

EDITORIAL

Insect microbiomes and insect-specific viruses a new key for understanding the arboviruses diseases?

¿Los microbiomas de insectos y los virus específicos de insectos son una nueva clave para entender las enfermedades de los arbovirus?

The last past two decades, there has been a tremendous expansion in the discovery and description of novel insect-specific viruses (ISVs). This has corresponded with progresses in metagenomics analyses for virus revealing and the increasing attention in insect microbiomes. Plentiful of the new ISVs seem to be members of the family *Flaviviridae*, genus *Flavivirus*, and are usual in insect populations in wildlife, with a global geographic circulation.

The gut microbiota of insects exhibits critical functions in the growth, expansion and environmental adaptation to the host insects (1). Currently the insect microbiota and their microbiome, discovered from insects were recognized as major genetic resources for bio-processing industry. Accordingly, the development of insect gut microbiome by means of metagenomics advances will facilitate to discovery innovative biocatalysts and to improve novel strategies for recognizing smart molecules for biotechnological and medical purposes such as vaccines (1).

On the other hand, the expressions "insect-specific" or "insect-restricted" viruses in up-to-date practice usually indicate to viruses that naturally infect hematophagous Diptera and that reproduce in mosquito cells *in vitro*, but do not replicate in vertebrate cells or infect humans or other mammals. This is differing to the conventional arthropod-borne viruses (arboviruses) that are sustained mainly, or to a significant size, through biological transmission between prone vertebrate hosts by hematophagous arthropods. The arboviruses are dual host (vertebrate and arthropod) viruses, whereas the ISVs seem to comprise merely hematophagous insects (2).

En las dos últimas décadas, ha habido un gran incremento en el descubrimiento y la descripción de nuevos virus específicos de insectos (VEI). Parte de este descubrimiento se debe a los análisis metagenómicos y a la creciente atención en los microbiomas de insectos. Muchos de los nuevos VEI parecen ser miembros de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus* y son comunes en los insectos de vida silvestre con circulación mundial.

La microbiota intestinal de los insectos exhibe funciones críticas en el crecimiento, la expansión y la adaptación ambiental a los hospedadores (1). Actualmente, la microbiota de insectos y su microbioma, descubiertos a partir de insectos, fueron reconocidos como un recurso genético importante para la industria biotecnológica. En consecuencia, el desarrollo del microbioma intestinal de insectos mediante avances de metagenómica facilitará el descubrimiento de biocatalizadores innovadores y la mejora de nuevas estrategias para el reconocimiento de moléculas inteligentes con fines biotecnológicos y médicos, como las vacunas (1).

Por otro lado, las expresiones virus "específicos de insectos" o "restringidos por insectos" en la práctica actual suelen indicar virus que infectan naturalmente a los dípteros hematófagos y que se reproducen en células de mosquitos *in vitro*, pero no se replican en células de vertebrados ni infectan humanos u otros mamíferos. Esto difiere de los virus transmitidos por artrópodos convencionales (arbovirus) que se mantienen principalmente, poblaciones enzoóticas controladas, a través de la transmisión biológica entre huéspedes vertebrados propensos a las picaduras de artrópodos hematófagos. Los arbovirus son virus de doble huésped (vertebrado y artrópodo), mientras que los VEI parecen ser simplemente insectos hematófagos (2).

Recent studies corroborate that the ISFs can be separated into two different groups. The first and greatest abundant cluster is the classical ISVs, they similarly show slight or no antigenic correlation with the flavivirus vertebrate pathogens in the phylogenetic trees. The second ISF cluster consists of the arbovirus related insect specific flavivirus, this branch are genetically more related to the mosquito-borne flavivirus pathogens, such as WNV, Ilheus, dengue, Zika, and Japanese encephalitis viruses (2)

In 2016 Hoyos et al (3) detected in Cordoba, Colombia a *Culex flavivirus*, our group recently detected for the first time a novel ISV *Culex flavivirus* from *Culex coronator* (Diptera: Culicidae) from the Caribbean area in Cordoba, Colombia; the geographical distribution is not exclusive to Colombia, the virus has been found in Brazil, Argentina, Guatemala, Mexico and elsewhere like Japan, China and Asiatic southeast.

On the other hand, where did the ISF originate? It is likely to be originated in the Paleozoic 541-252 million years when the insects appeared before the placental mammals in the Mesozoic (dinosaurs) and Cenozoic when the primates and *Homo sapiens* appeared. Then the viruses and insects evolved each other in parallel to reach a success adaptation and wait million years until vertebrates and mammals including *Homo sapiens* appeared as part of the chain of evolution.

ISFs are not pathogenic for human beings, thus what is the interest of the ISF in Medicine? ISFs are also closely associated antigenically to several of the flavivirus pathogens, like West Nile, Zika, YF and dengue viruses. These relationships increase the opportunity that some of the ISFs could modify arbovirus infection and transmission in a dually infected mosquito host or that they could be useful in initial likely flavivirus vaccines or reagents.

However, there are some problems with ISF; could an ISF mosquito virus emerge sometimes in the future as a human or animal pathogen? This is not a fiction movie. Recent metagenomics reports have revealed that flavivirus-like and other negative-sense RNA viruses are much

Estudios recientes corroboran que los VEI pueden separarse en dos grupos diferentes. El primer y más abundante clúster son los VEI clásicos, que de manera similar muestran una ligera o nula correlación antigénica con los flavivirus vertebrados en los árboles filogenéticos. El segundo grupo de VEI consiste en clado de flavivirus específicos de insectos relacionados con arbovirus; esta rama está genéticamente más relacionada con los flavivirus transmitidos por mosquitos, como el virus del Oeste del Nilo, Ilheus, dengue, Zika y encefalitis japonesa (2).

En 2016, Hoyos et al (3) detectaron en Córdoba, Colombia un *Culex flavivirus*, posteriormente nuestro grupo detectó por primera vez un nuevo VEI *Culex flavivirus* a partir de *Culex coronator* (Diptera: Culicidae) del área del Caribe en Córdoba, Colombia; la distribución geográfica no es exclusiva de Colombia, el virus se ha encontrado en Brasil, Argentina, Guatemala, México y en otros lugares como Japón, China y el sureste asiático.

Por otro lado, ¿De dónde se originó la VEI? Es probable que se originara en el Paleozoico, de 541-252 millones de años cuando los insectos aparecieron antes que los mamíferos placentarios en el Mesozoico (dinosaurios) y el Cenozoico cuando aparecieron los primates y el *Homo sapiens*. Luego, los virus y los insectos se desarrollaron en paralelo para alcanzar una adaptación exitosa y esperaron millones de años hasta que los vertebrados y mamíferos, incluido el *Homo sapiens*, aparecieron como parte de la cadena de la evolución.

Los VEI no son patógenos para los seres humanos, por lo tanto, ¿Cuál es el interés de los VEI en Medicina? Los VEI también están estrechamente asociados antigénicamente a varios de los flavivirus patógenos, como el virus del oeste del Nilo, Zika, fiebre amarilla y dengue. Estas relaciones filogenéticas aumentan la oportunidad de que algunos de los VEI puedan modificar la infección y transmisión de arbovirus en un hospedante de mosquito doblemente infectado o que podrían ser útiles en las probables vacunas o reactivos de flavivirus iniciales.

Sin embargo, hay algunos problemas con los VEI; ¿Podría un virus mosquito VEI surgir a veces en el futuro como un patógeno humano o animal? Esto no es una película de ciencia ficción. Informes recientes de metagenómica han revelado que los virus de ARN de tipo flavivirus y otros de sentido negativo son mucho más frecuentes y disímiles en los invertebrados que en

more frequent and dissimilar in invertebrates than in vertebrates, suggesting that the flavivirus pathogens may have developed from earlier arthropod viruses. Thus it seems possible that an ISF could emerge as a vertebrate pathogen, although at present it is incredible to realize how or when this might occur. However, this is another motive to determine, distinguish, and observe novel ISFs (2).

The ISF can be used as biological control but the unpredictable power of virus mutation is a high risk, are we ready to take this risk to solve biomedical problems? Or it is better the use of the bacteria *Wolbachia* in insects to stop the neglected diseases, despite the problems of mutations that bacteria carries itself?

los vertebrados, lo que sugiere que los flavivirus patógenos pueden haberse desarrollado a partir de virus de artrópodos anteriores. Por lo tanto, parece posible que un VEI pueda surgir como un patógeno vertebrado, aunque en la actualidad es increíble darse cuenta cómo o cuándo podría ocurrir. Sin embargo, este es otro motivo para determinar, distinguir y observar nuevos VEI (2).

La VEI se puede usar como control biológico pero el poder impredecible de la mutación del virus es de alto riesgo, ¿estamos listos para tomar este riesgo para resolver problemas biomédicos? ¿O es mejor el uso de la bacteria *Wolbachia* en insectos para detener las enfermedades olvidadas, a pesar de los problemas de mutaciones que las bacterias acarrearán?

Salim Mattar V¹ Ph.D.

Marco González T¹ M.Sc.

¹Universidad de Córdoba, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Montería, Colombia

REFERENCES

1. Muthukalingan K, Chinnapandi B, Jeyaraj P, Vimalanathan AP, Jeyaprakash R, Paramasamy G. Insect gut microbiome - An unexploited reserve for biotechnological application. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014; 4(Suppl 1):S16-S21. DOI: <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C95>
2. Guzman H, Contreras-Gutierrez MA, Travassos da Rosa APA, Nunes MRT, Cardoso JF, Popov VL. Characterization of Three New Insect-Specific Flaviviruses: Their Relationship to the Mosquito-Borne Flavivirus Pathogens. *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(2):410-419. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0350>
3. Hoyos-López R, Suaza-Vasco J, Rúa-Uribe G, Uribe S, Gallego-Gómez J. Molecular detection of flaviviruses and alphaviruses in mosquitoes (Diptera: Culicidae) from coastal ecosystems in the Colombian Caribbean. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016; 111(10): 625-634. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590%2F0074-02760160096>