

# Ovulatsioonieelse munasarja folliikuli rakutüüpide geeniekspressiooni seos hormoonstimulatsiooni vastusega IVF patsientidel

Roos K<sup>1,2</sup>, Rooda I<sup>1</sup>, Keif R.S<sup>1</sup>, Liivrand M<sup>1</sup>, Salumets A<sup>3,4,5,6</sup>, Smolander O.P<sup>1</sup>, Velthut-Meikas A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Keemia ja biotehnoloogia instituut, Tallinna Tehnikaülikool, Akadeemia tee 15, 12618 Tallinn, Eesti

<sup>2</sup>Nova Vita Kliinik AS, A. H. Tammsaare tee 47, 11314 Tallinn, Eesti

<sup>3</sup>Kliinilise meditsiini instituut, Tartu Ülikool, L. Puusepa 8, 50406 Tartu, Eesti

<sup>4</sup>Karolinska Instituut ja Karolinska Ülikooli Haigla, Solnavägen 1, 171 77 Solna, Rootsi

<sup>5</sup>Tervisetehnoloogia arenduskeskus AS, Teaduspargi 13, 50411 Tartu, Eesti

<sup>6</sup>Genoomika Instituut, Riia 23b, 51010 Tartu, Eesti

**Sissejuhatus:** Igas viljatusravi kliinikus on ravil patsiente, kes, vaatamata oma noorele eale, normaalsele munasarja reservile ja selle patoloogiate puudumisele, ei saa hormoonstimulatsiooni tulemusena oodatavat kogust munarakke, mida hiljem viljastada, kasvatada ning tagasi viia emakasse. Ebapiisava hormoonstimulatsiooni tõttu võib kehavälise viljastamise (*in vitro* fertilization, IVF) teostamine ebaõnnestuda. Nova Vita Kliiniku kuni 40-aastaste elussünniga lõppevate IVF-protseduuride õnnestumismäär on 29% (2020a) ning ebapiisava hormoonstimulatsiooniga patsientidel on see paraku veelgi madalam. Selleks, et ebapiisava hormoonstimulatsiooni vastusega patsiendid jõuaksid samuti terve beebi sünnini, on tarvis tõsta nende IVF-i ravi tulemuslikkust. Üheks paljulubavaks, ent siiani väheuuritud meetodiks on analüüsida ebapiisava hormoonstimulatsiooni vastusega patsientide ovulatsioonieelset folliikulit ehk otsest munarakuga kokkupuutes olevat keskkonda ning selgitada välja toimunud muutused nii selle füsioloogias kui ka molekulaarsetes protsessides.

**Metoodikad:** IVF-i patsiendid jaotati vastavalt munasarja hormoonstimulatsiooni ravidooside ning munaraku saagikuse suhte alusel (piirmäär 200 IU rFSH/munarakk) kahte gruppi: ebapiisav (n=9) ning piisav hormoonstimulatsiooni vastus (n=10). Valimi moodustasid  $\leq 40$  aastased naised, kellelt koguti munasarja punktsiooni käigus ovulatsioonieelsest folliikulist selles sisalduvad somaatilised rakud. Meetoditest kasutati: 1) rakkude ülegenoomset RNA sekveneerimist koos diferentsiaalse geeniekspressiooni hindamise ja signaaliradade rikastusanalüüsiga selleks, et määrata muutusi kahe uurimisgrupi vahel; 2) üksikrakkude RNA sekveneerimise meetodit folliikulis leiduvate rakutüüpide tuvastamiseks; ning 3) dekonvolutsiooni analüüsi kirjeldatud rakutüüpide proportsioonide ennustamiseks ebapiisava hormoonstimulatsiooniga patsientidel.

**Tulemused:** Leiti, et ebapiisava ning piisava hormoonstimulatsiooniga patsiendigruppide vahel esinesid muutused 12 molekulaarses signaalrajas nagu näiteks kolesterooli biosüntees ning selle regulatsioon ja steroidide ainevahetusega seonduv. Samuti näidati, et kolm neist olid erinevalt reguleeritud vanuselisest faktorist sõltumatult ( $p < 0.05$ ). Ovulatsioonieelsest folliikulist tuvastati 14 erinevat rakutüüpi. Dekonvolutsiooni meetod võimaldas hinnata, et kirjeldatud rakutüüpidest olid ebapiisava hormoonvastusega patsientide seas alaesindatud teeka rakud ning granuloosrakkude alamgruppidest ARGLU1+ ja SEMA3A+.

**Kokkuvõte:** Saadud tulemused avardavad meie arusaamu ovulatsioonieelses folliikulis leiduvate rakutüüpide kohta ning võimaldavad hinnata geeniekspressiooni varieeruvust ebapiisava ja piisava hormoonstimulatsiooniga patsientide vahel. Uuringu tulemused omavad potentsiaali täiendada IVF-i raviskeeme ning parendada elussünni tulemusi.