve ark., 2004). Testiküler Sertoli hücrelerine ek olarak, aromataz insanlarda, genç ve yetişkin ratlarda, domuzlarda, koçlarda ve aygırlarda Leydig hücrelerinin yanı sıra olgunlaşmamış germ hücrelerinde; insanlarda uzamış spermatidlerde, ejaküle spermatozoada, farelerde, boz aylarda ve horozlarda spermatidlerde eksprese edilir (Panno ve ark., 1995; Carreau ve ark., 1999; Turner ve ark., 2002; Sharpe ve ark., 2003; Lambard ve ark., 2004; Roger ve ark., 2005). Bu verilerden yola çıkılarak aromataz aktivitesinin Sertoli hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşmasının bir belirtici olduğu öne sürülebilir.

3.3. İnhibin B

İnhibin B (İnh-B), disülfid bağları ile bağlanmış α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimerik bir glikoprotein olup TGF- β süper ailesine aittir. İnh-B, kadınlarda ovaryum fonksiyonunu ve erkek infertilitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan önemli bir belirteçtir (Babčová ve ark., 2015; Olumide ve ark., 2024). İnh-B salgılanması fetal gelişim sırasında testiste başlar ve yaşam boyunca belirgin modülasyon ile tespit edilebilir. İnh-B seviyeleri, sperm konsantrasyonu, sperm sayısı ve testis hacmiyle pozitif, FSH seviyeleriyle ise negatif olarak ilişkilendirilmiştir (Pierik ve ark., 1998; Manzoor ve ark., 2012). Ayrıca, İnh-B'nin büyük oranda Sertoli hücreleri tarafından kana salgılandığı ve gonadal eksende yaygın olarak dağıldığı gösterilmiştir (Winters ve Plant, 1999; MacConell ve ark., 2002). Bu bulgular, İnh-B'nin sadece spermatogenezin endokrin belirtici değil, aynı zamanda Sertoli hücre fonksiyonunun doğrudan belirtici olduğunu da öne sürmektedir (Toulis ve ark. 2010; Iliadou ve ark. 2015; Demyashkin, 2019).

3.4. Transferrin

Transferrin (TF) molekül ağırlığı 77 kDa olan bir β glikoproteindir ve plazmada en bol bulunan proteinlerden biridir. TF, testiste, prepubertal dönemde spermatogonyumlar, primer spermatositler ve bazı Sertoli hücrelerinde, pubertede ise seminifer epitelin çeşitli aşamalarında farklı germ hücrelerinde ve yetişkin Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında bulunur. Ayrıca, rat testisindeki spermatogenik döngünün erken aşamalarında (III-VII) minimal, geç aşamalarda (IX-XIII) ise maksimum TF salınımı olduğu bildirilmiştir (Garza ve ark., 1991), bu da Sertoli hücrelerinin seminifer döngü ilerledikçe TF salgılamayı veya modülasyonu yanıtlamayı kazandığını ve kaybettiğini göstermektedir. Morales ve arkadaşları (1987), TF üretiminin ana bölgesinin Sertoli hücrelerinin apikal sınırları olduğunu bildirmişlerdir (Morales ve ark., 1987). Sertoli hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan

TF, gelişmekte olan germ hücrelerine demir sağlamak ve bu hücrelerin gelişimini ve olgunlaşmasını teşvik etmektedir (Perez-Infante ve Mather, 1982). Bu nedenle, TF, testiküler Sertoli hücrelerinin işlevini, farklılaşmasını ve olgunlaşmasını değerlendirmek için önemli bir belirteçtir (Skinner ve ark., 1989; Shimomura ve ark., 2008; Abdel-Maksoud ve ark., 2019).

3.5. Vimentin

Vimentin (VİM), ara filamentler ailesinin tip III'üne ait olup hücresel iskeleti oluşturan birincil ara filamenttir. Testiste, çekirdeklerin etrafında, sitoplazma içindeki fibriler materyal boyunca ve Sertoli hücre bağlantılarının ektoplazmik özelleşmelerinde ve Sertoli hücre uzantılarının çevresinde gözlenir ve normal spermatogenez sürdürmek için germ hücrelerinin seminifer epitele bağlanmasında önemli bir rol oynar (De Miguel ve ark., 1997; Zhang ve ark., 2004). Sertoli hücrelerinde düzenli olarak eksprese edilen VİM, spermatogenik bozukluklardan veya Sertoli hücresi farklılaşma durumlarından bağımsızdır (Steger ve ark., 1996). VİM, bazı toksik maddelerle tedavi sonrasında da mevcut olabilir, ancak seminifer epitelde düzensiz bir şekilde dağılır (Richburg ve ark., 2018). Kriptorşidizmlili rhesus maymunlarında ve yaşlı erkeklerde Sertoli hücrelerinde VİM artışı gözlemlenmiştir (De Miguel ve ark., 1997; Zhang ve ark., 2004). VİM'in dağılımı, anormal spermatojenik durumları tanımlamak için kullanılan bir parametre olup, Sertoli hücre yüzeylerinin moleküler bir belirteci olarak kabul edilir (Sun ve ark., 2013; Richburg ve ark., 2018).

3.6. Anti-Müllerian Hormon

Anti-Müllerian hormon (AMH), TGF- β süper ailesine ait bir glikoproteindir ve Müllerian kanalların regresyonunu inhibe etmektedir. Erkek cinsel farklılaşmasında önemli rol oynar ve erkek üreme sisteminde Sertoli hücreleri dişi üreme sisteminde ise granüloza hücreleri tarafından salgılanır (Rey ve ark., 2000; Beau ve ark., 2001). Testiste AMH, fetal cinsiyetin belirlenmesinin ardından Sertoli hücrelerinin salgıladığı ilk ürünlerden biridir, apikal ve bazal olarak iki yönlü salgılanır. Fetal ve prepubertal dönemlerde AMH seviyeleri yüksektir, ancak ergenlikte azalır. Yüksek AMH ekspresyonu veya serumdaki yüksek AMH, Sertoli hücrelerinin olgunlaşmamış olduğunu gösterebilir (Sharpe ve ark., 2003). AMH, olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinin işlevsel belirteci olarak ve insanlarda spermatogenezin bir göstergesi olarak kullanılır (Young ve ark., 2005; Barranco ve ark., 2020).

3.7. Eritroid Transkripsiyon Faktörü 1 (GATA-1, Eryf-1)

Eritroid Transkripsiyon Faktörü 1 (GATA-1), GATA-bağlayıcı protein ailesine ait bir transkripsiyon faktörüdür ve hematopoetik sistemde eritrosit, megakaryosit, eozinofil ve mast hücrelerinde eksprese edilerek bu hücrelerin farklılaşmasında önemli rol oynar (Yu ve ark., 2002; Migliaccio ve ark., 2003). Ayrıca, GATA-1'in meme kanseri, ovaryum kanseri, osteosarkom gibi bazı tümörlerde ve ve Down sendromunda etkili olabileceği bulunmuştur (Boidot ve ark., 2010; Xu ve ark., 2019; Liu ve ark., 2020; Garnett ve ark., 2020). Fare testisinde, GATA-1 ekspresyonu, ergenlik öncesi spermatogenezin ilk dalgası ile başlar ve bu hücreler testis gelişimi sırasında seminifer tübüllere yayılır. Ancak, bu hücrelerin sayısı azalır ve yetişkin farelerde spermatogenezin belirli evrelerinde sadece periferik bölgelerde bulunur. GATA-1, olgun Sertoli hücrelerinin belirteci olarak kabul edilir (Sharpe ve ark., 2003), ancak daha sonraki germ hücreleri tarafından modüle edilebilir. GATA-1'in Sertoli hücre fonksiyonu veya spermatogenez için gerekli olmadığı, ancak testiste belirli aşamalarda spesifik olarak eksprese edildiği gösterilmiştir (LaVoie, 2003; Lindeboom ve ark., 2003). GATA-1, AMH ekspresyonunu başlatırken, Sertoli hücrelerinin olgunlaşması sırasında bu ekspresyonu kapatır ve diğer genlerin ekspresyonunu düzenler (Beau ve ark., 2000; Feng ve ark., 2000). Ayrıca, Zhang ve ark. (2002) GATA-1'in testiküler tümör hücre hattında da ekspresyon gösterdiğini bildirmiştir (Zhang ve ark., 2002). Olgun Sertoli hücreleri, seminifer tübüllerdeki spermatogenez döngülerine bağlı olarak değişen seviyelerde eksprese edilen GATA 1 içerir (Sharpe ve ark., 2003).

3.8. GATA-4

GATA-4, GATA transkripsiyon faktörleri ailesinin bir diğer üyesi olarak testis, kalp, karaciğer, pankreas ve ön bağırsak gibi organların gelişiminde kritik rol oynar (Molkentin ve ark., 1997; Kuo ve ark., 1997; Watt ve ark., 2007; Chen ve ark., 2015). Testiste, GATA-4 özellikle Sertoli hücrelerinde, Leydig ve interstisyel hücrelerde eksprese edilir (Chen ve ark., 2015). GATA-4, fetal testis gelişimini destekler ve Sertoli hücrelerinde kemokin sinyalini artırarak spermatogonyal kök hücre nişinin düzenlenmesini sağlar (Chen ve ark., 2015). Bu faktör, fetal ve yetişkin Sertoli hücreleri için özgül bir belirteç olarak kabul edilir, çünkü embriyonik aşamalarda ve postnatal gelişim sırasında Sertoli hücrelerinde sürekli olarak eksprese edilir (Viger ve ark., 1998; Imai ve ark., 2004; Chen ve ark., 2015). Araştırmalar, GATA-4'ün AMH transkripsiyonunu doğrudan aktive etmenin yanı sıra, SOX9, SF-1, WT-1 ve Dax-1 gibi genlerle sinerjik bir şekilde etki ettiğini ortaya koymuştur (Viger ve ark., 1998; Nachtigal ve ark., 1998; De Santa ve ark., 1998). Ayrıca, Sertoli hücre fonksiyonunu, erkek cinsel farklılaşmasını ve

testosteron üretiminin başlamasını teşvik eder (LaVoie, 2003; Imai ve ark., 2004).

3.9. Cinsiyet belirleyici bölge Y-box 9 (SOX-9)

SOX-9, Sry'nin aşağı akışındaki cinsiyet belirleyici bölgeyle ilişkili SOX ailesinin bir üyesidir ve cinsiyet belirleme ile testiküler seminifer kord oluşumunda yer alır (Sekido ve ark., 2004). Ayrıca kemik oluşumunun düzenlenmesinde ve bazı tümörlerin gelişiminde önemli bir faktördür (Kato ve ark., 2004). Testiste SOX-9, puberte öncesi ve yetişkin Sertoli hücrelerinin çekirdeklerinde kalıcı olarak eksprese edilir (Sekido ve ark., 2004; Kato ve ark., 2004), Sertoli hücre farklılaşması ve testogenez sırasında önemli roller oynar (Frojdman ve ark., 2000; Hemendinger ve ark., 2002; Barrionuevo ve ark., 2006).

SOX-9, Sertoli hücrelerinin belirteci olarak kabul edilir (Zhao ve ark., 2020) ve heterotopik nakillerde tanımlama için kullanılır (Hemendinger ve ark., 2002). Ayrıca, SOX-9'un kompakt nükleer boyanma paterni nedeniyle Sertoli hücre sayısını ölçmek için yaygın olarak kullanıldığı belirtilmiştir (Hildorf ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2020). SOX-9'un varlığı ve miktarının seminifer tübüller içinde yaşa ve spermatogenetik aşamaya bağlı olduğu, Sertoli hücrelerinin toplanması ve yeniden düzenlenmesinde kilit bir rol oynadığını düşündürmektedir (Frojdman ve ark., 2000).

3.10. Wilms Tümörü Geni 1 (WT1)

WT1, ilk olarak nefroblastomlu pediatrik renal karsinom hastalarında inaktivasyonu nedeniyle tümör baskılayıcı bir gen olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar, WT1'in böbrek, testiküler Sertoli hücreleri, retina, koku epitel, mezotelyum, kalp, akciğer ve ovaryum granüloza hücrelerinde ekspresyon gösterdiğini ve organ gelişiminde önemli roller oynadığını ortaya koymuştur (Herzer ve ark., 1999; Dame ve ark., 2006; Wagner ve ark., 2002, 2005; Hylander ve ark., 2006). Testiste, WT1 fetal gelişimin erken evrelerinde aktive olabilir ve yaşam boyunca Sertoli hücrelerinde stabil bir şekilde eksprese edilir (Sharpe ve ark., 2003; Wang ve ark., 2013). WT1, Sertoli hücrelerinin lokalizasyonu ve sayımı için stabil bir belirteçtir. Ayrıca, WT1 fare germinal hücre sağkalımı, proliferasyonu, SOX-9 ve AMH ekspresyonu ile tübül mimariyi düzenler ve testis gelişiminde önemli rol oynar (Gao ve ark., 2006). Sertoli hücrelerinin polaritesinin ve işlevinin korunması için de gereklidir, eksikliği kan-testis bariyerinin bozulmasına ve germ hücrelerinin ölümüne yol açar (Wang ve ark., 2013).

3.11. Folikül Uyarıcı Hormon Reseptörü (FSHR)

FSHR, yedi transmembranlı bir reseptör olup G proteinine bağlı reseptör ailesine aittir ve erkeklerde özellikle Sertoli hücrelerinin bazolateral membranında bulunur. Mevcut veriler, FSH'nin FSHR'ye bağlanarak siklik AMP (cAMP) uyarımı ile Sertoli hücre proliferasyonunu, morfolojik farklılaşmayı ve fonksiyonlarını kontrol ettiğini göstermektedir (Sasaki ve ark., 1998; Migrenne ve ark., 2012). Lampa ve ark. (1999) olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinde N-cadherin seviyesinin arttığını belirtmiştir. FSH, testosteron ile birlikte Sertoli hücrelerini uyarırken, olgun Sertoli hücrelerinin FSH ve T kombinasyonuna duyarlılığı azalır, bu da olgun ve olgunlaşmamış Sertoli hücrelerinin hormonal düzenlemeye farklı yanıtlar verdiğini gösterir. Bu nedenle, FSHR, Sertoli hücre olgunlaşmasını düzenleyen önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir (Rebourcet ve ark., 2014; Wu ve ark., 2017).

3.12. Androjen Reseptörü

Androjen reseptörü (AR), ligand bağımlı, transkripsiyonel düzenleyici bir proteindir ve steroid hormon reseptör ailesine aittir. Testosteron ve dihidrotestosteron gibi androjenler tarafından aktive edilir ve hücrel çöğalmayı düzenleyen sinyal iletim yolunu etkiler. AR, merkezi sinir sistemi, iskelet kası, karaciğer, böbrek, mesane, prostat ve testisteki hücrelerde yaygın olarak bulunur. İnsan, fare, rat ve marmoset maymunlarında, AR ifadesi erken neonatal dönemde Sertoli hücrelerinde başlar (Williams, 2001; Sharpe ve ark., 2003; Chemes ve ark., 2008). AR, olgun Sertoli hücrelerinin bir belirteci olarak kabul edilir, ancak ekspresyonu spermatogenik döngünün aşamasına göre değişir (Williams, 2001; Beau ve ark., 2001; Sharpe ve ark., 2003). Farelerde, AR ekspresyonu Sertoli hücrelerinde, Leydig hücrelerinde ve peritübüler miyoid hücrelerinde belirginleşir (Beau ve ark., 2001). Marmoset maymunlarında, neonatal dönemin sonunda AR ekspresyonu artar, ancak insan testisinde 5 aylıkken başlar ve 8 yaşından yetişkinliğe kadar yüksek seviyede eksprese edilir (Nistal ve ark., 2013). AR'nin yokluğu veya zayıf ekspresyonu, Sertoli hücrelerinin olgunlaşma başarısızlığının bir göstergesi olabilir (Regadera ve ark., 2001). AR ekspresyonu, Sertoli hücrelerini spesifik olarak tanımlamak için WT1 gibi diğer belirteçlerle birleştirilmelidir (Nistal ve ark., 2013).

4. Sertoli Hücrelerinin Klinik Önemi ve Erkek Fertilitesinde Patolojik Mekanizmalar

Sertoli hücreleri, gelişim süreci ve yetişkinlik dönemindeki germ hücreleriyle yakın ilişkileri nedeniyle fertilite ile ilgili bir dizi patolojinin

etiolojisinde önemli bir rol oynamaktadır. Sertoli hücrelerinin gelişimsel bozuklukları, spermatojenik işlev bozuklukları, kriptorşidizm ve testis kanseri gibi testisle ilgili patolojilerin ortaya çıkmasına ve infertiliteye yol açmasına neden olabilmektedir (Skakkebaek ve ark., 2001; Sharpe ve ark., 2003). Bu patolojiler, özellikle modern yaşam tarzı ve çevresel değişikliklerle bağlantılıdır. Örneğin, yüksek yağlı diyetler nedeniyle gelişen obezite, Sertoli hücrelerinin metabolizmasını etkileyerek olgun sperm fonksiyonlarını ve üretimini azaltabilir (Luo ve ark., 2020; Pereira ve ark., 2021). Ayrıca, çevresel toksinler de Sertoli hücrelerini ve erkek fertilitasını olumsuz yönde etkileyebilir (Reis ve ark. 2015). Ancak, Sertoli hücrelerinin çevresel sinyalleri nasıl algıladığı ve bu değişikliklerin germ hücreleri üzerindeki etkileri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Çevresel faktörlerin testis patolojilerinin kökenindeki rolü, Sertoli hücrelerinin çevresel bilgiyi algılayarak iletme işlevinin daha iyi anlaşılmasını gerektirmektedir. Bu, dünya çapında yaklaşık 48,5 milyon çifti etkileyen infertilite oranlarının artışı ve germ hücrelerine yönelik potansiyel uzun vadeli etkilerini ele almak açısından büyük önem taşımaktadır.

Sertoli hücresi sendromu (Sertoli cell only), testislerde germ hücrelerinin tamamen yokluğu ve bunun sonucunda erkek infertilitesi ile karakterize edilen bir durumdur. Bu sendrom, çoğunlukla Klinefelter sendromu ve Yq mikrodelsyonları olan hastalarda gözlemlenir (Stouffs ve ark., 2016). Klinefelter sendromu, birincil hipogonadotropik hipogonadizm bozukluğu ile karakterizedir ve 47, XXY trisomisi taşıyan bireylerde ortaya çıkar. Bu hastalar genellikle çok tipik klinik özellikler sergilerler; bunlar arasında jinekomasti, uzun boy, uzun uzuvlar, kadınsı vücut tipi ve gonadal süreçlerin işlev bozukluğu yer alır.

Bu sendromda, Leydig hücreleri veya Sertoli hücreleri gibi fonksiyonel hücrelerin bulunmaması nedeniyle, Leydig hücrelerinin eksikliği testosteron seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca, Sertoli hücreleri tarafından inhibin salgılanmadığı için, inhibin eksikliği GnRH salınımını engellemez ve bu durum, GnRH seviyelerinin tipik olarak yüksek olmasına yol açar. Sonuç olarak, yüksek LH ve FSH düzeyleri gözlemlenir. Testis histolojisinde sıklıkla, interstisyel boşlukta ve seminifer tübüllerde fibroz ve bağ dokusu hasarı gözlemlenmektedir (Aksglaede ve ark., 2006; Wikström ve Dunkel, 2011; Høst ve ark., 2014).

Sertoli hücre patolojisi, Sertoli hücre tümörleri veya Sertoli-Leydig hücre tümörleri gibi durumlarla ilişkilendirilebilir. Bu tümörler, seks kordonu stromal kanserleri olarak sınıflandırılır ve hem erkeklerde hem de kadınlarda görülebilir. Ancak, Sertoli-Leydig hücreli tümörler en sık yaşlı kadınlarda

gözlemlenir. Sertoli-Leydig hücreli tümörlü hastalarda, hormon düzeylerinde sıklıkla androjen artışı görülür. Bu durum, klinik olarak, ovaryumlar veya testislerde ağrısız bir kitle olarak ortaya çıkabilir ve virilizasyon, hirsutizm, klitoromegali, yağsız kas kütlelerinde artış gibi belirtilere yol açabilir (Chen ve ark., 2004; Ulbright, 2005; Sachdeva ve ark., 2008).

Sertoli hücrelerinin normal gelişiminde bir bozulma, testis disgenezisi sendromu olarak bilinen bir duruma yol açar. Bu durum, hastada hipospadias, kriptorşidizm, düşük kaliteli semen ve testis germ hücre kanseri gibi klinik bulgularla karakterizedir (Chen ve ark., 2007).

Birçok testiküler Sertoli hücre belirteci (AMH, İn-B, AR, GATA-4, SOX9, VİM, FSHR) erkek infertilitesi, üreme toksikolojisi, testis kanseri ve spermatogenezi incelemek için yaygın olarak kullanılmakta ve biyolojik özellikleri sayesinde klinik hücre tedavisinde potansiyel taşımaktadır (Franke ve ark., 2004; Chui ve ark., 2011). İnsanlarda testis atrofisi, testis kanseri için bir risk faktörü olarak kabul edilir, çünkü atrofik testiste seminifer tübüllerin Sertoli hücrelerinden oluştuğu ve germ hücrelerinin bulunmadığı, dolayısıyla tamamlanmamış spermatogenez olduğu gözlemlenir. Atrofik testislerde ve testis tümörlerinde CK-18, AMH ve desmin gibi olgunlaşmamış Sertoli hücre belirteçlerinin yeniden ekspresyonu gözlemlenmiştir (Giudice ve ark., 2014).

Serum AMH ve İn-B seviyeleri, testis fonksiyonunu değerlendirmede, pediatrik erkek hipogonadizminin etiyolojik tanısına yardımcı olur (Grinspon ve Rey, 2010; Grinspon ve ark., 2012). Bir klinik çalışmada, konjenital adrenal hiperplazili yetişkin erkeklerde infertilite ile çocukluk döneminde görülebilen testiküler adrenal rest tümörleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Sertoli hücre belirteçleri olarak İn-B ve AMH kullanılmıştır (Martinez-Aguayo ve ark., 2007).

Testiküler disgenezi sendromu hastalarında, Sertoli hücre olgunlaşması, olgunlaşmamış Sertoli hücre belirteçlerinin (İn-B, AMH) sürekli ekspresyonu ve AR ekspresyonunun olmaması ile bozulmuş olarak gösterilmiştir (Nistal ve ark., 2013).

İnhibin, anormal Sertoli hücre olgunlaşması olan hastalarda (kriptorşidizm, testis tümörleri, infertilite) olgunlaşmamış Sertoli hücreleri için bir belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, Anniballo ve arkadaşları (2011) testiküler disgenez sendromu gösteren hastalardan alınan testis kordonlarındaki Sertoli hücrelerini karakterize etmek için CK-18, AMH ve M2A'yı kullanmıştır (Anniballo ve ark., 2011).

Brehm ve arkadaşları (2006), testiküler disgenezi sendromu ve Sertoli hücre tümörü olan hastalarda Sertoli hücre farklılaşmasının durumunu incelemek için VİM, AMH, AR'yi Sertoli hücre farklılaşma belirteçleri olarak kabul etmiştir (Brehm ve ark., 2006).

Klinik araştırmalar, CK-18 ve AMH'nin birlikte ekspresyonunun infertil erkeklerde spermatogoniyal arrest, Sertoli hücresi sendromu ve karsinoma in-situ hücrelerinin çevresinde yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir (Steger ve ark., 1996; Steger ve ark., 1999).

4. Sertoli Hücrelerinin Roller

4.1. Sertoli Hücreleri Testisin Boyutunu Belirler

Sertoli hücreleri fetal ve yenidoğan dönemlerinde çoğalır, ergenlikte farklılaşıp yetişkin formuna ulaşır. Yetişkinlikte proliferasyon düşük düzeyde sürebilir. Yetişkin fare ve insan Sertoli hücrelerinin in vitro çoğalabilmesi, bu hücrelerin farklılaşmış değil, proliferatif olduğunu gösterir. Ancak ergenlik öncesi proliferasyon, yetişkin testis ve Sertoli hücre popülasyonu büyüklüğünü belirler.

Embriyonik dönemde, fetal Sertoli hücreleri gonositleri sararak testis kordonlarını oluşturur; bu yapılar yetişkinde seminifer tübüllere dönüşür. Fetal Sertoli hücre çoğalmasındaki bozuklukların kordon gelişimini ve testis boyutunu olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (Archambeault ve ark., 2010; Bagheri-Fam ve ark., 2011). Bu hücrelerin kaybı, erişkin testis boyutunu azaltır (Rebourcet ve ark., 2014). Süreç, interstisyel hücrelerden gelen sinyaller ve Sertoli hücre faktörlerinin sürekli ekspresyonuna bağlıdır (Cool ve ark., 2012; Yao ve ark., 2015). Aktivin A ve ekstraselüler matriks proteinleri, fetal Sertoli hücrelerinin hayatta kalmasını ve kordon gelişimini destekler (Cool ve ark., 2012; Yao ve ark., 2015). Ek olarak, proliferasyon; östrojen, tiroid hormonu ve FSH gibi hormonlar ile de düzenlenir, bunlardaki değişiklikler testis yapısını kalıcı biçimde etkiler (O'Donnell ve ark., 2015). Özellikle tiroid hormonu bozuklukları, Sertoli hücre proliferasyonu ve testis boyutunu etkiler (Auharek ve ark., 2010).

4.2. Sertoli Hücre-Germ Hücre Etkileşimi:Spermatogoniyal Kök Hücrelerin Regülasyonu

Sertoli hücreleri, embriyonik gelişimde ilk farklılaşan somatik hücreler olup testis oluşumunda merkezi bir rol üstlenir (Mäkelä ve ark., 2019). Erkek germ hücrelerinin kaderini belirler ve mayozu baskılar. Retinoik asit (RA) gibi faktörlerle mayozu düzenlerken, GDNF ve FGF9 gibi moleküller

mitotik durgunluğu sağlar (Bowles ve ark., 2006; Yao ve ark., 2015). Bu parakrin sinyaller, gonositlerin mitotik durgunluğunu doğuma dek sürdürür (Yang ve Oatley, 2015).

Spermatogonyalar, kök ve proliferatif hücreleri içeren heterojen bir germ hücre grubudur. Gelişimleri doğum sonrası Sertoli hücrelerinden gelen sinyallerle yönlendirilir ve bu sayede mitotik durgunluktan proliferasyona geçerler (Yang ve Oatley, 2015). Sertoli hücreleri, spermatogoniyal kök hücrelerin (SKH) nişinde yer alan GDNF ve FGF2 gibi faktörlerle SKH popülasyonunun korunmasını sağlar (Oatley ve Brinster, 2012; França ve ark., 2016).

Sertoli hücrelerinden salınan RA, spermatogoniya popülasyonunun döngüsel değişimini düzenler ve mayotik geçişi başlatır (Raverdeau ve ark., 2012; Griswold, 2015). RA'nın seminifer tübüller boyunca ilerleyişi, spermatogenezin ritmini belirler (Hogarth ve ark., 2015). Bu hücreler, spermatogenezin ilk dalgasında belirgin işlev görür, yetişkinlikte ise bu rol azalır (Raverdeau ve ark., 2012).

Sonuç olarak, Sertoli hücreleri fetal ve postnatal dönemde germ hücre gelişimini destekler, SKH nişini korur ve puberte öncesi spermatogeneze geçişi kolaylaştırarak spermatogenezin sürekliliğini sağlar.

4.3. Mayoz ve Mayoz Sonrası Gelişim ile Sperm Çıkışının Sertoli Hücreleri Tarafından Yönlendirilmesi

Sertoli hücreler, erkek germ hücrelerinin belirlenmesini ve mayozun baskılanmasını düzenleyerek spermatogenez sürecinin temel düzenleyicileri olarak görev yapar. Retinoik asit (RA) gibi faktörler aracılığıyla mayozu teşvik eden süreçler Sertoli hücreleri tarafından kontrol edilirken, GDNF ve FGF9 gibi moleküller mitotik durgunluğu sağlar (Bowles ve ark., 2006; Yao ve ark., 2015). Sertoli hücrelerinden gelen parakrin sinyaller, gonositlerin mitotik durgunluğunu doğuma kadar sürdürür (Yang ve Oatley, 2015).

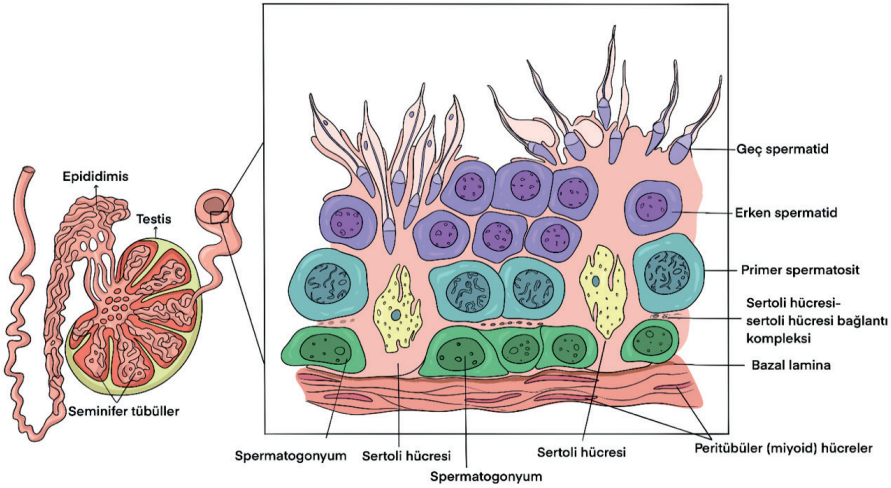
Postnatal dönemde, spermatogoniyaların gelişimi ve proliferasyonu, Sertoli hücrelerinden salınan faktörlerle düzenlenir. Bu faktörler, spermatogoniyaların mitotik durgunluk durumundan çıkmasını ve proliferasyona geçmesini sağlar (Yang ve Oatley, 2015).

Spermatogoniya popülasyonu, Sertoli hücrelerinden gelen RA salınımları ile döngüsel olarak değişir. RA üretimi, spermatogoniyanın mayoz bölünmeye geçişini tetikleyen temel bir unsurdur (Griswold, 2015; Raverdeau ve ark., 2012). Bu salınımlar, seminifer tübüller boyunca düzenli bir şekilde ilerleyerek spermatogenezin devamlılığını sağlar (Hogarth ve

ark., 2015). Sertoli hücreleri, spermatogenezin ilk dalgasında belirleyici bir rol üstlenirken, bu etkileri erişkinlikte azalır (Raverdeau ve ark., 2012).

Spermatogonyanın mayoz bölünmeye devam etmesi, germ hücrelerinin sürekliliği için önemlidir. Mayoz, haploid germ hücrelerinin oluşmasını sağlar ve bu hücreler spermiyogenez yoluyla uzamış spermatidlere dönüşerek seminifer epitelden salınır. Sertoli hücreleri, bu süreçlerde (mayoz, spermiyogenez, spermasyon) germ hücrelerinin gelişimini destekler ve testisten sperm çıkışının ana belirleyicisidir.

Germ hücre gelişimi, seminifer epiteldeki özel bir mikro ortamda gerçekleşir ve bu ortamın oluşumunda Sertoli hücreleri arasında yer alan kan-testis bariyeri önemli rol oynar (**Şekil 2**). Bu bariyer, aktin bazlı iskelet yapıları, tubulobulbar kompleksler ve adherens, gap, tight bağlantılar gibi özel yapılardan oluşur. Okludin ve klaudin-11 gibi sıkı bağlantı proteinlerini eksprese eden Sertoli hücreleri, bu bağlantılar aracılığıyla germ hücrelerini korur; bu proteinlerden yoksun farelerde spermatogenez bozuklukları görüldüğü bildirilmiştir (Mazaud-Guittot ve ark., 2010; McCabe ve ark., 2016).



Şekil 2: Testis yapısının genel görünümü.

Sertoli hücreleri, germ hücrelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için glukozu laktata çevirerek enerji sağlar. Ayrıca, germ hücrelerinin gelişim evrelerine özgü mRNA, protein ve kodlamayan RNA'lar üretir (Ramaiah ve Wilkinson, 2015). Spermatogenezin ilerleyen evrelerinde, Sertoli hücreleri çeşitli adezyon proteinleriyle germ hücrelerine bağlanır ve bu hücrelerin

epitel boyunca hareketini mikrotübül yapılar aracılığıyla destekler (França ve ark., 2016).

Spermatogenezin düzgün ilerleyebilmesi, FSH ve Leydig hücrelerinden salınan testosteron gibi hormonlara bağlıdır. Sertoli hücreleri, bu hormonlar için reseptörler taşır ve hormon sinyallerini germ hücrelerine iletmede aracı rol oynar (O'Donnell ve ark., 2015). Androjen reseptör sinyali, özellikle erken mayotik profazda bulunan germ hücrelerinin mayozu tamamlamasında gereklidir (Larose ve ark., 2020). Androjen reseptörleri olmayan Sertoli hücrelerine sahip farelerde, spermatogenez bozuklukları ve ilgili gen/protein düzeyinde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (Willems ve ark., 2010; De Gendt ve ark., 2014; Larose ve ark., 2020).

Spermatogenez süresince Sertoli hücreleri, germ hücresi sağkalımını destekleyen önemli sinyaller salgılar. FSH ve testosteron miktarının gerekenin altına düşmesi, gelişimin belirli evrelerinde apoptoza neden olarak sperm üretimini olumsuz olarak etkileyebilir (Ruwanpura ve ark., 2010). Spermiyasyon aşamasında, Sertoli hücreleri morfolojik olarak anormal spermatidleri serbest bırakmayarak bir tür "kalite kontrolü" uygular. Bu süreç, hormon düzeylerindeki değişikliklere ve Sertoli hücre sinyal yollarındaki bozulmalara karşı oldukça hassastır (Saito ve ark., 2000; Kumar ve ark., 2018). Başarısız spermiyasyon durumunda, Sertoli hücreleri spermatidleri fagosite eder ve bu durum sperm çıkışını doğrudan etkiler (O'Donnell ve ark., 2011; Kumar ve ark., 2018).

Sonuç olarak, Sertoli hücreleri, fetal dönemden erişkinliğe kadar germ hücre gelişiminin tüm aşamalarında merkezi bir role sahiptir. Hem yapısal destek hem de hormonal ve parakrin sinyalizasyonla, SKH nişinin korunmasından spermatogenezin tamamlanmasına kadar pek çok süreci yönetir ve yaşam boyu fertilitenin sürdürülebilirliğine katkı sağlar.

4.4. Spermatogenezin Yönlendirilmesi

Yetişkin Sertoli hücresi, seminifer tübülün bazal membranına temas eden düzleştirilmiş bir yüzeye ve çok sayıda lateral ve apikal uzantılara (proseslere) sahip, geniş sitoplazmalı büyük bir hücredir (**Şekil 1**). Bu sitoplazmik uzantılar, spermatogonyal aşamadan başlayarak seminifer tübüllerden salınan uzun spermatidlere kadar uzanan farklı gelişim evrelerindeki birden fazla germ hücresiyle temas halindedir.

Sertoli hücresi, son derece dinamik bir yapıya sahiptir. Spermatogenez döngüsünün evresine bağlı olarak aynı anda 1-2 tip spermatogonyum, spermatosit ve haploid spermatid ile etkileşime girerek toplamda beş farklı

germ hücresi tipinin gelişimini destekler. Bu durum, Sertoli hücrelerinin morfolojik ve fonksiyonel olarak sürekli adaptasyon göstermesini gerektirir.

Spermatogenez, spermatogoniyal, spermatosit ve spermatid gelişiminin belirli aşamalarının eş zamanlı olarak bulunduğu, hücresel birlikler halinde düzenlenmiş bir süreçtir. Her aşamada Sertoli hücreleri kendine özgü fenotipik ve fonksiyonel özellikler sergiler. Seminifer tübül boyunca spermatogenez, bir döngü şeklinde ilerler; bu döngü fare gibi kemirgenlerde 12 aşamadan oluşurken, insanlarda birden fazla döngü birbirine paralel olarak gerçekleşir. Bu yapı, tek bir tübül kesitinde birden fazla spermatogenez aşamasının eşzamanlı olarak gözlemlenmesine olanak tanır.

Spermatogenezi tamamlayan uzamış spermatidler, her döngüde belirli bir aşamada Sertoli hücreleri tarafından serbest bırakılır. Seminifer tübüllerin kıvrımlı yapısı boyunca ardışık olarak gerçekleşen döngüler, sürekli sperm üretimini sağlayan düzenli sperm salınımı ile sonuçlanır. Bu koordineli süreç, Sertoli hücrelerinin gelişmekte olan germ hücrelerini düzenlerken ve onlara yanıt verirken hücre iskeletlerini, adezyon bağlantılarını, gen ve protein ekspresyonlarını sürekli olarak değiştirmeleri sayesinde gerçekleşir (Hess ve Vogl, 2015; França ve ark., 2016).

4.5. Germ Hücrelerinin İmmünolojik Korunması

Testis, enfeksiyonları engellemek ve gelişmekte olan germ hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından tanınmasını önlemek amacıyla immünosupresif özelliklere sahip özel bir ortam içerir. Bu immün ayrıcalıklı ortamın sürdürülmesi, Sertoli hücreleri de dahil olmak üzere çeşitli hücre tipleri ve mekanizmalar tarafından düzenlenir. Sertoli hücreleri, immünomodülatör faktörler üreterek interstisyel immün hücre fonksiyonunu düzenleyebilir (Hedger, 2015; Luca ve ark., 2018).

Memelilerde spermatositler ve spermatidler, bağışıklık sistemi oluştuktan sonra ergenlikle birlikte ortaya çıktığından, spesifik proteinleri “self” olarak tanınmaz ve immün yanıt oluşturabilir. Otoimmün reaksiyonları önlemek amacıyla Sertoli hücreleri, kan testis bariyeri (KTB) aracılığıyla germ hücreleri için ayrıcalıklı bir mikro ortam sağlar. KTB, testis fonksiyonu ve fertilité için önemli olan kludinler, okludinler ve bağlantı adezyon molekülleri gibi integral proteinler içerir. Sertoli hücreleri bu proteinlerle sıkı bağlantılar kurarak, kan bileşenlerinin seminifer tübüllerin adluminal kompartmanına girişini sınırlandırır. KTB’nin geçirgenliği, immün hücreleri ve antikorları dışlamak için küçük moleküllerle (<70 kDa) sınırlandırılmıştır. Testis, beyin gibi immünolojik olarak ayrıcalıklı bir doku olup, peritübüler miyoid

hücreler de bazal bölgeden immün hücrelerin girişini engelleyerek ek bir koruma sağlar.

KTB'nin oluşumu ve korunması, Sertoli hücrelerindeki gonadotropin ve androjen sinyalleri tarafından düzenlenir (Chakraborty ve ark., 2014). Bu hormonların inhibisyonu, KTB geçirgenliğini etkileyerek spermatogenezdeki rolünü araştırmak için kullanılır (Wong ve ark., 2007; Meng ve ark., 2011). Sertoli hücrelerinde androjen reseptörü (AR) olmayan SCARKO fareleri üzerinde yapılan çalışmalar, AR eksikliğinin KTB bileşenlerinin ekspresyonunu azalttığını ve geçirgenliği artırarak spermatogenez olumsuz olarak etkilediğini göstermektedir (Meng ve ark., 2011). Bu farelerde, spermatid spesifik proteinlere karşı oto-antikorlar gelişirken, lökositler seminifer tübüllere sızarak testiste bağışıklığın bozulduğunu gösterir. Ancak, KTB bileşenlerinden kludinin doğrudan bozulması oto-antikor üretimine veya bağışıklık hücrelerinin testise sızmasına neden olmaz (Saitou ve ark., 2000; Wong ve ark., 2007). Bu durum, Sertoli hücrelerindeki AR sinyalinin germ hücreleri için immünolojik koruma sağladığını ortaya koymaktadır.

Sertoli hücrelerinin, hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklığı etkileyerek güçlü bir immün ayrıcalıklı ortam sağladığı bulunmuştur. Sertoli hücreleri, doğal öldürücü hücreleri hedef alabilir ve kompleman aracılı hücre lizisini inhibe ederek güçlendirebilir (Wright ve ark., 2016). Ayrıca, interlökin-2 inhibisyonu yoluyla lenfosit proliferasyonunu azaltarak adaptif bağışıklık yanıtını baskılar (Selawry ve ark., 1991). Sertoli hücreleri, düzenleyici T hücreleriyle etkileşime girerek adaptif immün yanıtı modüle eder ve TGF- β veya galektin-1 gibi immünomodülatör faktörler salgılar (Kaur ve ark., 2020). Ayrıca, spermatojenik proteinlerin sistemik toleransını sağlamak için düzenleyici T hücrelerine antijen sunucusu olarak hizmet edebilir (DalSecco ve ark., 2008). Sertoli hücreleri, mayoz ve mayoz sonrası spermatojenik hücrelerin artık cisimciklerini fagosite ederken, bunların bir kısmını bazal kısımlarında antijen olarak dışarı atar, bu da immün komplekslerin oluşmasını ve sistemik toleransı kolaylaştırır (Tung ve ark., 2017).

Transplantasyon çalışmalarında, Sertoli hücreleri anti-enflamatuvar sitokinler ve TGF- β üreterek immün yanıtları değiştirebilir ve immünosupresif bir ortam oluşturabilir (Kaur ve ark., 2014; Hedger, 2015). Testiküler makrofajlar ve diğer bağışıklık hücreleri de testis immün ayrıcalığına katkıda bulunur ve bu işlevler Sertoli hücreleri tarafından üretilen faktörlere duyarlıdır (Bhushan ve ark., 2020). Sertoli hücrelerinin ekspresyonu ve immün koruma sağlama yeteneği, hücre nakli tedavilerini desteklemek açısından araştırılmaktadır (Hedger, 2015; Luca ve ark.,

2018). Ayrıca, Sertoli hücreleri androjenlere bağımlıdır ve androjen reseptör ekspresyonunun kaybı, Sertoli hücresi sıkı bağlantı işlevini ve interstisyel immün hücreleri değiştirir (Kaur, 2014). Sertoli hücrelerinin, germ hücresi antijenlerini kan-testis bariyerinde tutarak immün tanımadan koruduğu düşünülüyordu (Kaur ve ark., 2014; França ve ark., 2016), ancak son çalışmalar, germ hücrelerine özgü proteinlerin interstisyel sıvıya salındığını ve bu proteinlerin periferik toleransı teşvik edebileceğini göstermiştir (Tung ve ark., 2017; O'Donnell ve ark., 2021). Ayrıca, Sertoli hücrelerinin kronik ablasyonundan sonra, immün hücre infiltrasyonu nadiren gözlemlendiği için peritübüler miyoid hücrelerin immün ayrıcalığı korumada önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Rebourcet ve ark., 2014).

4.6. Sertoli Hücreleri, Leydig Hücrelerinin Gelişimini Ve İşlevini Sürdürerek Androjen Üretimini Destekler

Leydig hücreleri, testosteron gibi androjenleri üreterek fertilité için gereklidir. Leydig hücreleri yetişkinlerde testosteron sentezinin ana bölgesidir ve Sertoli hücreleri ile fetal testiste androjen üretimi için işbirliği yapar. Fetal Leydig hücreleri, cinsiyet belirleyici gen Sry'yi eksprese etmez ve bu nedenle farklılaşmaları, Sry eksprese eden Sertoli hücrelerinden gelen sinyallere dayanır. Doğumdan sonra, fetal Leydig hücrelerinin yerini ergenlikte androjen üretme yeteneği kazanan yetişkin Leydig hücreleri alır. Sertoli hücrelerinin, normal bir yetişkin Leydig hücreleri popülasyonunun gelişimi için gerekli olan progenitör hücreleri koruyan parakrin faktörler ürettiği çeşitli kanıtlarla desteklenmektedir (Ye ve ark., 2017; Rebourcet ve ark., 2019).

Testis geliştikten ve spermatogenez başladıktan sonra, optimal Leydig hücre fonksiyonu için Sertoli hücrelerinin sürekli desteği gereklidir. Yetişkin Leydig hücre popülasyonu düşüken, Sertoli hücrelerinin ablasyonu Leydig hücrelerinin apoptozuna ve sayılarında azalmaya yol açar (Rebourcet ve ark., 2014). Sertoli hücrelerinden gelen androjene bağlı parakrin faktörler, Leydig hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevini düzenler (Hazra ve ark., 2013). Sertoli hücrelerinin azalması, testosteron sentezinin düşmesine ve androjen eksikliği fenotipine yol açabilir (Chen ve ark., 2014). Sonuç olarak, Sertoli hücrelerinin sinyalleri, fetal Leydig hücrelerinin steroidojenik kaderini belirler, Leydig hücrelerinin progenitörlerini korur ve Leydig hücrelerinin gelişimi ile işlevi için gereklidir (Ye ve ark., 2017; Rebourcet ve ark., 2019).

4.7. Testis Fonksiyonunun Düzenlenmesinde Sertoli Hücrelerinin Etkisi: Diğer Hücre Türleriyle Etkileşim

Peritübüler miyoid hücreler, seminifer tübüllerin bazal membranında bulunan, spermatidlerin rete testise doğru itilmesine yardımcı olan kasılma özellikleri sergileyen düz kas hücreleridir. Bu hücreler, Leydig hücrelerinden gelen androjenler aracılığıyla Sertoli hücre fonksiyonlarını, germ hücresi gelişimini ve doğurganlık için gerekli faktörleri üretir. Mevcut çalışmalar, Sertoli hücrelerinin fetal ve erken puberte döneminde (18. güne kadar) peritübüler miyoid hücrelerin farklılaşmasını sürdürmek için gerekli olduğunu ve prepubertal Sertoli hücrelerinin peritübüler miyoid hücrelerin düz kas kimliğinin korunmasında önemli rol oynadığını göstermektedir (Rebourcet ve ark., 2014). Ayrıca, Sertoli hücreleri neonatal farklılaşma ve yetişkinlikte peritübüler miyoid hücrelerinin işlevlerini destekler. Sertoli hücrelerinin uzun süreli ablasyonundan sonra peritübüler miyoid hücrelerin fonksiyonel belirteç ekspresyonunda azalma görülür (Rebourcet ve ark., 2014).

Sertoli hücrelerinin testisteki diğer somatik hücreleri düzenleyen mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Sertoli hücreleri, germ hücreleri ve komşu somatik hücreler üzerinde etkili olabilen mRNA ve proteinler üretir (De Gendt ve ark., 2014; Soffientini ve ark., 2017). Sertoli hücrelerinin, seminifer tübüllerden proteinleri testiküler interstisyel sıvıya bırakması ve bu sıvının bileşimi üzerindeki etkileri önemli rol oynar (O'Donnell ve ark., 2021). Sertoli hücreleri, peritübüler miyoid hücreler gibi hücre dışı matris proteinlerini üreterek diğer hücreleri düzenleyebilir (Rebourcet ve ark., 2014). Ayrıca, Sertoli hücrelerinin testiküler vaskülarizasyonu destekleme mekanizmaları, vasküler hücrelerin doğrudan düzenlenmesini içerir (Golati ve Cameron, 2008), Leydig hücrelerini destekler ve vasküler işlevi sürdürür (Rebourcet ve ark., 2016).

Testiküler vaskülarizasyon, hücrelerin oksijen ve besin maddelerine erişimini sağlayarak testis gelişimi ve işlevini sürdüren hipotalamik-hipofiz-testis eksenini destekler. Sertoli hücrelerinin endotelial hücre proliferasyonu ve anjiyogenezi destekleme yetenekleri, testiküler vaskülatürün korunmasında önemli bir rol oynar (Fan ve ark., 2011; Rebourcet ve ark., 2019). Yetişkin Sertoli hücrelerinin kaybı, testis vaskülarizasyonunu bozar ve sıvı değişimini engeller (Rebourcet ve ark., 2016). Bu da Leydig hücresinin testosteron üretiminde azalmaya neden olabilir. Bu bulgular, Sertoli hücreleri tarafından salınan parakrin faktörlerin testis vaskülarizasyonunun düzenlemesi için gerekli olduğunu göstermektedir.

5. Sertoli Hücrelerinin Çeşitli Hastalıkların Tedavisinde Terapötik Uygulaması

Nörodejeneratif hastalıklar, merkezi sinir sistemindeki (MSS) nöron gruplarının işlev bozukluğu ve ölümü ile karakterizedir. Nöron hasarı, hafıza kaybı, bilişsel işlev bozukluğu, konuşma ve hareket kaybına yol açabilir. Bu hastalıklar genellikle yaşla ilişkilidir ve son yıllarda dünya çapında yaşam süresinin artmasıyla vaka sayısı artmaktadır.

5.1. Parkinson Hastalığı

Dopaminerjik nöronları etkileyen bir nörodejeneratif hastalıktır. Titremeye başlar ve koordinasyon ve kas kontrolü kaybına yol açar. Dopamin üreten hücreleri geri kazandırmak amacıyla Sertoli hücreleri, allojenik dopaminerjik fetal sıçan nöronları ile birlikte 6-hidroksi-dopamin ile tedavi edilen sıçanlara nakledilmiştir. Bu çalışmada nakledilen nöronlar ile birlikte immünosupresif ilaçlar verilmiştir. Sertoli hücre-nöron ko-greftlerinin %85'i 7. güne kadar hayatta kalırken, sadece %65'i hayatta kalan tek başına aşılانmış nöronlar olmuştur (Willing ve ark., 1999).

5.2. Serebellar Ataksi (CA)

Parkinson hastalığının bir semptomu olmasının yanı sıra Parkinson hastalığı olmayan bireylerde de görülebilir. Bu durum, MSS'deki dopaminerjik nöronların bozulması ve yıkımı sonucu koordinasyon kaybına yol açar. Saaidikhoo ve arkadaşları, 3-acetylpyridine (3-AP) ile indüklenen serebellar ataksili Sprague Dawley sıçanlarına Sertoli hücreleri enjekte etmiş ve motor koordinasyonda iyileşme sağlandığını bildirmiştir (Saaidikhoo ve ark., 2020).

5.3. Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Motor nöronların dejenerasyonu ile kas güçsüzlüğü ve felce neden olan bir hastalıktır. ALS patolojisi, oksidatif stresin yoğun artışı ve motor nöronların ölümüne yol açar. Sertoli hücrelerinin süperoksit dismutaz (SOD) eksprese ettiği ve enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu özellikleriyle, transgenik ALS fare modelinde Sertoli hücreleri omuriliğe nakledilmiş ve motor nöron yıkımı önemli ölçüde azalmıştır. Tedavi, nöron sağkalımını artırmış, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmıştır (Hemendinger ve ark., 2005). Bu sonuçlar, Sertoli hücrelerinin ALS için potansiyel bir tedavi olarak yerel mikro ortamı değiştirerek nörotrofik faktör salınımı yoluyla nöroproteksiyon sağlayabileceğini düşündürmektedir.

5.4. Huntington Hastalığı (HD)

Huntington genindeki (HTT) mutasyona bağlı olarak gelişen, MSS’de ilerleyici ve yetişkin başlangıçlı bir bozukluktur (Bates ve ark., 2015). Bu hastalık, nöroendokrin ve kas sistemlerini etkiler, ancak kardiyovasküler, iskelet, sindirim ve üreme sistemlerinde de dejenerasyon görülür (Bates ve ark., 2015; Yefimova ve ark., 2016; Ahmadi ve ark., 2018). HD’nin temel nedeni, mutant HTT proteinlerinin nöronal hücrelerde birikmesidir (Yefimova ve ark., 2016; Ahmadi ve ark., 2018). Bir çalışmada, PC12 hücreleri kullanılarak Huntington hastalığı patolojilerini tedavi etmek için Sertoli hücrelerinin potansiyeli incelenmiştir. PC12 hücreleri, nöron benzeri sıçan feokromositoma hücre hattıdır ve bu hücreler hidrojen peroksit ve Sertoli hücreleri ile koşullandırılmış ortama (SC-CM) maruz bırakılmıştır (Ahmadi ve ark., 2018; Wiatrak ve ark., 2020). SC-CM, yalnızca hidrojen peroksit gibi yüksek oksidatif ortamdan koruma sağlamakla kalmamış, aynı zamanda PC12 hücrelerinde nörit büyümesi ve artan canlılık göstermiştir. Bu bulgular, Sertoli hücrelerinin hastalık iyileşmesi sırasında nöron büyümesini teşvik eden bir ortam yaratabileceğini göstermektedir (Ahmadi ve ark., 2018).

Ek olarak, 3-nitropropionik asit ile indüklenen Huntington hastalığı (HD) sıçan modelinde, Sertoli hücreleri sadece 30 gün boyunca striatumda hayatta kalmakla kalmamış, aynı zamanda IL1- β ve TNF- α inflamatuvar sitokinlerinin seviyelerini azaltmıştır (Ahmadi ve ark., 2018). Glial hücrelerin (astrositler, oligodendrositler, mikroglia) hipertrofisi azalmış, dendrit uzunluğu artmış ve motor koordinasyonunda belirgin iyileşme gözlenmiştir. Ayrıca, striatum hacmi de iyileşmiştir (Ahmadi ve ark., 2018). Bu bulgular, Sertoli hücrelerinin HD patolojilerine karşı onarıcı etkilerini ve bu hücrelerin HD tedavisinde terapötik rolünü göstermektedir.

5.5. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığında ise, β -amiloid plakların nöronları tahrip etmesiyle oluşan bunama ve bilişsel gerileme gözlemlenir. Sertoli hücreleri, Alzheimer’a bağlı β -amiloid hipokampal lezyonları taşıyan sıçanlara nakledildiğinde, öğrenme ve hafıza büyük ölçüde iyileşmiş, nöron hücre ölümü ise apoptoz yoluyla önemli ölçüde azalmıştır (Aliaghaci ve ark., 2019). Bu, Sertoli hücrelerinin Alzheimer tedavisinde nöroprotektif bir alternatif olarak kullanılabileceğini ve bu mekanizmaların araştırılmaya devam edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Omurilik yaralanmaları, glial skarlaşma ile akson büyüme potansiyelini etkileyebilir (Trivedi ve ark., 2006). Nörotrofinler (NT), akson büyümesini

ve nöron sağkalımını destekleyen hormonlardır ve omurilik yaralanmalarında salınırlar (Huang ve Reichardt, 2001). Sertoli hücreleri, etkilenmiş omurilik bölgesine yüksek NT dozları sağlamak için kullanılabilir, bu da hücrel tedaviye sürdürülebilir bir alternatif sunar (Trivedi ve ark., 2006).

5.6. Duchenne Musküler Distrofi (DMD)

X'e bağlı genetik bir hastalıktır ve distrofin eksikliği ile kas dejenerasyonuna yol açar. Sertoli hücrelerinin anti-enflamatuar etkileri nedeniyle, kapsüllenmiş Sertoli hücreleri mdx farelerine enjekte edilmiştir (Chiappalupi ve ark., 2016). Bu farelerde kas performansı %80, kas dokusu morfolojisi %70 iyileşmiş ve enflamasyon %70 azalmıştır; bu, Sertoli hücrelerinin DMD tedavisinde potansiyel bir terapötik alternatif sunduğunu göstermektedir (Luca ve ark., 2007; Chiappalupi ve ark., 2019).

6. Sonuç

Sertoli hücresi, spermatogenezin önemli bir düzenleyicisidir ve son yıllarda testis büyüklüğü ve işlevinin önemli bir faktörü olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yaşam boyu optimal Sertoli hücre sayısı ve fonksiyonu, sperm üretimi ve androjen üretimi dahil olmak üzere sağlıklı testis fonksiyonu için büyük öneme sahiptir. Sertoli hücrelerinin yardımcı işlevleri, immünolojik özellikleri ve testis patolojilerindeki rolleri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu sayede yeni model sistemler ve hedef yaklaşımlar geliştirilerek, bu hücrelerin çevresel faktörlere verdiği yanıtlar ve infertilitenin etiolojisine katkıları daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca, Sertoli hücreleri birçok hastalığın tedavisi için alternatif bir tedavi seçeneği olacak potansiyele sahiptir ve bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çeşitli araştırmalar Sertoli hücresi belirteçlerinin farklı gelişim aşamalarında yüksek düzeylerde eksprese olduğunu göstermektedir. Bu belirteçlerin ekspresyon düzeyleri, Sertoli hücresi farklılaşmasının farklı aşamalarını yansıtmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bir veya daha fazla Sertoli hücre belirteci kullanılarak immatür/matür olup olmadığı ve işlevinin durumunu belirlemek mümkündür. Sertoli hücrelerinin çoğalması ve olgunlaşması bozuklukları, erkek üreme bozukluklarının yaygın bir altta yatan nedeni olabileceğinden, Sertoli hücrelerinin farklılaşması veya olgunlaşmasında kesin belirteçlerin seçilmesi bu açıdan bilgilendirici olacaktır.

Referanslar

- Abdel-Maksoud FM, Ali FAZ, Akingbemi BT. Prenatal exposures to bisphenol A and di (2-ethylhexyl) phthalate disrupted seminiferous tubular development in growing male rats. *Reprod Toxicol*. 2019 Sep;88:85-90.
- Ahmadi H, Boroujeni ME, Sadeghi Y, Abdollahifar MA, Khodaghali F, Meftahi GH, Hadipour M, Bayat AH, Shaerzadeh F, Aliaghaci A. Sertoli Cells Avert Neuroinflammation-Induced Cell Death and Improve Motor Function and Striatal Atrophy in Rat Model of Huntington Disease. *J Mol Neurosci*. 2018 May;65(1):17-27.
- Aksglaede L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkeback NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006 Jan-Feb;12(1):39-48.
- Aliaghaci A, Meymand AZ, Boroujeni ME, Khodaghali F, Meftahi GH, Hadipour MM, Abdollahifar MA, Mesgar S, Ahmadi H, Danyali S, Hasani S, Sadeghi Y. Neuro-restorative effect of sertoli cell transplants in a rat model of amyloid beta toxicity. *Behav Brain Res*. 2019 Jul 23;367:158-165.
- An N, Zhu J, Ren L, Liu X, Zhou T, Huang H, Sun L, Ding Z, Li Z, Cheng X, Ba Y. Trends of SHBG and ABP levels in male farmers: Influences of environmental fluoride exposure and ESR alpha gene polymorphisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2019 May 15;172:40-44.
- Andò S, Sirianni R, Forastieri P, Casaburi I, Lanzino M, Rago V, Giordano F, Giordano C, Carpino A, Pezzi V. Aromatase expression in prepuberal Sertoli cells: effect of thyroid hormone. *Mol Cell Endocrinol*. 2001 Jun 10;178(1-2):11-21.
- Anniballo R, Brehm R, Steger K. Recognising the Sertoli-cell-only (SCO) syndrome: a case study. *Andrologia*. 2011 Feb;43(1):78-83.
- Arandjelovic S, Ravichandran KS. Phagocytosis of apoptotic cells in homeostasis. *Nat Immunol*. 2015 Sep;16(9):907-17.
- Archambeault DR, Yao HH. Activin A, a product of fetal Leydig cells, is a unique paracrine regulator of Sertoli cell proliferation and fetal testis cord expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 8;107(23):10526-31.
- Auharek SA, de França LR. Postnatal testis development, Sertoli cell proliferation and number of different spermatogonial types in C57BL/6J mice made transiently hypo- and hyperthyroidic during the neonatal period. *J Anat*. 2010 May;216(5):577-88.
- Babčová K, Ulčová-Gallová Z, Rumpík D, Mičanová Z, Bibková K. Inhibin A and B levels in serum and follicular fluids of women with various reproductive failures undergoing in vitro fertilization. *Ginek Pol*. 2015 Oct;86(10):726-30.
- Bagheri-Fam S, Argentaro A, Svingen T, Combes AN, Sinclair AH, Koopman P, Harley VR. Defective survival of proliferating Sertoli cells and androgen

- receptor function in a mouse model of the ATR-X syndrome. *Hum Mol Genet.* 2011 Jun 1;20(11):2213-24.
- Barranco I, Fernandez-Fuertes B, Padilla L, Delgado-Bermúdez A, Tvarijonavičiute A, Yeste M. Seminal Plasma Anti-Müllerian Hormone: A Potential AI-Boar Fertility Biomarker? *Biology (Basel).* 2020 Apr 10;9(4):78.
- Barrionuevo F, Bagheri-Fam S, Klattig J, Kist R, Taketo MM, Englert C, Scherer G. Homozygous inactivation of Sox9 causes complete XY sex reversal in mice. *Biol Reprod.* 2006 Jan;74(1):195-201.
- Bates GP, Dorsey R, Gusella JF, Hayden MR, Kay C, Leavitt BR, Nance M, Ross CA, Scahill RI, Wetzel R, Wild EJ, Tabrizi SJ. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 23;1:15005.
- Beau C, Rauch M, Joulin V, Jégou B, Guerrier D. GATA-1 is a potential repressor of anti-Müllerian hormone expression during the establishment of puberty in the mouse. *Mol Reprod Dev.* 2000 Jun;56(2):124-38.
- Beau C, Vivian N, Münsterberg A, Dresser DW, Lovell-Badge R, Guerrier D. In vivo analysis of the regulation of the anti-Müllerian hormone, as a marker of Sertoli cell differentiation during testicular development, reveals a multi-step process. *Mol Reprod Dev.* 2001 Jul;59(3):256-64.
- Beau C, Vivian N, Münsterberg A, Dresser DW, Lovell-Badge R, Guerrier D. In vivo analysis of the regulation of the anti-Müllerian hormone, as a marker of Sertoli cell differentiation during testicular development, reveals a multi-step process. *Mol Reprod Dev.* 2001 Jul;59(3):256-64.
- Bhushan S, Theas MS, Guazzzone VA, Jacobo P, Wang M, Fijak M, Meinhardt A, Lustig L. Immune Cell Subtypes and Their Function in the Testis. *Front Immunol.* 2020 Sep 30;11:583304.
- Boidot R, Végran F, Jacob D, Chevrier S, Cadouot M, Feron O, Solary E, Lizard-Nacol S. The transcription factor GATA-1 is overexpressed in breast carcinomas and contributes to survivin upregulation via a promoter polymorphism. *Oncogene.* 2010 Apr 29;29(17):2577-84.
- Bowles J, Knight D, Smith C, Wilhelm D, Richman J, Mamiya S, Yashiro K, Chawengsaksophak K, Wilson MJ, Rossant J, Hamada H, Koopman P. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice. *Science.* 2006 Apr 28;312(5773):596-600.
- Brehm R, Rey R, Kliesch S, Steger K, Marks A, Bergmann M. Mitotic activity of Sertoli cells in adult human testis: an immunohistochemical study to characterize Sertoli cells in testicular cords from patients showing testicular dysgenesis syndrome. *Anat Embryol (Berl).* 2006 Jun;211(3):223-36.
- Carlsen E, Olsson C, Petersen JH, Andersson AM, Skakkebaek NE. Diurnal rhythm in serum levels of inhibin B in normal men: relation to testicular steroids and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 May;84(5):1664-9.

- Carr I, Clegg EJ, Meek GA. Sertoli cells as phagocytes: an electron microscopic study. *J Anat.* 1968 Mar;102(Pt 3):501-9.
- Carreau S, Genissel C, Bilinska B, Levallet J. Sources of oestrogen in the testis and reproductive tract of the male. *Int J Androl.* 1999 Aug;22(4):211-23.
- Carreau S, Wolczynski S, Galeraud-Denis I. Aromatase, oestrogens and human male reproduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010 May 27;365(1546):1571-9.
- Chakraborty P, William Buaas F, Sharma M, Smith BE, Greenlee AR, Eacker SM, Braun RE. Androgen-dependent sertoli cell tight junction remodeling is mediated by multiple tight junction components. *Mol Endocrinol.* 2014 Jul;28(7):1055-72.
- Chemes HE, Rey RA, Nistal M, Regadera J, Musse M, González-Peramato P, Serrano A. Physiological androgen insensitivity of the fetal, neonatal, and early infantile testis is explained by the ontogeny of the androgen receptor expression in Sertoli cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Nov;93(11):4408-12.
- Chemes HE. Ultrastructural analysis of testicular tissue and sperm by transmission and scanning electron microscopy. *Methods Mol Biol.* 2013;927:321-48.
- Chen FY, Sheu BC, Lin MC, Chow SN, Lin HH. Sertoli-Leydig cell tumor of the ovary. *J Formos Med Assoc.* 2004 May;103(5):388-91.
- Chen GR, Dong L, Ge RS, Hardy MP. [Relationship between phthalates and testicular dysgenesis syndrome]. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2007 Mar;13(3):195-200.
- Chen M, Wang X, Wang Y, Zhang L, Xu B, Lv L, Cui X, Li W, Gao F. Wt1 is involved in leydig cell steroid hormone biosynthesis by regulating paracrine factor expression in mice. *Biol Reprod.* 2014 Apr 3;90(4):71.
- Chen SR, Tang JX, Cheng JM, Li J, Jin C, Li XY, Deng SL, Zhang Y, Wang XX, Liu YX. Loss of Gata4 in Sertoli cells impairs the spermatogonial stem cell niche and causes germ cell exhaustion by attenuating chemokine signaling. *Oncotarget.* 2015 Nov 10;6(35):37012-27.
- Chiappalupi S, Luca G, Mancuso F, Madaro L, Fallarino F, Nicoletti C, Calvitti M, Arato I, Falabella G, Salvadori L, Di Meo A, Bufalari A, Giovagnoli S, Calafiore R, Donato R, Sorci G. Intraperitoneal injection of microencapsulated Sertoli cells restores muscle morphology and performance in dystrophic mice. *Biomaterials.* 2016 Jan;75:313-326.
- Chiappalupi S, Salvadori L, Luca G, Riuzzi F, Calafiore R, Donato R, Sorci G. Do porcine Sertoli cells represent an opportunity for Duchenne muscular dystrophy? *Cell Prolif.* 2019 May;52(3):e12599.
- Chui K, Trivedi A, Cheng CY, Cherbavaz DB, Dazin PF, Huynh AL, Mitchell JB, Rabinovich GA, Noble-Haeusslein LJ, John CM. Characterization

- and functionality of proliferative human Sertoli cells. *Cell Transplant.* 2011;20(5):619-35.
- Cool J, DeFalco T, Capel B. Testis formation in the fetal mouse: dynamic and complex de novo tubulogenesis. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2012 Nov-Dec;1(6):847-59.
- Dal Secco V, Riccioli A, Padula F, Ziparo E, Filippini A. Mouse Sertoli cells display phenotypical and functional traits of antigen-presenting cells in response to interferon gamma. *Biol Reprod.* 2008 Feb;78(2):234-42.
- Dame C, Kirschner KM, Bartz KV, Wallach T, Hussels CS, Scholz H. Wilms tumor suppressor, *Wt1*, is a transcriptional activator of the erythropoietin gene. *Blood.* 2006 Jun 1;107(11):4282-90.
- De Gendt K, Verhoeven G, Amieux PS, Wilkinson MF. Genome-wide identification of AR-regulated genes translated in Sertoli cells in vivo using the RiboTag approach. *Mol Endocrinol.* 2014 Apr;28(4):575-91.
- De Gendt K, Verhoeven G, Amieux PS, Wilkinson MF. Genome-wide identification of AR-regulated genes translated in Sertoli cells in vivo using the RiboTag approach. *Mol Endocrinol.* 2014 Apr;28(4):575-91.
- de Miguel MP, Bethencourt FR, Arenas MI, Fraile B, Paniagua R. Intermediate filaments in the Sertoli cells of the ageing human testis. *Virchows Arch.* 1997 Aug;431(2):131-8.
- De Santa Barbara P, Bonneaud N, Boizet B, Desclozeaux M, Moniot B, Sudbeck P, Scherer G, Poulat F, Berta P. Direct interaction of SRY-related protein SOX9 and steroidogenic factor 1 regulates transcription of the human anti-Müllerian hormone gene. *Mol Cell Biol.* 1998 Nov;18(11):6653-65.
- Dorrington JH, Roller NF, Fritz IB. Effects of follicle-stimulating hormone on cultures of Sertoli cell preparations. *Mol Cell Endocrinol.* 1975 Jul;3(1):57-70.
- Fan P, He L, Pu D, Lv X, Zhou W, Sun Y, Hu N. Testicular Sertoli cells influence the proliferation and immunogenicity of co-cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Jan 21;404(3):829-33.
- Feng ZM, Wu AZ, Zhang Z, Chen CL. GATA-1 and GATA-4 transactivate inhibin/activin beta-B-subunit gene transcription in testicular cells. *Mol Endocrinol.* 2000 Nov;14(11):1820-35.
- Foucher JL, Le Gac F. Evidence for an androgen binding protein in the testis of a teleost fish (*Salmo gairdneri* R.): a potential marker of Sertoli cell function. *J Steroid Biochem.* 1989 Apr;32(4):545-52.
- França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology.* 2016 Mar;4(2):189-212.

- França LR, Hess RA, Dufour JM, Hofmann MC, Griswold MD. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity. *Andrology*. 2016 Mar;4(2):189-212.
- Franke FE, Pauls K, Rey R, Marks A, Bergmann M, Steger K. Differentiation markers of Sertoli cells and germ cells in fetal and early postnatal human testis. *Anat Embryol (Berl)*. 2004 Dec;209(2):169-77.
- Fröjdman K, Harley VR, Pelliniemi LJ. Sox9 protein in rat sertoli cells is age and stage dependent. *Histochem Cell Biol*. 2000 Jan;113(1):31-6.
- Garza MM, Schwarz LK, Bonner JM, Boockfor FR. Sertoli cell function varies along the seminiferous tubule: the proportion and response of transferin secretors differ between stage-associated tubule segments. *Endocrinology*. 1991 Apr;128(4):1869-74.
- Giudice C, Banco B, Veronesi MC, Ferrari A, Di Nardo A, Grieco V. Immunohistochemical expression of markers of immaturity in sertoli and seminal cells in canine testicular atrophy. *J Comp Pathol*. 2014 Feb-Apr;150(2-3):208-15.
- Golat BT, Cameron DF. Sertoli cells enhance formation of capillary-like structures in vitro. *Cell Transplant*. 2008;17(10-11):1135-44.
- Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarrás P, Ambao V, Gottlieb S, Bergadá I, Campo SM, Rey RA. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012;25(1-2):3-11.
- Grinspon RP, Rey RA. Anti-müllerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(2):81-92.
- Griswold MD. 50 years of spermatogenesis: Sertoli cells and their interactions with germ cells. *Biol Reprod*. 2018 Jul 1;99(1):87-100.
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998 Aug;9(4):411-6.
- Griswold, M. D. (2015). The initiation of spermatogenesis and the cycle of the seminiferous epithelium. In *Sertoli Cell Biology* (pp. 233-245). Academic Press.
- H.H. Yao, E. Ungewitter, H. Franco, et al., Establishment of fetal Sertoli cells and their role in testis morphogenesis, in: M.D. Griswold (Ed.), *Sertoli Cell Biology*, second ed., Elsevier, Waltham, MA, 2015, pp. 57–80.
- Hansson V, Weddington SC, Naess O, Attramadal A, French FS, Kotite N, Nayfeh SN. Testicular androgen binding protein (ABP) - a parameter of Sertoli cell secretory function. *Curr Top Mol Endocrinol*. 1975;2:323-36.
- Hazra R, Jimenez M, Desai R, Handelsman DJ, Allan CM. Sertoli cell androgen receptor expression regulates temporal fetal and adult Leydig cell differentiation, function, and population size. *Endocrinology*. 2013 Sep;154(9):3410-22.

- Hedger, M. P. (2014). The immunophysiology of male reproduction. Knobil and Neill's physiology of reproduction, 805.
- Hemendinger R, Wang J, Malik S, Persinski R, Copeland J, Emerich D, Gores P, Halberstadt C, Rosenfeld J. Sertoli cells improve survival of motor neurons in SOD1 transgenic mice, a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2005 Dec;196(2):235-43.
- Hemendinger RA, Gores P, Blacksten L, Harley V, Halberstadt C. Identification of a specific Sertoli cell marker, Sox9, for use in transplantation. *Cell Transplant.* 2002;11(6):499-505.
- Herzer U, Crocoll A, Barton D, Howells N, Englert C. The Wilms tumor suppressor gene wt1 is required for development of the spleen. *Curr Biol.* 1999 Jul 29-Aug 12;9(15):837-40.
- Hess, R. A., & Vogl, A. W. (2015). Sertoli cell anatomy and cytoskeleton. In *Sertoli cell biology* (pp. 1-55). Academic Press.
- Hildorf S, Dong L, Thorup J, Clasen-Linde E, Yding Andersen C, Cortes D. Sertoli Cell Number Correlates with Serum Inhibin B in Infant Cryptorchid Boys. *Sex Dev.* 2019;13(2):74-82.
- Hogarth CA, Arnold S, Kent T, Mitchell D, Isoherranen N, Griswold MD. Processive pulses of retinoic acid propel asynchronous and continuous murine sperm production. *Biol Reprod.* 2015 Feb;92(2):37.
- Hong H, Branham WS, Ng HW, Moland CL, Dial SL, Fang H, Perkins R, Sheehan D, Tong W. Human sex hormone-binding globulin binding affinities of 125 structurally diverse chemicals and comparison with their binding to androgen receptor, estrogen receptor, and α -fetoprotein. *Toxicol Sci.* 2015 Feb;143(2):333-48.
- Høst C, Skakkebak A, Groth KA, Bojesen A. The role of hypogonadism in Klinefelter syndrome. *Asian J Androl.* 2014 Mar-Apr;16(2):185-91.
- Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:677-736.
- Hylander B, Repasky E, Shrikant P, Intengan M, Beck A, Driscoll D, Singhal P, Lele S, Odunsi K. Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006 Apr;101(1):12-7.
- Imai T, Kawai Y, Tadokoro Y, Yamamoto M, Nishimune Y, Yomogida K. In vivo and in vitro constant expression of GATA-4 in mouse postnatal Sertoli cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2004 Feb 12;214(1-2):107-15.
- Johnson L, Thompson DL Jr, Varner DD. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. *Anim Reprod Sci.* 2008 Apr;105(1-2):23-51.
- Kato N, Fukase M, Motoyama T. Expression of a transcription factor, SOX9, in Sertoli-stromal cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2004 Apr;23(2):180-1.

- Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells--immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jun;30:36-44.
- Kaur G, Thompson LA, Dufour JM. Sertoli cells--immunological sentinels of spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014 Jun;30:36-44.
- Kaur G, Wright K, Mital P, Hibler T, Miranda JM, Thompson LA, Halley K, Dufour JM. Neonatal Pig Sertoli Cells Survive Xenotransplantation by Creating an Immune Modulatory Environment Involving CD4 and CD8 Regulatory T Cells. *Cell Transplant.* 2020 Jan-Dec;29:963689720947102.
- Khan, Y. S., & Farhana, A. (2023). Histology, cell. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Kierszenbaum AL, Feldman M, Lea O, Spruill WA, Tres LL, Petrusz P, French FS. Localization of androgen-binding protein in proliferating Sertoli cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980 Sep;77(9):5322-6.
- Kumar A, Raut S, Balasinor NH. Endocrine regulation of sperm release. *Reprod Fertil Dev.* 2018 Nov;30(12):1595-1603.
- Kuo CT, Morrissey EE, Anandappa R, Sigrist K, Lu MM, Parmacek MS, Soudais C, Leiden JM. GATA4 transcription factor is required for ventral morphogenesis and heart tube formation. *Genes Dev.* 1997 Apr 15;11(8):1048-60.
- Lambard S, Galeraud-Denis I, Saunders PT, Carreau S. Human immature germ cells and ejaculated spermatozoa contain aromatase and oestrogen receptors. *J Mol Endocrinol.* 2004 Feb;32(1):279-89.
- Larose H, Kent T, Ma Q, Shami AN, Harerimana N, Li JZ, Hammoud SS, Handel MA. Regulation of meiotic progression by Sertoli-cell androgen signaling. *Mol Biol Cell.* 2020 Dec 1;31(25):2841-2862.
- LaVoie HA. The role of GATA in mammalian reproduction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Dec;228(11):1282-90.
- LaVoie HA. The role of GATA in mammalian reproduction. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003 Dec;228(11):1282-90.
- Lindeboom F, Gillemans N, Karis A, Jaegle M, Meijer D, Grosveld F, Philipsen S. A tissue-specific knockout reveals that Gata1 is not essential for Sertoli cell function in the mouse. *Nucleic Acids Res.* 2003 Sep 15;31(18):5405-12.
- Liu Z, Zhu Y, Li F, Xie Y. GATA1-regulated JAG1 promotes ovarian cancer progression by activating Notch signal pathway. *Protoplasma.* 2020 May;257(3):901-910.
- Luca G, Arato I, Sorci G, Cameron DF, Hansen BC, Baroni T, Donato R, White DGJ, Calafiore R. Sertoli cells for cell transplantation: pre-clinical studies and future perspectives. *Andrology.* 2018 May;6(3):385-395.

- Luca G, Calvitti M, Nastruzzi C, Bilancetti L, Becchetti E, Angeletti G, Mancuso F, Calafiore R. Encapsulation, in vitro characterization, and in vivo biocompatibility of Sertoli cells in alginate-based microcapsules. *Tissue Eng.* 2007 Mar;13(3):641-8.
- Luo D, Zhang M, Su X, Liu L, Zhou X, Zhang X, Zheng D, Yu C, Guan Q. High fat diet impairs spermatogenesis by regulating glucose and lipid metabolism in Sertoli cells. *Life Sci.* 2020 Sep 15;257:118028.
- MacConell LA, Leal AM, Vale WW. The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions. *Endocrinology.* 2002 Mar;143(3):1066-75.
- Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, Toppari J. Testis Development. *Endocr Rev.* 2019 Aug 1;40(4):857-905.
- Manzoor SM, Sattar A, Hashim R, Khan FA, Younas M, Ali A, Dilawar M, Ijaz A. Serum inhibin B as a diagnostic marker of male infertility. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2012 Jul-Dec;24(3-4):113-6.
- Martinez-Aguayo A, Rocha A, Rojas N, García C, Parra R, Lagos M, Valdivia L, Poggi H, Cattani A; Chilean Collaborative Testicular Adrenal Rest Tumor Study Group. Testicular adrenal rest tumors and Leydig and Sertoli cell function in boys with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4583-9.
- Mazaud-Guittot S, Meugnier E, Pesenti S, Wu X, Vidal H, Gow A, Le Magueresse-Battistoni B. Claudin 11 deficiency in mice results in loss of the Sertoli cell epithelial phenotype in the testis. *Biol Reprod.* 2010 Jan;82(1):202-13.
- McCabe MJ, Foo CF, Dinger ME, Smooker PM, Stanton PG. Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. *Asian J Androl.* 2016 Jul-Aug;18(4):620-6.
- Meng J, Greenlee AR, Taub CJ, Braun RE. Sertoli cell-specific deletion of the androgen receptor compromises testicular immune privilege in mice. *Biol Reprod.* 2011 Aug;85(2):254-60.
- Migliaccio AR, Rana RA, Sanchez M, Lorenzini R, Centurione L, Bianchi L, Vannucchi AM, Migliaccio G, Orkin SH. GATA-1 as a regulator of mast cell differentiation revealed by the phenotype of the GATA-1^{low} mouse mutant. *J Exp Med.* 2003 Feb 3;197(3):281-96.
- Migrenne S, Moreau E, Pakarinen P, Dierich A, Merlet J, Habert R, Racine C. Mouse testis development and function are differently regulated by follicle-stimulating hormone receptors signaling during fetal and prepubertal life. *PLoS One.* 2012;7(12):e53257.

- Molkentin JD, Lin Q, Duncan SA, Olson EN. Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev.* 1997 Apr 15;11(8):1061-72.
- Morales C, Hugly S, Griswold MD. Stage-dependent levels of specific mRNA transcripts in Sertoli cells. *Biol Reprod.* 1987 May;36(4):1035-46.
- Murphy CJ, Richburg JH. Implications of Sertoli cell induced germ cell apoptosis to testicular pathology. *Spermatogenesis.* 2015 Jan 26;4(2):e979110.
- Nachtigal MW, Hirokawa Y, Enycart-VanHouten DL, Flanagan JN, Hammer GD, Ingraham HA. Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression. *Cell.* 1998 May 1;93(3):445-54.
- Ni FD, Hao SL, Yang WX. Multiple signaling pathways in Sertoli cells: recent findings in spermatogenesis. *Cell Death Dis.* 2019 Jul 17;10(8):541.
- Nishimura H, L'Hernault SW. Spermatogenesis. *Curr Biol.* 2017 Sep 25;27(18):R988-R994.
- Nistal M, Abaurrea MA, Paniagua R. Morphological and histometric study on the human Sertoli cell from birth to the onset of puberty. *J Anat.* 1982 Mar;134(Pt 2):351-63.
- Nistal M, Gonzalez-Peramato P, De Miguel MP. Sertoli cell dedifferentiation in human cryptorchidism and gender reassignment shows similarities between fetal environmental and adult medical treatment estrogen and antiandrogen exposure. *Reprod Toxicol.* 2013 Dec;42:172-9.
- Nistal M, Gonzalez-Peramato P, De Miguel MP. Sertoli cell dedifferentiation in human cryptorchidism and gender reassignment shows similarities between fetal environmental and adult medical treatment estrogen and antiandrogen exposure. *Reprod Toxicol.* 2013 Dec;42:172-9.
- O'Donnell L, Nicholls PK, O'Bryan MK, McLachlan RI, Stanton PG. Spermiation: The process of sperm release. *Spermatogenesis.* 2011 Jan;1(1):14-35.
- O'Donnell L, Rebourcet D, Dagley LF, Sgaier R, Infusini G, O'Shaughnessy PJ, Chalmel F, Fietz D, Weidner W, Legrand JMD, Hobbs RM, McLachlan RI, Webb AI, Pilatz A, Diemer T, Smith LB, Stanton PG. Sperm proteins and cancer-testis antigens are released by the seminiferous tubules in mice and men. *FASEB J.* 2021 Mar;35(3):e21397.
- O'Donnell, L., Stanton, P., & de Kretser, D. M. (2015). *Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis.*
- Oatley JM, Brinster RL. The germline stem cell niche unit in mammalian testes. *Physiol Rev.* 2012 Apr;92(2):577-95.
- Olumide OB, Godwin AI, Etukudoh NS, Dutta S, Uchejeso OM, Titilayo JO, Christian IO, Temitope ST, Sengupta P. Evaluation of serum inhibin B and inhibin B/FSH ratio in the diagnosis of non-obstructive azoos-

- permia and oligozoospermia. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2024 Oct 21;46(1):39-46.
- Palmero S, Prati M, Bolla F, Fugassa E. Tri-iodothyronine directly affects rat Sertoli cell proliferation and differentiation. *J Endocrinol.* 1995 May;145(2):355-62.
- Panno ML, Salerno M, Lanzino M, De Luca G, Maggiolini M, Straface SV, Prati M, Palermo S, Bolla E, Fugassa E, Andò S. Follow-up study on the effects of thyroid hormone administration on androgen metabolism of peripubertal rat Sertoli cells. *Eur J Endocrinol.* 1995 Feb;132(2):236-41.
- Pereira SC, Martins AC, Moreira BP, Bernardino RL, Barros A, Monteiro MP, Oliveira PF, Alves MG. Obesity-related genes are expressed in human Sertoli cells and modulated by energy homeostasis regulating hormones. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):5265-5277.
- Perez-Infante V, Mather JP. The role of transferrin in the growth of testicular cell lines in serum-free medium. *Exp Cell Res.* 1982 Dec;142(2):325-32.
- Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, De Jong FH, Weber RF. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3110-4.
- R.A. Hess, A.W. Vogl, Sertoli cell anatomy and cytoskeleton, in: M.D. Griswold (Ed.), *Sertoli Cell Biology*, second ed., Elsevier, Waltham, MA, 2015, pp. 1–56.
- Ramaiah, M., & Wilkinson, M. F. (2015). MicroRNAs and Sertoli cells. In *Sertoli Cell Biology* (pp. 307-332). Academic Press.
- Rato L, Socorro S, Cavaco JE, Oliveira PF. Tubular fluid secretion in the seminiferous epithelium: ion transporters and aquaporins in Sertoli cells. *J Membr Biol.* 2010 Jul;236(2):215-24.
- Raverdeau M, Gely-Pernot A, Féret B, Dennefeld C, Benoit G, Davidson I, Chambon P, Mark M, Ghyselinck NB. Retinoic acid induces Sertoli cell paracrine signals for spermatogonia differentiation but cell autonomously drives spermatocyte meiosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Oct 9;109(41):16582-7.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Milne L, Cruickshanks L, Jeffrey N, Guillou F, Freeman TC, Mitchell RT, Smith LB. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105687.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Monteiro A, Milne L, Cruickshanks L, Jeffrey N, Guillou F, Freeman TC, Mitchell RT, Smith LB. Sertoli cells maintain Leydig cell number and peritubular myoid cell activity in the adult mouse testis. *PLoS One.* 2014 Aug 21;9(8):e105687.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Pitetti JL, Monteiro A, O'Hara L, Milne L, Tsai YT, Cruickshanks L, Riethmacher D, Guillou F, Mitchell RT, van't

- Hof R, Freeman TC, Nef S, Smith LB. Sertoli cells control peritubular myoid cell fate and support adult Leydig cell development in the prepubertal testis. *Development*. 2014 May;141(10):2139-49.
- Rebourcet D, O'Shaughnessy PJ, Pitetti JL, Monteiro A, O'Hara L, Milne L, Tsai YT, Cruickshanks L, Riethmacher D, Guillou F, Mitchell RT, van't Hof R, Freeman TC, Nef S, Smith LB. Sertoli cells control peritubular myoid cell fate and support adult Leydig cell development in the prepubertal testis. *Development*. 2014 May;141(10):2139-49.
- Rebourcet D, Wu J, Cruickshanks L, Smith SE, Milne L, Fernando A, Wallace RJ, Gray CD, Hadoke PW, Mitchell RT, O'Shaughnessy PJ, Smith LB. Sertoli Cells Modulate Testicular Vascular Network Development, Structure, and Function to Influence Circulating Testosterone Concentrations in Adult Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Jun;157(6):2479-88.
- Rebourcet, D., O'Shaughnessy, P. J., & Smith, L. B. (2019). The expanded roles of Sertoli cells: lessons from Sertoli cell ablation models. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 6, 42-48.
- Regadera J, Martínez-García F, González-Peramato P, Serrano A, Nistal M, Suárez-Quian C. Androgen receptor expression in sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):413-21.
- Regaud C. Etudes sur la structure des tubes seminiferes et sur la spermatogenese chez les mammiferes. *Arch d'Anatomie Microsc*. 1901;4:101-156.
- Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Müllerian hormone is a specific marker of sertoli- and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol*. 2000 Oct;31(10):1202-8.
- Richburg JH, Murphy C, Myers JL. The Sertoli cell as a target for toxicants. *Comprehensive Toxicology*. 2018;4:64–81.
- Roger C, Lambard S, Bouskine A, Mograbi B, Chevallier D, Nebout M, Pointis G, Carreau S, Fenichel P. Estrogen-induced growth inhibition of human seminoma cells expressing estrogen receptor beta and aromatase. *J Mol Endocrinol*. 2005 Aug;35(1):191-9.
- Russell L. Form, dimensions, and cytology of mammalian Sertoli cells. In: Russell LD, Griswold MD, eds. *Sertoli Cell*. Cache River Press Clear FL; 1993:1-37.
- Russell LD, Ren HP, Sinha Hikim I, Schulze W, Sinha Hikim AP. A comparative study in twelve mammalian species of volume densities, volumes, and numerical densities of selected testis components, emphasizing those related to the Sertoli cell. *Am J Anat*. 1990 May;188(1):21-30.
- Ruwanpura SM, McLachlan RI, Meachem SJ. Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol*. 2010 May;205(2):117-31.

- Sachdeva P, Arora R, Dubey C, Sukhija A, Daga M, Singh DK. Sertoli-Leydig cell tumor: a rare ovarian neoplasm. Case report and review of literature. *Gynecol Endocrinol*. 2008 Apr;24(4):230-4.
- Saeidikhoo S, Ezi S, Khatmi A, Aghajani F, Soltani R, Abdollahifar MA, Jahanian A, Aliaghaei A. Effect of Sertoli Cell Transplantation on Reducing Neuroinflammation-Induced Necroptosis and Improving Motor Coordination in the Rat Model of Cerebellar Ataxia Induced by 3-Acetylpyridine. *J Mol Neurosci*. 2020 Jul;70(7):1153-1163.
- Saito K, O'Donnell L, McLachlan RI, Robertson DM. Spermiation failure is a major contributor to early spermatogenic suppression caused by hormone withdrawal in adult rats. *Endocrinology*. 2000 Aug;141(8):2779-85.
- Saitou M, Furuse M, Sasaki H, Schulzke JD, Fromm M, Takano H, Noda T, Tsukita S. Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Mol Biol Cell*. 2000 Dec;11(12):4131-42.
- Sasaki M, Yamamoto M, Arishima K, Eguchi Y. Effects of follicle-stimulating hormone on intermediate filaments and cell division of Sertoli cells of fetal rat testis in culture. *J Vet Med Sci*. 1998 Jan;60(1):35-9.
- Sekido R, Bar I, Narváez V, Penny G, Lovell-Badge R. SOX9 is up-regulated by the transient expression of SRY specifically in Sertoli cell precursors. *Dev Biol*. 2004 Oct 15;274(2):271-9.
- Selawry HP, Kotb M, Herrod HG, Lu ZN. Production of a factor, or factors, suppressing IL-2 production and T cell proliferation by Sertoli cell-enriched preparations. A potential role for islet transplantation in an immunologically privileged site. *Transplantation*. 1991 Nov;52(5):846-50.
- Sertoli E. Dell'esistenza di particolari cellule ramificate nei canalicoli seminiferi del testicolo umano. *Morgagni*. 1865;7:31-40.
- Sertoli E. Osservazioni sulla struttura dei canalicoli seminiferi del testicolo. *Gazz Medica Ital Lomb*. 1871;52:413-415.
- Sharpe RM, Bartlett JM. Changes in the secretion of ABP into testicular interstitial fluid with age and in situations of impaired spermatogenesis. *Int J Androl*. 1987 Oct;10(5):701-10.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.

- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Sharpe RM, McKinnell C, Kivlin C, Fisher JS. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 Jun;125(6):769-84.
- Shi JF, Li YK, Ren K, Xie YJ, Yin WD, Mo ZC. Characterization of cholesterol metabolism in Sertoli cells and spermatogenesis (Review). *Mol Med Rep*. 2018 Jan;17(1):705-713.
- Shimomura K, Sakurai K, Shimada M, Hagiwara M, Kato M, Furuhashi K. Occurrence of headless sperms in adolescent rat urine. *Lab Anim*. 2008 Apr;42(2):204-12.
- Siu MK, Cheng CY. Extracellular matrix: recent advances on its role in junction dynamics in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Biol Reprod*. 2004 Aug;71(2):375-91.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001 May;16(5):972-8.
- Skinner MK, Schlitz SM, Anthony CT. Regulation of Sertoli cell differentiated function: testicular transferrin and androgen-binding protein expression. *Endocrinology*. 1989 Jun;124(6):3015-24.
- Soffientini U, Rebouret D, Abel MH, Lee S, Hamilton G, Fowler PA, Smith LB, O'Shaughnessy PJ. Identification of Sertoli cell-specific transcripts in the mouse testis and the role of FSH and androgen in the control of Sertoli cell activity. *BMC Genomics*. 2017 Dec 15;18(1):972.
- Steger K, Rey R, Kliesch S, Louis F, Schleicher G, Bergmann M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study. *Int J Androl*. 1996 Apr;19(2):122-8.
- Steger K, Rey R, Kliesch S, Louis F, Schleicher G, Bergmann M. Immunohistochemical detection of immature Sertoli cell markers in testicular tissue of infertile adult men: a preliminary study. *Int J Androl*. 1996 Apr;19(2):122-8.
- Steger K, Rey R, Louis F, Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E, Hoepffner W, Bailey D, Marks A, Bergmann M. Reversion of the differentiated phenotype and maturation block in Sertoli cells in pathological human testis. *Hum Reprod*. 1999 Jan;14(1):136-43.
- Steinberger A, Steinberger E, Perloff WH. Mammalian testes in organ culture. *Exp Cell Res*. 1964;36:19-27.

- Stouffs K, Gheldof A, Tournaye H, Vandermaelen D, Bonduelle M, Lissens W, Seneca S. Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *Bio-med Res Int*. 2016;2016:6191307.
- Suede, S. H., Malik, A., & Sapra, A. (2020). Histology, spermatogenesis.
- Sun P, Zheng J, She G, Wei X, Zhang X, Shi H, Zhou X. Expression pattern of asialoglycoprotein receptor in human testis. *Cell Tissue Res*. 2013 Jun;352(3):761-8.
- Taketo T, Saeed J, Manganaro T, Takahashi M, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance production associated with loss of oocytes and testicular differentiation in the transplanted mouse XX gonadal primordium. *Biol Reprod*. 1993 Jul;49(1):13-23.
- Titi-Lartey OA, Khan YS. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 24, 2023. Embryology, Testicle.
- Trivedi AA, Igarashi T, Compagnone N, Fan X, Hsu JY, Hall DE, John CM, Noble-Hacusslein LJ. Suitability of allogeneic sertoli cells for ex vivo gene delivery in the injured spinal cord. *Exp Neurol*. 2006 Mar;198(1):88-100.
- Tung KS, Harakal J, Qiao H, Rival C, Li JC, Paul AG, Wheeler K, Pramoonjago P, Grafer CM, Sun W, Sampson RD, Wong EW, Reddi PP, Deshmukh US, Hardy DM, Tang H, Cheng CY, Goldberg E. Egress of sperm autoantigen from seminiferous tubules maintains systemic tolerance. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):1046-1060.
- Tung KS, Harakal J, Qiao H, Rival C, Li JC, Paul AG, Wheeler K, Pramoonjago P, Grafer CM, Sun W, Sampson RD, Wong EW, Reddi PP, Deshmukh US, Hardy DM, Tang H, Cheng CY, Goldberg E. Egress of sperm autoantigen from seminiferous tubules maintains systemic tolerance. *J Clin Invest*. 2017 Mar 1;127(3):1046-1060.
- Turner KJ, Macpherson S, Millar MR, McNeilly AS, Williams K, Cranfield M, Groome NP, Sharpe RM, Fraser HM, Saunders PT. Development and validation of a new monoclonal antibody to mammalian aromatase. *J Endocrinol*. 2002 Jan;172(1):21-30.
- Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol*. 2005 Feb;18 Suppl 2:S61-79.
- Verhoeven G, Cailleau J. Testicular peritubular cells secrete a protein under androgen control that inhibits induction of aromatase activity in Sertoli cells. *Endocrinology*. 1988 Oct;123(4):2100-10.
- Viger RS, Mertineit C, Trasler JM, Nemer M. Transcription factor GATA-4 is expressed in a sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the Müllerian inhibiting substance promoter. *Development*. 1998 Jul;125(14):2665-75.

- von Ebner V. Zur Spermatogenese bei den Säugethieren. *Arch Mikr Anat.* 1888;31:236-291.
- Wagner KD, Wagner N, Vidal VP, Schley G, Wilhelm D, Schedl A, Englert C, Scholz H. The Wilms' tumor gene *Wt1* is required for normal development of the retina. *EMBO J.* 2002 Mar 15;21(6):1398-405.
- Wagner N, Wagner KD, Hammes A, Kirschner KM, Vidal VP, Schedl A, Scholz H. A splice variant of the Wilms' tumour suppressor *Wt1* is required for normal development of the olfactory system. *Development.* 2005 Mar;132(6):1327-36.
- Wang XN, Li ZS, Ren Y, Jiang T, Wang YQ, Chen M, Zhang J, Hao JX, Wang YB, Sha RN, Huang Y, Liu X, Hu JC, Sun GQ, Li HG, Xiong CL, Xie J, Jiang ZM, Cai ZM, Wang J, Wang J, Huff V, Gui YT, Gao F. The Wilms tumor gene, *Wt1*, is critical for mouse spermatogenesis via regulation of sertoli cell polarity and is associated with non-obstructive azoospermia in humans. *PLoS Genet.* 2013;9(8):e1003645.
- Watt AJ, Zhao R, Li J, Duncan SA. Development of the mammalian liver and ventral pancreas is dependent on *GATA4*. *BMC Dev Biol.* 2007 Apr 23;7:37.
- Wiatrak B, Kubis-Kubiak A, Piwowar A, Barg E. PC12 Cell Line: Cell Types, Coating of Culture Vessels, Differentiation and Other Culture Conditions. *Cells.* 2020 Apr 14;9(4):958.
- Wikström AM, Dunkel L. Klinefelter syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;25(2):239-50.
- Willems A, De Gendt K, Allemeersch J, Smith LB, Welsh M, Swinnen JV, Verhoeven G. Early effects of Sertoli cell-selective androgen receptor ablation on testicular gene expression. *Int J Androl.* 2010 Jun 1;33(3):507-17.
- Williams K, McKinnell C, Saunders PT, Walker M, Fisher JS, Turner KJ, Atanassova N, Sharpe M. Neonatal exposure to potent and environmental oestrogens and abnormalities of the male reproductive system in the rat: evidence for importance of the androgen-oestrogen balance and assessment of the relevance to man. *Hum Reprod Update.* 2001 May-Jun;7(3):236-47.
- Willing AE, Othberg AI, Saporta S, Anton A, Sinibaldi S, Poulos SG, Cameron DF, Freeman TB, Sanberg PR. Sertoli cells enhance the survival of co-transplanted dopamine neurons. *Brain Res.* 1999 Mar 20;822(1-2):246-50.
- Winters SJ, Plant TM. Partial characterization of circulating inhibin-B and pro-alphaC during development in the male rhesus monkey. *Endocrinology.* 1999 Dec;140(12):5497-504.

- Wong CH, Mruk DD, Lee WM, Cheng CY. Targeted and reversible disruption of the blood-testis barrier by an FSH mutant-occludin peptide conjugate. *FASEB J*. 2007 Feb;21(2):438-48.
- Wright K, Dziuk R, Mital P, Kaur G, Dufour JM. Xenotransplanted Pig Sertoli Cells Inhibit Both the Alternative and Classical Pathways of Complement-Mediated Cell Lysis While Pig Islets Are Killed. *Cell Transplant*. 2016 Nov;25(11):2027-2040.
- Wu X, Liu J, Duan Y, Gao S, Lü Y, Li X, Zhu Q, Chen X, Lin J, Ye L, Ge RS. A Short-Term Exposure to Tributyltin Blocks Leydig Cell Regeneration in the Adult Rat Testis. *Front Pharmacol*. 2017 Oct 12;8:704.
- Xu E, Ji Z, Jiang H, Lin T, Ma J, Zhou X. Hypoxia-Inducible Factor 1A Upregulates HMGN5 by Increasing the Expression of GATA1 and Plays a Role in Osteosarcoma Metastasis. *Biomed Res Int*. 2019 Dec 16;2019:5630124.
- Yang, Q. E., & Oatley, J. M. (2015). Early postnatal interactions between Sertoli and germ cells. In *Sertoli cell biology* (pp. 81-98). Academic press.
- Ye L, Li X, Li L, Chen H, Ge RS. Insights into the Development of the Adult Leydig Cell Lineage from Stem Leydig Cells. *Front Physiol*. 2017 Jun 28;8:430.
- Yefimova MG, Béré E, Cantereau-Becq A, Harnois T, Meunier AC, Messaddeq N, Becq F, Trottier Y, Bourmeyster N. Myelinosomes act as natural secretory organelles in Sertoli cells to prevent accumulation of aggregate-prone mutant Huntingtin and CFTR. *Hum Mol Genet*. 2016 Oct 1;25(19):4170-4185.
- Young J, Chanson P, Salenave S, Noël M, Brailly S, O'Flaherty M, Schaison G, Rey R. Testicular anti-müllerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Feb;90(2):724-8.
- Yu C, Cantor AB, Yang H, Browne C, Wells RA, Fujiwara Y, Orkin SH. Targeted deletion of a high-affinity GATA-binding site in the GATA-1 promoter leads to selective loss of the eosinophil lineage in vivo. *J Exp Med*. 2002 Jun 3;195(11):1387-95.
- Zhang Z, Wu AZ, Feng ZM, Mruk D, Cheng CY, Chen CL. Gonadotropins, via cAMP, negatively regulate GATA-1 gene expression in testicular cells. *Endocrinology*. 2002 Mar;143(3):829-36.
- Zhang ZH, Hu ZY, Song XX, Xiao LJ, Zou RJ, Han CS, Liu YX. Disrupted expression of intermediate filaments in the testis of rhesus monkey after experimental cryptorchidism. *Int J Androl*. 2004 Aug;27(4):234-9.
- Zhao H, You X, Chen Q, Yang S, Ma Q, He Y, Liu C, Dun Y, Wu J, Zhang C, Yuan D. Icariin Improves Age-Related Testicular Dysfunction by Alleviating Sertoli Cell Injury via Upregulation of the ER α /Nrf2-Signaling Pathway. *Front Pharmacol*. 2020 May 12;11:677.