

Ciclos de transmisión del virus Zika y especies involucradas: actualización

Gutiérrez Bugallo, Gladys¹
Piedra O'Farril, Luis A¹
Bisset Lazcano, Juan A¹
Rodríguez Coto, María M¹
Lourenco de Oliveira, Ricardo²
Vasilakis, Nikos³
Weaver, Scott³
Vega-Rúa, Anubis⁴

¹ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri"/Departamento Control de Vectores, La Habana, Cuba, gladysg@ipk.sld.cu

² Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil

³ University of Texas Medical Branch, Texas, USA

⁴ Laboratory of Medical Entomology, Environment and Health Unit, Institut Pasteur de la Guadeloupe, Guadeloupe, France

Resumen: El virus Zika (ZIKV), descubierto en 1947, es un arbovirus que se ha expandido rápidamente desde su ciclo enzootico en África hacia Asia, Oceanía y recientemente Las Américas generando una pandemia de escala global. Fiebre, rash y artralgia son los síntomas más comunes de la enfermedad por ZIKV, aunque se ha demostrado la asociación de la infección por este flavivirus con manifestaciones más severas como el síndrome Guillain-Barré y trastornos neurológicos congénitos. A pesar del creciente número de estudios sobre ZIKV y sus vectores en los últimos dos años, todavía existen más de 50 años de "silencio" en relación a esta temática. El objetivo del presente trabajo fue identificar conocimientos actuales y vacíos de información acerca de los ciclos de transmisión del virus Zika en los contextos selvático y urbano. Se desarrolló una revisión de literatura que permitió listar 28 especies de mosquitos infectadas naturalmente con ZIKV en condiciones de terreno y ocho especies que han demostrado su capacidad para transmitir el virus en el laboratorio. Además se identificaron 52 especies de animales susceptibles a la infección por ZIKV. El análisis realizado resalta que ZIKV es fundamentalmente transmitido por especies del género *Aedes* tanto en los escenarios urbanos como selvático, mientras que otros géneros de mosquitos, especialmente *Culex*, no son vectores relevantes de ZIKV. Los mamíferos, y en especial el orden Primates, son los grupos taxonómicos más representados entre los potenciales reservorios de ZIKV, aunque especies de aves y reptiles también han sido identificadas, lo que ratifica la posible multiplicidad de hospederos de ZIKV.

Palabras clave: Zika, vectores, hospederos potenciales, ciclo de transmisión, *Culex*.

I. INTRODUCCIÓN

El virus Zika (ZIKV), descubierto en Uganda en 1947, pertenece al género flavivirus, al igual que los virus de la Fiebre Amarilla, dengue y Nilo Occidental (1). Este arbovirus es transmitido en un ciclo zoonótico entre mosquitos *Aedes* arbóreos y primates no humanos en las selvas africanas (2, 3). En ambientes urbanos, la transmisión de ZIKV se presume sea fundamentalmente a través de *Aedes aegypti* (4), aunque *Ae. hensili* (5), *Ae. polynesiensis* (6) y *Ae. albopictus* (7) han sido incriminados en algunos ecotonos. ZIKV se ha expandido rápidamente desde su ciclo enzootico en África hacia Asia, y Oceanía durante las décadas pasadas (8), y más recientemente hacia las Américas: el punto de inicio de una pandemia con 48 países informando transmisión activa de ZIKV hasta 2018 (http://ais.paho.org/phis/viz/ed_zika_countrymap.asp). Desde su descubrimiento y antes de 2007, ZIKV se ha reportado en brotes esporádicos que han tenido lugar fundamentalmente en África y el Sudeste asiático, donde se han observado solamente manifestaciones clínicas leves como fiebre, rash, artralgia y conjuntivitis (9). Debido a esto, poca atención le fue concedida a este virus en el pasado. La reciente asociación de la infección por ZIKV con manifestaciones más severas de la enfermedad como el síndrome Guillain-Barré (Oehler et al. 2014) y la microcefalia congénita (<http://www.cdc.gov/zika/pdfs/possible-association-between-zika-virus-and-microcephaly.pdf>), unido a la rápida dispersión del virus, lo han convertido en una alarma creciente para la comunidad internacional. A pesar del creciente número de estudios sobre ZIKV y sus vectores en los últimos dos años, todavía existen más de 50 años de “silencio” en relación al este virus. Este “silencio” ha conllevado a importantes vacíos de información en relación a los factores que han provocado la propagación de este virus del ambiente selvático al urbano, los ciclos de transmisión en contextos urbanos y selváticos, entre otros. Además, hoy en día la producción científica está altamente compartimentalizada, lo que dificulta la identificación de vacíos en el conocimiento de ZIKV, que necesita ser llenada urgentemente por la comunidad científica internacional. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue identificar conocimientos actuales y vacíos de información acerca de los ciclos de transmisión del virus Zika en los contextos selvático y urbano.

II. MÉTODO

Se realizó una revisión de literatura en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science (WoS) y la Base de datos de la Biblioteca de Fiocruz. Para la búsqueda se emplearon las palabras claves: “zika”, “vectors”, “transmission”, “vector competence”, “mosquitoes”, “*Culex*”, “sylvatic cycle”, “host animals”, “nonhuman primates”, “arboviruses”. Se tuvieron en cuenta las publicaciones en idioma Inglés, Francés, Español y Portugués. Las citas en los artículos identificados también fueron examinadas con el objetivo de recuperar referencias adicionales. Los artículos donde la metodología no estuvo bien descrita fueron excluidos del análisis. Para los artículos incluidos se realizó una evaluación de la calidad de acuerdo a: (i) la descripción, reproducibilidad y pertinencia de los métodos empleados y (ii) la objetividad de la interpretación y discusión de los resultados.

III. RESULTADOS

A. Evidencias sobre los vectores de ZIKV en el terreno y el laboratorio

Para dilucidar apropiadamente que especies de mosquitos pueden actuar como vectores de ZIKV, es necesario aislar el virus de mosquitos colectados en el terreno y probar luego que son capaces de transmitir el patógeno experimentalmente en el laboratorio (10, 11). Sin embargo, algunas bases de datos (ej: Global Infectious Diseases and Epidemiology Network), comúnmente asumen que el aislamiento de un virus de mosquitos capturados en el terreno, constituyen una evidencia de su papel como vector.

Investigaciones de terreno

La búsqueda en la literatura hasta octubre 2017 arrojó un total de 27 artículos sobre investigaciones entomológicas para la detección infecciones por ZIKV. Entre estos, 23 artículos informaron la infección por ZIKV en especies de mosquitos capturados en el terreno. Los artículos consultados reportan 28 especies de mosquitos colectados del terreno e infectados con ZIKV (Tabla 1). Además otras dos especies: *Ae. hensilli* [12,13] y *Ae. polynesiensis* [6,14] han sido incriminadas como vectores de ZIKV, aunque nunca han sido halladas infectadas naturalmente.

Tabla 1. Especies de mosquitos, año y país en que se encontraron infectados con ZIKV por primera vez.

No	Especie	Año*	Ref*	Países
1	<i>Ae. africanus</i>	1948	[15]	Uganda, Senegal, Costa de Marfil, República Centro Africana
2	<i>Ae. aegypti</i>	1966	[16]	Senegal, Costa de Marfil, Brasil, Malasia, Burkina Faso, Polinesia Francesa, México, Singapur
3	<i>Ae. lutecephalus</i>	1968	[17]	Senegal, Nigeria, Costa de Marfil, Burkina Faso
4	<i>Ae. tarsalis</i>	1968	[18]	Costa de Marfil, Senegal
5	<i>Ae. furcifer</i>	1969	[17]	Senegal, Costa de Marfil, Burkina Faso
6	<i>An. gambiae s.l.</i>	1970	[19]	Senegal
7	<i>Ae. apicorgenteus</i>	1970	[20]	Uganda
8	<i>Ae. dalzieli</i>	1974	[19]	Senegal
9	<i>Ma. uniformis</i>	1974	[19]	Senegal
10	<i>Ae. neoaffricanus</i>	1980	[19]	Senegal
11	<i>Ae. vittatus</i>	1980	[19]	Senegal, Costa de Marfil
12	<i>Ae. opok</i>	1980	[21]	Costa de Marfil, República Centro Africana, Burkina Faso
13	<i>Ae. flavicollis</i>	1980	[18]	Costa de Marfil
14	<i>Ae. taeniarostris</i>	1980	[18]	Costa de Marfil
15	<i>Eretmapodites inornatus</i>	1980	[18]	Costa de Marfil
16	<i>Er. quinquevittatus</i>	1980	[18]	Costa de Marfil
17	<i>Ae. jamoti</i>	1981	[18]	Burkina Faso
18	<i>Ae. taylori</i>	1985	[19]	Senegal
19	<i>Ae. metallicus</i>	1986	[19]	Senegal
20	<i>Ae. fowleri</i>	1988	[19]	Senegal
21	<i>Ae. minutus</i>	1988	[19]	Senegal
22	<i>Ae. grahamii</i>	1990	[22]	Costa de Marfil
23	<i>An. coustani</i>	2000	[17]	Senegal
24	<i>Ae. albopictus</i>	2007	[23]	Gabon, Singapur
25	<i>Ae. hirsutus</i>	2011	[3]	Senegal
26	<i>Cx. perfuscus</i>	2011	[3]	Senegal
27	<i>Ae. unilinaetus</i>	2011	[3]	Senegal
28	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	2017	[24]	Brasil

*Reportado por primera vez

El virus zika ha sido aislado de 5 géneros de mosquito: *Aedes* con 21 especies, seguido por *Anopheles*, *Culex* y *Eretmapodites* con 2 especies cada uno, y *Mansonia* con 1 especie. La mayoría de las especies de mosquitos infectadas naturalmente, se han capturado en zonas selváticas, mientras que en contextos urbanos, solo 3 especies han sido detectadas: *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus* y *Cx. quinquefasciatus*.

La especie de mosquito más ampliamente distribuida fue *Ae. aegypti* (13 artículos), la cual ha sido detectada en África, América, Asia y Oceanía (Tabla 1). Otras especies de mosquitos como *Ae. africanus* (10 artículos), *Ae. furcifer* (8 artículos) y *Ae. luteocephalus* (8 artículos) (Tabla 1), estuvieron bien distribuidas entre los países africanos. Por otra parte, siete especies han sido las más frecuentemente halladas infectadas en el terreno: *Ae. luteocephalus* (21 años), *Ae. furcifer* (16 años), *Ae. dalzieli* (16 años), *Ae. africanus* (14 años), *Ae. vittatus* (12 años), *Ae. taylori* (11 años) y *Ae. aegypti* (11 años).

Competencia vectorial

Los estudios de competencia vectorial complementan las investigaciones de terreno. Estas son herramientas útiles para determinar en el laboratorio cuáles especies de mosquitos pueden estar potencialmente envueltas en la transmisión de un patógeno dado. Sin embargo, uno de los inconvenientes de estos estudios es que no puede realizarse con especies de mosquitos que son difíciles de criar bajo condiciones de laboratorio (ej. especies selváticas).

Un total de 32 estudios de competencia vectorial con ZIKV se identificaron hasta octubre de 2017. En total 22 especies de mosquitos han sido empleadas en estos estudios: 13 *Aedes/Ochlerotatus* spp, 7 *Culex* spp y 2 *Anopheles* spp (Tabla 2).

Entre las 22 especies a las que se evaluó su competencia vectorial, ocho fueron capaces de transmitir ZIKV en condiciones de laboratorio, ya que partículas virales de ZIKV fueron encontradas en las glándulas salivales o saliva del mosquito: *Aedes aegypti* (21 artículos), *Aedes albopictus* (9 artículos), *Ae. vexans* (2 artículos), *Ae. notoscriptus* (1 artículo), *Ae. (Och) camptorhynchus* (1 artículo), *Ae. vittatus* (1 artículo), *Ae. luteocephalus* (1 artículo), *Cx. quinquefasciatus* (2 artículos).

La detección de ZIKV en mosquitos *Culex* colectados en el terreno, así como las evidencias experimentales en relación a la transmisión de ZIKV por *Cx. quinquefasciatus*, han generado preocupación pública en cuanto a si los mosquitos del complejo *Culex pipiens* pudieran jugar un rol en la transmisión de este arbovirus. Adicionalmente el hecho de que ambos mosquitos *Aedes* y *Culex* sean vectores de ZIKV pudiera alterar la elección de las estrategias de control, ya que la vigilancia y el control de los *Culex* requieren la implementación de diferentes métodos y herramientas debido a la ecología diferente de esta especie

¿Culex o no Culex? La controversia de Culex spp

Las investigaciones de terreno resaltaron que ZIKV fue detectado en dos especies de *Culex*: *Cx. perfuscus* y *Cx. quinquefasciatus* (3,24). Sin embargo la mayoría de las investigaciones de terreno donde mosquitos *Cx. quinquefasciatus* fueron capturados, no encontraron infección por ZIKV en esta especie de mosquito (3, 12, 14). Los resultados aparentemente contradictorios en los estudios de terreno en rela-

ción a la detección de ZIKV en mosquitos *Culex* no nos sorprenden ya que las tasas de infección en las poblaciones de mosquitos en la naturaleza son muy bajas, por lo que la detección viral depende grandemente del tamaño muestral.

Tabla 2. Resumen de resultados de los estudios experimentales de competencia vectorial de mosquitos a ZIKV.

	Especies de mosquitos	Infección	Diseminación	Transmisión	Ref
1	<i>Aedes albopictus</i>	Sí	Sí	Sí	[32–40]
2	<i>Aedes aegypti</i>	Sí	Sí	Sí (20/21)	[24,33–39,41–54]
3	<i>Aedes notoscriptus</i>	Sí	Sí	Sí (1/2)	[38,55]
4	<i>Ae. vigilax</i>	Sí	Sí	No	[42]
5	<i>Ae. procax</i>	Sí	Sí	No	[42]
6	<i>Aedes taeniorhynchus</i>	No	No	No	[56]
7	<i>Aedes vexans</i>	Sí	Sí	Sí	[45,57]
8	<i>Aedes triseriatus</i>	Sí	No	No	[58]
9	<i>Ae. vittatus</i>	Sí	Sí	Sí	[51]
10	<i>Ae. luteocephalus</i>	Sí	Sí	Sí	[51]
11	<i>Ae. polynesiensis</i>	Sí	Sí	No	[52]
12	<i>Aedes hensilli</i>	Sí	Sí	ND	[12]
13	<i>Aedes (Och.) camptorhynchus</i>	Sí	Sí	Sí	[38]
14	<i>Ae. unilineatus</i>	Sí	Sí	No	[51]
15	<i>Culex pipiens pipiens</i>	Sí (5/7)	No (5/7)	No	[35,43,44,58–61]
16	<i>Culex quinquefasciatus</i>	Sí (9/14)	No (11/14)	No (12/14)	[38,39,41,43,54–56,59–64]
17	<i>Culex pipiens molestus</i>	Sí	Sí	No	[35]
18	<i>Culex torrentium</i>	Sí	Sí	No	[35]
19	<i>Culex sitiens</i>	No	No	No	[42]
20	<i>Culex annulirostris</i>	No	No	No	[38,42]
21	<i>Anopheles gambiae</i>	No	No	No	[63]
22	<i>Anopheles stephensi</i>	No	No	No	[63]

Infección: infección por ZIKV detectada en el cuerpo, abdomen o intestino del mosquito. Diseminación: infección por ZIKV detectada en la cabeza, patas, alas u ovarios del mosquito. Esta refleja la diseminación viral más allá de la barrera a la infección que ofrece el mosquito a nivel de intestino. Transmisión: infección por ZIKV detectada en la glándula salival o saliva del mosquito. Los números entre paréntesis indican la fracción de estudios que reportan “Sí o No” a la Infección, Diseminación y Transmisión para cada especie de mosquito. Las fracciones fueron reflejadas cuando se encontró contradicción entre los estudios revisados para un parámetro dado.

Respecto a las investigaciones de competencia vectorial, 14 artículos que emplean 21 poblaciones de *Cx. pipiens*/ *Cx. quinquefasciatus* de diferentes regiones del mundo han sido publicadas en los últimos tres años. Entre ellos, 12 demuestran la resistencia a la infección por ZIKV usando mosquitos infectados oral o intratorácicamente. Solamente dos publicaciones evidencian que *Cx. quinquefasciatus* es capaz de transmitir ZIKV (24, 62). Las discrepancias entre los resultados negativos de tantos estudios publi-

cados y los hallazgos del Guedes *et al.* (24) y Guo *et al.* (62), pueden deberse a las diferencias en los procedimientos experimentales y los métodos de detección de ZIKV en los diferentes compartimentos del insecto o a la variación regional en la competencia vectorial de las poblaciones de *Cx. quinquefasciatus* debido a la genética del mosquito, la microbioma, microviroma, etc. Lo que resulta más difícil de explicar son las diferencias entre los resultados obtenidos por Fernandes *et al.* (41) y Guedes *et al.* (24), ya que ambos autores usaron poblaciones de mosquitos de la misma área de Recife y la misma cepa viral para las infecciones orales. Mayor cantidad de datos deben ser recopilados usando modelos apropiados para la infección experimental por mosquitos (ej. Modelos murinos) y con diseños experimentales normalizados usados simultáneamente por varios equipos de investigación para proporcionar argumentos sólidos y a escala global que permitan poner fin a la actual controversia relacionada con el estatus de *Cx. quinquefasciatus* como vector de ZIKV.

Otros factores además de la competencia vectorial deben tenerse en cuenta para definir si una especie puede actuar como vector bajo condiciones naturales. De hecho, la capacidad vectorial de una especie en una localidad específica está determinada también por otros parámetros como la abundancia del vector y sus rasgos ecológicos (preferencias tróficas, sitios de cría, etc). Esta última afirmación puede explicar por qué algunos “malos vectores” pueden provocar brotes independientemente de su competencia vectorial (67). *Cx. quinquefasciatus* ha demostrado ser una especie altamente abundante que posee un comportamiento muy antropofílico en contextos urbanos, lo que favorece el contacto humano-vector y la posibilidad de una transmisión ocasional de ZIKV. Sin embargo en la mayoría de los escenarios urbanos con activa circulación de ZIKV, *Cx. quinquefasciatus* no ha sido hallado infectado con el flavivirus, a pesar de su alta abundancia alrededor de casos sospechosos (3, 5, 14). Tomando en cuenta todo lo anteriormente expuesto, la evidencia colectada sugiere que las especies de *Culex* no juegan un papel importante en la transmisión de ZIKV.

B. Especies hospederas potenciales de ZIKV

El virus zika circula en un ciclo selvático de transmisión entre hospederos primates no humanos y mosquitos arbóreos en el África tropical. Recientemente ZIKV ha invadido Las Américas, región exhibe una gran biodiversidad de potenciales reservorios vertebrados y artrópodos vectores, lo que resulta favorable para el establecimiento de un ciclo selvático de transmisión de ZIKV. Por tal motivo, el conocimiento de los hospederos potenciales para este flavivirus fuera de África constituye una prioridad. Durante el presente trabajo se consultaron 29 publicaciones para revisar las especies de animales infectadas por ZIKV que reporta la literatura tanto en condiciones naturales como experimentales.

Se identificaron 52 especies susceptibles natural o experimentalmente a la infección por ZIKV. Estas especies se agrupan en 13 órdenes y tres clases (Figura 1), lo cual sugiere que no existe una asociación clara entre este virus y especies particulares de animales. Los mamíferos y en especial el orden Primates es el grupo taxonómico más representado, aunque especies de aves y reptiles también han sido identificadas como potenciales reservorios de ZIKV (Fig. 1). Este hecho ratifica la posible multiplicidad de hospederos de ZIKV. El ciclo selvático de transmisión de ZIKV entre hospederos no humanos y mos-

quitos arbóreos ha sido mejor estudiado en los países africanos. Sin embargo el conocimiento contemporáneo sobre los reservorios de ZIKV está carente de estudios en Las Américas sobre nuevas especies potenciales. Este tipo de investigaciones podrían ofrecer importantes datos sobre la posibilidad del establecimiento de un ciclo “salvaje” en Las Américas.

Los ensayos serológicos han sido los métodos diagnósticos más comunes usados para detectar la señal de infección por ZIKV en animales vertebrados, mientras que el aislamiento viral y los métodos de PCR en tiempo real constituyen un porcentaje mínimo. Este hecho pudiera conducirnos a sobreestimar el número de especies susceptibles a la infección por ZIKV debido al fenómeno de reactividad cruzada de los anticuerpos anti-flavivirus. Adicionalmente pocos métodos usados para la detección de ZIKV son capaces de determinar la carga viral en hospederos animales y esta información es crucial para saber si una especie puede transmitir una cantidad suficiente de partículas virales al mosquito vector y de esta manera transmitir el virus.

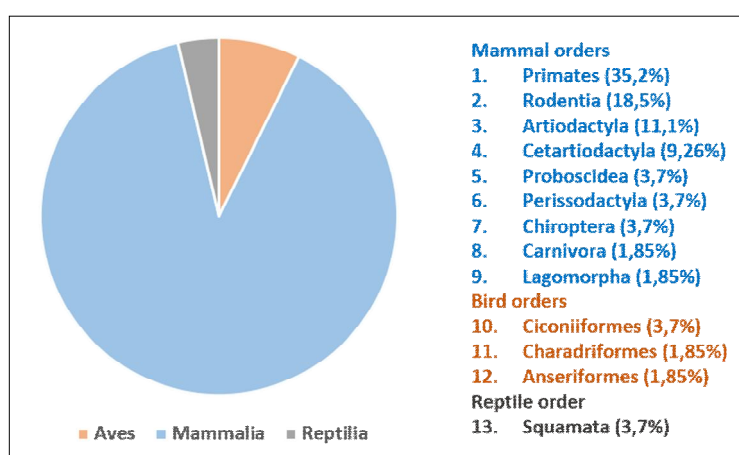


Fig 2. Clases (gráfico circular) y órdenes (lista a la derecha) a los que pertenecen las especies animales que han sido reportadas susceptibles a la infección por ZIKV. Los valores entre paréntesis reflejan el porcentaje que cada orden representa del total de los reservorios potenciales identificados.

IV. CONCLUSIONES

- El análisis realizado resalta que el virus zika es fundamentalmente transmitido por especies del género *Aedes* tanto en los escenarios urbanos como selvático:
 - El principal vector de ZIKV en el contexto urbano es *Aedes aegypti*. Otras especies ampliamente distribuidas como *Ae. albopictus* y *Ae. vexans* pueden actuar como vectores de ZIKV en ambientes urbanos.
 - En el contexto selvático las especies *Ae. vittatus* y *Ae. luteocephalus* pueden actuar como vectores de ZIKV ya que lo han demostrado en condiciones naturales y de laboratorio. Otras especies como *Ae. furcifer*, *Ae. dalzieli*, *Ae. africanus* y *Ae. taylori* se han encontrado naturalmente infectadas con ZIKV en el terreno frecuentemente, lo cual sugiere su rol en la transmisión de ZIKV.
- La mayoría de la evidencia colectada sugiere que otros géneros de mosquitos, especialmente *Culex spp*, no son vectores relevantes de ZIKV en ambientes urbanos.

3. Los mamíferos, y en especial el orden Primates, son los grupos taxonómicos más representados, aunque aves y reptiles también han sido identificadas como potenciales reservorios del virus, lo que ratifica la posible multiplicidad de hospederos de ZIKV.

REFERENCIAS

1. Dick GWA. Zika virus. II. Pathogenicity and physical properties. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1952;46: 521–534.
2. Monlun E, Zeller H, Le Guenno B, Traoré-Lamizana M, Hervy JP, Adam F, et al. Surveillance de la circulation des arbovirus d'intérêt médical dans la région du Sénégal oriental (1988-1991). 1993;86: 21–28.
3. Diallo D, Sall AA, Diagne CT, Faye O, Faye O, Ba Y, et al. Zika virus emergence in mosquitoes in Southeastern Senegal, 2011. *PLoS One.* 2014;9: 4–11. doi:10.1371/journal.pone.0109442
4. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18: 411–5. doi:10.1056/NEJMp1002530
5. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8. doi:10.1371/journal.pntd.0003188
6. Musso D, Nilles EJ, Cao-Lormeau VM. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20: O595–O596. doi:10.1111/1469-0691.12707
7. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) - 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8. doi:10.1371/journal.pntd.0002681
10. Hardy JL, Houk EJ, Kramer LD, Reeves WC. Intrinsic factors affecting vector competence of mosquitoes for arboviruses. *Annu Rev Entomol.* 1983;28: 229–262. doi:10.1146/annurev.en.28.010183.001305
11. Barnett H. The incrimination of arthropods as vectors of disease. Strouhal H, Beier M (Eds) *Proceedings of the 11th International Congress of Entomology.* 1960. pp. 341–345.
12. Ledermann JP, Guillaumot L, Yug L, Saweyog SC, Tided M, Machieng P, et al. *Aedes hensilli* as a Potential Vector of Chikungunya and Zika Viruses. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: e3188. doi:10.1371/journal.pntd.0003188
13. Duffy M, T. C, T. H, A. P, J. K, R. L, et al. Zika Virus Outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med.* 2009;360: 2536–2543.
14. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29: 487–524. doi:10.1128/CMR.00072-15
15. Dick GWA, Kitchen SF, Haddow AJ. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. *Trans R Soc Trop Med Hyg. England;* 1952;46: 509–520.
16. Marchette NJ, Garcia R, Rudnick A. Isolation of Zika virus from *Aedes aegypti* mosquitoes in Malaysia. *Am J Trop Med Hyg.* 1969;18: 411–5. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4976739>
17. Faye O, Faye O, Diallo D, Diallo M, Weidmann M, Sall AA. Quantitative real-time PCR detection of Zika virus and evaluation with field-caught Mosquitoes. *Virology Journal;* 2013;10: 311. doi:10.1186/1743-422X-10-311
18. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, Kasper MR, Heang V, Huy R, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: Geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6. doi:10.1371/journal.pntd.0001477
19. Althouse BM, Hanley KA, Diallo M, Sall AA, Ba Y, Faye O, et al. Impact of climate and mosquito vector abundance on sylvatic arbovirus circulation dynamics in Senegal. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92: 88–97. doi:10.4269/ajtmh.13-0617
20. McCrae AWR, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1982;76: 552–562. doi:10.1016/0035-9203(82)90161-4
21. Berthet N, Nakouné E, Kamgang B, Selekon B, Descorps-Declère S, Gessain A, et al. Molecular Characterization of Three Zika Flaviviruses Obtained from Sylvatic Mosquitoes in the Central African Republic. *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2014;14: 862–865. doi:10.1089/vbz.2014.1607
22. Faye O, Freire CCM, Iamarino A, Faye O, de Oliveira JVC, Diallo M, et al. Molecular Evolution of Zika Virus during Its Emergence in the 20th Century. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: 36. doi:10.1371/journal.pntd.0002636
23. Grard G, Caron M, Mombo IM, Nkoghe D, Mboui Ondo S, Jiolle D, et al. Zika Virus in Gabon (Central Africa) - 2007: A New Threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8: 1–6. doi:10.1371/journal.pntd.0002681
24. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krokovsky L, Rocha SW dos S, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in Brazil. *Emerg Microbes Infect.* 2017;6: 73197. doi:10.1101/073197
25. Singapore Zika study group. Outbreak of Zika virus infection in Singapore: an epidemiological, entomological, virological, and clinical analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17: 813–821. doi:10.1016/S1473-3099(17)30249-9
26. Guérbois M, Fernandez-Salas I, Azar RS, Danis-lozano R, Vasilakis N, Weaver SC. Outbreak of Zika virus infection, Chiapas State, Mexico, 2015, and first confirmed transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes in the Americas. 2016;
27. Ferreira-de-Brito A. First detection of natural infection of *Aedes aegypti* with Zika virus in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016;53: 11. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
28. Ayllón T, Campos R de M, Brasil P, Morone FC, Câmara DCP, Meira GLS, et al. Early evidence for Zika virus circulation among

- aedes aegypti mosquitoes, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2017;23: 1411–1412. doi:10.3201/eid2308.162007
29. Ravel S, Herve JP, Diarrassouba S, Kone a, Cuny G. Microsatellite markers for population genetic studies in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) from Cote d'Ivoire: evidence for a microgeographic genetic differentiation of mosquitoes from Bouake. *Acta Trop.* 2002;82: 39–49. doi:S0001706X02000281 [pii]
30. Akoua-Koffi C, Diarrassouba S, Béné V, Ngbichi J, Bozoua T, Bosson A, et al. Investigation autour d'un cas mortel de fièvre jaune en Côte d'Ivoire en 1999. *Virologie.* 2001;94: 227–230.
31. Elizondo-Quiroga D, Medina-Sánchez. Zika Virus in Salivary Glands of Five Different Species of Wild-Caught Mosquitoes from Mexico Darwin. *bioRxiv.* 2017;
32. Wong PSJ, Li MZI, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes* (Stegomyia) albopictus (Skuse): A Potential Vector of Zika Virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7: 1–5. doi:10.1371/journal.pntd.0002348
33. Chouin-Carneiro T, Vega-Rua A, Vazeille M, Yebakima A, Girod R, Goindin D, et al. Differential susceptibilities of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from the Americas to Zika virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: 1–11. doi:10.1371/journal.pntd.0004543
34. Di Luca M, Severini F, Toma L, Boccolini D, Romi R, Remoli ME, et al. Experimental studies of susceptibility of Italian *Aedes albopictus* to Zika virus. *Eurosurveillance.* 2016;21. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.18.30223
35. Heitmann A, Jansen S, Lühken R, Leggewie M, Badusche M, Pluskota B, et al. Experimental transmission of zika virus by mosquitoes from central Europe. *Eurosurveillance.* 2017;22: 2–4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.2.30437
36. Jupille H, Seixas G, Mousson L, Sousa CA, Failloux AB. Zika Virus, a New Threat for Europe? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: 1–8. doi:10.1371/journal.pntd.0004901
37. Aliota MT, Peinado SA, Velez ID, Osorio JE. The wMel strain of *Wolbachia* Reduces Transmission of Zika virus by *Aedes aegypti*. *Sci Rep.* 2016;6: 28792. doi:10.1038/srep28792
38. Duchemin J-B, Mee PT, Lynch SE, Vedururu R, Trinidad L, Paradkar P. Zika vector transmission risk in temperate Australia: a vector competence study. *Virol J. Virology Journal;* 2017;14: 108. doi:10.1186/s12985-017-0772-y
39. Liu Z, Zhou T, Lai Z, Zhang Z, Jia Z, Zhou G, et al. Competence of *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, and *Culex quinquefasciatus* Mosquitoes as Zika Virus Vectors, China. 2017;23: 1086–1091.
40. Azar SR, Roundy CM, Rossi SL, Huang JH, Leal G, Yun R, et al. Differential vector competency of *aedes albopictus* populations from the Americas for Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97: 330–339. doi:10.4269/ajtmh.16-0969
41. Surubi Fernandes R, Silva Campos S, Ferreira-de-Brito A, Moraes de Miranda R, Antunes Barbosa da Silva K, Gonçalves de Castro M, et al. *Culex quinquefasciatus* from Rio de Janeiro Is Not Competent to Transmit the Local Zika Virus. 2016; 1–13. doi:10.1371/journal.pntd.0004993
42. Hall-Mendelin S, Pyke AT, Moore PR, Mackay IM, McMahon JL, Ritchie SA, et al. Assessment of Local Mosquito Species Incriminates *Aedes aegypti* as the Potential Vector of Zika Virus in Australia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: 1–14. doi:10.1371/journal.pntd.0004959
43. Weger-Lucarelli J, R?ckert C, Chotiwan N, Nguyen C, Garcia Luna SM, Fauver JR, et al. Vector Competence of American Mosquitoes for Three Strains of Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: 1–16. doi:10.1371/journal.pntd.0005101
44. Boccolini D, Toma L, Di Luca M, Severini F, Romi R, Remoli ME, et al. Experimental investigation of the susceptibility of Italian *Culex pipiens* mosquitoes to Zika virus infection. *Euro Surveill.* 2016;21: 2–4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.35.30328
45. O'Donnell KL, Bixby MA, Morin KJ, Bradley DS, Vaughan JA. Potential of a Northern Population of *Aedes vexans* (Diptera: Culicidae) to Transmit Zika Virus. *J Med Entomol.* 2017; 1–6. doi:10.1093/jme/tjx087
46. Li C, Guo X, Deng Y, Xing D, Sun A, Liu Q, et al. Vector competence and transovarial transmission of two *Aedes aegypti* strains to Zika virus. *Emerg Microbes Infect.* Nature Publishing Group; 2017;6: e23. doi:10.1038/emi.2017.8
47. Roundy CM, Azar SR, Rossi SL, Huang JH, Leal G, Yun R, et al. Variation in *Aedes aegypti* Mosquito Competence for Zika Virus Transmission. *Emerg Infect Dis.* 2017;23: 625–632. doi:10.3201/eid2304.161484
48. Costa-Da-Silva AL, Ioshino RS, De Ara?jo HRC, Kojin BB, De Andrade Zanotto PM, Oliveira DBL, et al. Laboratory strains of *Aedes aegypti* are competent to Brazilian Zika virus. *PLoS One.* 2017;12: 1–13. doi:10.1371/journal.pone.0171951
49. Rückert C, Weger-Lucarelli J, Garcia-Luna SM, Young MC, Byas AD, Murrieta RA, et al. Impact of simultaneous exposure to arboviruses on infection and transmission by *Aedes aegypti* mosquitoes. *Nat Commun.* 2017;8: 15412. doi:10.1038/ncomms15412
50. Li MI, Wong PSJ, Ng LC, Tan CH. Oral Susceptibility of Singapore *Aedes* (Stegomyia) *aegypti* (Linnaeus) to Zika Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6. doi:10.1371/journal.pntd.0001792
51. Diagne CT, Diallo D, Faye O, Ba Y, Faye O, Gaye A, et al. Potential of selected Senegalese *Aedes* spp. mosquitoes (Diptera: Culicidae) to transmit Zika virus. *BMC Infect Dis. BMC Infectious Diseases;* 2015;15: 492. doi:10.1186/s12879-015-1231-2
52. Richard V, Paoaafaite T, Cao-Lormeau V-M. Vector Competence of *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* Populations from French Polynesia for Chikungunya Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10: e0004694. doi:10.1371/journal.pntd.0004694
53. Goertz GP, Vogels CBF, Geertsema C, Koenraad CJM, Pijlman GP. Mosquito co-infection with Zika and chikungunya virus allows simultaneous transmission without affecting vector competence of *Aedes aegypti*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11: e0005654. doi:10.1371/journal.pntd.0005654
54. Pompon J, Morales-Vargas R, Manuel M, Huat Tan C, Vial T, Hao Tan J, et al. A Zika virus from America is more efficiently transmitted than an Asian virus by *Aedes aegypti* mosquitoes from Asia. *Sci Rep.* 2017;7: 1215. doi:10.1038/s41598-017-01282-6
55. Hall-Mendelin S, Pyke AT, Moore PR, Mackay IM, McMahon JL, Ritchie SA, et al. Assessment of Local Mosquito Species Incrimi-

- nates *Aedes aegypti* as the Potential Vector of Zika Virus in Australia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10: e0004959. doi:10.1371/journal.pntd.0004959
56. Hart CE, Roundy CM, Azar SR, Huang JH, Yun R, Reynolds E, et al. Zika Virus Vector Competency of Mosquitoes, Gulf Coast, United States. *Emerg Infect Dis*. 2017;23: 2–3. doi:10.3201/eid2303.161636
57. Gendernalik A, Weger-Lucarelli J, Garcia Luna SM, Fauver JR, Rückert C, Murrieta RA, et al. American *Aedes vexans* Mosquitoes are Competent Vectors of Zika Virus. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;96: 1338–1340. doi:10.4269/ajtmh.16-0963
58. Aliota MT, Peinado SA, Osorio JE, Bartholomay LC. *Culex pipiens* and *Aedes triseriatus* Mosquito Susceptibility to Zika Virus. *Emerg Infect Dis*. 2016;22: 1857–1859. doi:10.3201/eid2210.161082
59. Amraoui F, Atyame-Nten C, Vega-Rúa A, Lourenço-de-Oliveira R, Vazeille M, Failloux AB. *Culex* mosquitoes are experimentally unable to transmit Zika virus. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*. 2016;21: 1–4. doi:10.2807/1560-7917.ES.2016.21.35.30333
60. Huang Y-JS, Ayers VB, Lyons AC, Unlu I, Alto BW, Cohnstaedt LW, et al. *Culex* Species Mosquitoes and Zika Virus. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. 2016;XX: vbz.2016.2058. doi:10.1089/vbz.2016.2058
61. Kenney JL, Romo H, Duggal NK, Tzeng W, Kristen L, Brault AC, et al. Transmission Incompetence of *Culex quinquefasciatus* and *Culex pipiens pipiens* from North America for Zika Virus. 2017;96: 1235–1240. doi:10.4269/ajtmh.16-0865
62. Guo X, Li C, Deng Y, Xing D, Liu Q, Wu Q, et al. *Culex pipiens quinquefasciatus*: a potential vector to transmit Zika virus. *Emerg Microbes Infect*. Nature Publishing Group; 2016;5: e102. doi:10.1038/emi.2016.102
63. Dodson BL, Rasgon JL. Vector competence of *Anopheles* and *Culex* mosquitoes for Zika virus. *PeerJ*. 2017;5: e3096. doi:10.7717/peerj.3096
64. Guedes DRD, Paiva MHS, Donato MMA, Barbosa PP, Krokovsky L, Saraiva KLA, et al. Zika virus replication in the mosquito *Culex quinquefasciatus* in. 2016;