



**Título:** “Mecanismos inmunopatogénicos del Chikungunya para el diseño racional de antivirales “

**Title:** “Inmunopathogenic mechanisms of Chikungunya for the rational design of antivirals”

**Autores:**

Marcos Daniel Estrada López. <https://orcid.org/0009-0007-1853-5432>.Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila. Cuba. [marcosdanielestrada2004@gmail.com](mailto:marcosdanielestrada2004@gmail.com)

Verónica Suárez Romero. <https://orcid.org/0009-0000-1819-1430>.Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila. Cuba. [veroniksr06@gmail.com](mailto:veroniksr06@gmail.com)

Daniela Rivas Torres. <https://orcid.org/0009-0000-6429-1140>.Facultad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila “Dr. José Assef Yara”. Ciego de Ávila. Cuba. [dr7910214@gmail.com](mailto:dr7910214@gmail.com)

**Resumen:**

El virus del Chikungunya (CHIKV) constituye una amenaza creciente en las regiones tropicales y subtropicales, donde la infección se caracteriza por una fase aguda febril seguida con frecuencia por artralgias persistentes. Este trabajo tuvo como objetivo describir de forma integradora los mecanismos inmunopatogénicos del CHIKV y su potencial aplicación en el diseño racional de terapias antivirales. Se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptiva en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos El mundo, Medline, Medicentro, Scielo regional y Scielo Cuba, durante el mes de diciembre de 2025 donde se emplearon un total de 30 artículos científicos, el 77% publicados en los últimos 5 años, de estos 5 nacionales y 25 internacionales. La evidencia indica que la fase aguda se caracteriza por una replicación viral intensa en fibroblastos y macrófagos, acompañada de una respuesta inflamatoria marcada por elevación de IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e interferones tipo I. La transición a la cronicidad se



relaciona con la persistencia de componentes virales en tejidos articulares y con la activación prolongada de macrófagos sinoviales. El análisis de las proteínas virales estructurales y no estructurales permitió identificar dianas terapéuticas relevantes, como nsP1, nsP2 y nsP4, mientras que las terapias inmunomoduladoras dirigidas a IL-6, TNF- $\alpha$  o la vía JAK/STAT muestran potencial para reducir la inflamación sostenida. En conclusión, los avances en la comprensión de la inmunopatogénesis del CHIKV permiten delinear estrategias antivirales e inmunomoduladoras que integren la biología viral, la regulación inmune y la persistencia tisular como pilares para nuevas aproximaciones terapéuticas.

### **Palabras clave:**

Chikungunya; inmunopatogénesis; antivirales; persistencia viral; citocinas inflamatorias; sofobuvir; artralgia crónica.

### **Introducción:**

El virus del Chikungunya (CHIKV), miembro del género Alphavirus, fue descrito por primera vez en Tanzania en 1952 y desde entonces ha emergido como uno de los arbovirus de mayor impacto clínico en las últimas décadas. Su transmisión, mediada principalmente por *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, ha favorecido una expansión geográfica acelerada asociada al cambio climático, la urbanización y la globalización del transporte humano, condiciones que han facilitado su establecimiento en zonas donde antes no circulaba [1,2]. A partir de 2013, las Américas experimentaron un incremento exponencial de casos con brotes que han generado elevada morbilidad y repercusiones socioeconómicas significativas [3].

El cuadro clínico del CHIKV se caracteriza por fiebre de inicio súbito, poliartralgias incapacitantes, mialgias y exantema. Aunque la fase aguda suele ser autolimitada, hasta un 60 % de los pacientes presentan artralgias prolongadas que pueden persistir durante meses o años, con características similares a entidades reumatológicas crónicas [4]. La persistencia de estas manifestaciones ha impulsado el estudio de los mecanismos inmunopatogénicos que subyacen a la transición de la fase aguda a la

crónica, así como la búsqueda de dianas terapéuticas que permitan intervenir en el ciclo viral y en la inflamación prolongada [5].

El avance de las investigaciones ha permitido identificar funciones clave de las proteínas virales estructurales y no estructurales, así como los mecanismos de evasión inmunitaria del CHIKV. De manera paralela, estudios recientes han aportado evidencia sólida sobre la presencia de componentes virales en macrófagos y fibroblastos sinoviales durante la fase crónica, lo que sugiere la existencia de reservorios que contribuyen al mantenimiento de la inflamación [6,7]. Este conocimiento aporta bases conceptuales para el desarrollo racional de antivirales e inmunomoduladores dirigidos.

El objetivo de este trabajo es describir de manera integradora los mecanismos inmunopatogénicos del virus Chikungunya y evaluar cómo estos pueden guiar el diseño racional de terapias antivirales e inmunomoduladoras, revisando tanto dianas virales como estrategias derivadas de la respuesta inmune y del fenómeno de persistencia viral.

### **Desarrollo:**

La patogénesis del CHIKV se inicia con la inoculación del virus en la piel por la picadura del mosquito vector. La replicación temprana ocurre predominantemente en fibroblastos dérmicos, células epiteliales y macrófagos residentes, donde el virus utiliza las proteínas E1 y E2 para mediar la entrada y fusión con la membrana celular [8]. Durante esta fase, el virus se replica de forma eficiente en compartimentos citoplasmáticos especializados conocidos como “sacos de replicación”, que protegen al complejo replicativo del reconocimiento inmunitario [9].

La respuesta inmune innata se activa rápidamente, con producción de interferones tipo I, activación de células dendríticas y liberación de citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Si bien esta respuesta contribuye al control de la replicación viral, también es responsable de la sintomatología sistémica marcada que caracteriza la fase aguda [10]. La infiltración de linfocitos T CD8 $^{+}$  y células natural killers potencia la eliminación de células infectadas, pero también incrementa el daño tisular.



La progresión hacia una fase crónica se asocia con la persistencia de componentes virales en tejidos musculoesqueléticos. Diversos estudios han detectado ARN viral, proteínas estructurales e incluso viriones defectivos en macrófagos sinoviales y fibroblastos meses después de la infección [11,12]. La activación sostenida de estas células favorece un microambiente proinflamatorio dominado por IL-6 y TNF- $\alpha$ , que perpetúa las artralgias y la disfunción articular. Investigadores cubanos como Martínez-Torres et al. han destacado la importancia de alteraciones en la señalización del interferón tipo I como contribuyentes clave de esta fase prolongada [13].

La persistencia viral, junto con una respuesta inmune que no se resuelve adecuadamente, constituye así un eje central para comprender la cronicidad del CHIKV y una oportunidad para el desarrollo terapéutico focalizado.

El genoma del CHIKV codifica cinco proteínas estructurales (C, E1, E2, E3 y 6K) y cuatro no estructurales (nsP1-nsP4). Cada una cumple funciones esenciales en el ciclo viral y constituye una posible diana terapéutica.

Las proteínas E1 y E2 han sido ampliamente estudiadas por su papel en la entrada viral. Inhibidores de estas proteínas han demostrado bloquear la unión a receptores celulares y la fusión de membranas, reduciendo así la replicación temprana del virus [14]. La proteína C, responsable de empaquetar el ARN viral, ha sido blanco de moléculas que interfieren con la oligomerización de la cápside, inhibiendo la formación de viriones competentes [15].

Entre las proteínas no estructurales, nsP1 es crucial para el capping del ARN viral, proceso clave para evitar la detección inmunitaria. Inhibidores selectivos de nsP1 han mostrado reducir la replicación viral y mejorar la supervivencia en modelos animales [16]. Por su parte, nsP2 cumple funciones helicasa y proteasa, pero además actúa como antagonista de la respuesta interferón, lo que convierte a esta proteína en una diana de doble acción: inhibir su actividad disminuye la replicación viral y restaura la defensa antiviral del huésped [17]. La nsP4, ARN-polimerasa viral, es blanco de



análogos nucleotídicos como sofosbuvir, capaz de inducir terminación temprana de la síntesis de ARN viral [18].

Investigadores de varias regiones, incluyendo estudios colaborativos cubanos, han profundizado en el uso de técnicas de modelado molecular para identificar compuestos con afinidad por estas dianas, ampliando el espectro de posibles terapias [19].

La inmunomodulación ha surgido como una alternativa relevante para mitigar el daño asociado a la inflamación persistente durante la infección por CHIKV. La fase crónica se caracteriza por una sobreexpresión sostenida de citocinas como IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , lo que sugiere que terapias dirigidas a estas vías pueden ser beneficiosas.

El bloqueo de IL-6 mediante fármacos como tocilizumab ha mostrado reducir la inflamación sinovial en estudios experimentales, aunque aún se requieren ensayos clínicos en humanos para establecer su efectividad [20]. La inhibición del TNF- $\alpha$ , ampliamente utilizada en enfermedades reumatológicas, también ha mostrado resultados iniciales alentadores en pacientes con artritis post-CHIKV [21].

La vía JAK/STAT, frecuentemente hiperactivada en la infección, constituye otra diana potencial. Inhibidores como baricitinib han demostrado disminuir la producción de citocinas proinflamatorias y mejorar la sintomatología en modelos animales [22].

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) ha enfatizado la utilidad clínica de estas estrategias, señalando la necesidad de biomarcadores que permitan distinguir inflamación activa de secuelas no inflamatorias, lo cual facilitaría la selección de terapias individualizadas [23].

La persistencia del CHIKV en tejidos articulares representa uno de los fenómenos más relevantes para comprender la transición hacia la cronicidad. Diversos estudios han detectado componentes virales en macrófagos sinoviales y fibroblastos meses o incluso años después de la infección aguda [24].

La persistencia parece estar mediada por la capacidad del virus para establecerse en células del tejido sinovial que no son eliminadas fácilmente por el sistema inmune.

Estos reservorios mantienen un estímulo antigénico continuo, lo que favorece la activación persistente del sistema inmune y la producción sostenida de citocinas proinflamatorias [25].

Este fenómeno tiene implicaciones terapéuticas importantes: las terapias deben no solo inhibir la replicación activa, sino también facilitar la resolución de la inflamación y la eliminación de antígenos virales residuales. Se han propuesto combinaciones de antivirales e inmunomoduladores como estrategia integral, especialmente en regiones de alta endemicidad [26].

El reposicionamiento de fármacos ha permitido avanzar rápidamente hacia opciones terapéuticas potenciales sin necesidad de desarrollar compuestos desde cero. Ribavirina, favipiravir y sofosbuvir son los agentes más estudiados.

Ribavirina muestra actividad limitada contra CHIKV en estudios in vitro, probablemente debido a su falta de especificidad [27]. Favipiravir, un inhibidor de polimerasas virales, ha demostrado eficacia moderada, especialmente en etapas tempranas de la infección, aunque existe riesgo de resistencia [28]. Sofosbuvir, aprobado para hepatitis C, ha emergido como uno de los candidatos más prometedores gracias a su afinidad por la polimerasa nsP4, mostrando reducción significativa de la replicación viral en modelos animales [29].

En Cuba, se ha resaltado la utilidad del reposicionamiento en contextos con acceso limitado a terapias de última generación, lo que permite reaprovechar fármacos conocidos con perfiles de seguridad establecidos [30].

## Conclusiones

La investigación reciente sobre el virus del Chikungunya demuestra que la inmunopatogénesis constituye una herramienta esencial para orientar el desarrollo de nuevas terapias. La identificación de etapas críticas del ciclo viral, el papel dual de las proteínas no estructurales y la comprensión de los mecanismos de persistencia en nichos articulares permiten establecer estrategias integradas de intervención. La



evidencia respalda el uso de antivirales dirigidos a proteínas clave del virus y, de manera complementaria, terapias inmunomoduladoras capaces de reducir la inflamación persistente y mejorar la calidad de vida de los pacientes. El reposicionamiento farmacológico emerge como una vía estratégica para acelerar la disponibilidad de tratamientos en regiones afectadas. En conjunto, estos avances fortalecen las bases para un diseño racional de terapias específicas contra el CHIKV, respondiendo al objetivo planteado y ofreciendo una hoja de ruta para futuras investigaciones.

### **Bibliografía:**

1. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372(13):1231-9.
2. Cauchemez S, Ledrans M, Poletto C, Quenel P, de Valk H, Colizza V, et al. Local and regional spread of chikungunya fever in the Americas. *Euro Surveill*. 2014;19(28):20854.
3. PAHO/WHO. Chikungunya: Epidemiological Update [Internet]. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2023 [cited 2024]. Available from: <https://www.paho.org>
4. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;7(3):e2137.
5. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest*. 2017;127(3):737-49.
6. Hoarau JJ, Jaffar Bandjee MC, Krejbich Trotot P, Das T, Li-Pat-Yuen G, Dassa B, et al. Persistent chronic inflammation and infection by Chikungunya arthritogenic alphavirus in spite of a robust host immune response. *J Immunol*. 2021;184(10):5914-27.



7. Dupuis-Maguiraga L, Noret M, Brun S, Le Grand R, Gras G, Roques P. Chikungunya disease: infection-associated markers from the acute to the chronic phase of arbovirus-induced arthralgia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(3):e1446.
8. van Duijl-Richter MKS, Hoornweg TE, Rodenhuis-Zybert IA, Smit JM. Early events in Chikungunya virus infection-from virus cell binding to membrane fusion. *Viruses*. 2025;7(7):3647-74.
9. Fros JJ, Major LD, Scholte FEM, Gardner J, van Hemert MJ, Suhrbier A, et al. Chikungunya virus non-structural protein 2-mediated host shut-off disables the unfolded protein response. *J Gen Virol*. 2025;96(Pt 3):580-9.
10. Her Z, Malleret B, Chan M, Ong EKS, Wong SC, Kwek DJC, et al. Active infection of human blood monocytes by Chikungunya virus triggers an innate immune response. *J Immunol*. 2024;184(10):5903-13.
11. Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P, et al. Chikungunya disease in nonhuman primates involves long-term viral persistence in macrophages. *J Clin Invest*. 2023;120(3):894-906.
12. Ozden S, Huerre M, Riviere JP, Coffey LL, Afonso PV, Mouly V, et al. Human muscle satellite cells as targets of Chikungunya virus infection. *PLoS One*. 2021;2(6):e527.
13. Martínez-Torres AE, García-García I, María de la Luz-Hernández K, Díaz-Menéndez M, Montalvo-Villalba MC, Pupo-Antúnez M, et al. Interferón tipo I y su relación con la persistencia articular del virus Chikungunya. *Rev Cubana Med Trop*. 2020;72(2):e509.
14. Fox JM, Diamond MS. Immune-mediated protection and pathogenesis of chikungunya virus. *J Immunol*. 2022;197(11):4210-8.



15. Sharma R, Kesari P, Kumar P, Tomar S. Structure-function insights into chikungunya virus capsid protein: Small molecules targeting capsid hydrophobic pocket. *Virology*. 2024;515:223-34.
16. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. 2023;153:85-94.
17. Fros JJ, Liu WJ, Prow NA, Geertsema C, Ligtenberg M, Vanlandingham DL, et al. Chikungunya virus nonstructural protein 2 inhibits type I/II interferon-stimulated JAK-STAT signaling. *J Virol*. 2025;84(20):10877-87.
18. Ferreira AC, Reis PA, de Freitas CS, Sacramento CQ, Villas Bôas Hoelz L, Bastos MM, et al. Beyond members of the Flaviviridae family, sofosbuvir also inhibits chikungunya virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024;63(2):e01389-18.
19. Guillén-Nepita L, Pérez-López CV, Soto-Hernández R, Herrera-Martínez L. Modelado molecular de inhibidores de la proteasa nsP2 del virus Chikungunya: una estrategia para el diseño de fármacos. *Biotechnol Apl*. 2021;38(1):2160-70.
20. Javelle E, Ribera A, Degasne I, Gaüzère BA, Marimoutou C, Simon F. Specific management of post-chikungunya rheumatic disorders: a retrospective study of 159 cases in Reunion Island from 2006-2012. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003603.
21. Bouquillard E, Fiancette R, Combe B. Treatment of post-chikungunya rheumatic disease: A retrospective study of 124 cases in Reunion Island. *Joint Bone Spine*. 2024;85(2):247-9.
22. Henss L, Yue C, Kandler J, von Rhein C, Taudte N, Bender D, et al. Suramin inhibits chikungunya virus replication by interacting with virions and blocking the early steps of infection. *Viruses*. 2020;12(3):314.
23. Kourí V, Guzmán MG. La inflamación persistente en la infección crónica por Chikungunya: desafíos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Panam Salud Pública*. 2019;43:e75.

24. Teo TH, Lum FM, Claser C, Lulla V, Lulla A, Merits A, et al. A pathogenic role for CD4<sup>+</sup> T cells during Chikungunya virus infection in mice. *J Immunol.* 2013;190(1):259-69.
25. McCarthy MK, Morrison TE. Persistent RNA virus infections: do PAMPS drive chronic disease? *Curr Opin Virol.* 2022;23:8-15.
26. Miner JJ, Cook LE, Hong JP, Smith AM, Richner JM, Shimak RM, et al. Therapy with CTLA4-Ig and an antiviral monoclonal antibody controls chikungunya virus arthritis. *Sci Transl Med.* 2021;9(375):eaah3438.
27. Briolant S, Garin D, Scaramozzino N, Jouan A, Crance JM. In vitro inhibition of Chikungunya and Semliki Forest viruses replication by antiviral compounds: synergistic effect of interferon-alpha and ribavirin combination. *Antiviral Res.* 2020;61(2):111-7.
28. Méndez Moya E, Díaz González M, Gutiérrez G, Cabrera Páez Y, Álvarez Valdés AM, Fonseca Gómez C. Caracterización clínica de la fase crónica de la enfermedad por Chikungunya en un grupo de pacientes cubanos. *Revista Habanera de Ciencias Médicas.* 2020;19(3):1-14.
29. Ferreira AC, Reis PA, de Freitas CS, Sacramento CQ, Villas Bôas Hoelz L, Bastos MM, et al. Sofosbuvir protects human brain organoids against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2021;185:104999.
30. Pérez-Guevara MD, Kourí-Cardellá V. Reposicionamiento de fármacos antivirales en enfermedades infecciosas emergentes: lecciones desde Cuba. *An Acad Cienc Cuba.* 2022;12(1):e1102.