

# Biochemical Mechanisms of Extracellular Matrix Degradation in Chikungunya Infection

## Mecanismos Bioquímicos de Degradación de la Matriz Extracelular en la Infección por Chikungunya

Gisselle Diaz Breto<sup>1</sup> , Marla González Martínez<sup>2</sup>  , Daniela Cruz Castillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Pinar del Río, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente “Pepe Portilla”, Departamento de Inmunología. Pinar del Río, Cuba.

### Cite as

Diaz Breto G, González Martínez M, Cruz Castillo D. Biochemical Mechanisms of Extracellular Matrix Degradation in Chikungunya Infection. SAP Biomedical & Chemical Engineering Innovation. 2026; 5:401. <https://doi.org/10.56294/evk2026401>

### Publication History

**Submitted:** 13-08-2025

**Revised:** 14-11-2025

**Accepted:** 26-01-2026

**Published:** 27-01-2026

### Corresponding Author

Marla González Martínez 

### ABSTRACT

Chronic arthritis caused by the Chikungunya virus (CHIKV) is a serious global health problem, with a considerable proportion of patients developing debilitating and persistent arthropathy. This review critically analyzes the biochemical mechanisms underlying the irreversible destruction of the joint extracellular matrix (ECM), going beyond the acute viral inflammatory response. The objective is to describe the current evidence on the biochemical mechanisms, with an emphasis on the MMP/TIMP imbalance, which lead to ECM degradation in chronic CHIKV arthropathy. The main findings highlight that CHIKV, thanks to its tropism for chondrocytes mediated by receptors such as Mxra8 and CD147, triggers a “proteolytic storm.” This involves sustained overexpression of MMPs (especially MMP-1, -9, -13) and a paradoxical imbalance of TIMPs, where elevated levels of TIMP-2 are associated with chronicity. Degradation follows an orderly sequence: initial loss of aggrecan by ADAMTS, followed by irreversible lysis of type II collagen. Finally, chondrocyte apoptosis (via IGFBP-3) and the generation of matrikines (such as the 32-mer fragment of aggrecan) that activate nociceptors via TLR2 explain chondropenia and chronic pain. It's concluded that CHIKV arthropathy is a disease of the ECM, where biochemical degradation and pain signaling are mutually perpetuated.

**Keywords:** Chikungunya Virus; Extracellular Matrix; Matrix Metalloproteinases; Biochemistry; Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2.

### RESUMEN

La artritis crónica por el virus Chikungunya (CHIKV) representa un grave problema de salud global, donde una proporción significativa de pacientes desarrolla una artropatía debilitante y persistente. Esta revisión analiza críticamente los mecanismos bioquímicos que subyacen a la destrucción irreversible de la matriz extracelular (MEC) articular, yendo más allá de la respuesta inflamatoria viral aguda. El objetivo es describir la evidencia actual sobre los mecanismos bioquímicos, con énfasis en el desbalance MMPs/TIMPs, que conducen a la degradación de la MEC en la artropatía crónica por CHIKV. Los principales hallazgos destacan que el CHIKV, gracias a su tropismo por condrocitos mediado por receptores como Mxra8 y CD147, desencadena una “tormenta proteolítica”. Esto implica una sobreexpresión sostenida de MMPs (especialmente MMP-1, -9, -13) y un desbalance paradójico de TIMPs, donde niveles elevados de TIMP-2 se asocian con cronicidad. La degradación sigue una secuencia ordenada: pérdida inicial de agregano por ADAMTS, seguida de la lisis irreversible del colágeno tipo II. Finalmente, la apoptosis de condrocitos (vía IGFBP-3) y la generación de matriquinas (como el fragmento de 32-mer del agregano) que activan los nociceptores vía TLR2, explican la condropenia y el dolor crónico. Se concluye que la artropatía por CHIKV es esencialmente una enfermedad de la MEC, donde la degradación bioquímica y la señalización de dolor se perpetúan mutuamente.

**Palabras clave:** Virus Chikungunya; Matriz Extracelular; Metaloproteinasas de la Matriz; Bioquímica; Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa-2.

## INTRODUCCIÓN

La artropatía crónica por el virus Chikungunya (CHIKV) constituye un modelo de desregulación bioquímica inducida por patógeno, donde el agente viral actúa como detonante de una cascada proteolítica autoperpetuada. El desafío de salud pública no radica solo en la infección aguda, sino en esta secuela de degradación tisular activa, que redefine la enfermedad como un trastorno crónico del metabolismo de la matriz extracelular.

Si bien la fase aguda de la infección por CHIKV es autolimitada, su verdadero impacto patológico emerge tras la resolución de la viremia, con la instauración de un estado catabólico sostenido en el tejido articular. Las manifestaciones clínicas crónicas — como el dolor incapacitante y la rigidez — son la expresión fenotípica directa de la degradación enzimática del colágeno tipo II y el agregano, componentes estructurales clave del cartílago. La ausencia de terapias efectivas subraya la necesidad de comprender estos mecanismos de destrucción a nivel molecular.<sup>(1)</sup>

Esta transición hacia la cronicidad refleja un cambio de paradigma fisiopatológico: de una respuesta antiviral a un programa catabólico residente. La actividad destructiva no es residual, sino que está impulsada por la expresión y activación persistentes de sistemas enzimáticos proteolíticos endógenos, principalmente las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), cuya regulación transcripcional y postraduccional ha sido alterada de forma duradera por el estímulo viral inicial.

La base molecular de esta artropatía, cuyo nombre (“Chikungunya”, del Makonde “aquel que se encorva”) describe el dolor articular severo, reside en la degradación microscópica de la matriz extracelular (MEC) del cartílago y el hueso subcondral.<sup>(2)</sup>

Para comprender esta patología destructiva es imperativo adoptar un enfoque bioquímico centrado en la MEC, más allá de la tradicional investigación sobre la respuesta inmunológica antiviral. La integridad estructural del cartílago articular, un tejido avascular y aneural, depende del equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de sus componentes macromoleculares principales: el colágeno tipo II y el agregano.

En la artritis por CHIKV, dicho equilibrio se rompe; el virus actúa como un catalizador que transforma a las células residentes de la articulación —condrocitos y fibroblastos sinoviales— en efectores catabólicos. El resultado es una “tormenta proteolítica” mediada por una actividad desregulada de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) frente a sus inhibidores endógenos (TIMPs).<sup>(1)</sup>

Esta revisión narrativa busca analizar las rutas bioquímicas precisas de dicha destrucción, describir cómo la interacción virus-célula huésped desencadena la lisis del colágeno y los proteoglicanos, y cómo los residuos moleculares resultantes (matriquinas) constituyen el sustrato del dolor crónico. Si bien el artículo se centra en los efectores bioquímicos finales del daño (MMPs, productos de degradación), se reconoce que su expresión está dirigida por señales inmunoinflamatorias desencadenadas por el virus. De ahí que se plantee como objetivo: describir la evidencia actual sobre los mecanismos bioquímicos, con énfasis en el desbalance MMPs/TIMPs, que conducen a la degradación de la MEC en la artropatía crónica por CHIKV.

## DESARROLLO

### Arquitectura bioquímica del cartílago y el tropismo viral

Para comprender la patogénesis de la destrucción articular es fundamental detallar tanto la estructura que es atacada como los mecanismos que permiten al virus acceder a esta estructura.

#### *Colágeno y Proteoglicanos*

La matriz extracelular del cartílago hialino es una red tridimensional compleja, diseñada bioquímicamente para soportar cargas mecánicas extremas. Sus dos componentes estructurales principales son el colágeno tipo II y el agregano. El colágeno tipo II (COL2A1) representa entre el 90 % y el 95 % del colágeno articular, formando una triple hélice homotrimérica ( $[\alpha 1(\text{II})]_3$ ) estabilizada por enlaces de hidrógeno intercatenarios y puentes cruzados covalentes de hidroxilisina; esta arquitectura fibrilar confiere al tejido su resistencia a la tensión. Su recambio en el adulto es extremadamente lento, haciendo que cualquier degradación enzimática sea prácticamente irreversible.<sup>(3)</sup>

El agregano (ACAN), por su parte, es el proteoglicano predominante y posee una estructura de “cepillo de botella”: un núcleo proteico central al que se unen covalentemente cientos de cadenas de glicosaminoglicanos sulfatados. La alta densidad de cargas negativas de estos GAGs atrae cationes y agua, generando una presión de turgencia interna que permite al cartílago resistir la compresión.<sup>(3)</sup>

#### *Tropismo Viral: El Condrocito como Blanco Directo*

La evidencia científica actual confirma que el CHIKV posee un tropismo intrínseco por los condrocitos, descartando que el daño articular sea un mero efecto “espectador” de la inflamación sistémica. Estudios *in vivo* con virus recombinantes que expresan reporteros de nanoluciferasa han demostrado replicación viral activa en el cartílago articular de ratones, con señal persistente hasta 34 días post-infección, mucho después de la eliminación de la viremia.<sup>(4)</sup> Los análisis inmunohistoquímicos han localizado antígenos virales, como la proteína de la cápside y la glicoproteína E2, específicamente dentro de células que expresan colágeno tipo II en la zona profunda del cartílago, confirmando que el virus penetra la matriz densa e infecta a las células responsables de mantener la homeostasis tisular.<sup>(4)</sup>

#### *Mecanismos Bioquímicos de Entrada: GAGs, Mxra8 y CD147*

La entrada del CHIKV en el condrocito es un proceso específico que explota la propia bioquímica de la matriz extracelular. En una fase inicial, el virus utiliza los glicosaminoglicanos (GAGs), como el heparán sulfato de la superficie celular y de la matriz pericelular, como factores de adhesión primarios para concentrarse cerca de la membrana.<sup>(5)</sup> La entrada propiamente dicha está

mediada por receptores específicos. Se ha identificado a la proteína de adhesión Mxra8 (*Matrix Remodeling Associated 8*), que comparte homología con moléculas de la matriz, como un receptor crítico para alfavirus artríticos.<sup>(6)</sup> Un hallazgo de capital importancia es la utilización del complejo CD147 (Basigina/EMMPRIN) como correceptor.<sup>(7)</sup> Fisiológicamente, CD147 actúa como un potente inductor de metaloproteinasas de la matriz (EMMPRIN). Por lo tanto, la unión del virus a este correceptor podría constituir un mecanismo de “caballo de Troya” molecular, al activar simultáneamente vías de señalización que instruyen a la célula a secretar las mismas enzimas que degradarán su entorno.<sup>(8)</sup>

### **Desregulación de las metaloproteinasas (MMPs)**

El evento central en la degradación del cartílago por CHIKV es la inducción masiva y descontrolada de metaloproteinasas de la matriz (MMPs). Estas endopeptidasas dependientes de zinc, que normalmente participan en una remodelación tisular controlada, se convierten en agentes de destrucción patológica.

Los estudios transcriptómicos en condrocitos infectados y los análisis proteómicos de fluidos biológicos revelan un patrón específico de sobreexpresión enzimática.<sup>(1)</sup>

### **Bioquímica de las Gelatinasas: el Rol Crítico de MMP-2 y MMP-9**

Bioquímicamente, MMP-2 y MMP-9 se distinguen por poseer tres repeticiones de dominios tipo fibronectina II en su dominio catalítico, lo que les confiere alta afinidad por el colágeno desnaturalizado (gelatina) y el colágeno tipo IV.<sup>(9)</sup>

#### *MMP-2 (Gelatinasa A)*

El comportamiento de la MMP-2 en CHIKV proporciona una perspectiva reveladora sobre la transición hacia la cronicidad. A diferencia de la altamente inducible MMP-9, la MMP-2 suele expresarse constitutivamente y su regulación es principalmente post-traduccional. Un hallazgo clave es que los pacientes que se recuperan completamente muestran niveles plasmáticos de MMP-2 más bajos en la fase post-aguda, en comparación con aquellos que desarrollan dolor crónico.<sup>(1)</sup> Bioquímicamente, esto sugiere que la resolución de la patología requiere un “apagado” activo del recambio de la matriz. La persistencia de niveles basales o elevados de MMP-2 indica, por tanto, una remodelación tisular activa pero fallida, que sustenta una cicatrización patológica o fibrosis que impide la estabilización articular.

#### *MMP-9 (Gelatinasa B)*

En la artritis por CHIKV, MMP-9 emerge como uno de los mediadores más agresivos de la destrucción tisular. Su inducción se produce tanto por la infección directa de condrocitos, a través de vías dependientes de NF- $\kappa$ B y MAPK,<sup>(10)</sup> como por la infiltración masiva de neutrófilos y monocitos que aportan grandes cantidades de la enzima almacenada.<sup>(10)</sup> Su mecanismo de daño es dual: degrada estructuralmente el colágeno tipo IV de las membranas basales, facilitando la extravasación de células inmunes y el edema,<sup>(11)</sup> y procesa proteolíticamente citoquinas proinflamatorias como IL-8 y TNF- $\alpha$ , potenciando su actividad y perpetuando la inflamación. Esta centralidad patogénica se refleja clínicamente en niveles significativamente elevados en líquido sinovial y plasma, que se correlacionan con la severidad del dolor y la inflamación aguda.<sup>(4)</sup>

### **Mecanismos de Inducción Enzimática: El Eje CD147-MMP**

El interruptor maestro que ordena a la célula autodestruir su matriz extracelular es el receptor CD147 (EMMPRIN). La interacción del virus con CD147, o su sobreexpresión inducida por citocinas como la IL-6, desencadena la fosforilación de quinasas intracelulares ERK1/2 y p38 MAPK.<sup>(8)</sup> Estas quinasas activan a su vez factores de transcripción (AP-1, NF- $\kappa$ B) que se unen a los promotores de genes como MMP1, MMP3, MMP9 y MMP13. El mecanismo se amplifica porque CD147, por definición un inductor de MMPs, actúa en trans: su sobreexpresión en la superficie de condrocitos infectados estimula a los fibroblastos sinoviales vecinos, propagando la señal catabólica en todo el tejido.<sup>(4)</sup>

### **El desequilibrio crítico: MMPs vs. TIMPs**

En la fisiopatología de la artritis por CHIKV, el sistema de control que regula la actividad de las MMPs falla de manera compleja y paradójica. En un cartílago sano, la actividad proteolítica está estequiométricamente bloqueada (relación 1:1) por los Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas (TIMPs 1-4).

#### *La Paradoja de TIMP-2*

Uno de los hallazgos más contraintuitivos es que niveles plasmáticos elevados de TIMP-2 en las fases aguda y post-aguda son predictores independientes y estadísticamente significativos de artralgia crónica persistente.<sup>(1)</sup>

La explicación bioquímica de esta paradoja reside en el rol dual de TIMP-2 en la activación de la pro-MMP-2. Esta pro-enzima requiere para su activación un complejo trimolecular en la superficie celular, compuesto por MT1-MMP (MMP-14), TIMP-2 y la propia pro-MMP-2. TIMP-2 actúa como puente molecular: su extremo N-terminal se une e inhibe una molécula de MT1-MMP, mientras que su extremo C-terminal libre captura a la pro-MMP-2, permitiendo que una segunda molécula de MT1-MMP (libre) active la gelatinasa.<sup>(12)</sup>

Por lo tanto, niveles intermedios de TIMP-2 son necesarios para una activación eficiente; una sobreabundancia patológica podría reflejar una respuesta compensatoria fallida o, en presencia de MT1-MMP elevada, facilitar una degradación pericelular focalizada. Además, TIMP-2 posee funciones independientes de las MMPs, como la estimulación de la proliferación de fibroblastos, por lo que

su elevación crónica podría impulsar directamente la fibrosis sinovial y la rigidez articular (anquilosis).<sup>(13)</sup>

#### *Insuficiencia Relativa de TIMPs*

El resultado final es una insuficiencia inhibitoria relativa. A pesar de la elevación absoluta de algunos TIMPs, el aumento desproporcionado y masivo de MMPs como la MMP-1, MMP-3 y MMP-9 supera la capacidad de contención total del tejido.<sup>(4)</sup> Específicamente, la MMP-3 (Estromelisin-1) se eleva de manera tan drástica que puede saturar la disponibilidad de TIMPs, dejando vía libre para que otras enzimas, como las colagenasas, actúen sin oposición y perpetúen la destrucción irreversible de la matriz.

#### **Rutas bioquímicas de la degradación de proteoglicanos y colágeno**

La destrucción de la matriz extracelular en la artritis por CHIKV no es un evento caótico, sino una secuencia bioquímica ordenada y estereotipada, cuya comprensión es vital para identificar ventanas terapéuticas.

##### *Fase 1: La Pérdida de Agrecano (Evento Temprano Reversible)*

La primera manifestación bioquímica del daño articular es la pérdida de proteoglicanos, específicamente del agrecano, un evento considerado potencialmente reversible en sus etapas iniciales. Este proceso es detectable clínicamente por el aumento de mucopolisacáridos en orina.<sup>(14)</sup> La escisión patológica inicial es llevada a cabo principalmente por las agrecanasas ADAMTS-4 y ADAMTS-5, más que por las MMPs.<sup>(15)</sup> Estas enzimas realizan un corte específico en el enlace Glu373-Ala374 dentro del dominio interglobular (IGD) del núcleo proteico del agrecano. La consecuencia biofísica es devastadora: al separar el dominio de anclaje G1 del resto de la molécula portadora de glicosaminoglicanos (GAGs), se pierde la presión osmótica interna. El cartílago, privado de su turgencia, pierde instantáneamente la capacidad de soportar carga y se vuelve vulnerable al estrés mecánico. En CHIKV, este proceso se evidencia por la pérdida de tinción con Safranina-O en estudios histológicos y la liberación de fragmentos detectables,<sup>(14)</sup> un fenómeno análogo al observado en infecciones por otros alfavirus artríticos como el virus del Río Ross, que induce fuertemente la expresión de ADAMTS5.<sup>(16)</sup>

##### *Fase 2: Degradación del Colágeno (Evento Tardío Irreversible)*

Tras la depleción del agrecano, sobreviene la degradación de la red de colágeno tipo II, un evento tardío y clínicamente irreversible debido a la extremadamente lenta tasa de recambio de esta proteína estructural. La colagenólisis se inicia con la acción de las colagenasas MMP-1 y, de manera más eficiente, MMP-13, específica para colágeno tipo II.<sup>(17)</sup>

Estas enzimas realizan un corte inicial en la triple hélice, generando fragmentos desenrollados de 3/4 y 1/4 de su longitud. Posteriormente, estos fragmentos se desnaturalizan espontáneamente a temperatura corporal, transformándose en gelatina que se convierte en sustrato ideal para las gelatinasas MMP-2 y MMP-9, que completan la digestión hasta aminoácidos libres como la hidroxiprolina, cuyo aumento en orina es un biomarcador de destrucción colágena en pacientes con CHIKV.<sup>(14)</sup>

Un mecanismo inmunomediado alternativo y relevante en esta fase implica a la Granzima A. Esta serina proteasa, secretada por linfocitos T CD8+ y células NK infiltrantes, puede clivar directamente componentes de la matriz como el colágeno tipo IV y la fibronectina. Además, la Granzima A activa macrófagos para producir citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6), vinculando la respuesta citotóxica con la inflamación y el daño estructural. Los niveles elevados de Granzima A en suero se correlacionan con marcadores de inflamación y daño articular severo en esta patología.<sup>(18)</sup>

#### **Bioquímica del dolor crónico**

La persistencia del dolor tras la resolución de la inflamación aguda en CHIKV encuentra su explicación en las “matriquinas”, fragmentos de degradación de la matriz extracelular que actúan como potentes señalizadores biológicos pro-algésicos.

##### *Matriquinas como DAMPs (Patrones Moleculares Asociados a Daño)*

Los productos de la degradación enzimática, lejos de ser inertes, funcionan como ligandos endógenos para receptores de la inmunidad innata.<sup>(19)</sup> Fragmentos específicos de hialuronano, fibronectina y, de manera crucial, de agrecano, actúan como Patrones Moleculares Asociados a Daño (DAMPs), perpetuando la activación de la respuesta inmune y la señalización dolorosa en el microambiente articular.

##### *El Fragmento de Agrecano de 32-mer y la Activación de TLR2*

Una vía molecular directa que conecta la destrucción del cartílago con la nocicepción ha sido elucidada recientemente.<sup>(20)</sup> La acción secuencial de MMPs y agrecanasas genera un péptido específico de 32 aminoácidos (32-mer) derivado del dominio interglobular del agrecano. Este fragmento actúa como una matriquina señalizadora al unirse específicamente al Receptor Tipo *Toll* 2 (TLR2) expresado en las terminales nerviosas nociceptivas (fibras C y A $\delta$ ) que inervan la articulación. La activación de TLR2 desencadena una cascada intracelular (vía MyD88/NF- $\kappa$ B) que resulta en la expresión de canales iónicos excitatorios (como TRPV1 y Nav) y la liberación de quimioquinas pro-algésicas como CCL2.<sup>(20)</sup>

En el contexto de CHIKV, la generación continua de este fragmento 32-mer por la actividad enzimática persistente proporciona así un sustrato bioquímico para la hiperalgesia mecánica, incluso en fases de baja inflamación clásica.

### *Granzima A y Neuropatía*

Más allá de su acción directa sobre la matriz, la Granzima A contribuye de manera significativa a la sensibilización del sistema nervioso periférico.<sup>(18)</sup> Sus niveles elevados se asocian no solo con la degradación del colágeno, sino con la inducción de un estado proinflamatorio en los ganglios de la raíz dorsal. Esta actividad sugiere la participación de un componente de dolor neuropático o nociplástico mixto, comúnmente observado en la sintomatología de los pacientes con CHIKV crónico.

### **Apoptosis de condrocitos**

El virus Chikungunya (CHIKV) compromete irreversiblemente la capacidad de reparación del cartílago al inducir apoptosis en los condrocitos, células responsables exclusivas del mantenimiento de la matriz extracelular. La infección de condrocitos humanos primarios *in vitro* desencadena un proceso apoptótico robusto observable entre las 24 y 72 horas posteriores a la infección.<sup>(4)</sup>

Este mecanismo de muerte celular está mediado por la sobreexpresión inducida por el virus de la Proteína de Unión al Factor de Crecimiento Similar a la Insulina 3 (IGFBP-3). IGFBP-3 secuestra al IGF-1, un factor de supervivencia crítico, impidiendo su unión al receptor IGF-1R en la superficie del condrocito. La privación de esta señal trófica, sumada al estrés del retículo endoplásmico generado por la replicación viral, conduce a la activación de caspasas ejecutoras como la caspasa-3 y caspasa-7, ejecutando la apoptosis.<sup>(4)</sup>

La consecuencia directa es una condropenia significativa. La muerte masiva de condrocitos deja vastas áreas de matriz extracelular acelulares (identificables histológicamente como lagunas vacías), incapaces de sintetizar nuevos proteoglicanos o colágeno.<sup>5</sup> Este agotamiento del pool celular acelera un proceso degenerativo secundario de tipo osteoartítico, consolidando estructuralmente el daño articular crónico.

### **CONCLUSIONES**

La artropatía crónica por virus Chikungunya (CHIKV) es el resultado de una cascada bioquímica patológica desencadenada por el tropismo viral específico por los condrocitos. La interacción del virus con receptores como Mxra8 y, críticamente, CD147, no solo facilita la entrada celular, sino que activa señales que transforman a estas células en efectores catabólicos. Esto conduce a una desregulación masiva del eje MMPs/TIMPs, caracterizada por una inducción sostenida de collagenasas (MMP-1, MMP-13) y gelatinasas (MMP-9), junto con una falla paradójica de los mecanismos inhibitorios, ejemplificada por el rol dual de TIMP-2. La degradación secuencial y ordenada de agregano (por ADAMTS) y luego de colágeno tipo II, seguida de la apoptosis de condrocitos mediada por IGFBP-3, consolida una lesión estructural irreversible. Finalmente, el dolor crónico halla su sustrato molecular en la generación continua de matriquinas, como el fragmento de 32-mer del agregano, que activan directamente los nociceptores vía TLR2. Por lo tanto, la patología trasciende una simple inflamación post-infecciosa, constituyendo una enfermedad de la matriz extracelular donde la destrucción bioquímica tisular y la señalización de dolor se perpetúan mutuamente, definiendo así un objetivo terapéutico complejo y multidimensional.

### **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

Ninguno.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

*Conceptualización:* Gisselle Díaz Breto, Marla González Martínez.

*Redacción – borrador inicial:* Gisselle Díaz Breto, Marla González Martínez.

*Redacción – revisión y edición:* Gisselle Díaz Breto, Marla González Martínez.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Costa ACS, dos Santos AF, Albuquerque GCL, da Rosa MM, Taniele-Silva J, Duarte ALBP, et al. TIMP-2 as a Potential Indicator of Persistent Arthralgia in Chikungunya: Evidence From a Brazilian Cohort Study. *J Med Virol*. 2025;97(10):e70635. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12519943/>
2. Bhandari T. WashU Medicine. 2018. Why chikungunya, other arthritis-causing viruses target joints. Disponible en: <https://medicine.washu.edu/news/why-chikungunya-other-arthritis-causing-viruses-target-the-joints/>
3. Hasan A, Sharma G, Majumder N, Chaudhary S, Mehta D, Vaishya R, et al. Global Proteome Analysis of a Three-Dimensional Human Chondrocyte Cell Culture System Infected with Chikungunya Virus (CHIKV) Reveals Distinct Immune and Inflammatory Signatures. *ACS Omega*.;10(37):42480-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12461325/>
4. Legros V, Belarbi E, Jeannin P, Geolier V, Kümmerer BM, Hardy D, et al. Use of Recombinant Chikungunya Virus expressing Nanoluciferase to Identify Chondrocytes as Target Cells in an Immunocompetent Mouse Model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2025;232(2):e223-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf232>

5. McAllister NM. Chikungunya virus binds sulfated glycosaminoglycans as attachment factors using specific residues in the E2 glycoprotein [Internet] [Doctor of Philosophy]. [Pensilvania, Estados Unidos]: University of Pittsburgh; 2021. Disponible en: [http://d-scholarship.pitt.edu/40828/1/McAllister\\_ETDfinal\\_2021.pdf](http://d-scholarship.pitt.edu/40828/1/McAllister_ETDfinal_2021.pdf)
6. Hakim MS, Aman AT. Understanding the Biology and Immune Pathogenesis of Chikungunya Virus Infection for Diagnostic and Vaccine Development. *Viruses*. 2022;15(1):48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9863735/>
7. De Caluwé L, Coppens S, Vereecken K, Daled S, Dhaenens M, Van Ostade X, et al. The CD147 Protein Complex Is Involved in Entry of Chikungunya Virus and Related Alphaviruses in Human Cells. *Front Microbiol*. 2021;12:615165.
8. Grass GD, Toole BP. How, with whom and when: an overview of CD147-mediated regulatory networks influencing matrix metalloproteinase activity. *Biosci Rep*. 2016;36(1):e00283. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718507/>
9. Stojanovic SK, Stamenkovic BN, Cvetkovic JM, Zivkovic VG, Apostolovic MRA. Matrix Metalloproteinase-9 Level in Synovial Fluid—Association with Joint Destruction in Early Rheumatoid Arthritis. *Medicina*. 2023;59(1):167. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1648-9144/59/1/167>
10. Freppel W, Silva LA, Stapleford KA, Herrero LJ. Pathogenicity and virulence of chikungunya virus. *Virulence*. 2024; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21505594.2024.2396484>
11. Coates-Park S, Rich JA, Stetler-Stevenson WG, Peeney D. The TIMP protein family: diverse roles in pathophysiology. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2024;326(3):C917-34. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpcell.00699.2023>
12. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, Marinosci F, Lapadula G, Antonaci S. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):335-8.
13. Shahin A, Elsawaf A, Ramadan S, Shaker O, Amin M, Taha M. Serum Levels of Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 2 in Patients With Systemic Sclerosis With Duration More Than 2 Years: Correlation With Cardiac and Pulmonary Abnormalities. *Mediators Inflamm*. 2006;2006(6):38458. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1775032/>
14. Lokireddy S, Vemula S, Vadde R. Connective tissue metabolism in chikungunya patients. *Virol J*. 27 de febrero de 2008;5:31.
15. Mosyak L, Georgiadis K, Shane T, Svenson K, Hebert T, McDonagh T, et al. Crystal structures of the two major aggrecan degrading enzymes, ADAMTS4 and ADAMTS5. *Protein Sci*. 2008;17(1):16-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2144589/>
16. Lim EXY, Supramaniam A, Lui H, Coles P, Lee WS, Liu X, et al. Chondrocytes Contribute to Alphaviral Disease Pathogenesis as a Source of Virus Replication and Soluble Factor Production. *Viruses*. 2018;10(2):86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850393/>
17. Hasan A, Sharma G, Majumder N, Chaudhary S, Mehta D, Vaishya R, et al. Global Proteome Analysis of a Three-Dimensional Human Chondrocyte Cell Culture System Infected with Chikungunya Virus (CHIKV) Reveals Distinct Immune and Inflammatory Signatures. *ACS Omega*. 2025;10(37):42480-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c02832>
18. Silveira-Freitas JEP, Campagnolo ML, dos Santos Cortez M, de Melo FF, Zarpelon-Schutz AC, Teixeira KN. Long chikungunya? An overview to immunopathology of persistent arthralgia. *World J Virol*. 2024;13(2):89985. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11229846/>
19. Sun W, Shi S, Liao S, Zhai M. Chikungunya fever: pathogenesis and mechanisms underlying pain symptoms. *Front Immunol*. 2025;16:1679385. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12643972/>
20. Miller RE, Ishihara S, Tran PB, Golub SB, Last K, Miller RJ, et al. An aggrecan fragment drives osteoarthritis pain through Toll-like receptor 2. *JCI Insight*. 2018;3(6). Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/95704>