

İnsan Mikrobiyomunun Karanlık Kutusu: Virobiyota ve Virom

The Dark Matter of Human Microbiota: Virobiota and Virome

Gülendam Bozdayı[®], Işıl Fidan[®]

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Viroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Atf/Cite as: Bozdayı G, Fidan I. İnsan mikrobiyomunun karanlık kutusu: Virobiyota ve virom, Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg. 2021;51(2):89-98.

Öz

İnsan mikrobiyomunun viral komponenti "virobiyota" olarak tanımlanır. Virobiyota, insanda bulunan virüslerin toplamını gösterir. Virobiyotadaki tüm genler "virom" olarak tanımlanır. İnsan viromu, ökaryotik hücreleri enfekte eden virüsler, prokaryotik hücreleri enfekte eden bakteriyofajlar ve endojen retrovirüsler gibi insan genomunda bulunan virüsten türemiş genetik elementlerden oluşur. "High-throughput sequencing" gibi yeni sekanslama teknolojilerinin geliştirilmesi, insan genomunun analizine olanak sağlamıştır. Yeni nesil sekanslama yöntemi ile pek çok yeni virüs bulunmuştur. Son yıllarda, hastalıklarda virom değişikliklerinin gözlenmesi, insan virom çalışmalarında bir artışa neden olmuştur. İnsan viromundaki değişiklikler; enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, kanser ve otoimmünite ile ilişkili olabilir. Viromun insan sağlığını ve hastalığını nasıl etkilediğinin anlaşılması, virom üyelerini hedefleyen potansiyel terapötik yaklaşımların geliştirilmesini sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Virobiyota, virom, hastalık

ABSTRACT

The viral component of the human microbiome is referred as 'virobiota'. The virobiota is the sum of all viruses found in or on humans. The set of all genes of virobiota is referred as 'virome'. The human virome consists of virus-derived genetic elements found in human genome constituted of viruses that infect eukaryotic cells, bacteriophages, prokaryotic cells, and, endogenous retroviruses. The development of new sequencing technologies, such as high-throughput sequencing techniques allowed the analysis of the human virome. Many new viruses have been discovered lately, using new generation sequencing technology. In recent years, there has been an increase in the studies of the human virome as changes in virome have been observed in diseases. The alterations in the human virome may be associated with infectious, inflammatory diseases, cancer and autoimmunity. The understanding of how the virome affects human health and disease can provide the development of potential therapeutic approaches that target the members of the virome.

Keywords: Virobiota, virome, disease

Alındığı tarih / Received:
07.05.2020 / 07.May.2020

Kabul tarihi / Accepted:
22.08.2020 / 22.August.2020

Yayın tarihi / Publication date:
01.06.2021 / 01.June.2021

ORCID Kayıtları

G. Bozdayı 0000-0002-6036-6819
I. Fidan 0000-0001-6296-5017

✉ isilfidan@yahoo.com

GİRİŞ

İnsan mikrobiyomu, homeostazisi sürdürmek için birbirleriyle ve konakla aktif etkileşime giren; komensal, simbiyotik ve patojenik bakteriler, virüsler, arkealar ve küçük ökaryot topluluklarından oluşmuştur⁽¹⁾. Mikrobiyom çalışmaları günümüze kadar esas olarak insan mikrobiyomunun bakteriyel komponenti üzerine yoğunlaşmıştır. Bu konuda, bakteri topluluklarının izolasyon ve tanımlamasında kul-

lanılan tekniklerin daha iyi tanımlanmış ve standardize edilmiş olmasının ve bakterilerde filogenetik olarak korunmuş 16S ribozomal RNA (rRNA) gen bölgesinin kullanılmasının katkısı büyüktür⁽¹⁾. İnsan fungal (mikrobiyota), viral (virobiyota) ve arkeal (arkeobiyota) mikrobiyota ile ilgili araştırmalar henüz emekleme döneminde⁽²⁾. Konakta bulunan tüm virüs topluluğu "virobiyota" ve virobiyotadaki tüm gen kümesi "virom (viral metagenom)" olarak tanımlanmasına rağmen, bu terimler genellikle birbirlerinin

yerine kullanılmaktadır. Virüsler; genetik olarak DNA veya RNA içerdiğinden, bakterilerde kullanılan 16S rRNA ve mantarlarda kullanılan internal transcribed spacer (ITS) bölgesi gibi tek bir korunmuş dizi taşıdığından, insan virobiyotasının analizi gerilerde kalmış ve viral metagenom "viral karanlık alan" olarak belirtilmiştir⁽³⁾. Viral metagenomik çalışmalardan elde edilen sekansların yaklaşık %60-99'ı tanımlanamamış, sınıflandırılmamış veya fonksiyonel tanımlanması yapılmamış durumdadır⁽⁴⁾. Moleküler tanı yöntemlerinin ve özellikle yeni nesil sekanslama yöntemlerinin gelişimi, insan viromunun aydınlatılmasına olanak sağlamıştır⁽⁵⁾.

Virom, dünyada en çok bulunan ve en hızlı mutasyon gözlemlenen genetik elementleri içerir. İnsan viromu, bireyler arasında çeşitlilik gösterirken, her bireyin, kendine özgü ve nispeten değişmeyen bir viroma sahip olduğu belirlenmiştir⁽⁴⁾. Aslında virom; yediklerimiz, nasıl yaşadığımız, nerede yaşadığımız, ne yaptığımız, genetik yapımız ve diğer belirlenememiş faktörlerin yansımasıdır⁽⁶⁾. Viromun; konağın yaşına, immün durumuna ve ekzojen virüslerle karşılaşmaya bağlı olarak bireyler arasında veya aynı bireyde zamanla değişiklikler göstermesi olasıdır⁽⁷⁾.

İnsan viromu aşağıdaki komponentlerden oluşur⁽¹⁾:

1. Endojen viral elementler (Endojen retrovirüsler)
2. Ökaryotik virom (Ökaryotik hücreleri enfekte eden virüsler)
3. Prokaryotik virom (Bakteriyofaj)

İnsan Endojen Retrovirüsler (Human Endogenous Retrovirus, HERV)

İnsan kromozomunda bulunan "fosil virüs" olarak da tanımlanabilecek endojen retrovirüsler, insan genomunun yaklaşık %8'ini oluşturan ve genoma entegre olan retroviral gen kalıntılarıdır^(1,5). HERV, genellikle defektiftir ve HERV transkripsiyonu sonucu enfeksiyöz virüs partikülleri oluşmaz ama HERV transkripsiyonu fonksiyonel proteinlerin oluşumuna neden olabilir. Pek çok HERV'nin zararsız olduğu düşünülse de otoimmün hastalıkların (multipl sklerozis (MS), tip1 diabetes mellitus, romatoid artrit), nörodejeneratif bozuklukların (Amyotrophic lateral sclerosis=ALS), kronik inflamasyonun, HIV enfeksiyonu ve kanserin

belli HERV'ler ile bağlantılı olabileceği ve bu tabloların HERV replikasyonunu uyarabileceği ileri sürülmüştür. Bu tablolarda, plazmada HERV transkripsiyonu ve RNA düzeylerinin yüksek olduğu belirlenmiştir^(1,5). Herpes virüslerin, MS'de patojenik etkiye neden olan HERV-W ifadenmesini aktive ettiği düşünülmektedir⁽⁸⁾. ALS hastalarının nöronlarında HERV-K ifadenmesi, nörodejenerasyona yol açabilir⁽⁹⁾. HERV'lerin doğal immün yanıtta rol oynayan pek çok patern tanıyıcı molekülü aktive ederek otoimmüniteyi tetiklediği ve otoimmün hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir⁽¹⁰⁾. Melanoma, meme, böbrek ve over kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinde HERV proteinleri ifadenmesindeki artış, endojen retrovirüslerin potansiyel onkojenik etkileri ihtimalini akla getirmektedir⁽¹¹⁾. Bu hastalıklarda HERV etiolojisinin gösterilmesi, HERV genlerini hedefleyen hücresel aşı ve immünomodulator terapötik yaklaşımların geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Ökaryotik Virüsler

İnsan hücrelerini, küçük ökaryotları (protozoan, fungi), bitki ve hayvanları enfekte edebilen ökaryotik virüsler de insan genomunun bir parçasıdır⁽¹⁾. Ökaryotik virüsler, insan bağırsak viromunun küçük bir bölümünü oluşturur⁽¹²⁾. Sağlıklı insan viromunda sıklıkla saptanan virüsler; tek sarmallı DNA virüsleri olan Anellovirüs ve Circovirüs türlerini ve çift sarmallı DNA virüsleri olan Adenovirüs, Polyomavirüs ve Papillomavirüs türlerini içerir (Tablo 1)^(4,5,7). Ökaryotik virüslerin bazıları, kommensal bakterilere benzer şekilde mukozal immüniteyi etkileyip, intestinal homeostazisi sağlayabilir⁽¹³⁾. İnsan ökaryotik viromu, semptomatik hastalıklara neden olabilir veya sağlıklı kişilerde uzun süre latent olarak kalır, hatta yararlı etkiler oluşturabilir⁽¹⁴⁾. Dizileme teknikleri ile ökaryotik virüslerin mevcut ve yeni suşlarının tanımlanmasıyla, etiolojisi bilinen veya bilinmeyen hastalıklarda yeni ökaryotik virüslerin keşfi sağlanabilmektedir⁽¹⁾.

Ökaryotik virüsler, yaşamın erken dönemlerinde bağırsak mukozasına kolonize olmaya başlarlar. İnsan intestinal viromunda, hem RNA hem de DNA ökaryotik virüs popülasyonları ve çeşitliliği yaşla artış gösterir. *Phycodnaviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*,

Tablo 1. İnsan viromu; Sağlıklı bireylerden sıklıkla izole edilen virüsler^(7,15).

Virom	Genom	Virüs Ailesi	Örnek	
Deri	DNA	<i>Anelloviridae</i>	Torque teno virüs (TT, TTV)	
		<i>Circoviridae</i>	Gyrovirüs	
Solunum Sistemi	DNA	<i>Herpesviridae</i>	HHV7	
		<i>Papillomaviridae</i>	Betapapillomavirüs (tip 5, 9, 49) Gamapapillomavirüs (tip 4, 48, 50, 60, 88)	
		<i>Parvoviridae</i>	Parvovirüs B19	
		<i>Polyomaviridae</i>	Merkel hücreli polyoma virüs (MCPyV), HPyV6, HPyV7, HPyV9	
		<i>Poxviridae</i>	Vaccinia virüs	
	RNA	<i>Adenoviridae</i>	Adenovirüs türleri	
		<i>Anelloviridae</i>	TTV	
		<i>Herpesviridae</i>	HSV1	
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV11	
		<i>Polyomaviridae</i>	KIPyV	
RNA	<i>Parvoviridae</i>	Bocavirüs		
	<i>Coronaviridae</i>	Coronavirüs OC43		
	<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza virüs		
	<i>Pneumoviridae</i>	RSV		
	<i>Picornaviridae</i>	Rhinovirüs		
Gastrointestinal Sistem	DNA	<i>Adenoviridae</i>	Adenovirüs grup C ve F	
		<i>Anelloviridae</i>	TT, TT mini virüs, TT midi virüs	
		<i>Circoviridae</i>	İnsan gyrovirüs	
		<i>Herpesviridae</i>	CMV	
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV6	
	RNA	<i>Polyomaviridae</i>	BK virüs	
		<i>Caliciviridae</i>	Norovirüs	
		<i>Reoviridae</i>	Rotavirüs	
		<i>Picornaviridae</i>	Enterovirüs, Parechovirüs, Aichivirüs	
		<i>Picobirnaviridae</i>	Picobirnavirüs	
Genital Sistem	DNA	<i>Adenoviridae</i>	Adenovirüs türleri	
		<i>Anelloviridae</i>	TTV	
		<i>Herpesviridae</i>	HSV2	
		<i>Papillomaviridae</i>	HPV16	
		<i>Polyomaviridae</i>	BK virüs	
	Sistemik	DNA	<i>Adenoviridae</i>	Adenovirüs türleri
			<i>Anelloviridae</i>	TTV, TT-like mini virüs
			<i>Herpesviridae</i>	Nöronlarda HSV, VZV; dolaşımdaki lenfositlerde CMV, EBV, HHV6, HHV7
			<i>Parvoviridae</i>	Parvovirüs B19
			<i>Polyomaviridae</i>	BK virüs
RNA	<i>Bornaviridae</i>	Bornavirüs		
	<i>Flaviviridae</i>	GB virüs C		
	<i>Retroviridae</i>	Endojen retrovirüsler		

Mimiviridae ve *Iridoviridae* ailelerini içeren pek çok ökaryotik virüs, bebek dışkı örneklerinde tanımlanmıştır⁽¹⁾. Picornavirüs ve Anellovirüs, sağlıklı çocukların dışkılarında en fazla bulunan ökaryotik virüslerdir⁽¹²⁾. İkiz bebeklerde ökaryotik virom, diğer bebeklerle kıyaslandığında çok daha fazla benzerlik gösterir. Anne sütü ile bebeğin dışkısında benzer virüsler saptandığından anneden bebeğe direkt geçiş olduğu düşünülmektedir⁽¹⁶⁾. Anellovirüs, anne sütü alan bebeklerde 3 aydan önce ender görülürken, bebeğin immün yanıtının gelişmeye başladığı 6.-12. aylarda pik yapar.

Anellovirüs (AV); bilinen bir hastalıkla ilişkilendirilmemiş, yaşamın erken dönemlerinde vücutta persistan enfeksiyon oluşturan zarfsız, sirküler, negatif polariteli ssDNA içeren virüslerdir⁽⁵⁾. Anellovirüs, neredeyse tüm memelileri enfekte eder, persiste kalır ve insan viromunun büyük kısmını oluşturur. Konakta belirgin hasar oluşturmada sürekli çoğaldığı için kommensal virüslere en iyi örnektir⁽⁶⁾. Transfüzyonla ilişkili hepatit çalışmaları sırasında keşfedilmiştir. Ancak, farklı cinslerinin insanların ve birçok hayvan türünün %90'ından fazlasını enfekte ettiği ve plazma, tükürük ve dışkıda bulunduğu

belirlenmiştir⁽⁷⁾. Anellovirüs prototipleri; Torque teno virüs (TTV), Torque teno mini virüs, Torque teno midi virüstür. İmmünesupresif bireylerde ve inflamatuvar hastalığı bulunan kişilerde, AV viremi düzeylerinde artış saptanması nedeniyle, sağlıklı bireylerde immünolojik kontrol altında tutulduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, Anellovirüsün inflamatuvar olayları ve immün sistemin yeterliliğini takip etmede kullanışı ve yararlı bir moleküler belirteç olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Circovirüs (CV); Küçük, sirküler virüslerdir ve negatif polariteli ssDNA genomu içerirler. CV, memelileri enfekte eden en küçük DNA virüsüdür. Kümes hayvanları ve domuzlarda sıklıkla bulunduğu insan gastrointestinal sisteminde bulunmasının gıda alımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir⁽⁵⁾. 1979'da keşfedilen Chicken anemia virüs (CAV), *Circoviridae* ailesinin Gyrovirüs cinsinin bilinen ilk türüdür ve oluşturduğu hastalık gaga ve tüy hastalığı (beak and feather disease=BFDV) olarak isimlendirilmiştir. İlk insan CV 2011'de insan deri sürüntü örneklerinde yeni nesil dizileme tekniği ile belirlenmiş ve CAV ile benzerliğinden dolayı insan Gyrovirüs (HGyV) olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁷⁾. Daha sonra, insan dışkıında üç insan gyrovirüsü tanımlanmıştır⁽⁷⁾. Hastalıkla ilişkilendirilmemiştir. Bu virüslerin insan veya tavuk orijinli olup olmadığı kesin değildir.

Picobirnavirüs; 2 lineer dsRNA segmenti içeren genomu sahip zarfsız bir virüstür. Farklı suşları, insanlarda, memelilerde, kuş ve sürüngenlerde yaygın olarak bulunur. İmmünyetmezlikli kişilerde ve çocuklarda diyare ile ilişkilidir⁽⁷⁾.

Adenovirüs; ateşli çocuklarda sıklıkla solunum yolu virüsü olarak saptanır. Sağlıklı kişilerin burun ve üst solunum yollarında da bulunabilmektedir. Benzer şekilde, **Polyomavirüs**lar sağlıklı kişilerde sıklıkla bulunurken, immünyetmezlikli kişilerde üriner sistem enfeksiyonuna (BK virüs) ve lökoensefalopatiye (JC virüs) neden olabilen türleri de vardır. **Papillomavirüs,** deri ve mukozal epitelde replike olan, zarfsız çift sarmallı DNA virüsleridir. İnsan viromunda, özellikle deri ve tükürük örneklerinde farklı papillomavirüsler bulunur. Çoğu papillomavirüs

enfeksiyonu asemptomatiktir, ancak insan papillomavirüs persistan enfeksiyonlara neden olabilir. Deride siğillere ve servikal kansere yol açabilecek premalign lezyonlara yol açabilir.

İnsan viromunda ayrıca, bitkileri enfekte eden, çevre ve gıda aracılığıyla alınan bitki virüsleri de bulunur. **Pepper mild mottle virüs (PMMoV),** biber virüsüdür ve olasılıkla gıdalarla alınıp, insan gastrointestinal sistemine geçmektedir. Virüsün, biberli gıdalar ve belli bitkisel ürünlere duyarlı kişilerde semptomların ortaya çıkmasına neden olabilen inflamasyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir⁽⁵⁾. Tobacco mosaic virüs, panicum mosaic virüs, oat chlorotic stuntvirüs, oat blue dwarf virüs, maize chlorotic mottle virüs ve grapevine asteroid mosaic-associated virüs de insanlarda bulunabilen diğer bitki virüsleridir⁽¹²⁾.

Prokaryotik Virom (Bakteriyofajlar=Fajlar)

İnsan viromunun major bileşeni, bakteriye spesifik virüsler olan bakteriyofajlardır. Fajlar, doğal ekosistemlerdeki bakteri popülasyonlarının etkin düzenleyicileridir ve insan vücudu bu virüsler için önemli bir rezervuardır⁽¹⁸⁾. Fajlar, ilk olarak 20. yüzyılda dışkıdan izole edildikten sonra deri, oral kavite, idrar, solunum yolu, sindirim sistemini de içeren insan vücudunun birçok biyomunda saptanmıştır. Akciğer ve bağırsak mukozasında bakterilerden yaklaşık olarak 20 kat daha fazla bakteriyofaj bulunduğu tahmin edilmektedir⁽⁵⁾. Kalın bağırsak, bu tür virüsler için uygun bir ortamdır ve dışkının her gramında yaklaşık 10^{8-9} virüs partikülü bulunur⁽¹⁾. İnsan bağırsağında yaklaşık 10^{15} kopya bakteriyofaj vardır⁽¹⁹⁾. Ökaryotik RNA ve DNA virüslerinden farklı olarak, intestinal bakteriyofaj yoğunluğu ve çeşitliliği doğumda pik yaparken, yaşla birlikte azalır⁽⁹⁾.

İnsan bağırsak viromu çoğunlukla DNA bakteriyofajlarını içerir. Bağırsakta, fajların çoğu bakteriyel konaklarına integre olarak profaj olarak bulunur ve konak genomlarının %20'sini oluşturabilir, yani insan bağırsak ekosisteminde ılımlı fajlar, litik fajlara göre daha baskın olarak bulunur^(20,21). Bu virüslerin çoğunun, transdüksiyon ve lizojeni ile antibiyotik direncini ve metabolizma için gerekli enzimleri kodlayan genleri aktararak bakteri hücrelerine yararlı etkiler sağladığı

düşünülmektedir. Bağırsak bakteriyofajlarından konaklarına genetik transfer, olasılıkla bağırsak mikrobiyotasının değişen besin koşullarına adaptasyonu-na ve antibiyotik tedavisinin etkilerinden korunmasına yardım eder.

Bağırsak bakteriyofajları genellikle çift ve tek sarmallı DNA fajlarından oluşur. En çok bulunan bakteriyofajlar; *Microviridae* ailesinde yer alan tek sarmallı DNA virüsleri ve *Caudovirales* takımında yer alan çift sarmallı DNA virüsleridir^(2,12). *Caudovirales* takımında *Myoviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae* ailesi yer almaktadır^(4,20). İnsan bağırsak viromunda en fazla bulunan virüs olan CrAssphage (Cross-Assembled phage) DNA fajı, 2014 yılında tanımlanmıştır. CrAssphage ve yeni crAss-like fajlar, *Bacteroides* türü bakteriler ile ilişkilidir ve olasılıkla *Caudovirales* ailesi içinde yer alacaktır^(20,22,23) (Şekil 1).

Doğumda düşük intestinal bakteri sayısı ve yüksek bakteriyofaj yoğunluğu vardır. *Caudovirales* ve *Microviridae* bakteriyofaj gruplarının miktarı ters korelasyon gösterir ve 2 yaşına kadar *Microviridae* ailesi daha baskın olarak bulunur. En sık görülen intestinal bakteriyofaj olan CrAssphage ise ileri yaşlarda pik yapar⁽¹³⁾.







İnsan genomundaki bakteriyofajlar, özellikle yoğun olarak buldukları mukozal yüzeylerdeki patojenlere karşı savunmanın ilk basamağını da oluşturabilir. Konak mukozasını bakteriyel enfeksiyonlardan korumada, "Bakteriyofajın mukozaya adere olma"

modeli tanımlanmıştır. Bakteriyofajların Ig benzeri protein domainleri aracılığıyla münin glikoproteinleri ile etkileşerek mukozaya bağlanması ve gömülmesi nedeniyle, bakteriyel patojenlere karşı konak kaynaklı olmayan immüniteyi sağladığı düşünülebilir⁽²⁴⁻²⁶⁾. Bakteriyofajlar bakteri miktarı ve kolonizasyonunu etkileyebildiklerinden, bakteriyofaj sayısı ve çeşitliliğindeki değişiklikler sağlıklı bir flora oluşturup disbiyozise neden olarak, intestinal homeostazisi bozacak etkiler oluşturabilir⁽¹³⁾.

Bağırsak Viromu

Bağırsak viromunun, bakteriyomla ve hatta direkt insan immün sistem bileşenleri ile etkileşime girerek homeostatik regülasyon ve hastalık gelişiminde önemli rol oynadığının düşünülmesi nedeniyle, bağırsak viromunu ayrı bir başlık altında incelemek yararlı olacaktır.

Bakteriyofajlar, bağırsak viromunun yaklaşık %90'ını oluşturan ana bileşendir. Bağırsak viromunda; ökaryotik DNA virüsleri olarak Anellovirüs; ökaryotik RNA virüsleri olarak ise Enterovirüs, Parechovirüs, Tombamovirüs ve Sapovirüs türleri sık vardır⁽¹³⁾. Bağırsak viromunun erken yaşlarda kazanılması ve anne sütünde bulunan bazı viral komponentleri içermesi nedeniyle, bağırsak viromunun beslenme alışkanlığını yansıttığı söylenebilir. İnsan sütü virüsleri, infant bağırsak viromunun şekillenmesinde rol oynar. Emzirme ile bebeğe virom geçişi, immün sistem gelişimi için kritik noktalardan biri olabilir⁽²⁷⁾. Aynı

Çift sarmallı DNA fajları (dsDNA)	<i>Myoviridae</i> 	<i>Siphoviridae</i> 	<i>Podoviridae</i> 	<i>CrAssphage</i> 
Tek sarmallı DNA fajları (ssDNA)	<i>Inoviridae</i> 	<i>Microviridae</i> 		

Şekil 1. Bağırsak bakteriyofajları (Kaynak 20'den uyarlanmıştır.)

diyeti uygulayan erişkinlerde benzer bağırsak virom komponentlerinin olduğu belirlenmiştir⁽²⁸⁾. İnsan sağlığında önemli olan fermente gıdaların ve süt ürünlerinin endojen viromu etkileyebilecek spesifik virüsler içerdiğinin belirlenmesi (*Leuconostoc*, *Weisella*, *Listonella*, *Escherichia* ve *Staphylococcus* türlerini enfekte eden fajlar) diyetin virom içeriğindeki önemini desteklemektedir⁽²⁸⁾.

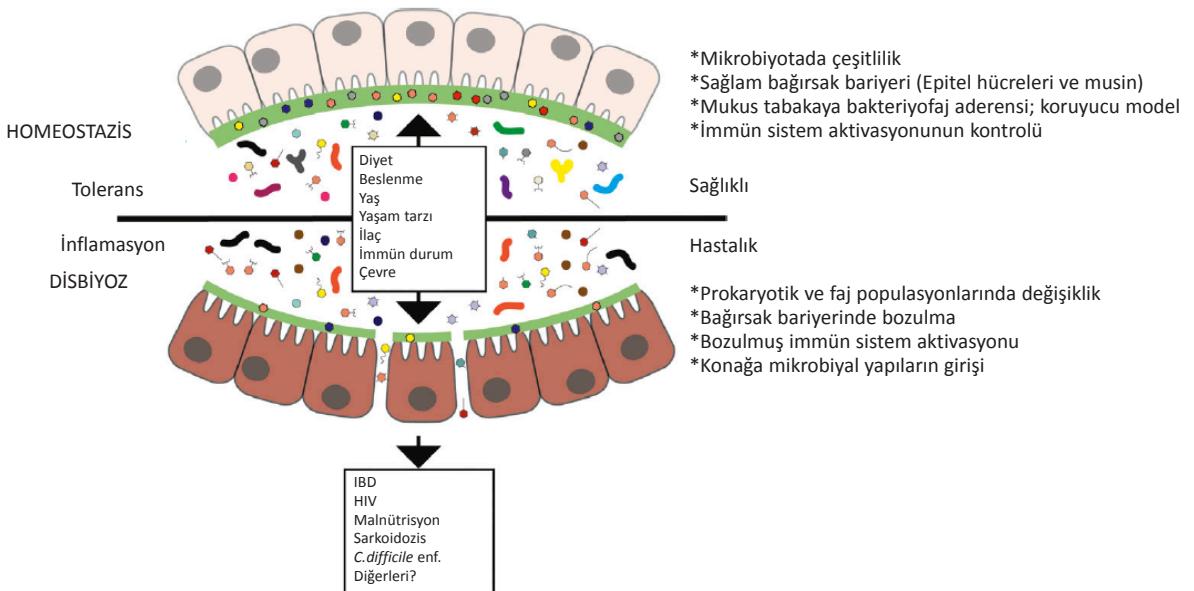
Bağırsak mikrobiyotasının viral üyelerinin, insanda bazı yararlı etkiler oluşturduğunun gösterilmesi, virüslerin insan bağırsak mikrobiyotası için gerekli bir komponent olduğu düşüncesini güçlendirmektedir⁽¹²⁾. Antibiyotik uygulanmış farelerde persistan Norovirüs enfeksiyonunun intestinal morfoloji ve fonksiyonu düzelttiğinin gösterilmesi, ökaryotik virüslerin bağırsakta yararlı etkiler yapan kommensal bakteriler gibi etki gösterebildiğini düşündürmüştür⁽⁴⁾.

Bağırsak viromuna ait yapılar, kommensal bakterilerle ve bağırsak bariyeri ile etkileşime girerek, bağırsak sağlığı için gerekli olan fonksiyonlara katkı sağlar. Bağırsak viromunun; metabolik yollar, immün regülasyon, toksik maddelerin ve besinlerin metabolizması, bağırsak bariyerinin sağlanması, bağırsak motilitesinin regülasyonu gibi fonksiyonları vardır⁽¹²⁾. Sağlıklı bağırsak viromu (özellikle bakteriyofajom),

bağırsak mikrobiyomunun yapı ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde ve insan sağlığında önemli rol oynamaktadır. Virom üyeleri, mikrobiyal dengesizlik olarak tanımlanan disbiyozu neden olarak bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Viromla ilişkili belli hastalıklar, çeşitlilikte değişiklik ve spesifik virotiplerin baskınlığı (Örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalığında Caudovirales) ile karakterizedir. Çeşitlilikte azalma ve bağırsak bariyer fonksiyonunda değişiklik ile karakterize intestinal virom değişiklikleri; enfeksiyöz, otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklarda ilişkilidir (Şekil 2)⁽²⁴⁾.

Viromun Hastalık Tablolarıyla İlişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH): Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) gibi İBH'da mikrobiyal etiolojinin belirlenmesi, hastalıklarda biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanımları açısından önemlidir⁽¹⁾. İBH'de enterik viromda hastalığa spesifik değişiklikler gözlenmiştir. Ökaryotik virüslerin ve bakteriyofajların, bakteriyel mikrobiyom ile etkileşerek intestinal inflamasyona ve bakteriyel disbiyozu neden olduğu düşünülmektedir⁽²⁹⁾. İBD'de *Microviridae* bakteriyofajlarının sayısı ve çeşitliliğinde bir artış gözlenmezken, en önemli değişiklik *Caudovirales* bakteriyofajların anlamlı düzeylerde zenginliğidir. CH'ında bak-



Şekil 2. İnsan bağırsak viromunun sağlık ve hastalığındaki etkileri (Kaynak 20'den uyarlanmıştır.)

terifajların aşırı artışının bakteri çeşitliliğindeki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. CH bulunan çocuklarda *Caudovirales* fajları, ÜK'li çocuklardan daha fazla bulunmuştur. *Microviridae* faj ailesi CH bulunan çocukların dışkı örneklerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeylerde düşük olarak saptanmıştır⁽³⁰⁾. *Microviridae*, *Myoviridae*, *Podoviridae* fajları ÜK'li hastaların rektal mukoza örneklerinde daha yoğun olarak belirlenmiştir⁽³¹⁾. CH ve ÜK hastalarındaki virom değişikliklerinin hastalığa spesifik olduğu belirtilmiştir⁽²⁹⁾. Fajlara benzer şekilde, ökaryotik viromdaki disbiyoz da IBD patogenezini ile ilişkilidir. ÜK'li hastalarda kontrol grubuna göre *Pneumoviridae* ailesinin daha fazla olduğu, *Anelloviridae* ailesinin ise daha az bulunduğu belirlenmiştir⁽³¹⁾. ÜK'in mukoza virobiyotasında değişikliklerle karakterize olduğu ve ÜK patogenezinde mukozal viromun önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir^(2,31).

Tip-1 Diabetes Mellitus (DM): Hayvan deneylerinde *Coxsackie B4* gibi viral etkenlerin langerhans pankreas adacık hücrelerinde hasar oluşturabileceğinin gösterilmesi, tip-1 DM ile virüs birlikteliğini düşündürmüştür. İntestinal viromun, tip-1 DM gelişimindeki rolüne ilişkin az sayıda çalışma vardır. Guoyan ve ark.⁽³²⁾ serumlarında tip-1 DM ile ilişkili otoantikor bulunan 11 çocuğun dışkı örneklerini kontrol grubu ile karşılaştırdığında; kontrol grubu örneklerinde ökaryotik virüslerden *Circoviridae* ile ilişkili sekansların sıklığı ve çeşitliliğinin anlamlı düzeylerde fazla olduğunu belirlemişlerdir. Bakteriyofajlar açısından kontrollerde çeşitlilik ve miktarın, tip-1 DM'li çocuklara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. *Mycoviridae* ve *Podoviridae* fajlarının tip-1 DM'li çocuklarda azaldığı, tip-1 DM olmayan çocuklarda artma eğiliminde olduğu belirlenmiştir.

Tip-2 Diabetes Mellitus: Son yıllarda, tip-2 DM'un mikrobiyom yapısındaki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bağırsak viromu tip-2 DM, obezite ve ilişkili hastalıklarda önemli rol oynuyor olabilir⁽³³⁾. Tip-2 DM hastalarında bağırsak faj sayısında anlamlı artış belirlenmiş ve bağırsak viromunda anlamlı değişikliklerin olduğu gözlenmiştir⁽²⁶⁾. Tip-2 DM'li kişilerde; *Escherichia* ve *Clostridium* türü bakterileri enfekte eden *Podoviridae* ailesine ait fajlarla; *Lactobacillus*,

Pseudomonas, *Staphylococcus* türü bakterileri enfekte eden *Siphoviridae* ailesine ait fajların arttığı gözlenmiştir⁽⁴⁾. Zayıf fenotipli farelerden obez fenotipli farelere fekal virom transplantasyonunun, obez farelerde kilo kaybına ve tip-2 DM semptomlarını azaltarak kan glukoz düzeylerinde normalleşmeye neden olduğu ve fekal viromun bu etkiyi gastrik mikrobiyotayı değiştirerek gerçekleştirdiği düşünülmüştür⁽³³⁾. Fajların tip-2 DM ve obezite ile ilişkisinin gösterilmesi, faj aracılı tanı ve tedavi yaklaşımlarına ışık tutacaktır.

HIV enfeksiyonu: HIV enfeksiyonu sırasında inflamasyon ve diyare tablolarının görülmesi, bağırsak mikrobiyom disbiyozisinin HIV enfeksiyonu ile ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür⁽⁴⁾. Progresif HIV enfeksiyonundaki immünyetmezlik tablosu; enterik virom ve bakteriyel mikrobiyomdaki değişikliklerle birliktedir ve bu durum, AIDS ile ilişkili enteropati ve hastalık ilerlemesi ile ilişkili olabilir⁽³⁴⁾. *Adenoviridae* sekanslarının, CD4+ T hücre sayısı 200'ün altında olan HIV pozitif kişilerde, 200 üstü ve HIV negatif kişilere göre anlamlı düzeylerde daha fazla olduğu belirlenmiştir. HIV pozitif kişilerde düşük periferik CD4+T hücre sayısı enterik Adenovirüs sekansındaki genişleme ile ilişkilidir. HIV pozitif kişilerde, düşük CD4+T hücre sayısı varlığında gözlenen artmış Anellovirüs düzeyleri, bu virüsün replikasyonu üzerine immünolojik kontrolün azalması nedeniyle olabilir. HIV pozitif hastalarda, kanda viral yükü yüksek olan immünsupresif kişilerde, AIDS tablosu gelişenlerde Anellovirüs daha yüksek oranlarda belirlendiği için konak immün yanıtıyla Anellovirüs yoğunluğu arasında ters ilişki olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, Anellovirüs viral yükünün tespitinin, immünosupresif ve HIV pozitif hastalarda immünolojik yanıtın takibinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceği düşünülmektedir⁽³⁴⁻³⁶⁾. HIV/HPV koenfekte kadınların servikal sürüntü örneklerinin virom analizinde; *Papillomaviridae*, *Anelloviridae*, *Genomoviridae* ve *Herpesviridae* ailelerinde yer alan virüs türlerinin varlığı belirlenmiştir. Premalign servikal lezyonlu kadınlarda papillomavirüs çok daha fazla oranda tespit edilmiştir⁽³⁵⁾.

Kanser: Viromun, karsinogenez ve kanser progresyonu üzerine önceden sanılandan çok daha fazla rolü

olduğu düşünülmektedir. Geçici veya kalıcı olarak virom komponenti olan çok sayıda virüs, enfeksiyon oluşturarak direkt ve indirekt yolla karsinogenezi indükleyebilir. Kommensal olmayan DNA ve RNA virüslerinin bazıları (EBV, HBV, HCV, HIV-1, HHV-8, HPV, HTLV-1) onkogeniktir ve sınıf 1 karsinojen olarak sınıflandırılır. Bazı türleri hayvanlarda kanserle ilişkili olan (Simian Virüs 40; SV40) ve insanlarda da kanserle ilişkili olduğu düşünülen türleri bulunan (Merkel cell polyomavirüs; MCV) diğer bir virüs grubu human polyomavirüslerdir. Son yıllarda, mikrobiyom ile kolorektal kanser ilişkisine yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sağlıklı kişilerdeki virom ile kolorektal kanserli hastalardaki virom arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Kolon virom çeşitliliğinin kolorektal kanserli hastalarda değiştiği gösterilmiştir⁽³⁷⁾. Enterik virom ve bakteriyofajlar, kolorektal kanser patolojisi ve prognoz anlaşılmada ve tedavi geliştirilmesinde klinik olarak ilişkilidir⁽³⁸⁾. *Orthobunyavirüs*, *Tunavirüs*, *Phikzvirüs*, *Betabaculovirüs* ve *Zindervirüs* gibi ökaryotik virüsler kolorektal kanserli kişilerde anlamlı düzeylerde yoğun bulunmuştur. Kanserle ilişkili virom esas olarak ılımlı bakteriyofajları içermektedir. Viromun bakteriyofajları ile bakteriyom arasındaki ilişki bağırsak karsinogenezinin oluşumunda bir faktör olabilir. Bakteriyofajlar, bakteriyel mikrobiyomu şekillendirerek veya direkt kolonik epitel hücrelerine geçerek, kanser hücre davranışlarını etkileyebilir. Kolorektal kanserli hastaların dışkı örneklerinde bakteriyofaj çeşitliliğinin anlamlı düzeylerde arttığı belirlenmiştir⁽³⁷⁾. Özellikle *Siphoviridae* ve *Myoviridae* ailesine ait bakteriyofajların kolorektal kanserde etkileri olabileceği belirlenmiştir.

Diğer hastalıklar: Bakteriyel vajinosis hastalarına ait örneklerde kontrollere göre prokaryotik (bakteriyofaj) ve ökaryotik viral toplulukların oldukça farklı olduğu gözlenmiş ve vajinal viromun, vajinal bakteri topluluğu ve bakteriyel vajinoz ile belirgin şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir⁽³⁹⁾. Kawasaki sendromlu hastaların kanlarında örnek havuzunda, TTV7 sekansları yüksek oranda saptanmış ve hastalık etiolojisinde TTV7'nin rolü olabileceği belirtilmiştir⁽⁴⁰⁾. Pek çok çalışmada, çocuklarda astım ve solunum sistemi hastalıklarının gelişmesi ve alevlenmesinde viromun önemli rol oynadığı düşünülmüştür⁽⁶⁾. Ciddi akut res-

piratuvar enfeksiyonlu çocukların nazofaringeal sürüntü örneklerinde kontrol grubuna göre yüksek oranda viral çeşitlilik belirlenmiştir. Hasta çocuklarda *Paramyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Parvoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Anelloviridae* ve *Adenoviridae* ailesi en çok bulunan türler iken, sağlıklı çocuklarda çeşitliliğin az olduğu ve esas olarak Anellovirüs türlerinin bulunduğu bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Periodontal hastalığı olan kişilerde Myoviridae ailesi bakteriyofajlarında artış olduğu belirlenmiştir⁽³¹⁾.

Sonuç

Virom analizleriyle ilgili yeni nesil sekanslama tekniklerindeki gelişmeler, insan viromunun hastalıklardaki rolünü tam olarak belirlemeye yönelik araştırmaların yoğunlaşmasını sağlamıştır. Özellikle insan bağırsak virom içeriğinde hasta ve sağlıklı kişiler arasında gözlenen değişikliklerin hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu sorusu gündemdeki yerini korumaktadır. Virom araştırmaları arttıkça ve standart duruma geldiğinde, hem bu soru yanıtını bulacak hem de viroma yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Santiago-Rodriguez TM, Hollister EB. Human virome and disease: High throughput sequencing for virus discovery, identification of phage-bacteria dysbiosis and development of therapeutic approaches with emphasis on the human gut. *Viruses*. 2019;11(7):656. <https://doi.org/10.3390/v11070656>
2. Matijašić M, Meštrović T, Paljetak HČ, Perić M, Barešić A, Verbanac D. Gut microbiota beyond bacteriomyco biome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2668. <https://doi.org/10.3390/ijms21082668>
3. Wang D. 5 challenges in understanding the role of the virome in health and disease. *PLOS Pathog*. 2020;16(3):e10008318. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008318>
4. Beller L, Matthijnssens J. What is (not) known about the dynamics of the human gut virome in health and disease. *Curr Opin Virol*. 2019;37:52-7. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2019.05.013>
5. Madigan MT, Bender KS, Buckley DH, Sattley WM, Stahl DA. *Brock Biology of Microorganisms*. Brock Pearson Education Limited, Malezya, 2019.

6. Freer G, Maggi F, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The virome and its major component, anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood. *Front Microbiol.* 2018;9:686. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00686>
7. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology.* Elsevier Inc. Hindistan, 2017.
8. Küry P, Nath A, Créange A, et al. Human endogenous retroviruses in neurological diseases. *Trends Mol Med.* 2018;24(4):379-94. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.02.007>
9. Li W, Lee MH, Henderson L, et al. Human endogenous retrovirus-K contributes to motor neuron disease. *Sci Transl Med.* 2015;30:7(307):307ra153. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac8201>
10. Nexø BA, Villesen P, Nissen KK, et al. Are human endogenous retroviruses triggers of autoimmune diseases? Unveiling associations of three diseases and viral loci. *Immunol Res.* 2016;64(1):55-63. <https://doi.org/10.1007/s12026-015-8671-z>
11. Gonzalez-Cao M, Iduma P, Karachaliou N, Santarpia M, Blanco J, Rosell R. Human endogenous retroviruses and cancer. *Cancer Biol Med.* 2016;13(4):483-8. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0080>
12. Lopetuso LR, Ianiro G, Scaldaferrri F, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut virome and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(7):1708-12. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000807>
13. Siljander H, Honkanen J, Knip M. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine.* 2019; 46:512-21. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.06.031>
14. Ungaro F, Massimino L, D'Alessio S, Danese S. The gut virome in inflammatory bowel disease pathogenesis: From metagenomics to novel therapeutic approaches. *United European Gastroenterol J.* 2019;7(8):999-1007. <https://doi.org/10.1177/2050640619876787>
15. Foulongne V. Le virome humain. *Rev Franchoph Lab.* 2015;2015(469):59-65. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)72822-4](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72822-4)
16. Pia S, Pannaraj PS, Ly M, Cerini C, et al. Shared and distinct features of human milk and infant stool viromes. *Front Immunol.* 2018;9:1162. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01162>
17. Sauvage V, Cheval J, Foulongne V, et al. Identification of the first human gyrovirus, a virus related to chicken anemia virus. *J Virol* 2011;85(15):7948-50. <https://doi.org/10.1128/JVI.00639-11>
18. Huh H, Wong S, St Jean J, Slavcev R. Bacteriophage interactions with mammalian tissue: Therapeutic applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;145(2019):4-17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.01.003>
19. Neil JA, Cadwell K. The intestinal virome and immunity. *J Immunol.* 2018;201(6):1615-24. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800631>
20. Garmaeva S, Sinha T, Kurilshikov A, Fu J, Wijmenga C, Zhernakova A. Studying the gut virome in the metagenomic era: challenges and perspectives. *BMC Biol.* 2019;17(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12915-019-0704-y>
21. Maurice CF. Considering the other half of the gut microbiome: Bacteriophages. *mSystems.* 2019;4(3):e00102-19. <https://doi.org/10.1128/mSystems.00102-19>
22. Guerin E, Shkoporov A, Stockdale SR, et al. Biology and taxonomy of crAss-like bacteriophages, the most abundant virus in the human gut. *Cell Host Microbe.* 2018;24(5):653-64. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.002>
23. Koonin EV, Yutin N. The crAss-like phage group: How metagenomics reshaped the human virome. *Trends Microbiol.* 2020;28(5):349-59. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.01.010>
24. Carding SR, Davis N, Hoyles L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):800-15. <https://doi.org/10.1111/apt.14280>
25. Ghose C, Ly M, Schwanemann LK, et al. The virome of cerebrospinal fluid: viruses where we once thought there were none. *Front Microbiol.* 2019;10:2061. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02061>
26. Ma Y, You X, Mai G, Tokuyasu T, Liu C. A human gut phage catalog correlates the gut phageome with type 2 diabetes. *Microbiome.* 2018;6(1):24. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0410-y>
27. Mohandas S, Pannaraj PS. Beyond the bacterial microbiome: Virome of human milk and effects on the developing infant. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2020;94:86-93. <https://doi.org/10.1159/000504997>
28. Minot S, Sinha R, Chen J, et al. The human gut virome: Inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.* 2019;21(10):1616-25. <https://doi.org/10.1101/gr.122705.111>
29. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(29):447-60. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>
30. Fernandes MA, Verstraete SG, Phan TG, et al. Enteric virome and bacterial microbiota in children with ulcerative colitis and crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):30-6.

- <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002140>
31. Zuo T, Lu XJ, Zhang Y, et al. Gut mucosal virome alterations in ulcerative colitis. *Gut*. 2019;68(7):1169-79.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318131>
 32. Zhao G, Vatanen T, Droit L, et al. Intestinal virome changes precede autoimmunity in type I diabetes-susceptible children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(30):E6166-75.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1706359114>
 33. Rasmussen TS, Mentzel CMJ, Kot W, et al. Faecal virome transplantation decrease symptoms of type-2-1 diabetes and obesity in a murine model. *Gut*. 2020;69(12):2122-30.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320005>
 34. Monaco CL, Gootenberg DB, Zhao G, et al. Altered virome and bacterial microbiome in human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome. *Cell Host Microbe*. 2016;19(3):311-22.
<https://doi.org/doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>
 35. Siqueira JD, Curty G, Xutao D, et al. Composite analysis of the virome and bacteriome of HIV/HPV co-infected women reveals proxies for immunodeficiency. *Viruses*. 2019;11(5):422.
<https://doi.org/10.3390/v11050422>
 36. Li L, Deng X, Linsuwanon P, et al. AIDS alters the commensal plasma virome. *J Virol*. 2013;87(19):10912-5.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01839-13>
 37. Nakatsu G, Zhou H, Wu WKK. Alterations in enteric virome are associated with colorectal cancer and survival outcomes. *Gastroenterol*. 2018;155(2):529-41.e5.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.018>
 38. Emlet C, Ruffin M, Lamendella R. Enteric virome and carcinogenesis in the gut. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):852-64.
<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06126-4>
 39. Jakobsen RR, Haahr T, Humaidan P, et al. Characterization of the vaginal DNA virome in health and dysbiosis: an opening study in patients with non-female factor infertility. *bioRxiv*. 2019:755710.
<https://doi.org/10.1101/755710>
 40. Thissen JB, Isshiki M, Jaing C, et al. A novel variant of torque teno virus 7 identified in patients with Kawasaki disease. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209683.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209683>
 41. Wang Y, Zhu N, Li Y, et al. Metagenomic analysis of viral genetic diversity in respiratory samples from children with severe acute respiratory infection in China. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(5):458.e1-9.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.01.006>