

Elucidation of the underlying mechanism of SARS-CoV-2-mediated cytokine storm syndrome towards enhancing COVID-19 therapeutic modalities

Olanrewaju Ayodeji-Durojaye* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8988-8154>

School of Life Sciences, Department of Molecular and Cell Biology, University of Science and Technology of China, Hefei, China. Department of Chemical Sciences, Coal City University, Emene, Enugu State, Nigeria. Department of Biochemistry, University of Nigeria, Nsukka, Enugu State, Nigeria.

email: lanredurojaye@mail.ustc.edu.cn

Letter to the editor

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has demonstrated a similar infection pattern (with a faster rate of transmission) and clinical features compared to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). However, it is of utmost interest that acute respiratory distress syndrome (ARDS), systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and acute lung injury (ALI) occurred in both MERS-CoV- and SARS-CoV-infected individuals, as well as Coronavirus Disease-19 (COVID-19) patients.⁽¹⁾ Specific cytokines have been observed at the core of inflammation development and have also been found to play critical roles in facilitating the exhibition of the aforementioned clinical features. According to reports from previous studies, cytokines such as Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), Macrophage Inflammatory Protein-1A (MIP-1A), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IFN- γ -Inducible Protein 10 (IP10), Granulocyte colony-stimulating factor (GSCF), Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-7 (IL-7), Interleukin-10 (IL-10) and Interleukin-17 (IL-17) are significantly increased in COVID-19 patients, with the attributes of a cytokine storm.⁽²⁾ Upon infection by SARS-CoV-2, the inflammatory response plays an antiviral function, but an intense cytokine storm as a result of imbalanced response, could have a harmful effect on patients.⁽¹⁾ Therefore, employing approaches that suppress effectively cytokine storm is required for saving the COVID-19 patients' lives and to prevent disease deterioration, which is of great significance to reduce mortality rate and for treating patients with severe infection. Elucidation of the mechanism of the SARS-CoV-2-induced cytokine storm may shed more light on the potential therapeutic interventions towards the quelling and prevention of this hazardous process.

Currently, SARS-CoV-2 studies have clarified the basic mechanisms by which the virus invades the host system, virus replication, its release, and host immune regulation still remains elusive.⁽³⁾ Lin et al.⁽⁴⁾ in a recent study identified that the SARS-CoV-2 Open Reading Frame 8 (ORF8) emulated the IL-17 function through the interaction with the host Interleukin-17 Receptor A (IL17RA), and facilitated the secretion of pro-inflammatory factors through NF- κ B signaling pathway activation. The IL-17 pathway is a crucial mammalian pro-inflammatory signaling pathway. Binding of the IL-17 causes activation of the corresponding receptor, leading to the recruitment of ACT1 (NF- κ B Activator 1) from the cytoplasm, through the expression of fibroblast growth factor genes and IL-17R (SEFIR) domain. ACT1 signals the TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6) to activate the NF- κ B signaling pathway, thereby improving the level of expression of pro-inflammatory factors.⁽⁵⁾

Analysis of the clinical data as published by Vaninov,⁽⁶⁾ showed that patients with severe COVID-19 displayed a cytokine storm, that lead to multiple organ failure and ARDS.⁽⁶⁾ Cytokine storm is simply the fast production of multiple cytokines, such as the Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-12 (IL-12), Interferon- α (IFN- α) and TNF- α . ARDS caused by cytokine storm in the late stage of SARS-CoV-2 infection is a critical factor in the transition from mild to severe illness and also a crucial cause of death.⁽⁶⁾ In the current COVID-19 treatment, antibodies targeting the IL-6 are mostly used to inhibit the cytokine storm. However, the IL-6 suppression hasn't achieved any desired effect in clinical treatment.⁽⁷⁾ As a proinflammatory cytokine, IL-17 has been reported to be associated with cytokine storm, making it an immunologically plausible target for ARDS prevention in COVID-19. In addition to the

* BSc Biochemistry Olabisi Onabanjo University, Ago-Iwoye, Nigeria. MSc Molecular Biology, University of Nigeria, Nsukka, Nigeria. Molecular and Cell Biology doctoral scholar, University of Science and Technology of China. Biochemistry lecturer, Coal City University, Emene, Enugu State, Nigeria.

demonstration of the IL-17 function emulation by the ORF8 of SARS-CoV-2, Lin et al.⁽⁴⁾ also found that, inhibition of the interaction between the SARS-CoV-2 ORF8 and the IL17RA by an IL17RA antibody was essential for the control of the cytokine storm in SARS-CoV-2 infection.

In conclusion, COVID-19 since its inception has brought severe challenges to global health, with millions of infected people worldwide and few approved vaccines with a protective effect against viral infection. However, except for a certain understanding of the viral transmembrane spike glycoprotein, the function of other viral proteins is yet to be extensively studied. Uncovering viral pathogenesis from the host-virus interaction perspective such as the interaction between the SARS-CoV-2 ORF8 and the IL17RA, is a necessary approach to advance clinical therapy. Furthermore, considering the hyperactive inflammatory effects of the SARS-CoV-2, agents that modulate the immune response may be explored as therapeutic alternatives for the management of moderate to critical COVID-19.

References

1. Song P, Li W, Xie J, Hou Y, You C. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clin Chim Acta*. 2020; 509:280–7. doi: <https://10.1016/j.cca.2020.06.017>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://10.1016/S0140-6736(20)30183-5). Erratum in: *Lancet*. 2020; 395(10223):496. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30252-X](https://10.1016/S0140-6736(20)30252-X).
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen 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(2):271-80.e8. doi: <https://10.1016/j.cell.2020.02.052>.
4. Lin X, Fu B, Yin S, Li Z, Liu H, Zhang H, et al. ORF8 contributes to cytokine storm during SARS-CoV-2 infection by activating IL-17 pathway. *iScience*. 2021;24(4):102293. doi: <https://10.1016/j.isci.2021.102293>.
5. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892-906. doi: <https://10.1016/j.immuni.2019.03.021>.
6. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):277. doi: <https://10.1038/s41577-020-0305-6>.
7. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi: <https://10.1001/jamainternmed.2020.6820>. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):144. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021;181(7):1021.

Carta al Editor

Esclarecimiento del mecanismo del síndrome de tormenta de citocinas mediado por la infección por SARS-CoV-2, para mejorar las modalidades terapéuticas de la COVID-19

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha demostrado patrones de infección (con una tasa de transmisión más rápida) y características clínicas similares en comparación con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Es de sumo interés que el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la lesión pulmonar aguda (ALI) hayan ocurrido tanto en personas infectadas con MERS-CoV como con SARS-CoV, así como en pacientes con la enfermedad por coronavirus -19 (COVID-19).⁽¹⁾ Se han observado citocinas específicas en el desarrollo de la inflamación y también se ha detectado que desempeñan funciones críticas que facilitan la manifestación de las características clínicas mencionadas anteriormente. De acuerdo con informes de estudios anteriores, en pacientes con COVID-19 se produce una tormenta de citosinas. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la proteína inflamatoria de macrófagos 1A (MIP-1A), la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), la proteína inducible por IFN- γ 10 (IP10), factor estimulante de colonias de granulocitos (GSCF), interleucina-2 (IL-2), interleucina-7 (IL-7), interleucina-10 (IL-10) e interleucina-17 (IL-17) aumentan significativamente.⁽²⁾ Tras la infección por el SARS-CoV-2, la respuesta inflamatoria desempeña una función antiviral,

pero una intensa tormenta de citocinas como resultado de una respuesta desequilibrada podría tener un efecto perjudicial en los pacientes.⁽¹⁾ Por lo tanto, se requiere el empleo de enfoques que supriman eficazmente la tormenta de citocinas para salvar la vida de los pacientes con COVID-19 y prevenir el deterioro de la enfermedad, lo cual es de gran importancia para la reducción de la tasa de mortalidad y el tratamiento de los pacientes con infecciones graves. La aclaración del mecanismo de la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2 puede arrojar más luz sobre las posibles intervenciones terapéuticas para sofocar y prevenir este peligroso proceso.

Actualmente, los estudios relacionados con el SARS-CoV-2 han aclarado los mecanismos básicos por los cuales este virus invade el hospedero, pero la replicación del virus, su liberación y la regulación inmunitaria del hospedero siguen siendo difíciles de explicar.⁽³⁾ Lin et al.⁽⁴⁾ en un estudio reciente identificaron que el marco de lectura abierto 8 (ORF8) del SARS-CoV-2 emulaba con la función de la IL-17 a través de la interacción con el receptor A de interleucina-17 (IL17 RA) del hospedero y luego facilitando la secreción de factores proinflamatorios a través de la activación de la vía de señalización NF- κ B. La vía de la IL-17 es una vía de señalización proinflamatoria crucial en mamíferos. La unión de IL-17 provoca una activación del receptor correspondiente, lo que lleva al reclutamiento de ACT1 (Activador 1 de NF- κ B) del citoplasma, a través de la expresión similar de los genes del factor de crecimiento de fibroblastos y el dominio de IL-17R (SEFIR). ACT1 envía señales al factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6) para activar la vía de señalización NF- κ B, mejorando así el nivel de expresión de factores proinflamatorios.⁽⁵⁾

El análisis de datos clínicos, según lo publicado por Vaninov,⁽⁶⁾ mostró que los pacientes con COVID-19 grave presentaron una tormenta de citocinas, que condujo a insuficiencia orgánica múltiple y síndrome de dificultad respiratoria aguda.⁽⁶⁾ La tormenta de citocinas consiste en la producción rápida de múltiples citocinas, como la interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-12 (IL-12), interferón- α (IFN- α) y TNF- α . El SDRA causado por la tormenta de citocinas en la etapa tardía de la infección por SARS-CoV-2 es un factor crítico en la transición de la enfermedad leve a grave y también una causa crucial de muerte.⁽⁶⁾ En el tratamiento actual de la COVID-19, los anticuerpos dirigidos a la IL-6 se utilizan principalmente para inhibir la tormenta de citocinas. Sin embargo, la supresión de IL-6 no ha logrado el efecto deseado en el tratamiento clínico.⁽⁷⁾ Como citocina proinflamatoria, se ha informado que la IL-17 está asociada con la tormenta de citocinas, lo que la convierte en un objetivo inmunológico para la prevención del SDRA en la COVID-19. Además de demostrar que el ORF8 del SARS-CoV-2 emula con la función de la IL-17, Lin et al.⁽⁴⁾ encontraron que, la inhibición de la interacción entre el ORF8 del SARS-CoV-2 y el IL17RA por un anticuerpo contra IL17RA fue esencial para el control de la tormenta de citocinas en la infección por SARS-CoV-2.

En conclusión, el COVID-19 desde sus inicios ha traído severos desafíos a la salud global, con millones de personas infectadas en todo el mundo y la existencia de pocas vacunas aprobadas con efecto protector contra la infección viral. Sin embargo, a excepción de cierta comprensión de la glicoproteína transmembrana de la espícula, las funciones de otras proteínas virales aún no se han estudiado exhaustivamente. Descubrir la patogénesis viral desde la perspectiva de la interacción hospedero-virus, como la interacción entre el ORF8 del SARS-CoV-2 y el IL17RA, es un enfoque necesario para el avance de la terapia clínica. Además, considerando los efectos inflamatorios producto de la infección por SARS-CoV-2, los agentes que modulan la respuesta inmune pueden explorarse como alternativas terapéuticas para el manejo de la COVID-19 moderada a crítica.