

Biologische Aufklärung im Kampf gegen die Meningokokken-Sepsis

Das Waterhouse-Friderichsen-Syndrom der fulminanten Meningokokken-Sepsis ist eine gefürchtete, trotz moderner Therapien immer noch oft letal verlaufende Infektionskrankheit. Das Genom von zwei *Neisseria-meningitidis*-Erregern wurde kürzlich vollständig sequenziert. Es codiert für 2158 Gene, wobei die Funktion der meisten dieser Gene nicht bekannt ist. Um die Pathogenese der Meningokokken-Sepsis besser zu verstehen, hat eine Forschergruppe in Oxford mittels Transposition beinahe 3000 mutierte *N.-meningitidis*-Erreger hergestellt. Alle Mutanten liessen sich mittels einer einzigartigen «Unterschriften-DNA-Sequenz» identifizieren (STM = signature tagged mutations). Die Mutanten wurden in 30 Pools von je 95 mutierten Stämmen für Virulenzverlust wie folgt getestet: fünf Tage alte Ratten wurden mit einer subletalen Erregerdosis intraperitoneal inokkuliert. Gewisse Mutanten waren nach 20–24 Stunden im Blut nicht mehr nachweisbar. Sie galten als attenuiert, d.h. in ihrer Virulenz geschwächt, weil sie nicht in der Lage

waren, eine Bakteriämie zu erzeugen. So konnten 73 Gene entdeckt werden, die für eine Meningokokken-Bakteriämie essentiell waren. Acht dieser Gene sind bekannte Virulenzfaktoren. Sie sind an der Kapselsynthese, am Eisen-transport und an der Zellmembransynthese beteiligt. 65 Gene wurden bislang nicht mit der Erregervirulenz in Zusammenhang gebracht. Sie codieren für Zellmembranmoleküle, Transport- und Bindungsproteine, oder sind an der Aminosäure-, Protein-, Fettsäuren- oder Nukleotidbiosynthese, am Energiestoffwechsel oder an anderen Zellregulationsmechanismen beteiligt. Von 16 Genen ist die Funktion gänzlich unbekannt. Diese elegante Genomanalyse eines klinisch bedeutsamen Krankheitserregers identifiziert neue molekulare Ziele zukünftiger Impf- und Therapiestrategien.

Nature Medicine, 2000;6:1269

Barbara Biedermann, Bruderholz