

Ferroptoz ve erkek infertilitesi

Ferroptosis and male infertility

Sercan Ergün¹, Gülgez Neslihan Taşkurt Hekim¹, Sezgin Güneş¹

ÖZ

Ferroptoz, demire bağlı lipid peroksit birikimi ile karakterize, apoptotik olmayan düzenlenmiş hücre ölümünün yeni tanımlanmış bir şeklidir. Bilinen hücre ölümü tiplerinden morfolojik ve biyokimyasal olarak farklıdır. Erkek infertilitesinin birçok nedeni olabilir. Her ne kadar apoptotik hücre ölüm mekanizmasıyla erkek infertilitesi pek çok farklı açıdan ilişkilendirilmiş olsa da, ferroptoz ile infertilite ilişkisi çok güncel bir konu olup üzerine henüz az sayıda çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalar, ferroptoz mekanizmasının daha da aydınlatılmasıyla erkek infertilitesindeki bilinmeyenler daha iyi çözümlenebileceğini ortaya koymuştur. Bu derlemede ferroptozun ilk tanımlandığı günden günümüze kadarki ferroptoz ile erkek infertilitesini ilişkilendiren tüm bulgular değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: erkek infertilitesi, ferroptoz, hücre ölümü

ABSTRACT

Ferroptosis is a newly defined form of non-apoptotic regulated cell death characterized by iron-dependent accumulation of lipid peroxide. It differs morphologically and biochemically from known cell death types. Male infertility can have many causes. Although the mechanism of apoptotic cell death and male infertility has been associated with many different aspects, the association between ferroptosis and male infertility is a very up-to-date issue and few studies have been conducted on it yet. Studies have revealed that the unknowns in male infertility can be better resolved by further elucidating the ferroptosis mechanism. In this review, all findings related to male infertility and ferroptosis since the first definition of ferroptosis were evaluated.

Keywords: male infertility, ferroptosis, cell death

GİRİŞ

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, çeşitli hücre ölümleri tanımlanmış ve programlı olan ve olmayan hücre ölümleri olarak sınıflandırılmıştır. Programlı olmayan (pasif) hücre ölümünün aksine, programlanmış (aktif) hücre ölümüne bir dizi moleküler mekanizma ve sinyal yolu aracılığıyla aracılık edilebilir. Programlanmış hücre ölümünün en iyi çalışılmış şekli, esas olarak kaspaz ailesinden proteazların aktivasyonu ile tetiklenen apoptozdur.^[1,2]

Apoptotik olmayan hücre ölümü, apoptoza direnç pek çok patofizyolojik sürecin ayırt edici özelliği olduğundan kanser, otoimmün bozukluklar, nörolojik hastalıklar gibi hastalık süreçlerinde son zamanlarda yaygın ilgi görmüştür. Böyle apoptotik olmayan bir hücre ölümü yöntemi olan ferroptoz, büyük lipid peroksidasyonu aracılı membran hasarının neden olduğu demire bağlı düzenlenmiş nekroz

olarak tanımlanır. Uzun zamanlar boyunca korunmuş bir program olarak ferroptoz, bitki ve hayvan krallıkları dâhil olmak üzere çeşitli organizmaların gelişiminde ve hastalığında hayati bir rol oynar. “Ferroptoz” terimi, Dixon tarafından 2012 yılında RAS mutant kanser hücrelerinin büyümesini yeni bir hücre ölümü olarak inhibe edebilen küçük moleküllü bileşikler için yapılan taramalardan sonra ortaya çıkarılmış olsa da, ilk teorik ferroptoz fikri, besin (özellikle sistein) tükenmesine bağlı kanser hücresi ölümü ve oksitozdan gelişmiş olabilir. (Oksitoz eksitotoksin glutamata yenik düşen nöronların ölümü ve amino asit antiporterinin eşzamanlı inhibisyonudur.)^[3] Otofaji ve apoptozdan farklı olarak, ferroptoz, azalmış veya kaybolmuş mitokondriyal krista, yırtılmış bir dış mitokondriyal zar ve yoğunlaştırılmış bir mitokondriyal zar dahil olmak üzere esas olarak sitolojik değişikliklerle karakterize olan, demire ve reaktif oksijen türlerine (ROS) bağımlı bir hücre ölümüdür.^[4] Bu hücre anormallikleri, yoğun membran lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres oluşumu nedeniyle plazma zarının seçici geçirgenliğinin kaybından kaynaklanmaktadır.^[5] Araştırmalar, ferroptozun insanlarda ve hayvanlarda çeşitli fizyolojik koşullar ve patolojik stresler tarafından tetiklenebileceğini göstermiştir. Son zamanlarda, çoklu farmakolojik veya doğal bileşiklerin ve hücreye özgü proteinlerin, ferroptotik hücre ölümünün sürecini ve işlevini düzenlediği rapor edilmiştir.^[6]

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Doç. Dr. Sercan Ergün

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 55270

Samsun - Türkiye

Tel: +90 362 312 19 19-2276

E-mail: sercanergun@msn.com

Geliş/ Received: 03.09.2021

Kabul/ Accepted: 19.09.2021

İnfertilite son yıllarda dünya çapında çiftlerin %10–15'ini etkileyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Erkek infertilitesi bu problemlerin yaklaşık yarısından sorumludur ve son yıllarda semen kalitesinde azalma yaygın olarak rapor edilmiştir. Erkek infertilitesinin en yaygın nedeni, genetik bozukluklar, genital sistem enfeksiyonları, tıbbi müdahaleler, çevresel kontaminasyondan etkilenebilen kusurlu sperm fonksiyonudur.^[7] Programlanmış hücre ölümü olarak da bilinen apoptoz, memelilerde normal spermatogenez için gerekli olan önemli bir olgudur ve hücrel homeostazı sağladığına inanılmaktadır. Normal koşullar altında, Sertoli hücrelerinin destekleyici kapasitesine uygun kesin bir germ hücre popülasyonunu sürdürmek için apoptoz süreci yoluyla yeterli sayıda germ hücresi elimine edilir. Spermatojenik hücrelerin apoptozu testiküler homeostazın korunması için esastır, ancak artan hücre ölümü infertiliteye yol açan kusurlu spermatogenez ile sonuçlanabilir.^[8]

Her ne kadar apoptotik hücre ölüm mekanizmasıyla infertilite pek çok farklı açıdan ilişkilendirilmiş olsa da, ferroptoz ile infertilite ilişkisi çok güncel bir konu olup üzerine henüz az sayıda çalışma yapılmıştır. Bu derleme ferroptozun ilk tanımlandığı günden günümüze kadar ferroptoz ile erkek infertilitesini ilişkilendiren tüm çalışma sonuçlarını içermektedir. Bu derlemenin amacı temel bilimci bakış açısıyla yakın zamanda tanımlanan ferroptoz ile erkek infertilitesi arasındaki ilişki konusunda bir farkındalık oluşturmaktır.

FERROPTOZUN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Her ne kadar ilk çalışmalar ferroptozun morfolojik, biyokimyasal ve genetik olarak apoptoz, nekroz ve otofajiden farklı olduğunu gösterse de, çoğu araştırmacı ferroptoz geçiren hücrelerin genellikle nekroz benzeri morfolojik değişiklikler gösterdiği konusunda hemfikirdir. Bu özellikler, plazma zarı bütünlüğünün kaybı, sitoplazmik şişme (onkoz), sitoplazmik organellerin şişmesi ve orta derecede kromatin yoğunlaşmasını içerir. Bazı durumlarda, ferroptoz, hücrelerin ayrılması ve yuvarlanmasının yanı sıra artan otofagozomlar da eşlik eder. Ek olarak, bir hücrede meydana gelen ferroptozun hızlı yayılan bir dalgada komşu hücrelere yayılabileceği bildirilmektedir.^[9]

Biyokimyasal olarak, ferroptoz, demir birikimi ve lipid peroksidasyonu olmak üzere iki ana biyokimyasal özellik ile ilişkili ROS'a bağlı bir hücre ölümü şeklindedir. Klasik ferroptoz aktivatörleri erastin veya RSL3, hücre içi demir birikimini artırdıkları için antioksidan sistemi inhibe ederler. Demir, fenton reaksiyonu yoluyla doğrudan aşırı ROS üretebilir, böylece oksidatif hasarı artırır. Lipid

peroksidasyonu, esas olarak hücre zarındaki doymamış yağ asitlerini etkileyen, serbest radikal güdümlü bir reaksiyondur. Lipid peroksidasyonunun ürünleri, ferroptoz sırasında artan önce lipid hidroperoksitleri ve sonrasında reaktif aldehytleri [örneğin; malondialdehit (MDA)] içerir.^[10]

Genetik olarak, birkaç genin/proteinin aşırı ekspresyonu, prostaglandin biyosentezindeki anahtar enzim olan prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 (PTGS2/COX2) ile örneklendiği gibi, ferroptozun bir biyolojik belirteci olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, PTGS2, prostaglandinleri ferroptozda lipid peroksidasyonu için bir substrat olarak kullanmaz. Yağ asidi metabolizmasında rol oynayan bir enzim olan ACSL4'ün aşırı ifadenmesi ferroptozu açan oksidasyon reaksiyonlarına duyarlı olan fosfolipidlerdeki PUFA içeriğini arttırdığından, bu onun ferroptozun spesifik bir biyobelirteci ve tetikleyicisi olarak kabul edilmesini sağlar.^[11,12]

İmmünolojik olarak, ferroptozun sonuçları iki yönlüdür. İlk olarak, ferroptoz, lökosit alt kümelerinin ölümüne ve buna karşılık gelen bağışıklık fonksiyonu kaybına yol açabilir. Örneğin, T hücrelerinde lipid peroksidasyonu ile indüklenen ferroptoz, viral veya parazitik enfeksiyonları teşvik eder. İkincisi ve daha da önemlisi, ferroptoz lökosit olmayan hücreleri etkilediğinde, ölmekte olan hücrelerin veya ortaya çıkan cesetlerin bağışıklık sistemi tarafından nasıl işleneceğini belirler.^[13]

FERROPTOZ İLE İNFERTİLİTE İLİŞKİSİNİ ORTAYA KOYAN ÇALIŞMALAR

Ferroptozun ilk tanımlandığı günden günümüze kadar ferroptoz ile erkek infertilitesini ilişkilendiren tüm çalışmalardaki ilişki mekanizmaları Tablo 1'de listelenmiştir.

Busulfan kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak germ hücrelerine zarar vererek erkek kısırlığına neden olduğu bilinmektedir. Zhao ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ilk kez farelerde busulfan kaynaklı oligospermide ferroptozun rol oynadığı gösterilmiştir. Oligospermi modelini oluşturmak için farelere 4 mg/kg vücut ağırlığı dozunda busulfan testiküler enjeksiyonu yapılmıştır. Dört hafta sonra, busulfan ile tedavi edilen farelerin, artan MDA içeriği ve PTGS2 mRNA ekspresyonu ve azalmış NADPH gibi testiste tipik ferroptoz özellikleriyle birlikte, sperm konsantrasyonu ve motilitesinin azaldığı tespit edilmiştir. Ferrostatin-1 (Fer-1) veya deferoksamin (DFO) ile ferroptozun inhibisyonu, farelerde busulfan kaynaklı oligospermiminin kısmen hafiflemesini sağlamıştır. Ek olarak, busulfan tedavisinin nükleer faktör-E2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2), glutatyon peroksidaz 4 (GPX4) ve ferroportin 1 (FPN1) ekspresyonlarını

Tablo 1. Ferroptoz ile erkek infertilitesi ilişkisini ortaya koyan çalışmalar

İlişki mekanizması
1 Busulfan kaynaklı ferroptoz Nrf2-GPX4 (FPN1) sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla düzenlenebilir ve ferroptozun hedeflenmesi busulfan kaynaklı erkek infertilitesinin önlenmesi için kullanılabilir. ^[14]
2 Ferroptoz, Sertoli hücrelerinde oksijen-glikoz yoksunluğu ve reoksijenasyon hasarının neden olduğu yaygın ve dinamik bir hücre ölümü türüdür ve testiküler İ/R hasarının neden olduğu hücre kaybında sitoproteksiyon uygulamasına yeni bir bakış açısı sağlayabilir. ^[15]
3 Sigara içimi semen kalitesini kötü yönde etkilemektedir ve bu etki seminal plazmadaki yüksek düzeyde gerçekleşen ferroptoz ile ilişkilidir. ^[16]
4 Olgun spermatozoanın mitokondriyal kapsülünün stabilitesi, hem kapsüler protein tiyollerini oksitleyen bir enzim olarak hem de yapısal bir protein olarak GPX4'ün gece işlevine bağlı olduğundan, fonksiyonel GPX4'ün ifadesi erkek infertilitesi için kilit bir role sahiptir. ^[17]
5 GPX4, RSL3 ve erastin aracılıklı bir ferroptoz düzenleyicisidir. Spermatozit-spesifik GPX4 KO farelerde, testislerde ciddi spermatojenik hücre hasarı, spermatozoa sayısında önemli derecede düşüş, saç tokası benzeri bir flagella yapısı ve spermatozoa mitokondrilerinin anormal yapısı erkek infertilitesine yol açmaktadır. ^[19-21]
6 İn vivo modellerde (farelerde) akut stres (örneğin; oksidatif stres) dönemlerinde ferroptoz eşey (germline) hücrelerinin ölümüne katkı sağlamaktadır. ^[22]
7 Her ne kadar Wistar sıçanlarda varikoselin cerrahi indüksiyonundan 2 ve 4 ay sonra testislerde artan demir birikimine rağmen moleküler bulgular ferroptozun sürece dâhil olduğunu göstermese de, alfa-lipoik asidin (ALA) uygulaması demir birikimini azaltarak varikselde anti-ferroptotik aktivite açısından destek sağlamıştır. ^[23]

azaltmak suretiyle demir akışını azaltarak spermatojenik hücre ferroptozu indüklediğini de ortaya konmuştur. Fer-1 veya DFO'nun, Nrf2, GPX4 ve FPN1 ifadelerini artırarak busulfan kaynaklı ferroptozu tersine çevirdiği görülmüştür. Ayrıca, Nrf2'nin sülforafan ile aktivasyonundan sonra, busulfan ile tedavi edilen farelerde sperm konsantrasyonu ve hareketliliğinin arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular, busulfan kaynaklı ferroptozun Nrf2-GPX4 (FPN1) sinyal yolunun inhibisyonu yoluyla düzenlenebileceğini ve ferroptozun hedeflenmesinin busulfan kaynaklı hasarın ve erkek infertilitesinin önlenmesi için potansiyel bir strateji olarak kullanılabileceğini öngörmüştür.^[14]

Sertoli hücre ölümü, erkek infertilitesi ile ilişkili olan spermatogenez bozukluğuna katkıda bulunur. Testiküler iske-mi-reperfüzyon (I/R) hasarı, germ hücrelerinin ve Sertoli hücrelerinin ölümünü indükler, hücre ölümünün inhibisyonu ise akut testiküler İ/R hasarını iyileştirir. Li ve ark., yaptıkları çalışmada, TM4 Sertoli hücresi hattında İ/R stres kaynaklı hücre ölümünün mekanizmasını araştırmıştır. Oksijen-glikoz yoksunluğu ve reoksijenasyonun, TM4 hücrelerinde I/R hasarını ve hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir. Hücre ölümünün, ROS inhibitörü N-asetilsistein ve ayrıca lipid peroksidasyon inhibitörleri Liproxstatin-1 ve demir şelatör deferoksamin tarafından bloke edilirken, apoptoz, nekroz veya otofaji inhibitörlerinin hiçbir etkisi olmadığı görüldü. İ/R hasarında demir ve lipid ROS düzeylerinin yükseldiği, mitokondrinin boyutunun küçüldüğü ve membran yoğunluğunun arttığı, ve bunun da ferroptozun göstergesi olduğu tespit edildi. Ayrıca, TM4 hücrelerinde ferroportin (Fpn) protein ve mRNA ifade düzeyinin azaldığı görülmüştür. Özellikle, Fpn'nin aşırı ekspresyonunun, ferroptozu, lipid ROS oluşumunu ve demir birikimini

baskıladığı gözlemlendi. Ek olarak, GPX4, İ/R hasarını takiben GSH tükenmesi yoluyla etkisiz hale gelirken, GPX4 aktivasyonunun lipid ROS seviyelerini azaltarak I/R'nin neden olduğu ferroptozu bloke ettiği tespit edildi. Dahası, İ/R ile indüklenen ferroptozun, p38 MAPK aktivasyonunu inhibe ederek bloke edildiği gözlemlendi. Sonuç olarak, bu çalışmada ferroptozun Sertoli hücrelerinde oksijen-glikoz yoksunluğu ve reoksijenasyon hasarının neden olduğu yaygın ve dinamik bir hücre ölümü türü olduğunu gösterilmiştir. Bu bulguların, testiküler İ/R hasarının neden olduğu hücre kaybında sitoproteksiyon uygulamasına yeni bir bakış açısı sağlayabileceği öngörülmüştür.^[15]

Sigaranın erkek semen kalitesi üzerindeki etkileri tartışmalıdır ve sigaranın semen kalitesini nasıl etkilediğinin altında yatan moleküler mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır. Ou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, infertilite tedavisi gören 70 ağır sigara içicisi ve 75 sigara içmeyen kişinin semen örneklerinde temel semen parametrelerini değerlendirildi. İnsan seminal plazmasında ve sigara dumanı kondensatına maruz kalan GC-2Spd hücrelerinde GSH, lipid ROS, demir ve GPX4 protein seviyeleri analiz edildi. Ekip, ağır sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre önemli ölçüde daha yüksek anormallikler (sperm canlılığı ve sperm progresif hareketliliği) tespit etti. Sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında, çok sigara içen grupta GSH düzeyinin azaldığı tespit edildi (P<0,05). Bununla birlikte, lipid ROS ve demir seviyesi önemli ölçüde arttığı görüldü (P<0,05). Ayrıca, CSC ile 24 saat tedaviden sonra GSH seviyesinin azaldığı, lipid ROS ve demir seviyelerinin arttığı (P<0,05) fakat Ferrostatin-1 (Fer-1) ile birlikte kültürlendikten sonra seviyelerin azaldığı gözlemlendi (P<0,05). GPX4 protein seviyesinin, 24 saat içinde sigara dumanı kondensatına

ile muamele edildikten sonra azaldığı ve Fer-1 ile birlikte kültürlendikten sonra arttığı tespit edildi ($P<0,05$). Sonuç olarak, sigara içiminin seminal plazmada yüksek düzeyde ferroptoz ile ilişkili olduğu ve semen kalitesini kötü yönde etkilediği gözlemlenmiştir.^[16]

Selenoenzim GPX4, fosfolipid oksidasyonunu önlemeye yönelik benzersiz işlevi nedeniyle erken embriyogenez ve hücre canlılığı için gereklidir. Son zamanlarda, GPX4'ün sitozolik formu, ferroptozun düzenleyicisi olarak tanımlanırken, GPX4'ün mitokondriyal izoformunun daha önce erkek doğurganlığı için çok önemli olduğu gösterilmiştir. Ingold ve ark. yaptıkları bir çalışmada, GPX4'ün aktif bölgesindeki selenosisteinin (GPX4_U46S) hedeflenen bir mutasyonuna sahip fareler üretiler ve bu mutasyonun etkilerini analiz ettiler. GPX4_U46S için homozigot olan farelerin, beklendiği gibi GPX4 (-/-) embriyolarıyla aynı embriyonik aşamada öldüğü görüldü. Şaşırtıcı bir şekilde, GPX4_U46S için heterozigot erkek farelerin subfertil olduğu gözlemlendi. Subfertilitenin, heterozigot üremeden kaynaklanan düşük sayıdaki yavrulardan ve in vitro olarak oositleri döleyecek için spermatozoanın bozulmasından ileri geldiği öngörülmüştür. Morfolojik olarak, heterozigot GPX4_U46S farelerinden izole edilen spermelerde, sperm kapsül proteinlerinin uygun olmayan oksidasyonu ve polimerizasyonu, ve sperm mitokondrisini çevreleyen ve stabilize eden mitokondriyal kapsülün malformasyonu nedeniyle özellikle spermatozoa orta parçasında birçok yapısal anormallik gözlemlenmiştir. Bu bulgular, selenyumdan yoksun kemirgenlerden veya özellikle mitokondriyal GPX4'ten yoksun farelerden izole edilen spermeleri andırıyordu. Olgun spermatozoanın mitokondriyal kapsülünün stabilitesi, hem kapsül protein tiyollerini oksitleyen bir enzim olarak hem de yapısal bir protein olarak GPX4'ün gece işlevine bağlı olduğundan, fonksiyonel GPX4'ün sıkı bir şekilde kontrol edilen ifadesinin, tam erkek infertilitesi için bir anahtar olduğu düşünülmektedir.^[17]

RSL3 ve erastin, sırasıyla GPX4'e doğrudan bağlanma ve dolaylı olarak glutasyon kaybı yoluyla GPX4'ün aktivitesini azalttığından, son zamanlarda GPX4'ün RSL3 ve erastin aracılığıyla ferroptozun düzenleyicisi olduğu rapor edilmiştir.^[3,18] Mitokondriyal GPX4 knock-out (KO-yani, gen etkinliğinin tamamen yok edilmesi) uygulamasının, spermatozoadaki mitokondrilerde yapısal hasara neden olduğundan farelerde erkek infertilitesine sebep olduğu görülmüş fakat testiste spermatozoa üretiminin sayısal olarak normal olduğu gösterilmiştir.^[19] Öte yandan, spermatosit-spesifik tüm GPX4 KO farelerde, testislerdeki ciddi spermatojenik hücre hasarının, spermatozoa sayısında önemli derecede düşüşün, saç tokası benzeri bir flagella yapısının ve spermatozoa mitokondrilerinin anormal yapısının erkek infertilitesine neden olduğu tespit edilmiştir. E vitamininin spermatosit spesifik

tüm GPX4 KO farelerine uygulanması, farelerde seminifer tablolarda spermatogenez kusurunu kurtarabildiği ve bunun da spermatozoa üretiminin geri kazanılmasını sağlayabileceği görülmüştür.^[20,21]

Oksidatif stres, erkek infertilitesi de dahil olmak üzere birçok patolojide önemli bir etiyolojidir. Somatik hücreler üzerine yapılan araştırmalar, oksidatif stres, ferroptoz şeklindeki hücre ölümü modalitesinin indüklenmesine bağlamıştır. Ferroptoz, lipid onarım enzimi GPX4 inaktivasyonu yoluyla başlatılır ve lipid bozulmasını kolaylaştıran bir lipoksijenaz enzimi olan araşidonat 15-lipoksijenazın (ALOX15) aktivitesi ile şiddetlenir. Bu noktadan yola çıkarak, Bromfield ve ark., erkek farelerin germ hücrelerinin ferroptozun bazı ayırt edici özelliklerini sergilediğini göstermiştir. Elektrofil 4-hidroksinonenal veya ferroptoz aktivatörleri (erastin ve RSL3) tarafından indüklenen oksidatif stres koşullarına maruz kalmanın ardından canlılıkta kaspazdan bağımsız bir düşüş ve ayrıca ALOX15'in karşılıklı yukarı regülasyonu ve GPX4 protein ekspresyonunun aşağı regülasyonu gözlenmiştir. Dahası, yuvarlak spermatid gelişim aşamasının, membran lipid bileşimini lipid peroksidasyonuna uygun bir şekilde değiştiren açıl-CoA sentetaz uzun zincirli aile üyesi 4'ün (ACSL4) etkisiyle ferroptoz duyarlı hale getirildiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışma ile in vivo modellerde akut stres dönemlerinde ferroptozun eşey (*germline*) hücrelerinin ölümüne katkı sağladığı gözlemlenmiştir.^[22]

Varikosel sıçanlarında aşırı miktarda demir ve reaktif oksijen türleri olduğu bulgusuna dayanarak, varikoselde ferroptozun rol oynayabileceğini öngörülmektedir. Ek olarak, daha önce alfa-lipoik asidin (ALA) hem antioksidan hem de anti-ferroptotik aktiviteye sahip olduğu gösterildiğinden, Shaygannia ve ark., yaptıkları bir çalışmada varikosel modelinde ferroptozun durumunu ve ALA'nın koruyucu etkisini değerlendirdiler. Bu amaçla, 70 erkek Wistar sıçanı 7 gruba ayrıldı: kontrol, sham ve varikosel indüksiyonunu doğrulamak için operasyondan 2 ay sonra başlangıçta kurban edilen varikosel grupları. Aynı 3 gruptan oluşan ikinci bir parti, ALA takviyesinin etkisini değerlendirmek için varikosel indüksiyonundan 4 ay sonra kurban edildi. Kromatin bütünlüğü, lipid peroksidasyonu, testis morfometrisi ve demir içeriği parametreleri bakımından analizler yapıldı. Elde edilen bulgulara göre, spermatik parametrelerin değiştirilmesi, varikosel indüksiyonunu doğrulamayı mümkün kıldı. Varikosel sırasında testislerde demirin iyi biriktiği ve ALA tedavisini takiben önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. ALA takviyesinin, NADPH değerlerini değiştirmediği, ancak GSH seviyelerini arttırdığı tespit edildi. Sonuç olarak, varikoselin cerrahi indüksiyonundan 2 ve 4 ay sonra testislerde artan demir birikimine rağmen, moleküler bulgular ferroptozun sürece dâhil olduğunu göstermedi. Bunun, varikoselin mozaik

doğasının bazı seminer tübülleri etkilemesi ile açıklanabileceği fakat moleküler belirteçlerdeki varyasyonların maskeleymesi ile açıklanamayacağı öngörüldü. Ek olarak, çalışma ALA uygulamasının demir birikimini azaltarak varikolselde anti-ferroptotik aktivite gösterdiği doğrulandı.^[23]

SONUÇ

Ferroptoz apoptotik olmayan düzenlenmiş hücre ölümünün son yıllarda tanımlanmış bir şeklidir. Yakın zamanda tanımlanmasına rağmen fizyolojik ve patofizyolojik pek çok yolakta görev aldığı gösterilmesi bu mekanizmanın ne denli kritik bir yere sahip olduğunu göstermektedir. Erkek infertilitesinin birçok nedeni olabilir. Her ne kadar apoptotik hücre ölüm mekanizmasıyla erkek infertilitesi pek çok farklı açıdan ilişkilendirilmiş olsa da, ferroptoz ile infertilite ilişkisi çok güncel bir konu olup bu ikisi arasındaki ilişkisinin değerlendirildiği araştırmalar yetersizdir. Bu derlemede ferroptozun ilk tanımlandığı günden günümüze kadarki ferroptoz ile erkek infertilitesini ilişkilendiren tüm bulgular değerlendirilmiştir. Derlenen bilgilerin ışığında gelecekte ferroptoz mekanizmasının daha da aydınlatılmasıyla erkek infertilitesindeki bilinmeyenlerin daha iyi çözümlenebileceği öngörülmektedir.

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 support has been received.

KAYNAKLAR

1. Matić IZ, Ergün S, Crnogorac MD, Misir S, Aliyazicioğlu Y, Damjanović A, et al. Cytotoxic activities of Hypericum perforatum L. extracts against 2D and 3D cancer cell models. *Cytotechnology*. 2021;73:373–89. [CrossRef]
2. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:309–19. [CrossRef]
3. Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012;149:1060–72. [CrossRef]
4. Yu H, Guo P, Xie X, Wang Y, Chen G. Ferroptosis, a new form of cell death, and its relationships with tumorous diseases. *J Cell Mol Med*. 2017;21:648–57. [CrossRef]
5. Dolma S, Lessnick SL, Hahn WC, Stockwell BR. Identification of genotype-selective antitumor agents using synthetic lethal chemical screening in engineered human tumor cells. *Cancer Cell*. 2003;3:285–96. [CrossRef]
6. Dixon SJ, Stockwell BR. The hallmarks of ferroptosis. *Annu Rev Cancer Biol*. 2019;3:35–54. [CrossRef]
7. Bashamboo A, Ferraz-de-Souza B, Lourenço D, Lin L, Sebire NJ, Montjean D, et al. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1. *Am J Hum Genet*. 2010;87:505–12. [CrossRef]
8. Print CG, Loveland KL. Germ cell suicide: new insights into apoptosis during spermatogenesis. *Bioessays*. 2000;22:423–30. [CrossRef]
9. Berghe TV, Linkermann A, Jouan-Lanhuet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:135–47. [CrossRef]
10. Kagan VE, Mao G, Qu F, Friedmann Angeli JP, Doll S, St Croix C, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol*. 2017;13:81–90. [CrossRef]
11. Yuan H, Li X, Zhang X, Kang R, Tang D. Identification of ACSL4 as a biomarker and contributor of ferroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478:1338–43. [CrossRef]
12. Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol*. 2017;13:91–8. [CrossRef]
13. Matsushita M, Freigang S, Schneider C, Conrad M, Bornkamm GW, Kopf M. T cell lipid peroxidation induces ferroptosis and prevents immunity to infection. *J Exp Med*. 2015;212:555–68. [CrossRef]
14. Zhao X, Liu Z, Gao J, Li H, Wang X, Li Y, Sun F. Inhibition of ferroptosis attenuates busulfan-induced oligospermia in mice. *Toxicology*. 2020;440:152489. [CrossRef]
15. Li L, Hao Y, Zhao Y, Wang H, Zhao X, Jiang Y, Gao F. Ferroptosis is associated with oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced Sertoli cell death. *Int J Mol Med*. 2018;41:3051–62. [CrossRef]
16. Ou Z, Wen Q, Deng Y, Yu Y, Chen Z, Sun L. Cigarette smoking is associated with high level of ferroptosis in seminal plasma and affects semen quality. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18:55. [CrossRef]
17. Ingold I, Aichler M, Yefremova E, Roveri A, Buday K, Doll S, et al. Expression of a catalytically inactive mutant form of glutathione peroxidase 4 (Gpx4) confers a dominant-negative effect in male fertility. *J Biol Chem*. 2015;290:14668–78. [CrossRef]
18. Yang WS, SriRamaratnam R, Welsch ME, Shimada K, Skouta R, Viswanathan VS, et al. Regulation of ferroptotic cancer cell death by GPX4. *Cell*. 2014;156:317–31. [CrossRef]
19. Schneider M, Foster H, Boersma A, Seiler A, Wehnes H, Sinowatz F, et al. Mitochondrial glutathione peroxidase 4 disruption causes male infertility. *FASEB J*. 2009;23:3233–42. [CrossRef]
20. Imai H, Hakkaku N, Iwamoto R, Suzuki J, Suzuki T, Tajima Y, et al. Depletion of selenoprotein GPx4 in spermatocytes causes male infertility in mice. *J Biol Chem*. 2009;284:32522–32. [CrossRef]
21. Fujii J, Imai H. Redox reactions in mammalian spermatogenesis and the potential targets of reactive oxygen species under oxidative stress. *Spermatogenesis*. 2014;4:e979108. [CrossRef]
22. Bromfield EG, Walters JL, Cafe SL, Bernstein IR, Stanger SJ, Anderson AL, et al. Differential cell death decisions in the testis: evidence for an exclusive window of ferroptosis in round spermatids. *Mol Hum Reprod*. 2019;25:241–56. [CrossRef]
23. Shaygannia E, Nasr-Esfahani MH, Sotoodehnejadnematalahi F, Parivar K. Is ferroptosis involved in ROS-induced testicular lesions in a varicocele rat model? *Basic Clin Androl*. 2021;31:10. [CrossRef]