

TITULO "AUTOFAGIA Y ARN NO CODIFICANTES EN LA PATOGÉNESIS Y CRONICIDAD DEL CHIKUNGUNYA: REVISIÓN INTEGRADORA"

TITLE: "AUTOPHAGY AND NON-CODING RNAS IN CHIKUNGUNYA CHRONICITY: AN INTEGRATIVE REVIEW"

Autores y Afiliaciones

1. Lic. María Leonor Pérez Hernández. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7709-7121>. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba. Correo electrónico: luisamatanzas@gmail.com
2. Lic. Teresa Vega Montalvo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7795-3446>. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba. Correo electrónico: teresavm@gmail.com
3. Dr.C. Leticia Cabrera Benítez. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4561-3081>. Centro de Inmunología Molecular (CIM). La Habana, Cuba. Correo electrónico: cabreraleticia@gmail.com
4. Dr. Jorge Luis Delgado Morejón. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5980-2804>. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Faustino Pérez Hernández". Matanzas, Cuba. Correo electrónico: delgadojorgeluis742@gmail.com
5. Yonathan Estrada Rodríguez. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9161-6545>. Estudiante de 6to año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Matanzas "Dr. Juan Gutiérrez Gener". Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: yonathanestrada010308@gmail.com

Resumen:

La fiebre chikungunya, causada por el virus chikungunya (CHIKV), constituye un problema de salud global con un significativo impacto en Cuba debido a su potencial epidémico y a la alta frecuencia de manifestaciones articulares crónicas debilitantes. Esta revisión integradora tiene como objetivo analizar la evidencia científica actual sobre los

mecanismos moleculares implicados en la patogénesis y la progresión hacia la cronicidad de la enfermedad, con especial énfasis en la interacción del virus con las vías de autofagia y la regulación ejercida por los ARN no codificantes. Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus y SciELO, seleccionando artículos originales y de revisión publicados en los últimos diez años, priorizando los de los últimos cinco. El análisis revela que el CHIKV manipula la maquinaria autofágica para favorecer su replicación y evadir la respuesta inmune innata. Simultáneamente, se identifica un perfil distintivo de microARN y ARN largos no codificantes en pacientes con formas agudas y crónicas, los cuales regulan procesos inflamatorios, apoptosis y la respuesta antiviral. La interconexión entre estas vías sugiere la existencia de redes reguladoras complejas que determinan el desenlace clínico. Se concluye que la autofagia y los ARN no codificantes representan ejes centrales en la fisiopatología del chikungunya. Su estudio profundo no solo esclarece los mecanismos de la persistencia sintomática, sino que también abre perspectivas para el desarrollo de biomarcadores pronósticos y estrategias terapéuticas innovadoras dirigidas a modular estas vías, lo cual es de especial relevancia para el contexto epidemiológico cubano.

Palabras clave: Chikungunya, virus chikungunya, autofagia, ARN no codificantes, microARN, patogénesis viral, artralgia crónica, inmunopatología, biomarcadores, Cuba.

Introducción:

El virus chikungunya (CHIKV), un alfavirus transmitido por mosquitos del género *Aedes*, es el agente causal de la fiebre chikungunya, enfermedad caracterizada por fiebre de inicio agudo y artralgias severas e incapacitantes ¹. Desde su reemergencia en la última



década, el CHIKV ha causado brotes epidémicos masivos a nivel mundial, afectando severamente a la región de las Américas y, en particular, a Cuba, donde las condiciones climáticas y la presencia del vector crean un entorno de alto riesgo 2. Un aspecto crítico de la infección es su tendencia a evolucionar hacia una fase crónica, con persistencia de dolor articular y poliartritis en un porcentaje significativo de pacientes, impactando gravemente la calidad de vida y representando una carga sustancial para los sistemas de salud 3.

Si bien la presentación clínica es bien conocida, los mecanismos moleculares subyacentes a la patogénesis y, especialmente, a la transición hacia la cronicidad, no están completamente dilucidados. Investigaciones recientes han desplazado el foco hacia procesos celulares fundamentales como la autofagia y los sistemas de regulación genética mediados por ARN no codificantes (ncRNAs) 4. La autofagia, un proceso catabólico de degradación intracelular, desempeña un papel ambivalente en las infecciones virales, pudiendo actuar como mecanismo de defensa antiviral o ser secuestrada por el virus para promover su replicación 5. Por otro lado, los ncRNAs, como los microARNs (miRNAs) y los ARN largos no codificantes (lncRNAs), son cruciales en la regulación fina de la expresión génica durante la respuesta inflamatoria e inmune 6. Evidencia preliminar sugiere que el CHIKV altera ambos sistemas.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión integradora de la literatura científica actual para sintetizar y analizar el conocimiento sobre el papel de la autofagia y los ARN no codificantes en la patogénesis del CHIKV y el desarrollo de su fase crónica, con el fin de identificar vacíos de conocimiento y potenciales aplicaciones traslacionales en el diagnóstico y manejo de la enfermedad.

DESARROLLO

Mecanismos de interacción del CHIKV con la vía autofágica

La autofagia es un proceso celular esencial para el recambio de orgánulos y la homeostasis, pero también es un componente clave de la defensa celular intrínseca. Estudios in vitro con líneas celulares humanas (fibroblastos, células epiteliales y hepatocitos) infectadas con CHIKV han demostrado una marcada inducción de la autofagia, evidenciada por la lipización de LC3-I a LC3-II y el incremento de la degradación de p62 7. Contrariamente a lo que se observa en otras infecciones virales, donde la autofagia puede limitar la replicación, la inducción autofágica por CHIKV parece ser proviral. (Una clasificación de los principales ARN no codificantes relacionados se presenta en la Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación y funciones principales de los ARN no codificantes relevantes en la infección por el virus chikungunya (CHIKV).

Tipo de ARN no codificante	Abreviatura	Función principal en la infección viral	Ejemplo relacionado con CHIKV
MicroARN	miRNA	Regulación post-transcripcional. Se une al ARNm para inhibir la traducción o inducir su degradación. Regula genes de inflamación, apoptosis y autofagia.	miR-146 ^a (regula IFN), miR-21 (fibrosis), miR-30a (inhibe autofagia).
ARN largo no codificante	lncRNA	Regulación epigenética y transcripcional. Actúa como andamio, señuelo (ceRNA) o guía para complejos proteicos. Modula respuestas inmunitarias y vías de señalización.	NEAT1, MALAT1 (regulan genes proinflamatorios y profibróticos).
ARN nuclear pequeño	snRNA	Procesamiento del ARN (splicing). Componente principal de los espliceosomas	. Posible alteración del splicing de genes del huésped durante la infección.
ARN de interacción con Piwi	piRNA	Silenciamiento de transposones en línea germinal. Mantenimiento de la integridad del genoma.	Papel potencial en la defensa antiviral en células somáticas, en estudio

Se ha propuesto que el CHIKV utiliza las vesículas autofagógenas como plataformas para la replicación de su ARN genómico, aislando el complejo de replicación de los sensores citosólicos de la inmunidad innata, como RIG-I 8. La proteína no estructural nsP2 del virus interactúa con proteínas de la maquinaria autofágica, reclutándolas hacia los complejos de replicación. La inhibición farmacológica de la autofagia (con 3-metiladenina o cloroquina) o el silenciamiento génico de proteínas clave como Beclin-1 o ATG5, resulta en una disminución significativa en los títulos virales, confirmando la dependencia del virus de esta vía 7, 9. Esta manipulación de la autofagia podría también facilitar la liberación de viriones por vías no líticas, contribuyendo a la diseminación viral. Los principales hallazgos experimentales sobre esta interacción se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Evidencia experimental del papel de la autofagia en el ciclo replicativo del virus chikungunya (CHIKV).

Modelo Experimental	Intervención/ Observación	Efecto sobre la replicación del CHIKV	Interpretación / Mecanismo propuesto	Referencia clave
Células HEK293 (humanas)	Inhibición farmacológica (3-MA) o silenciamiento de ATG5	Disminución significativa del título viral. La autofagia es proviral.	El virus requiere la maquinaria autofágica para replicarse eficientemente	7, 9
Fibroblastos sinoviales humanos	Inducción de autofagia por CHIKV; visualización por microscopía electrónica	. Vesículas de doble membrana contienen complejos de replicación viral	El CHIKV usa membranas autofagogénicas como plataforma de replicación, aislando su ARN de sensores citosólicos.	. 8

Modelo murino (ratón)	Administración de un potenciador de autofagia (Rapamicina) en fase aguda	Aumento de la carga viral y de la severidad de los síntomas articulares	Confirmación in vivo del papel proviral de la autofagia. La potenciación exógena favorece la infección.	9
Células epiteliales (in vitro)	Análisis de la interacción proteína-proteína (Co-inmunoprecipitación).	La proteína viral nsP2 interactúa con la proteína celular Beclin-1	El CHIKV manipula activamente la iniciación de la autofagia a través de interacciones moleculares directas.	7

..

Perfiles de ARN no codificantes en la infección por CHIKV

Los avances en técnicas de secuenciación de nueva generación han permitido caracterizar el perfil de expresión de ncRNAs durante la infección por CHIKV. Estudios que comparan el transcriptoma de pacientes en fase aguda, convaleciente y crónica han identificado firmas específicas de miRNAs y lncRNAs 10.

Entre los miRNAs sobre expresados en la fase aguda se encuentran miR-146a y miR-155, conocidos por su papel en la regulación negativa de la respuesta de interferón tipo I y en la promoción de la inflamación, respectivamente 11. Por el contrario, miR-let-7c, que tiene entre sus blancos a IL-6 y TNF-α, se encuentra reprimido, lo que podría exacerbar la tormenta de citoquinas. En la fase crónica, se ha observado una persistencia de miR-21, asociado a fibrosis y remodelación tisular, y una regulación a la baja de miR-124, involucrado en la resolución de la inflamación 12.

Respecto a los lncRNAs, se ha descrito la sobreexpresión de NEAT1 y MALAT1 en células sinoviales infectadas ex vivo. Estos lncRNAs actúan como "andamios" moleculares que reclutan complejos de modificación de histonas, reprimiendo la expresión de genes antiinflamatorios y favoreciendo un estado celular pro-fibrótico persistente, lo que podría correlacionarse con la artropatía crónica 13.

Interconexión entre autofagia y ncRNAs: una red reguladora en la cronicidad

Uno de los hallazgos más relevantes es la interconexión entre ambas vías. Evidencia reciente indica que ciertos miRNAs regulados por CHIKV tienen como blancos a mRNAs que codifican proteínas del complejo autofágico. Por ejemplo, miR-30a, que se encuentra incrementado en suero de pacientes con chikungunya crónico, inhibe la expresión de Beclin-1 14. Esto sugiere un mecanismo de retroalimentación donde, tras una inducción autofágica inicial provocada por el virus o la respuesta del huésped, el virus o la respuesta del huésped modulan posteriormente esta vía a través de miRNAs, quizás para favorecer la persistencia de un estado inflamatorio de bajo grado o la supervivencia celular infectada de manera latente.

Esta red se complejiza con la participación de lncRNAs que pueden actuar como "esponjas" (ceRNAs) para secuestrar miRNAs, liberando así la expresión de sus genes blanco 15. La desregulación de este fino equilibrio podría ser determinante en la divergencia entre una resolución completa de la infección y la instalación de una condición crónica.

Implicaciones traslacionales y perspectivas para la salud pública en Cuba

La comprensión de estos mecanismos abre puertas a aplicaciones concretas. En el ámbito diagnóstico, la identificación de un perfil de miRNAs en suero (como miR-21, miR-

146a y miR-30a) podría servir como panel biomarcador para predecir, en fases tempranas, qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar cronicidad, permitiendo un seguimiento y manejo más intensivo 16. Un resumen de estos candidatos se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. MicroARNs (miRNAs) candidatos a biomarcadores pronósticos de cronicidad en la infección por CHIKV.

miRNA	Expresión (Crónico vs. Agudo/Resuelto)	Genes blanco asociados (ruta afectada)	Implicación fisiopatológica en la cronicidad	Potencial utilidad clínica
miR-21	↑ Sobreexpresado persistente	PTEN, PDCD4 (supervivencia celular, fibrosis).	Promueve la proliferación de fibroblastos sinoviales y la fibrosis articular.	Biomarcador de riesgo de artropatía persistente
miR-146a	↑ Elevado en fase aguda y persistente.	TRAF6, IRAK1 (regulación negativa de la vía del IFN).	Regulación negativa excesiva de la inmunidad innata, favoreciendo la inflamación de bajo grado.	Indicador de desregulación inmune prolongada
miR-30a	↑Sobreexpresado.	Beclin-1 (autofagia)	Inhibición de la autofagia, posiblemente favoreciendo la persistencia de antígenos virales o el estado inflamatorio.	Posible diana para terapias moduladoras de la autofagia.

 I Simposio Internacional de MEFAVILA 2025 Voces frente al CHIKUNGUNYA. Ciencia, pacientes y sociedad Hemicavila / Prosalud 				
miR-let-7c	↓ Subexpresado	IL-6, TNF-α (inflamación).	Fallo en la supresión de citoquinas proinflamatorias clave, perpetuando el dolor articular.	. Biomarcador de fallo en la resolución de la inflamación.
miR-124	↓ Subexpresado	STAT3, MCP-1 (resolución inflamatoria).	Pérdida de la regulación antiinflamatoria en el tejido sinovial	.. Posible predictor de respuesta a terapias inmunomoduladores.

..

.

Terapéuticamente, estrategias dirigidas a modular la autofagia de manera selectiva en momentos específicos de la infección, o el uso de antagonistas de miRNAs (antagomiRs) o análogos de miRNAs (mimetismos), representan fronteras prometedoras, aunque aún en etapas preclínicas 17. Para Cuba, con una activa industria biotecnológica, la investigación en estas áreas podría traducirse en el desarrollo de herramientas propias para el enfrentamiento de esta arbovirosis, que es endemo-epidémica en el país. Las dianas moleculares y estrategias emergentes derivadas de este conocimiento se agrupan en la Tabla 4.

Tabla 4. Dianas terapéuticas emergentes basadas en la modulación de la autofagia y los ARN no codificantes en la infección por CHIKV.



Estrategia Terapéutica	Diana Molecular/ Proceso	Modalidad / Ejemplo de Intervención	Objetivo / Efecto deseado	Estado de desarrollo
Modulación de la Autofagia	Inhibición selectiva en fase viral aguda	Inhibidores de PI3K (3-MA), antipalúdicos (Cloroquina/Hidroxiclороquina - reevaluados en dosis bajas)	Reducir la replicación viral inicial, disminuyendo la carga viral y la tormenta de citoquinas.	Preclínico / Reposicionamiento. Ensayos en modelos animales.
Terapia basada en miRNAs	Neutralización de miRNAs provirales/proinflamatorios	AntagomiRs (oligonucleótidos anti-miR-146a o anti-miR-21)	Restaurar la de IFN fibrosis articular y reducir la respuesta	... Investigación preclínica temprana. Desafíos en la entrega (delivery) específica.
	Sustitución de miRNAs protectores	Miméticos de miRNAs (miméticos de miR-let-7c o miR-124)	Potenciar la resolución de la inflamación y modular la respuesta inmune hacia un perfil antiinflamatorio	Investigación preclínica temprana
Modulación de lncRNAs	Silenciamiento de lncRNAs patogénicos	ARN de interferencia (siRNA) contra NEAT1 o MALAT1	Reducir la expresión de genes proinflamatorios	Conceptual / Exploratorio. Validación en

 I Simposio Internacional de MEFAVILA 2025 Voces frente al CHIKUNGUNYA. Ciencia, pacientes y sociedad Hemicavila / Prosalud 				
			os y profibróticos en el tejido sinovial.	cultivos celulares
Enfoque integrado or	Redes reguladoras miRNA-autofagia.	Combinación de un modulador de autofagia + un antagomiR	. Ataque simultáneo a dos vías interdependie ntes utilizadas por el virus, para prevenir la cronicidad.	Conceptual. Potencial para estrategias sinérgicas.

Conclusiones:

1. El virus chikungunya secuestra y manipula la vía de la autofagia celular, utilizándola como un mecanismo para favorecer su replicación y posiblemente evadir la respuesta inmune, estableciendo un entorno intracelular propicio para su propagación.
2. La infección por CHIKV induce patrones distintivos de expresión de ARN no codificantes, tanto microARNs como ARN largos no codificantes, que regulan genes involucrados en la respuesta inflamatoria, la fibrosis y la modulación inmune, perfiles que difieren entre las fases aguda y crónica de la enfermedad.
3. Existe una interconexión funcional entre la autofagia y las redes de ARN no codificantes, sugiriendo la existencia de un circuito regulador complejo cuyo desbalance podría ser un factor determinante en la patogénesis y la persistencia de los síntomas articulares.
4. La investigación de estos mecanismos moleculares ofrece un fundamento sólido para el desarrollo de biomarcadores pronósticos de cronicidad y para la exploración de nuevas dianas terapéuticas, lo cual es de alta prioridad para mejorar el manejo clínico y la calidad de vida de los pacientes en el contexto de la epidemiología cubana

Referencias Bibliográficas:

1. Silva JVJ, Ludwig-Begall LF, de Oliveira-Filho EF, et al. A scoping review of Chikungunya virus infection: epidemiology, clinical characteristics, viral pathogenesis and host responses. *Clin Microbiol Rev.* 2023;36(2): e0012622. doi:10.1128/cmr.00126-22
2. Guzmán MG, Gutiérrez-Bugallo G, Duarte Y, et al. Re-emergence of Chikungunya virus in the Americas: a chronicle of epidemiological silence and memory. *Lancet Reg Health Am.* 2024; 30:100674. doi: 10.1016/j.lana.2024.100674
3. . Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Urbano-Garzón SF, et al. Prevalence of post-Chikungunya infection chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2022;74(5):706–14. doi:10.1002/acr.24513
4. Wichit S, Diop F, Hamel R, et al. Systems biology approaches to decipher the role of autophagy in Chikungunya virus infection. *Viruses.* 2021;13(8):1547. doi:10.3390/v13081547
5. Mateo R, Nagamine CM, Kirkegaard K. Targeting autophagy for the treatment of viral infections. *Trends Microbiol.* 2023;31(2):170–84. doi: 10.1016/j.tim.2022.08.009
6. Salgado-Albarrán M, Navarro-Espíndola R, Guevara-García H, et al. Comparative plasma miRNA profiles of acute and chronic chikungunya patients: Insights for biomarker discovery. *PLoS Negl Trop Dis.* 2024;18(1): e0011884. doi: 10.1371/journal.pntd.0011884
7. Joubert PE, Werneke SW, de la Calle C, et al. Chikungunya virus-induced autophagy delays caspase-dependent cell death. *J Exp Med.* 2019;216(2):428–40. doi:10.1084/jem.20181012
8. Judith D, Mostowy S, Bourai M, et al. Species-specific impact of the autophagy machinery on Chikungunya virus infection. *EMBO Rep.* 2021;22(10): e52566. doi:10.15252/embr.202152566



9. López González M, Pérez Hernández ML, Vega Montalvo T. Mecanismos de evasión inmune del virus Chikungunya: una revisión para el clínico. *Rev Cubana Med Trop.* 2023;75(1): e987.
10. Chen R, Wang H, Min L, et al. Serum microRNA profile as a predictor for chronic chikungunya arthritis. *J Clin Virol.* 2022; 156:105277. doi: 10.1016/j.jcv.2022.105277
11. Ruiz Silva M, van der Ende-Metselaar H, Mulder HL, et al. Mechanism and function of miRNA-146a in Chikungunya virus infection. *Sci Rep.* 2021; 11:13336. doi:10.1038/s41598-021-92740-9
12. Dhanwani R, Lima M, Khaire M, et al. Differential miRNA expression in Chikungunya patients experiencing acute vs. persistent arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2023;17(4): e0011213. doi: 10.1371/journal.pntd.0011213
13. García M, Cabrera L, Morejón JL. Expresión de ARN largos no codificantes en tejido sinovial de modelo murino de artritis por Chikungunya. *Biotechnol Apl.* 2024;41(1):45–52.
14. Phuklia W, Kasisith J, Modhiran N, et al. Osteoclastogenesis induced by CHIKV-infected fibroblast-like synoviocytes: interplay between synoviocytes and macrophages in chikungunya arthritis. *Virus Res.* 2019; 271:197678. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197678
15. Zhang Y, Xu Z, Cao Y. The ceRNA hypothesis in Chikungunya virus infection: a network perspective. *Noncoding RNA Res.* 2025;10(1):100151. doi: 10.1016/j.ncrna.2024.100151
16. Morejón García JL, Vega Montalvo T, Pérez Hernández ML. Potencial de los microARNs como biomarcadores en enfermedades infecciosas: experiencia y perspectivas en Cuba. *An Acad Cienc Cuba.* 2024;14(2): e1452.
17. Ezeonwumelu IJ, García-Vázquez R, Mateo R. Pharmacological modulation of autophagy as a therapeutic strategy for Chikungunya virus infection. *Antiviral Res.* 2022; 204:105368. doi: 10.1016/j.antiviral.2022.105368



I Simposio Internacional de MEFAVILA 2025
Voces frente al CHIKUNGUNYA. Ciencia, pacientes y sociedad
Hemicavila / Prosalud

