

CXCL12/CXCR4 sinyal yolağının erkek üreme sistemi üzerindeki rolleri

Roles of the CXCL12/CXCR4 signaling pathway in the male reproductive system

Pınar Şahin¹

ÖZ

İnfertilite çiftlerin yaklaşık %15'ini etkileyen bir halk sağlığı sorunudur ve vakaların %50'si sperm eksikliği kaynaklıdır. Spermatogenezin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesi testiküler mikroçevrede bulunan faktörlere bağlıdır. Testiküler patolojilerin moleküler mekanizmasının aydınlatılması ve uygun terapötik yaklaşımların geliştirilmesi için testiküler mikroçevrede bulunan ve spermatogenez düzenleyen faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. C-X-C kemokin ligand 12 (CXCL12), homeostatik bir kemokindir, C-X-C kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4)'e bağlanarak birçok hücre fonksiyonu düzenlemektedir. CXCL12/CXCR4 sinyalinin kanser, romatoid artrit, osteoartrit, astım, amiotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda aşırı aktive olduğu ve sinyal yolağının inhibe edilmesinin birçok hastalıkta koruyucu ya da tedavi edici etki yaptığı bilinmektedir. Testiste, CXCL12 Sertoli hücrelerinden salgılanmakta, CXCR4 spermatogonyumlar ve somatik hücrelerde ekspres olmaktadır. CXCL12 ve CXCR4'ün postnatal gelişim sürecinde ve erişkinde fareler, primatlar ve insanlarda büyük ölçüde korunduğu bilinmektedir. CXCL12/CXCR4 sinyalinin, primordiyal germ hücre göçü, spermatogonyal kök hücrelerin proliferasyonu ve kolonizasyonunu sağladığı ve testiküler hasar sonrasında spermatogenez aktive edebildiği bilinmektedir. Ayrıca, bu sinyalin testiküler patolojilerde (varikosel, seminoma, non-seminoma) aşırı aktive olduğu gösterilmiştir ve bu patolojilerdeki rolü tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu derlemede CXCL12/CXCR4 sinyalinin erkek üreme sistemi üzerindeki rolleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: CXCL12/CXCR4, erkek infertilitesi, spermatogenez, spermatogonyal kök hücre

ABSTRACT

Infertility is a public health issue affecting approximately 15% of couples, with about 50% of cases attributed to sperm-related deficiencies. The proper maintenance of spermatogenesis depends on factors within the testicular microenvironment. To elucidate the molecular mechanisms of testicular pathologies and to develop appropriate therapeutic strategies, it is essential to identify the factors within the testicular microenvironment that regulate spermatogenesis. C-X-C chemokine ligand 12 (CXCL12) is a homeostatic chemokine that binds to C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4), regulating many cellular functions. It is known that CXCL12/CXCR4 signaling is excessively activated in diseases such as cancer, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, and amyotrophic lateral sclerosis, and that inhibition of this signaling pathway exerts protective or therapeutic effects in many diseases. In the testis, CXCL12 is secreted by Sertoli cells, while CXCR4 is expressed in spermatogonia and somatic cells. It has been shown that CXCL12 and CXCR4 are largely conserved during postnatal development and in adult mice, primates, and humans. The CXCL12/CXCR4 signaling pathway is known to regulate primordial germ cell migration, proliferation and colonization of spermatogonial stem cells, and to activate spermatogenesis following testicular damage. Furthermore, it has been demonstrated that this pathway is overactivated in testicular pathologies (such as varicocele, seminoma, and non-seminoma), although its exact role in these conditions has not yet been fully clarified. In this review, the roles of CXCL12/CXCR4 signaling in the male reproductive system are examined.

Keywords: CXCL12/CXCR4, male infertility, spermatogenesis, spermatogonial stem cells

GİRİŞ

İnfertilite modern dünyada göz ardı edilemez bir sorun haline gelmektedir ve erkek infertilitesi infertil vakaların %30–50'sini oluşturmaktadır.^[1] Erkek infertilitesinin

başlıca nedenlerinden biri spermatogenez disfonksiyonudur. Spermatogenez, spermatogonyal kök hücrelerin (SKH) kendi kendilerini yenilemesi, spermatositlerin mayoz bölünmesi ve sperm hücresinin oluşumunu içermektedir.^[2,3] Spermatogenezin sağlıklı bir şekilde sürdürülebilmesi testiküler mikroçevrede bulunan hücre ve moleküler faktörlere bağlıdır. Testiküler mikroçevre Sertoli hücrelerini, Leydig hücrelerini, peritübüler myoid hücreleri ve immün hücreleri (makrofajlar, lenfositler, mast hücreleri) içermektedir.^[2,4] Sertoli hücreleri, germ hücreleri ile doğrudan etkileşim halinde olan somatik hücrelerdir ve spermatogenez için hayati öneme sahiptir.^[2,5] Testiküler patolojilerin moleküler mekanizmasının anlaşılması ve bu patolojileri hedef alan etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi için

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Öğr. Üyesi Pınar Şahin
İşçi Blokları Mahallesi 1505. Cd. No: 18/a 06530 Ankara - Türkiye
Tel: +90 312 329 10 10
E-mail: psahin303@gmail.com

Geliş/ Received: 01.09.2025

Kabul/ Accepted: 27.01.2026



Creative Commons Atıf-Ticari Olmayan 4.0
Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

testiküler mikroçevrede bulunan ve spermatogenez sürecini düzenleyen faktörlerin belirlenmesi gerekmektedir. C-X-C kemokin ligand 12 (CXCL12) birçok dokuda üretilen bir kemokin faktördür ve C-X-C kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4)'e bağlanarak çeşitli hücre fonksiyonları düzenlemektedir.^[6] CXCL12/CXCR4 sinyal yolağının farklı hastalıklarda aşırı aktive olduğu ve bu sinyalin inhibisyonunun hastalıkları önleyici ya da tedavi edici etki gösterdiği bilinmektedir.^[7-10]

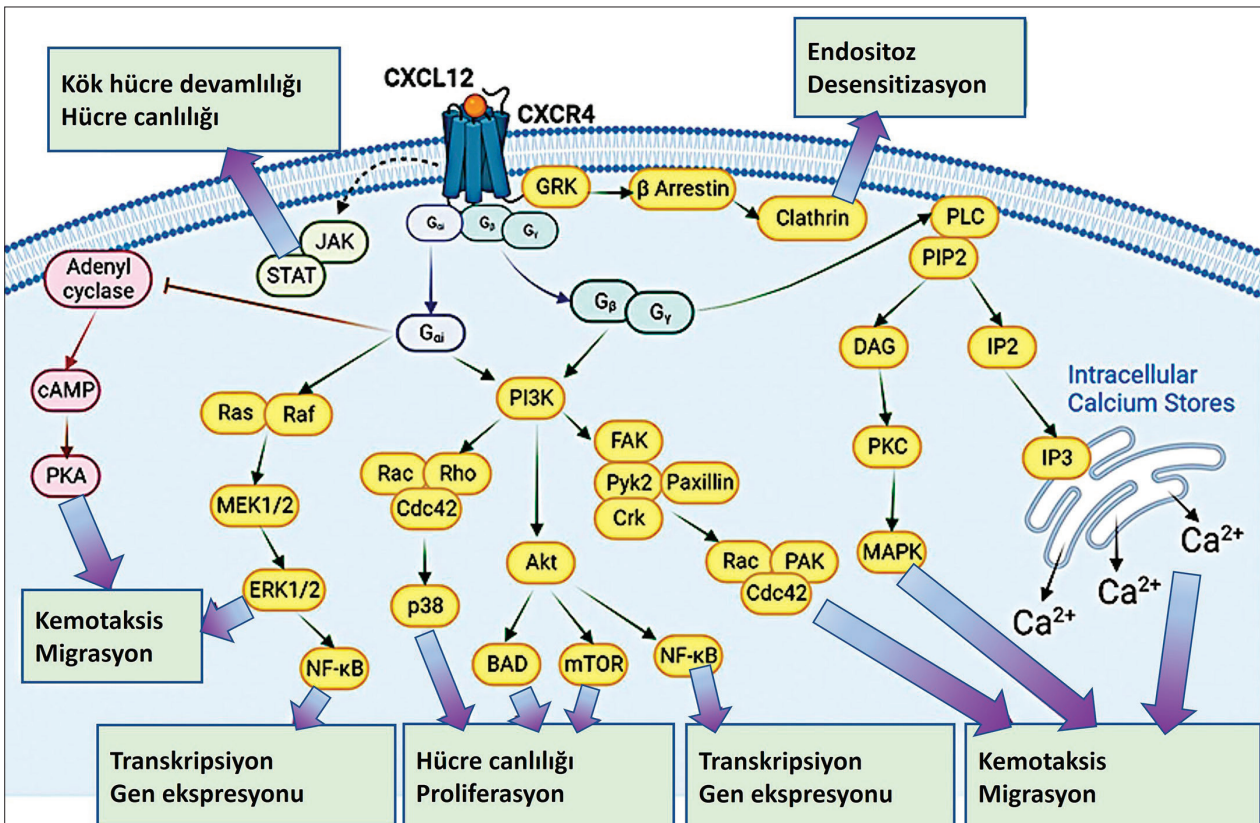
Güncel çalışmalar, bu sinyalin spermatogenez sürecinde rol oynadığını ve testiküler patolojilerde aşırı aktive olduğunu göstermektedir.^[11-14] Bununla birlikte, bu sinyal yolağının testiküler patolojilerdeki rolü henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu derlemede, CXCL12/CXCR4 sinyalinin postnatal ve erişkin testisteki ekspresyonu ve spermatogenez sürecindeki rolleri farklı türler üzerinden açıklanmıştır. Ayrıca bu sinyal yolağının testiküler patolojilerdeki rolünü ortaya koyan çalışmalar ele alınmıştır. Bu yönü ile derleme, hem deneysel araştırmalar hem de testiküler hastalıkların moleküler mekanizmalarının aydınlatılması konusunda yapılacak çalışmalara yol gösterici nitelik taşımaktadır.

CXCL12/CXCR4 SİNYAL YOLAĞI

C-X-C kemokin ligand 12 (CXCL12), stromal kökenli faktör-1 (SDF-1) olarak da isimlendirilen, birçok dokuda

üretilen homeostatik bir kemokindir.^[15,16] CXCL12 lenfositler, hematopoietik kök hücreler, nöronal hücreler ve primordiyal germ hücreleri gibi birçok hücrenin buldukları ortama kolonizasyonunu, canlılığının devamlılığını ve proliferasyonunu kontrol etmektedir.^[16,17] C-X-C kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4) hücre yüzeyinde bulunan rodopsin benzeri yedi transmembran alanlı G protein-bağlı reseptördür ve CXCL12'ye bağlanarak etki eder.^[18] CXCR4, insan vücudunda yaygın olarak eksprese edilmekte olup, hücre migrasyonu, hücre canlılığı ve adezyonunun sağlanması gibi fonksiyonlarda ve doku homeostazında önemli rol oynamaktadır.^[10] CXCL12/CXCR4 sinyali MAPK ve PI3K sinyal yolağının alt yolağında bulunan AKT ve ERK 1/2'nin fosforilasyonunu aktive ederek çeşitli hücre fonksiyonları kontrol etmektedir (Şekil 1).^[19]

MAPK ve PI3K sinyal yolağının spermatogenez sürecinde rol oynadığı bilinmektedir.^[20] Bu sinyal yolağının aktivasyonu, SKH'lerin kendi kendilerini yenilemesi ve farklılaşması arasındaki dengenin sağlanması açısından önemlidir.^[14] Çalışmalar, bu sinyal yolağının, immatür Sertoli hücreleri ve SKH'lerin proliferasyonunu ve apoptoza karşı korunmasını farklı alt yolağları düzenleyerek desteklediğini göstermektedir. Bu yolağın aktivasyonu temel büyüme faktörleri, hormonlar ve retinoik asit (RA) gibi etmenlere bağlıdır. Bununla birlikte MAPK ve PI3K sinyal yolağının, Sertoli hücrelerinde protein sentezini



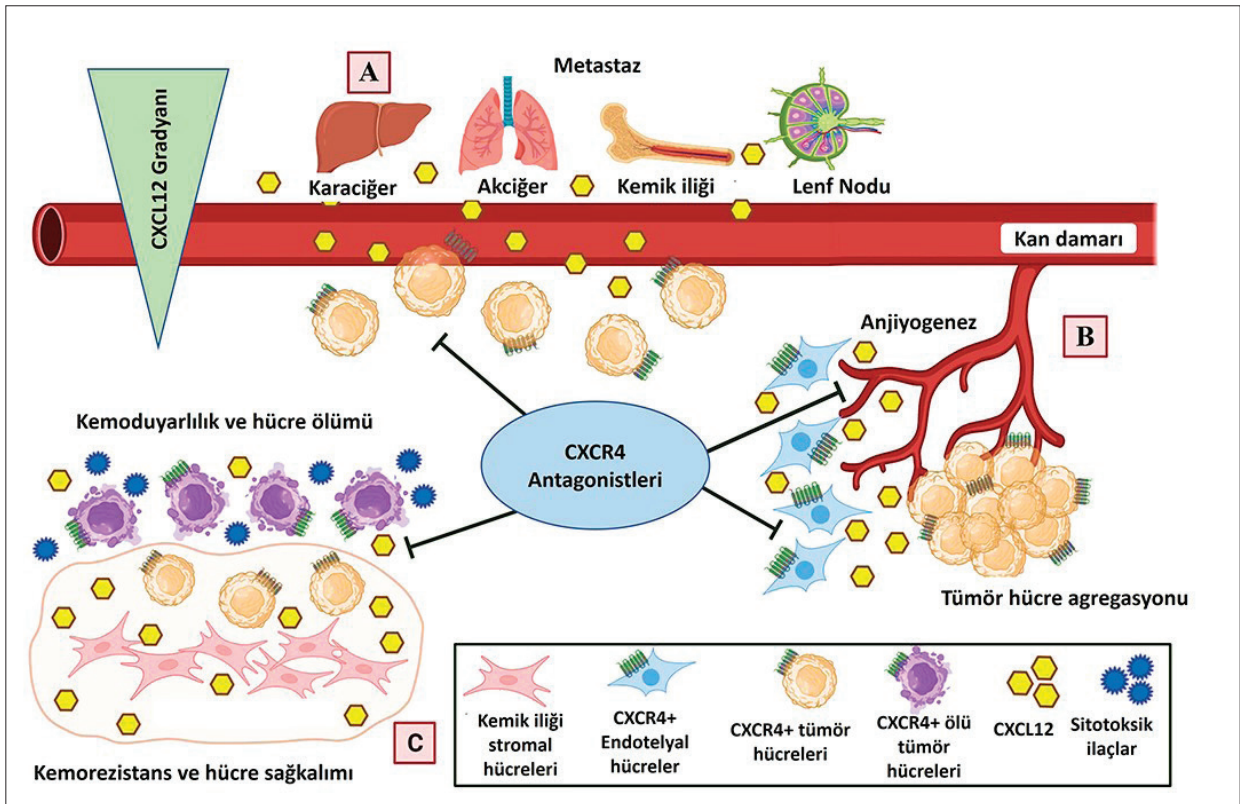
Şekil 1. CXCL12-CXCR4 sinyal yolağı aktivasyonunun hücre içi transdüksiyon yolları ve fonksiyonları.^[10]çalışmasından modifiye edilmiştir.

ve hücre iskeletini düzenleyerek kan-testis bariyerinin (KTB) oluşumu ve yeniden modellenmesine katkıda bulunduğu da bilinmektedir.^[14,21] CXCL12/CXCR4 sinyalinin başta kanser olmak üzere, viral enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, osteoartrit, astım, akut akciğer hasarı, amyotrofik lateral skleroz (ALS) ve WHIM sendromu gibi birçok hastalıkta rolü olduğu gösterilmiştir.^[15,17,22-24] CXCL12 bloklayıcı antikorun veya CXCR4'ün antagonisti olan AMD3100'in uygulanmasının, CXCL12/CXCR4 sinyalini inhibe ederek hastalıkların başlangıcını geciktirici ya da ilerlemesini engelleyici etki yaptığı bilinmektedir. Ayrıca bu konu ile ilgili klinik çalışmalar da bulunmaktadır.^[7,24-29] CXCR4'ün 20'den fazla insan malign tümör tipinde aşırı aktive olduğu ve birçok tümörde metastaza katkı sağladığı gösterilmiştir (Şekil 2).^[23,30-32] Çalışmalarda CXCL12/CXCR4 sinyalinin hedef alınmasının kanser için terapötik bir strateji olabileceği vurgulanmaktadır.

CXCL12 ve CXCR4'ÜN POSTNATAL TESTİS GELİŞİM SÜRECİNDEKİ EKSPRESYONU

Son yıllarda yapılan çalışmalar, CXCL12/CXCR4 sinyal yoluğu aktivasyonunun gonad gelişimi ve spermatogenez

sürecinde rolü olduğunu ortaya koymaktadır.^[11,12,14,34-36] Embriyonik dönemde CXCL12/CXCR4 sinyalinin primordiyal germ hücrelerinin göçü ve genital kabartılara yerleşiminde rolü olduğu belirtilmiştir.^[12] CXCL12 ekspresyonunun farelerin postnatal (doğum sonrası) gelişim süresince (1., 7., 14., 21., >37. günlerde) 21. güne kadar sabit olduğu ve erişkinde (>37 gün) en yüksek düzeye ulaştığı gösterilmiştir.^[11,37] Ayrıca CXCL12'nin özellikle germ hücreleri ile etkileşim halinde olan Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında lokalize olduğu gözlenmiştir.^[11,37] CXCL12'nin reseptörü CXCR4'ün postnatal gelişim sürecinde ekspresyonunun 1. günden 21. güne kadar artışı gösterdiği, 21. günde ve 37. günden sonra en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir.^[11] CXCR4'ün, hücre yüzey reseptörü thymus cell antigen 1 (Thy1) aracılığı ile izole edilen spermatogonyumlarda, testis somatik hücrelerine kıyasla daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği belirtilmiştir.^[11,34] Ayrıca CXCR4 proteininin üç ve beş günlük farelerden ve erişkin farelerden alınan testis dokularında spermatogonyumların hücre yüzeyinde lokalize olduğu gösterilmiştir.^[34,37,38] Postnatal gelişim sürecinde, mayoz bölünmenin endüksiyonu sırasında (doğum sonrası 14 ve 21. günlerde), CXCR4 ekspresyonunun farklılaşan germ hücrelerinde, spermatidlerde ve hatta erişkin testislerdeki



Şekil 2. CXCR4 antagonistlerinin anti-kanser ajanlar olarak etki mekanizmaları çalışmasından modifiye edilmiştir. CXCL12; akciğerler, lenf nodları, karaciğer ve kemik iliğinde belirgin olarak bulunur; bu dokular CXCR4⁺ malign hücrelerin metastaz yaptığı bölgelerdir (a). Hipoksik koşullar altında CXCR4⁺ endotelial progenitor hücreler neovaskülarizasyon bölgelerine çekilir, olgun endotelial hücelere farklılaşır ve kan damarlarının oluşumuna katkı sağlar (b). CXCL12, kemik iliğinde stromal hücreler tarafından üretilir; bu durum malign hücrelerin bu nişe metastazını kolaylaştırır ve onları kemoterapiden korur (c). Bu koşullarda CXCR4 antagonistleri, CXCL12'nin CXCR4 ile etkileşimini bloke ederek metastazın, anjiyogenezin ve kemorezistansın inhibisyonuna yol açar.^[33]

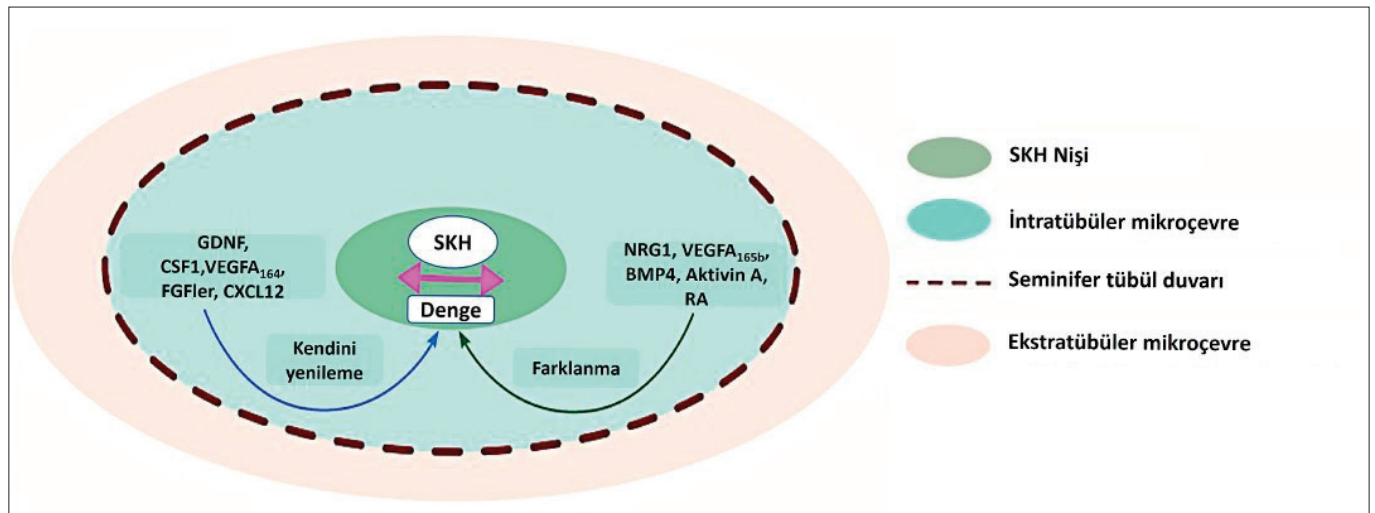
interstisyel hücrelerde ekspre olduğu gözlenmiştir.^[111] Mevcut literatür, CXCL12 ve reseptörü CXCR4'ün evrimsel ve gelişimsel olarak korunan bir ekspresyon profiline sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bu sinyal yolağının testis gelişimi sırasında primatlardaki ifadesinin değerlendirilmesi amacı ile marmoset maymunu üzerinde yapılan bir çalışmada CXCL12'nin, infant (8 ve 16 haftalık), prepubertal (32 haftalık) ve pubertal (52 haftalık) marmosetlerin Sertoli hücrelerinin sitoplazmasında sürekli olarak eksprese edildiği gösterilmiştir.^[111] Marmoset, makak (*Macaca fascicularis*) ve insan testisinde erişkin dönemde de CXCL12 ekspresyonunun devam ettiği belirtilmiştir.^[39-41] Ancak reseptör CXCR4'ün primatlardaki ekspresyonu hakkında veriler tamamlanmamıştır. Marmoset maymununda henüz bu konuda veri bulunmamaktadır; insan testis dokularında ise CXCR4'ün, olgun sperm hariç tüm germ hücrelerinde ekspre olduğu gösterilmiştir.^[111] Mevcut verilere göre, CXCL12 ve reseptörünün ekspresyonu, fareler, primatlar ve insanlarda büyük ölçüde korunmuştur.

CXCL12/CXCR4 SİNYAL YOLAĞININ SPERMATOGONYAL KÖK HÜCRE GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Çalışmalarda CXCL12'nin fare testisinde spermatogonyal kök hücrelerin (SKH) devamlılığının sağlanmasında rolü olduğu belirtilmiştir.^[14,42-44] Farklılaşmamış spermatogonyumlara *in vitro* koşullarda AMD3100 veya CXCL12 nötralize edici antikoron uygulanmasının ve erişkin farelere *in vivo* AMD3100 uygulanmasının SKH'lerin kaybına neden olduğu gösterilmiştir.^[42] Ayrıca, CXCR4'ün silindiği fare testislerinden elde edilen hücrelerin transplantasyon

sonrasında buldukları ortama kontrole oranla daha düşük kolonizasyon gösterdikleri gözlenmiştir.^[45] Sertoli hücrelerinde lentovirüs aracılığı ile CXCL12 ekspresyonunun artırılmasının ise, SKH'lerin oluşturduğu koloni sayısını artırdığı bildirilmiştir.^[45] Bu veriler, CXCL12/CXCR4 sinyalinin SKH'lerin proliferasyonunu ve buldukları ortama kolonizasyonunu sağladığını göstermektedir. Yang ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, CXCL12/CXCR4 sinyalinin testiste çok yönlü etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu etkilerin hücre döngüsünün düzenlenmesini, farklılaşan hücre durumuna geçişin engellenmesini ve SKH'lerin uygun nişlerine yönlendirilmesini kapsadığı vurgulanmaktadır (Şekil 3).^[42,46]

Bu çalışmalara ek olarak, literatürde testis hasarı sonrasında CXCL12/CXCR4 sinyalinin spermatogenezini aktive ederek koruyucu etki yaptığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[12,41,47] Busulfan uygulaması ile testiküler hasar yaratılmış farelere CXCL12 uygulanmasının SKH proliferasyonunu aktive ederek koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir.^[43] Makaklarda testislere radyasyon uygulanmasının germ hücreleri ve somatik hücreler üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, radyasyon uygulamasından birkaç gün sonra Sertoli hücrelerinin büyük bir kısmının CXCL12-pozitif hale geldiği gözlenmiştir. Bu durumun, germ hücre proliferasyonunun başlaması ve yeniden kolonizasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.^[26,41] Cisplatin ile testiküler hasar oluşturulan ratlarda linagliptin'in tedavi edici etkisinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, linagliptin'in CXCL12/CXCR4 aracılığı ile SKH'lerin canlılığı ve proliferasyonunu koruyarak tedavi edici etki yaptığını gösterilmiştir. Bu çalışmada AMD3100 uygulanmasının tedavi edici etkiyi azalttığı gösterilmiştir.



Şekil 3. Spermatogonyal kök hücrelerin (SKH'lerin) nişi ve çevresindeki mikroçevre. Kendi kendini yenilemeyi destekleyen faktörler: glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör (GDNF) koloni uyarıcı faktör 1 (CSF1), vasküler endotelial büyüme faktörü A 164 (VEGFA₁₆₄) fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ve kemokin (C-X-C motifli) ligand 12 (CXCL12). Farklılaşmayı destekleyen faktörler: neuregulin 1 (NRG1), vasküler endotelial büyüme faktörü A 165b (VEGFA_{165b}), kemik morfogenezik protein 4 (BMP4), aktivin A ve retinoik asit (RA)^[46] çalışmasından modifiye edilmiştir.

[12] Ayrıca, erkek üreme sistemi üzerinde toksik etkiye sahip olan Triphenyltin (TPT)'nin erkek sıçanlarda Sertoli hücreleri düzenleyicilerinin (GDNF, FGF2, CXCL12, ETV5) ekspresyonlarını azalttığı ve buna bağlı olarak testiküler mikroçevreyi bozduğu gösterilmiştir.[47] Bu bozulmanın sonucunda erişkin erkek sıçanlarda düşük sperm kalitesinin görüldüğü belirtilmiştir.[47]

CXCL12/CXCR4 SİNYAL YOLAĞININ TESTİKÜLER PATOLOJİLERDEKİ ROLÜ

Testiküler patolojilerde CXCL12/CXCR4 sinyal yolağı aktivasyonunun bozulduğu bilinmektedir. Kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların normal ve neoplastik insan testis dokusundaki ekspresyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, CXCL12 ve CXCR4'ün yanısıra matriks metalloproteinaz 2 (MMP2) ve matriks metalloproteinaz 9 (MMP9)'un normal ve neoplastik dokularda ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.[48] Varikoselin moleküler mekanizmasının araştırıldığı bir çalışmada, bağışıklık sisteminin negatif regülasyonunun ve apoptozun, varikosel oluşumu ve gelişiminde önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada yapılan transkriptom analizi sonucunda miRNA'ların ve hedef genlerinin (Kitlg, Cxcl12) varikosel örneklerinde anormal ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir.[49] Araştırmacılar, CXCL12'nin varikosel ile indüklenen infertilitenin gelişiminde rolünün olabileceğini ve varikosel için yeni bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini bildirmiştir.[49] CXCL12 ve CXCR4'ün işlevsiz gonositlerden köken alan seminoma ve non-seminoma (germ hücre tümörleri) dokularındaki ekspresyonları değerlendirildiğinde, CXCL12'nin normal insan testisinde Sertoli hücrelerinde olduğu, buna karşılık tümör stromasında nispeten yüksek, dağınık tümör hücrelerinde zayıf düzeyde olduğu belirtilmiştir.[39] Reseptörü CXCR4'ün normal testiste SKH'lerde ve mayotik germ hücrelerinde ekspresyonu olduğu ve tümör hücreleri tarafından da ekspresyon edildiği gözlenmiştir. Bu çalışmada normal testiste, CXCR4 alt yolağında bulunan fosfo-MEK^{1/2} ve fosfo-ERK^{1/2}'nin ekspresyonunun CXCL12/CXCR4 ekspresyonu ile korele olduğu, buna karşın bu korelasyonun seminoma ve non-seminoma örneklerinde olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanarak, germ hücre tümörlerinde CXCL12/CXCR4 sinyal yolağı aktivasyonunun bozulduğu belirtilmiştir.[39] Bununla birlikte, 'The Cancer Genome Atlas'(TCGA) verilerine göre, germ hücre tümörlerinden seminom (SEM) dokuları ve yolk-sak tümörleri (YST)'nin CXCR4⁺ olduğu bilinmektedir.[13] CXCR4⁺ tümör hücrelerinin CXCL12 ile uyarılmasının, hücrelerin proliferatif ve göç etme kapasitelerini artırdığı ve bu etkinin, CXCR4 inhibitörlerinin kullanımı ile

tersine çevrilebildiği gösterilmiştir.[13] Bu çalışma, seminom ve yolk-sak tümörleri gibi germ hücre tümörleri için CXCR4'ü hedefleyen bir nanobody-ilâç konjugatının potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğini ortaya koymaktadır.[13] Ayrıca, testisin çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemisinde (ALL) kemik iliği dışında en sık ikinci nüks bölgesi olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, B-hücreli ALL (B-ALL) hücrelerinin testise göç etme ve burada hayatta kalma mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Tessa ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada, B-ALL hücrelerinde yüksek CXCR4 ekspresyonunun olduğu, testisten CXCL12 salındığı gösterilmiştir. Bu çalışmada B-ALL hücrelerinin testise göçünde CXCL12/CXCR4 sinyal yolağının önemli rol oynadığı belirtilmiştir.[35] Araştırmacılar çocuk hastalardan alınan birincil örneklerin analizi sonucunda CXCR4'ün tanı ve nüks evrelerinde B-ALL hücrelerinde güçlü şekilde ekspresyon edilen tek kemokin reseptörü olduğunu belirtmiştir.[35] Bu bulgular, ergenlik öncesi testiküler koşullar ve yüksek CXCR4 ekspresyonunun, testisin lösemi hücreleri için izin veren bir mikroçevre oluşturmasında etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmada, CXCR4'ün hedeflenmesinin çocukluk çağı B-ALL'inde testiküler nükslerin önlenmesi için umut verici bir terapötik yaklaşım olabileceği vurgulanmaktadır.[35] Tüm bu çalışmalar, CXCL12/CXCR4 sinyalinin spermatogenez sürecinde ve testiküler patolojilerin gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Ancak insan çalışmalarının sınırlı olması nedeni ile bu sinyalin testiküler patolojilerde hangi mekanizmaları aktive ya da inhibe ettiği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu sinyal yolağının spermatogenez sürecindeki rolünü araştırmaya yönelik yeni çalışmalar, testiküler patolojilerin moleküler mekanizmasının anlaşılması ve buna yönelik uygun terapötik yaklaşımların geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir. Bu doğrultuda, laboratuvarımızda CXCL12/CXCR4 sinyal yolunun infertil hastalardaki ekspresyonu ile bu sinyalin inhibisyonunun kemirgenlerde farklı testiküler patolojiler üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmalarımız devam etmektedir.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial disclosure was received

KAYNAKLAR

1. Keskin ET, Canat HL. Semen mikrobiotasının semen parametreleri ve erkek infertilitesi ile ilişkisi. *Androl Bul.* 2022;24:288–93. [CrossRef]
2. Kızılay F, Altay B. Spermatogenez, spermiyogenezis ve klinik yansımaları. *Androl Bul.* 2019;21:177–84. [CrossRef]
3. Sharma S, Wistuba J, Pock T, Schlatt S, Neuhaus N. Spermatogonial stem cells: updates from specification to clinical relevance. *Hum Reprod Update.* 2019;25:275–97. [CrossRef]
4. Li H, Wang X-R, Hu Y-F, Xiong Y-W, Zhu H-L, Huang Y-C, Wang H. Advances in immunology of male reproductive toxicity induced by common environmental pollutants. *Environ Int.* 2024;190:108898. [CrossRef]
5. Ge X, He Z, Cao C, Xue T, Jing J, Ma R, et al. Protein palmitoylation-mediated palmitic acid sensing causes blood-testis barrier damage via inducing ER stress. *Redox Biol.* 2022;54:102380. [CrossRef]
6. Arslan YT. Mezenkimal kök hücreler ve endotel hücreler üzerindeki etkileri. *Tıpta Yenilikçi Yaklaşımlar Derg.* 2021;2:65–76. [CrossRef]
7. Güner EE, Çiftçi HŞ, Oğuz SR, Kıvanç D, Kalayoğlu Beşişik S. Kemokin CXCL12'nin bazı hastalıkların patogenezindeki rolü. *Med J Bakırköy.* 2022;18:419–26. [CrossRef]
8. Ling L, Hou J, Liu D, Tang D, Zhang Y, Zeng Q, et al. Important role of the SDF-1/CXCR4 axis in the homing of systemically transplanted human amnion-derived mesenchymal stem cells (hAD-MSCs) to ovaries in rats with chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency (POI). *Stem Cell Res Ther.* 2022;13:79. [CrossRef]
9. Nair AL, Groenendijk L, Overdeest R, Fowke TM, Annida R, Mocellin O, et al. Human BBB-on-a-chip reveals barrier disruption, endothelial inflammation, and T cell migration under neuroinflammatory conditions. *Front Mol Neurosci.* 2023;16:1250123. [CrossRef]
10. Yen J-H, Chang C-C, Hsu H-J, Yang C-H, Mani H, Liou J-W. C-X-C motif chemokine ligand 12-C-X-C chemokine receptor type 4 signaling axis in cancer and the development of chemotherapeutic molecules. *Tzu Chi Med J.* 2024;36:231–9. [CrossRef]
11. Heckmann L, Pock T, Trondle I, Neuhaus N. The C-X-C signalling system in the rodent vs primate testis: impact on germ cell niche interaction. *Reproduction.* 2018;155:R211–9. [CrossRef]
12. Elrashidy RA, Hasan RA. Stromal cell-derived factor-1alpha predominantly mediates the ameliorative effect of linagliptin against cisplatin-induced testicular injury in adult male rats. *Cytokine.* 2020;136:155260. [CrossRef]
13. Wakileh GA, Bierholz P, Kotthoff M, Skowron MA, Bremmer F, Stephan A, et al. Molecular characterization of the CXCR4/CXCR7 axis in germ cell tumors and its targetability using nanobody-drug-conjugates. *Exp Hematol Oncol.* 2023;12:96. [CrossRef]
14. Liu W, Du L, Li J, He Y, Tang M. Microenvironment of spermatogonial stem cells: a key factor in the regulation of spermatogenesis. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15:294. [CrossRef]
15. Mousavi A. CXCL12/CXCR4 signal transduction in diseases and its molecular approaches in targeted-therapy. *Immunol Lett.* 2020;217:91–115. [CrossRef]
16. Anastasiadou DP, Quesnel A, Duran CL, Filippou PS, Karagiannis GS. An emerging paradigm of CXCL12 involvement in the metastatic cascade. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2024;75:12–30. [CrossRef]
17. Mehrpouri M. The contributory roles of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in normal and malignant hematopoiesis: A possible therapeutic target in hematologic malignancies. *Eur J Pharmacol.* 2022;920:174831. [CrossRef]
18. Ma Z, Zhou F, Jin H, Wu X. Crosstalk between CXCL12/CXCR4/ACKR3 and the STAT3 Pathway. *Cells.* 2024;13:1027. [CrossRef]
19. Wei R, Li J, Lin W, Pang X, Yang H, Lai S, et al. Nanoparticle-mediated blockade of CXCL12/CXCR4 signaling enhances glioblastoma immunotherapy: monitoring early responses with MRI radiomics. *Acta Biomater.* 2024;177:414–30. [CrossRef]
20. Tuğlu İ, Kocamaz E, Muse MD. Diyabetik sıçan testis hasarında probiyotik tedavisinin mTOR sinyal yoluyla ilişkisi. Sunum no: 69; 15th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences, Haziran 2024.
21. Chen K-Q, Wei B-H, Hao S-L, Yang W-X. The PI3K/AKT signaling pathway: how does it regulate development of Sertoli cells and spermatogenic cells? *Histol Histopathol.* 2022;37:621–36. [CrossRef]
22. Göksu E, Kazan S. Metastazların moleküler mekanizmaları. *Türk Nöroşir Derg.* 2017;27:137–42.
23. Yang Y, Li J, Lei W, Wang H, Ni Y, Liu Y, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications. *Int J Biol Sci.* 2023;19:3341–59. [CrossRef]
24. Sun Q, Tao X, Li B, Cao H, Chen H, Zou Y, et al. C-X-C-chemokine-receptor-type-4 inhibitor AMD3100 attenuates pulmonary inflammation and fibrosis in silicotic mice. *J Inflamm Res.* 2022;15:5827–43. [CrossRef]
25. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018;15:299–311. [CrossRef]
26. Miao M, De Clercq E, Li G. Clinical significance of chemokine receptor antagonists. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16:11–30. [CrossRef]
27. Kaçar S, Bektur Aykanat NE. Silimarin SLIT2 proteinini aktive ederek ve CXCR4 ekspresyonunu baskılayarak A549 hücrelerini inhibe etti. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg.* 2021;47:327–34. [CrossRef]
28. Kiseleva E, Serbina O, Karpukhina A, Mouly V, Vassetzky YS. Interaction between mesenchymal stem cells and myoblasts in the context of facioscapulohumeral muscular dystrophy contributes to the disease phenotype. *J Cell Physiol.* 2022;237:3328–37. [CrossRef]
29. Aydın VK. Hematopoetik kök hücrelerin kemik metastazındaki rolü: hayvan modellerinde tümör gelişimi üzerindeki etkisi. *Osmangazi Tıp Derg.* 2025;47:523–31. [CrossRef]
30. Yu X, Wang D, Wang X, Sun S, Zhang Y, Wang S, et al. CXCL12/CXCR4 promotes inflammation-driven colorectal cancer progression through activation of RhoA signaling by sponging miR-133a-3p. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38:32. [CrossRef]
31. Nguyen KT, Druhan LJ, Avalos BR, Zhai L, Rauova L, Nesselmeier IV, Dréau D. CXCL12-CXCL4 heterodimerization prevents CXCL12-driven breast cancer cell migration. *Cell Signal.* 2020;66:109488. [CrossRef]
32. Ayla Ş, Öktem G, Parlayan C. ZNF304 gen ifadesinde artış ve CXCR4'de azalma ile prostat kanserinde anoikis değişebilir. *Ege Tıp Derg.* 2018;57:157–62.
33. Bao S, Darvishi M, Amin HA, Al-Haideri MT, Patra I, Kashikova K, et al. CXC chemokine receptor 4(CXCR4) blockade in cancer treatment. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149:7945–68. [CrossRef]
34. Niu Z, Goodyear SM, Avarbock MR, Brinster RL. Chemokine (C-X-C) ligand 12 facilitates trafficking of donor spermatogonial stem cells. *Stem Cells Int.* 2016;2016:5796305. [CrossRef]
35. Skroblyn T, Joedicke JJ, Pfau M, Kruger K, Bourquin JP, Izraeli S, et al. CXCR4 mediates leukemic cell migration and survival in the testicular microenvironment. *J Pathol.* 2022;258:12–25. [CrossRef]

36. Wang X, Wen J, Tian H, Li X, Xie W, Zou K. SDF-1/CXCR4 axis maintains porcine prospermatogonia undifferentiated state through regulation of transcription suppressor PLZF. *Theriogenology*. 2025;234:198–207. [\[CrossRef\]](#)
37. Chen S-R, Liu Y-X. Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal and spermatocyte meiosis by Sertoli cell signaling. *Reproduction*. 2015;149:R159–67. [\[CrossRef\]](#)
38. Westernstroer B, Langenstroth D, Kliesch S, Troppmann B, Redmann K, Macdonald J, et al. Developmental expression patterns of chemokines CXCL11, CXCL12 and their receptor CXCR7 in testes of common marmoset and human. *Cell Tissue Res*. 2015;361:885–98. [\[CrossRef\]](#)
39. McIver SC, Loveland KL, Roman SD, Nixon B, Kitazawa R, McLaughlin EA. The chemokine CXCL12 and its receptor CXCR4 are implicated in human seminoma metastasis. *Andrology*. 2013;1:517–29. [\[CrossRef\]](#)
40. Westernströer B, Terwort N, Ehmcke J, Wistuba J, Schlatt S, Neuhaus N. Profiling of Cxcl12 receptors, Cxcr4 and Cxcr7 in murine testis development and a spermatogenic depletion model indicates a role for Cxcr7 in controlling Cxcl12 activity. *PLoS One*. 2014;9:e112598. [\[CrossRef\]](#)
41. Trondle I, Westernstroer B, Wistuba J, Terwort N, Schlatt S, Neuhaus N. Irradiation affects germ and somatic cells in prepubertal monkey testis xenografts. *Mol Hum Reprod*. 2017;23:141–54. [\[CrossRef\]](#)
42. Yang Q-E, Kim D, Kaucher A, Oatley MJ, Oatley JM. CXCL12-CXCR4 signaling is required for the maintenance of mouse spermatogonial stem cells. *J Cell Sci*. 2013;126:1009–20. [\[CrossRef\]](#)
43. Khanlarkhani N, Mortezaee K, Amidi F, Kharazinejad E, Beyer C, Baazm M, et al. Role of stromal derived factor-1a (SDF-1a) for spermatogenesis of busulfan-injured rats. *Reprod Toxicol*. 2017;73:142–8. [\[CrossRef\]](#)
44. Wei B-H, Hao S-L, Yang W-X. Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal and proliferation in mammals. *Histol Histopathol*. 2022;37:825–38. [\[CrossRef\]](#)
45. Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Takashima S, Takehashi M, Ogonuki N, Morimoto H, et al. Reconstitution of mouse spermatogonial stem cell niches in culture. *Cell Stem Cell*. 2012;11:567–78. [\[CrossRef\]](#)
46. Sadek A, Khramtsova Y, Yushkov B. Mast cells as a component of spermatogonial stem cells' microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2024;25:13177. [\[CrossRef\]](#)
47. Lu M, Mu Y, Liu Y. Triphenyltin disrupts the testicular microenvironment and reduces sperm quality in adult male rats. *Chemosphere*. 2022;301:134726. [\[CrossRef\]](#)
48. Szarek M, Bergmann M, Konrad L, Schuppe HC, Kliesch S, Hedger MP, Loveland KL. Activin A target genes are differentially expressed between normal and neoplastic adult human testes: clues to gonocyte fate choice. *Andrology*. 2019;7:31–41. [\[CrossRef\]](#)
49. Ou N, Song Y, Xu Y, Yang Y, Liu X. Identification and verification of hub microRNAs in varicocele rats through high-throughput sequencing and bioinformatics analysis. *Reprod Toxicol*. 2020;98:189–99. [\[CrossRef\]](#)