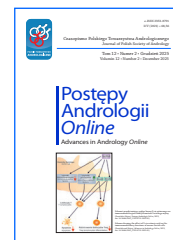




Czasopismo Polskiego Towarzystwa Andrologicznego  
Journal of Polish Society of Andrology

**Postępy Andrologii Online**  
Advances in Andrology Online

<http://www.postepyandrologii.pl>



# PRZYWILEJ IMMUNOLOGICZNY JĄDER: ZNACZENIE KOMÓREK SERTOLIEGO, LEYDIGA I OKOŁOKANALIKOWYCH KOMÓREK MIOIDALNYCH W UTRZYMANIU HOMEOSTAZY IMMUNOLOGICZNEJ GONADY MĘSKIEJ

## TESTIS IMMUNE PRIVILEGE: THE IMPORTANCE OF SERTOLI, LEYDIG, AND PERITUBULAR MYOID CELLS IN MAINTAINING MALE GONAD IMMUNE HOMEOSTASIS

Alicja Kamińska\* , Anna Hejmej 

Zakład Endokrynologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie  
Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research, Faculty of Biology, Jagiellonian University,  
Kraków, Poland

\*Autor do korespondencji / Corresponding author: Alicja Kamińska, Zakład Endokrynologii,  
Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Wydział Biologii, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie,  
ul. Gronostajowa 9, 30-387 Kraków

tel.: +48 12 664 5034

e-mail: [ala.kaminska@uj.edu.pl](mailto:ala.kaminska@uj.edu.pl)

Otrzymano / Received: 08.01.2025 r. Zaakceptowano / Accepted: 24.03.2026 r.

DOI: [10.26404/PAO\\_2353-8791.2025.03](https://doi.org/10.26404/PAO_2353-8791.2025.03)



**Alicja Kamińska** – dr n. biol., absolwentka Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Od 2020 r. adiunkt w Zakładzie Endokrynologii Instytutu Zoologii i Badań Biomedycznych na Wydziale Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Autorka i współautorka publikacji naukowych oraz doniesień na zjazdach krajowych i międzynarodowych, dotyczących molekularnych aspektów hormonalnej regulacji komórek męskiego układu rozrodczego oraz roli komórek somatycznych w utrzymaniu przywileju immunologicznego jąder. Wykonawca oraz kierownik projektów Narodowego Centrum Nauki oraz Wydziału Biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Członek Polskiego Towarzystwa Andrologicznego oraz Towarzystwa Biologii Rozrodu.

**Alicja Kamińska** – PhD in biological sciences, graduated from the Jagiellonian University in Cracow. From 2020, assistant professor at the Department of Endocrinology, Institute of Zoology and Biomedical Research at the Faculty of Biology of the Jagiellonian University in Kraków. Author and co-author of scientific publications as well as presentations on national and international congresses on molecular aspects of hormonal regulation of the



Access to articles is based on the License Creative Commons BY NC ND 3.0 Polska:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.pl>

male reproductive system and the role of somatic testicular cells in maintaining testis immune privilege. Principal Investigator and Investigator of projects funded by the National Science Centre and the Faculty of Biology at the Jagiellonian University. Member of the Polish Society of Andrology and the Society for Reproductive Biology.

## Streszczenie

Niepłodność jest globalnym problemem zdrowotnym, dotykającym około 1/6 populacji w wieku rozrodczym, a etiologia męskiej niepłodności w blisko 30% przypadków pozostaje niewyjaśniona. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się roli procesów zapalnych, związanych z infekcjami, chorobami autoimmunologicznymi, a także czynnikami środowiskowymi i stylem życia. Zapalenie jąder oraz towarzyszący mu stres oksydacyjny zaburzają bowiem spermatogenezę oraz biosyntezę androgenów. Zrozumienie wpływu procesów zapalnych na męskie funkcje rozrodcze wymaga uwzględnienia szczególnej organizacji i regulacji odpowiedzi immunologicznej w jądrach. Jądro ssaków jest narządem uprzywilejowanym immunologicznie, gdyż zachodzące w nim procesy kontrolują odpowiedź immunologiczną przeciwko antygenom komórek płciowych i stanom zapalnym. Regulacja przywileju immunologicznego jąder opiera się na ogólnoustrojowej tolerancji immunologicznej oraz lokalnej aktywnej immunosupresji. Zgodnie z obecnym stanem wiedzy obejmuje ona barierę krew-jądro, miejscowe mechanizmy immunosupresyjne, udział rezydujących komórek odpornościowych oraz swoiste dla jąder mechanizmy i populacje komórkowe. Celem niniejszego opracowania było przedstawienie roli komórek Sertoliego, Leydiga oraz okołokanalikowych komórek mioidalnych w utrzymaniu przywileju immunologicznego jąder, z uwzględnieniem aktualnych koncepcji oraz najnowszych doniesień badawczych. Omówiono czynniki produkowane przez te komórki oraz ich oddziaływanie na komórki układu immunologicznego. Krótko przedstawiono również wpływ stanów zapalnych jąder na immunosupresyjne właściwości komórek Sertoliego, Leydiga oraz mioidalnych.

**Słowa kluczowe:** przywilej immunologiczny jąder, gonada męska, komórki Sertoliego, komórki Leydiga, komórki mioidalne

## Abstract

Infertility is a global health problem, affecting approximately one sixth of the population of reproductive age, and in nearly 30% of cases the etiology of male infertility remains unexplained. In recent years, increasing attention has been paid to the role of inflammatory processes associated with infections, autoimmune diseases, as well as environmental and lifestyle factors. Testis inflammation and the accompanying oxidative stress disrupt spermatogenesis and androgen biosynthesis. Understanding the impact of inflammatory processes on male reproductive function requires consideration of the unique organization and regulation of the immune response in the testis. The mammalian testis is an immunologically privileged organ, wherein specialized cellular and molecular mechanisms control immune recognition of germ cell antigens and prevent the initiation of inflammatory responses. Regulation of testicular immune privilege is based on systemic immune tolerance and sitespecific active immunosuppression. According to current knowledge it involves the blood-testis barrier, local immunosuppressive mechanisms, resident immune cells, and testis-specific mechanisms and cells. This review aims to explore the role of Sertoli cells, Leydig cells, and peritubular myoid cells in maintaining testis immune privilege, taking into account current concepts and the latest research findings. Factors produced by these cells and their effects on immune system cells are discussed. The impact of testicular inflammation on the immunosuppressive properties of Sertoli, Leydig, and myoid cells is also briefly presented.

**Key words:** testis immune privilege, male gonad, Sertoli cells, Leydig cells, myoid cells

## Skróty / Abbreviations

9cRA – kwas 9-cis-retinowy (ang. *9-cis retinoic acid*); A2B – receptor adenozynowy (ang. *adenosine A2B receptor*); APC – komórka prezentująca antygen (ang. *antigen presenting cell*); AR – receptor androgenowy (ang. *androgen receptor*); ARHGEF15 – GTPaza Rho15 (ang. *Rho guanine nucleotide exchange factor 15*); Axl – receptor kinazy tyrozynowej Axl (ang. *Axl Receptor Tyrosine Kinase*); B7-H1 – ligand dla negatywnego receptora regulacyjnego (ang. *B7 homolog 1*); BAX – białko X związane z BCL-2 (ang. *Bcl-2 associated X*); BCL-2 – białko chłoniaka z komórek B 2 (ang. *B-cell lymphoma 2*); C1INH – inhibitor C1-esterazy (ang. *C1-esterase inhibitor*); CCL2/CCL7 – chemokiny 2/7 z motywem C-C (ang. *C-C motif chemokine ligand 2/7*); COX-2 – cyklooksygenaza-2 (ang. *cyclooxygenase-2*); COMP – oligomeryczne białko macierzy chrząstki (ang. *cartilage oligomeric matrix protein*); CPN2 – podjednostka 2 karboksypeptydazy N (ang. *carboxypeptidase N subunit 2*); CREB – białko wiążące element odpowiedzi na cAMP (ang. *cAMP-response element binding protein*); Cx43 – koneksyna 43 (ang. *connexin 43*); DAMPs – struktury molekularne związane z uszkodzeniem (ang. *damage associated molecular patterns*); EAO – eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie jąder (ang. *experimental autoimmune orchitis*); ERK1/2 – kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym 1/2 (ang. *extracellular signaling-regulated kinase 1/2*); FasL – ligand Fas (ang. *Fas ligand*); FOXP3 – czynnik transkrypcyjny FOXP3 (ang. *Forkhead box P3*); FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*); GAL1 – galektyna-1 (ang. *galectin-1*); GAS6 – specyficzne białko zatrzymania wzrostu 6 (ang. *growth arrest specific protein 6*); IDO – 2,3-dioksygenaza indolaminy (ang. *indoleamine 2,3-dioxygenase*); IFN α, β, γ – interferony α, β, γ (ang. *interferons α, β, γ*); IL-1 – interleukina 1 (ang. *interleukin 1*); IL-2 – interleukina 2 (ang. *interleukin 2*); IL-6 – interleukina 6 (ang. *interleukin 6*); IL-10 – interleukina 10 (ang. *interleukin 10*); IL-17 – interleukina 17 (ang. *interleukin 17*); iNOS – indukowalna syntaza NO (ang. *inducible nitric oxide synthase*); JAM3 – cząsteczka adhezyjna JAM3 (ang. *junctional adhesion molecule*); LH – hormon luteinizujący

(ang. *luteinizing hormone*); MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (ang. *monocyte chemoattractant protein-1*); MEHP – ftalan mono(2-etyloheksylu) (ang. *Mono(2-ethylhexyl) phthalate*); MER – protoonkogenna kinaza tyrozynowo-białkowa MER (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER*); MHCII – główny układ zgodności tkankowej II (ang. *major histocompatibility complex II*); MIF – czynnik hamujący migrację makrofagów (ang. *macrophage migration inhibitory factor*); NK – komórki „naturalni zabójcy” (ang. *natural killer cells*); NOD – mysz model cukrzycy bez otyłości (ang. *non-obese diabetic*); P2RX4/P2RX7 – receptory purynergiczne (ang. *P2X purinoceptor 4/7*); PAR2 – receptor aktywowany proteazą 2 (ang. *proteinase-activated receptor-2*); PG – prostaglandyny (ang. *prostaglandins*); PGE2 – prostaglandyna E2 (ang. *prostaglandin E2*); PGE2 $\alpha$  – prostaglandyna E2 $\alpha$  (ang. *prostaglandin E2 $\alpha$* ); PI-9 – inhibitor proteaz 9 (ang. *proteinase inhibitor 9*); PROS – białko S (ang. *protein S*); PTX3 – pentraksyna 3 (ang. *pentraxin 3*); RAR – receptor kwasu retinowego (ang. *retinoic acid receptor*); RXR – receptor retinoidu X (ang. *retinoid X receptor*); SCARKO – specyficzna delecja receptora androgenowego w komórkach Sertoliego (ang. *Sertoli cell-selective androgen receptor knockout*); Serpina3n – inhibitor granzymu B (ang. *serine protease inhibitor A3N*); SLCs – macierzyste komórki Leydiga (ang. *stem Leydig cells*); TAM – rodzina receptorowych kinaz tyrozynowych Tyro3, Axl, Mer (ang. *a family of receptor tyrosine kinases Tyro3, Axl, Mer*); TGF $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor- $\beta$* ); TLR – receptory typu Toll (ang. *Toll-like receptors*); TNF $\alpha$  – czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ); TNFR1 – receptor 1 czynnika martwicy nowotworu (ang. *tumor necrosis factor receptor 1*); TNTs – nanotuby błonowe (ang. *tunneling nanotubes*); Treg – limfocyty T regulatorowe (ang. *regulatory T cells*); Tyro3 – receptor kinazy tyrozynowej Tyro3 (ang. *Tyro3 tyrosine-protein kinase receptor*); ZIP9 – błonowy receptor androgenowy ZIP9 (ang. *Zrt- and Irt-like protein 9*); ZO-1 – białko połączeń ścisłych ZO-1 (ang. *zonula occludens 1*)

Analizy oparte na wieloośrodkowych badaniach epidemiologicznych wskazują, iż problem niepłodności w ciągu życia dotyczy średnio 1/6 populacji światowej, przy czym czynnik męski odpowiada za 30–50% przypadków (Kasman i wsp., 2021; Minhas i wsp., 2021; WHO 2023). Etiologia męskiej niepłodności jest wieloczynnikowa, a w niemal 30% przypadków brak jest jednoznacznie uchwytanych markerów patofizjologicznych (Kumar i Singh, 2015; Minhas i wsp., 2021). Wiele uwagi w ostatnich dekadach poświęca się reakcjom zapalnym związanym zarówno z infekcjami i chorobami autoimmunologicznymi, jak również z chorobami ogólnoustrojowymi (m.in. cukrzyca, otyłość) oraz modyfikowalnymi czynnikami środowiskowymi (m.in. dieta, mikrobiota, używki, zanieczyszczenia). Stany zapalne jąder, a także stres oksydacyjny towarzyszący aktywacji układu immunologicznego przyczyniają się do zaburzeń spermatogenezy (Hærvig i wsp., 2018; Ho i wsp., 2022; Franklin i wsp., 2025; Sciorio i wsp., 2025; Qu i wsp., 2025; Zhang i wsp., 2025).

W warunkach prawidłowych tkanka jądra charakteryzuje się szczególnym profilem immunologicznym określanym jako uprzywilejowanie immunologiczne (ang. *immune privilege*) (Fijak i Meinhardt, 2006; Kaur i wsp., 2013). Przywilejem immunologicznym nazywamy specyficzny stan lokalnej homeostazy układu odpornościowego, występujący w niektórych narządach i tkankach ssaków, w których tolerowane są obce antygeny bez wywoływania szkodliwych reakcji zapalnych przez komórki układu immunologicznego. W tych tkankach tolerowane są allo- i autoantygeny, a przeszczepy allogeniczne i ksenogeniczne mają długi wskaźnik przeżycia (Mellor i Munn, 2006). Przywilej immunologiczny został odkryty dzięki przeprowadzonym ponad wiek temu eksperymentom, w których przeszczepiono guz nowotworowy do oka królika lub mózgu gryzoni (Medawar, 1948; Simpson, 2006). Późniejsze badania wykazały, że poza okiem i mózgiem ssaków do tkanek uprzywilejowanych immunologicznie należą również mieszki włosowe, macica oraz jądra (Barker i Billingham, 1977; Forrester i wsp., 2008). Początkowo przypisywano

Analyses from multicenter epidemiological studies indicate that infertility affects an average of one-sixth of the global population during their lifetime, with male infertility accounting for 30–50% of the cases (Kasman et al., 2021; Minhas et al., 2021; WHO 2023). The etiology of male infertility is multifactorial, and in almost 30% of the cases, no clear pathophysiological markers have been identified (Kumar and Singh, 2015; Minhas et al., 2021). In recent decades, increasing attention has been focused on inflammatory responses associated with infections and autoimmune diseases, as well as systemic diseases (e.g., diabetes and obesity) and environmental factors (e.g., diet, microbiota, stimulants, and pollution). Testicular inflammation and oxidative stress accompanying immune activation contribute to spermatogenesis disorders (Hærvig et al., 2018; Ho et al., 2022; Franklin et al., 2025; Sciorio et al., 2025; Qu et al., 2025; Zhang et al., 2025).

Under normal conditions, testicular tissue exhibits a specific immunological profile referred to as immune privilege (Fijak and Meinhardt, 2006; Kaur et al., 2013). This is a specific state of local immune homeostasis that occurs in certain mammalian organs and tissues in which foreign antigens are tolerated without triggering harmful inflammatory responses by immune cells. In such tissues, allo- and autoantigens are tolerated, and allogeneic and xenogeneic transplants demonstrate long survival rates (Mellor and Munn, 2006).

Immune privilege was first discovered more than a century ago through experiments in which tumors were transplanted into the rabbit eye or rodent brain (Medawar, 1948; Simpson, 2006). Subsequent studies have reported that, in addition to the eye and brain of mammals, immune-privileged tissues include hair follicles, the uterus, and the testes (Barker and Billingham, 1977; Forrester et al., 2008). Initially, this phenomenon was attributed

to zjawisko brakowi drenażu limfatycznego, ale okazało się, że większość tkanek uprzywilejowanych immunologicznie posiada prawidłowo działające naczynia limfatyczne. Dlatego w kolejnych latach zaproponowano określenie uprzywilejowania immunologicznego jako stanu ograniczonej odpowiedzi immunologicznej, spowodowanego obecnością struktur takich jak bariera krew-jądro oraz bariera krew-mózg, chroniących nadrząd przed dostępem komórek układu odpornościowego. Ta koncepcja okazała się również nie w pełni słuszna, ponieważ za barierami tkankowymi znajdują się aktywne komórki immunologiczne, na przykład komórki mikrogleju w mózgu, czy makrofagi w tkance interstycjalnej jąder (*Wekerle i wsp., 1987; Lokka i wsp., 2020*). Ponadto reakcje immunologiczne na wprowadzone antygeny mogą w pewnych warunkach wystąpić w większości, jeśli nie we wszystkich, narządach uprzywilejowanych immunologicznie (*Kaplan i Streilein, 1978; Head i wsp., 1983; Tafuri i wsp., 1995*). Obecnie coraz więcej dowodów wskazuje, że uprzywilejowanie immunologiczne kontrolowane jest przez wiele mechanizmów, w tym aktywną miejscową immunosupresję i adaptacyjną (specyficzną dla antygeny) immunoregulację w obrębie uprzywilejowanych tkanek (*Meinhard i Hedger, 2011; Dutta i wsp., 2022*).

Jądro, jako narząd wyspecjalizowany w produkcji plemników i męskich hormonów płciowych, składa się z dwóch odrębnych morfologicznie i funkcjonalnie przedziałów: kanalików nasiennych, gdzie zachodzi spermatogeneza i tkanki interstycjalnej (śródmiaższowej), której głównym elementem są komórki Leydiga syntetyzujące testosteron. W obrębie tkanki interstycjalnej, oprócz steroidogennych komórek Leydiga, znajdują się leukocyty, fibroblasty oraz naczynia krwionośne i limfatyczne. Kanaliki nasienne są awaskularne, otoczone jedną (gryzonie) lub kilkoma (człowiek) warstwami okołokanalikowych komórek mioidalnych, a nabłonek nasienny tworzą komórki Sertoliego i różnicujące się komórki płciowe (*Shalet, 2009; Mayerhofer, 2013*). Podczas mejozy komórki rozrodcze wytwarzają szereg nowych antygenów, które potencjalnie mogą zapoczątkować ogólnoustrojową odpowiedź immunologiczną. Powstające w wyniku podziału mejotycznego haploidalne komórki płciowe, spermatydy, rozwijają się w jądrach dopiero w okresie dojrzewania płciowego (około 12 r.ż. u chłopców, około 22 dnia u myszy), czyli po uformowaniu się systemowej autotolerancji immunologicznej (*Hermo i wsp., 2010*). W związku z tym białka komórkowe i inne antygeny na mejotycznych i pomejotycznych komórkach płciowych, takich jak plemniki, mogą zostać zidentyfikowane jako „obce” przez układ odpornościowy. Unikalne środowisko immunoregulacyjne jąder ogranicza odpowiedź ze strony układu immunologicznego przeciwko autoimmunogennym komórkom płciowym (*Qu i wsp., 2019*). Jednocześnie występujące w jądrach składniki wrodzonej odporności przeciwdziałają zakażeniom bakteryjnym oraz wirusowym. Zatem utrzymanie równowagi między mechanizmami, które zabezpieczają komórki płciowe

to a lack of lymphatic drainage; however, it was later discovered that most immune-privileged tissues possess properly functioning lymphatic vessels. Therefore, in subsequent years, it was proposed that immune privilege results primarily from limited immune responses due to barriers that restrict immune cell access, such as the blood–testis and blood–brain barriers. This concept was later found to be not entirely correct, as active immune cells are present behind tissue barriers, such as microglia in the brain and macrophages in the interstitial tissue of the testes (*Wekerle et al., 1987; Lokka et al., 2020*). Furthermore, immune responses to inserted antigens can, under certain conditions, occur in most, if not all, immune-privileged organs (*Kaplan and Streilein, 1978; Head et al., 1983; Tafuri et al., 1995*). Currently, increasing evidence indicates that immune privilege is controlled by multiple mechanisms, including active local immunosuppression and adaptive (antigen-specific) immunoregulation within immune-privileged tissues (*Meinhard and Hedger, 2011; Dutta et al., 2022*).

The testis is an organ specialized for sperm and male sex hormone production. It consists of two morphologically and functionally distinct compartments: the seminiferous tubules, where spermatogenesis occurs, and the interstitial tissue, comprising primarily testosterone-synthesizing Leydig cells. The interstitial tissue also contains leukocytes, fibroblasts, and blood and lymphatic vessels. The seminiferous tubules are avascular and surrounded by one (rodents) or several (humans) layers of peritubular myoid cells, whereas the seminiferous epithelium is composed of Sertoli cells and differentiating germ cells (*Shalet, 2009; Mayerhofer, 2013*). During meiosis, germ cells produce new antigens that can potentially initiate a systemic immune response. Haploid germ cells resulting from meiotic division (spermatids) develop in the testis only during sexual maturation (approximately 12 years of age in boys, and approximately 22 days in mice), i.e., after the formation of systemic immunological self-tolerance (*Hermo et al., 2010*). Therefore, cellular proteins and other antigens presented on meiotic and postmeiotic germ cells, such as sperm, can be identified as “foreign” by the immune system. The unique immunoregulatory environment of the testes limits immune responses against autoimmune germ cells (*Qu et al., 2019*). Moreover, components of innate immunity in the testes counteract bacterial and viral infections. Thus, maintaining a balance between mechanisms that protect germ cells from autoimmune attack and those that protect the testes from infection is crucial for normal spermatogenesis (*Khambata et al., 2021*). Disturbance of this

przed atakiem autoimmunologicznym, a równocześnie chronią jądra przed infekcjami, jest kluczowe dla prawidłowej spermatogenezy (*Khambata i wsp.*, 2021). Zaburzenie homeostazy immunologicznej jąder może z jednej strony – skutkować niepłodnością o podłożu autoimmunologicznym, zaś z drugiej – przyczynić się do rozwoju infekcji, prowadzących do zapalenia jąder, które jest jednym ze znaczących czynników etiologicznych niepłodności męskiej (*Xu i wsp.*, 2024; *Ma i wsp.*, 2025).

Wyjątkowe właściwości immunologiczne jąder po raz pierwszy ujawniły eksperymenty Johna Huntera, który w XVIII wieku opisał udany przeszczep tego narządu. Jądro koguta zostało przeszczepione do brzucha kury, a badanie histologiczne wykazało prawidłową strukturę gonady (*Setchell*, 1990). Od tego czasu przeprowadzono szereg eksperymentów transplantacyjnych na modelach zwierzęcych, obejmujących przeszczep tkanki jądra lub przeszczep innych tkanek do jądra (*Head i wsp.*, 1983; *Maddocks i Setchell*, 1990; *Setchell*, 1990). Udaną allogeniczną kolonizację komórek rozrodczych i produkcję plemników u dużych zwierząt osiągnięto u świń, kóz, bydła, psów i owiec bez stosowania immunosupresji (*Honaramooz i Yang*, 2010), a u kóz i owiec uzyskano żywe potomstwo (*Honaramooz i wsp.*, 2003; *Herrid i wsp.*, 2009). Oprócz przeszczepów tkanki jąder lub komórek płciowych, jądra wykorzystywano jako miejsce transplantacji do badań przeżywalności i funkcjonalności tkanek pozajądrowych. W 1919 r. przeprowadzono pierwszą transplantację tkanki pozajądrowej (alloprzeszczepy jajników) do jąder szczurów i świnek morskich, a w latach 70. i 80. XX wieku opublikowano szereg prac opisujących długoterminowe przeżywanie alloprzeszczepów i ksenoprzeszczepów różnych tkanek (np. skóry, przysadki mózgowej, nadnerczy, przytarczyc, trzustki) w jądrach gryzoni (*Head i wsp.*, 1983; *Ma i wsp.*, 2004; *Mital i wsp.*, 2010). Na przykład ksenogeniczne wysepki trzustkowe szczurów przeszczepione do jąder myszy chorych na cukrzycę bez immunosupresji wykazywały istotnie dłuższy średni czas przeżycia w porównaniu z wysepkami przeszczepionymi do nerek, śledziony i wątroby tych myszy (*Bobzien i wsp.*, 1983).

Wyniki badań ostatnich trzech dekad dowodzą, że w regulację przywileju immunologicznego jąder ssaków zaangażowana jest zarówno ogólnoustrojowa tolerancja immunologiczna, jak i lokalna aktywna immunosupresja. Uprzywilejowanie immunologiczne jąder obejmuje kilka poziomów kontroli immunologicznej, w tym sekwestrację antygenów przez barierę krew-jądro, miejscową immunosupresję oraz udział komórek odpornościowych rezydujących w przestrzeni interstycjalnej jąder (*Fijak i wsp.*, 2018). Coraz więcej danych wskazuje także na znaczący udział mechanizmów i komórek specyficznych dla jąder (*Meinhardt i Hedger*, 2011; *Dutta i wsp.*, 2022). W tym kontekście w niniejszym opracowaniu główną uwagę poświęcono roli komórek Sertoliego, Leydiga i okołokanalikowych komórek mioidalnych w utrzymaniu i kontroli przywileju immunologicznego gonady męskiej (Tabela 1).

homeostasis may, on the one hand, result in autoimmune infertility and, on the other hand, contribute to the development of infections that lead to orchitis, a significant etiological factor for male infertility (*Xu et al.*, 2024; *Ma et al.*, 2025).

The unique immunological properties of the testis were revealed by John Hunter, who described the first successful testis transplant in the 18th century. A rooster testis was transplanted into the abdomen of a hen, and histological examination revealed a normal gonadal structure (*Setchell*, 1990). Since then, numerous transplantation experiments have been performed in various animal models, involving transplantation of testicular tissue or other tissues into the testis (*Head et al.*, 1983; *Maddocks and Setchell*, 1990; *Setchell*, 1990). Successful allogeneic germ cell colonization and sperm production in large animals have been achieved in pigs, goats, cattle, dogs, and sheep without the use of immunosuppression (*Honaramooz and Yang*, 2010), and viable offspring have been produced by goats and sheep (*Honaramooz et al.*, 2003; *Herrid et al.*, 2009). In addition to testicular tissue or germ cell transplants, testes have been used as a transplant site to study the survival and functionality of extratesticular tissues. In 1919, the first transplantation of extratesticular tissue (ovarian allografts) into the testes of rats and guinea pigs was performed, and in the 1970s and 1980s, several studies reported the long-term survival of allografts and xenografts of various tissues (e.g., skin, pituitary, adrenal, parathyroid, pancreas) into rodent testes (*Head et al.*, 1983; *Ma et al.*, 2004; *Mital et al.*, 2010). For example, compared with rat pancreatic islets transplanted into the kidneys, spleen, and liver of non-immunosuppressed diabetic mice, those transplanted into the testes of these mice exhibited significantly longer survival (*Bobzien et al.*, 1983).

Three decades of research have revealed that both systemic immune tolerance and local active immunosuppression contribute to the regulation of immune privilege in the mammalian testis. Testis immune privilege involves several levels of immune control, including antigen sequestration across the blood-testis barrier, local immunosuppression, and the involvement of immune cells residing in the interstitial compartment of the testis (*Fijak et al.*, 2018). Accumulating evidence also indicates the significant involvement of testis-specific mechanisms and cells (*Meinhardt and Hedger*, 2011; *Dutta et al.*, 2022). In this context, the present review focuses on the roles of Sertoli cells, Leydig cells, and peritubular myoid cells in maintaining and controlling immune privilege in the male gonad (Table 1).

Tabela 1. Czynniki zaangażowane w utrzymanie przywileju immunologicznego jąder wytwarzane przez komórki Sertoliego, Leydiga i okołokanalikowe komórki mioidalne ssaków

	Czynnik	Funkcja w przywileju immunologicznym jąder	Piśmiennictwo	
Komórki Sertoliego	bariera krew-jądro: okludyna, kładyna 11, ZO-1	fizyczna bariera; ograniczanie dostępu antygenów meiotycznych i pomeiotycznych komórek płciowych do komórek odpornościowych i zapobieganie przenikaniu przeciwciał do przedziału adluminalnego kanalikula nasiennego	Mital i wsp., 2011; Ghafouri-Fard i wsp., 2021; Sugawara i wsp., 2025	
	interleukina 10 (IL-10)	cytokina przeciwzapalna; hamuje aktywację limfocytów T poprzez ograniczanie funkcji komórek prezentujących antygen	Mittal i Roche, 2015; Liu i wsp., 2016; Kamińska i wsp., 2024	
	transformujący czynnik wzrostu $\beta$ (TGF $\beta$ )	cytokina przeciwzapalna; regulacja odpowiedzi immunologicznej, apoptozy oraz różnicowania limfocytów	Suarez-Pinzon i wsp., 2000; Emamaullee i wsp., 2009; Kaur i wsp., 2020	
	ligand Fas (FasL)	aktywacja zewnętrznego szlaku apoptozy	Bellgrau i wsp., 1995; Griffith i wsp., 1995; Ferguson i Griffith, 2006	
	receptory TAM (Tyro3 Axl i Mer) i ligand GAS6	hamowanie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, regulacja fagocytozy komórek apoptotycznych	Chen i wsp., 2009; Sun i wsp., 2010	
	galektyna-1 (GAL-1)	hamowanie wydzielania cytokin prozapalnych, indukcja apoptozy limfocytów T CD8+ oraz B i produkcji Treg	Dettin i wsp., 2003; Gao i wsp., 2016; Fijak i wsp., 2025	
	2,3-dioksygenaza indolaminy (IDO)	różnicowanie limfocytów Treg	Fijak i wsp., 2015; Song i wsp., 2021	
	inhibitory dopełniacza: inhibitor C1-esterazy (C1INH), oligomeryczne białko macierzy chrząstki (COMP), karboksypeptydaza N (CPN2), pentraksyna 3 (PTX3)	hamowanie aktywacji układu dopełniacza	Washburn i wsp., 2022a, 2022b, 2023 Washburn i Dufour, 2023	
	inhibitor proteazy serynowej A3N (Serpina3n)	inhibitor granzymu B; hamowanie działania cytotoksycznych limfocytów T CD8+	Sipione i wsp., 2006	
	inhibitor proteaz 9 (PI-9)	inhibitor granzymów A i B; hamowanie działania cytotoksycznych limfocytów T CD8+	Hirst i wsp., 2001	
	B7-H1	hamowanie proliferacji limfocytów T CD8+	Dal Secco i wsp., 2008	
	GTPaza Rho15 (ARHGEF15)	utrzymanie integralności bariery krew-jądro, regulacja migracji limfocytów T	Liu i wsp., 2019; Chen i wsp., 2022	
	prostaglandyny (PGE2 i PGE2 $\alpha$ )	indukcja ekspresji IDO w komórkach immunologicznych i różnicowania limfocytów Treg	Baratelli i wsp., 2005; Braun i wsp., 2005; Goepf i wsp., 2021; Cannarella i wsp., 2024	
	Komórki Leydiga	testosteron	utrzymanie integralności bariery krew-jądro, hamowanie produkcji cytokin prozapalnych w jądrze, ograniczenie liczby makrofagów i komórek T CD4+, zwiększenie liczby komórek Treg	Hedger i wsp., 2005; Malkin i wsp., 2004; Fijak i wsp., 2011; Fijak i wsp., 2015
		nanotuby błonowe (TNTs)	połączenia międzykomórkowe; transport mitochondriów z komórek Leydiga do makrofagów, bezpośrednia regulacja funkcji makrofagów jądrowych	Chi i wsp., 2024
		koneksyna 43 (Cx43)	połączenia szczelinowe; transport substancji pomiędzy komórkami Leydiga a makrofagami, bezpośrednia regulacja funkcji makrofagów jądrowych	Pérez-Armendariz i wsp., 1995; Yamauchi i wsp., 2022; Chi i wsp., 2024
aktywina A		hamuje zdolność makrofagów do prezentacji antygenów limfocytom T CD4+	Kauerhof i wsp., 2019; Indumathy i wsp., 2020; Lustig i wsp., 2020; Peng i wsp., 2022	
IL-10		cytokina przeciwzapalna; hamuje aktywację limfocytów T poprzez ograniczanie funkcji komórek prezentujących antygen	Mittal i Roche, 2015; Prihatno i wsp., 2020	
czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF)		hamowanie cytotoksycznej aktywności limfocytów T i komórek NK („naturalni zabójcy”)	Yan i wsp., 2006; Wennemuth i wsp., 2000	
receptor TAM i jego ligandy GAS6 i PROS		hamowanie wrodzonej odpowiedzi immunologicznej	Wang i wsp., 2005; Bhushan i wsp., 2008	
BAX/BCL-2		aktywacja szlaku mitochondrialnego apoptozy limfocytów	Droin i Green, 2004	
klusteryna		hamowanie aktywacji układu dopełniacza	Zwain i wsp., 1993	
aktywina A		hamowanie zdolności makrofagów do prezentacji antygenów limfocytom T CD4+	de Winter i wsp., 1994	
Okołokanalikowe komórki mioidalne	B7-H1	hamowanie proliferacji limfocytów T CD8+	Dong i wsp., 1999	

**Table 1.** Factors involved in maintaining testis immune privilege produced by mammalian Sertoli, Leydig, and peritubular myoid cells

	Factor	Function in testis immune privilege	Literature	
Sertoli cells	blood-testis barrier: occludin, claudin 11, ZO-1	physical barrier; limiting access of meiotic and post-meiotic germ cell antigens to immune cells and preventing the penetration of antibodies into the adluminal compartment of the seminiferous tubule	Mital et al., 2011; Ghafouri-Fard et al., 2021; Sugawara et al., 2025	
	interleukin 10 (IL-10)	anti-inflammatory cytokine; inhibits T cell activation by limiting the function of antigen-presenting cells	Mittal and Roche, 2015; Liu et al., 2016; Kamińska et al., 2024	
	transforming growth factor $\beta$ (TGF $\beta$ )	anti-inflammatory cytokine; regulation of the immune response, apoptosis and lymphocyte differentiation	Suarez-Pinzon et al., 2000; Emamaullee et al., 2009; Kaur et al., 2020	
	Fas ligand (FasL)	activation of the extrinsic apoptosis pathway	Bellgrau et al., 1995; Griffith et al., 1995; Ferguson and Griffith, 2006	
	TAM receptors (Tyro3 Axl and Mer) and GAS6 ligand	inhibition of the innate immune response, regulation of apoptotic cells phagocytosis	Chen et al., 2009; Sun et al., 2010	
	galectin-1 (GAL-1)	inhibition of proinflammatory cytokine secretion, induction of CD8+ T and B lymphocyte apoptosis and Treg production	Dettin et al., 2003; Gao et al., 2016; Fijak et al., 2025	
	indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)	Treg lymphocyte differentiation	Fijak et al., 2015; Song et al., 2021	
	Complement inhibitors: C1-esterase inhibitor (C1INH), cartilage oligomeric matrix protein (COMP), carboxypeptidase N (CPN2), pentraxin 3 (PTX3)	inhibition of complement activation	Washburn et al., 2022a, 2022b, 2023 Washburn and Dufour, 2023	
	serine protease inhibitor A3N (Serpina3n)	granzyme B inhibitor; inhibition of cytotoxic CD8+ T lymphocytes	Sipione et al., 2006	
	protease inhibitor 9 (PI-9)	granzyme A and B inhibitor; inhibition of cytotoxic CD8+ T lymphocytes	Hirst et al., 2001	
	B7-H1	inhibition of CD8+ T cell proliferation	Dal Secco et al., 2008	
	Rho15 GTPase (ARHGEF15)	maintaining the integrity of the blood-testis barrier, regulating T lymphocyte migration	Liu et al., 2019; Chen et al., 2022	
	prostaglandins (PGE2 and PGE2 $\alpha$ )	induction of IDO expression in immune cells and Treg lymphocyte differentiation	Baratelli et al., 2005; Braun et al., 2005; Goepf et al., 2021; Cannarella et al., 2024	
	Leydig cells	testosterone	maintaining the integrity of the blood-testis barrier, inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines in the testis, limiting the number of macrophages and CD4+ T cells, increasing the number of Treg cells	Hedger et al., 2005; Malkin et al., 2004; Fijak et al., 2011; Fijak et al., 2015
		membrane nanotubes (TNTs)	intercellular connections; transport of mitochondria from Leydig cells to macrophages, direct regulation of testicular macrophage function	Chi et al., 2024
connexin 43 (Cx43)		gap junctions; transport of substances between Leydig cells and macrophages, direct regulation of testicular macrophage function	Pérez-Armendariz et al., 1995; Yamauchi et al., 2022; Chi et al., 2024	
activin A		inhibits the ability of macrophages to present antigens to CD4+ T lymphocytes	Kauerhof et al., 2019; Indumathy et al., 2020; Lustig et al., 2020; Peng et al., 2022	
IL-10		anti-inflammatory cytokine; inhibits T cell activation by limiting the function of antigen-presenting cells	Mittal and Roche, 2015; Prihatno et al., 2020	
macrophage migration inhibitory factor (MIF)		inhibition of cytotoxic activity of T lymphocytes and NK cells („natural killers“)	Yan et al., 2006; Wennemuth et al., 2000	
TAM receptor and ligands GAS6 and PROS		inhibition of the innate immune response	Wang et al., 2005; Bhushan et al., 2008	
BAX/BCL-2		activation of the mitochondrial pathway of lymphocyte apoptosis	Droin and Green, 2004	
clusterin		inhibition of complement activation	Zwain et al., 1993	
Peritubular myoid cells		activin A	inhibition of the ability of macrophages to present antigens to CD4+ T lymphocytes	de Winter et al., 1994
	B7-H1	inhibition of CD8+ T cell proliferation	Dong et al., 1999	

## Komórki Sertoliego / Sertoli cells

Komórki Sertoliego, jedyne komórki somatyczne znajdujące się w kanalikach nasiennych, stanowią element strukturalny nabłonka nasiennego i źródło niezbędnych składników odżywczych i czynników wzrostu dla komórek płciowych. Badania prowadzone w ciągu ostatnich 25 lat na modelach zwierzęcych wskazują, że spośród wszystkich nieimmunologicznych komórek jąder, komórki te są główną populacją komórek odpowiedzialnych za tolerancję immunologiczną gonady męskiej.

Badania przeprowadzone w latach 90-tych XX wieku wykazały, że szczurze wyspy trzustkowe przeszczepione do jąder wykazywały zwiększoną przeżywalność mimo eliminacji większości komórek płciowych (*Cameron i wsp., 1990*). Następnie udowodniono, że mysie komórki Sertoliego mogą skutecznie chronić współprzeszczepiane komórki trzustki – zarówno allogeniczne, jak i ksenogeniczne – przed odrzuceniem immunologicznym (*Korbutt i wsp., 1997; Dufour i wsp., 2003*). Obserwacje te potwierdzają, że komórki Sertoliego są istotnym elementem immunoregulacyjnym gonady i są zdolne do zachowania właściwości immunoprotekcyjnych poza jądrami poprzez tworzenie ektopowo środowiska uprzywilejowanego immunologicznie.

Chociaż w funkcji barierowej jądra uczestniczą komórki śródbłonka naczyń krwionośnych oraz komórki okołokanalikowe, jednak zasadniczą i najbardziej szczelną barierę stanowią kompleksy połączeń międzykomórkowych komórek Sertoliego. Sąsiadujące komórki Sertoliego, zarówno u mężczyzn, jak i dojrzałych płciowo samców innych gatunków ssaków, formują fizyczną barierę krew-jądro złożoną z połączeń ścisłych, którym towarzyszą połączenia szczelinowe, desmosomopodobne i bazalne specjalizacje powierzchniowe (*Ghafouri-Fard i wsp., 2021*). Bariera ta chroni autoimmunogenne komórki rozrodcze przed układem odpornościowym gospodarza, ograniczając zarówno dostęp antygenów komórek płciowych do komórek odpornościowych, znajdujących się w tkance interstycjalnej, jak i przenikanie przeciwciał z interstycjum do przestrzeni adluminalnej kanalika. Powstawanie bariery krew-jądro koreluje z ostatecznym dojrzewaniem komórek Sertoliego w okresie pokwitania co tworzy unikalne środowisko dla przebiegu mejozy i morfogenezy komórek rozrodczych (*Luaces i wsp., 2023*). Białkami niezbędnymi dla utrzymania integralności bariery są okludyna i klaudyna 11, a samce myszy eksperymentalnie pozbawione tych białek są bezpłodne (*Saitou i wsp., 2000; Mazaud-Guittot i wsp., 2011*). Zaburzenie lokalizacji okludyny lub klaudyny 11 powoduje zwiększoną przepuszczalność bariery i utratę komórek rozrodczych u gryzoni (*Ghafouri-Fard i wsp., 2021; Sugawara i wsp., 2025*). Funkcjonowanie bariery krew-jądro podlega regulacji przez androgeny (zob. podrozdział: *Komórki Leydiga*) oraz cytokiny – czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF $\beta$ , ang.

Sertoli cells, the only somatic cells found in the seminiferous tubules, constitute a structural element of the seminiferous epithelium and provide essential nutrients and growth factors for the development of germ cells. Studies conducted over the past 25 years, primarily in animal models, indicate that among all nonimmune testicular cells, Sertoli cells represent the primary population responsible for immune tolerance of the male gonad.

Studies conducted in the 1990s revealed that survival of rat pancreatic islets transplanted into the testis increased despite the elimination of most germ cells (*Cameron et al., 1990*). Mouse Sertoli cells can effectively protect co-transplanted pancreatic cells—both allogeneic and xenogeneic—from immunological rejection (*Korbutt et al., 1997; Dufour et al., 2003*). These observations confirm that Sertoli cells are essential immunoregulatory elements of the gonad and can maintain immunoprotective properties outside the testis by ectopically creating an immunologically privileged environment.

Although barrier function in the testis is mediated by vascular endothelial and peritubular cells, Sertoli cell intercellular junction complexes constitute the most critical and constricting barrier. Neighboring Sertoli cells, in both men and sexually mature males of other mammalian species, form a physical blood–testis barrier composed of tight junctions accompanied by gap junctions, desmosome-like junctions, and basal ectoplasmic specializations (*Ghafouri-Fard et al., 2021*). This barrier protects autoimmune germ cells from the host immune system by limiting both the access of germ cell antigens to immune cells located in the interstitial tissue and the penetration of antibodies from the interstitium into the adluminal compartment of the seminiferous tubules. Formation of the blood–testis barrier is correlated with the final maturation of Sertoli cells during puberty and creates a unique environment for meiosis and germ cell morphogenesis (*Luaces et al., 2023*). Occludin and claudin 11 are essential proteins for maintaining barrier integrity, and male mice experimentally deficient in these proteins are infertile (*Saitou et al., 2000; Mazaud-Guittot et al., 2011*). Disruption of occludin or claudin 11 localization increases barrier permeability and leads to germ cell loss in rodents (*Ghafouri-Fard et al., 2021; Sugawara et al., 2025*). The function of the blood–testis barrier is regulated by androgens (see subsection: Leydig cells) and cytokines such as tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), transforming growth factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ), and interleukin 1 (IL-1)

*transforming growth factor*  $\beta$ ) oraz interleukinę 1 (IL-1, ang. *interleukin 1*) (Li i wsp., 2009; Morrow i wsp., 2010; McCabe i wsp., 2016).

Bariera krew-jądro nie jest jednak jedynym mechanizmem związanym z komórkami Sertoliego, warunkującym uprzywilejowany immunologicznie status jąder. Zaobserwowano bowiem, że szczurze alloprzeszczepki transplantowane do przestrzeni interstycjalnej, czyli obszaru znajdującego się poza tą barierą, także wykazują dłuższe przeżycie bez odrzucenia przez układ odpornościowy (Head i wsp., 1985). Wiele krytycznych autoantygenów komórek jąder zaangażowanych w autoimmunologiczne zapalenie jąder znajduje się poza barierą krew-jądro (Tung i wsp., 2017; Lustig i wsp., 2020), a przeciwciała i limfocyty specyficzne dla autoantygenów komórek spermatogenezy występują w krążeniu nawet u płodnych mężczyzn (Stocks i wsp., 2024). Co więcej, bariera ta nie stanowi całkowitej przeszkody dla komórek układu odpornościowego, które są zdolne do wnikania do kanalików nasiennych poprzez kanaliki proste i sieć jądra (Mital i wsp., 2011; Washburn i wsp., 2022a).

Oprócz fizycznej separacji, komórki Sertoliego biorą udział w utrzymywaniu immunosupresyjnego środowiska jąder dzięki integracji sygnałów endokrynnych i parakrynnych. Wykazano, że dojrzewanie, a także prawidłowa funkcja szczurzych makrofagów jądrowych jest regulowana przez komórki Sertoliego z udziałem mechanizmów zależnych od hormonu folikulotropowego (FSH, ang. *follicle-stimulating hormone*) (Carpenter i wsp., 1998). Komórki Sertoliego kontrolują uprzywilejowanie immunologiczne jąder także dzięki produkcji licznych czynników immunosupresyjnych, takich jak: TGF $\beta$ , ligand Fas (FasL, ang. *Fas ligand*), ligand dla negatywnego receptora regulacyjnego B7-H1 (ang. *B7 homolog 1*), receptor kinazy tyrozynowej Tyro3 (ang. *Tyro3 tyrosine-protein kinase receptor*), receptor kinazy tyrozynowej Axl (ang. *Axl receptor tyrosine kinase*), protoonkogenna kinaza tyrozynowo-białkowa MER (ang. *proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER*), interleukina 10 (IL-10, ang. *interleukin 10*), galektyna-1 (GAL1, ang. *galectin-1*) i 2,3-dioksygenaza indolaminy (IDO, ang. *indoleamine 2,3-dioxygenase*) (Prihatno i wsp., 2020; Washburn i wsp., 2022a; Washburn i Dufour, 2023). Badania wykazały, że przeżycie komórek Sertoliego przeszczepionych pod torebkę nerki myszy, a także do trzustki jest związane z ekspresją czynników FasL i TGF $\beta$ 1 (Bellgrau i wsp., 1995; Suarez-Pinzon i wsp., 2000; Mital i wsp., 2010). Czynniki immunosupresyjne pochodzące z komórek Sertoliego hamują proliferację, regulują aktywność i przeżycie limfocytów T obecnych w warunkach fizjologicznych w tkance interstycjalnej jąder gryzoni (Washburn i wsp., 2022a; Washburn i Dufour, 2023).

Badania z ostatnich lat dowodzą, że komórki Sertoliego wydzielają też czynniki hamujące aktywację dopełniacza. W mysich komórkach Sertoliego zidentyfikowano ekspresję genów 14 inhibitorów dopełniacza oraz wykazano sekrecję inhibitora C1-esterazy (C1INH, ang. *C1-esterase inhibitor*) i oligomerycznego białka macierzy

(Li et al., 2009; Morrow et al., 2010; McCabe et al., 2016).

However, the blood–testis barrier is not the only mechanism associated with Sertoli cells that determines the immune-privileged status of the testis. First, rat allografts transplanted into the interstitial space (an area beyond the barrier) survived longer without immune rejection (Head et al., 1985). Second, many critical autoantigens involved in the development of autoimmune orchitis in the testis are located beyond the blood–testis barrier (Tung et al., 2017; Lustig et al., 2020). Moreover, antibodies and lymphocytes specific for spermatogenic autoantigens are present in the circulation even in fertile men (Stocks et al., 2024). Finally, the blood–testis barrier does not completely prevent immune cells from entering the seminiferous tubules via the rete testis (Mital et al., 2011; Washburn et al., 2022a).

In addition to their physical separation, Sertoli cells help maintain an immunosuppressive testicular environment by integrating endocrine and paracrine signals. The maturation and proper function of rat testicular macrophages are regulated by Sertoli cells via follicle-stimulating hormone (FSH)-dependent mechanisms (Carpenter et al., 1998). Sertoli cells also control testis immune privilege by producing numerous immunosuppressive factors, such as TGF $\beta$ , Fas ligand (FasL), ligand for negative regulatory receptor B7-H1 (B7 homolog 1), Tyro3 tyrosine-protein kinase receptor (Tyro3), Axl receptor tyrosine kinase (Axl), proto-oncogene tyrosine-protein kinase MER (MER), interleukin 10 (IL-10), galectin-1 (GAL1), and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) (Prihatno et al., 2020; Washburn et al., 2022a; Washburn and Dufour, 2023). Studies have reported that the survival of Sertoli cells transplanted under the mouse kidney capsule and into the pancreas is associated with the expressions of FasL and TGF $\beta$ 1 (Bellgrau et al., 1995; Suarez-Pinzon et al., 2000; Mital et al., 2010). Immunosuppressive factors derived from Sertoli cells inhibit proliferation and regulate the activation and survival of T lymphocytes normally present in the interstitial tissue of rodent testes (Washburn et al., 2022a; Washburn and Dufour, 2023).

Recent studies have reported that Sertoli cells also secrete factors that inhibit complement activation. In mouse Sertoli cells, the expression of 14 complement inhibitors and the secretion of C1-esterase inhibitor (C1INH) and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) have been demonstrated (Washburn et al., 2022b). In immature porcine Sertoli cells, the mRNA of 21 complement inhibitors has been detected, and the secretion of carboxypeptidase N subunit 2 (CPN2) and

chrząstki (COMP, ang. *cartilage oligomeric matrix protein*) (Washburn *i wsp.*, 2022b), zaś w niedojrzałych komórkach Sertoliego świni wykryto mRNA 21 inhibitorów dopełniacza, a sekrecja karboksypeptydazy N (CPN2, ang. *carboxypeptidase N subunit 2*) i pentraksyny 3 (PTX3, ang. *pentraxin 3*) przez te komórki została potwierdzona eksperymentalnie (Washburn *i wsp.*, 2023). Zarówno mysie, jak i świńskie komórki Sertoliego przeżywały w warunkach *in vitro* w obecności ludzkiego dopełniacza. Warto zauważyć, że w ludzkim jądrze zidentyfikowano dotąd ekspresję 20 inhibitorów dopełniacza (Washburn *i wsp.*, 2022a). W ludzkich komórkach Sertoliego wykryto ekspresję inhibitora proteazy 9 (PI-9, ang. *proteinase inhibitor 9*), hamującego aktywność granzymu B (Hirst *i wsp.*, 2001). Mysie komórki Sertoliego wydzielają także inhibitor ludzkiego granzymu B, Serpina3n (ang. *serine protease inhibitor A3N*), i ligand B7-H1, które biorą udział w apoptozie limfocytów cytotoksycznych oraz innych reaktywnych subpopulacji limfocytów T (Sipione *i wsp.*, 2006; Dal Secco *i wsp.*, 2008). Wykazano, że GTPaza Rho15 (ARHGEF15, ang. *Rho guanine nucleotide exchange factor 15*), ulegająca ekspresji w mysich komórkach Sertoliego, jest niezbędna do utrzymania uprzywilejowania immunologicznego jąder, zapewniając integralność strukturalną bariery krew-jądro (Chen *i wsp.*, 2022). GTPazy Rho wpływają też na migrację limfocytów T u gryzoni (Liu *i wsp.*, 2019).

Tolerancja obwodowa, obejmująca limfocyty T regulatorowe (Treg, ang. *regulatory T cells*) i niedojrzałe/tolero-genne komórki dendrytyczne, to jeden z podstawowych mechanizmów ograniczających odpowiedź immunologiczną na antygeny własne (Romagnani, 2006). Obecność limfocytów Treg wykazano w interstycjum jąder i węzłach chłonnych drenujących jądra gryzoni. Stwierdzono, że limfocyty wyizolowane z węzłów chłonnych hamują proliferację autoreaktywnych limfocytów T w odpowiedzi na antygeny jąder zarówno u zwierząt zdrowych, jak i z zapaleniem jąder (Gong *i wsp.*, 2020). Silne dowody na zdolność komórek Sertoliego do indukowania różnicowania limfocytów Treg pochodzą z badań transplantacyjnych na mysim modelu cukrzycy bez otyłości (NOD, ang. *non-obese diabetic*), które wykazały wzrost produkcji TGF $\beta$  i liczby Treg, a spadek liczby limfocytów T CD4<sup>+</sup> wydzielających prozapalną interleukinę 17 (IL-17, ang. *interleukin 17*) po przeszczepieniu świńskich komórek Sertoliego do myszy NOD oraz szczurów (Fallarino *i wsp.*, 2009; Kaur *i wsp.*, 2020). Chociaż mechanizm indukcji Treg przez komórki Sertoliego pozostaje jeszcze w znacznym stopniu niewyjaśniony, stwierdzono, że pewną rolę odgrywać może nasilenie ekspresji B7-H1 i głównego układu zgodności tkankowej II (MHCII, ang. *major histocompatibility complex*), zwykle obecnego na profesjonalnych komórkach prezentujących antygen (APC, ang. *antigen presenting cell*) (Dal Secco *i wsp.*, 2008). Dobrze udokumentowana jest produkcja przez komórki Sertoliego czynników, które znane są z promującego wpływu na indukcję Treg w innych tkankach. Wiadomo, że wydzielanie TGF $\beta$  iIDO przez komórki Sertoliego indukuje ekspresję białka

pentraxin 3 (PTX3) has been experimentally confirmed (Washburn *et al.*, 2023). Both mouse and porcine Sertoli cells survived *in vitro* in the presence of the human complement system. Notably, 20 complement inhibitors have been identified in the human testis to date (Washburn *et al.*, 2022a). Human Sertoli cells express protease inhibitor 9 (PI-9), which inhibits granzyme B activity (Hirst *et al.*, 2001). Mouse Sertoli cells also secrete the human granzyme B inhibitor Serpina3n (A3N) and B7-H1 ligand, which are involved in the apoptosis of cytotoxic lymphocytes and other reactive T-cell subpopulations (Sipione *et al.*, 2006; Dal Secco *et al.*, 2008). Rho guanine nucleotide exchange factor 15 (ARHGEF15), expressed in murine Sertoli cells, is essential for maintaining testicular immune privilege and ensuring the structural integrity of the blood–testis barrier (Chen *et al.*, 2022). Rho GTPases also influence T-cell migration in rodents (Liu *et al.*, 2019).

Peripheral tolerance, involving regulatory T cells (Tregs) and immature/tolerogenic dendritic cells, is a fundamental mechanism that limits the immune response to self-antigens (Romagnani, 2006). Treg cells have been identified in rodent interstitial tissue and testicular-draining lymph nodes. Lymphocytes isolated from lymph nodes inhibit the proliferation of autoreactive T cells in response to testicular antigens in both healthy and orchitis-affected animals (Gong *et al.*, 2020). Transplantation studies provide strong evidence for the ability of Sertoli cells to induce Treg differentiation demonstrating increased TGF $\beta$  production and Treg numbers, along with a decrease in CD4<sup>+</sup> T cells secreting the proinflammatory interleukin 17 (IL-17) after transplantation of porcine Sertoli cells into nonobese diabetic (NOD) mice and rats (Fallarino *et al.*, 2009; Kaur *et al.*, 2020). Although the mechanism of Treg induction by Sertoli cells remains largely unexplained, increased expression of B7-H1 and major histocompatibility complex II (MHCII), normally present on professional antigen-presenting cells (APCs), may play a role (Dal Secco *et al.*, 2008). Production of factors by Sertoli cells that can promote Treg induction in other tissues is well documented. TGF $\beta$  andIDO, secreted by Sertoli cells, induce the expression of FOXP3 (forkhead box P3), an intracellular marker of Treg differentiation (Fijak *et al.*, 2015; Song *et al.*, 2021). In NOD mice, TGF $\beta$  andIDO are responsible for the protection of transplanted islets by murine and porcine Sertoli cells (Suarez-Pinzon *et al.*, 2000; Fallarino *et al.*, 2009; Luca *et al.*, 2018). Furthermore, GAL1, a highly conserved  $\beta$ -galactosidase-binding protein that inhibits proinflammatory cytokine secretion and induces apoptosis of T and B lymphocytes as well

FOXP3 (ang. *Forkhead box P3*), wewnątrzkomórkowego markera różnicowania limfocytów T w limfocyty Treg (Fijak i wsp., 2015; Song i wsp., 2021). U myszy NOD TGF $\beta$  iIDO odpowiadają za ochronę przez komórki Sertoliego przeszczepionych wysepek Langerhansa (Suarez-Pinzon i wsp., 2000; Fallarino i wsp., 2009; Luca i wsp., 2018). Ponadto, w komórkach Sertoliego szczurów i człowieka została wykryta galektyna-1, wysoce konserwatywne białko wiążące  $\beta$ -galaktozydazę, które hamuje wydzielanie cytokin prozapalnych i indukuje apoptozę limfocytów T oraz B, a także produkcję Treg (Dettin i wsp., 2003; Gao i wsp., 2016; Fijak i wsp., 2025).

W mysich komórkach Sertoliego ulegają ekspresji receptory należące do rodziny receptorowych kinaz tyrozynowych Tyro3, Axl i Mer (TAM) i ich ligand – specyficzne białko zatrzymania wzrostu 6 (GAS6, ang. *growth arrest specific protein 6*), które hamują wrodzone odpowiedzi immunologiczne jąder mediowane przez receptory TLR (ang. *Toll-like receptors*) (Chen i wsp., 2009; Sun i wsp., 2010). Konstytutywnie produkowane przez komórki Sertoliego są również prostaglandyny (PG, ang. *prostaglandins*), zwłaszcza prostaglandyna E2 (PGE2, ang. *prostaglandin E2*) i prostaglandyna E2 $\alpha$  (PGE2 $\alpha$ , ang. *prostaglandin E2 $\alpha$* ). Wykazano, że PGE2 indukuje ekspresję mRNA IDO w ludzkich oraz mysich komórkach immunologicznych (Braun i wsp., 2005), ekspresję czynnika FOXP3 w komórkach T CD4+CD25- i aktywację immunosupresyjnych funkcji ludzkich limfocytów Treg *in vitro* (Baratelli i wsp., 2005; Goepf i wsp., 2021).

Uważa się, że indukcja apoptozy limfocytów T przez komórki Sertoliego jest istotnym mechanizmem w utrzymaniu uprzywilejowania immunologicznego jąder. Komórki Sertoliego, posiadające na powierzchni FasL, oddziałują z limfocytami niosącymi receptor FAS, co prowadzi do aktywacji kaskady kaspaz i apoptozy limfocytów (Ferguson i Griffith, 2006). Znaczenie tej ścieżki potwierdzają wyniki badań przeprowadzone na modelach zwierzęcych, które wskazują, że odrzucenie przeszczepu można kontrolować przeszczepiając FasL-pozytywne komórki Sertoliego (Bellgrau i wsp., 1995; Griffith i wsp., 1995).

Należy zaznaczyć, że w warunkach stanu zapalnego jąder komórki Sertoliego mogą przyczyniać się do produkcji mediatorów prozapalnych, takich jak IL-1, interleukina 6 (IL-6, ang. *interleukin 6*), interferony (IFN  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , ang. *interferons  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$* ) i indukowalna syntaza NO (iNOS, ang. *inducible nitric oxide synthase*) (Guazzone i wsp., 2009). Cytokiny zapalne TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 powodują zależne od dawki zaburzenia rozwoju komórek Sertoliego i komórek rozrodczych u ssaków (Lysiak, 2004; Di Persio i wsp., 2021). Jednym z istotnych mechanizmów zaangażowanych w progresję zapalenia u mężczyzn i samców gryzoni jest zaburzenie połączeń ścisłych bariery krew-jądro (Lui i Cheng, 2007; Xia i wsp., 2009). Badania z wykorzystaniem szczurzego modelu eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia jąder (EAO, ang. *experimental autoimmune orchitis*) ujawniły występowanie

as Treg production, has been detected in rat and human Sertoli cells (Dettin et al., 2003; Gao et al., 2016; Fijak et al., 2025).

Mouse Sertoli cells express receptors belonging to the receptor tyrosine kinase family, namely Tyro3, Axl, and Mer (TAM) and their ligand, growth arrest specific protein 6 (GAS6), which inhibit testicular innate immune responses mediated by Toll-like receptors (TLRs) (Chen et al., 2009; Sun et al., 2010). Prostaglandins (PGs), particularly prostaglandin E2 (PGE2) and prostaglandin E2 $\alpha$  (PGE2 $\alpha$ ), are also constitutively produced by Sertoli cells. PGE2 has been reported to induce IDO mRNA expression in human and murine immune cells (Braun et al., 2005), FOXP3 expression in CD4+CD25- T cells, and activation of immunosuppressive functions of human Treg lymphocytes *in vitro* (Baratelli et al., 2005; Goepf et al., 2021).

Induction of T-cell apoptosis by Sertoli cells is considered a vital mechanism for maintaining testicular immune privilege. Sertoli cells expressing FasL interact with lymphocytes bearing the FAS receptor, which leads to activation of the caspase cascade and lymphocyte apoptosis (Ferguson and Griffith, 2006). The importance of this pathway is supported by studies in animal models indicating that graft rejection can be controlled by the transplantation of FasL-positive Sertoli cells (Bellgrau et al., 1995; Griffith et al., 1995).

Notably, during testicular inflammation, Sertoli cells may produce proinflammatory mediators such as IL-1, interleukin-6 (IL-6), interferons (IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ ), and inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Guazzone et al., 2009). The inflammatory cytokines TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 result in dose-dependent disturbances during the development of mammalian Sertoli cells and germ cells (Lysiak, 2004; Di Persio et al., 2021). In humans and rodents, one of the important mechanisms in the progression of inflammation is disruption of the blood–testis barrier tight junctions (Lui and Cheng, 2007; Xia et al., 2009). Studies using a rat model of experimental autoimmune orchitis (EAO) have revealed leukocyte infiltration, altered localization of occludin, claudin 11, and zonula occludens 1 (ZO-1), and increased barrier permeability caused by elevated levels of proinflammatory interleukins, such as IL-1 and IL-6. Abnormalities in the function and localization of occludin or claudin 11 have also been observed after IL-6 administration in rats (Perez et al., 2012). Impairment of blood–testis barrier function associated with deregulation of tight junction proteins, namely ZO-1, occludin, and claudin 1, also occurs in mumps and Zika virus infections and is accompanied by increased levels of TNF $\alpha$ , IL-1, and INF $\gamma$  (Hager-Soto et al.,

nacieku leukocytów, zmienioną lokalizację okludyny, kładyny 11 i białka ZO-1 (ang. *zonula occludens 1*) oraz zwiększoną przepuszczalność bariery spowodowane podwyższonym poziomem interleukin prozapalnych – IL-1 oraz IL-6. Także po podaniu szczurom IL-6 obserwowano nieprawidłowości funkcji i lokalizacji okludyny lub kładyny 11 (Perez i wsp., 2012). Osłabienie funkcji bariery krew-jądro u mężczyzn związane z deregulacją białek połączeń ścisłych ZO-1, okludyny i kładyny 1 następuje w warunkach infekcji wirusami świnki i Zika, a towarzyszy temu wzrost poziomu TNF $\alpha$ , IL-1 i INF $\gamma$  (Hager-Soto i wsp., 2025). Dane te sugerują, że stan zapalny może zaburzać spermatogenezę poprzez bezpośrednią modulację funkcji komórek Sertoliego.

Nasze ostatnie badania wykazały, że jednym z czynników regulujących immunosupresyjne działanie komórek Sertoliego jest kwas 9-cis-retinowy (9cRA, ang. *9-cis retinoic acid*). Stwierdzono, że 9cRA hamuje ekspresję czynników immunosupresyjnych (TGF $\beta$ , IDO, GAL-1 oraz IL-10) i nasila ekspresję czynników prozapalnych (IFN- $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6 oraz receptora 1 czynnika martwicy nowotworów – TNFR1, ang. *tumor necrosis factor receptor 1*) w mysich komórkach Sertoliego i limfocytach, a także zwiększa żywotność limfocytów i hamuje proces ich apoptozy. 9cRA blokuje apoptozę limfocytów, działając poprzez receptory kwasu retinowego (RAR, ang. *retinoid acid receptors*) oraz receptory retinoidu X (RXR, ang. *retinoid X receptors*) i w ten sposób ograniczając aktywność szlaku FasL/Fas/kaspaza 8 oraz szlaku białka X związanego z BCL-2/ białka chłoniaka z komórek B 2 (BAX/BCL-2, ang. *Bcl-2 associated X/B-cell lymphoma 2*)/kaspaza 9. Prozapalne działanie 9cRA potwierdziły obserwacje, że mysie komórki Sertoliego poddane działaniu 9cRA, przeszczepione pod torebkę nerki myszy, przyczyniały się do rekrutacji limfocytów. Wyniki naszych badań dowiodły również, że sygnalizacja 9cRA w komórkach Sertoliego hamuje ekspresję *Foxp3*, a tym samym różnicowanie komórek Treg (Rycina 1). Sygnalizacja retinoidowa negatywnie reguluje zatem funkcje immunosupresyjne komórek Sertoliego, natomiast antyapoptotyczne działanie 9cRA wobec limfocytów może być związane z rozwojem procesów autoimmunizacyjnych oraz stanu zapalnego (Kamińska i wsp., 2024).

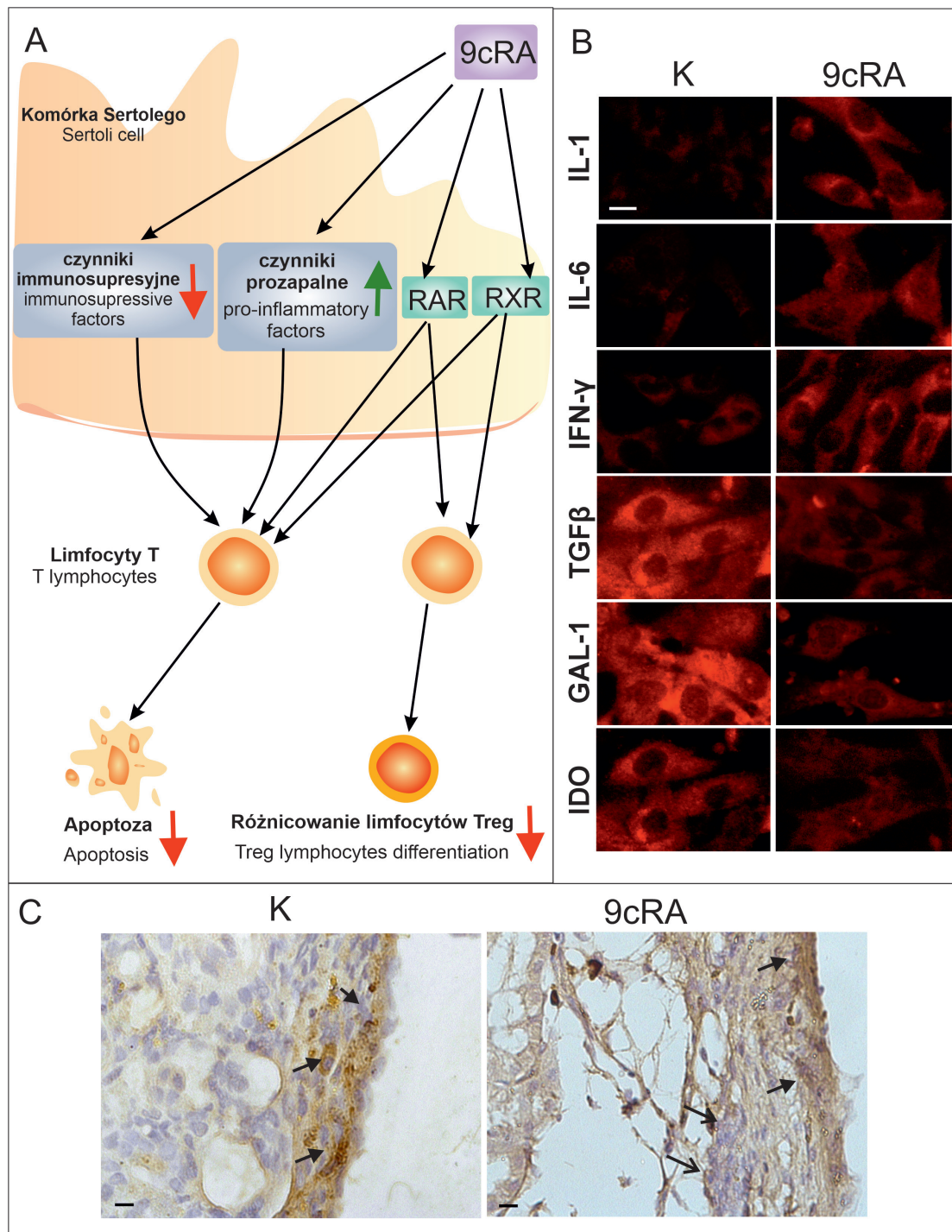
Na udział komórek Sertoliego w kontroli stanów zapalnych jąder wskazuje również opisana u człowieka i gryzoni ekspresja w tych komórkach receptorów TLR, które rozpoznają specyficzne składniki bakteryjne i wirusowe oraz struktury molekularne związane z uszkodzeniem (DAMPs, ang. *damage associated molecular patterns*) i aktywują kaskadę sygnałową, prowadzącą do rozwoju stanu zapalnego (Girling i wsp., 2007; Hedger, 2011). Stan zapalny sprzyjający autoimmunizacji w jądrach może być zatem indukowany przez nieskuteczne usuwanie apoptotycznych komórek rozrodczych na drodze fagocytozy przez komórki Sertoliego (Schuppe i wsp., 2008; Yefimova i wsp., 2018; Washburn i Dufour, 2023). Uwalniane z uszkodzonych komórek rozrodczych DAMPs stanowią

(2025). These data suggest that inflammation may impair spermatogenesis by directly modulating Sertoli cell function.

Our recent studies have reported that 9-cis-retinoic acid (9cRA) regulates the immunosuppressive activity of Sertoli cells. We found that 9cRA inhibits the expressions of immunosuppressive factors (TGF $\beta$ , IDO, GAL-1, and IL-10) and increases the expressions of proinflammatory factors (IFN $\gamma$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6, and tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1)) in mouse Sertoli cells and lymphocytes, while increasing lymphocyte viability and inhibiting apoptosis. By acting through retinoic acid receptors (RAR) and retinoid X receptors (RXR), 9cRA blocks lymphocyte apoptosis *via* the downregulation of the FasL/Fas/caspase 8 pathway and the Bcl-2 associated X/B-cell lymphoma 2 (BAX/BCL-2)/caspase 9 pathway. Mouse Sertoli cells pretreated with 9cRA and transplanted under the renal capsule promoted lymphocyte recruitment, confirming the proinflammatory effect of 9cRA. Our results also revealed that 9cRA signaling in Sertoli cells inhibits *Foxp3* expression and, consequently, Treg cell differentiation (Figure 1). Retinoid signaling negatively regulates the immunosuppressive functions of Sertoli cells, while the antiapoptotic effects of 9cRA on lymphocytes may contribute to the development of autoimmune processes and inflammation (Kamińska *et al.*, 2024).

The involvement of human and rodent Sertoli cells in controlling testicular inflammation is also indicated by the expression of TLRs, which recognize specific bacterial and viral components and damage-associated molecular patterns (DAMPs) (Girling *et al.*, 2007; Hedger, 2011). Inflammation-promoting autoimmunity in the testes may result from ineffective removal of apoptotic germ cells by Sertoli cells (Schuppe *et al.*, 2008; Yefimova *et al.*, 2018; Washburn and Dufour, 2023), as DAMPs released from damaged germ cells constitute endogenous ligands of TLRs (Piccinini and Midwood, 2010; Mansouri *et al.*, 2025). DAMPs from damaged germ cells and residual bodies in certain pathological conditions may therefore lead to testicular inflammation. Considering these observations, the role of Sertoli cell phagocytosis of apoptotic germ cells in maintaining an immunosuppressive testicular environment represents an important direction for further research.

In summary, Sertoli cells are important players in regulating immune tolerance in the male gonad. They create and maintain an immunosuppressive environment in the testis, acting on various components of the immune system responsible for both innate and adaptive responses, which determines the survival of germ cells and the proper



Ryc. 1. Kwas 9-cis retinowy jako negatywny regulator immunosupresyjnych funkcji komórek Sertoliego (na podstawie Kamińska i wsp., 2024; opis w tekście). A. Schemat przedstawiający wpływ kwasu 9-cis retinowego na immunomodulacyjne funkcje komórek Sertoliego myszy. B. Zmiany immunoekspresji białek prozapalnych (IFN- $\gamma$ , IL-1, i IL-6) i przeciwzapalnych (TGF $\beta$ , GAL-1, IDO) w izolowanych mysich komórkach Sertoliego in vitro poddanych działaniu kwasu 9-cis retinowego (9cRA). Komórki kontrolne hodowano w obecności nośnika (DMSO; K). Subkomórkową detekcję białek w komórkach Sertoliego wykonano techniką immunofluorescencji. Skala = 100  $\mu$ m. C. Rekrutacja leukocytów przez komórki Sertoliego, poddane działaniu kwasu 9-cis retinowego (9cRA) i przeszczepione pod torebkę nerki myszy. Komórki Sertoliego wyznakowano (brązowe zabarwienie) przez immunohistochemiczną detekcję INHA (podjednostki inhibiny A). Komórki kontrolne przed transplantacją poddano działaniu nośnika (DMSO; K). Jądra komórkowe podbarwiono kontrastowo hematoksyliną. Strzałki czarne – komórki Sertoliego; strzałki otwarte – komórki układu immunologicznego. Skala = 20  $\mu$ m. 9cRA – kwas 9-cis retinowy; RAR – receptor kwasu retinowego; RXR – receptor retinoidu X, IFN- $\gamma$  – Interferon- $\gamma$ ; IL-1 – interleukina 1; IL-6 – interleukina 6, TGF $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ , GAL-1 – galektyna 1, IDO – 2,3-dioksygenaza indolaminy

Fig. 1. 9-cis retinoic acid as a negative regulator of immunosuppressive functions of Sertoli cells (based on Kamińska et al., 2024; description in the text). A. Scheme showing the effect of 9-cis retinoic acid on the immunomodulatory functions of mouse Sertoli cells. B. Changes in the immunoeexpression of proinflammatory (IFN- $\gamma$ , IL-1, and IL-6) and anti-inflammatory (TGF $\beta$ , GAL-1, IDO) proteins in isolated mouse Sertoli cells in vitro exposed to 9-cis retinoic acid (9cRA). Control cells were cultured in the presence of a vehicle (DMSO; K). Subcellular detection of proteins in Sertoli cells was performed using immunofluorescence. Scale bar = 100  $\mu$ m. C. Leukocyte recruitment by Sertoli cells treated with 9-cis retinoic acid (9cRA) and transplanted under the mouse kidney capsule. Sertoli cells were labeled (brown staining) by immunohistochemical detection of INHA (inhibin A subunit). Control cells were treated with a vehicle (DMSO; K) before transplantation. Cell nuclei were counterstained with hematoxylin. Black arrows – Sertoli cells; open arrows – immune cells. Scale bar = 20  $\mu$ m. 9cRA – 9-cis retinoic acid; RAR – retinoic acid receptor; RXR – retinoid X receptor; IFN- $\gamma$  – Interferon- $\gamma$ ; IL-1 – interleukin 1; IL-6 – interleukin 6, TGF $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$ , GAL-1 – galectin 1, IDO – indoleamine 2,3-dioxygenase

bowiem endogenne ligandy receptorów TLR (*Piccini i Midwood, 2010; Mansouri i wsp., 2025*). Struktury DAMPs z uszkodzonych komórek płciowych i ciała resztkowe w niektórych stanach patologicznych mogą być zatem bezpośrednią przyczyną rozwoju stanu zapalnego jąder. W świetle przedstawionych obserwacji znaczenie fagocytozy apoptotycznych komórek rozrodczych przez komórki Sertoliego w utrzymaniu immunosupresyjnego środowiska jąder stanowi istotny kierunek dalszych badań.

Podsumowując, komórki Sertoliego są istotnym elementem regulacji tolerancji immunologicznej gonady męskiej. Tworzą i utrzymują środowisko immunosupresyjne w jądrach, oddziałując na różne komponenty układu odpornościowego, związane zarówno z odpowiedzią wrodzoną, jak i nabytą, co warunkuje przetrwanie komórek rozrodczych i prawidłowy przebieg spermatogenezy. To sprawia, że komórki Sertoliego są obiecującymi kandydatami do zastosowań terapeutycznych w leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz w transplantologii. Należy zauważyć, że dzięki swoim właściwościom immunosupresyjnym komórki Sertoliego mogą sprzyjać utrzymywaniu się infekcji w jądrze oraz ograniczać skuteczność odpowiedzi immunologicznej na komórki transformowane nowotworowo (*Jiyarom i wsp., 2023; Beavis i wsp., 2025; Farahani i wsp., 2025*). Pomimo tego, komórki Sertoliego mają również zdolność do aktywowania wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej w celu zwalczania infekcji (*Strange i wsp., 2018; Arato i wsp., 2025*). Dogłębne zrozumienie mechanizmów immunomodulacyjnych komórek Sertoliego jest zatem niezbędne do pełnego wykorzystania ich potencjału terapeutycznego oraz do skutecznego kontrolowania inicjacji i progresji procesów zapalnych w jądrze.

## ■ Komórki Leydiga / Leydig cells

Komórki Leydiga, odpowiedzialne za biosyntezę męskich hormonów płciowych, androgenów, stanowią główną populację komórek w przedziale interstycjalnym jądra (*Zirkin i Papadopoulos, 2018*). W tkance interstycjalnej występuje ponadto większość typów komórek układu immunologicznego. Największą populacją spośród nich są makrofagi, stanowiące około 20% wszystkich komórek interstycjum w warunkach fizjologicznych (*Yang i wsp., 2025*).

Komórki Leydiga regulują tolerancję immunologiczną w jądrach poprzez wpływ na funkcje komórek układu odpornościowego. Liczba makrofagów jąder gwałtownie wzrasta w okresie dojrzewania, równoległe ze wzrostem liczby dojrzałych komórek Leydiga u człowieka i innych ssaków (*Hales, 2002*). Wykazano, że ekspansja populacji makrofagów w okresie dojrzewania i jej utrzymanie w jądrach dorosłych osobników jest kontrolowane przez hormon luteinizujący (LH, ang. *luteinizing hormone*), działający za pośrednictwem komórek Leydiga (*Hutson, 2006; Goluža i wsp., 2014*), a zahamowanie sekrecji LH powoduje

course of spermatogenesis. Thus, Sertoli cells are promising candidates for therapeutic applications in the treatment of autoimmune diseases and in transplantation. Notably, due to their immunosuppressive properties, Sertoli cells may promote the persistence of infection in the testis and limit the effectiveness of immune responses to tumor cells (*Jiyarom et al., 2023; Beavis et al., 2025; Farahani et al., 2025*). Nevertheless, Sertoli cells may activate innate and adaptive immune responses against infections (*Strange et al., 2018; Arato et al., 2025*). A thorough understanding of the immunomodulatory mechanisms of Sertoli cells is therefore essential to fully exploit their therapeutic potential and to effectively control the initiation and progression of testicular inflammation.

Leydig cells, responsible for the biosynthesis of male sex hormones androgens, constitute the predominant cell population in the interstitial compartment of the testis (*Zirkin and Papadopoulos, 2018*). Most immune cell types are also present in the interstitial tissue. The largest population of these cells is macrophages, which constitute approximately 20% of all interstitial cells under physiological conditions (*Yang et al., 2025*).

Leydig cells regulate immune tolerance in the testis by influencing immune cell function. The number of testicular macrophages increases dramatically during puberty, paralleling the increase in the number of mature Leydig cells in humans and other mammals (*Hales, 2002*). The expansion of the macrophage population during puberty and its maintenance in the adult testis are controlled by the luteinizing hormone (LH), which acts via Leydig cells (*Hutson, 2006; Goluža et al., 2014*). Accordingly, inhibition of LH secretion decreases

spadek liczby jądrowych makrofagów (*Gaytan i wsp., 1995; Duckett i wsp., 1997*). Warto podkreślić, że u szczurów i myszy te dwa typy komórek są fizycznie sprzężone z udziałem złącz szczelinowych utworzonych przez koneksynę 43 (Cx43, ang. *connexin 43*) (*Pérez-Armendariz i wsp., 1995; Tran i wsp., 2006; Yamauchi i wsp., 2022*). Świadczy to o bezpośredniej, funkcjonalnej komunikacji między komórkami Leydiga a makrofagami, umożliwiającej wymianę sygnałów molekularnych i koordynację procesów regulujących lokalną homeostazę, steroidogenezę oraz odpowiedź immunologiczną jądra. Najnowsze badania dowiodły, że mysie macierzyste komórki Leydiga (SLCs, ang. *stem Leydig cells*) tworzą z makrofagami specyficzny typ połączeń międzykomórkowych określane jako nanotuby błonowe (TNTs, ang. *tunneling nanotubes*), umożliwiające m.in. międzykomórkowy transport mitochondriów (*Chi i wsp., 2024*). Ponieważ odpowiedzi zapalne są związane z dysfunkcją mitochondrialną makrofagów, w mysim modelu uszkodzenia niedokrwiennie-reperfuzyjnego jądra transplantacja SLCs, dzięki transferowi mitochondriów do makrofagów, hamuje produkcję IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$  oraz ogranicza napływ monocytów i neutrofilów, tłumiąc tym samym stan zapalny (*Chi i wsp., 2024*).

Wzajemna interakcja między makrofagami jądroowymi a komórkami Leydiga jest zaangażowana w regulację procesu steroidogenezy zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w stanach zapalnych jąder (*Hales, 2002; DeFalco i wsp., 2015; Gu i wsp., 2022*). W świetle najnowszych badań postuluje się istnienie lokalnej pętli sprzężenia zwrotnego pomiędzy komórkami Leydiga a makrofagami interstycjum, kontrolującej produkcję testosteronu w jądrach gryzoni (*Ogawa i Isaji, 2023*).

Wydzielany przez komórki Leydiga testosteron, poza działaniem endokrynnym, pełni rolę kluczowego parakrynowego regulatora funkcji komórek gonady męskiej. Chociaż wyniki początkowych eksperymentów były niejednoznaczne (*Head i Billingham, 1985; Cameron i wsp., 1990*), późniejsze badania wskazały wyraźnie na znaczenie androgenów dla utrzymania przywileju immunologicznego w gonadzie męskiej. Testosteron tłumia zarówno ogólnoustrojowe, jak i lokalne odpowiedzi immunologiczne na autoantygeny. U mężczyzn z hipogonadyzmem suplementacja testosteronem moduluje profil cytokin, prowadząc do ograniczenia odpowiedzi zapalnej (*Malkin i wsp., 2004*). Wyniki doświadczeń z użyciem dorosłych samców szczurów poddanych działaniu etanodimetanosulfonianu (swoistej dla komórek Leydiga toksyny), a następnie egzogenego testosteronu, dowiodły, że ekspresja TGF $\beta$ 1, IFN $\gamma$  i czynnika hamującego migrację makrofagów (MIF, ang. *macrophage migration inhibitory factor*) w jądrze pozostaje pod bezpośrednią kontrolą androgenów (*Hedger i wsp., 2005*). Immunosupresyjne działanie testosteronu potwierdzają wyniki badań na szczurzym modelu EAO. Substytucja testosteronu u tych zwierząt przyczyniła się bowiem do znacznej redukcji odpowiedzi zapalnej, zmniejszenia akumulacji makrofagów i liczby komórek T CD4+, przy

the number of testicular macrophages (*Gaytan et al., 1995; Duckett et al., 1997*). Notably, in rats and mice, these two cell types are physically coupled via gap junctions formed by connexin 43 (Cx43) (*Pérez-Armendariz et al., 1995; Tran et al., 2006; Yamauchi et al., 2022*). This indicates direct, functional communication between Leydig cells and macrophages, enabling the exchange of molecular signals and the coordination of processes that regulate local homeostasis, steroidogenesis, and immune responses in the testis. Recent studies have reported that mouse stem Leydig cells (SLCs) form a specific type of intercellular junction with macrophages, called tunneling nanotubes (TNTs), which enable the intercellular transport of mitochondria (*Chi et al., 2024*). Because inflammatory responses are associated with mitochondrial dysfunction in macrophages, transplantation of SLCs via mitochondrial transfer to macrophages in a mouse model of testicular ischemia-reperfusion injury inhibited the production of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  and limited the influx of monocytes and neutrophils, thereby suppressing inflammation (*Chi et al., 2024*).

The interaction between testicular macrophages and Leydig cells contributes to the regulation of steroidogenesis both under physiological conditions and during testicular inflammation (*Hales, 2002; DeFalco et al., 2015; Gu et al., 2022*). Recent studies have suggested a local feedback loop between Leydig cells and interstitial macrophages that controls testosterone production in the rodent testis (*Ogawa and Isaji, 2023*).

Testosterone secreted by Leydig cells, in addition to its endocrine effects, plays a key paracrine role in regulating male gonadal cell function. Although the results of initial experiments were inconclusive (*Head and Billingham, 1985; Cameron et al., 1990*), subsequent studies clearly demonstrated the importance of androgens in maintaining immune privilege in the male gonad. Testosterone suppresses both systemic and local immune responses to autoantigens. In hypogonadal men, testosterone supplementation modulates the cytokine profile, leading to a reduced inflammatory response (*Malkin et al., 2004*).

Experiments in which adult male rats were administered ethane dimethanesulfonate (a Leydig cell-specific toxin) followed by the administration of exogenous testosterone revealed that the expression of TGF $\beta$ 1, IFN $\gamma$ , and macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the testis is directly controlled by androgens (*Hedger et al., 2005*). The immunosuppressive effects of testosterone have been confirmed in a rat model of EAO. Testosterone replacement in these animals contributed to a significant reduction in the inflammatory response, decreased macrophage accumulation, and reduced

jednoczesnym silnym wzroście liczby komórek Treg. Podawanie testosteronu skutkowało obniżeniem ekspresji mediatorów prozapalnych takich jak TNF $\alpha$ , IL-6 i białko chemotaktyczne dla monocytów 1 (MCP-1, ang. *macrophage/monocyte chemoattractant protein-1*) w jądrach oraz zmniejszyło wydzielanie IFN- $\gamma$  i interleukiny 2 (IL-2, ang. *interleukin 2*) przez komórki jednojądrzaste izolowane z węzłów chłonnych odprowadzających jądra. W warunkach *in vitro* testosteron promował ekspansję populacji limfocytów Treg, co wskazuje na znaczenie androgenów w różnicowaniu tej populacji limfocytów u szczurów (Fijak i wsp., 2011). Lokalne immunosupresyjne działanie androgenów w tkance interstycjalnej potwierdziły obserwacje, że pożywka znad komórek Leydiga stymulowała ekspresję *Foxp3* oraz wydzielanie IL-10 przez śledzionowe limfocyty T CD4+, a efekt ten znosiło zastosowanie antyandrogenu flutamidu. Androgeny ograniczały też ekspresję TNF $\alpha$  w szczurzych izolowanych komórkach Sertoliego i komórkach okołokanalikowych (Fijak i wsp., 2015).

Znaczenie wydzielanego przez komórki Leydiga testosteronu w utrzymaniu przywileju immunologicznego jądra wynika też w znacznym stopniu z jego oddziaływania na ekspresję białek połączeń ścisłych bariery krew-jądro (McCabe i wsp., 2012). Specyficzna delecja receptora androgenowego (AR, ang. *androgen receptor*) w komórkach Sertoliego myszy (SCARKO, ang. *Sertoli cell-selective androgen receptor knockout*) prowadziła do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-jądro, indukcji przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom komórek płciowych oraz nasilenia nacieku leukocytarnego w tkance śródmiąższowej. W konsekwencji dochodziło do istotnego zaburzenia immunologicznego uprzywilejowania jądra (Meng i wsp., 2011). Dalsze badania wykazały u myszy SCARKO zaburzenia dojrzewania komórek Sertoliego, formowania bariery krew-jądro oraz organizacji cytoszkieletu. U zwierząt tych oraz u samców gryzoni poddanych działaniu antyandrogenu flutamidu stwierdzono zaburzenia ekspresji lub lokalizacji kładyny 11, okładyny, Cx43 i białek bazalnych specjalizacji powierzchniowych współtworzących barierę krew-jądro, N-kadheryny oraz  $\beta$ -kateniny (Wang i wsp., 2006; Zarzycka i wsp., 2015; Chojnacka i wsp., 2016). W ostatnich latach wykazano, że w oddziaływaniu testosteronu na białka bariery krew-jądro pośredniczy także nieklasyczny błonowy receptor androgenowy, ZIP9 (ang. *Zrt- and Irt-like protein 9*). Wiązanie testosteronu z ZIP9 aktywuje szlaki kinazy regulowanej sygnałem zewnątrzkomórkowym 1/2 (ERK1/2, ang. *extracellular signaling-regulated kinase 1/2*) i białka wiążącego element odpowiedzi na cAMP (CREB, ang. *cAMP-response element binding protein*), co prowadzi do zwiększonej ekspresji białek połączeń ścisłych. Z kolei wyciszenie ekspresji ZIP9 negatywnie wpływa na integralność bariery krew-jądro w warunkach *in vitro*, obniżając poziom kładyny 1, kładyny 5, ZO-1 i cząsteczki adhezyjnej JAM3 (ang. *junctional adhesion molecule 3*) (Bulldan i wsp., 2016; Kamińska i wsp., 2020; Kabbesh i wsp., 2022).

CD4+ T-cell numbers, accompanied by a simultaneous strong increase in the number of Treg cells. Testosterone administration also reduced the expression of proinflammatory mediators such as TNF $\alpha$ , IL-6, and macrophage/monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the testes and reduced the secretion of IFN- $\gamma$  and interleukin-2 (IL-2) by mononuclear cells isolated from testicular-draining lymph nodes. *In vitro*, testosterone promoted the expansion of the Treg lymphocyte population, indicating the importance of androgens in the differentiation of this lymphocyte population in rats (Fijak et al., 2011). The local immunosuppressive effects of androgens in interstitial tissue were confirmed by the observation that Leydig cell medium stimulated *Foxp3* expression and IL-10 secretion by splenic CD4+ T lymphocytes, an effect that was terminated by the antiandrogen, flutamide. Androgens also reduced TNF $\alpha$  expression in isolated Sertoli cells and peritubular cells (Fijak et al., 2015).

The importance of testosterone secreted by Leydig cells in maintaining the immune privilege of the testis also stems largely from its effect on the expression of tight junction proteins of the blood-testis barrier (McCabe et al., 2012). Specific deletion of the androgen receptor (AR) in Sertoli cells (SCARKO, Sertoli cell-selective androgen receptor knockout) led to increased permeability of the blood-testis barrier, induction of antibodies against germ cell antigens, and increased leukocyte infiltration in the interstitial tissue. Consequently, immune privilege of the testis was significantly disrupted (Meng et al., 2011). Further studies reported impaired Sertoli cell maturation, blood-testis barrier formation, and cytoskeletal organization in SCARKO mice. In these animals and in male rodents exposed to the antiandrogen, flutamide, abnormal expression or localization of claudin 11, occludin, Cx43, and basal ectopic specialization proteins of the blood-testis barrier, N-cadherin, and  $\beta$ -catenin was detected (Wang et al., 2006; Zarzycka et al., 2015; Chojnacka et al., 2016). In recent years, it has been reported that testosterone's effect on blood-testis barrier proteins is also mediated by the nonclassical membrane androgen receptor ZIP9 (Zrt- and Irt-like protein 9). Testosterone binding to ZIP9 activates the extracellular signaling-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) and cAMP-response element binding protein (CREB) pathways, leading to increased expression of tight junction proteins. Silencing ZIP9 expression, in turn, negatively affects the blood-testis barrier integrity *in vitro* by reducing the levels of claudin 1, claudin 5, ZO-1, and junctional adhesion molecule 3 (JAM3) (Bulldan et al., 2016; Kamińska et al., 2020; Kabbesh et al., 2022).

Choć centralna rola testosteronu w regulacji produkcji cytokin, losów komórek układu odpornościowego oraz kontroli dynamiki i integralności bariery krew-jądro jest dobrze udokumentowana, wyjaśnienia wciąż wymagają mechanizmy sygnalizacji androgenowej zaangażowane w te procesy, molekularne aspekty integracji szlaków endokrynnych i immunologicznych oraz regulacji punktów kontrolnych układu odpornościowego w jądrach.

Wykazano, że niesteroidowe produkty komórek Leydiga, takie jak aktywina A, także modulują miejscową odpowiedź immunologiczną (Hedger i Winnall, 2012). W oparciu o model myszy z delecją genu kodującego podjednostkę aktywiny A stwierdzono, że białko to obniża ekspresję cząsteczek MHCII w dominującej subpopulacji makrofagów jądrowych CD206+ (M2), a tym samym może ograniczać ich zdolność do prezentacji antygenów limfocytom T CD4+, co redukuje ryzyko inicjacji lokalnej odpowiedzi zapalnej (Indumathy i wsp., 2020). Z drugiej strony w warunkach stanu zapalnego w mysim modelu EAO wykazano, że aktywina A sprzyja włóknieniu jądra poprzez indukowanie w komórkach okołokanalikowych i makrofagach produkcji czynników związanych z włóknieniem (Kauerhof i wsp., 2019; Lustig i wsp., 2020; Peng i wsp., 2022). Komórki Leydiga i makrofagi jąder wytwarzają ponadto pochodne proopiomelanokortyny, m.in.  $\beta$ -endorfinę, która może wywierać zarówno stymulujące, jak i hamujące działanie na komórki odpornościowe, zależnie od lokalnego środowiska cytokinowego, stanu aktywacji komórek oraz ekspresji receptorów (Boitani i wsp., 1986; Valenca i Negro-Vilar, 1986; Li i wsp., 1991; Zhou i wsp., 2019). Znaczenie  $\beta$ -endorfiny w utrzymaniu przywileju immunologicznego wymaga jednak potwierdzenia. Wydzielany przez komórki Leydiga MIF ogranicza cytotoksyczną aktywność limfocytów T i komórek NK (ang. *natural killer*), przyczyniając się w ten sposób do utrzymania środowiska immunosupresyjnego (Wennemuth i wsp., 2000; Yan i wsp., 2006).

W komórkach Leydiga wysoką ekspresję wykazują receptor TAM i jego ligandy GAS6 i białko S (PROS, ang. *protein S*) (Wang i wsp., 2005; Bhushan i wsp., 2008). Wrodzone odpowiedzi immunologiczne inicjowane przez TLR w komórkach Leydiga są negatywnie regulowane przez sygnalizację GAS6/PROS-TAM, co może odgrywać rolę w ograniczaniu utrzymujących się stanów zapalnych (Sun i wsp., 2010; Shang i wsp., 2011). Na immunosupresyjne znaczenie TAM wskazują też obserwacje, że samce myszy z nokautem genu *Tam* w komórkach Leydiga są bezpłodne i rozwijają się u nich przewlekłe zapalenie jąder (Chen i wsp., 2009). Komórki Leydiga zaangażowane są ponadto w kontrolę apoptozy limfocytów poprzez aktywację szlaku mitochondrialnego apoptozy BAX/BCL-2, a defekty ekspresji BCL-2 korelują z autoimmunizacją u myszy i mężczyzn (Droin i Green, 2004).

Chociaż mechanizmy odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom mikrobiologicznym inicjowane przez komórki Leydiga wciąż pozostają niejasne, wiadomo, że szczurze komórki Leydiga wykazują wysoką

Although the central role of testosterone in regulating cytokine production, immune cell fate, and blood–testis barrier dynamics and integrity is well documented, the underlying mechanisms of androgen signaling, the molecular aspects of the integration of endocrine and immune pathways, and the regulation of immune checkpoints in the testes still need to be clarified.

Nonsteroidal Leydig cell products, such as activin A, have also been demonstrated to modulate local immune responses (Hedger and Winnall, 2012). A mouse model in which the gene encoding the activin A subunit was deleted revealed that this protein downregulates MHCII expression in the dominant subpopulation of CD206+ (M2) testicular macrophages. This potentially limits their ability to present antigens to CD4+ T cells, thereby reducing the risk of initiating a local inflammatory response (Indumathy et al., 2020). On the other hand, under inflammatory conditions in a mouse model of EAO, activin A promotes testicular fibrosis by inducing the production of fibrosis-related factors in peritubular cells and macrophages (Kauerhof et al., 2019; Lustig et al., 2020; Peng et al., 2022). Leydig cells and testicular macrophages also produce proopiomelanocortin derivatives, including  $\beta$ -endorphin, which can exert both stimulatory and inhibitory effects on immune cells, depending on the local cytokine environment, cell activation status, and receptor expression (Boitani et al., 1986; Valenca and Negro-Vilar, 1986; Li et al., 1991; Zhou et al., 2019). However, the importance of  $\beta$ -endorphin in maintaining immune privilege remains to be confirmed. MIF secreted by Leydig cells limits the cytotoxic activity of T lymphocytes and natural killer (NK) cells, thus contributing to the maintenance of an immunosuppressive environment (Wennemuth et al., 2000; Yan et al., 2006).

Leydig cells express high levels of TAM receptors and their ligands GAS6 and protein S (PROS) (Wang et al., 2005; Bhushan et al., 2008). Innate immune responses initiated by TLRs in Leydig cells are negatively regulated by GAS6/PROS-TAM signaling, which may help limit persistent inflammation (Sun et al., 2010; Shang et al., 2011). The immunosuppressive role of TAMs is also indicated by the observation that male mice with *Tam* knockout in Leydig cells are infertile and develop chronic orchitis (Chen et al., 2009). Leydig cells also contribute to the regulation of lymphocyte apoptosis by activating the BAX/BCL-2 mitochondrial apoptosis pathway. Notably, defects in BCL-2 expression correlate with autoimmunity in mice and humans (Droin and Green, 2004).

Although the mechanisms of the immune response against microbial pathogens initiated

aktywność w odpowiedzi na infekcje wirusowe, podczas gdy ludzkie komórki Leydiga wykazują stosunkowo słabe właściwości przeciwwirusowe (*Dejuq i wsp., 1998; Melaine i wsp., 2003; Le Tortorec i wsp., 2008*).

Podsumowując, udział komórek Leydiga w utrzymaniu przywileju immunologicznego jąder związany jest przede wszystkim z ich bezpośrednim oddziaływaniem na losy i aktywność makrofagów jądrowych, regulacją przeżywania i różnicowania limfocytów oraz sekrecją testosteronu, kontrolującego utrzymanie integralności bariery krew-jądro oraz hamującego produkcję cytokin prozapalnych przez komórki Sertoliego, komórki okołokanalikowe i leukocyty. W świetle wyników najnowszych badań, wykorzystanie transplantacji macierzystych komórek Leydiga może w przyszłości znaleźć zastosowanie terapeutyczne w celu zachowania funkcji jąder u pacjentów z hipogonadyzmem o podłożu immunologicznym (*Chi i wsp., 2024*).

## Okołokanalikowe komórki mioidalne / Peritubular Myoid Cells

Mioidalne komórki okołokanalikowe stanowią element strukturalny ściany kanalików nasiennych i odgrywają znaczącą rolę w kontroli spermatogenezy oraz funkcjonowania pozostałych somatycznych komórek jądra. Dzięki właściwościom kurczliwym komórki okołokanalikowe wspomagają transport plemników uwolnionych z nabłonka nasiennego. Ze względu na swoje graniczne położenie przyczyniają się też do utrzymania immunologicznej homeostazy jądra (*Mayerhofer, 2013*). Wzmacniają one fizyczną ochronę zapewnianą przez barierę krew-jądro poprzez ograniczenie dostępu niepożądanych substancji oraz komórek odpornościowych do wnętrza kanalika (*Mruk i Cheng, 2015*). Badania wykazały zwiększoną przeżywalność allo- i ksenoprzeszczepów komórek Sertoliego gryzoni poza macierzystym organizmem, jeśli przeszczepiana populacja komórek Sertoliego była zanieczyszczona komórkami mioidalnymi (*Selawry i Cameron, 1993*). Na drodze parakrynowej komórki okołokanalikowe regulują immunosupresyjne funkcje komórek Sertoliego, stymulując wydzielanie inhibitora dopełniacza, klusteryny (*Zwain i wsp., 1993*). Inne badania dowiodły, że komórki okołokanalikowe wpływają na utrzymanie przywileju immunologicznego jądra, produkując i uwalniając czynniki immunomodulujące, takie jak aktywina A i B7-H1 (*de Winter i wsp., 1994; Dong i wsp., 1999; Wang i wsp., 2011*).

W stanach zapalnych jądra komórki okołokanalikowe mogą natomiast przyczyniać się do nasilenia reakcji immunologicznej, wytwarzając czynniki prozapalne. U mężczyzn w odpowiedzi na TNF $\alpha$  zwiększają wydzielanie IL-6 i chemokiny 2 z motywem C-C (CCL2, ang. *C-C motif chemokine ligand 2*), które są zaangażowane w dalszą rekrutację leukocytów (*Schell i wsp., 2008*). Wykazano, że obecny w ludzkich komórkach okołokanalikowych receptor PAR2 (ang. *proteinase-activated receptor-2*)

by Leydig cells remain unclear, rat Leydig cells demonstrate high activity in response to viral infections, whereas human Leydig cells exhibit relatively weak antiviral properties (*Dejuq et al., 1998; Melaine et al., 2003; Le Tortorec et al., 2008*).

In summary, the contribution of Leydig cells to maintaining testis immune privilege is primarily related to their direct influence on the fate and activity of testicular macrophages, regulation of lymphocyte survival and differentiation, and testosterone secretion, which controls blood-testis barrier integrity and inhibits the production of proinflammatory cytokines by Sertoli cells, peritubular cells, and leukocytes. Based on recent studies, Leydig stem cell transplantation may have future therapeutic applications for preserving testicular function in patients with immune-mediated hypogonadism (*Chi et al., 2024*).

Peritubular myoid cells constitute a structural element of the seminiferous tubule wall and play a significant role in controlling spermatogenesis and the function of other somatic testicular cells. Due to their contractile properties, they support the transport of sperm released from the seminiferous epithelium. Their borderline location enables them to contribute to testicular immunological homeostasis (*Mayerhofer, 2013*). They enhance the physical protection provided by the blood-testis barrier by limiting the access of undesirable substances and immune cells to the tubules (*Mruk and Cheng, 2015*). Studies have reported increased survival of rodent Sertoli cell allografts and xenografts when the transplanted Sertoli cell population was contaminated with peritubular cells (*Selawry and Cameron, 1993*). In a paracrine manner, these cells regulate the immunosuppressive functions of Sertoli cells by stimulating the secretion of the complement inhibitor, clusterin (*Zwain et al., 1993*). Other studies have reported that peritubular cells contribute to testicular immune privilege by producing and releasing immunomodulatory factors, such as activin A and B7-H1 (*de Winter et al., 1994; Dong et al., 1999; Wang et al., 2011*).

In testicular inflammation, peritubular cells may promote immune responses by producing proinflammatory factors. TNF $\alpha$  stimulates the secretion of IL-6 and CCL2 in humans, which in turn mediates the subsequent recruitment of leukocytes (*Schell et al., 2008*). Proteinase-activated receptor-2 (PAR2), which is present in human peritubular cells, plays a significant role in the pathogenesis of autoimmune orchitis (*Iosub et al., 2006*). Activation of purinergic receptors (P2RX4,

odgrywa istotną rolę w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia jąder (*Iosub i wsp.*, 2006). Aktywacja receptorów purynergicznych (P2RX4, P2RX7, ang. *P2X purinoceptors 4/7*) i receptorów adenozytowych (A2B, ang. *adenosine A2B receptor*) w ludzkich lub mysich komórkach okołokanalikowych stymuluje produkcję cytokin IL-1 $\beta$  i IL-6 oraz chemokin 2/7 z motywem C-C (CCL2 i CCL7, ang. *C-C motif chemokine ligands 2/7*) (*Missel i wsp.*, 2021). W warunkach sterylnego zapalenia w zwłókniałej tkance ścianek kanalików nasiennych stwierdza się nagromadzenie biglikanu, który może (jako ligand receptora TLR2 w makrofagach i komórkach okołokanalikowych) rekrutować makrofagi, a ponadto wzmacniać produkcję PTX3, IL-6 i MCP-1, co dodatkowo sprzyja rozwojowi stanu zapalnego (*Mayer i wsp.*, 2016). Warto dodać, że immunomodulacyjna aktywność komórek okołokanalikowych podlega regulacji hormonalnej. Ekspozycja na wysokie poziomy estrogenów zwiększa produkcję biglikanu, natomiast podwyższony poziom katecholamin, który towarzyszy odpowiedzi stresowej, wzmacnia ekspresję cyklooksygenazy-2 (COX-2, ang. *cyclooxygenase-2*), IL-6 i MCP-1 w ludzkich komórkach okołokanalikowych (*Mayer i wsp.*, 2016; *Rossi i wsp.*, 2018). Dowiedziano również, że w odpowiedzi na działanie substancji hormonalnie czynnych i toksycznych, takich jak ftalan mono(2-etyloheksylu) (MEHP, ang. *mono(2-ethylhexyl) phthalate*), komórki okołokanalikowe wytwarzają chemokinę MCP-1 która promuje infiltrację monocytów i makrofagów do jądra (*Acharya i Richburg*, 2025), przyczyniając się w ten sposób do rozwoju stanu zapalnego.

## Podsumowanie / Summary

Komórki Sertoliego, Leydiga i okołokanalikowe odgrywają znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy jąder poprzez modulację reakcji zapalnej i wspieranie prawidłowych funkcji fizjologicznych. Równowaga między hamowaniem odpowiedzi odpornościowej, niezbędnym do ochrony komórek rozrodczych przed reakcją autoimmunologiczną, a zdolnością do aktywnej odpowiedzi immunologicznej, w celu zapobiegania uszkodzeniom spowodowanym infekcją lub urazem, jest istotna dla prawidłowego przebiegu procesów steroidogenezy i spermatogenezy. Zaburzenie środowiska immunologicznego jąder może prowadzić do przewlekłego zapalenia jąder, będącego istotnym czynnikiem etiologicznym męskiej niepłodności. W perspektywie badań ostatnich lat warto zwrócić także uwagę na postępujące osłabienie przywileju immunologicznego jąder związane ze starzeniem się. Z wiekiem dochodzi u do stopniowego upośledzenia funkcji komórek Sertoliego, ich dysfunkcji lizosomalnej i utraty zdolności utrzymania integralności bariery krew-jądro. Jednocześnie zmiany metaboliczne w komórkach Leydiga, szczególnie w zakresie funkcji mitochondrialnych i regulacji energetyki komórkowej, przyczyniają się do obniżenia syntezy testosteronu i wzrostu produkcji

P2RX7, and P2X purinoceptors 4/7) and adenosine receptors (A2B adenosine A2B receptors) in human or mouse peritubular cells stimulates the production of cytokines IL-1 $\beta$  and IL-6 and C-C motif chemokine ligands 2/7 (CCL2 and CCL7) (*Missel et al.*, 2021). Under sterile inflammation, biglycan accumulates in the fibrotic tissue of the seminiferous tubule walls. Biglycan (a TLR2 ligand in macrophages and peritubular cells) can recruit macrophages and increase the production of PTX3, IL-6, and MCP-1, further promoting inflammation (*Mayer et al.*, 2016). Notably, the immunomodulatory activity of peritubular cells is regulated by hormones. High estrogen levels increase biglycan production, whereas elevated catecholamine levels, which accompany the stress response, increase the expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), IL-6, and MCP-1 in human peritubular cells (*Mayer et al.*, 2016; *Rossi et al.*, 2018). It has also been reported that peritubular cells produce the chemokine MCP-1 in response to hormonally active and toxic substances, such as mono(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). MCP-1 promotes the infiltration of monocytes and macrophages into the testis, thereby contributing to the development of inflammation (*Acharya and Richburg*, 2025).

Sertoli, Leydig, and peritubular cells play significant roles in maintaining testicular homeostasis by modulating inflammatory responses and supporting normal physiological functions. A balance between suppressing the immune response, necessary to protect germ cells from autoimmune reactions, and the ability to mount an active immune response to prevent damage caused by infection or trauma is crucial for the proper functioning of steroidogenesis and spermatogenesis. Disturbance of the testicular immune environment can lead to chronic testicular inflammation, a significant etiological factor for male infertility. Notably, recent research highlights the progressive decline in testicular immune privilege associated with aging. With age, Sertoli cell function gradually decreases, leading to lysosomal dysfunction and impairment of the blood-testis barrier. Moreover, metabolic changes in Leydig cells, particularly in mitochondrial function and cellular energy regulation, contribute to reduced testosterone synthesis and increased reactive oxygen species production. These changes, along with the

reaktywnych form tlenu. Zmiany te, przy jednoczesnym zaburzeniu homeostazy populacji jądrowych makrofagów i limfocytów, wpływają na indukcję przewlekłego stanu zapalnego, co prowadzi do nasilenia apoptozy komórek rozrodczych, stanowiącej istotny mechanizm odpowiedzialny za spadek męskiej płodności wraz z wiekiem (Zirkin i Papadopoulos, 2018; Wang i wsp., 2025; Zhan i wsp., 2025).

Chociaż poczyniono już znaczne postępy w zrozumieniu funkcji komórek somatycznych jąder w regulacji odpowiedzi odpornościowej, konieczne są dalsze prace prowadzące do scharakteryzowania interakcji między komórkami Sertoliego, okołokanalikowymi i Leydiga a leukocytami w jądrach. Pogłębienie wiedzy z zakresu odpowiedzi odpornościowej i poznanie mechanizmów immunologicznych gonady męskiej jest istotne dla opracowania nowych leków immunosupresyjnych oraz innowacyjnych strategii terapeutycznych, ukierunkowanych na ograniczanie stanu zapalnego jąder i jego negatywnego wpływu na płodność męską (Li i wsp., 2024).

## Finansowanie / Funding

Narodowe Centrum Nauki, program SONATA, projekt nr 2024/55/D/NZ3/02069.

simultaneous disruption of homeostasis of testicular macrophage and lymphocyte populations, induce chronic inflammation, leading to increased germ cell apoptosis, a key mechanism responsible for the decline in male fertility with age (Zirkin and Papadopoulos, 2018; Wang et al., 2025; Zhan et al., 2025).

Although significant progress has been made in understanding the function of testicular somatic cells in regulating the immune response, further work is needed to characterize the interactions between Sertoli, peritubular, and Leydig cells and testicular leukocytes. Improving our understanding of testicular immunological mechanisms is crucial for developing new immunosuppressive drugs and innovative therapeutic strategies to reduce testicular inflammation and its negative impact on male fertility (Li et al., 2024).

National Science Centre, SONATA, project no. 2024/55/D/NZ3/02069.

## Piśmiennictwo / References

Acharya N., Richburg J.H.: Peritubular myoid cells of the testis produce monocyte chemotactic protein 1 upon direct exposure to Mono-(2-Ethylhexyl) phthalate through the IL-1 signaling pathway. *Toxicology*. 2025, 514, 154118. doi: 10.1016/j.tox.2025.154118. PMID: 40089264

Arato I., Giovagnoli S., Roscini L., Calvitti M., Bellucci C., Lilli C., i wsp.: Exploring Sertoli cells' innate bulwark role against infections: in vitro performances on *Candida tropicalis* biofilms. *Cells*. 2025, 14, 495. doi: 10.3390/cells14070495. PMID: 40214449

Baratelli F., Lin Y., Zhu L., Yang S.C., Heuzé-Vourc'h N., Zeng G., i wsp.: Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD4+ T cells. *J Immunol*. 2005, 175, 1483–1490. doi: 10.4049/jimmunol.175.3.1483. PMID: 16034085

Barker C.F., Billingham R.E.: Immunologically privileged sites. *Adv Immunol*. 1977, 25, 1–54. PMID: 345773.

Beavis B.B., Liu J., Zumbun E.E., Bryan A. V., Babka A.M., Twenhafel N.A., i wsp.: Sudan virus persistence in immune-privileged organs of nonhuman primate survivors. *Emerg Infect Dis*. 2025, 31, 275–280. doi: 10.3201/eid3102.240983. PMID: 39983711

Bellgrau D., Gold D., Selawry H., Moore J., Franzusoff A., Duke R. C.: A role for CD95 ligand in preventing graft rejection. *Nature*. 1995, 377, 630–632. doi: 10.1038/377630a0. PMID: 7566174

Bhushan S., Tchatalbachev S., Klug J., Fijak M., Pineau C., Chakraborty T., i wsp.: Uropathogenic *Escherichia coli* block MyD88-dependent and activate MyD88-independent signaling pathways in rat testicular cells. *J Immunol*. 2008, 180, 5537–5547. doi: 10.4049/jimmunol.180.8.5537. PMID: 18390738

Bobzien B., Yasunami Y., Majercik M., Lacy P. E., Davie J. M.: Intratesticular transplants of islet xenografts (rat to mouse). *Diabetes*. 1983, 32, 213–216. doi: 10.2337/diab.32.3.213. PMID: 6402406

Boitani C., Chen C.L., Margioris A. N., Gerendai I., Morris P.L., Bardin C.W.: Pro-opiomelanocortin-derived peptides in the testis: evidence for a possible role in Leydig and Sertoli cell function. *Med Biol*. 1986, 63, 251–258.

Braun D., Longman R. S., Albert M.L.: A two-step induction of indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood*. 2005, 106, 2375–2381. doi: 10.1182/blood-2005-03-0979. PMID: 15947091

Buldan A., Dietze R., Shihan M., Scheiner-Bobis G.: Non-classical testosterone signaling mediated through ZIP9 stimulates claudin expression and tight junction formation in Sertoli cells. *Cellular Signalling*. 2016, 28, 1075–1085, doi: 10.1016/j.cellsig.2016.04.015

Cameron D.F., Whittington K., Schultz R.E., Selawry H.P.: Successful islet/abdominal testis transplantation does not require Leydig cells. *Transplantation*. 1990, 50, 649–653. doi: 10.1097/00007890-199010000-00024. PMID: 2171164.

Cannarella R., Curto R., Condorelli R.A., Lundy S.D., La Vignera S., Calogero A.E.: Molecular insights into Sertoli cell function: how do metabolic disorders in childhood and adolescence affect spermatogonial fate? *Nat Commun*. 2024, 15, 5582. doi: 10.1038/s41467-024-49765-1. PMID: 38961093

Carpenter A.M., Lukyanenko Y.O., Lee V.H., Hutson J.C.: FSH does not directly influence testicular macrophages. *J Androl*. 1998, 19, 420–427. PMID: 9733144.

Chen F., Wu Y., Ke L., Lin X., Wang F., Qin Y.: ARHGAP15 in Sertoli cells contributes to germ cell development and testicular immune privilege. *Biol Reprod*. 2022, 107, 1565–1579. doi: 10.1093/biolre/iaac166. PMID: 36001358

Chen Y., Wang H., Qi N., Wu H., Xiong W., Ma J., i wsp.: Functions of TAM RTKs in regulating spermatogenesis and male fertility in mice. *Reproduction*. 2009, 138, 655–666. doi: 10.1530/REP-09-0101. PMID: 19602523

Chi A., Yang B., Dai H., Li X., Mo J., Gao Y., i wsp.: Stem Leydig cells support macrophage immunological homeostasis through mitochondrial transfer in mice. *Nat Commun*. 2024, 15, 2120. doi: 10.1038/s41467-024-46190-2. PMID: 38459012

Chojnacka K., Hejmej A., Zarzycka M., Tworzydło W., Bilinski S., Pardyak L., i wsp.: Flutamide induces alterations in the cell-cell junction ultrastructure and reduces the expression of Cx43 at the blood-testis barrier with no distur-

- bance in the rat seminiferous tubule morphology. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016, 14, 14. doi: 10.1186/s12958-016-0144-2. PMID: 27036707
- 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, 78, 234–242. doi: 10.1095/biolreprod.107.063578. PMID: 17989360
- de Winter J.P., Vanderstichele H. M., Verhoeven G., Timmerman M. A., Wesseling J.G., de Jong F.H.: Peritubular myoid cells from immature rat testes secrete activin-A and express activin receptor type II in vitro. *Endocrinology*. 1994, 135, 759–767. doi: 10.1210/endo.135.2.8033824. PMID: 8033824
- DeFalco T., Potter S.J., Williams A. V., Waller B., Kan M.J., Capel B.: Macrophages contribute to the spermatogonial niche in the adult testis. *Cell Rep*. 2015, 12, 1107–1119. doi: 10.1016/j.celrep.2015.07.015
- Dejucq N., Liénard M.O., Jégou B.: Interferons and interferon-induced antiviral proteins in the testis. *J Reprod Immunol*. 1998, 41, 291–300. doi: 10.1016/s0165-0378(98)00065-5. PMID: 10213317
- Detton L., Rubinstein N., Aoki A., Rabinovich G.A., Maldonado C.A.: Regulated expression and ultrastructural localization of galectin-1, a proapoptotic beta-galactoside-binding lectin, during spermatogenesis in rat testis. *Biol Reprod*. 2003, 68, 51–59. doi: 10.1095/biolreprod.102.006361. PMID: 12493695
- Di Persio S., Starace D., Capponi C., Saracino R., Fera S., Filippini A., *i wsp.*: TNF- $\alpha$  inhibits GDNF levels in Sertoli cells, through a NF- $\kappa$ B-dependent, HES1-dependent mechanism. *Andrology*. 2021, 9, 956–964. doi: 10.1111/andr.12959. PMID: 33314792
- Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L.: B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med*. 1999, 5, 1365–1369. doi: 10.1038/70932. PMID: 10581077
- Droin N.M., Green D.R.: Role of Bcl-2 family members in immunity and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2004, 1644, 179–188. doi: 10.1016/j.bbamcr.2003.10.011. PMID: 14996502
- Duckett R.J., Hedger M.P., Mclachlan R.I., Wreford N.G. The effects of gonadotropin-releasing hormone immunization and recombinant follicle-stimulating hormone on the Leydig cell and macrophage populations of the adult rat testis. *J. Androl*. 1997, 18, 417–423. PMID: 9283955
- Dufour J.M., Rajotte R.V., Kin T., Korbitt G.S.: Immunoprotection of rat islet xenografts by cotransplantation with Sertoli cells and a single injection of anti-lymphocyte serum. *Transplantation*. 2003, 7, 1594–1596. doi: 10.1097/01.TP.0000058748.00707.88. PMID: 12792521
- Dutta S., Sandhu N., Sengupta P., Alves M. G., Henkel R., Agarwal A.: Somatic-immune cells crosstalk in-the-making of testicular immune privilege. *Reprod Sci*. 2022, 29, 2707–2718. doi: 10.1007/s43032-021-00721-0. PMID: 34580844
- Emamaullee J.A., Davis J., Merani S., Toso C., Elliott J. F., Thiesen A., *i wsp.*: Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*. 2009, 58, 1302–1311. doi: 10.2337/db08-1113. PMID: 19289457
- Fallarino F., Luca G., Calvitti M., Mancuso F., Nastruzzi C., Fioretti M. C., *i wsp.*: Therapy of experimental type 1 diabetes by isolated Sertoli cell xenografts alone. *J Exp Med*. 2009, 206, 2511–2526. doi: 10.1084/jem.20090134. PMID: 19822646
- Farahani H., Darvishvand R., Khademolhosseini A., Erfani N.: Unwrapping the immunological alterations in testicular germ cell tumors: From immune homeostasis to malignancy and emerging immunotherapies. *Andrology*. 2025, 13, 747–762. doi: 10.1111/andr.13751
- Ferguson T.A., Griffith T.S.: A vision of cell death: Fas ligand and immune privilege 10 years later. *Immunol Rev*. 2006, 213, 228–238. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00430.x. PMID: 16972907
- Fijak M., Damm L.J., Wenzel J.P., Aslani F., Walecki M., Wahle E., *i wsp.*: Influence of testosterone on inflammatory response in testicular cells and expression of transcription factor Foxp3 in T cells. *Am J Reprod Immunol*. 2015, 74, 12–25. doi: 10.1111/aji.12363. PMID: 25598450
- Fijak M., Hasan H., Meinhardt A.: Galectin-1 and galectin-3 in male reproduction - impact in health and disease. *Semin Immunopathol*. 2025, 47, 6. doi: 10.1007/s00281-024-01032-7. PMID: 39792160
- Fijak M., Meinhardt A.: The testis in immune privilege. *Immunol Rev*. 2006, 213, 66–81. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00438.x. PMID: 16972897
- Fijak M., Pilatz A., Hedger M. P., Nicolas N., Bhushan S., Michel V., *i wsp.*: Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update*. 2018, 24, 416–441. doi: 10.1093/humupd/dmy009. PMID: 29648649
- Fijak M., Schneider E., Klug J., Bhushan S., Hackstein H., Schuler G., *i wsp.*: Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. *J Immunol*. 2011, 186, 5162–5172. doi: 10.4049/jimmunol.1001958. PMID: 21441459
- Forrester J. V., Xu H., Lambe T., Cornall R.: Immune privilege or privileged immunity? *Mucosal Immunol*. 2008, 1, 372–81. doi: 10.1038/mi.2008.27. PMID: 19079201.
- Franklin L., Kuassivi O.N., Satie A.P., Abiven H., Mathieu R., Miaadi N., Plotton L., *i wsp.*: Mumps virus infection triggers early pro-inflammatory responses and impairs Leydig and Sertoli cell function in an ex vivo human testis model. *Hum Reprod*. 2025, 40, 2231–2246. doi: 10.1093/humrep/deaf155. PMID: 40925632
- Gao J., Wang X., Wang Y., Han F., Cai W., Zhao B., *i wsp.*: Murine Sertoli cells promote the development of tolerogenic dendritic cells: a pivotal role of galectin-1. *Immunology*. 2016, 148, 253–265. doi: 10.1111/imm.12598. PMID: 26878424
- Gaytan F., Bellido C., Morales C., van Rooijen N., Aguilar E.: Role of testicular macrophages in the response of Leydig cells to gonadotrophins in young hypophysectomized rats. *J Endocrinol*. 1995, 147, 463–471. doi: 10.1677/joe.0.1470463. PMID: 8543916
- Ghafouri-Fard S., Shoorei H., Mohaqiq M., Haidar Abbas Raza S., Taheri M.: The role of different compounds on the integrity of blood-testis barrier: A concise review based on in vitro and in vivo studies. *Gene*. 2021, 780, 145531. doi: 10.1016/j.gene.2021.145531. PMID: 33631249
- Girling J.E., Hedger M.P.: Toll-like receptors in the gonads and reproductive tract: emerging roles in reproductive physiology and pathology. *Immunol Cell Biol*. 2007, 85, 481–489. doi: 10.1038/sj.icb.7100086. PMID: 17592495
- Goepff M., Crittenden S., Zhou Y., Rossi A. G., Narumiya S., Yao C.: Prostaglandin E2 directly inhibits the conversion of inducible regulatory T cells through EP2 and EP4 receptors via antagonizing TGF- $\beta$  signalling. *Immunology*. 2021, 164, 777–791. doi: 10.1111/imm.13417. PMID: 34529833
- Goluža T., Boscanin A., Cvetko J., Kozina V., Kosović M., Bernat M. M., *i wsp.*: Macrophages and Leydig cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Biomed Res Int*. 2014, 2014, 828697. doi: 10.1155/2014/828697. PMID: 24895614
- Gong J., Zeng Q., Yu D., Duan Y. G.: T lymphocytes and testicular immunity: A New Insight into Immune Regulation in Testes. *Int J Mol Sci*. 2020, 22, 57. doi: 10.3390/ijms22010057. PMID: 33374605
- Griffith T. S., Brunner T., Fletcher S. M., Green D. R., Ferguson T.A.: Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science*. 1995, 270, 1189–1192. doi: 10.1126/science.270.5239.1189. PMID: 7502042
- Gu X., Li S.Y., Matsuyama S., DeFalco T.: Immune cells as critical regulators of steroidogenesis in the testis and beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022, 13, 894437. doi: 10.3389/fendo.2022.894437
- Guazzone V. A., Jacobo P., Theas M. S., Lustig L.: Cytokines and chemokines in testicular inflammation: A brief review. *Microsc Res Tech*. 2009, 72, 620–628. doi: 10.1002/jemt.20704. PMID: 19263422
- Hærvig K.K., Kierkegaard L., Lund R., Bruunsgaard H., Osler M., Schmidt L.: Is male factor infertility associated with midlife low-grade inflammation? A population based study. *Hum Fert (Camb)*. 2018, 21, 146–154. doi: 10.1080/14647273.2017.1323278. PMID: 28523952.
- Hager-Soto E.E., Freiberg A.N., Rossi S.L.: Viral disruption of blood-testis barrier precedes testicular infection. *Viruses*. 2025, 17, 747. doi: 10.3390/v17060747
- Hales D.B.: Testicular macrophage modulation of Leydig cell steroidogenesis. *J Reprod Immunol*. 2002, 57, 3–18. doi: 10.1016/s0165-0378(02)00020-7. PMID: 12385830
- Head J.R., Billingham R.E.: Immune privilege in the testis. II. Evaluation of potential local factors. *Transplantation*. 1985, 40, 269–275. doi: 10.1097/00007890-198509000-00010
- Head J.R., Neaves W.B., Billingham R.E.: Immune privilege in the testis. I. Basic parameters of allograft survival. *Transplantation*. 1983, 36, 423–31. doi: 10.1097/00007890-198310000-00014. PMID: 6353710
- Hedger M., Klug J., Fröhlich S., Müller R., Meinhardt A.: Regulatory cytokine expression and interstitial fluid formation in the normal and inflamed rat tes-

- tis are under Leydig cell control. *J Androl.* 2005, 26, 379–386. doi:10.2164/jandrol.04149
- Hedger M. P., Winnall W. R.: Regulation of activin and inhibin in the adult testis and the evidence for functional roles in spermatogenesis and immunoregulation. *Mol Cell Endocrinol.* 2012, 359, 30–42. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.031. PMID: 21964464
- Hedger M.P.: Toll-like receptors and signalling in spermatogenesis and testicular responses to inflammation—a perspective. *J Reprod Immunol.* 2011, 88, 130–141. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.010. PMID: 21333360
- Hermo L., Pelletier R.M., Cyr D.G., Smith C.E.: Surfing the wave, cycle, life history, and genes/proteins expressed by testicular germ cells. Part 1: background to spermatogenesis, spermatogonia, and spermatocytes. *Microsc Res Tech.* 2010, 73, 241–278. doi: 10.1002/jemt.20783. PMID: 19941293
- Herrod M., Olejnik J., Jackson M., Suchowerska N., Stockwell S., Davey R., Hutton K., *i wsp.*: Irradiation enhances the efficiency of testicular germ cell transplantation in sheep. *Biol Reprod.* 2009, 81, 898–905. doi: 10.1095/biolreprod.109.078279. PMID: 19571259
- Hirst C.E., Buzza M.S., Sutton V.R., Trapani J.A., Loveland K.L., Bird P.I.: Perforin-independent expression of granzyme B and proteinase inhibitor 9 in human testis and placenta suggests a role for granzyme B-mediated proteolysis in reproduction. *Mol Hum Reprod.* 2001, 7, 1133–1142. doi: 10.1093/molehr/7.12.1133. PMID: 11719590
- Ho C.L.T., Vaughan-Constable D.R., Ramsay J., Jayasena C., Tharakan T., Yap T., *i wsp.*: The relationship between genitourinary microorganisms and oxidative stress, sperm DNA fragmentation and semen parameters in infertile men. *Andrologia.* 2022, 54, e14322. doi:10.1111/and.14322. PMID: 34817086
- Honaramooz A., Behboodi E., Megee S. O., Overton S.A., Galantino-Homer H., Echelard Y., *i wsp.*: Fertility and germline transmission of donor haplotype following germ cell transplantation in immunocompetent goats. *Biol Reprod.* 2003, 69, 1260–1264. doi: 10.1095/biolreprod.103.018788. PMID: 12801978
- Honaramooz A., Yang Y.: Recent advances in application of male germ cell transplantation in farm animals. *Vet Med Int.* 2010, 2011, 657860. doi: 10.4061/2011/657860. PMID: 20953408
- Hutson J.C.: Physiologic interactions between macrophages and Leydig cells. *Exp Biol Med (Maywood).* 2006, 231, 1–7. doi: 10.1177/153537020623100101. PMID: 16380639
- Indumathy S., Pueschl D., Klein B., Fietz D., Bergmann M., Schuppe H.C., *i wsp.*: Testicular immune cell populations and macrophage polarisation in adult male mice and the influence of altered activin A levels. *J Reprod Immunol.* 2020, 142, 103204. doi: 10.1016/j.jri.2020.103204. PMID: 33130539
- Iosub R., Klug J., Fijak M., Schneider E., Fröhlich S., Blumbach K. *i wsp.*: Development of testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2. *J Pathol.* 2006, 208, 686–98. doi: 10.1002/path.1938. PMID: 16450334
- Jiyarom B., Giannakopoulos S., Strange D. P., Panova N., Gale M. Jr., Verma S.: RIG-I and MDA5 are modulated by bone morphogenetic protein (BMP6) and are essential for restricting Zika virus infection in human Sertoli cells. *Front Microbiol.* 2023, 13, 1062499. doi:10.3389/fmicb.2022.1062499
- Kabbesh H., Bulldan A., Konrad L., Scheiner-Bobis G.: The role of ZIP9 and androgen receptor in the establishment of tight junctions between adult rat Sertoli cells. *Biology (Basel).* 2022, 11, 668. doi: 10.3390/biology11050668. PMID: 35625396
- Kamińska A., Pardyak L., Lustofin S., Gielata K., Arent Z., Pietsch-Fulbiszewska A., *i wsp.*: 9-cis-retinoic acid signaling in Sertoli cells regulates their immunomodulatory function to control lymphocyte physiology and Treg differentiation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2024, 22, 75. doi: 10.1186/s12958-024-01246-2. PMID: 38926848
- Kamińska A., Pardyak L., Marek S., Wróbel K., Kotula-Balak M., Bilińska B., *i wsp.*: Notch signaling regulates nuclear androgen receptor AR and membrane androgen receptor ZIP9 in mouse Sertoli cells. *Andrology.* 2020, 8, 457–472. doi: 10.1111/andr.12691. PMID: 31468707
- Kaplan H.J., Streilein J.W.: Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. II. An analysis of F1 lymphocyte-induced immune deviation. *J Immunol.* 1978, 120, 689–693. PMID: 632581.
- Kasman A. M., Li S., Zhao Q., Behr B., Eisenberg M. L.: Relationship between male age, semen parameters and assisted reproductive technology outcomes. *Andrology.* 2021, 9, 245–252. doi: 10.1111/andr.12908. PMID: 32964702
- Kauerhof A. C., Nicolas N., Bhushan S., Wahle E., Loveland K. A., Fietz D., *i wsp.*: Investigation of activin A in inflammatory responses of the testis and its role in the development of testicular fibrosis. *Hum Reprod.* 2019, 34, 1536–1550. doi: 10.1093/humrep/dez109. PMID: 31340036
- Kaur G., Mital P., Dufour J. M.: Testis immune privilege - Assumptions versus facts. *Anim Reprod.* 2013, 10, 3–15. PMID: 25309630
- Kaur G., Wright K., Mital P., Hibler T., Miranda J. M., Thompson L. A., *i wsp.*: Neonatal pig Sertoli cells survive xenotransplantation by creating an immune modulatory environment involving CD4 and CD8 regulatory T cells. *Cell Transplant.* 2020, 29, 963689720947102. doi: 10.1177/0963689720947102. PMID: 32841048
- Khambata K., Modi D. N., Gupta S. K.: Immunoregulation in the testis and its implication in fertility and infections. *Explor Immunol.* 2021, 1, 309–324. doi: 10.37349/ei.2021.00021
- Korbitt G.S., Elliott J.F., Rajotte R.V.: Cotransplantation of allogeneic islets with allogeneic testicular cell aggregates allows long-term graft survival without systemic immunosuppression. *Diabetes.* 1997, 46, 317–322. doi: 10.2337/diab.46.2.317. PMID: 9000711
- Kumar N., Singh A. K.: Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2015, 8, 191–196. doi: 10.4103/0974-1208.170370. PMID: 26752853
- Le Tortorec A., Le Grand R., Denis H., Satie A. P., Mannioui K., Roques P., *i wsp.*: Infection of semen-producing organs by SIV during the acute and chronic stages of the disease. *PLoS One.* 2008, 3, e1792. doi: 10.1371/journal.pone.0001792. PMID: 18347738
- Li H.E., Hedger M.P., Clements J.A., Risbridger G.P.: Localization of immunoreactive beta-endorphin and adrenocorticotrophic hormone and pro-opiomelanocortin mRNA to rat testicular interstitial tissue macrophages. *Biol Reprod.* 1991, 45, 282–289. doi: 10.1095/biolreprod45.2.282. PMID: 1664744
- Li M. W., Mruk D. D., Lee W. M., Cheng C. Y.: Cytokines and junction restructuring events during spermatogenesis in the testis: an emerging concept of regulation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009, 20, 329–338. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.07.007. PMID: 19651533
- Li S. Y., Kumar S., Gu X., DeFalco T.: Testicular immunity. *Mol Aspects Med.* 2024, 100, 101323. doi: 10.1016/j.mam.2024.101323. PMID: 39591799
- Liu XR, Wang Y. Y., Dan X. G., Kumar A., Ye T. Z., Yu Y. Y., Yang L. G.: Anti-inflammatory potential of  $\beta$ -cryptoxanthin against LPS-induced inflammation in mouse Sertoli cells. *Reprod Toxicol.* 2016, 60, 148–55. doi: 10.1016/j.reprotox.2015.11.003.
- Liu W., Wang X., Wang S., Ba X., Xu T., Wang X., *i wsp.*: RhoGDI2 positively regulates the Rho GTPases activation in response to the  $\beta$ 2 outside-in signaling in T cells adhesion and migration on ICAM-1. *J Leukoc Biol.* 2019, 106, 431–446. doi: 10.1002/JLB.2A0718-272RR. PMID: 31075185
- Lokka E., Lintukorpi L., Cisneros-Montalvo S., Mäkelä J.A., Tyystjärvi S., Ojasalo V., *i wsp.*: Generation, localization and functions of macrophages during the development of testis. *Nat Commun.* 2020, 11, 4375. doi: 10.1038/s41467-020-18206-0. PMID: 32873797
- Luaces J.P., Toro-Urrego N., Otero-Losada M., Capani F.: What do we know about blood-testis barrier? current understanding of its structure and physiology. *Front Cell Dev Biol.* 2023, 11, 1114769. doi: 10.3389/fcell.2023.1114769. PMID: 37397257
- Luca G., Arato I., Sorci G., Cameron D. F., Hansen B. C., Baroni T., *i wsp.*: Sertoli cells for cell transplantation: pre-clinical studies and future perspectives. *Andrology.* 2018, 6, 385–395. doi: 10.1111/andr.12484. PMID: 29600532
- Lui W.Y., Cheng C.Y.: Regulation of cell junction dynamics by cytokines in the testis: a molecular and biochemical perspective. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007, 18, 299–311. doi: 10.1016/j.cytogfr.2007.04.009. PMID: 17521954
- Lustig L., Guazzone V.A., Theas M.S., Pleuger C., Jacobo P., Pérez C.V., *i wsp.*: Pathomechanisms of autoimmune based testicular inflammation. *Front Immunol.* 2020, 11, 583135. doi: 10.3389/fimmu.2020.583135. PMID: 33101310
- Lysiak J.J.; The role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in the mammalian testis and their involvement in testicular torsion and autoimmune orchitis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004, 2, 9. doi: 10.1186/1477-7827-2-9. PMID: 15012831

- Ma P., Ge Y., Wang S., Ma J., Xue S., Han D.: Spermatogenesis following syngeneic testicular transplantation in Balb/c mice. *Reproduction*. 2004, 128, 163–170. doi: 10.1530/rep.1.00165. PMID: 15280555
- Ma Y., Yu X., Liu Y. F., Song B., Sun Z., Zhao S.: Immunoregulation and male reproductive function: Impacts and mechanistic insights into inflammation. *Andrology*. 2025, 13, 1302–1321. doi: 10.1111/andr.13772. PMID: 39428853
- Maddocks S., Setchell B.P.: Recent evidence for immune privilege in the testis. *J Reprod Immunol*. 1990, 18, 9–18. doi: 10.1016/0165-0378(90)90021-w. PMID: 2213734.
- Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H.: The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89, 3313–3318. doi:10.1210/jc.2003-031069
- Mansouri A., Akthar I., Miyamoto A.: TLR2 and TLR4 bridge physiological and pathological inflammation in the reproductive system. *Commun Biol*. 2025, 8, 1008. doi: 10.1038/s42003-025-08424-x. PMID: 40618011
- Mayer C., Adam M., Glashauser L., Dietrich K., Schwarzer J. U., Kohn F. M., *i wsp.*: Sterile inflammation as a factor in human male infertility: involvement of toll like receptor 2, biglycan and peritubular cells. *Sci Rep*. 2016, 1, 37128. doi:10.1038/srep37128
- Mayerhofer A.: Human testicular peritubular cells: more than meets the eye. *Reproduction*. 2013, 145, R107–16. doi: 10.1530/REP-12-0497. PMID: 23431272
- Mazaud-Guittot S., Gow A., Le Magueresse-Battistoni B.: Phenotyping the claudin 11 deficiency in testis: from histology to immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2011, 763, 223–236. doi:10.1007/978-1-61779-191-8\_15. PMID: 21874455
- McCabe M.J., Allan C.M., Foo C.F., Nicholls P.K., McTavish K.J., Stanton P.G.: Androgen initiates Sertoli cell tight junction formation in the hypogonadal (hpg) mouse. *Biol Reprod*. 2012, 87, 38. doi: 10.1095/biolreprod.111.094318. PMID: 22623623
- McCabe M.J., Foo C.F., Dinger M.E., Smooker P.M., Stanton P.G.: Claudin-11 and occludin are major contributors to Sertoli cell tight junction function, in vitro. *Asian J Androl*. 2016, 18, 620–626. doi: 10.4103/1008-682X.163189. PMID: 26585695
- Medawar P.B.: Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948, 29, 58–69. PMID: 18865105
- Meinhardt A., Hedger MP.: Immunological, paracrine and endocrine aspects of testicular immune privilege. *Mol Cell Endocrinol*. 2011, 335, 60–68. doi: 10.1016/j.mce.2010.03.022. PMID: 20363290
- Melaine N., Ruffault A., Dejuçq-Rainsford N., Jégou B.: Experimental inoculation of the adult rat testis with Sendai virus: effect on testicular morphology and leukocyte population. *Hum Reprod*. 2003, 18, 1574–1579. doi: 10.1093/humrep/deg323. PMID: 12871865
- Mellor A., Munn D.: Immune privilege: A recurrent theme in immunoregulation?. *Immunological Reviews*. 2006, 213, 5–11. Doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00443.x.
- 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, 85, 254–260. doi: 10.1095/biolreprod.110.090621. PMID: 21543771
- Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N. C. *i wsp.*: European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur Urol*. 2021, 80, 603–620. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.014. PMID: 34511305
- Missel A., Walenta L., Eubler K., Mundt N., Heikelä H., Pickl U., *i wsp.*: Testicular adenosine acts as a pro-inflammatory molecule: role of testicular peritubular cells. *Mol Hum Reprod*. 2021, 27, gaab037. doi:10.1093/molehr/gaab037
- Mital P., Hinton B.T., Dufour J.M.: The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod*. 2011, 84, 851–858. doi: 10.1095/biolreprod.110.087452. PMID: 21209417
- Mital P., Kaur G., Dufour J. M.: Immunoprotective Sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction*. 2010, 139, 495–504. doi: 10.1530/REP-09-0384. PMID: 19995832
- Mittal S.K., Roche P.A.: Suppression of antigen presentation by IL-10. *Curr Opin Immunol*. 2015, 34, 22–27. doi: 10.1016/j.coi.2014.12.009. PMID: 25597442
- Morrow C.M., Mruk D., Cheng C. Y., Hess R.A.: Claudin and occludin expression and function in the seminiferous epithelium. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010, 365, 1679–1696. doi: 10.1098/rstb.2010.0025. PMID: 20403878
- Mruk D.D., Cheng C.Y.: The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation. *Endocr Rev*. 2015, 36, 564–591. doi: 10.1210/er.2014-1101. PMID: 26357922
- Ogawa K., Isaji O.: Testosterone upregulates progesterone production in mouse testicular interstitial macrophages, whose niche likely provides properties of progesterone production to tissue-resident macrophages. *Reprod Biol*. 2023, 23, 100767. doi:10.1016/j.repbio.2023.100767
- Peng W., Kepsch A., Kracht T. O., Hasan H., Wijayarathna R., Wahle E., *i wsp.*: Activin A and CCR2 regulate macrophage function in testicular fibrosis caused by experimental autoimmune orchitis. *Cell Mol Life Sci*. 2022, 79, 602. doi: 10.1007/s00018-022-04632-4. PMID: 36434305
- Pérez C.V., Sobarzo C.M., Jacobo P.V., Pellizzari E.H., Cigorraga S.B., Denduchis B., *i wsp.*: Loss of occludin expression and impairment of blood-testis barrier permeability in rats with autoimmune orchitis: effect of interleukin 6 on Sertoli cell tight junctions. *Biol Reprod*. 2012, 87, 122. doi: 10.1095/biolreprod.112.101709. PMID: 23018187
- Pérez-Armendariz E.M., Romano M., Luna J., Talavera D., Moreno A. P., Bennett M. V. L.: Coupling of Leydig cells is mediated by connexin 43, minimized by transjunctional voltage and modulated by luteinizing hormone. *Progress in Cell Research* 1995, 4, 413–417, doi:10.1016/B978-0-444-81929-1.50085-X.
- Piccinini A.M., Midwood K.S.: DAMPenning inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm*. 2010, 2010, 672395. doi: 10.1155/2010/672395. PMID: 20706656;
- Prihatno S.A., Adi Y.K., Budipitojo T.: Immunolocalization of IL-6 and IL-10 in the testicular tissue of testicular dysfunction rat treated with secretome. *J Adv Vet Anim Res*. 2020, 7, 514–520. doi: 10.5455/javar.2020.g448. PMID: 33005678
- Qu H., Liu Q., Zheng D., Ni Y., Xiao X.: A comprehensive bibliometric analysis of orchitis research from 1980 to 2023. *Adv Exp Med Biol*. 2025, 1469, 207–243. doi:10.1007/978-3-031-82990-1\_10. PMID: 40301259
- Qu N., Ogawa Y., Kuramasu M., Nagahori K., Sakabe K., Itoh M.: Immunological microenvironment in the testis. *Reprod Med Biol*. 2019, 19, 24–31. doi: 10.1002/rmb2.12293. PMID: 31956282
- Romagnani S.: Immunological tolerance and autoimmunity. *Intern Emerg Med*. 2006, 1, 187–196. doi: 10.1007/BF02934736. PMID: 17120464
- Rossi S. P., Walenta L., Rey-Ares V., Köhn F. M., Schwarzer J. U., Welter H., *i wsp.*: Alpha 1 adrenergic receptor-mediated inflammatory responses in human testicular peritubular cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2018, 474, 1–9. doi: 10.1016/j.mce.2018.01.027. PMID: 29407194
- Saitou M., Furuse M., Sasaki H., Schulzke J. D., Fromm M., Takano H., *i wsp.*: Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Mol Biol Cell*. 2000, 11, 4131–4142. doi:10.1091/mbc.11.12.4131. PMID: 11102513
- Schell C., Albrecht M., Mayer C., Schwarzer J. U., Frungieri M. B., Mayerhofer A.: Exploring human testicular peritubular cells: identification of secretory products and regulation by tumor necrosis factor-alpha. *Endocrinology*. 2008, 149, 1678–1686. doi: 10.1210/en.2007-1064. PMID: 18187550
- Schuppe H.C., Meinhardt A., Allam J.P., Bergmann M., Weidner W., Haidl G.: Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia*. 2008, 40, 84–91. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00837.x. PMID: 18336456
- Sciorio R., Greco P. F., Greco E., Tramontano L., Elshaer F. M., Fleming S.: Potential effects of environmental toxicants on sperm quality and potential risk for fertility in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025, 16, 1545593. doi: 10.3389/fendo.2025.1545593. PMID: 40469442
- Selawry H.P., Cameron D.F.: Sertoli cell-enriched fractions in successful islet cell transplantation. *Cell Transplant*. 1993, 2, 123–129. doi: 10.1177/096368979300200206. PMID: 8143079
- Setchell B.P.: The testis and tissue transplantation: historical aspects. *J Reprod Immunol*. 1990, 18, 1–8. doi: 10.1016/0165-0378(90)90020-7. PMID: 2213727

- Shalet S. M.*: Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009, 53, 285–288. doi: 10.1002/pbc.22000. PMID: 19343782
- Shang T., Zhang X., Wang T., Sun B., Deng T., Han D.*: Toll-like receptor-initiated testicular innate immune responses in mouse Leydig cells. *Endocrinology*. 2011, 152, 2827–2836. doi: 10.1210/en.2011-0031. PMID: 21540291
- Simpson E.*: A historical perspective on immunological privilege. *Immunol Rev*. 2006, 213, 12–22. doi: 10.1111/j.1600-065X.2006.00434.x. PMID: 16972893
- Sipione S., Simmen K.C., Lord S.J., Motyka B., Ewen C., Shostak I., i wsp.*: Identification of a novel human granzyme B inhibitor secreted by cultured sertoli cells. *J Immunol*. 2006, 177, 5051–5058. doi: 10.4049/jimmunol.177.8.5051. PMID: 17015688
- Song X., Si Q., Qi R., Liu W., Li M., Guo M., i wsp.*: Indoleamine 2,3-dioxygenase 1: a promising therapeutic target in malignant tumor. *Front Immunol*. 2021, 12, 800630. doi: 10.3389/fimmu.2021.800630. PMID: 35003126
- Stocks B., Oppenheimer A., Huang J., Lipshultz L.*: T lymphocytes in human semen: insights into immune tolerance of spermatogenesis. *Fertility and Sterility*. 2024, 122, e366–e367. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.08.135
- Strange D.P., Green R., Siemann D.N.*: Immunoprofiles of human Sertoli cells infected with Zika virus reveals unique insights into host-pathogen cross-talk. *Sci Rep*. 2018, 8, 8702. doi: 10.1038/s41598-018-27027-7
- Suarez-Pinzon W., Korbutt G.S., Power R., Hooton J., Rajotte R.V., Rabinovitch A.*: Testicular Sertoli cells protect islet beta-cells from autoimmune destruction in NOD mice by a transforming growth factor-beta1-dependent mechanism. *Diabetes*. 2000, 49, 1810–1818. doi: 10.2337/diabetes.49.11.1810. PMID: 11078447
- Sugawara T., Sonoda K., Chompusri N., Noguchi K., Okada S., Furuse M., i wsp.*: Claudin-11 regulates immunological barrier formation and spermatogonial proliferation through stem cell factor. *Commun Biol*. 2025, 8, 148. doi: 10.1038/s42003-025-07592-0. PMID: 39885308
- Sun B., Qi N., Shang T., Wu H., Deng T., Han D.*: Sertoli cell-initiated testicular innate immune response through toll-like receptor-3 activation is negatively regulated by Tyro3, Axl, and mer receptors. *Endocrinology*. 2010, 151, 2886–2897. doi: 10.1210/en.2009-1498. PMID: 20363878
- Tafuri A., Alferink J., Möller P., Hämmerling G.J., Arnold B.*: T cell awareness of paternal alloantigens during pregnancy. *Science*. 1995, 270, 630–633. doi: 10.1126/science.270.5236.630. PMID: 7570020
- Tran N., Servos G., Haider S.G.*: Ultrastructure of cell contacts of fetal and adult Leydig cells in the rat: a systematic study from birth to senium. *Anat Embryol (Berl)*. 2006, 211, 273–282. doi:10.1007/s00429-006-0079-z
- Tung K. S., Harakal J., Qiao H., Rival C., Li J. C., Paul A. G., i wsp.*: Egress of sperm autoantigen from seminiferous tubules maintains systemic tolerance. *J Clin Invest*. 2017, 127, 1046–1060. doi:10.1172/JCI89927. PMID: 28218625
- Valenca M.M., Negro-Vilar A.*: Proopiomelanocortin-derived peptides in testicular interstitial fluid: characterization and changes in secretion after human chorionic gonadotropin or luteinizing hormone-releasing hormone analog treatment. *Endocrinology*. 1986, 118, 32–37. doi: 10.1210/endo-118-1-32. PMID: 3000742
- Wang H., Chen Y., Ge Y., Ma P., Ma Q., Ma J., i wsp.*: Immunoexpression of Tyro 3 family receptors--Tyro 3, Axl, and Mer--and their ligand Gas6 in postnatal developing mouse testis. *J Histochem Cytochem*. 2005, 53, 1355–1364. doi: 10.1369/jhc.5A6637.2005. PMID: 15956026
- Wang R.S., Yeh S., Chen L.M., Lin H. Y., Zhang C., Ni J., i wsp.*: Androgen receptor in Sertoli cell is essential for germ cell nursery and junctional complex formation in mouse testes. *Endocrinology*. 2006, 147, 5624–5633. doi: 10.1210/en.2006-0138
- Wang T., Feng X., Han D.*: Mechanisms of testicular immune privilege. *Front Biol*. 2011, 1, 19–30. doi: 10.1007/s11515-011-1010-4
- Wang Y., Li R., Tong R., Chen T., Sun M., Luo L., i wsp.*: Integrating single-cell RNA and T cell/B cell receptor sequencing with mass cytometry reveals dynamic trajectories of human peripheral immune cells from birth to old age. *Nat. Immunol*. 2025, 26, 308–322. doi: 10.1038/s41590-024-02059-6
- Washburn R.L., Dufour J.M.*: Complementing Testicular Immune Regulation: The Relationship between Sertoli Cells, Complement, and the Immune Response. *Int J Mol Sci*. 2023, 24, 3371. doi: 10.3390/ijms24043371. PMID: 36834786
- Washburn R.L., Hibler T., Kaur G., Dufour J.M.*: Sertoli cell immune regulation: a double-edged sword. *Front Immunol*. 2022a, 13, 913502. doi: 10.3389/fimmu.2022.913502. PMID: 35757731
- Washburn R.L., Martinez-Marin D., Korać K., Sniegowski T., Rodriguez A. R., Chilton B. S., i wsp.*: The Sertoli cell complement signature: a suspected mechanism in xenograft survival. *Int J Mol Sci*. 2023, 24, 1890. doi: 10.3390/ijms24031890. PMID: 36768217
- Washburn R.L., Kaur G., Dufour J. M.*: Mouse Sertoli cells inhibit humoral-based immunity. *Int. J. Mol. Sci*. 2022b, 23, 12760. doi: 10.3390/ijms232112760
- Wekerle H., Sun D., Oropeza-Wekerle R. L., Meyermann R.*: Immune reactivity in the nervous system: modulation of T-lymphocyte activation by glial cells. *J Exp Biol*. 1987, 132, 43–57. doi: 10.1242/jeb.132.1.43. PMID: 3323405
- Wennemuth G., Aumüller G., Bacher M., Meinhardt A.*: Macrophage migration inhibitory factor-induced Ca(2+) response in rat testicular peritubular cells. *Biol Reprod*. 2000, 62, 1632–1639. doi: 10.1095/biolreprod62.6.1632. PMID: 10819765
- World Health Organization*: Infertility prevalence estimates, 1990–2021. Geneva, 2023.
- Xia W., Wong E. W., Mruk DD., Cheng CY.*: TGF-beta3 and TNFalpha perturb blood-testis barrier (BTB) dynamics by accelerating the clathrin-mediated endocytosis of integral membrane proteins: a new concept of BTB regulation during spermatogenesis. *Dev Biol*. 2009, 327, 48–61. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.11.028. PMID: 19103189
- Xu Y., Chen W., Wu X., Zhao K., Liu C., Zhang H.*: The role of cells and cytokines in male infertility induced by orchitis. *World J Mens Health*. 2024, 42, 681–693. doi: 10.5534/wjmh.230270. PMID: 38449458
- Yamauchi S., Yamamoto K., Ogawa K.*: Testicular macrophages produce progesterone de novo promoted by cAMP and inhibited by M1 polarization inducers. *Biomedicines*. 2022, 10, 487. doi: 10.3390/biomedicines10020487. PMID: 35203696
- Yan X., Orentas R. J., Johnson B. D.*: Tumor-derived macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibits T lymphocyte activation. *Cytokine*. 2006, 33, 188–198. doi: 10.1016/j.cyto.2006.01.006. PMID: 16522371
- Yang K., Xue J., Feng C., Li W.*: Testicular macrophages: Sculpting male fertility through immune regulation and tissue interactions. *J Reprod Immunol*. 2025, 170, 104543. doi: 10.1016/j.jri.2025.104543. PMID: 40446593
- Yefimova M. G., Messaddeq N., Meunier A. C., Cantereau A., Jegou B., Bourmeyster N.*: Phagocytosis by Sertoli cells: analysis of main phagocytosis steps by confocal and electron microscopy. *Methods Mol Biol*. 2018, 1748, 85–101. doi: 10.1007/978-1-4939-7698-0\_8. PMID: 29453567
- Zarzycka M., Chojnacka K., Mruk D.D., Gorowska E., Hejmej A., Kotula-Balak M., i wsp.*: Flutamide alters the distribution of c-Src and affects the N-cadherin-β-catenin complex in the seminiferous epithelium of adult rat. *Andrology*. 2015, 3, 569–581. doi: 10.1111/andr.12028. PMID: 25873562
- Zhan M.W., Zhou M.H., Zhao B.B., Bao X.J., Chen Y., Zhu J.*: Testicular immunosenescence: a key player in age-related spermatogenic decline. *Front Cell Dev Biol*. 2025, 13, 1669826. doi: 10.3389/fcell.2025.1669826. PMID: 40881351
- Zhang W., Tong L., Jin B., Sun D.*: Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025, 16, 1653975. doi:10.3389/fendo.2025.1653975. PMID: 40927290
- Zhou R., Wu J., Liu B., Jiang Y., Chen W., Li J., i wsp.*: The roles and mechanisms of Leydig cells and myoid cells in regulating spermatogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2019, 76, 2681–2695. doi: 10.1007/s00018-019-03101-9. PMID: 30980107
- Zirkin B.R., Papadopoulos V.*: Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biol Reprod*. 2018, 99, 101–111. doi: 10.1093/biolre/i0y059. PMID: 29566165
- Zwain I.H., Grima J., Stahler M. S., Saso L., Cailleau J., Verhoeven G., i wsp.*: Regulation of Sertoli cell alpha 2-macroglobulin and clusterin (SGP-2) secretion by peritubular myoid cells. *Biol Reprod*. 1993, 48, 180–187. doi: 10.1095/biolreprod48.1.180. PMID: 7678201