
Immunsvaret mot coronavirus

LEO STARCK OCH SEPPO MERI

Under 2019 började covid-19 spridas globalt på grund av virusets virulensegenskaper och bristen på immunitet bland befolkningen. Människans medfödda immunitet är i princip effektiv mot sars-cov-2 och till exempel den starka medfödda immuniteten hos barn har visat sig bekämpa viruset effektivt i tidiga stadier av infektionen. Virusets dock undvika immunitet genom att bland annat undertrycka interferenssignaler, trötta ut naturliga mördarceller och andra lymfocyter samt genom sina S-proteinmutationer, de så kallade varianterna. Paradoxalt nog spelar immunförsvaret en roll både i uppkomsten av sjukdomen och i skyddet mot den. Om immunsystemet inte klarar av att avgränsa och eliminera infektionen i de övre luftvägarna kan coronaviruset sprida sig till lungorna och orsaka inflammatoriska symtom. Inflammationsceller ackumuleras och cytokiner, blodkoagulationen och komplementsystemet aktiveras. I värsta fall skadar de lungorna och andra organ och leder till döden. Adaptiv immunitet, inducerad av sjukdom och/eller vaccination, ger bra skydd mot en allvarlig infektion. Långtidsskydd tillhandahålls av både antikropps- och T-cellsmedierad immunitet. De nuvarande intramuskulära vaccinerna är otillräckliga när det gäller att åstadkomma en steriliserande immunitet som skulle förhindra virusöverföring från människa till människa. Intranasala vacciner befinner sig på forskningsstadiet och har gett lovande resultat i djurmodeller. Det är möjligt att vi i framtiden får boostervacciner som helt och hållet eradikerar viruset från människans slemhinnor.

SKRIBENTERNA

Leo Starck, med.lic., är vikarierande klinisk lärare vid Helsingfors universitet. Avdelningen för bakteriologi och immunologi, Medicum och forskningsprogrammet TRIMM.

Efter genomförd allmänläkarutbildning har han fortsatt som doktorand i serobakteriologi och vikarierande klinisk lärare i bakteriologi och immunologi vid Helsingfors universitet. Han är intresserad av immunreaktioner mot coronavacciner och sätt att bekämpa antibiotikaresistenta mikrober.

Seppo Meri, MD, är professor i immunologi vid Helsingfors universitet. Avdelningen för bakteriologi och immunologi, Medicum och forskningsprogrammet TRIMM, och överläkare vid HUS Diagnostikcentrum, Helsingfors universitetssjukhus.

Hans forskningsområden inkluderar autoimmunitet, sjukdomar relaterade till komplementstörningar och mikrobers förmåga att kringgå immunförsvaret.

Pandemin till följd av coronaviruset sars-cov-2 har gått över hela världen i flera vågor och lämnat efter sig stor förstörelse. Minnes-spår av infektioner och vaccinationer blir kvar i immunsystemet, men varför har immuniteten inte kunnat bekämpa infektionerna effektivt och varför verkar också effekten av vaccinet vara kortvarig? Vi diskuterar dessa frågor i denna översikt.

Coronavirus är hölje-försedda RNA-virus som infekterar många slags djur. Sju olika typer av coronavirus har hittats hos människan. Fyra av dem är säsongvis uppträdande coronavirus (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1), som traditionellt har orsakat en förkylningsliknande sjukdom. Farligare coronavirus är däremot sars-cov och mers-cov som upptäckts 2002 respektive 2012. De spred sig lyckligtvis inte pandemiskt, till skillnad från sars-cov-2, som orsakar sjukdomen covid-19. Avsaknaden av immunitet och virusets virulensegenskaper har gjort att sars-cov-2 kunnat spridas över hela världen. Coronaviruset sars-cov-2 orsakar oftast en luftvägsinfektion, där de första symtomen är snuva, hosta, ont i halsen, huvudvärk och svaghetskänsla. I svårare fall utvecklas andningssymtom som gradvis går

ner i lungorna. Det kan åtföljas av en heterogen grupp av inflammatoriska sjukdomstillstånd som når andra organ, såsom njurar, hjärta eller centrala nervsystemet. I dessa tillstånd kan ingå aktivering av både koagulationssystemet och komplementsystemet. Immunsystemet spelar en nyckelroll vid utvecklingen av och försvaret mot covid-19. Virusets har å sin sida också metoder för att kringgå immuniteten. I det följande beskriver vi huvuddragen i immunsvaret mot coronaviruset och avvikande svar i särskilda situationer.

Infektionsvågorna

Coronavirusinfektionen har uppträtt i vågor. Orsaker till det är bland andra spridningen av viruset till icke-immuna delar av befolkningen, befolkningens beteende såsom sammankomster, återgång till arbetsplatser, skolor och daghem, skyddsåtgärder och nya varianter av viruset som har kunnat kringgå tidigare förvärvat immunitet (1, 2). Immuniteten kan komma av vaccination eller av en tidigare coronainfektion, ibland också delvis av säsongbetonade coronainfektioner (3–5). Det finns olika grader av immunitet. I bästa fall skyddar immuniteten helt mot infektion, medan ofullständig immunitet kan förhindra allvarliga infektioner eller göra att infektionen bli lindrig och kortvarig. I tidiga stadier av infektionen kan stark medfödd immunitet förebygga eller dämpa den, men i slutändan kommer ett långsiktigt skydd av adaptiv immunitet, som är baserad på både antikroppar och det cellmedierade immunsystemet.

Virusets egenskaper

Forskarna lärde sig snabbt känna viruset sars-cov-2, varför det också gick att utveckla vaccin mot det på rekordtid. Virusets RNA-genom kodar för 29 proteiner, av vilka några används för att undvika immunsystemet. Alla virusets proteiner kommer från en lång aminosyrakedja, från vilken separata proteiner klyvs med hjälp av virusets egna enzymer. Ett särskilt viktigt enzym är det kymotrypsinliknande proteaset 3CL. Till dess klyvningsprodukter hör bland andra virusets viktiga spikprotein S, med vars hjälp viruset fäster till sin ACE-2-receptor. 3CL-enzymhämmaren Paxlovid (en kombination av nirmatrelvir och ritonavir) är ett av de mest lovande antivirala läkemedlen för att dämpa infektionen och minska dess spridning.

Undvikande av den medfödda immuniteten

Kroppens första försvarslinje för att bekämpa virus är att producera interferoner från infekterade celler. De är signaler till andra celler så att de kan stärka sitt försvar mot den hotande virusinfektionen genom att utveckla ett så kallat antiviralt tillstånd. Syftet med det intracellulära antivirala tillståndet är bland annat att stänga av den infekterade cellens eget proteinsyntesmaskineri så att viruset inte kan använda det. Interferoner varnar närliggande celler för virushotet och arbetar för att förhindra eller begränsa skadorna. Där deltar de intracellulära molekylerna RIG-I och MDA5, som känner igen virus-RNA och startar syntesen av typ I- och III-interferoner. Samtidigt börjar produktionen av cytokiner och kemokiner, vilket sätter i gång en inflammatorisk reaktion. Som visas i figur 1 har emellertid sars-cov-2-viruset metoder för att förhindra dessa reaktioner, bland annat med sina proteiner ORF3b och ORF6. Många andra proteiner som kodas av viruset, exempelvis nsp1, nsp6 och nsp13, deltar i processen för att hämma interferonsyntesen och även för att undertrycka den signalering i andra celler som initieras av interferonreceptorerna. På så sätt kan virus i början spridas mer obemärkt till flera celler och orsaka en infektion.

Kroppens naturliga försvar känner igen den främmande patogenen, försöker reagera mot inkräktaren och skapar ett skyddande minnesspår i form av adaptiv immunitet. Grundpelarna i försvarssystemet är det medfödda försvarets första insats mot virus, bland annat de tidigare nämnda interferonerna I och III, många lösliga försvarsmolekyler såsom komplementproteiner, NK-cellmedierat försvar, T- och B-celler samt antikroppar i det adaptiva immunförsvaret. En av interferonernas effekter är att de aktiverar de så kallade naturliga mördarcellerna, det vill säga NK-cellerna. Deras uppgift är att känna igen virusinfekterade celler, som de kan förstöra genom att producera perforin och enzymet granzym B eller genom att styra cellerna till apoptos. NK-cellerna är aktiva vid akut infektion, men vid svårare sjukdomsformer har deras aktivitet visat sig vara försvagad. Det har visats att sars-cov-2 kan undvika NK-celler som dödar egna infekterade celler både genom att undertrycka interferonsvaret och genom att trötta ut NK-cellerna (exhaustio) (6–11).

Adaptiv immunitet

Det tar sin tid för den adaptiva, det vill säga inlärd, immuniteten att mogna; den kan alltså inte avvärja en akut infektion vid det första smittillfället. Efter genomgången sjukdom eller vaccination är antikroppar det viktigaste försvaret mot sars-cov-2. Till syvende och sist är sars-cov-2 ett nytt virus för mänskligheten, så det fanns knappt något antikroppsskydd innan pandemin. Men eftersom olika coronavirus har vissa gemensamma egenskaper och liknande proteiner, kan genomgångna säsongsbetonade coronavirusinfektioner ha lämnat minnes-spår hos en del människor och de kan ha gett partiellt skydd mot sars-cov-2-infektion. Hos vissa personer som inte exponerats för viruset har det nämligen upptäckts både antikroppar och T-cellsreaktivitet mot sars-cov-2 (3, 5, 12). Det verkar förekomma mera korsreaktivitet för nukleoproteinet än för spikproteinet. Också i familjestudier i Finland har det visat sig att det är bara ungefär hälften av de andra i familjen som får infektionen, när en familjemedlem insjuknar (coronahemstudien, THL). Utöver partiell immunitet tillhandahålls infektionsskydd också genom förebyggande åtgärder och särskilt genom den starka medfödda immuniteten hos barn, vilket är viktigt för att bekämpa tidiga infektionsstadier (13).

En genomgången coronavirusinfektion framkallar både antikroppssvar och T-cells-svar, det vill säga cellmedierad immunitet. För att utveckla antikroppssvar behövs också T-hjälparceller. B-celler plockar upp och känner igen sina specifika målantigener med hjälp av en B-cellsreceptor av IgM-typ på sin yta. Efter att ha fått hjälp av T-celler börjar B-cellerna modifiera sina antikroppar så att de blir mer specifika för målstrukturerna. De CD8-positiva T-mördarcellerna som känner igen virusinfekterade celler behöver också stimulering av T-hjälparceller (CD4-celler). Immunreaktionerna synkroniseras alltså mot både extracellulära (antikroppar) och intracellulära mikrober (CD8-celler). Syftet med cellmedierad immunitet är att känna igen celler som har infekterats av virus, bakterier eller protozoer. Dendritceller, makrofager eller B-celler som har hittat viruskomponenter presenterar peptider från virala proteiner för CD4-positiva T-hjälparlymfocyter, som sedan startar den egentliga immunreaktionen. Peptiderna kan härröra sig från många olika virala proteiner, inte bara från S- eller N-proteiner utan också från så kallade icke-strukturella

proteiner (nsp). I laboratorieförhållanden mäts dock oftast cellmedierade immunreaktioner mot S- och N-proteiner. Under gynnsamma förhållanden utvecklas även långlivade minnesceller, och den uppkomna immuniteten kan då i bästa fall vara nästan livet ut. Virusets egenskaper och särskilt de senare virusvarianterna gör dock att immuniteten mot sars-cov-2 är mer kortvarig än vid många andra virusinfektioner. Till exempel immuniteten mot mässling är i allmänhet livslång.

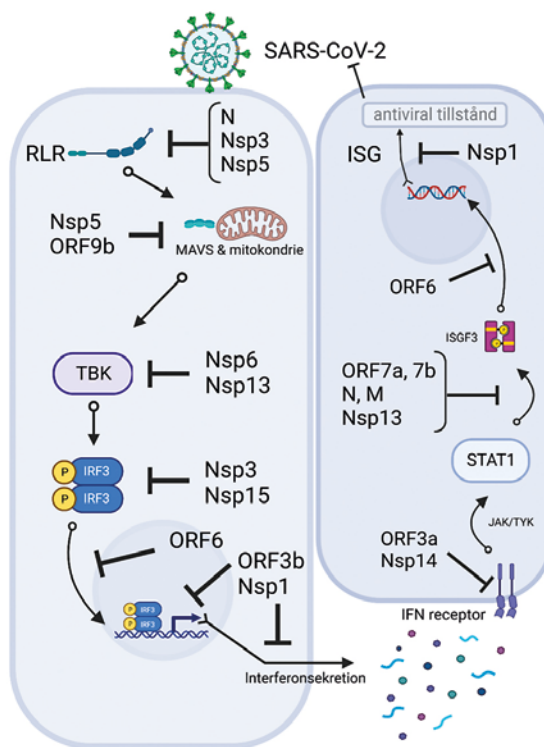
Vid en coronavirusinfektion utvecklas antikroppar främst mot virusets spikprotein (S), nukleoprotein (N) och membranprotein (M). Antikropparna i blodet, som utvecklas hos praktiskt taget alla utom personer med B-cellsimmunbrist, är först av IgM-typ en till två veckor efter smittan, men övergår till IgG-typ de två följande veckorna. Dimera antikroppar av IgA-typ överförs från blodet till slemhinnorna. IgA-antikroppar på slemhinnorna riktade mot virusets S-protein bekämpar infektionen genom att hindra viruset att fästa vid epitelcellerna. Om det lyckas kan de förhindra att en infektion utvecklas. Det förändrade S-proteinet i varianterna gör dock att coronaviruset kan passera denna barriär och orsaka en reinfektion. IgA-antikropparna kräver dessutom kontinuerlig produktion, eftersom de ständigt sköljs ut med sekret. IgG-antikroppar kan också förhindra att viruset fäster sig. De förekommer i någon mån även på slemhinnorna, men främst finns de i blodet. Antikroppar produceras av plasmaceller som har sökt sig till benmärgen (14, 15).

IgG:s mest effektiva funktion är att neutralisera virus. Det kan göra detta genom att hindra virus att fästa sig, genom att aktivera komplement som kan skada virushöljets struktur, eller genom att främja antikrops- och komplementmedierad fagocytos av viruset. Antikroppar motarbetar extracellulära virus. Serums förmåga att neutralisera virus kan betraktas som ett visst mått på immunitet mot den typ av virus som testas. Mängden antikroppar minskar rätt snabbt efter en infektion och har redan inom en till två månader sjunkit till hälften. Neutraliserande antikroppar av bättre kvalitet står sig under längre perioder, cirka ett halvt till två år (16, 17). De skyddar dock ofta inte mot reinfektioner som kan orsakas av nya varianter. Trots det är skyddet mot svåra infektioner rätt bra, eftersom den antivirala förmågan hos IgG-antikropparna i vävnaderna kvarstår och kroppen har kvar B-minnesceller, som hinner

aktiveras innan en svårare form av sjukdomen kan utvecklas. Med hjälp av minnesceller kan den adaptiva immuniteten reagera snabbt på eventuella nya exponeringar. Den adaptiva immuniteten kan ge skydd på tre olika nivåer: steriliserande skydd mot smitta, neutraliserande skydd mot sjukdom och skydd som ger lindrigare sjukdom. Det står nu klart att varken genomgången sjukdom eller nuvarande vacciner kan ge steriliserande skydd mot smitta. Också skyddet mot insjuknande är ofullständigt, men skyddet mot svår infektion är trots allt rätt gott. Det går inte att entydigt fastställa hur länge skyddet varar. Efter en infektion minskar nivåerna av cirkulerande antikroppar under loppet av några månader, och skyddande antikropps nivåer mot olika spikproteinvarianter kan för närvarande inte fastställas på ett meningsfullt sätt. En coronavirusinfektion med lindriga symtom har dock visat sig inducera både cirkulerande B-minnesceller och plasmaceller som utsöndrar IgG från benmärgen 7 och 11 månader efter genomgången sjukdom (15).

Vaccinationer och framtidsutsikter

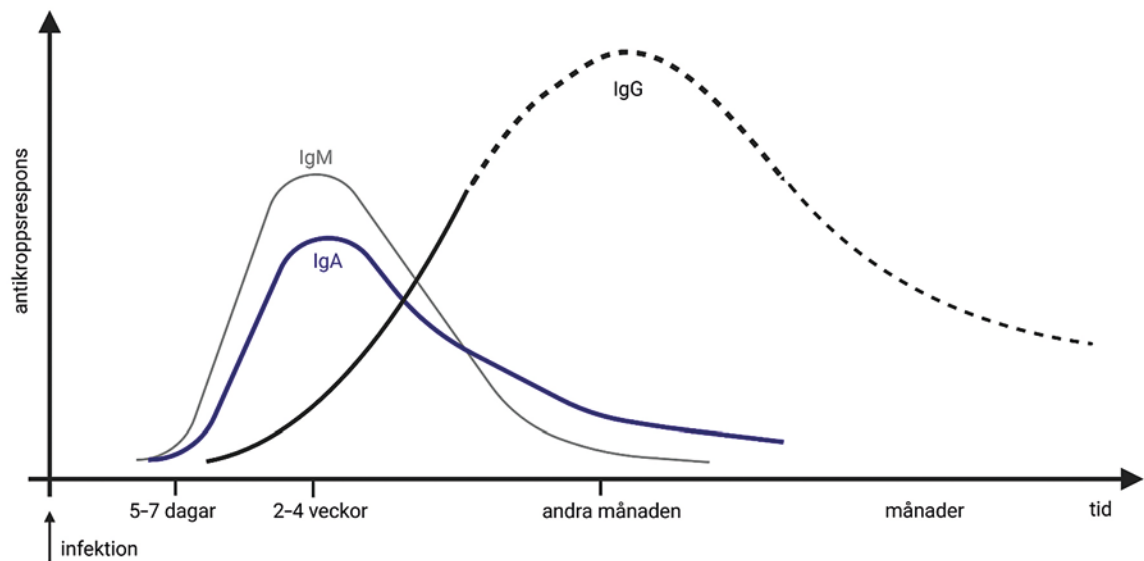
Vaccinationer har spelat en nyckelroll för att stävja coronaviruspandemin och begränsa dess effekter. De flesta av de vacciner som har använts har varit baserade på budbärar-RNA-teknik (mRNA). Adenovektorvaccinet ChAdOx som fanns med i början övergavs på grund av den sällsynta biverkningen trombotisk trombocytopeni (VITT-syndrom). De vacciner som hittills har använts utvecklar antikroppar endast mot S-proteinet. T-celler spelar också en roll i vaccinsvaren. De fungerar som hjälparceller när vaccinsvaret initieras genom att dels stimulera B-celler att producera antikroppar, dels styra CD8-positiva mördarceller till att förstöra infekterade celler. En del av T-cellerna blir också kvar i form av minnesceller, som kan aktiveras tidigt i samband med en ny viruskontakt. Antikroppssvaren förblir ofullständiga om B- eller T-cellsaktiviteten är bristfällig. Dysfunktionen hos dessa celler kan vara medfödd eller förvärvad, till exempel på grund av läkemedel. Vid behandlingar som specifikt hämmar B- eller T-celler, till exempel med monoklonala antikroppar (B-celler: rituximab, ocrelizumab, ofatumumab; T-celler: alemtuzumab, natalizumab), bör vaccinationen ges innan behandlingarna påbörjas. Eventuellt kan det vara nödvändigt



Figur 1. Coronavirusets metoder att undvika naturlig immunitet. Förenklad framställning av virusförsvaret och faktorer som förhindrar coronavirusets signalering. Pilarna visar det normala förloppet av virusrisksignalering och coronavirusproteinerna visar hur den störs. Nsp = Non-structural protein, ORF = Open Reading Frame, RLR = Retinoic-Acid Inducible gene I (RIG-I)-like receptor, MAVS = Mitochondrial antiviral signaling protein, TBK = Tank-binding kinase, IRF = Interferon regulatory factor, IFN = interferon, JAK = Janus kinase, TYK = Tyrosine kinase, STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription, ISG = Interferon Stimulated Genes. Modifierad efter källa (11), figuren skapad av BioRender.com.

att ge vaccinationer, också andra än coronavirusvaccinationer, efter att behandlingseffekterna har upphört, eftersom vissa av behandlingarna hämmar minnescellernas funktion.

Sars-cov-2-viruset har sina sätt att undvika immuniteten. Så är det även med vaccinationer. Virusvarianter som har följt på varandra i en serie har haft förändringar i spikproteinets struktur. Dessa förändringar har resulterat i bättre förmåga för viruset att tränga genom den förvärvade immuniteten. Å andra sidan har den sjukdom som de senaste omikronvarianterna orsakat varit lindrigare, vilket kan bero både på att virusets S-protein har omvandlats och på att immuniteten överlag har förbättrats. Med den omfattande sjuklig-



Figur 2. Kinetiken för det antikroppsmedierade immunsvaret följer allmänna principer: IgM- och IgA-svar utvecklas under de första veckorna (till exempel (21)) för att snabbt avta under den andra månaden. Byte av IgG-klass och aviditetsmognad tar flera veckor. I uppföljningsstudier från THL har IgG-antikroppar i vissa fall hittats mer än ett år efter infektionen (17). Figuren modifierad efter källa (14), figuren skapad av BioRender.com.

heten och det adaptiva immunsvaret som den förbättrade vaccintäckningen har medfört kan förekomsten av allvarlig sjukdom och död förväntas bli måttlig trots att nya varianter sannolikt kommer att orsaka nya vågor. Detta underlättas också av att vaccintillverkarna Moderna och Pfizer har framställt nya modifierade boosterversioner av sina mRNA-vacciner, till exempel baserade på omikronvarianten (18, 19). Vidare får vi sätta vårt hopp till att lokalt administrerade vacciner, som ger slemhinnesterilisering, senare kommer att finnas tillgängliga på marknaden. I musförsök har forskarna redan uppnått fullt skydd mot smitta genom att först immunisera musen intramuskulärt och sedan ge en boosterdos intranasalt (20). Det nässprayvaccin som utvecklas i Finland använder sig av samma teknik. Om det positiva försöksdjursfyndet kan upprepas också hos människor är det i princip möjligt att uppnå ett starkare skydd mot själva infektionen än tidigare.

Leo Starck
leo.starck@helsinki.fi

Inga bindningar

Seppo Meri
seppo.meri@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

1. Cui Z, Liu P, Wang N, Wang L, Fan K, Zhu Q, et al. Structural and functional characterizations of infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2 Omicron. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):860-871.e13.
2. Tuekprakhon A, Nutalai R, Djokaitė-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, et al. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2422-2433.e13.
3. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2020 Sep 29];181(7):14-1501.e15. Tillgänglig på [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-9646\(20\)32333-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-9646(20)32333-9)
4. Kundu R, Narean JS, Wang L, Fenn J, Pillay T, Fernandez ND, et al. Cross-reactive memory T cells associate with protection against SARS-CoV-2 infection in COVID-19 contacts. *Nat Commun* 2022 131 [Internet]. 2022 Jan 10 [cited 2022 May 27];13(1):1-8. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27674-x>.
5. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Oct 2 [cited 2022 Oct 17];370(6512). Tillgänglig på <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abd3871>.
6. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2022 232 [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Oct 17];23(2):165-176. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01091-0>.
7. Björkström NK, Strunz B, Ljunggren HG. Natural killer cells in antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 2021 222 [Internet]. 2021 Jun 11 [cited 2022 Oct 17];22(2):112-123. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00558-5>.
8. Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, Triantafyllia V, Manioudaki M, Pavlos E, et al. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol* 2020 221 [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2022 May 25];22(1):32-40. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41590-020-00840-x>.
9. Gu W, Gan H, Ma Y, Xu L, Cheng ZJ, Li B, et al. The molecular mechanism of SARS-CoV-2 evading host antiviral innate immunity. *Virol J* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2022 May 27];19(1):1-11. Tillgänglig på <https://www.virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-022-01783-5>.

-
10. Lei X, Dong X, Ma R, Wang W, Xiao X, Tian Z, et al. Activation and evasion of type I interferon responses by SARS-CoV-2. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Feb 9];11(1):1–12. Tillgänglig på <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17665-9>.
 11. Lee J-H, Koepke L, Kirchoff F, Sparrer KMJ. Interferon antagonists encoded by SARS-CoV-2 at a glance. *Med Microbiol Immunol* 2022 [Internet]. 2022 Apr 2 [cited 2022 Oct 17];1–7. Tillgänglig på <https://link.springer.com/article/10.1007/s00430-022-00734-9>.
 12. Loyal L, Braun J, Henze L, Kruse B, Dingeldey M, Reimer U, et al. Cross-reactive CD4+ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Oct 8 [cited 2022 Oct 17];374(6564). Tillgänglig på <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abh1823>.
 13. Tamminen K, Salminen M, Blazevic V. Seroprevalence and SARS-CoV-2 cross-reactivity of endemic coronavirus OC43 and 229E antibodies in Finnish children and adults. *Clin Immunol*. 2021 Aug 1;229:108782.
 14. Galipeau Y, Greig M, Liu G, Driedger M, Langlois MA. Humoral Responses and Serological Assays in SARS-CoV-2 Infections. *Front Immunol*. 2020 Dec 18;11:5382.
 15. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, Goss CW, Rauseo AM, Schmitz AJ, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nat* 2021 595(7867):421–425. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03647-4>.
 16. Laidlaw BJ, Ellebedy AH. The germinal centre B cell response to SARS-CoV-2. *Nat Rev Immunol* 2021 221 [Internet]. 2021 Dec 6 [cited 2022 Oct 17];22(1):7–18. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00657-1>.
 17. Haveri A, Ekström N, Solastie A, Virta C, Österlund P, Isoaari E, et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. *Eur J Immunol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 May 30];51(12):3202–13. Tillgänglig på <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/eji.202149535>.
 18. A Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of Omicron Variant Vaccines in Comparison With mRNA-1273 Booster Vaccine for COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2022 May 30]. Tillgänglig på <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05249829>.
 19. Moreira ED, Kitchin N, Xu X, Dychter SS, Lockhart S, Gurtman A, et al. Safety and Efficacy of a Third Dose of BNT162b2 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 May 19 [cited 2022 Oct 17];386(20):1910–21. Tillgänglig på <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955626>.
 20. Lapuente D, Fuchs J, Willar J, Vieira Antão A, Eberlein V, Uhlir N, et al. Protective mucosal immunity against SARS-CoV-2 after heterologous systemic prime-mucosal boost immunization. *Nat Commun* 2021 121 [Internet]. 2021 Nov 26 [cited 2022 Oct 17];12(1):1–14. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27063-4>.
 21. Ortega N, Ribes M, Vidal M, Rubio R, Aguilar R, Williams S, et al. Seven-month kinetics of SARS-CoV-2 antibodies and role of pre-existing antibodies to human coronaviruses. *Nat Commun* 2021 121 [Internet]. 2021 Aug 6 [cited 2022 Oct 18];12(1):1–10. Tillgänglig på <https://www.nature.com/articles/s41467-021-24979-9>.

Summary

Immunity to coronavirus

In 2019 COVID-19 started to spread globally because of viral virulence and lack of immunity. SARS-CoV-2 can evade immunity by suppressing interferon signaling and by its S-protein variants. Paradoxically, the immune system plays a role both in disease development and protection against it. After a respiratory infection the disease may progress to the lungs and cause inflammatory symptoms. Immune cells accumulate, cytokines are secreted and the coagulation and complement systems become activated. Immunity, induced by disease or vaccination, may not prevent virus transmission, but can prevent a severe infection. Long-term protection is provided by both antibody- and T cell-mediated immunity.