

2. Fragestellung

FLT-1 ist der einzige VEGF-Rezeptor, der von Zellen des peripheren Blutes exprimiert wird. Seine Bedeutung für Monozyten ist bekannt (Shen et al, 1996; Barleon et al, 1996; Waltenberger et al, 2000), hier vermittelt er die VEGF-induzierte Chemotaxis. Für neutrophile Granulozyten, die ebenfalls als Träger des FLT-1 identifiziert worden sind, existierten bislang keine Untersuchungen über die Auswirkungen einer Rezeptorstimulation. Da aber Neutrophile als Effektorzellen in der Pathogenese der Präeklampsie (von Dadelszen et al, 1999; Walzog et al, 1999; Tailor et al, 2000) hinsichtlich der Interaktion mit dem Endothel von besonderem Interesse sind, sollte diese Zellpopulation hinsichtlich folgender Aspekte im Mittelpunkt meiner Arbeit stehen:

1. Für Endothelzellen konnten Veränderungen der FLT-1-Expression in Abhängigkeit von der gegebenen VEGF-Konzentration im Sinne einer positiven Rückkoppelung nachgewiesen werden (Barleon et al, 1997).
 - Unterliegt die FLT-1-Expression auf neutrophilen Granulozyten im Verlauf der Schwangerschaft, die ebenfalls mit Zunahme der VEGF-Serumkonzentration verbunden ist, ähnlicher Beeinflussung?
 - Wie verhält sich die Rezeptorexpression bei Präeklampsie im Vergleich zu normotensiven Kontrollen, wo sich doch beide Kollektive bezüglich der VEGF-Konzentration deutlich unterscheiden (Hunter et al, 2000)?

Um diesen Fragen nachzugehen, wurden die Vollblutproben normotensiver Schwangerer sowie von Präeklampsie-Patientinnen auf die FLT-1-Expression der neutrophilen Granulozyten hin untersucht. Sollten sich Unterschiede in der Expression in Abhängigkeit vom Gestationsalter der Patientinnen oder im Vergleich zwischen Präeklampsien und Kontrollen ergeben, müsste geklärt werden, ob es sich dabei um Veränderungen handelt, die sich auf der Ebene des Rezeptorproteins vollziehen (z.B. durch Degradation) oder auch auf die Expression der mRNA übertragbar sind.

2. Ließe die Dokumentation der FLT-1-Expression unterschiedlicher Gestationsalter auf Auswirkungen wachsender VEGF-Konzentration schließen, so sollte der direkte Nachweis eines möglichen Feedback-Mechanismus mit Hilfe einer *ex vivo*-Untersuchung folgen. Aus dem peripheren Blut isolierte Granulozyten wurden dazu in Kultur mit VEGF stimuliert, ihre Rezeptorexpression zuvor und nach Versuchsende ermittelt.

3. Darüberhinaus waren funktionelle Aspekte der FLT-1-Expression auf den Granulozyten von Bedeutung. Es galt zu klären, ob auch bei diesen Zellen, den Monozyten vergleichbar, die VEGF-induzierte Chemotaxis durch FLT-1 vermittelt wird. Für diese Untersuchung sollte deshalb ein Migrationsassay eingeführt werden.