

## MDR Aktuell – Kekulé's Corona-Kompass

Dienstag, 14. Februar 2023

#341

**Jan Kröger, Moderator**

MDR Aktuell – Das Nachrichtenradio

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander S. Kekulé, Experte**

Professor für Medizinische Mikrobiologie  
Virologie an der Martin-Luther-Universität  
Halle-Wittenberg sowie Direktor des Instituts  
für Biologische Sicherheitsforschung in Halle

### Links zur Sendung:

Britischer Bericht über Ausbreitung von  
Corona-Varianten (10.02.2023):

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1135877/variant-technical-briefing-50-10-february-2023.pdf)

### Rezeptor LRRC15

Australische Studie (09.02.2023):

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001967>

Studie aus Cambridge (03.02.2023):

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001959>

Studie der Brown University (13.10.2022):

<https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001805>

### Studien zu Masken (in Reihenfolge ihrer Erwähnung)

Meta-Analyse der McMaster University  
(01.06.2020):

[https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)31142-9/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)31142-9/fulltext#%20)

Meta-Analyse des Kirby-Instituts (30.04.2020):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191274/>

Studie aus Boston (Januar 2023):

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570677X22000910>

Studie aus Hongkong (23.04.2020):

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177146/>

**Dienstag, 14. Februar 2023**

- Warum erkranken manche Menschen so schwer an COVID 19, während an-

dere die Infektion ohne weiteres überstehen? Dafür gibt es sicher mehr als eine mögliche Erklärung. Aber diese Liste werden wir heute erweitern und draufschreiben: LRRC15, ein Protein, das laut mehreren Studien das Virus weitestgehend unschädlich machen kann. Was ist von diesen Erkenntnissen zu halten und besteht Hoffnung, dass wir dank LRRC15 neue Medikamente gegen COVID 19 finden?

- In der letzten Folge haben wir uns ausführlich mit der Cochrane-Studie beschäftigt. Deren Kernaussage: Es gäbe keinen Beweis, dass das Maske tragen etwas gegen die Verbreitung des Virus gebracht hätte. Wir haben über methodische Mängel der Studie gesprochen und die Podcast-Folge nicht umsonst mit der Überschrift „Masken wirken“ versehen. Wir finden aber auch eine ausführlichere Begründung kann da nicht schaden. Heute geht es also um mehrere Studien, die bei Maske-tragen zu einem anderen Ergebnis gekommen sind als der viel diskutierte Cochrane-Review.

01:12

### Jan Kröger

Wir wollen Orientierung geben. Ich bin Jan Kröger, Reporter und Moderator beim Nachrichtenradio MDR Aktuell. Jeden Dienstag haben wir einen Blick auf die aktuellen Entwicklungen rund um das Coronavirus. Und wir beantworten Ihre Fragen. Das tun wir mit dem Virologen und Epidemiologen, Professor Alexander Kekulé. Hallo, Herr Kekulé.

### Alexander Kekulé

Guten Tag, Herr Kröger.

### Jan Kröger

Herr Kekulé, ein Blick mal wieder auf das aktuelle Infektionsgeschehen in Deutschland, anhand des Wochenberichts des Robert-Koch-Instituts vom letzten Donnerstag, mit dem beginnen wir auch heute diese Sendung: Die Inzidenz ist um 14% gestiegen. Wie bewerten Sie das?

### Alexander Kekulé

Ja. Ich schließe nicht aus, dass da jetzt noch mal eine Welle von Atemwegserkrankungen kommt. Wie gesagt, das wäre, wie schon mal gesagt, das wäre nicht untypisch. Weiß man natürlich jetzt nicht ganz am Anfang. Wichtig ist ja für die Corona-Lage, ob das bedrohlich ist, ob das neue Maßnahmen erfordert. Und da kann man jetzt schon sagen: Das wird nicht so sein. Die genauere Analyse hat ja gezeigt, dass wir eigentlich in dieser ganzen Pandemie zu keinem Zeitpunkt in einer Lage waren, wo zum Beispiel unsere Intensivkapazitäten wirklich überlastet gewesen wären. Sie waren zum großen Teil sehr stark belastet. Es war notwendig, Verteilungen vorzunehmen, weil es lokale Überlastungen gab. Aber in der Gesamtbeurteilung ist es so, dass unser Gesundheitssystem in Deutschland eigentlich diese ganze Pandemie ganz gut überstanden hat. Vielleicht kann man sogar sagen, dass wir in Deutschland ganz glimpflich von den Todeszahlen unterm Strich dabei weggekommen sind, weil wir eben viele politische Fehler, die vielleicht gemacht wurden, durch ein gutes Gesundheitssystem abfedern konnten. Und da haben wir so ein dickes Polster, dass ich jetzt mal sagen würde die Omikron-Varianten, die tun uns jetzt nichts mehr.

### Jan Kröger

Apropos Omikron-Varianten, schauen wir mal etwas näher drauf. Ein bisschen, fast schon würde ich sagen, ein Running-Gag dieses Winters bei uns im Podcast ist das schneckenartige Vorankommen der Variante XBB.1.5 in Deutschland. Aber sie ist jetzt, nach BA.5 die am zweithäufigsten nachgewiesene Variante erstmals im Wochenbericht, allerdings weiterhin bei nur 9% der untersuchten Stichproben. Schauen wir vielleicht mal auf die Lage bei den Varianten. Was beobachten Sie da?

### Alexander Kekulé

Grundsätzlich muss man sagen, wir haben es nur mit Omikron-Subvarianten zu tun. Das ist ja eine komplett andere Situation als früher, als wir noch Alpha und Delta und wie sie alle hießen, die ganzen Hauptvarianten hatten. Der Unterschied ist hier: Es ist eigentlich alles

Omikron und verändert sich so geringfügig, also nur so ein kleines Blätterrauschen letztlich. Wichtig ist einfach: Die neuen Varianten haben nach wie vor – und das beobachten wir natürlich ganz genau, da schaue ich mir auch wirklich jede Woche noch mal die Berichte an – die haben auf der ganzen Welt keine Hinweise gegeben, dass die Krankheit irgendwie gefährlicher wird. Also man sieht – man nennt das ja inzwischen Variantensuppe, die da weltweit wabert – es setzt sich nicht mehr eine durch, sondern in vielen Ländern sind zwei, drei, vier, fünf Varianten gleichzeitig vorhanden, zum Teil auch in ungefähr gleicher Stärke. Aber man sieht nirgendwo, dass irgendwo das mit einer erhöhten Krankheitslast oder Ähnlichem zu tun hätte. Sondern im Gegenteil, die Krankheitslast nimmt überall ab, hauptsächlich aufgrund der steigenden Immunität der Bevölkerung. Daher würde ich mal sagen 9% ist, ja... das XBB.1.5 hat eine gewisse Chance, bei uns dominant zu werden. Das ist nicht auszuschließen. Vielleicht kriegen wir im Frühjahr ja auch noch mal eine Welle richtig. Das ist schon möglich, dass man da eine Welle hat und wird dann irgendwann sagen: Ja, das ist hauptsächlich durch XBB.1.5 verursacht. Aber das hat natürlich keine Auswirkungen irgendwie für den Einzelnen. Man kriegt halt eine Omikron-Infektion mit den bekannten Symptomen. Insgesamt ist ja SARS-Cov-2 – nur noch mal zur Dimension – seit vielen Wochen, eigentlich den ganzen Winter durch, im Bereich von 5% bis 7% aller nachgewiesenen Atemwegserreger. Und die Hauptwelle der Atemwegsinfektionen ist ja zuletzt durch Influenza verursacht worden. Es gab auch mal eine RSV-Welle, hauptsächlich bei Kindern. Jetzt hatten wir Influenza, das ist wieder zurückgegangen. Die RSV-Welle ist technisch gesehen eigentlich vorbei. Natürlich gibt es noch RSV-Infektionen, aber diese eigentliche Winterwelle ist gerade durchgelaufen. Und im Moment haben wir Rhinoviren, also Schnupfenviren, die das Hauptgeschehen machen mit 20%. Dann bei 10% bis 13% liegen weiterhin Influenzaviren und andere Erkältungserreger und erst danach deutlich abgeschlagen – wenn ich das mal so wie im Wettrennen kommentieren darf – SARS-CoV-2 mit 7% leicht angestiegen. Aber ich würde da nichts draus machen. Das ist nichts, was uns jetzt beunruhigen muss. Und das Wichtigste

ist: Die Krankenhauseinweisungen und auch die Todesfälle sind nach wie vor Altersgruppe jetzt über 80. Also früher hatten wir mal gesagt über 50 muss man aufpassen, dann hieß es über 60. Eine Zeit lang habe ich auch selber gesagt, ab 70 würde ich zum Beispiel Impfungen dringend empfehlen, Boosterungen empfehlen. Und jetzt ist die ganz offizielle Zahl, dass man ab 80 eigentlich ein deutlich erhöhtes Risiko noch hat.

### **Jan Kröger**

Wir hatten es auch häufiger schon in unserem Podcast erwähnt. Z. B. in Großbritannien, da werden diese Coronavirus-Varianten deutlich häufiger sequenziert. Und da gibt es auch neue Daten, wie die Situation eben dort ist in Großbritannien. Was sagen die?

### **Alexander Kekulé**

In England, das stimmt ja, die gucken nach wie vor sehr gründlich nach. So ungefähr 30, 40% aller positiv getesteten... aller positiven Tests werden sequenziert. Das heißt, man guckt dort wirklich im Detail nach, ob sich neue Varianten bilden. Das ist für uns natürlich immer wichtig, dass andere Länder das machen, damit wir so ein bisschen den Blick in die Glaskugel oder durchs Fernrohr sozusagen haben. Der aktuelle Bericht, der ist gerade jetzt letzte Woche rausgekommen, der hat, was ich ganz interessant fand, gezeigt, dass die Inzidenz dort bei Frauen signifikant häufiger ist als bei Männern. Das fand ich irgendwie erstaunlich, weil man ja sonst so klare Geschlechterunterschiede selten gesehen hat und eher am Anfang der Pandemie waren die Männer häufiger betroffen. Muss man sich an der Stelle dann immer fragen, weil in England natürlich auch nicht mehr jeder zum Test geht. Wenn überhaupt, macht man noch Schnelltests. Aber die meisten machen eigentlich gar nichts. Warum sind es jetzt mehr Frauen? Möglicherweise gehen die doch häufiger zum Test. Und vielleicht gibt es mehr Männer, die sagen: Ist mir egal, ob ich Corona habe oder nicht. Das ist aber reine Spekulation. Es wird auch in dem Bericht nicht erklärt, warum das so ist. Aber es ist signifikant. Und das andere ist, dass tatsächlich die Inzidenz, also die Häufigkeit der Neuinfektionen bei älteren Menschen deutlich häufiger ist als bei Jüngeren. Also ich sag mal über 50, über 60 und bei

den Hochaltrigen auch, obwohl die natürlich in England jetzt nicht den Großteil der Bevölkerung ausmachen. Da muss man auch eher dann indirekt Rückschlüsse auf das Testverhalten ziehen und sagen: Es sieht so aus, als würden sich jüngere Leute einfach gar nicht mehr testen lassen. Die haben wahrscheinlich auch Symptome, die Dunkelziffer ist dann also hoch. Und das interessiert die aber nicht, ob sie Covid haben oder irgendeine andere Atemwegsinfektion. Die kurieren das halt irgendwie aus und erscheinen gar nicht in der Statistik. Und wenn man halt älter ist, ich sage jetzt mal 60, 70 Jahre, dann hat man natürlich verstanden, dass man eventuell ein Risiko hat, und geht häufiger mal zum Test. Und so ist es wohl zu erklären. Ja, und dann ist dort auch so XBB.1.5 – Das ist ja in den USA richtig massiv vorhanden. In vielen Bundesstaaten macht das über 50% der Fälle aus. – Und in Großbritannien ist es so, das XBB.1.5 eben ja einen erheblichen Anteil hat, ich glaube, auch so in einer Größenordnung von 10% liegt, also so ähnlich wie bei uns. Wichtig ist, die haben auch die Steigerungsrate sozusagen mit dabei. Und da ist es tatsächlich so, dass XBB.1.5 in Großbritannien am schnellsten wächst, also die Zunahme ist am schnellsten und hat in der letzten Woche 46% zugenommen, fast 50% zugenommen. So schnell nimmt keine andere Variante zu. Es gibt noch eine, die sie dort beobachten, die bei uns nicht so eine Rolle spielt, die heißt CH.1.1. Die scheint auch sich sehr schnell zu verbreiten. Es ist ein Abkömmling von BA.2.75, also dieser Unterlinie, die in Deutschland eigentlich nicht so eine große Rolle gespielt hat, aber in Großbritannien und USA recht stark war, während wir eigentlich hauptsächlich BA.5 hatten. Aber wie gesagt, das ist interessant für Virologen. Man guckt er gerne mal so zu, aber bei anderen Erregern machen wir das ja auch nicht. Wir dokumentieren ja auch nicht jede Woche quasi wie im Wetterbericht, welche Subvarianten von Influenzaviren sich da gerade von ausbreiten oder nicht. Man nennt sie nicht Subvarianten dort, sondern das sind dann andere Begriffe. Aber letztlich könnten wir das bei allen Viren machen. Und es ist nicht zu erwarten, dass da jetzt der wahnsinnige Durchbruch kommt.

## Jan Kröger

Sie sprechen schon Abkürzungen an und vielleicht einen wahnsinnigen Durchbruch. Das bietet mir schon eine Überleitung zu unserem nächsten Thema. Die Abkürzung lautet: LRRC15. Und der mögliche Durchbruch ist die Hoffnung, dass man mit dieser Entdeckung – die gleich mehrere Forscherteams gemacht haben in mehreren Ländern – dass man also mit dieser Entdeckung möglicherweise einen Weg findet, um besser gegen COVID 19 gewappnet zu sein, möglicherweise neue Medikamente entwickeln kann. LRRC15 ist ein Protein, so viel will ich vorausschicken. Und für die nähere Vorstellung dessen, worüber wir jetzt heute reden wollen, würde ich Sie doch einmal bitten: Worum handelt es sich denn genau bei LRRC15?

10:59

## Alexander Kekulé

Ja, das ist ganz spannend. Das ist also so eine Art Rezeptor für SARS-CoV-2. Also wir haben ja immer darüber gesprochen, dass dieses Coronavirus einen Rezeptor in der Lunge hat, der heißt ACE2, das wissen wahrscheinlich schon ganz viele. Dieses Angiotensin Convert- ing Enzyme 2, was da u. a. auf der Oberfläche von Schleimhautzellen in der Lunge und in den Atemwegen vorhanden ist. Das hat man sich so gemerkt, dass dort das Virus andockt. Und jetzt ist es so – muss man vielleicht die Geschichte bisschen spannend machen – wir kennen ja von anderen Viren, die man genauer untersucht hat – nicht so viele Viren, die man so ganz genau untersucht hat – aber, wenn man sehr genau hingeschaut hat, hat man gemerkt: Ganz so einfach, dass das Virus einfach irgendwo andockt und dann in die Zelle reingeht, ist es nicht. Sondern wenn man den Mechanismus sich genauer anschaut, zum Beispiel bei HIV, dem Virus, was AIDS auslöst, da ist es so, da hat man dann genau gesehen, dass da nicht nur ein Hauptrezeptor vorhanden ist – den kannte man schon länger – sondern es gibt sogenannte Korezeptoren, also weitere Strukturen auf der Oberfläche der Zielzelle, die von dem Virus benötigt werden, um erfolgreich in die Zelle einzudringen. Und es ist natürlich so, dass diese Korezeptoren, wenn die zum Beispiel nicht vorhanden sind, dass das dann dazu führen kann, dass – obwohl der

Hauptrezeptor da ist – das Virus gar nicht in die Zelle rein kann. Bei AIDS kennen wir so was. Es gibt Menschen, bei denen fehlt genetisch ein Korezeptor, und die können dann deshalb nicht an AIDS erkranken. Die können zwar mit HIV infiziert werden, werden aber nicht krank. Das ist also ziemlich erstaunlich. Prinzipiell sind solche Mechanismen zu erwarten bei vielen Viren. Und das ist ja so, dass man bei SARS-CoV-2, dem Pandemie-Virus, da hat man ja schon vor längerer Zeit – das haben wir im Podcast auch schon mal besprochen – festgestellt, dass es so eine Art Korezeptor gibt, der heißt TMPRSS2. Oh Gott, oh Gott, ein langes Molekül, langer Name. Das heißt Transmembrane Serine Protease, hat da jemand den kurz in Buchstaben gepackt. Das ist ein Enzym, das jetzt auch auf der Oberfläche von manchen Zellen, die eben infizierbar sind, mit SARS-CoV-2. Und das kann dieses Spike-Protein, diesen Stachel vom SARS-Cov-2, zertrennen. Und das ist aber notwendig, diese Zertrennung, diese Proteasebehandlung, dass das in zwei Teile zerteilt wird. Das ist notwendig, damit das Virus erfolgreich in die Zelle rein kann. Ich habe das mal damit verglichen, dass, wenn man durch eine Tür geht, dann muss man sich erst mal an der Türklinke festhalten. Das wäre quasi der Rezeptor, an denen das Virus sich festhält. Aber wenn Sie dann reingehen und wollen durch die Tür durch, dann müssen sie die Türklinke wieder loslassen, sonst wird das nichts. Und dieses Loslassen macht das Virus sozusagen – um im Bild zu bleiben – indem es sich die Hand abhacken lässt und die bleibt dann quasi außen dran. Und das Virus ist drinnen. Es zerlegt sich ja sowieso, wenn es dann in der Zelle ist. Und deshalb sind solche Korezeptoren – gibt doch noch ein paar andere bei SARS-CoV-2 – die sind superinteressant als mögliche Ziele für Therapien. Und deshalb hat man danach immer gesucht, also eigentlich seit Anfang dieser Pandemie intensiv danach gesucht und nie was gefunden. Und eigentlich schon im Herbst 2021, also, das ist jetzt schon Weilchen her, gab es mehrere Arbeitsgruppen. Die haben auf verschiedenen Wegen tatsächlich so Hinweise gefunden, dass es noch eine andere Struktur auf bestimmten Zellen gibt oder überhaupt andere Strukturen gibt auf menschlichen Zellen ganz allgemein gesprochen, an die SARS-CoV-2 zumindest theoretisch andocken könnte. Und

ehrlich gesagt, ich habe diese Arbeiten natürlich gelesen und immer gedacht: Na ja, gut, das ist alles ein bisschen theoretisch, was ihr da gefunden habt. Ich will mal so den praktischen Nutzen davon sehen. Aber inzwischen ist es so, und das ist eben jetzt gerade letzte Woche hochgekocht, das klar ist, dass drei Arbeitsgruppen – man muss dazu sagen, die erste war in Cambridge in England, mal wieder hätte ich fast gesagt, dort am Sanger Institute und an der Universität Cambridge – haben die quasi als erstes im September 2021 ihr Preprint rausgeholt, wo sie gesagt haben: Wir haben da so einen anderen Rezeptor gefunden, eine andere Andockstelle, potenzielle Andockstelle für SARS-CoV-2, und die heißt LRRC15. Was auch immer das ist. Und dann kurz danach haben dann zwei andere Arbeitsgruppen, die eine aus Australien, die jetzt ihr Paper endgültig veröffentlicht hat, das als Preprint gebracht, und eine von der Brown University und der Yale Universität in Amerika gemeinsam auch noch mal im November 2021. Jetzt habe ich über die Preprints gesprochen, und diese drei Arbeiten sind intensiv von Gutachtern begutachtet worden, sind inzwischen alle veröffentlicht, sodass man sich das anschauen kann. Und kurz gesagt, da ist etwas gefunden worden, was echt ein Phänomen ist. Nämlich, dass dieses SARS-CoV-2 an einer völlig anderen Struktur, die gar nichts mit diesen typischen Rezeptor ACE2 zu tun hat, wirklich andocken kann. Und der Weg, wie das gefunden wurde, ist, muss ich schon sagen, spektakulär, weil das wirklich die modernste molekularbiologische Technologie ist, die man da eingesetzt hat, die es überhaupt gibt im Moment. Und ein Beispiel dafür, dass wir wirklich in den letzten 20 Jahren riesige Sprünge in der molekularbiologischen Virusforschung gemacht haben.

16:25

#### **Jan Kröger**

Und dann nehmen Sie uns doch einmal mit auf diesen Weg. Was genau wurde da gemacht? Und eben auch am Ende: Welche besonderen Eigenschaften bei LRRC15 wurden dadurch entdeckt?

#### **Alexander Kekulé**

Ja also die Methode, die man da angewendet hat – ich referiere jetzt mal die Publikation von

der Arbeit aus Australien, weil die gerade ganz aktuell ist – man muss sagen, unter Wissenschaftlern müsste ich jetzt erklären, dass die anderen genauso gut sind und das zum Teil sogar vorher gebracht haben. Aber es geht ja um das allgemeine Verständnis, und die Abweichungen waren jetzt nicht so groß, dass man alle drei erklären muss. Also die Methode, die da so im Zentrum steht, von der hat der eine oder andere vielleicht schon mal gehört, die heißt: CRISPR/Cas. Das ist ein Mechanismus, mit dem eigentlich Bakterien sich gegen Antibiotika wehren. Der ist entdeckt worden und genauer untersucht worden von zwei Wissenschaftlerinnen: Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna. Die haben, vielleicht weiß das der eine oder andere, dafür 2020 ja den Nobelpreis schon bekommen. Also ganz schnell: Die hatten das acht Jahre vorher zum ersten Mal veröffentlicht und haben dann schon den Nobelpreis gekriegt. Also beides junge Damen, zumindest als die den Preis gekriegt haben, waren sie definitiv jung. Und es ist so, dass man sagen muss, dass ist unüblich bei der Nobelpreisvergabe. Aber dieses CRISPR/Cas-System ist so spektakulär, dass es wirklich die ganze Molekularbiologie revolutioniert. Ich kann vielleicht kurz versuchen zu erklären, was das heißt. Das ist selbst für Biologiestudenten nicht immer auf den ersten, sag ich mal, ersten Sitz verständlich. Also CRISPR, das ist eine Abkürzung, die heißt Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats. Was heißt das? Das heißt, man hat bei Bakterien eben gefunden, dass die so kurze, wiederholte Sequenzen in ihrer Erbinformation haben. Bakterien haben ja DNA als Erbinformationen und da gibt es so kurze Sequenzen, die zusammenliegen und die sich so komisch wiederholen. Also sinnlose Wiederholungen von Erbinformation, die also auch nicht für irgendein Protein codieren, sondern die da so dazwischen irgendwo in der DNA liegen. Die kannte man schon länger, aber inzwischen hat man rausgekriegt, dass an diese speziellen Sequenzen eben andocken kann: Eine bei diesen Bakterien bestimmte RNA und diese RNA vermittelt bei diesem Andocken die Bindung von einem CRISPR assoziierten Protein. Das ist eben dieses Cas und dieses Protein, das ist ein Enzym, was die DNA schneiden

kann. Und was die Bakterien damit machen ursprünglich ist, dass sie quasi Stellen aufsuchen, wo, sage ich mal, für Antibiotikaresistenzen oder für Antibiotikaempfindlichkeit ungünstige Gene sind und machen die selber kaputt oder können die selber verändern. Das ist aber nicht das Interessante. Das Interessante ist, dass man dieses Prinzip verwenden kann, um mit einem kleinen Stück RNA praktisch jedes beliebige Ziel in dem humanen Genom oder in irgendeinem anderen Genom zu finden. Weil die RNA bindet quasi an ein bestimmtes, wie soll ich sagen... die Information, die auf der RNA ist, die ist so eindeutig, dass die nur an einer – wenn sie das richtigmacht – an einer bestimmten Stelle des Genoms passt. Riesiges Genom, wir haben ja die ganzen Chromosomen und Unmengen von DNA bei uns. Und man kann es aber so machen, dass man ein kurzes RNA-Stück in dieser CRISPR/Cas-Kombination verwendet, dass dieser ganze Komplex, den man von Bakterien letztlich rausgeholt hat, in der Lage ist, an einer Stelle unserer menschlichen DNA einen kleinen Schnitt zu machen, und zwar mit chirurgischer, hundertprozentiger Präzision. Damit kann man zum Beispiel Gene ausschalten, die Erbkrankheiten verursachen. Das ist eine der ganz großen Anwendungen da. Und das Ganze geht aber noch einen kleinen Schritt weiter: Man kann nicht nur einen Schnitt machen, sondern man kann eben auch – das ist das, was hier verwendet wurde – man kann das noch mal koppeln mit einem Enzym oder mit verschiedenen Funktionen, die die Aktivität von Genen hochfährt. Also das sind Proteine, die das Abschreiben bestimmter Gensequenzen aktivieren. Wir nennen das Transkription und das sind sogenannte Transkriptionsfaktoren, mit denen man dann dafür sorgen kann, dass bestimmte Gensequenzen überexprimiert werden, also hochgefahren werden. Was sie dann gemacht haben, wird noch komplizierter, ist, dass sie eine quasi vom gesamten menschlichen Genom – das ist ja sequenziert, das kennt man ja seit einiger Zeit – vom gesamten menschlichen Genom haben die sich ganz viele einzelne kleine RNA-Schnipselchen gemacht, wo jeder RNA-Schnipsel an ein anderes Gen passt. Unendlich viele, wenn Sie so wollen, per Computer generiert, die gegen alle denkbaren, irgendwie theoretischen Gene des menschlichen Genoms wirksam sind.

Solche Schnipsel, so ein Schnipselhaufen heißt nicht Haufen bei den Molekularbiologen, sondern Bibliothek. Das ist eine Schnipselbibliothek. Das kann man sich so vorstellen, als wenn man eine riesige Staatsbibliothek hätte. Und diese kleinen Schnipsel sind die Signaturen, die außen auf den Büchern drauf sind, so dass man das Buch wiederfindet. Und diese riesige Bibliothek, die lässt man jetzt los, verbindet man mit dem CRISPR/Cas-Mechanismus und lässt es jetzt los auf ganz normale Zellen, die man in der Zellkultur hat, das wird mit so einer Infektion quasi gemacht zum künstlichen Virus. Und dann haben die Folgendes gemacht, dann haben die gesagt: Jetzt schauen wir doch mal, welches dieser menschlichen Gene – also praktisch alle kommen da infrage – in der Lage ist, über diese CRISPR/Cas-Aktivierung die Bindung von SARS-Cov-2 Spike-Protein zu verbessern, zu erhöhen. Man hat also SARS-CoV-2 Spike-Protein genommen, mit so einem Fluoreszenzmarker markiert, dadurch kann man das dann mit bestimmten Methoden sehen oder nachweisen, und hat unendlich viele Zellen erstmal infiziert. Dann hat man die durch eine Maschine laufen lassen, sog. Cell Sorter heißt das, wo quasi jede einzelne Zelle durch einen kleinen Fluoreszenzanregungslichtstrahl durchläuft und das Fluoreszenzsignal wird registriert. Und wenn das positiv ist, dann bewegt sich so eine kleine Nase in einem Millisekundenbruchteil nach links oder rechts. Und so wird es dann sortiert in verschiedene Töpfchen, sodass man dann quasi die Zellen sortiert hat danach: Welche Gene haben die, die in der Lage sind, SARS-CoV-2 Spike-Protein zu binden. Und da macht man dann so ein Ranking hinterher am Schluss und sucht die dann raus, welche das sind. Und die drei Arbeitsgruppen haben unabhängig voneinander mit sehr ähnlichen Methoden eine totale Überraschung erlebt: Dass nämlich das Gen im menschlichen Genom, was am deutlichsten die Bindung verstärkt für solche Spike-Proteine eben nicht der ACE2-Rezeptor ist, den wir schon kennen, sondern auf Platz eins liegt was ganz Anderes, wo man gesagt hat: Hey, was ist denn das? Nämlich dieses LRRC15. Das ist ganz sicher so, dass die alle erst mal im Buch nachgeguckt haben, was das überhaupt ist, weil das jetzt nicht so ein bekannter Kandidat war. Und auf Platz zwei der besten Treffer sozusagen, die also diese

Bindung des Fluoreszenzmarkierten Spike-Proteins am besten vermitteln konnten, lag der bekannte Rezeptor ACE2. Also dieser Gewinner sozusagen des Wettbewerbs, die australische Arbeit, von der ich gerade berichtet habe, die hat es in drei Versuchen parallel gemacht und dreimal lag auf Platz eins eben dieses LRRC15. Also das ist was, sage ich mal, da läuft es dem Biologen kalt den Rücken runter, dass man da so etwas hat, was die ganze Zeit übersehen wurde, weil man hat ja alle möglichen Versuche vorher gemacht. Könnte man jetzt auch darüber spekulieren, warum das übersehen wurde. Aber man hat es bisher nicht gefunden. Jetzt ist der nächste Schritt natürlich die Frage: Was ist das für ein Ding? Ja, sozusagen geht man da schön in die Bibliothek und guckt mal nach. Früher sind wir dann tatsächlich noch richtig in die Bibliothek gestiefelt und haben da geblättert. Heutzutage bleibt man am Schreibtisch, muss sich nicht bewegen und googlet das Ganze bzw. guckt in wissenschaftlichen Datenbanken nach. Und dieses LRRC15, also LRR heißt Leucine-rich Repeat. Das ist also jetzt ein Protein. Und da gibt es eine Aminosäure, die heißt Leucine. Und diese Aminosäure Leucine, die ist in diesen sog. LRRs, da gibt es ganz viele, die schon beschrieben worden, relativ häufig vorhanden. Und diese typischen LRRs, also diese Proteine, die so viele Leucine haben, die sich immer wiederholen, die haben folgende Eigenschaften: Die sehen so ein bisschen aus wie so Hufeisen, was außen hydrophob ist, also eine Affinität zu fettigen Partikeln hat, und innen, wie wir sagen hydrophil, also eher zu wässrigen Partikeln eine Affinität hat. Und diese Hufeisenform, die wird ganz häufig verwendet – da gibt es andere Beispiele in der Biologie natürlich, wo man solche LRRs schon kennt – um Proteininteraktionen spezifisch zu vermitteln. Also es ist so eine Art Vorläufer der Antikörper. Wir haben ja schon oft gehört, es gibt Antikörper, Antigene, das ist so etwas Immunologisches. Und die Zelle kann aber spezifische Proteine nicht nur über Antikörper erkennen, sondern eben auch über diese LRRs. Die spielen deshalb eine große Rolle bei der angeborenen Immunität. Also, das ist ja die ältere Immunität, Innate Immunity sagt man auch, die also Lebewesen hatten, bevor es Wirbeltiere gab. Und das ist eine Entwicklungsgeschichte. Dieses alte Immunsystem, das hatte

noch nicht diese Antikörper, Antigenschichte, sondern das war angewiesen auf ein bisschen primitivere Erkennungsmechanismen. Und das machen eben diese LRRs. Da hat man gesagt: Aha, das ist ja interessant, also, da haben wir irgendetwas gefunden, so ein LRR, in dem Fall heißt das C15. Warum heißt das C15? Das heißt deshalb so, weil das 15 Leucine Repeats hat. Also LRR, heißt ja Leucin-rich Repeat und C15 heißt ganz simpel Containing Fifteen. Also das heißt, das ist ein LRR, das 15 von diesen Repeats hat. Gibt auch welche mit zehn zum Beispiel, die in anderen Strukturen bekannt sind. Die sieht man typischerweise dann, wenn diese angeborene Immunantwort eine Rolle spielt, also auf bestimmten Immunzellen. Die sieht man in immunologisch aktiven Gewebe, z. B. in der Milz kommen die vor, aber auch immer dann, wenn es um eine Barriere geht, also so eine immunologische Barriere wie z. B. bei der Plazenta oder auch auf der Haut. Und wir wissen auch, dass diese LRRs, speziell das LRRC15, dass das aktiviert wird bei der Wundheilung. Also ganz erstaunlich, bei der Wundheilung braucht man das plötzlich, sonst nicht unbedingt. Und das ist dummerweise aber auch häufig vorhanden auf Krebszellen. Also so einen Kandidaten hat man jetzt plötzlich gefunden als besten Bindungspartner für das Spike von SARS-CoV-2. Und dann haben die natürlich genauer nachgeschaut: So, jetzt wollen wir aber mal wissen, wo das überhaupt ist und wann das vorkommt. Und dann hat die Arbeitsgruppe sich das genauer angeschaut. Man hat also jetzt gesehen: Also erstens dieses LRR bindet tatsächlich – oder LRRC15 – das bindet tatsächlich an das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Die andere Arbeitsgruppe aus Cambridge hat gezeigt, dass diese Bindung direkt über die Rezeptorbindungsdomäne des Spike-Proteins funktioniert. Das heißt also genau die gleiche Domäne, mit der der Rezeptor ACE2 gebunden wird, genau an der gleichen Stelle wird auch dieses LRRC15 gebunden. Der wichtige Unterschied ist nur: Das führt nicht zur Aufnahme des Virus. Also wenn das SARS-CoV-2-Virus an den ACE2-Rezeptor bindet, dann geht es ja in die Zelle rein. Das ist bei diesem LRRC15 nicht der Fall, das bleibt quasi außen auf der Zelle irgendwie hängen – das weitere Schicksal ist an der Stelle noch nicht bekannt – und wird auch nicht irgendwie abgebaut oder Ähnliches und

kann nicht zu einer Infektion führen. Die nächste Frage ist jetzt: Sind die auf der gleichen Zelle? Also ist dieser ACE2-Rezeptor auf der gleichen Zelle wie LRRRC15? Könnte es also so eine Art Korezeptor sein? Und da ist die Antwort: Nein, das haben die Leute aus Sydney nicht genauer untersucht, aber die von der Brown University, die haben gesagt, dass nicht die gleichen Zelltypen... also das SARS-CoV-2-Virus befällt normalerweise so Schleimhautzellen – wir sagen Epithelzellen dazu – und dieses LRRRC15 ist aber auf Bindegewebszellen, also auf Hypoblasten, das heißt also nicht auf der gleichen Zelle, in der Lunge normalerweise. Was also passiert ist: Es werden ganz andere Zellen bei der Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus, nämlich diese Fibroblasten, Bindegewebszellen, die auch viel mit Wundheilung zu tun haben, die auch bei der Wundheilung helfen natürlich, an denen dockt das Virus auch an und es kommt dann zu zwei verschiedenen Effekten über dieses LRRRC15. Das Eine ist, es fängt natürlich Virus weg. Also, das ist ja klar, das ist ja sozusagen die natürliche Virus-Falle. Wir haben in diesem Podcast im Januar mal über die Methode gesprochen, quasi Viren wegzufangen, therapeutisch auch als Decoy, also als Täuschkörper. Das hat sich der Mensch so schön ausgedacht und war ganz stolz darauf, dass das irgendwie funktioniert. Wir haben ja darüber berichtet. Jetzt stellt sich heraus, die Natur ist da schon längst draufgekommen und benutzt quasi dieses LRRRC15 auf Fibroblasten, auf Bindegewebszellen, wenn Sie so wollen, als Täuschkörper, um die Viren wegzufangen, dann sind nämlich weniger Viren an dem ACE2 dran. Das heißt also, es bremst sozusagen die Virusinfektion aus. Das ist ein Effekt, den es hat. Und der andere ist, dass tatsächlich antivirale Mechanismen eingeschaltet werden. Also es ist so, dass die Fibroblasten dann anfangen, Interferon zu produzieren und andere antivirale Mechanismen in Gang setzen, z. B. dafür sorgen, dass Enzyme die virale RNA abbauen können, bestimmte RNAs sind das, die werden aktiviert. Also unspezifische antivirale Mechanismen werden eingeschaltet, wenn das Virus an diesen LRRRC15 bindet. Unspezifisch heißt, es ist sozusagen die angeborene Immunantwort, die eben dann nicht mit diesen spezifischen Antikörpern und so arbeitet. Also superspannend, eine Riesentür ist da

aufgestoßen worden, wo man also sieht: Da passiert noch ganz, ganz viel, wo wir bis vor kurzem nicht von hätten träumen können. Und ich bin sicher, da wird es noch viele Arbeiten geben, die eben dann die Frage stellen, was man therapeutisch oder diagnostisch mit diesem LRRRC15 anfangen kann.

32:01

#### **Jan Kröger**

Ja, diese Arbeiten, die werden wir natürlich mit Spannung erwarten. Aber vielleicht können wir diesen Blick voraus auch heute schon ein bisschen machen. Jetzt hat uns also, wie Sie sagen, die Natur da gewissermaßen eine Steilvorlage geliefert, die wir entdeckt haben. Was können wir mit der jetzt anfangen?

#### **Alexander Kekulé**

Ja, also das eine ist Richtung Diagnostik. Da ist es so, da schließt sich der Kreis. Ist ja manchmal ganz komisch, dass Dinge fast zur gleichen Zeit publiziert werden, wo man denkt: Aha. Und zwar ist es so, dass kürzlich mehrere Arbeitsgruppen das gemacht haben. Man sucht natürlich nach Parametern im Blut, schon länger, mit denen man vorhersagen kann, ob der Verlauf einer COVID-Erkrankung, SARS-CoV-2-Infektion, ob der schwer wird oder nicht. Das ist ja klar, im Krankenhaus, will man am liebsten Blut abnehmen möchte und dann feststellen: Muss ich antiviral therapieren? Brauche ich für den Patienten vielleicht ein Intensivbett? Gibt es da irgendetwas, was ich im Blut feststellen kann, irgendwelche Parameter? Da hat man ja viele gefunden, die so ein bisschen eine mehr oder minder gute Aussage machen. Aber jetzt gerade zufällig hat sich eben gezeigt, dass der diagnostische Parameter, der am stärksten korreliert – zumindest in der Arbeit, die das da vorgenommen hat – mit dem schlechten Verlauf einer COVID-Infektion, das ist ein Absinken von LRRRC15 im Blut. Man findet nämlich dieses LRRRC15, das ist ja eigentlich auf der Oberfläche von Zellen – wird eben aktiviert durch die Infektion auch – aber man findet kleine Mengen, die sich irgendwie abgelöst haben oder auch von abgebauten Zellen sind im Blut. Man kann mit sehr empfindlichen Methoden ein ganz bisschen LRRRC15 im Blut nachweisen. Es ist nicht so ein Standardtest, aber das ist möglich. Und da hat man eben gesehen:



Das geht runter bei Patienten, wo die COVID-Erkrankung so schwer ist, dass das Immunsystem damit nicht klarkommt. Die wahrscheinlichste Erklärung dafür ist, dass das LRRC15 tatsächlich bei denen, wo alles gut läuft, einen erheblichen Teil der Viren irgendwie wegfängt. Und dass diese Kapazität dieses Puffers, wenn ich mal so sagen darf, oder diese Attrappen, die da in der Lunge als Ersatzrezeptoren da sind; wenn diese Kapazität überlastet ist, also sozusagen, wenn die erschöpft sind, dann kommt es möglicherweise zum schwereren Verlauf. So ist jetzt die Theorie. Und das sieht man auch daran, dass eben dann das LRRC15 im Blut weniger wird, einfach deshalb, weil die Rezeptoren sozusagen dann alle verbraucht sind durch das angedockte SARS-Cov-2. Also das ist so interessant, dass eben abfallendes LRRC15 im Blut gerade identifiziert wurde als ein Parameter, der sehr stark korreliert ist mit einem schweren Verlauf bei COVID, sodass es schon so aussieht, als wäre das nicht nur so ein komisches Laborergebnis. Ich habe ja jetzt erklärt, wie das gefunden wurde. Das ist ja schon extrem akademisch, vom Genom des Menschen, vom Gesamtgenom auszugehen, zu gucken, ob irgendetwas bindet. Bei solchen Versuchen ist die Wahrscheinlichkeit, dass man am Schluss irgendetwas findet, was also nur für das Lehrbuch geeignet ist und überhaupt keine praktische Bedeutung hat, leider relativ hoch. Aber hier, in dem Fall sieht es so aus, als hätte das diagnostisch zumindest mal eine Konsequenz und dann natürlich therapeutisch. Klar, also das ist natürlich so, wenn es so eine natürliche Täuschkörperstrategie gibt offensichtlich, und wir jetzt verstanden haben, dass der Körper das hier selber macht, dann kann man natürlich überlegen, wie man eventuell selber durch nachgebaute LRRC15-ähnliche Proteine bei den Menschen, wo der Verlauf schwerer ist, helfen kann, indem das Virus weggefangen wird. So ganz so easy, dass man jetzt sagt: Ach, das nehmen wir doch einfach, das LRRC15 wird man irgendwie schon künstlich herstellen können, dann spritzen wir das und vielleicht hat es einen Effekt. So einfach wird es nicht sein, weil typischerweise bei diesen leucinereichen Rezeptoren, da ist es so: Die haben eine niedrige Affinität. Also die Bindungskraft zu den Proteinen, die sie festhalten, ist nicht vergleichbar mit dem, was Antikörper

und Antigenreaktionen machen. Also dieses adaptive modernere Immunsystem ist wesentlich besser und selektiver auch als diese Strukturen, die das angeborene Immunsystem noch verwendet. Sodass ich mal vermuten würde – weiß man natürlich nicht – dass es nicht so einfach sein wird, dass man das Zeug einfach herstellt und dann verabreicht. Da wird man erstens viele Dinge binden, die man gar nicht wegfangen wollte – heißt irgendwelche Parameter im Blut damit verändern – und zweitens bezweifle ich, dass, wenn das quasi frei im Blut schwimmt, die Bindungseffizienz so groß ist, dass das irgendeinen therapeutischen Effekt hat. Also man wird es nicht direkt als Täuschkörper verwenden können, aber zumindest das Prinzip. Und natürlich wollen wir wissen: Wie funktioniert das? Also es ist ja so, dass man jetzt als Nächstes rauskriegen muss: Was ist eigentlich dann das Schicksal von Viren, die an diese Bindegewebszellen in der Lunge gebunden haben? Übrigens wird das aktiviert eben bei der Infektion. Man hat gesehen, bei COVID-Erkrankten ist dieses LRRC15 plötzlich aktiviert. Man kann es auch nachweisen, dass direkt in den Atemwegen, dann quasi die Aktivität hochgeht, und die Frage ist: Okay, dann bindet das Virus wahrscheinlich da dran, und was passiert dann eigentlich mit dem Virus? Wird das da weggefressen von irgendwelchen Immunzellen? Also aufgenommen wird es nicht. Bleibt es da ewig hängen? Was ist das Schicksal der Viren? Die müssen ja irgendwie inaktiviert werden. Also das wissen wir noch nicht. Und ich kann mir sehr gut vorstellen, dass das einfach dann in wenigen Jahren ein Target sein wird, ein neues Ziel sein wird für eine gezielte Therapie, indem man eben das speziell aktiviert. Indem man zum Beispiel die LRRC15-Produktion des Körpers anregt oder irgendetwas anderes da andocken lässt, um die damit verbundene Aktivierung der antiviralen Aktivität zu bewirken. Also, da springen jetzt natürlich aus der ganzen Welt auch die Forscher aus den Pharmalabors drauf. Vielleicht kann man noch eins sagen: Ich finde solche Ergebnisse immer deshalb interessant, weil wir ja auch überlegen bei den Impfstoffen, die wir haben... da haben wir ja das Spike-Protein, was, wo man immer gesagt hat: Ja, das dockt ja an den ACE2 an. Das Spike-Protein wird ja als Impfstoff verwendet. Und das ist ein ganz interessantes Beispiel.

Also niemand hätte sich träumen lassen, dass es da noch einen zweiten Rezeptor gibt, der irgendwie mechanistisch was bewirkt in der Zelle oder der vielleicht sogar was mit der Kommunikation zwischen Zellen zu tun hat in der Lunge. Das heißt, es ist viel komplizierter, was wir da sozusagen untersuchen, als wir das bis jetzt in unseren Köpfen haben. Und darum bin ich immer dafür, dass man mit einem gewissen Respekt quasi neue Medikamente entwickelt und eben auch neue Impfstoffe entwickelt. Es könnte sein, dass diese Erkenntnis, dass es da einen zweiten Rezeptor gibt, zu einer neuen Generation von viel besseren Impfstoffen führt, dass die eben dort andocken und vielleicht dann einen zusätzlichen Effekt haben. Es kann aber auch sein, dass mögliche Nebenwirkungen dann besser quasi verstanden werden, wenn man jetzt berücksichtigt, dass es eben diesen zweiten Rezeptor gibt. Die Natur hat uns hier tatsächlich überrascht. Und deshalb finde ich die Ansätze grundsätzlich richtig zu sagen: Wenn man so ein neues Impfstoff-Prinzip hat, dass man – wie das ja bei den mRNA-Impfstoffen und bei diesen Spike-Protein-Impfstoffen ist – dass man dann eigentlich nicht sagen darf, das geht so ein bisschen in die Zulassungsdiskussion: Das ist ein Impfstoff, der kriegt die ganzen Vereinfachungen, die wir generell bei Impfstoffen den Herstellern zugehen. Da gibt es viele Vereinfachungen, weil Impfstoffe eben nicht als neues Medikament gelten, als pharmakologischer Wirkstoff, weil man sagt: Na, Impfstoffe sind irgendwie alle gleich. Da präsentiert man irgendwie was, was aussieht wie ein Virus, und das Immunsystem springt dann drauf. Hier sieht man, dass es doch eigentlich pharmakologische Wirkungen gibt, um die es hier geht, und die auch zum Teil noch nicht bekannt sind. Und darum, finde ich, muss man eigentlich den Herstellern dieser modernen Impfstoffe abverlangen, dass sie auch das ganze Repertoire an Sicherheitstests bei der Zulassung abliefern, was für normale Medikamente eben auch verlangt wird, weil man solche unerwarteten Dinge eben immer wieder findet. Und dann kann man schlecht hinterher sagen: Na ja, haben wir damals halt noch nicht gewusst. Sondern die Hersteller müssen solche möglichen weiteren Rezeptoren z. B. bei der Zulassung von normalen Medikamenten ja berücksichtigen.

### Jan Kröger

Also ein ganzes Feld, das sich da jetzt auftut durch diese Entdeckung. Vielleicht möchte ich es abschließen mit der Frage, die unsere Hölerin Denise H. uns zugeschickt hat und die auch diese Studienergebnisse gelesen hat – Sie haben auch schon ein bisschen vorweggenommen – „Glauben Sie, dass es zeitnah möglich wäre, ein Medikament aus diesem Protein herzustellen?“ Oder, wie Sie sagen, wird es wahrscheinlich noch ein bisschen dauern.

41:14

### Alexander Kekulé

Ja, das Wort zeitnah ist hier das Problem. Also ich bin da immer vorsichtig. Ich persönlich bin sicher, dass es da therapeutische Prinzipien gibt, die aus dieser Erkenntnis abgeleitet werden. Muss nicht unbedingt sein, dass es jetzt für SARS-CoV-2 ist, da ist es vielleicht schon ein bisschen zu spät. Vielleicht noch ein Ding: Es gibt eine ältere Arbeit, wo mal gezeigt wurde, dass LRRC15 – das hat man aber damals eher als Kuriosum betrachtet – auch bei Adenoviren in der Lage ist, die Virusinfektion auszubremsen. Das hat man in einem ganz anderen Zusammenhang mal untersucht. Da ging es um therapeutische Ansätze. Also man benutzt gentechnisch veränderte Adenoviren zur Krebstherapie. Und da hat man gemerkt, dass sich Krebszellen sozusagen wehren dagegen, indem sie LRRC15 aktivieren. Und dann verändert sich die Oberfläche dieser Krebszellen, sodass diese Adenoviren nicht mehr andocken können. In dem Zusammenhang ist es mal berichtet worden. Da hat jeder gesagt: Na ja, gut, das ist interessant für die Gentherapeuten, die mit Adenoviren arbeiten. Aber jetzt sieht man, das scheint irgendwie ein größeres Feld zu sein. Und ich bin sicher, dass das im weitesten Sinne in der antiviralen Therapie eine Rolle spielen wird, vielleicht auch in anderen therapeutischen Bereichen, wo das angeborene Immunsystem eine Rolle spielt. Aber zeitnah wird es eher nicht sein, sondern dass ist, sage ich mal, Horizont 5 bis 10 Jahre schätze ich, bis die ersten Wirkstoffe rauskommen.

### Jan Kröger

Dann kommen wir heute noch zu einem weiteren Thema. Wir verfolgen noch eine Studie, die wir letzte Woche intensiv diskutiert haben.

Es ging um die Cochrane-Studie zur Wirksamkeit von Masken. Sie hatten in der letzten Woche sehr viele methodische Mängel in dieser Studie erwähnt und weiterhin eben auch das Maske tragen als einen sinnvollen Schritt, als eine sinnvolle Maßnahme gegen die Verbreitung des Virus erwähnt. Was wir letzte Woche nicht gemacht haben, das war das Auflisten sozusagen von Studienergebnissen, die eben auch genau für diese These sprechen. Da haben uns auch mehrere Hörerinnen und Hörer daran erinnert. Deswegen die Frage noch einmal an Sie: Welche Erkenntnisse gibt es denn für das Maske tragen?

### Alexander Kekulé

Ja, da muss man kurz ausholen. Also sehr viele methodische Mängel hat die Studie nicht, die Cochrane-Studie, sondern es ist so: Der Autor, die Autoren haben halt gesagt: „Uns interessiert nur das, was durch letztlich kontrollierte, randomisierte, klinische Studien bewiesen ist.“ Also sehr, sehr stark eingeschränkt quasi in ihrem Blick. Und die haben gesagt: „Die sog. Beobachtungsstudien interessieren uns gar nicht, sondern uns interessieren nur echte Experimente, kontrollierte Experimente.“ Und da beißt sich ein bisschen die Katze in den Schwanz, weil keiner bestreitet ja, dass Masken grundsätzlich vor Viren schützen. Also sonst wären alle Virologen tot und alle Infektiologen im Krankenhaus, die sich damit schützen. Und zwar in beiden Richtungen. Man schützt auch die Umwelt. Nur so ein Beispiel: Wenn wir Patienten haben im Krankenhaus, die werden von A nach B irgendwo rumgefahren, und man weiß, die haben einen Atemwegsinfekt, dann kriegen die typischerweise eine Maske aufgesetzt für diese Fahrt im Bett irgendwie über die Krankenhausflure. Und da gibt es Untersuchungen, die – natürlich rauf und runter – die gezeigt haben, dass Masken wirken, um es mal so zu sagen. Die Frage ist nur: Welche Daten brauche ich, um eine Anordnung sozusagen fürs gesamte Gesundheitssystem zu machen und vor allem so eine Einschränkung für die Bevölkerung? Weil die, die jetzt hier auch noch mal die Frage gestellt haben, sind natürlich die Masken-Kritiker, wenn ich das mal so sagen darf. Und da ist ja, habe ich ja referiert, das will ich jetzt nicht alles wie-

derholen. Aber es ist so, dass die Autoren dieser Cochrane-Studie hinterher im Interview noch mal klipp und klar nachgelegt haben. Sie würden als einzigen Beleg für so eine politische Anordnung akzeptieren, wenn man z. B. – wurde dort gesagt – die Hälfte aller Briten mit einer Maske versieht und die andere Hälfte nicht und dann guckt, was dabei rauskommt, sozusagen unter kontrollierten Verhältnissen. Oder die Hälfte aller Italiener, da wurde Italien als Alternative vorgeschlagen. Ja, diesen Maßstab kann man dann natürlich nicht dransetzen, zumal – um das noch einmal aufzugreifen, das habe ich letztes Mal nicht erwähnt – wenn man natürlich fordert, dass die Hälfte aller z. B. Italiener eine Maske auf hat und die andere Hälfte nicht und dann macht man eine kontrollierte Studie. Da hat dann der Herr Jefferson, der das ja gesagt hat, der Autor der Studie oder Hauptautor, der macht da einen kleinen Denkfehler, weil es ist ja nicht möglich, eine Maske zu tragen und das nicht zu bemerken, weil solche Studien müssen ja doppelblind sein. Es darf also weder der Studiendurchführer noch der Proband merken, in welcher Gruppe er ist. Das ist bei so einer Maske schon mal von vornherein ein gewisses Problem. Weil Leute, die eine Maske aufhaben, verhalten sich anders. Und weil sie sich anders verhalten, z. B. weil sie glauben, sie wären sicherer, begeben sie sich natürlich eher in Gefahr, das ist bekannt. Darüber gibt es auch wieder Untersuchungen. Sodass also diese kontrollierte Studie eigentlich dazu nicht geeignet ist. Und die weiteren Gründe, warum sie nicht geeignet ist, das habe ich letztes Mal erklärt, hängt z. B. mit der Infektionswahrscheinlichkeit zusammen. Deshalb ist die Frage: Auf welche Basis sollen sich politische Entscheidungsträger oder auch Virologen, die sie beraten, jetzt stützen? Und da hat man eben die Beobachtungsstudien. Das heißt, man schaut mal zum Beispiel im Krankenhaus, da kann man es ja machen. Wenn ich jetzt einen Teil der Krankenpfleger und Krankenschwestern quasi mit Maske rumlaufen lasse und den anderen Teil ohne oder – was man typischerweise dann macht ist, damit niemand unmaskiert ist – das würden die nicht wollen und da sagt man: Okay, die einen kriegen eine FFP2, die anderen kriegen FFP3, also mit noch höherem Schutzfaktor. Oder die ei-

nen kriegen noch einen normalen Mund-Nasen-Schutz gegen FFP 2. Oder man sagt der einen Gruppe: Ihr dürft die Maske aufsetzen, wenn ihr der Meinung seid, ihr macht gerade ein gefährliches Manöver, z. B. beim Absaugen der Atemwege, wo der Patient häufig hustet und das dann natürlich zu Aerosolbildung kommt. Und die andere Gruppe kriegt die Anweisungen, die Maske immer zu tragen, sobald sie das Krankenhaus betreten. Und solche Studien gibt es rauf und runter. Das sind aber keine echten kontrollierten Studien, sondern das sind eher Beobachtungsstudien, wo man also nicht alle Bedingungen wirklich sauber kontrolliert, wo man auch nicht randomisiert hat. Das heißt also, die Kontrollgruppe und die Gruppe, wo man eine Intervention macht, wirklich so ausgesucht hat, dass die wirklich 100% vergleichbar sind. Jetzt sagen die Kritiker – was ich aber auch verstehe – die sagen jetzt: Moment mal, also bloß, weil die Cochrane-Studie sagt, da ist sozusagen kein Beleg da, kann man ja nicht sagen, wenn es keinen Beleg gibt, dann ordne ich das an, sondern der das anordnen, muss sich relativ sicher sein, dass es irgendeinen Zweck, dass es irgendetwas nutzt, sonst ist ja die Beschränkung der Bevölkerung nicht gerechtfertigt. Und das ist der Grund, warum ich mir gedacht habe, wir stellen einfach mal ein paar von den Studien online, die da tatsächlich ausschlaggebend sind. Die eine ist vielleicht interessant, weil die auch mitentscheidend war, seinerzeit, als die Diskussion gelaufen ist. Die ist aus dem Juni 2020, im Lancet erschienen, hat die McMaster Universität in Kanada gemacht, die also sich gerade so im Bereich Epidemiologie schon lange einen Namen gemacht haben. Die haben eine Metaanalyse gemacht von allen damals irgendwie verfügbaren Maskenstudien, die sozusagen irgendwie aus der Kiste zu kramen waren – ich meine, wir haben die damals auch im Podcast besprochen, aber ich bin nicht ganz sicher – und die haben insgesamt 172 Beobachtungsstudien. Das ist ein Grund, warum wir die hier nicht alle besprechen. Die haben 172 Beobachtungsstudien rausgesucht und ausgewertet. 44 davon waren so, dass man sie quantitativ vergleichen konnte. Das geht nur dann, wenn bestimmte Parameter vergleichbar sind, dass man sozusagen sagen kann, man wirft die einzelnen Studienteilnehmer sozusagen in einen

großen Topf und macht eine Metaanalyse. Also aus 44 haben sie Metaanalysen gemacht und 172 haben sie insgesamt rausgerechnet. Und da sind so grob gesagt, zwei Ergebnisse rausgekommen. Das eine ist: Masken schützen. Der Unterschied ist quasi 0,15 zu 1, also die Odds Ratio, wie wir sagen, oder das Risiko ist auf 0,15 runtergegangen oder andersherum gesagt: Die Schutzwirkung liegt bei 85%, gemittelt über die Studien, die ausgewertet wurden. Das ist eine Zahl, die kann man quasi gleich wieder vergessen, weil das kommt extrem auf die Einzelbedingungen an. Also es gibt Studien, da ist es weniger, es gibt andere, da ist es mehr. Aber wichtig ist das, wenn man die zusammenwirft in einen Topf, dass man dann epidemiologisch so ein Bild davon kriegt: Wirkt es denn überhaupt, wenn man so was anordnet bei unterschiedlichen Situationen, bei Krankenhauspersonal oder auch im öffentlichen Bereich? Und da ist eine ganz klare Schutzwirkung, die statistisch signifikant ist, eben rausgekommen und beziffern kann man die mit 85%. Und der zweite Effekt, den die gezeigt haben jetzt epidemiologisch, ist, dass FFP-Masken, also FFP2 – die heißen ja international N95-Masken – dass die besser schützen als der normale OP-Mund-Nasen-Schutz. Beides nicht völlig überraschend also, beides bestätigt sozusagen das, was ja jeder von uns erwarten würde, wenn man sich eine Maske aufsetzt. Klar, die ist manchmal dicht, manchmal nicht dicht. Es ist so, dass manche Leute sich daran halten, manche halten sich nicht daran. Wir haben alle die Zeiten erlebt, wo in der Straßenbahn Leute saßen, die ihren Mund-Nasen-Schutz, als der angeordnet war, demonstrativ unterm Kinn getragen haben. Klar ist es so, dass, wenn jetzt alle oder viele das unterm Kinn tragen oder diese FFP-Masken nicht richtig dicht sitzen, dass das dann schlechtere Ergebnisse gibt von der Schutzwirkung, sowohl für einen selbst als auch für andere, als wenn man das beim trainierten Krankenhauspersonal macht und vielleicht einen Studienaufseher noch danebensteht und aufpasst, ob die Maske richtig sitzt. Aber man würde ja immer erwarten, auch wenn die Compliance, wie wir sagen, also die Befolgung der Regel schlecht ist, dass es einen Unterschied macht. Eine andere, die vielleicht interessant ist, ist vom Kirby Institute in Sydney – das Kirby Institute ist auch

so eine der, sage ich mal, Topereinrichtungen – die sich jetzt in Australien mit dem Thema beschäftigen, auch aus 2020, natürlich im Zusammenhang mit SARS-CoV-2. Das war eben die Frage: Alle wollten für die politischen Entscheider irgendwelche Fakten generieren oder Fakten zusammentragen. Die haben in dem Fall sogar 19 kontrollierte Studien zusammengetragen, zum großen Teil aus Vor-COVID-Zeit. Es waren acht Studien dabei, die das Masken tragen in der Community, also in so Gemeinschaftssettings quasi betroffen haben, und sechs Studien, die bei medizinischen Personal das Masken tragen hatten. Bei denen ging es jeweils um die Frage: Wer hat sich infiziert? Also die Ergebnisse, die hier ausgewertet wurden, waren: Wieviel Prozent haben sich dann infiziert mit und ohne Maske? Und fünf Studien haben sie ausgewertet, bei denen es um die Quellenkontrolle ging, also die Frage, ob jemand, der eine Maske aufhat, andere infizieren kann. Das sind ja damals auch immer zwei Paar Stiefel gewesen, wer sich daran erinnert. Die Frage: Schütze ich mich selber? Schütze ich die anderen? Heute wissen wir, dass es beide Effekte gibt. Und da ist es auch ganz eindeutig bei dieser Studie, die insgesamt 19 kontrollierte Studien sogar ausgewertet hat, ist ganz eindeutig herausgekommen, dass das Masken tragen einen Schutzeffekt hat. Ich sag mal ganz ehrlich an dieser Stelle: Also ich mache das natürlich deshalb gern, weil ich irgendwie mich auch an der Ehre gepackt fühle. Es ist ja bekannt, dass ich einer der ersten, zumindest im deutschsprachigen Raum, Protagonisten war unter den Fachleuten, die die Maske befürwortet haben. Ich prüfe das auch deshalb noch einmal nach, weil, wenn man sich geirrt hat, muss man – als Wissenschaftler und auch als Regierungsberater – muss man das dann auch sagen und sagen: Okay, an der Stelle habe ich einen Fehler gemacht. Hier ist es so, dass es für mich ein bisschen Ehrensache ist, dass ich jetzt natürlich, wenn Corona-Podcast-Hörer sagen, sie wollen jetzt mal ein paar Daten hören, dass ich die zusammensuche. Ich finde, das ist der Job der Leute, die das angeordnet haben. Und ich bin ein bisschen irritiert. Mit dieser Cochrane-Studie ist die Diskussion in Gang gekommen, dass das Robert-Koch-Institut, der Corona-Ausschuss der Bundesregierung, das Bundesgesundheitsministerium, dass

die alle in Deckung gehen. Und Entschuldigung, dass ich jetzt sozusagen der bin, der die Masken hier verteidigen muss, aber gut. Das andere, was ich noch ausgesucht habe, was ich ganz interessant finde – mal ein ganz anderer Ansatz – eine Studie aus Boston, 2023, die also mehr ökonomisch sich das Ganze angeschaut hat. Und die haben einfach die Daten der US-Staaten sich angeschaut und geguckt: Korrelieren denn die Infektionen mit den Zeiten, wo man Maskenmandate hatte, und korrelieren sie mit der Mobilität dort? Da ging es u. a. auch um den Faktor Mobilität. Und auch da ist ganz klar gezeigt worden: Immer dann, wenn Masken angeordnet waren – das ist völlig eindeutig – war die Schutzwirkung über 30%, gab es weniger Infektionen, und sobald das Maskenmandat weggelassen wurde, gab es wieder mehr Infektionen. Und dass es eben nur 30% und nicht 100% Schutz hat, wie vielleicht in einem Laborexperiment, das liegt eben daran, dass die Menschen Menschen sind und man es eben hier mit Beobachtungsstudien zu tun hat und nicht mit so einem kontrollierten Experiment. Was ich auch rausgesucht habe, ist eine Studie aus Hongkong vom April 2020. Also die ist in der Corona-Pandemie schon gemacht worden. Und da hat man so im Freizeitbereich verglichen. Was ist, wenn man im Freizeitbereich, also zum Beispiel in Restaurants oder in Fitnesscentern oder was auch immer quasi sagt „Maske auf“ oder „keine Maske auf“? Also das war auch in Hongkong so, dass nicht von Anfang an alle immer überall die Maske getragen haben, das war natürlich viel, viel mehr verbreitet als bei uns. Aber da hat man eben gesagt: Okay, diese Leute, die sollen die Maske aufziehen. Und dann hat man als Kontrolle welche gehabt, wo sie nicht aufgezo-gen wurde. Und das Ergebnis ist eindeutig, dass dort, wo die Masken aufgezogen wurden, es zu viel weniger Ausbrüchen kam – in dem Fall hat man so Cluster-Ausbrüche untersucht – als da, wo man keine Maske getragen hat. Unterm Strich: Wir haben eben 172 Beobachtungsstudien, die allein im April 2020 ausgewertet wurden, plus noch diverse, die dazugekommen sind. Es gibt viele, viele Beobachtungsstudien, die im Ergebnis völlig eindeutig gesagt haben, dass Masken einen selber schützen und auch andere schützen. Die Grundsatzfrage, ob man Beobachtungsstudien überhaupt

trauen darf, da kann ich nur sagen: Macht zum Beispiel Rauchen Krebs, Lungenkrebs? Da werden vielleicht manche Leute sagen: Nö. Also gezeichnet Dr. Marlboro, ja. Warum? Weil es gibt keine kontrollierte Studie, die das gemacht hat, nicht eine. Also, dass Krebs durch Rauchen entsteht, dazu gibt es nicht eine kontrollierte Studie. Wie sollen sie das denn machen? Dann müssen sie ja den einen 40 Jahre lang paffen lassen und den anderen nicht und zwar tausend plus tausend auch noch gemacht. Und der eine, der raucht, darf nicht merken, dass er raucht. Bestimmte Sachen kann man nicht in kontrollierten Studien vernünftigerweise nachweisen. Trotzdem gibt es Rauchverbot in Gaststätten. Da wird jetzt vielleicht der eine oder andere Hörer sagen: „Gegen das Rauchverbot war ich auch schon immer.“ Aber zumindest ist es halt die Situation, in der letztlich politische Entscheider sind. Aber wer will allen Ernstes, dass wir solche Experimente machen? Und deshalb sagen wir: Nein, die Evidenz reicht. Und darum sage ich: Bei der Maske ist es genauso. Wir haben die Daten aus den Laborexperimenten, dass sie schützen. Wir haben die Daten aus den Observationsstudien. Und diese Idee, die Hälfte der Italiener oder die Hälfte der Briten quasi ohne Maske rumlaufen zu lassen, ohne dass sie es merken; die ist eine Schnapsidee.

57:07

#### **Jan Kröger**

Einmal nachfragen möchte ich trotzdem noch, und zwar mit den Worten unseres Hörers Uwe H., der hat uns auch zum Thema Masken geschrieben. Er schreibt, dass er die Corona-Pandemie weitestgehend in Peking erlebt hat und eben auch die letzten zweieinhalb Monate – schildert dort ein bisschen seine Beobachtungen – und fragt: „Wie erklärt sich Herr Kekulé, dass sich in Peking nahezu jeder innerhalb von zweieinhalb Monaten mit Corona infiziert hat, obwohl so gut wie jeder immer eine Maske getragen hat?“

#### **Alexander Kekulé**

Ja, das ist eben dieser subjektive Faktor, nicht? Also, wenn man eben sagt: Nahezu jeder hat sich infiziert, zweieinhalb Monate, und so gut wie jeder hat eine Maske getragen. Der Unterschied zwischen subjektiven Beobachtungen

und solchen Observationsstudien ist eben, dass man bei den richtigen Studien versucht, das zu objektivieren: Wie viele waren das wirklich, in welchem Zeitraum? Wie viele haben sich infiziert? Ich glaube, man kann an dem Beispiel sehen, dass eben die subjektive Wirklichkeit des Menschen leider nicht immer die objektive ist. Das müssen ja auch Ärzte lernen, wenn sie, was weiß ich... viele Ärzte haben irgendwelche Medikamente, die sie seit vielen Jahren verschreiben, wo sie sagen: Mensch, ich bin ganz sicher, das wirkt, das habe ich schon so vielen Patienten gegeben. Das ist ganz tolles Mittel. Und hinterher kommt die Studie raus, die sagt, das Mittel wirkt nicht. Das heißt also, der subjektive Blick ist manchmal anders als das, was die Studien rausgeben. Und tja, mit Peking kann ich nur sagen: Also wir wissen ja, dass die Ansteckungen eben in geschlossenen Räumen stattfinden. Es kommt nicht auf das Maske tragen im Freien an, sondern es kommt darauf an: Was machen die im geschlossenen Raum? Und das kann man natürlich, wenn man in Peking auf der Straße ist, nicht feststellen. Die haben auf der Straße Masken auf, weil das vorgeschrieben ist, auch heute noch meines Wissens. Und wenn da jemand in Peking gelebt hat und sagt: Mensch, ich gehe da über die Straßen, sehe lauter Leute mit Masken. Dann sagt es eben nichts darüber aus, was die in geschlossenen Räumen machen und dort findet aber die Ansteckung statt. Daher würde ich sagen, dass ist für mich nicht verwunderlich. Klar, man muss vielleicht eins einräumen: Wenn man jetzt Studien machen würde mit der neuesten Omikron-Variante, die werden ja immer ansteckender, und das vergleichen würde mit Studien mit den Vor-Omikron-Varianten, dann wäre meine Vermutung – das ist aber wirklich Spekulation – dass man wahrscheinlich einen schwächeren Masken-Effekt sieht, bei den Omikron-Varianten, weil die einfach so ansteckend sind, dass man schon eine hohe Compliance braucht. Die Leute müssten sich wirklich daran halten. Es muss so sein, dass die Masken vernünftig aufgesetzt werden. Man braucht vielleicht zusätzlich noch den Abstand, dass man nicht so ganz nah mit der Maske dann beieinander ist. Ich würde sagen, wahrscheinlich würde man bei Omikron einen schwächeren Effekt sehen als bei den früheren

Varianten. Das könnte jetzt in China sogar eine Rolle spielen. Aber sonst bin ich ziemlich sicher, dass das eben ein Beobachtereffekt ist. Dass der Beobachter nicht die gesamte Stichprobe hat oder die Stichprobe des Beobachters nicht repräsentativ ist für die Grundgesamtheit, wie die Statistiker sagen. Anders ist es nicht zu erklären, dass die auf der Straße alle Masken aufhaben und trotzdem sich infiziert haben. Dass ist in China tatsächlich so und das ist ja auch ein Grund, warum ich hier früher der Meinung war, dass es Unsinn ist, auf der Straße Maskenpflicht zu haben.

#### **Jan Kröger**

Damit sind wir am Ende der 341. Ausgabe von „Kekulé's Corona-Kompass“. Vielen Dank, Herr Kekulé für heute. Die nächste Folge erscheint am kommenden Dienstag. Bis dahin. Tschüss.

#### **Alexander Kekulé**

Gerne. Bis dahin, Herr Kröger. Tschüss.

#### **Jan Kröger**

Und wenn Sie eine Frage haben, dann schreiben Sie uns an [mdraktuell-podcast@mdr.de](mailto:mdraktuell-podcast@mdr.de) oder rufen Sie uns an kostenlos unter 0800 300 22 00. „Kekulé's Corona-Kompass“ gibt es als ausführlichen Podcast unter *Audio & Radio* auf [mdr.de](http://mdr.de), in der ARD Audiothek, bei YouTube und überall, wo es Podcasts gibt. Und wer das ein oder andere Thema noch einmal vertiefen möchte: Alle wichtigen Links zur Sendung und alle Folgen zum Nachlesen finden Sie unter jeder Folge unter *Audio & Radio* auf [mdr.de](http://mdr.de)

<b>MDR Aktuell: „Kekulé's Corona-Kompass“</b>
---