

ARBOVIRUS Y VIRUS ESPECÍFICOS DE INSECTOS: FLEBOTOMÍNEOS UN CASO DE INTERÉS

Maria Angélica Contreras-Gutiérrez¹, Sandra Uribe²

¹ Estudiante de Doctorado Grupo de investigación en Sistemática Molecular, GSM, Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín en convenio con Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, PECET, Universidad de Antioquia.

² Profesora Asociada, Posgrado en Ciencias-Entomología, Laboratorio de Biología y Sistemática de Insectos. GSM. Universidad Nacional de Colombia, sede Medellín.

La palabra virus viene del latín “poison” que significa “veneno”, normalmente asociado con enfermedad o muerte. Las primeras definiciones de virus fueron simples y se referían a un agente causante de muerte con habilidad para auto-replicarse dentro de células vivientes y con tamaño pequeño. Definiciones modernas se refieren a los virus como biosistemas básicos con una complejidad macromolecular que presentan algunas de las características que se encuentran en las células vivas, como genoma y capacidad de adaptarse a los cambios en el microambiente. Sin embargo, no pueden captar o almacenar energía y no son funcionalmente activos si no cuentan con la maquinaria de la célula huésped (Van Regenmortel et al. 2000, Van Regenmortel y Mahy 2004).

Los virus incluyen un gran número de agentes agrupados en diferentes familias y géneros y sus genomas pueden ser ARN y ADN. Cada grupo de virus muestra algunas características intrínsecas morfológicas y de infectividad en un rango de hospederos específicos, ya sea invertebrados o vertebrados (Bandín y Dopazo 2011).

La constitución básica de un virus comprende un ácido nucleico (DNA o RNA), que dirige la replicación del virus y es encapsulado dentro de una proteína denominada cápside que juega un papel importante en el proceso de infección de la célula del

hospedero. El conjunto de la cápside y el ácido nucleico se denomina nucleocápside, que puede estar o no rodeada por una envoltura lipídica. Los virus envueltos también poseen glicoproteínas con proyecciones (Oliveira 1994, Pelczar et al. 1997). De acuerdo a análisis ultraestructurales, las cápsides virales pueden presentar simetría cúbica (icosaédrica), helicoidal o estructuras complejas (Harrison et al. 1996).

Un virus sólo se convierte en parte de un sistema vivo cuando su genoma es interiorizado en la célula huésped (célula permisiva-susceptible) y la producción de nuevas partículas víricas es posible por su uso del metabolismo celular de la célula hospedera. Esta es la razón por la que un virus es considerado un parásito intracelular obligado. Durante el proceso de replicación se puede producir alteraciones genómicas, que proporcionan al virus una variabilidad genética intrínseca, lo que le permite su adaptación a través de la selección natural asegurando su supervivencia (Van Regenmortel et al. 2000).

Los insectos, como otros organismos, están sujetos a la infección por virus con genomas de ARN o ADN de diferente estructura y polaridad. Los virus asociados con insectos se dividen en tres clases dependiendo del tipo de hospedero que utilizan durante su ciclo de replicación. En primer lugar se encuentran los arbovirus o virus transmitidos por artrópodos, los cuales tienen la particularidad de alternar entre invertebrados hematófagos y hospederos vertebrados en forma obligada. El segundo grupo hace referencia a los virus insecto-específicos, que infectan células de insectos, pero no de vertebrados, en relación con los cuales, el mecanismo de restricción por

el hospedero no ha sido determinado. En tercer lugar se encuentran los virus transmitidos por insectos a plantas, los cuales incluyen los relacionados con la perforación de insectos chupadores. Estos virus han demostrado un alto nivel de especificidad en relación con el grupo de insectos que los pueden transmitir, es decir, un virus que es transmitido por un tipo de vector, no será transmitida por otro.

Arbovirus

El término arbovirus hace referencia a un grupo heterogéneo de virus que se mantienen en la naturaleza y que son transmitidos por artrópodos hematófagos (vectores) a hospederos vertebrados susceptibles, generalmente, animales silvestres (Gubler 2001, 2002). Los ciclos de mantenimiento son los que permiten la permanencia del virus en la naturaleza. En general, estos ciclos ocurren en ambientes selváticos o rurales y suelen ser los responsables de bajos niveles de endemicidad en ciertas regiones. Alteraciones ecológicas o modificaciones humanas en el ambiente posibilitan aumento en las poblaciones de insectos vectores, vertebrados o en el nivel de circulación del virus, generando los denominados ciclos de amplificación que, en general, desencadenan brotes epidémicos (Morales et al. 2008).

En este contexto, en lugar de una alternancia simple dentro un único par hospedero-vector, la transmisión de arbovirus se produce a través de redes de transmisión de alta complejidad que incluyen varios hospederos vertebrados e insectos vectores (Díaz et al. 2012). Los humanos en particular no son necesariamente el centro de la red de transmisión

y pueden ser solo hospederos accidentales. Así mismo, Mientras que algunas especies de hospederos vertebrados o vector son fundamentales para la transmisión epidémica de arbovirus, otros pueden ser parte de las vías de transmisión alternativas, que participan en el mantenimiento del virus en la naturaleza durante un periodo interepidémico (Lequime y Lambrechts 2014, Weaver y Barret 2004).

La interacción virus– vector es esencial para una transmisión efectiva y depende de factores tanto propios del virus como del vector. Entre los factores relacionados con el vector, la competencia vectorial es considerada de gran importancia, pues se refiere a la capacidad intrínseca del vector para infectarse con el virus, permitir su replicación y posteriormente realizar la transmisión a un hospedero susceptible. A su vez, la habilidad para ser un buen vector depende principalmente de barreras naturales a la infección, barreras inmunológicas y presencia de receptores específicos para el virus. Todas estas características, sumadas a las características propias del virus, favorecerán o no la transmisión del mismo (Calisher 1998, Higgs y Beaty 2005). En este sentido, se conoce que los arbovirus pueden transmitirse de insecto-insecto vía horizontal (transovárica) y vertical (transovarial), haciéndose posible su permanencia en ecosistemas, la mayoría de ellos silvestres (Reeves 2004, Tesh 1984, WHO 1985).

Las dinámicas poblacionales de los arbovirus indican que su presencia está íntimamente asociada con los sitios donde se encuentra el insecto o artrópodo vector. Así, las condiciones ambientales actuales derivadas del cambio climático,

los patrones de uso del suelo y las prácticas agrícolas, influyen de forma decisiva en las poblaciones del vector y de los hospederos vertebrados, así como en la ecología y distribución geográfica de los mismos, favoreciendo nuevas interacciones hospedero-patógeno-vector (Brès 1986, Gubler 2002, Ribeiro 1996). Éstas cobran gran importancia en la actualidad dado que a nivel epidemiológico, la globalización vincula las poblaciones humanas económica, cultural y físicamente, lo que facilita el contacto entre individuos, animales y microorganismos de diferentes áreas geográficas (Gubler 2002). Además, la actividad antrópica y principalmente la expansión de la frontera agropecuaria, favorece escenarios ecológicos que posibilitan el contacto de hospederos susceptibles (humanos) y patógenos que evolucionan para adaptarse a estos últimos, originando la aparición y reaparición de agentes infecciosos emergentes o re-emergentes (Gubler 2002, Morse 1995, Pugliese et al. 2007).

Las enfermedades re-emergentes muchas de las cuales son virosis donde participa un insecto vector, se refieren a aquellas que resurgen después de que aparentemente han sido erradicadas o su incidencia ha disminuido, sin embargo, en los últimos años han cobrado importancia bajo las condiciones cambiantes de la naturaleza y los ecosistemas particulares, pudiendo aparecer en proporciones epidémicas y constituyendo un problema de salud. Las enfermedades emergentes se refieren a aquellas que aparecen por primera vez en una población o que pudieron haber existido con anterioridad, pero han aumentado rápidamente en incidencia o rango geográfico (Jones et al. 2008).

Usualmente los arbovirus ejercen efecto escaso o nulo sobre el artrópodo vector, mientras que la infección de los huéspedes vertebrados puede resultar en una morbi-mortalidad significativa, sobre todo cuando enferman a huéspedes accidentales, que no se comportan como los reservorios virales habituales. La mayoría de las infecciones arbovirales ocurren en tejido subcutáneo u otras células cutáneas cerca del sitio de la picadura del vector y pasan a nódulos linfáticos regionales, produciendo una viremia primaria inicial, y posteriormente una secundaria mayor y con altos títulos del virus (Brès 1986). Muchas infecciones en el hombre por arbovirus son asintomáticas, sin embargo, pueden incluir una variedad de síndromes clínicos aparentemente no diferenciados que van desde un breve cuadro febril y cefalea hasta síndromes neurológicos o hemorrágicos, como el desarrollo de meningoencefalitis o fiebre hemorrágica (Deubel y Georges-Courbot 2002).

De acuerdo al catálogo Internacional de arbovirus (<https://wwwn.cdc.gov/arbo-cat/>) se han reconocido más de 530 arbovirus de los cuales, cerca de 134 son denominados arbovirus emergentes y re-emergentes, en su mayor proporción, éstos son representantes de 5 familias virales. Flaviviridae (género *Flavivirus*), Togaviridae (género *Alphavirus*), Bunyaviridae (géneros *Orthobunyavirus*, *Nairovirus* y *Phlebovirus*), Reoviridae (género *Orbivirus*) y Rhabdoviridae (género *Vesiculovirus*) (Carver 2009, Depaquit et al. 2000, Jones et al. 2008, Morens 2004, Morse 1995, Reed 2003) los cuales en su mayoría son transmitidos por artrópodos vectores hematófagos como mosquitos, culicoides, flebotomíneos y garrapatas.

Virus Insecto Específicos

Son aquellos que utilizan como hospedero los insectos durante su ciclo de replicación, y que son denominados virus específicos de insectos. Este grupo se compone de virus que se replican solamente en células de invertebrados y no se ha reportado hasta el momento que infecten células de vertebrados o participen en el ciclo de transmisión clásico de arbovirus artrópodosvertebrados (Cook y Holmes 2006).

Aunque los virus insecto-específicos no son considerados patógenos y han recibido menos atención por su poco impacto en la salud pública (Vasilakis et al. 2013, 2014b), estos virus están asociados a insectos como microbiomas (Gendrin 2013, Longdon et al. 2014) y su estudio es de interés pues hallazgos previos sugieren que puedan alterar la competencia de los insectos vectores mediante la modulación de las respuestas inmunitarias del hospedero, compitiendo con arbovirus por recursos y secretar factores anti-virales (Jupatanakul et al. 2014). Actualmente se conoce acerca del modo de transmisión y el mantenimiento entre sus insectos hospederos, su efecto potencial en la susceptibilidad y competencia del vector hospedero para patógenos virales de vertebrados (arbovirus), o su impacto en el comportamiento, fertilidad, fecundidad y supervivencia de los insectos vectores (Bolling et al. 2011, 2012). En este sentido, se ha documentado en estudios, en mosquitos y garrapatas, el rol que estos virus cumplen en eventos de coinfección, tolerancia en insectos vectores a virus patogénicos y cambios en la tasa de replicación de arbovirus de importancia en la salud humana y animal (Bell-Sakyi

y Attoui 2013, Bolling et al. 2011, 2012, Burivong et al. 2004). Así mismo, se les atribuye una supresión temprana de la replicación de arbovirus por la infección persistente, denominada fenómeno de exclusión por superinfección o interferencia viral homóloga (Farfán-Ale et al. 2009). Sin embargo su rol varía en función del sistema biológico en el cual se encuentran (Pepin et al. 2008).

En la naturaleza se han detectado y aislado virus insecto-específicos de diferentes especies de mosquitos de diferentes regiones del mundo, Cell fusing agent virus (CFAV) (Stollar and Thomas 1975) aislado *Aedes aegypti* en Puerto Rico (Cook et al. 2006), Kamiti River virus (KRV) (Crabtree et al. 2003, Sang et al. 2003), *Culex flavivirus* (CxFV) (Hoshino et al. 2007), Quang Binh virus (Crabtree et al. 2009), *Aedes flavivirus* (Hoshino et al. 2009), Nounané virus (Junglen et al. 2009), Lammi virus (Huhtamo et al. 2009), Nakiwogo virus (Cook et al. 2009), Calbertado virus (Bolling et al. 2011, Clements 2012, Tyler et al. 2011) y Eliat virus (Nasar et al. 2012), entre otros. Recientemente, nuevos taxa han sido aislados e incluidos en el grupo de virus insecto específicos, asociados a mosquitos y flebotomíneos, incluyendo el género Negevirus y dos rhabdovirus, virus Arboretum y virus Puerto Almenbras, los cuales se han aislado de *Lutzomyia* spp (Auguste et al. 2014, Vasiliakis et al. 2013, 2014a).

***Lutzomyia* spp. como vectores de arbovirus**

Las especies del género *Lutzomyia* França, 1924 (Psychodidae, Phlebotominae) son reconocidas en América, en gran parte, por su papel como vectores bioló-

gicos de protozoos del género *Leishmania* Ross, 1903, agente causal de la leishmaniasis, una enfermedad endémica de gran importancia epidemiológica (Ashford 2000). Sin embargo, estos insectos cumplen un papel importante como vectores de arbovirus y en este sentido, constituyen un interesante objeto de estudio (Ready 2013).

Los principales agentes virales relacionados con la subfamilia Phlebotominae corresponden históricamente a los géneros *Phlebovirus* (Bunyaviridae) representados por el virus de la fiebre de Sicilia, virus de la fiebre de flebotomíneos de Nápoles, virus Toscana y Punta Toro (Acevedo y Arrivillaga, 2008); (ii) *Vesiculovirus* (Rhabdoviridae) que incluye el virus Chandipura, el virus de la estomatitis vesicular: serotipos Alagoas, Indiana y New Jersey (Comer y Tesh 1991) (iii) *Orbivirus* (Reoviridae) en el que se encuentra el virus Changuinola (Polly 2007) y recientemente (iv) *Flavivirus* denominado provisionalmente virus Paraíso Escondido Alkan et al. (2013). En la Tabla 1 aparecen los virus reportados para este grupo de insectos, muchos de los cuales han sido aislados en Colombia y se encuentran bajo estudio en diferentes centros dado el actual interés en arbovirus emergentes y reemergentes por su relevancia en salud pública y animal y en virus específicos de insectos, por el potencial de estos últimos como agentes de control biológico de arbovirus en sus insectos vectores.

Bibliografía

Acevedo M, Arrivillaga J. 2008. Eco-epidemiología de flebovirus (Bunyaviridae, Phlebovirus) transmitidos por flebotomos (Psychodidae, Phlebotominae). Bo-

letín de Malariología y Salud Ambiental 48: 3-16.

Aitken THG., Woodall JP, de Andrade AHL, Ben G, Sabath R, Slope RE. 1975. Pacui virus. Phlebotomine flies and small mammals in Brazil: an epidemiological study. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 24: 358-368.

Alkan C, Zapata S, Bichaud L, Moureau G, Moureau G, de Lamballerie J, Depaquit J, Charrel R.N. 2013. Isolation and characterization of Paraiso Escondido virus: A new *Flavivirus* in *Lutzomyia (Psathyromyia) abonnenci* sandflies from Ecuador. *Merican Tropical Medicine and Hygiene*. Disponible en: http://www.astmh.org/AM/Template.cfm?Section=Abstracts_and_Education1&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=5386. Consultado en Septiembre 11 de 2014.

Ashford RW. 2000. The leishmaniasis as emerging and reemerging zoonoses. *International Journal for Parasitology* 30: 1269-1281.

Auguste AJ, Carrington CV, Forrester NL, Popov VL, Guzman H, Widen SG, Wood TG, Weaver SC, Tesh RB. 2014. Characterization of a novel Negevirus and a novel Bunyavirus isolated from *Culex (Culex) declarator* mosquitoes in Trinidad. *Journal of General Virology* 95: 481-485.

Bandín I, Dopazo CP. 2011. Host range, host specificity and hypothesized host shift events among viruses of lower vertebrates. *Veterinary Research* 42: 67.

Barnett H, Suyemoto W. 1961. Field studies on sandfly fever and Kala-azar in

Pakistan, in Iran, and in Baltistan (Little Tibet) Kashmir. *Transactions of the New York Academy of Sciences* 23: 609.

Bhatt PN, Rodrigues FM. 1967. Chandipura virus: a new arbovirus isolated in India from patient with febrile illness. *The Indian Journal of Medical Research* 55: 1295-1305.

Bell-Sakyi L, Attoui H. 2013. Endogenous tick viruses and modulation of tick-borne pathogen growth. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 3: 25.

Bolling BG, Eisen L, Moore CG, Blair CD. 2011. Insect-specific flaviviruses from *Culex* mosquitoes in Colorado, with evidence of vertical transmission. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 85 (1): 169-177.

Bolling BG, Olea-Popelka FJ, Eisen L, Moore CG, Blair GD. 2012. Transmission dynamics of an insect-specific flavivirus in a naturally infected *Culex pipiens* laboratory colony and effects of co-infection on vector competence for West Nile virus. *Virology* 427: 90-97.

Brès P. 1986. Impact of arboviruses on human and animal health. En: Monath TP (Ed.). *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology* Fort Collins: Colorado. Pp 1-18.

Burivong P, Pattanakitsakul SN, Thongrunkiat S, Malasit P, Flegel TW. 2004. Markedly reduced severity of Dengue virus infection in mosquito cell cultures persistently infected with *Aedes albopictus* densovirus (AaIDNV). *Virology* 329: 261-269.

Charrel RN, Moureau G, Temmam S, Izri A, Marty P, Parola P, da Rosa AT, Tesh RB, de Lamballerie X. 2009. Massilia virus, a novel *Phlebovirus* (*Bunyaviridae*) isolated from sandflies in the Mediterranean. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 9: 519-530.

Centers for Disease Control and Prevention 2010. Arbovirus Catalog. Disponible en <https://wwwn.cdc.gov/arbocat/>. Consultado en Octubre de 2014.

Clerc V, Rodhain F, Digoutte JP, Tesh R, Heme G, Coulanges P. 1983. Le virus Peri net du genre Vesiculovirus (*Rhabdoviridae*) isole de culicides a Madagascar. *Annales & Virologie Institut Pasteur* 134: 61-71.

Clements AN. 2012. The Biology of Mosquitoes: Viral, Arboviral and Bacterial Pathogens. En: Clements A.N. (eds). *The Biology of Mosquitoes, Vol. 3, Transmission of viruses and interactions with bacteria*. Chambridge University Press, Chambridge. Pp 90-173.

Collao X, Palacios G, de Ory F, Sanbonmatsu S, Pérez-Ruiz M, Navarro JM, Molina R, Hutchison SK, Lipkin WI. 2010. Granada virus: a natural phlebovirus reassortant of the sandfly fever Naples serocomplex with low seroprevalence in humans. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83: 760-765.

Comer J, Tesh R. 1991. Phlebotomine sand flies as vectors of vesiculoviruses: A review. *Parassitologia* 33: 143-150.

Comer JA, Tesh RB, Modi GB, Corn JL,

Nettles VF. 1990. Vesicular stomatitis virus, New Jersey serotype: replication in and transmission by *Lutzomyia shannoni* (Diptera: Psychodidae). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 42(5): 483-490.

Cook S, Holmes EC. 2006. A multigene analysis of the phylogenetic relationships among the flaviviruses (Family: Flaviviridae) and the evolution of vector transmission. *Archives of Virology* 151: 309-325.

Cook S, Moureau G, Harbach R, Mukwaya L. 2009. Isolation of a new species of flavivirus and a novel strain of *Culex flavivirus* (*Flaviviridae*), from a natural mosquito population in Uganda. *Journal of General Virology* 90: 2669-2678.

Cook S, Bennett SN, Holmes EC, De Chesse R, Moureau G, de Lamballerie X. 2006. Isolation of a new strain of the flavivirus cell fusing agent virus in a natural mosquito population from Puerto Rico. *Journal of General Virology* 87: 735-748.

Crabtree MB, Nga PT, Miller BR. 2009. Isolation and characterization of a new mosquito flavivirus, Quang Binh virus, from Vietnam. *Archives of Virology* 154: 857-860.

Crabtree MB, Sang RC, Stollar V, Dunster LM, Miller BR. 2003. Genetic and phenotypic characterization of the newly described insect flavivirus, Kamiti River virus. *Archives of Virology* 148: 1095-1118.

Deubel V, Georges-Courbot MC. 2002. Les arbovirus et les virus épizootiques.

Comptes Rendus Biologies 325: 855-861.

Dhanda V, Rodrigues FM, Ghosh SN. 1970. Isolation of Chandipura virus from sandflies in Aurangabad. The Indian Journal of Medical Research 58(2): 179-180.

Farfan-Ale JA, Loroño-Pino MA, Garcia-Rejon JE, Hovav E, Powers AM, Lin M, Dorman KS, Platt K, Bartholomay LC, Sotoet V. 2009. Detection of RNA from a novel West Nile-like virus and high prevalence of an insect-specific flavivirus in mosquitoes in the Yucatan Peninsula of Mexico. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 80: 85-95.

Gendrin M, Christophides GK. 2013. The *Anopheles* mosquito microbiota and their impact on pathogen transmission, *Anopheles* mosquitoes - new insights into malaria vectors. Disponible: en intechopen.com/books/anopheles-mosquitoes-new-insights-into-malaria-vectors/the-anopheles-mosquito-microbiota-and-their-impact-on-pathogen-transmission. Consultado en Noviembre 17 de 2014.

Gligic A, Tesh R, Miscevic Z, Travassos da Rosa A, Zikovic V. 1983. Mikrobiologija 20: 97-105.

Gubler DJ. 2001 Human arbovirus infections worldwide. Annals of the New York Academy of Sciences 951: 13-24.

Gubler D. 2002. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. Archives of Medical Research 33: 330-342.

Harrison SC, Skehel JJ, Wiley DC. 1996.

Virus structure. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Melnick JL, Monath TP, Roizman B, Strauss SE. (eds). Field's Virology. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA. Pp 59-99.

Hoshino K, Isawa H, Tsuda Y, Sawabe K, Kobayashi M. 2009. Isolation and characterization of a new insect flavivirus from *Aedes albopictus* and *Aedes flavopictus* mosquitoes in Japan. Virology 15: 119-129.

Hoshino K, Isawa H, Tsuda Y, Yano K. 2007. Genetic characterization of a new insect flavivirus isolated from *Culex pipiens* mosquito in Japan. Virology 359: 405-414.

Huhtamo E, Putkuri N, Kurkela S, Manni T. 2009. Characterization of a novel flavivirus from mosquitoes in northern Europe that is related to mosquito-borne flaviviruses of the tropics. Journal of Virology 83: 9532-9540.

Ihara T, Smith J, Dalrymple JM, Bishop DH. 1985. Complete sequences of the glycoproteins and M RNA of Punta Toro phlebovirus compared to those of Rift Valley fever virus. Virology 144: 246-259.

Izri A, Temmam S, Moureau G, Hamrioui B, de Lamballerie X, Charrel RN. 2008. Sandfly fever Sicilian virus, Algeria. Emerging Infectious Diseases Journal 14: 795-797.

Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. Nature 451 (7181): 990-993.

Junglen S, Kopp A, Kurth A, Pauli G. 2009. A new flavivirus and a new vector:

characterization of a novel flavivirus isolated from *Uranotaenia* mosquitoes from a tropical rain forest. *Journal of Virology* 83: 4462-4468.

Jupatanakul N, Sim S, Dimopoulos G. 2014. The insect microbiome modulates vector competence for Arboviruses. *Viruses* 6(11): 4294-4313.

Liu DY, Tesh RB, Travassos Da Rosa AP. 2003. Phylogenetic relationships among members of the genus *Phlebovirus* (*Bunyaviridae*) based on partial M segment sequence analyses. *Journal of General Virology* 84: 465-473.

Longdon B, Brockhurst MA, Russell CA, Welch JJ, Jiggins FM. 2014. The Evolution and Genetics of Virus Host Shifts. *PLoS Pathogens*. 10(11): e1004395. doi:10.1371/journal.ppat.1004395.

Morales MA, Fabbri C, Enría D. 2008. Generalidades sobre Arbovirus y arbovirosis. En: Cecchini E, Gonzales S (Ed). Libro de Infectología y Enfermedades infecciosas. *Journal Ed. Buenos Aires*. Pp: 635-637.

Morse S. 1995. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerging Infectious Diseases Journal* 1:7-15.

Nasar F, Palacios G, Gorchakov RV, Guzman H, Da Rosa AP. 2012. Eilat virus, a unique alphavirus with host range restricted to insects by RNA replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109: 14622-14627.

Palacios G, Tesh R, Travassos da Rosa A, Savji N, Sze W, Jain K, Serge R, Guzman H, Guevara C, Nunes MR, Nunes-Neto JP, Kochel T, Hutchison S, Vasconcelos

PF, Lipkin WI. 2011. Characterization of the Candiru antigenic complex (*Bunyaviridae*: *Phlebovirus*), a highly diverse and reassorting group of viruses affecting humans in tropical America. *Journal of Virology* 85 (8): 3811-3820.

Palacios G, Cowled C, Bussetti AV, Savji N, Weir R, Wick I, Travassos da Rosa A, Calisher CH, Tesh RB. 2011. Rapid molecular strategy for Orbivirus detection and characterization. *Journal of Clinical Microbiology* 49: 2314-2317.

Papa A, Velo E, Bino S. 2011. A novel phlebovirus in Albanian sandflies. *Clinical Microbiology and Infection* 17: 585-587.

Pepin KM, Lambeth K, Hanley KA. 2008. Asymmetric competitive suppression between strains of dengue virus. *BMC Microbiology* 8: 28.

Pugliese A, Beltramo T, Torre D. 2007. Emerging and re-emerging viral infections in Europe. *Cell Biochemistry and Function* 25(1): 1-13.

Polly R. 2007. Orbiviruses. En Knipe D, Howley P (Eds). *Fields Virology* (5 Ed.) Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. Pp 1975-1997.

Ready PD. 2013. Biology of Phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annual Review of Entomology* 58: 227-250.

Ribeiro J. 1996. Common problems of arthropod vectors of disease. En: Beaty BJ, Marquardt WC (Ed.) *The Biology of Disease Vectors* Niwot. Pp 25-33.

Sabin AB. 1955. Recent advances in our knowledge of dengue and sandfly fever.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 4: 198-207.

Sang RC, Gichogo A, Gachoya J, Dunster MD, Ofula V, Hunt AR, Crabtree MB, Miller BR, Dunster LM. 2003. Isolation of a new flavivirus related to cell fusing agent virus (CFAV) from field-collected flood-water *Aedes* mosquitoes sampled from a dambo in central Kenya. *Archives of Virology* 148: 1085-1093.

Stollar V, Thomas V. 1975. An agent in the *Aedes aegypti* cell line (Peleg) which causes fusion of *Aedes albopictus* cells. *Virology* 64: 367-377.

Tesh RB. 1988. The genus *Phlebovirus* and its vectors. *Annual Review of Entomology* 33: 169-181.

Tesh R, Boshell J, Young D, Morales A, Corredor A, Modi G. 1986. Biology of Arboledas virus, a new phlebotomus fever serogroup virus (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) isolated from sand flies in Colombia. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 35(6): 1310-1316.

Tesh RB, Boshell J, Young DG, Morales A, Ferro de Carrasquilla C, Corredor A, Modi GB, Travassos da Rosa AP, McLean RG. 1989. Characterization of five new phleboviruses recently isolated from sand flies in tropical America. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 40: 529-533.

Tesh RB, Chaniotis BN, Peralta PH, Johnson KM. 1974. Ecology of viruses isolated from Panamanian phlebotomine sandflies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 23: 258-269.
Tesh RB, Chaniotis BN, Johnson KM.

1971. Vesicular stomatitis virus, Indiana serotype: multiplication in and transmission by experimentally infected phlebotomine sand flies (*Lutzomyia trapidoi*). *American Journal of Epidemiology* 93: 491.

Tesh R, Chaniotis BN, Johnson KM. 1972. Vesicular stomatitis virus (Indiana serotype): transovarial transmission by phlebotomine sandflies. *Science*. 175: 1477-1479.

Tesh RB, Chaniotis BN, Peralta PH, Johnson KM. 1974. Ecology of viruses isolated from Panamanian phlebotomine sandflies. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 23: 258-269.

Tesh RB, Modi GB. 1993. Growth and transovarial transmission of Chandipura virus (Rhabdoviridae: Vesiculovirus) in *Phlebotomus papatasi*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 32: 621-623.

Tesh RB, Saidi S, Javadian E, Loh P, Nadim A. 1977. Isfahan virus, a new Vesiculovirus infecting humans, gerbils, and sand flies in Iran. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 26: 299-306.

Tesh RB, Saidi S, Gajdamovic SJ, Rodhain F, Vesenjaj-Hirjan J. 1976. Serological studies on the epidemiology of sandfly fever in the Old World. *Bull World Health Organ* 54: 663-674.

Travassos Da Rosa APA, Tesh RB, Pinheiro FP, Travassos Da Rosa JFS, Peterson NE. 1983. Characterization of eight new *Phlebotomus* fever serogroup arboviruses (Bunyaviridae: *Phlebovirus*) from the Amazon region of Brazil.

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 32 (5): 1164-1171.

Travassos da Rosa APA, Tesh RB, Pinheiro FP, Travassos da Rosa JF, Peralta PH, Knudson DL. 1984. Characterization of the Changuinola serogroup viruses (Reoviridae: Orbivirus). Intervirology 21: 38-49.

Travassos da Rosa APA, Tesh RB, Travassos da Rosa JF, Herve JP, Main Jr. AJ. 1984. Carajás and Marabá viruses, two new vesiculoviruses isolated from phlebotomine sand flies in Brazil. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 33: 999-1006.

Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, Maniloff J, Mayo MA, McGeoch DJ, Pringle CR, Wickner RB. 2000. Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego: Academic Press. 567p.

Van Regenmortel MHV, Mahy BWJ. 2004. Emerging issues in virus taxonomy. Emerging Infectious Diseases journal 10: 8-13.

Vasilakis N, Castro-Llanos F, Widen SG, Aguilar PV, Guzman H, Guevara C, Fernandez R, Auguste AJ, Wood TG, Popov V, Mundal K, Ghedin E, Kochel TJ, Holmes EC, Walker PJ, Tesh RB. 2014a. Arboretum and Puerto Almendras viruses: two novel rhabdoviruses isolated from mosquitoes in Peru. Journal of General Virology 95 (Pt 4): 787-92.

Vasilakis N, Forrester NL, Palacios G, Nasar F, Savji N, Rossi SL, Guzman H, Wood TG, Popov V, Gorchakov R,

González AV, Haddow AD, Watts DM, da Rosa APA, Weaver SC, Lipkin WI, Tesh RB. 2013. Negevirus: a proposed new taxon of insect-specific viruses with wide geographic distribution. Virology Journal 87(5): 2475-2488.

Vasilakis N, Guzman H, Firth C, Forrester NL, Widen SG, Wood TG, Rossi SL, Ghedin E, Popov V, Blasdell KR, Walker PJ, Tesh RB. 2014b. Mesoniviruses are mosquito-specific viruses with extensive geographic distribution and host range. Virology Journal 11: 97.

Verani P, Ciufolini MG, Nicoletti L, Balducci M, Sabatinelli G, Coluzzi M, Paci P, Amaducci L. 1982. Ecological and epidemiological studies of Toscana virus, an arbovirus isolated from *Phlebotomus*. Annali dell'Istituto Superiore di Sanita. 18: 397-399.

Verani P, Ciufolini MG, Caciolli S, Renzi A, Nicoletti L, Sabatinelli G, Bartolozzi D, Volpi G, Amaducci L, Coluzzi M. 1988. Ecology of viruses isolated from sand flies in Italy and characterized of a new Phlebovirus (Arabia virus). American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 38: 433-439.

Young DG, Duncan MA. 1994. Guide to the identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). Associated Publishers, Gainesville, FL. 881 p.

Zhioua, Moureau, Chelbi I. 2010. Punique virus, a novel phlebovirus, related to sandfly fever Naples virus, isolated from sandflies in Tunisia. Journal Genetic Virology 91: 1275-1283.

Tabla 1. Lista de *Phlebovirus* detectados en la subfamilia Phlebotominae con base en registros de literatura y comunicaciones personales.

Género	Complejo	Nombre del virus	Abreviación	Distribución	Artrópodo asociado	Referencia
<i>Phlebovirus</i>	Bujaru	Munguba	MUNV	Brasil	<i>Lutzomyia umbratilis</i>	Travassos da Rosa et al. 1983
	Candiru	Ariquemes	ARQV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> sp.	Palacios et al. 2011
		Icoaraci	ICOV	Brasil	<i>Lutzomyia flaviscutellata</i>	Tesh 1989
		Nique	NIQV	Panamá	<i>Lutzomyia panamensis</i>	Tesh 1989
		Oriximina	ORXV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh 1989
		Turuna	TUAV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> spp.	Tesh 1989
		Chilibre	Cacao	CACV	Panamá	<i>Lutzomyia trapidoi</i>
	Chilibre		CHIV	Panamá	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh 1989
	Frijoles	Frijoles	FRIV	Panamá	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1974
		Joa	JOAV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> sp.	
	Punta Toro	Buenaventura	BUEV	Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1974
		Punta Toro	PTV	Panamá	<i>Lutzomyia trapidoi</i> , <i>Lutzomyia ylephiletor</i> , <i>Lutzomyia sanguinaria</i>	Ihara et al. 1985, Tesh et al. 1974
	Aguacate	Aguacate	AGUV	Panamá	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh, et al. 1974
		Armero	ARMV	Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1989
		Durania	DURV	Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1989
		Ixcanal	IXCV	Guatemala	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1989
	Salehabad	Adria virus		Albania	<i>Phlebotomus</i> sp.	Papa et al. 2011
		Arbia	ARBV	Italia	<i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>Phlebotomus peifiliewi</i>	Verani et al. 1988
		Salehabad	SALV	Irán	<i>Phlebotomus</i> sp.	Tesh et al. 1976
	Sandfly fever Naples	Karimabad	KARV	Irán	<i>Phlebotomus</i> sp. , <i>Phlebotomus papatasi</i>	Tesh et al. 1976

		Massilia	MASV	Sur de Francia	<i>Phlebotomus perniciosus</i>	Charrel et al. 2009	
		Sandfly fever (Naples)	SFNV	Norte de África, Sur de Europa, Asia central	<i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>Phlebotomus peifiliewi</i>	Tesh et al. 1976	
No clasificados		Teheran	TEHV	Irán	<i>Phlebotomus papatasi</i>	Barnett y Suyemoto 1961	
		Toscana	TOSV	Italia, Portugal	<i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>Phlebotomus sergenti</i>	Verani et al. 1982, Verani et al. 1988	
		Ambe		Región Amazónica de Brasil		Tesh et al. 1989	
		Arboledas	ADSV	Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp., <i>Lutzomyia gomezi</i> , <i>Lutzomyia serrana</i>	Tesh et al. 1986	
		Caimito	CAIV	Panamá	<i>Lutzomyia ylephiletor</i>	Tesh et al. 1974	
		Chagres	CHGV	Panamá, Colombia	<i>Lutzomyia trapidoi</i> , <i>Lutzomyia ylephiletor</i> , <i>Lutzomyia sanguinaria</i> ,	Tesh 1989	
		Granada		España	<i>Phlebotomus</i> sp.	Collao et al. 2010	
		Leticia		Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	Guzmán et al. (Comunicación personal)	
		Mariquita		Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	Tesh et al. 1989	
		Pacui	PACV	Brasil	<i>Lutzomyia flaviscutellata</i>	Aitken et al. 1975	
		Punique		Túnez	<i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>Phlebotomus longicuspis</i>	Zhioua et al. 2010	
	Silician		Corfou	CFUV	Grecia	<i>Phlebotomus major</i> , <i>Phlebotomus neglectus</i>	Tesh 1985
			Sandfly fever (Sicilian)	SFSV	Norte de África, Sur de Europa, Asia central	<i>Phlebotomus papatasi</i>	Sabin 1955
			Sicilian-like		Irán, Chipre, India	<i>Phlebotomus</i> sp., <i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>Phlebotomus perniciosus</i> , <i>Phlebotomus longicuspis</i> , <i>Phlebotomus ariasi</i> yP. major	Izri et al. 2008, Liu et al. 2003
Vesiculovirus		Virus de la Estomatitis Vesicular, Alagoas	VSAV	Brasil y Colombia	<i>Lutzomyia</i> spp.	Tesh et al. 1987	
		Virus de la Estomatitis Vesicular, Indiana	VSIV	Norte, Centro y Suramérica	<i>Lutzomyia ylephiletor</i> , <i>Lutzomyia trapidoi</i>	Tesh et al. 1971, Tesh et al. 1972, Tesh et al. 1974	
		Virus de la Estomatitis Vesicular, New Jersey	VSVNJ	Norte, Centro y Suramérica	<i>Lutzomyia shannoni</i>	Comer et al. 1990	
		Maraba	MARAV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> sp.	Travassos da Rosa et al. 1984	

	Carajas	CJSV	Brasil	<i>Lutzomyia</i> sp.	Travassos da Rosa et al. 1984
	Morreton	N/A	Colombia	<i>Lutzomyia</i> sp.	No publicado
	Chandidpura	CHPV	India, Nigeria	<i>Phlebotomus</i> sp.	Bhatt y Rodrigues 1967, Dhanda et al. 1970
	Isfahan	ISFV	Irán, Rusia, Serbia	<i>Phlebotomus papatasi</i>	Tesh et al. 1977
	Perinet	PERV	Madagascar	<i>Sergentomyia berentiensis</i>	Clerc et al. 1983
	Radi	RADIV	Serbia	<i>Phlebotomus perfiliewi</i> , <i>Phlebotomus perniciosus</i>	Verani et al. 1982
	Yu Bogdanovac	YBV	Yugoslavia	<i>Phlebotomus perfiliewi</i>	Gligic et al. 1983
<i>Orbivirus</i>	virus Changuinola	CGLV	Panamá	<i>Lutzomyia</i> sp., <i>L. panamensis</i> , <i>L. trapidoi</i> , <i>L. ylephiletor</i> , <i>L. desipodogeton</i> , <i>L. davisii</i> , <i>L. ubiquilatis</i> , <i>L. umbratilis</i>	Guzmán 2014 comunicación personal, Palacios et al. 2011, Travassos da Rosa et al. 1984, Young y Duncan 1994,