

Revisión

Vacunas contra el virus chikungunya: avances y perspectivas

Patricia Langjahr¹, Pablo H. Sotelo²

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Biotecnología, Grupo de Inmunología e Inmunotecnología. San Lorenzo, Paraguay.

²Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Biotecnología, Grupo de Virología. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

01/12/2023

Fecha de aprobación

05/12/2023

Palabras clave

alphavirus; chikungunya virus (CHIKV); vacunas; vacunas virales; vacuna contra chikungunya; desarrollo de vacunas

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
plangjahr@qui.una.py
(P. Langjahr)

El virus chikungunya (CHIKV) es un alfavirus cuya infección provoca una enfermedad caracterizada principalmente por fiebre y dolores articulares/musculares. Entre 25-50% de las infecciones se presentan con enfermedad crónica que puede durar de meses a años. El primer brote de CHIKV en Paraguay corresponde al año 2015, siendo el último en el año 2022/2023. Diversos candidatos vacunales contra CHIKV se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, e incluso recientemente (noviembre/2023) fue aprobada la primera vacuna contra CHIKV llamada VLA1553 (Ixchiq). Adicionalmente, al menos 30 candidatos vacunales se encuentran en ensayos preclínicos/clínicos.

Con la aprobación de la primera vacuna contra CHIKV y la posibilidad de otras que lleguen al mercado prontamente, debido al estado avanzado de otros candidatos vacunales, se abrirá un nuevo escenario en esta enfermedad. Se espera que la introducción de vacunas efectivas genere un avance importante para la prevención de esta enfermedad, disminuyendo los casos agudos y los efectos crónicos de la infección por el virus. En este trabajo de revisión se analiza el avance de las vacunas contra CHIKV, además de examinar los desafíos de vigilancia epidemiológica que plantean la introducción de estas vacunas.

Vaccines against chikungunya virus: advances and perspectives

ABSTRACT

Keywords

alphavirus; chikungunya virus (CHIKV); vaccines; viral vaccines; chikungunya vaccine; vaccine development

Chikungunya virus (CHIKV) is an alphavirus that causes an illness characterized mainly by fever and joint/muscle pain. Between 25-50% of infections present with chronic diseases that can last from months to years. The first outbreak of CHIKV in Paraguay occurred in 2015, with the last outbreak occurring in 2022/2023. Several vaccine candidates against CHIKV are in different stages of development, and even recently (November/2023), the first vaccine against CHIKV, called VLA1553 (Ixchiq), was approved. In addition, at least 30 vaccine candidates are available for preclinical and clinical trials. With the approval of the first vaccine against CHIKV and the possibility of others coming to the market soon, due to the advanced status of other vaccine candidates, a new scenario will open for this disease. The introduction of effective vaccines is expected to generate an important advance in the prevention of this disease, reducing acute cases and the chronic effects of viral infection. This review analyzes the progress of CHIKV vaccines and examines the epidemiological surveillance challenges posed by the introduction of these vaccines.

Corresponding author

Email:
plangjahr@qui.una.py
(P. Langjahr)

INTRODUCCIÓN

El virus chikungunya (CHIKV) es un alfavirus, miembro de la familia *Togaviridae*, correspondiente al grupo de los virus del “Nuevo Mundo”. Los alfavirus producen usualmente una enfermedad inflamatoria musculoesquelética en humanos, con síntomas debilitantes tales como artralgia, artritis y mialgia¹. En particular, la infección por CHIKV provoca fiebre y dolores articulares, además de dolor de cabeza, fatiga, náuseas y rash. Entre 25 y 50% de las infecciones presenta secuelas como dolores articulares, que pueden durar de meses hasta años, posteriores a la enfermedad^{2,3}.

Pese a que CHIKV fue descrito en 1952 en el sur de Tanzania, la primera gran epidemia de esta enfermedad ocurrió recién en 2004 en Kenia; posteriormente, en el 2007 fue detectado en Europa y en el 2013 en América, en las islas St. Martin¹. El primer brote de CHIKV en Paraguay corresponde al año 2015, a partir de éste han sido reportados constantemente brotes de la enfermedad, siendo el último reportado a fines del año 2022 y principios del 2023^{4,5}. En este último, han sido reportados 81.203 casos, de los cuales aproximadamente el 81% se concentraron en Asunción y el departamento Central. Además, de los 47.116 casos confirmados, 4.606 (10%) fueron hospitalizados y 52 (1%) fueron muertes atribuidas al CHIKV⁶. Es de notar que, debido a compartir muchas características clínicas con otros virus circulantes en la región como el virus zika y dengue, muchas veces esta enfermedad es mal diagnosticada, por lo que se estima que la cantidad de infectados puede ser mayor.

En torno a la diversidad genética del CHIKV, se presentan tres genotipos: el África occidental (WA, por sus siglas en inglés), el África Oriental, Central y Sur (ECSA, por sus siglas en inglés) y el Asia⁷. El primer genotipo en ingresar a América en el 2013 fue el genotipo Asia, el cual circuló en Paraguay entre el 2014 al 2016⁴. En el 2018, se detectó por primera vez un brote del genotipo ECSA, siendo actualmente el genotipo circulante en el país⁴. Al analizar la secuencia del último brote de la enfermedad en el país (2022/2023) se logró identificar que todas secuencias virales pertenecieron al genotipo ECSA^{8,9}. Es interesante observar que esta variante presentó un alto número de mutaciones en la proteína de envoltura (E) que se asocian con una mayor infección en el mosquito *Aedes aegypti*.

La enfermedad causada por CHIKV se caracteriza por la aparición de síntomas entre 2 a 10 días posteriores a la picadura del mosquito, asociado con un aumento en la viremia, correspondiente a la fase viral aguda. Además de la carga viral elevada, linfopenia y

trombocitopenia moderada son características de la fase aguda. En la mayoría de los casos los síntomas persisten por 4-7 días, seguido por la recuperación de la enfermedad. Sin embargo, han sido reportados casos de enfermedad sintomática crónica, incluso años post-infección¹⁰. Entre los días 2-4 después de la aparición de síntomas son producidos los anticuerpos IgM y pueden ser detectados aproximadamente hasta 4 meses post-infección. Aproximadamente 4-7 días después de la aparición de síntomas los anticuerpos IgG empiezan a ser producidos, pudiendo ser detectados hasta años después de la infección¹¹. La respuesta inmune de anticuerpos va dirigida principalmente contra la proteína E2 viral. Existen diferentes factores asociados a la patogenia de la enfermedad, entre ellos se ha propuesto la presencia de anticuerpos sub-neutralizantes en un fenómeno de incremento de la infección de células inmunes mediada por anticuerpos (ADE, antibody dependent enhancement)^{12,13}.

Los datos epidemiológicos sugieren que la infección con CHIKV da una protección de por vida contra todos los diferentes linajes del virus^{7,14,15}. Sin embargo, esto no se encuentra totalmente esclarecido. Esta protección se ha vinculado mayoritariamente a la presencia de anticuerpos neutralizantes¹⁶ y han sido identificados diferentes epitopos neutralizantes, mayoritariamente en la proteína E2, destacándose los dominios A y B de esta proteína¹⁷⁻¹⁹. No existen mayores estudios sobre la capacidad de neutralización del suero de pacientes infectados con un genotipo sobre la capacidad de neutralizar otro genotipo. Dos estudios realizados en India y Malasia no observaron cambios significativos, sin embargo estos estudios fueron realizados en un escaso número de pacientes y sólo se calcularon valores de corte^{20,21}. Otro estudio más profundo realizado en la India, mostró que el suero de pacientes infectados con el genotipo ECSA presentó una disminución entre 1,4 y 4,6 veces en la actividad neutralizante de los anticuerpos contra el genotipo Asia, identificando posibles mutaciones relacionadas a este comportamiento²².

Vacunas contra CHIKV

Desde hace unos años, diversos candidatos vacunales contra CHIKV se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, e incluso recientemente (noviembre/2023) fue aprobada la primera vacuna contra esta enfermedad. Para evaluar la eficacia de las vacunas contra CHIKV se consideran principalmente los niveles de anticuerpos neutralizantes contra CHIKV luego de la inmunización, específicamente contra proteínas estructurales como E2²³. Los anticuerpos neutralizantes son los que proveen la mejor evidencia de una inmunidad protectora contra un patógeno, ya que al unirse especí-

ficamente principalmente a las estructuras superficiales (antígenos) de un virus, impiden que la partícula interactúe con las células huésped y de esa forma inhiben la infección. Esta es una definición funcional de los anticuerpos, por lo que éstos deben cuantificarse con métodos como la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) o sistemas de pseudovirus e infección de células in vitro y no pueden ser evaluados solo con sistemas de unión de anticuerpos como los de tipo ELISA, planteando dificultades metodológicas para esta clase de estudios.

Primera vacuna contra CHIKV aprobada

A inicios de noviembre del 2023 fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por las siglas en inglés) de Estados Unidos la primera vacuna contra CHIKV, llamada VLA1553, producida por la empresa Valvera y será conocida comercialmente con el nombre de Ixchiq®. Esta vacuna está recomendada para adultos (18 años o más) con riesgo alto de exposición al CHIKV y es administrada en una sola dosis intramuscular. Esta es una vacuna de virus atenuado construida por ingeniería genética, presenta una delección de 60 aminoácidos en la proteína NS3 del virus y está basada en una cepa de La Reunión, que corresponde genotipo ECSA²⁴. El estudio de Fase III de esta vacuna correspondió a un ensayo doble ciego, multicéntrico randomizado, con 4128 participantes adultos (3093 recibieron VLA1553 y 1035 placebo). En un subgrupo de 362 participantes (266 con VLA1553 y 96 con placebo) se observó que 98,9% presentó anticuerpos neutralizantes a los 28 días post-inmunización con una dosis de la vacuna²⁵. Es interesante notar que se observaron niveles de anticuerpos neutralizantes con PRNT50 superior a 700 hasta 6 meses post-vacunación (NCT04546724).

De las personas que recibieron la vacuna, 51% presentó efectos adversos como enrojecimiento en el lugar de la inyección y síntomas parecidos a la infección como dolor de cabeza, fatiga, dolor articular, dolor muscular, fiebre. Se observó además una tasa de efectos adversos graves de un 1,5 % en los tratados con la vacuna y de un 0,8% de los tratados con el placebo. En conclusión, la vacuna produce anticuerpos neutralizantes en 98,9% de las personas adultas y adultas mayores inmunizadas. Para países en que el riesgo de infección es alto, esto podría contribuir en forma significativa a la prevención de la enfermedad, tanto aguda como crónica.

Es importante notar que la empresa ha anunciado la publicación, para noviembre del 2023, de los resultados de un estudio multicéntrico de Fase III en 754 ado-

lescentes de 12 a 17 años, realizado en colaboración con el Instituto Butantán en Brasil (NCT04650399)²⁶.

Vacunas contra CHIKV en desarrollo

Actualmente, existen varias vacunas contra el CHIKV en diferentes etapas de desarrollo (1). Al menos 30 candidatos vacunales se encuentran en ensayos preclínicos/clínicos. Los candidatos que se encuentran en ensayos clínicos se distribuyen de la siguiente forma: 5 se encuentran en Fase I, 2 en Fase II y 1 en Fase III. Dentro de estos candidatos se puede observar una diversidad de plataformas vacunales, tales como vacunas de mRNA, de vectores virales transportadores de genes del CHIKV, partículas de tipo viral y vacunas de virus inactivado²⁷.

Entre estos candidatos vacunales, la vacuna PXVX0317 es la que encuentra en etapas más avanzadas de desarrollo (Fase III). Esta vacuna es producida por Emergent BioSolutions, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y el Instituto de Investigaciones de la Armada Walter Reed de Estados Unidos y recientemente ha sido adquirida por Bavarian Nordic A/S. Esta vacuna está compuesta por una partícula de tipo viral (VLP, por las siglas en inglés) construida con las proteínas de la cápside y la envoltura y se encuentra basada en el genotipo WA. Recientemente, ha finalizado un ensayo de Fase II para el estudio de seguridad y respuesta inmune (NCT03483961, NCT02562482). En estos estudios, 415 participantes se separaron en 8 grupos donde se evaluaron diferentes dosis, la presencia de adyuvantes y programas de vacunación²⁸. Se observó una buena tolerancia a la vacuna sin la presencia de efectos adversos graves. Además, se detectó una alta presencia de anticuerpos neutralizantes a 57 días post-vacunación, con títulos superiores a 900 y todos los grupos presentaron niveles elevados de anticuerpos a los 12 meses post-inoculación. Recientemente, se ha anunciado la publicación de los resultados del estudio de Fase III en adultos y adolescentes donde se evaluaron tres lotes de la vacuna (NCT05072080).

CONCLUSIONES

Con la aprobación de la primera vacuna contra CHIKV y el estado avanzado de otros candidatos vacunales, se espera la presencia en un corto plazo de una vacuna contra este virus en el país, lo que abrirá un nuevo escenario en esta enfermedad.

Es importante notar que, si bien se espera que las vacunas que lleguen a mercado den una protección

cruzada contra diferentes variantes del virus, será importante realizar un monitoreo activo de la enfermedad una vez introducidas al mercado. Esto es primordial si consideramos que la incorporación de estas vacunas establecerá una presión selectiva contra variantes de escape del virus. Ante este escenario, es importante reforzar la vigilancia epidemiológica del CHIKV, así como el desarrollo de técnicas que permitan el estudio de la respuesta inmune humoral neutralizante contra los diferentes genotipos del virus.

La introducción de vacunas efectivas contra la enfermedad causada por CHIKV representará un avance importante para la prevención de esta enfermedad, disminuyendo los casos agudos y también los efectos crónicos de la infección por el virus.

EDITOR

Dr. Zoilo Morel

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

Los autores participaron activamente de todas las etapas del desarrollo del trabajo.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No se recibió financiación en la elaboración de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, Franca RF de O. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses*. 2022;14(5):969.
- Doran C, Elsinga J, Fokkema A, Berenschot K, Gerstenbluth I, Duits A, et al. Long-term Chikungunya sequelae and quality of life 2.5 years post-acute disease in a prospective cohort in Curaçao. Vasconcelos PFC, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022; 16(3):e0010142.
- McHugh J. Long-term effects of chikungunya. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(2):62–62.
- Gráf T, Vazquez C, Giovanetti M, De Bruycker-Nogueira F, Fonseca V, Claro IM, et al. Epidemiologic history and genetic diversity origins of chikungunya and dengue viruses, paraguay. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27(5):1393–404.
- Dirección de Vigilancia de la Salud P. Arbovirosis-resumen del situación epidemiológica semanal [Internet]. [cited 2022 Nov 25]. Available from: <https://dgvs.mspbs.gov.py/page/#arbovirosis.html>
- Torales M, Beeson A, Grau L, Galeano M, Ojeda A, Martínez B, et al. Notes from the Field: Chikungunya Outbreak — Paraguay, 2022–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(23):636–8.

7. Silva LA, Dermody TS. Chikungunya virus: epidemiology, replication, disease mechanisms, and prospective intervention strategies. *J Clin Invest*. 2017; 127(3):737–49.
8. Giovanetti M, Vazquez C, Lima M, Castro E, Rojas A, de la Fuente AG, et al. Rapid Epidemic Expansion of Chikungunya Virus East/Central/ South African Lineage, Paraguay. *Emerg Infect Dis*. 2023; 29(9):1859–63.
9. Cardozo F, Rojas A, Marquez SCM, Morel R, Bernal C, Galeano ME, et al. Chikungunya in paraguay during the first country wide outbreak new clade of ecsa-genotype harboring structural and non-structural protein mutations [Internet]. 2023. Available from: <https://virological.org/t/chikungunya-in-paraguay-during-the-first-country-wide-outbreak-new-clade-of-ecsa-genotype-harboring-structural-and-non-structural-protein-mutations/933>
10. 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. Singh SK, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7(3):e2137.
11. Tanabe ISB, Tanabe ELL, Santos EC, Martins W V, Araújo IMTC, Cavalcante MCA, et al. Cellular and Molecular Immune Response to Chikungunya Virus Infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8(October):1–15.
12. Bramhachari PV. Dynamics of Immune Activation in Viral Diseases. Springer Singapore; 2020. 9–41 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-1045-8>
13. Lum F-M, Couderc T, Chia B-S, Ong R-Y, Her Z, Chow A, et al. Antibody-mediated enhancement aggravates chikungunya virus infection and disease severity. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1860.
14. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, Mahalingam S, Heise MT. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet*. 2012; 379(9816):662–71.
15. Reyes-Sandoval A. 51 years in of Chikungunya clinical vaccine development: A historical perspective. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(10):2351–8.
16. Lum F-M, Teo T-H, Lee WWL, Kam Y-W, Rénia L, Ng LFP. An Essential Role of Antibodies in the Control of Chikungunya Virus Infection. *J Immunol*. 2013; 190(12):6295–302.
17. Voss JE, Vaney M-C, Duquerroy S, Vornrhein C, Girard-Blanc C, Crublet E, et al. Glycoprotein organization of Chikungunya virus particles revealed by X-ray crystallography. *Nature*. 2010; 468(7324):709–12.
18. Raju S, Adams LJ, Earnest JT, Warfield K, Vang L, Crowe JE, et al. A chikungunya virus-like particle vaccine induces broadly neutralizing and protective antibodies against alphaviruses in humans. *Sci Transl Med*. 2023; 15(696):eade8273.
19. Kam Y-W, Pok K-Y, Eng KE, Tan L-K, Kaur S, Lee WWL, et al. Sero-Prevalence and Cross-Reactivity of Chikungunya Virus Specific Anti-E2EP3 Antibodies in Arbovirus-Infected Patients. Powers AM, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(1):e3445.
20. Sumathy K, Ella KM. Genetic diversity of Chikungunya virus, India 2006-2010: evolutionary dynamics and serotype analyses. *J Med Virol*. 2012; 84(3):462–70.
21. Sam I-C, Chan YF, Chan SY, Loong SK, Chin HK, Hooi PS, et al. Chikungunya virus of Asian and Central/East African genotypes in Malaysia. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2009; 46(2):180–3.
22. Chua C, Sam I, Merits A, Chan Y. Antigenic Variation of East / Central / South African and Asian Chikungunya Virus Genotypes in Neutralization by Immune Sera. 2016; 10(8):e0004960.

23. Milligan GN, Schnierle BS, McAuley AJ, Beasley DWC. Defining a correlate of protection for chikungunya virus vaccines. *Vaccine*. 2019; 37(50):7427–36.
24. Wressnigg N, Hochreiter R, Zoihs O, Fritzer A, Bézay N, Klingler A, et al. Single-shot live-attenuated chikungunya vaccine in healthy adults: a phase 1, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(10):1193–203.
25. Schneider M, Narciso-Abraham M, Hadl S, McMahon R, Toepfer S, Fuchs U, et al. Safety and immunogenicity of a single-shot live-attenuated chikungunya vaccine: a double-blind, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10394):2138–47.
26. Valneva Reports Positive Initial Phase 3 Safety Data in Adolescents for its Single-Shot Chikungunya Vaccine Candidate [Internet]. Available from: <https://valneva.com/press-release/valneva-reports-positive-initial-phase-3-safety-data-in-adolescents-for-its-single-shot-chikungunya-vaccine-candidate/>
27. Montalvo Zurbia-Flores G, Reyes-Sandoval A, Kim YC. Chikungunya Virus: Priority Pathogen or Passing Trend? *Vaccines*. 2023; 11(3): 568.
28. Bennett SR, McCarty JM, Ramanathan R, Mendy J, Richardson JS, Smith J, et al. Safety and immunogenicity of PXVX0317, an aluminium hydroxide-adjuvanted chikungunya virus-like particle vaccine: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22(9):1343–55.