



# Koronaviruset – kryssimmunitet, flokkimmunitet og vaksineutvikling

---

## KRONIKK

LUDVIG A. MUNTHE

E-post: ludvig@medisin.uio.no

Ludvig A. Munthe er professor og leder for K.G. Jebsen-senter for B-cellekreft ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, og Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Det har vært uklart hvorfor det nye sarsviruset (sars-CoV-2) rammer et lite mindretall hardt, mens de aller fleste synes å være beskyttet og utvikler mild eller ingen sykdom. En forklaring kan være kryssimmunitet grunnet tidligere eksponering for sesongkoronavirus.

En immunreaksjon mot et virusantigen gir opphav til hukommelses-B-celler, antistoffutskillende plasmaceller og hukommelses-T-celler. Slike celler og antistoff kan potensielt kryss reagere mot andre antigener. Dette kalles en immunologisk kryssreaksjon og gir kryssimmunitet mot smitte. I det følgende omtales først det nye og det forrige sarsviruset, reseptoren de benytter for opptak og et eksempel på kryssimmunitet. Deretter introduseres sesongkoronavirus som forårsaker luftveissykdom, og som kanskje kan være årsaken til en delvis beskyttelse i befolkningen. Til slutt forklares hvordan antistoff kan hjelpe covid-19-pasienter med alvorlig sykdom og hvorfor det er godt håp om en effektiv vaksine.

Det første sarsviruset (sars-CoV-1) kom til Sør-Kina i 2002, trolig via flaggermus, og ble oppdaget i 2003 (ramme 1). Tidlig i mars 2020 gjorde en tysk forskergruppe i Göttingen et spennende funn. Det viste seg at sars-CoV-2 binder seg til samme opptaksreseptor som sarsviruset benytter for å ta seg inn i epitelcellene. Viruset benytter spike (S)-protein i virusmembranen for å binde seg til angiotensinkonverterende enzym 2 (ACE2) på epitelcellene (figur 1) (1). ACE2 uttrykkes på i) apikal side av lungeepitelceller og enterocytter i tynntarmen, ii) på endotelceller i blodkar, iii) i nyrene og i hjertet (2–4). Fordelingen av opptaksreseptoren forklarer lunge- og gastrointestinalsymptomer og muligheten for nyre- og hjertemuskelsskade sent i den siste sykdomsfasen (5–8).

---

## Ramme 1 Historien om humane koronavirus (11)

Fra 1960-årene og frem til årtusenskiftet var det beskrevet bare to sesongkoronavirus som ga relativt milde luftveissymptomer (HCoV-229E og HCoV-OC63).

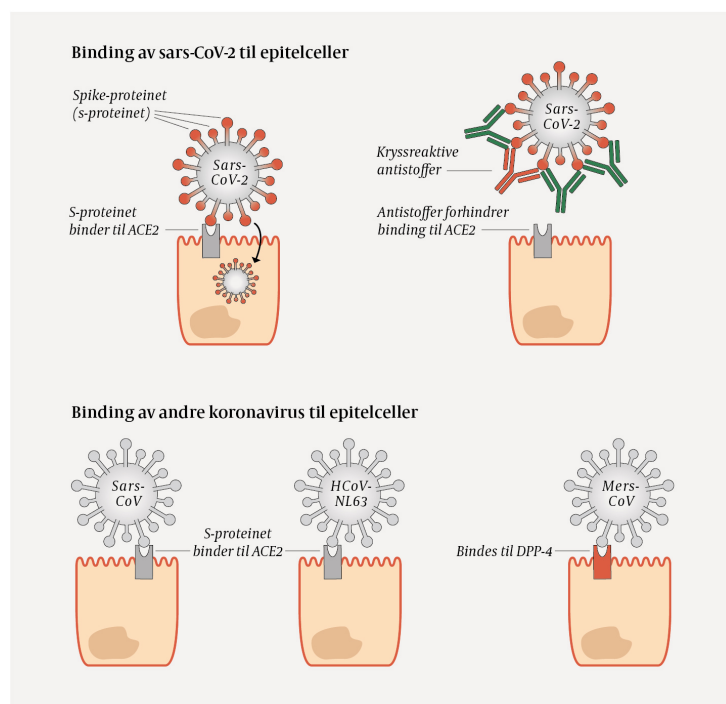
Sars-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) kom til Guangdong (Kanton)-provinsen nord for Hongkong, Kina i 2002. Det var antagelig overført fra et dyrereservoar og

smitte fra dyr til menneske. Viruset ble først beskrevet året etter. Sars var aktivt i 26 land og smittet 8 000 mennesker i 2003. Viruset har ACE2 som reseptor.

I 2004 fikk vi HCoV-NL63, som ble oppdaget i Nederland. Sammen med HCoV-OC63 gir antagelig dette viruset mest sykdom globalt. Se teksten og referansene.

Sesongkoronaviruset HCoV-HKU1 ble oppdaget i Hongkong i 2005, men har antagelig lenge hatt global sirkulasjon og bidratt til den samme bredden av symptomer som NL63 og OC43, dvs. lette luftveisinfeksjoner, sjelden med sykeinnleggelser, hos små barn, eldre og hos pasienter med trekk av immunsvikt.

I 2012 fikk vi mers-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus), som ble beskrevet i Saudi-Arabia. Viruset stammer trolig fra dromedarer (*Camelus dromedarius*, ofte kalt arabiske kameler) og forårsaker akutt alvorlig respirasjonssvikt og diaré. Sykdommen var dødelig hos hele 35% av de smittede. Viruset smittet heldigvis lite mellom mennesker, men rammet mennesker i en rekke land i Midtøsten. Pasientene ble som regel smittet av dromedarer, som igjen er smittet av flaggermus. Personer i rammede land som har risiko for smitte, bes om å avstå fra å drikke dromedarmelk eller spise dromedarkjøtt som ikke er godt stekt.



**Figur 1** Sars-CoV-2 har en overflate med spike (S)-proteiner som tillater binding til epitelceller som uttrykker ACE2. Sars-CoV-2-viruset kan nøytraliseres av antistoff som blokkerer S-proteinets binding til ACE2. Pasienter som har blitt friske fra covid-19, har langlivete antistoffer som kan nøytraliserer sars-CoV-2, såkalte kryssreaktive antistoffer som gir kryssimmunitet (1). DPP-4 = dipeptidylpeptidase-4.

## Langvarig immunitet og kryssimmunitet

Pasienter som overlevde sarsvirus sykdom i 2003 dannet nøytraliserende antistoffer mot S-proteinet. Slike antistoffer var til stede i minst to år etter at pasientene hadde blitt friske. Dette var den første indikasjonen på at sarspasienter kunne utvikle langvarig immunitet mot sarsvirus (9). Det viste seg for noen uker siden at konvalesentserum fra pasienter som overlevde sarssykdom, kunne nøytraliserer binding av det nye sarsviruset til ACE2 (figur 1) og dermed blokkere opptak av sars-CoV-2 i cellene (1). Serumet blokkerte imidlertid ikke mers-CoV, det tredje av de dødelige koronavirusene. Mers-CoV benytter en helt annen opptaksreseptor (10, 11) (se ramme 1 for gjennomgang av humane koronavirus). En annen forskningsgruppe viste at sarsserum også blokkerte et koronavirus fra flaggermus (12, 13). Dette var gode nyheter, fordi det betyr at vi har en situasjon med kryssimmunitet, altså at immunitet og antistoffsvar mot ett virus kan ha betydning for et helt annet.

Et av de fire sesongkoronavirusene, HCoV-NL63 (humant koronavirus NL63), benytter også

ACE2 til opptaksreseptor (14, 15). Dette viruset ble oppdaget i Nederland i 2004 og forårsaker smitte i influensasesonen. Det er estimert at 5 % av influensalignende sykdom skyldes NL63 (11, 14). Viruset rammer spesielt barn og kan forårsake sykehusinnleggelse med bronkiolitt (16–21) og respirasjonssvikt hos eldre og immunsupprimerte (11, 14). Beskyttende antistoffer fra mor forekommer frem til tremånedersalderen, og de fleste barn serokonverterer innen de første 20 levemånedene (11, 16).

Det er ikke tidligere undersøkt systematisk, men en studie viste at sarspasienter utviklet stigende titer av antistoff som kryssreagerte mot sesongkoronavirusene. Antistoffer mot HCoV-NL63 økte ca. ti ganger (22). Dette kan kanskje forklares av at S-proteinet på NL63 binder på de samme tre stedene på ACE2 (23). S-proteinene er riktignok forskjellige, men antistoffer som etterligner bindingsstedene på ACE2, vil kunne tenkes å blokkere opptak.

Hvis det er tilfelle at antistoffer eller T-celler mot sesongkoronavirus delvis beskytter mot sars-CoV-2, så er det allerede en flokkimmunitet i befolkningen som kan forklare at de fleste (tilsynelatende) ikke lar seg smitte i særlig grad

T-celler har også avgjørende betydning for immunitet mot koronavirus (24–26). Finnes det T-celler mot sesongkoronavirus som kryssreagerer med sars-CoV-2-peptider? Foreløpig upubliserte resultater fra C. Myklebust, J. York og L.A. Munthe (manuskript under utarbeiding) tyder på at dette kan være tilfellet. Vi finner nemlig at det er rikelig med fellesantigener mellom virusene. Et eksempel er sars-CoV-2-replikaseproteinet som inneholder en aminosyresekvens, *ALGGSVAIK*, som bindes med høy affinitet og stabilitet til HLA-A\*1101. Dette er identisk (9/9 aminosyrer) til det som finnes i HCoV-OC43, det nest vanligste sesongkoronaviruset, mens de tre andre sesongkoronavirusene har aminosyekvenser som har 8/9-likhet. Dette og mange flere eksempler kan ha gitt langlivete hukommelses-T-celler som først reagerte på sesongkoronavirus i barndommen og som nå kan kryssreagere mot lignende sars-CoV-2-peptidantigener.

## Flokkimmunitet og konvalesentserum

Hvis det er tilfelle at antistoffer eller T-celler mot sesongkoronavirus delvis beskytter mot sars-CoV-2, så er det allerede en flokkimmunitet i befolkningen som kan forklare at de fleste (tilsynelatende) ikke lar seg smitte i særlig grad. De fleste slipper unna med litt hoste, hodepine og magesmerter. For å finne ut om dette stemmer, må man undersøke serum for kryssimmunitet fra f.eks. HCoV-NL63 mot sars-CoV-2, og undersøke T-celleimmuniteten i befolkningen. Det må da også gjøres undersøkelser av serum på et utsnitt av befolkningen. Slike undersøkelser planlegges allerede.

Hvordan kan vi utnytte slike resultater, og hva kan gjøres for å hjelpe de med alvorlig respirasjonssvikt? Det åpenbare og enkle ble foreslått i covid-19-arbeidsdokumentet til WHO allerede i februar: Blodbanker satser på å lage et nytt blodprodukt som kan gis til alvorlig syke covid-19-pasienter, nemlig konvalesentplasma fra blodbankgivere som har gjennomgått sars-CoV-2-infeksjon (27, 28). Plasma med vellykkede nøytraliserende antistoffer som blokkerer binding til ACE2, vil deretter overføres til covid-19-pasienter. En slik passiv immunisering vil gi nøytraliserende antistoff som kan blokkere opptak og videre smitte via ACE2.

Det arbeides nå intenst med å tilrettelegge for at vi her i Norge kan hente beskyttende antistoffer fra pasienter som har gjennomgått covid-19-infeksjon

Hvorfor rammer sykdommen de eldste hardest? Den mest nærliggende forklaringen er at noen pasienter antagelig har aldersmessig svekket immunsystem, de har lite beskyttende kryssimmunitet, få T-celler og dessuten liten immunrespons på infeksjonen. Det arbeides nå intenst med å tilrettelegge for at vi her i Norge kan hente beskyttende antistoffer fra pasienter som har gjennomgått covid-19-infeksjon. Slike antistoffer kan være nydannede antistoffer mot sars-CoV-2, videre affinitetsmodnede antistoffer fra hukommelses-B-celler som tidligere hadde antistoffer som allerede bandt sesongkoronavirus, eller

kryssreagerende og nøytraliserende antistoffer mot sesongkoronavirus. I Oslo er det kjøpt inn nye plasmafereseapparater. Målet er å kunne tilby slik konvalesentplasma til behandling av de sykeste. Internasjonalt er det nettopp startet et knippe studier, og mange flere forventes i løpet av de neste ukene.

## Vaksiner

Arbeidet med eksperimentelle vaksiner ble avsluttet når sarsvirusepidemien forsvant, og da ble også finansieringen borte. Det ble likevel funnet ut at komponentvaksiner med S-proteinet fungerte ved at mottagermus lagde nøytraliserende antistoffer mot S-proteinet (29). Videre ble inaktivert virus benyttet til en vaksine på 68 frivillige. Alle utviklet antistoffresponser innen seks uker etter vaksinerings (30). Tilsvarende resultater ble funnet i mus med en annen inaktivert vaksine (31). Alt dette er gode nyheter for vaksineutviklingen. Denne vil ta tid, men det er håp om vedvarende og gode beskyttende immunresponser.

## Smittespredning

Dersom det viser seg at det er en kryssimmunitet i store deler av befolkningen, endrer det i så fall forutsetningene for covid-19-situasjonen og tiltakene som er igangsatt i Norge? Svaret er helt klart nei. Immuniteten er ikke tilstrekkelig til å forhindre at folk blir smittebærere og sprer viruset. Dugnaden som dreier seg om å beskytte våre medmennesker som ikke har tilstrekkelig nøytraliserende antistoffer og T-celleimmunitet, må derfor fortsette.

---

### LITTERATUR:

1. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. [PubMed][CrossRef]
2. Jia HP, Look DC, Shi L et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005; 79: 14614–21. [PubMed][CrossRef]
3. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87: E1–9. [PubMed][CrossRef]
4. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–7. [PubMed][CrossRef]
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [PubMed][CrossRef]
6. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients With COVID-19. *JAMA* 2020; 323. doi: 10.1001/jama.2020.3633. [PubMed][CrossRef]
7. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061. [PubMed][CrossRef]
8. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020; 141. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941. [PubMed][CrossRef]
9. Liu W, Fontanet A, Zhang PH et al. Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2006; 193: 792–5. [PubMed][CrossRef]
10. Raj VS, Mou H, Smits SL et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251–4. [PubMed][CrossRef]
11. Lim YX, Ng YL, Tam JP et al. Human coronaviruses: a review of virus-host interactions. *Diseases* 2016; 4. doi: 10.3390/diseases4030026. [PubMed][CrossRef]
12. Zeng LP, Ge XY, Peng C et al. Cross-neutralization of SARS coronavirus-specific antibodies against

- bat SARS-like coronaviruses. *Sci China Life Sci* 2017; 60: 1399–402. [PubMed][CrossRef]
13. Ge XY, Li JL, Yang XL et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013; 503: 535–8. [PubMed][CrossRef]
14. van der Hoek L, Pyrc K, Berkhout B. Human coronavirus NL63, a new respiratory virus. *FEMS Microbiol Rev* 2006; 30: 760–73. [PubMed][CrossRef]
15. Hofmann H, Pyrc K, van der Hoek L et al. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7988–93. [PubMed][CrossRef]
16. Dijkman R, Jebbink MF, Gaunt E et al. The dominance of human coronavirus OC43 and NL63 infections in infants. *J Clin Virol* 2012; 53: 135–9. [PubMed][CrossRef]
17. van der Hoek L, Ihorst G, Sure K et al. Burden of disease due to human coronavirus NL63 infections and periodicity of infection. *J Clin Virol* 2010; 48: 104–8. [PubMed][CrossRef]
18. Ebihara T, Endo R, Ma X et al. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005; 75: 463–5. [PubMed][CrossRef]
19. Gerna G, Campanini G, Rovida F et al. Genetic variability of human coronavirus OC43, 229E, and NL63-like strains and their association with lower respiratory tract infections of hospitalized infants and immunocompromised patients. *J Med Virol* 2006; 78: 938–49. [PubMed][CrossRef]
20. Kaiser L, Regamey N, Roiha H et al. Human coronavirus NL63 associated with lower respiratory tract symptoms in early life. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 1015–7. [PubMed][CrossRef]
21. Arden KE, Nissen MD, Sloots TP et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol* 2005; 75: 455–62. [PubMed][CrossRef]
22. Chan KH, Cheng VC, Woo PC et al. Serological responses in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection and cross-reactivity with human coronaviruses 229E, OC43, and NL63. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12: 1317–21. [PubMed][CrossRef]
23. Li W, Sui J, Huang IC et al. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology* 2007; 367: 367–74. [PubMed][CrossRef]
24. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK et al. Airway Memory CD4(+) T Cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity* 2016; 44: 1379–91. [PubMed][CrossRef]
25. Channappanavar R, Fett C, Zhao J et al. Virus-specific memory CD8 T cells provide substantial protection from lethal severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2014; 88: 11034–44. [PubMed][CrossRef]
26. Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA et al. Complete protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus-mediated lethal respiratory disease in aged mice by immunization with a mouse-adapted virus lacking E protein. *J Virol* 2013; 87: 6551–9. [PubMed][CrossRef]
27. Chen L, Xiong J, Bao L et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 398–400. [PubMed][CrossRef]
28. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130: 1545–8. [PubMed][CrossRef]
29. He Y, Li J, Heck S et al. Antigenic and immunogenic characterization of recombinant baculovirus-expressed severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein: implication for vaccine design. *J Virol* 2006; 80: 5757–67. [PubMed][CrossRef]
30. Lin JT, Zhang JS, Su N et al. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther* 2007; 12: 1107–13. [PubMed]
31. Spruth M, Kistner O, Savidis-Dacho H et al. A double-inactivated whole virus candidate SARS coronavirus vaccine stimulates neutralising and protective antibody responses. *Vaccine* 2006; 24: 652–61. [PubMed][CrossRef]

Mottatt 1.4.2020, første revisjon innsendt 7.4.2020, godkjent 8.4.2020.  
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no