

İnsan Viromu Human Virome

Semra ÖZ, Mustafa ALTINDIŞ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD ve Tıbbi Viroloji BD. Sakarya

Öz S, Altındış M. Viral Mikrobiyogenom.

J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):44-49.

Özet

Sağlıklı insan vücudu her zaman çok sayıda yabancı hücre ve virüs içermektedir. İnsan mikrobiyomunun viral bileşeni virom olarak adlandırılır. Akut, kalıcı veya latent enfeksiyona neden olan virüsler ve insan genomuna entegre edilmiş endojen retrovirüsler gibi virüsler de dahil olmak üzere insanlarda bulunan tüm virüslerin toplanmasıdır.

Virüslerin sıklıkla klinik olarak sessiz oldukları ve konağın kendilerine karşı koymasını önleyecek, viral kalıcılığa ve aktarım katkıda bulunacak ideal bir denge buldukları varsayılmıştır. Bulunan yeni virüslerin bazısında ise ana konakçılara avantaj sağladıkları ortaya çıkmıştır. Çoğu virüs sürekli patojen değildir ve daima zararsızdır fakat konağın sağlık ve immünolojik durumlarına bağlı olarak farklı sonuçlara neden olabilir.

İnsan viromu hakkındaki bilgilerimiz bu konudaki çalışmalar arttıkça genişlemektedir. Yeni nesil tanı yöntemleri kullanarak hasta örneklerinden viromunu birkaç saat hatta birkaç dakika içinde analiz etme hastalıkların daha hızlı tanı, tedavi ve kontrolünü sağlayacaktır. Virüsler ve insan viromu çok karmaşık yapıya sahip olup bu konuda yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemede; insan viromu tipleri, vücutta bulunabileceği yerler ve insan sağlığına etkileri tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Virüs, insan viromu, virom ve sağlık.

Abstract

A healthy human body always contains a large number of foreign cells and viruses. The viral component of the human microbiome is called virome. It is the collection of all viruses in humans, viruses that cause acute, permanent or latent infection and including viruses such as endogenous retroviruses integrated into the human genome.

It is assumed that viruses are often clinically silent and that they have found an ideal balance to prevent viral persistence and transfer, which would prevent them from responding to them. Some of the new viruses found to be advantageous to the main hosts. Most viruses are not constantly pathogenic and are always harmless, but they can cause different results depending on the health and immunological status of the host.

Our knowledge about human virome expands as the studies in this subject increases. Using a new generation of diagnostic methods, analyzing virome within a few hours or even a few minutes from patient samples will provide faster diagnosis, treatment and control of diseases. Viruses and human virome have a very complex structure and need a wide range of studies. In this review; human virome types, where they can be found in the body, and the effects on human health will be discussed.

Keywords: Virus, human virome, virome and health



Geliş Tarihi / Received : 27.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 26.10.2017

*Corresponding Author:

Uzm Dr Semra ÖZ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Viroloji BD. Sakarya

E-mail: drsemragure@hotmail.com

Giriş

Yakın geçmişe kadar klinik olarak anlamlı bir bulaşma olmadıkça insan organizması izole edilmiş kabul ediliyordu. Oysa sağlıklı insan vücudu her zaman çok sayıda yabancı hücre ve virüs içermektedir¹. İnsan vücudunda, ökaryotik (insan) hücrelere göre on kat daha fazla sayıda mikrobik hücre ve viral parçacık vardır ve çoğu insan konaklarıyla karmaşık kommensal veya mutualizm ilişkisi halindedirler². Bu yüzden insan mikrobiyotasını oluşturan bu türler yalnızca invaziv hastalık vektörleri olarak görülmemeli ve insan organizmasının ayrılmaz bir parçası olduğu kabul edilmelidir³.

İnsan mikrobiyomunun viral bileşeni virom olarak adlandırılır. Virom, akut, kalıcı veya latent enfeksiyona neden olan virüsler ve insan genomuna entegre edilmiş endojen retrovirüsler gibi virüsler de dahil olmak üzere insanlarda veya insanlar üzerinde bulunan tüm virüslerin toplanmasıdır⁴.

Son zamanlarda, DNA dizilerinin geliştirilmesi ve yeni yüksek verimli DNA sekans teknikleri patojenlerin hızlı, tarafsız ve hassas şekilde keşfedilmesi ve karakterize edilmesinin yolunu açmıştır⁵. Sekans teknolojisindeki gelişmelere rağmen, mikrobiyomun bakteriyel olmayan bileşenlerini ele alan az sayıda çalışma vardır. Bakterilerin aksine virüsler için ortak belirteç eksikliği, virom elementlerinin heterojenliği, düşük biyokütle örnekleri ile çalışma zorluğu, konak DNA arka planı ile karıştırılma, viromanın analizi için yetersiz biyoenformatik araçlar çalışmalarının azlığının birkaç nedenidir⁶.

İnsanda Bulunan Virom Yüğü

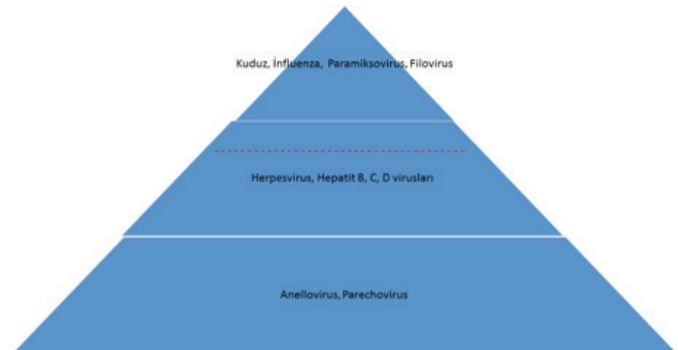
İnsan vücudunda, yüksek mikrobiyal seviyelerin, özellikle bağırsakların bulunduğu bölgeler en fazla virüs miktarına sahiptir. Burun ve ağız boşlukları ve vajina gibi mukus zarları olan diğer organ sistemleri, daha küçük ancak önemli bir viral toplumu barındırmaktadır⁷. Yapılan son çalışmalar insan vücudunda yaklaşık 3×10^{12} virüs bulunduğunu göstermektedir. Tablo 1'de viremik olmayan kişilerde tahmini viral yük tahmini ve genotip çeşitliliği gösterilmiştir⁸.

Vücutta Kalış Süresi ve Patojenite

Virüslerin vücutta kalış süreleri ve yaptıkları etkiler farklıdır. Çeçirdek insan viromunu oluşturan virüsler kalıcıdır ve vücuttan hiç temizlenmez. Bu, onları akut ve kısa ömürlü enfeksiyonlara neden olan patojenik virüslerden ayırır. Bununla birlikte, hücre içi

bir formda vücutta kalabilen Herpesvirüsler gibi patojenik virüsler vardır ve sadece viral parçacıkların dağılmasına neden olurlar. Besinlerle alınıp doğrudan sindirim sisteminden geçen PMMV virüsü gibi geçici ancak insan viromunun üyesi olan virüsler de vardır⁹. İnsanlarda bulaşıcı hastalık semptomlarının oranı belirgin olarak görme oranı yüksek (Kuduz ve İnfluenza virüsleri, Paramiksovirus ve Filovirus), orta (Herpesvirüs, hepatit C, B ve D virüsleri) veya düşük (Anellovirüs ve Parechovirus) olabilir. Şekil 1'de bu durum gösterilmiştir. Kesikli çizginin altındaki hacim asemptomatik enfeksiyonlara karşılık gelir¹⁰.

Organ	VLP ml/sıvı	VLP cm ²	Total VLP	Genotip Çeşitliliği
Ağız/ Burun/ Farinks	2.1×10^8		1.2×10^{10}	250
Diş	8.5×10^7		3.0×10^9	?
Alt Solunum Yolu	2.8×10^8		1.4×10^{11}	250
Bağırsak	4.8×10^8		3.0×10^{12}	1000
Kan	1.0×10^5		1.0×10^8	20
Cilt		1.2×10^6	2.1×10^{10}	?
Vajina	6.6×10^7		1.2×10^9	?
İdrar yolu	3.7×10^6		1.9×10^9	?
Total Vücut			3.0×10^{12}	1500



Şekil 1 : İnsanlarda viral enfeksiyon semptomlarının görülme oranı¹⁰.

Virom Türleri

Çevresel viral topluluklarla karşılaştırıldığında, insan viromunun çeşitliliği düşüktür. Sağlıklı insan viromunda yaklaşık 1500 viral genotip olduğunu düşünülmektedir. Vücutta düzensiz olarak dağılırlar ve belli birkaç baskın türden oluşurlar⁷.

Faj

Bakteriler ve virüsler yaklaşık 3-5 milyar yıldır birlikte bulunmaktadırlar ancak kısa süre önce insan mikrobiyomu üyeleri olarak bol miktarda var olduğu gösterilmiştir. Dünyadaki 1030 bakteri ve yaklaşık 10 fajın her bakteride bulunduğu hesaplanırsa dünyada yaklaşık 1031 faj olduğu öngörülmektedir. Faj bugüne kadar dünyada tarif edilen neredeyse tüm moleküler toplumların bir bileşenidir¹⁰. Fajlar insan viromunun çoğunluğunu oluşturmaktadır⁸. İnsan mikrobik türleri ile yaptığı etkileşim ile bu türlerin mutlak ve göreceli yoğunluğunu belirlerler. Buna ek olarak hem litik hem de lizojenik yollarla konakçı hücrelere DNA transferi yaparak patojenikliğini artırabilecek yeni fenotiplere neden olabilmektedirler^{11,12}. Şekil 1'de hastalığına bakılmaksızın insan alt solunum yollarında bolluk (E <10⁻⁵ tBLASTx) sırasına göre bulunan 19 çekirdek faj tipi gösterilmiştir⁸.

Tablo 2: İnsanda Alt Solunum Yollarında Bulunan Çekirdek Faj Topluluğu⁸.

Aeromonas hydrophila phi Aeh1
Aeromonas phi 31
Bacillus cereus phi pHBC6A51
Bacillus subtilis phi 105
Bacillus subtilis phi SPBc2
Brucella melitensis 16 M phi Bruc 1 prophage
Escherichia coli phi CP073-4 prophage
Escherichia coli phi CP4-6 prophage
Escherichia coli phi QIN prophage
Escherichia coli phi Sp18 prophage
Haemophilus influenzae phi HP1
Lactobacillus plantarum phi LP65
Mycobacterium phi Bxz1
Mycobacterium phi CJW1
Pseudomonas phi KZ
Shigella flexneri phi Flex4 prophage
Staphylococcus phi Twort
Vibrio parahaemolyticus phi KVP40
Xylella fastidiosa phi Xpd5 prophage

Ökaryotik Virüsler

İnsan viromunda sayıları fajlara nispeten daha az olan Herpesvirüs-

ler, Anellovirüsler ve Papillomavirüsler gibi bazı ökaryotik virüsler de bulunmaktadır. Hastalıklı bireylerde bulunduğu bilinmekle beraber sağlıklı kişilerde de bulunabilir¹. Asemptomatik kişilerdeki virüs yükü sağlıklı kişilerden çok daha düşüktür⁸. Bu virüslerin varlığı erişilebilir bölgelerin (örneğin akciğerler) geçici çevresel maruziyetinden veya tanınabilir klinik semptomlara neden olmayan kronik enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Belirtilerin olmaması erken aşamada bağışıklık sistemi tarafından başarıyla bastırılan düşük seviyeli bir viral enfeksiyonu ya da belirgin bir zarara neden olmayan kommensal bir virüsü gösterebilir¹³. Başlangıçta bir hepatit ile ilişkili olduğu düşünülen ama araştırmalar sonucu benign kommensal bir virüs olduğu düşünülen Torque Teno Virüs (TTV) buna bir örnektir¹⁴. Bu bağlamda gerçek viral-insan mutualizmi örnekleri henüz tam olarak anlaşılamamıştır¹³.

Vücutun Farklı Bölgelerinde Virom**Cilt**

Kutanöz bariyerde karmaşık bir ekosistemin bulunması, komensal türler arasındaki rekabeti ve uygun ekolojik alanların sömürgeleştirilmesini içeren patojenlere yapışmayı ve istilayı önlemede iyi bir rol oynamaktadır. Cilt viromu kalıcı ve geçici virüslerden oluşur. Yeni nesil sekanslama yöntemleri ile cilt yüzeyinde baskın olan üç aile Papillomaviridae (ve papillomavirüs), Polyomaviridae ve Circoviridae olarak bulunmuştur¹⁵. Bu, sayısız HPV suşunun (bireysel cilt örneklerinde 17 farklı suşa kadar) asemptomatik olarak taşınabileceğini göstermiştir. Dahası, yerleşik kutanöz -HPV grubunun çeşitliliğinin aslında daha önce tarif edilenden daha büyük olabileceğini ve bunların eksiksiz envanterinin oluşturulması gerektiğini düşündüren 13 yeni -HPV suşu tanımlanmıştır. Merkel Hücre Poliomavirüsü (MCPyV), İnsan Poliomavirüsü 6 (HPyV6), İnsan Poliomavirüsü 7 (HPyV7) ve İnsan Poliomavirüsü 9 (HPyV9), yeni keşfedilen cilt tropik Poliomavirüslerdir ve sağlıklı cilt yüzeyinde bulunmaktadır¹⁶. Çoğunlukla Cyclovirüs cinsine ait olan sayısız Circoviridae üyeleri cilt yüzeyinde mevcuttur. Cyclovirüs, muhtemelen çapraz tür iletimi muhtemel görünen hayvanları enfekte eder¹⁷.

Bağırsak

Sağlıklı insanlardan enterik virüslerin sürekli veya aralıklarla atıldığı bilinmektedir. En sık görülen virüsler, Anellovirüs, Pikobirnavirüs

ve HPeV tip 1 ve 6' dır. Bocavirüs (HBoV-1), Adenovirüs grupları C ve F, Aichi virüsü, Astrovirüsler ve Rotavirüs daha az bulunurlar. Adenovirüsler, Anellovirüsler, Pikobirnavirüsler, Parechovirüsler ve İnsan Bokavirüsü de dahil olmak üzere bazı virüsler aylarca atılabilir. Bu virüslerin, kalıcı enfeksiyonlar oluşturma kabiliyeti nedeniyle, normal insan viromunun önemli bir bölümünü temsil etme olasılığı daha yüksektir¹⁰.

Bağırsak viromu yalnızca tamamen insan virüslerinden oluşmaz. Kontamine gıda tüketimi yoluyla oral yol ile bulaşabilen ve insan viromasına akrabalığı belli olmayan bazı hayvan virüsleri de bulunabilir. Örneğin akut hepatitten sorumlu HEV bu virüslerdendir. Genotip 1 ve 2 insana özgüdür, ancak tip 3 ve 4'ün rezervuarı domuzlardır¹⁸. HEV enfeksiyonunun kaynağının domuzlar olduğu düşünülse de, bunu tespit etmek zordur, çünkü HEV'in ana hedefi karaciğer hasarına maruz kalmış yaşlı kişilerdir ve bu domuz yetiştiriciliğinde görülebilecek klinik bir durum değildir. Dahası insanlarda bile, HEV' nin morbidite oranı düşüktür ve bu da domuzlarda hastalığın tanımlanmasına engel olabilir. Akut enfeksiyon insanlardaki kuraldır ve virüs tipik bir zoonotik virüs olarak görülebilir. Yine de, immün yetmezlikli hastalarda uzun süreli kronik enfeksiyonlar tarif edilmekte ve konak immün durumunun virom bileşimi ve potansiyel olarak patojenik özellikleri üzerine önemi vurgulanmaktadır¹⁹. Ayrıca bazı genotipler (1 ve 2) insanlar arasında dolaşmaktadır; bu da, hayvan barınağından insanları çok sık etkileyen (bazı bölgelerde popülasyonun % 50' si) genotip 3 ve 4' ün insanlara adapte olduğunu göstermektedir²⁰.

Kan

Sağlıklı bireylerde, Anellovirüsler dışında, plazmada az miktarda virüs var gibi gözükmektedir. Anellovirüsler bugüne kadar patojen kabul edilmese de kalıcı viremiye neden olurlar ve dünya genelindeki nüfusun % 70' inden fazlası saptanabilirler²¹. Bir çalışmada, üç yaşın altındaki ateşli ve ateşsiz çocukların plazma örnekleri PCR ve yeni nesil sekanslama teknikleri ile karşılaştırılmıştır. Ateşsiz çocukların plazmasında Anellovirüslerden başka hiçbir viral yük bulunmazken, açıklanamayan ateşli çocuklardan alınan örneklerin yaklaşık % 70' inden virüs elde edilmiştir²².

Herpes simpleks virüsü tip 1 ve 2 (HSV1 ve HSV2), Sitomegalo-

virüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve HHV tip 6 ile 8 virüsleri de plazmada ve dokularda yüksek oranda bulunurlar. CMV, EBV, HHV6 ve HHV7 lökotropik virüslerdir ve karşılık gelen viral DNA dizileri, dolaşımdaki insan lökositlerinden kolayca tespit edilebilir¹⁰. Bu tür bulgularda konağın bağışıklık durumu, eşlik eden komorbite ve semptomlar da dikkatlice incelenmelidir. Ayrıca, hücre ile ilişkili viral DNA'nın latent evresi, virüs parçacıklarının üretilmesine yol açan üretken döngülerden ayrılmalıdır. Homeostatik koşullar altında, bu virüsler insan viromasının patojenik olmayan bir bileşeni olarak düşünülebilir. Bununla birlikte, bu virüslerin çoğu primer enfeksiyon sırasında akut hastalıkla veya immünsupresyon üzerine aktif viral replikasyon ile ilişkili olabilir²³.

Solum

Solum yollarında yerleşik virüsler öncelikle Kistik fibrozis hastalarında çalışılmıştır. Kistik Fibrozis'li hastalardaki solum yolları genelde bakteriler tarafından kolonize edilir ve bu nedenle virüslerin çoğu bakteriyofajlardır. Kistik fibrozis akciğerinden dizilen faj genleri, Kistik fibrozis akciğerindeki biyofilmlere ve anaerobik mikro çevreye adaptasyonlarını iyileştirebilecek genlerin artışıyla hastalıklı akciğere adapte olmuş gibi gözükmektedir²⁴.

Şekil 2'de çeşitli virüslerin vücudumuzun hangi bölgesinde buldukları ve patojen ve/veya kommensal olup olmadıkları gösterilmiştir²⁵.

Viral Aile	Genetik Çeşitlilik	Vücutta Bulunduğu Yer				Patojenik ve/veya Kommensal	
		Kan	Bağırsak	Solum	GH	Patojenik	Kommensal
Anelloviridae							
Astroviridae							
Flaviviridae							
Herpesviridae							
Papillomaviridae							
Parvoviridae							
Picoviridae							
Picornaviridae							
Polyomaviridae							
		Düşük	Yüksek				

Şekil 2: Vücudumuzdaki virom çeşitliliği²⁵.

Virom ve sağlık

Virüslerin sıklıkla klinik olarak sessiz oldukları ve konağın kendilerine karşı koymasını önleyecek, böylece viral kalıcılığı ve aktarıma

katkıda bulunacak ideal bir denge buldukları varsayılmıştır. Bulunan yeni virüslerin bazısında ise ana konakçılarına avantaj sağladıkları ortaya çıkmıştır. Örneğin, bazı virüsler vücutta fizyolojik süreçlere katılabilir. -HPV'nin insan yara iyileşmesi sırasında keratinositlerin çoğalmasına aktif olarak katılabileceği düşünülmektedir. Bölgesel inflamasyon, hücre sel çinko homeostazını muhafaza eden EVER / ZnT-1 kompleksinin üyelerinin ekspresyonunu geçici olarak -HPV enfeksiyonuna karşı düşürebilir²⁶.

Bazı viral enfeksiyonlar, diğer enfeksiyonlar bağlamında, enfekte kişilere daha iyi uyum sağlamış gibi görünmektedir. Hepatit G virüsü olarak da bilinen GBV-C (GB virüs tipi C), Flaviviridae ailesinde sınıflandırılan lenfotropik bir virüsdür. HCV ile uzaktan ilişkilidir. Gelişmiş ülkelerdeki sağlıklı bağışçıların yaklaşık % 1-4'ünde GBV-C ile viremi tespit edilirken, bazı gelişmekte olan bölgelerde bu oran % 20'ye kadar yükselmiştir. GBV-C, bilinen herhangi bir hastalıktan sorumlu değildir aksine yapılan çalışmalarda HIV ile enfekte olan bireylerde GBV-C enfeksiyonu ile sağkalım ilişkilendirilmiştir. GBV-C enfeksiyonunun, HIV girişi reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirdiğini, HIV replikasyonunu inhibe ettiğini, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini güçlendirdiğini, bir T yardımcı 1 (Th1) profiline karşı sitokinleri polarize ettiğini, CD4 + T hücrelerini apoptozdan koruduğunu, lenfosit aktivasyonunu azalttığını ve etkileşimde bulunduğu düşünülmektedir. Akut enfeksiyonlara karşı böyle bir korunmanın göreceli olarak kısa ömürlü olduğu gösterilebile, enfeksiyon riski yüksek olduğunda durum böyle olmayabilir²⁷. Sağlıklı kontrollere karşı benzer semptomları olan hastalarda veya hayvanlarda virüs tespit oranlarını karşılaştıran vaka kontrolü çalışmaları, virüs hastalıkları birliği ile ilgili güçlü kanıt sağlayabilir. Bu tür çalışmalar, yaş, coğrafik köken, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve hatta örnek toplama zamanını kontrol ederek, iki grubun ayırt edilmesinde yararlı olacaktır. Çoğu virüs sürekli patojen değildir ve daima zararsızdır fakat konağın sağlık ve immünolojik durumlarına bağlı olarak farklı sonuçlara neden olabilir²⁸. Ayrıca immüno-supresif ilaçlar gibi yeni terapilerin uygulandığı günümüzde zarar verici bile olabilir¹⁰.

Virom çalışmaları için zorluklar

Viroma çalışması çeşitli nedenlerden dolayı zordur. İlk olarak, virüsler, bakterileri sınıflandırmak için kullanılan 16S rDNA geni gibi

bir mikrobiyal toplumdaki virüsleri tanımlamak için kullanılabilen, korunmuş bir genomik bölge içermez. Bunun yerine, tüm viral topluluk örneklenmeli ve viral genomik diziler bilinen viral referans dizileriyle karşılaştırılmalıdır. Dahası, bilinen virüslere karşı homolog olmayan viral sekansların sınıflandırılması zor olabilir²⁹.

Virüslerin incelenmesindeki diğer bir zorluk, çoğu virüsün küçük genom boyutları ve bazı durumlarda düşük seviyeli varlığı nedeniyle, mikrobik topluluklarda toplam nükleik asidin çok küçük bir kısmı olabilmesidir. Bu durum, asemptomatik enfeksiyon üreten ökaryotik virüsler için özellikle geçerlidir ve bu da uzun vadeli insan sağlığı üzerinde etkilere sahip olabilir¹. PCR ve kültür viromu karakterize etmek için kullanılabilen araçlardır. Bununla birlikte, bu yaklaşımların kullanılması, hangi virüslerin aranacağı konusunda ön kararlar gerektirir ve viromun kapsamını bilgilendirici ancak daha sınırlı bir görünüm sağlar. Viral nükleik asitler, mikrodizilim veya yakalama gibi hibridizasyon teknikleri kullanılarak zenginleştirilebilir ve bağlanmış nükleik asitler viral genomlar hakkında ilave bilgi sağlamak için dizilenebilir³⁰. Viral problemleri bağlamak için yeterli dizi homolojisi varsa bazı yeni virüsler bu yöntemlerle tespit edilebilir³¹. Filtreleme ve gradient santrifüjleme vasıtasıyla viral partiküllerin zenginleştirilmesi viral sinyali artırabilir. Belirli virüs türleri ise zenginleştirme işlemi sırasında kaybolabilir⁴.

Sonuç

İnsan viromu bu konudaki bilgilerimiz arttıkça genişlemektedir. Yeni nesil tanı yöntemleri kullanarak hasta örneklerinden viromunu birkaç saat hatta birkaç dakika içinde analiz etme hastalıklarının daha hızlı tanı, tedavi ve kontrolünü sağlayacaktır ve gelecekte tanı standart bir uygulama haline gelebilir. Gereksiz antibiyotik kullanımı ve antibakteriyel direnç azaltılabilir. Genomik yaklaşımlar, moleküler epidemiyolojik çalışmaların, hangi virüslerin hangi coğrafi bölgelerdeki hastalıklarla ilişkili olduğunu anlamada yardımcı olabilir. İnsan virüslerinin mutasyon yoluyla veya hayvan virüsleriyle rekombinasyon yoluyla daha patojen hale gelmesi de mümkündür. Virüsler ve insan viromu çok karmaşık yapıya sahip olup bu konuda yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009;138:30–50.
2. Relman DA. The human body as microbial observatory. *Nat Genet* 2002;30:131–133.
3. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature* 2007;449:811–818.
4. Wylie, K.M., Weinstock, G.M., and Storch, G.A. Emerging view of the human virome. *Transl. Res.* 2012;160, 283–290.
5. Chen EC, Miller SA, DeRisi JL, Chiu CY: Using a pan-viral microarray assay (Virochip) to screen clinical samples for viral pathogens. *J Vis Exp* 2011. 50.
6. Zou S, Caler L, Colombini-Hatch S, Glynn S, Srinivas P. Research on the human virome: where are we and what is next. *Microbiome* 2016;4:32.
7. Nelson, K.E., J.L. Peterson, and S. Garges. Metagenomics of the human body, 2011; 63–77.
8. Willner D, Furlan M, Haynes M, Schmieder R, Angly F, Silva J, Tammadoni S, Nosrat B, Conrad D, Rohwer F. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One* 2009; 4(10):e7370.
9. Zhang T, Breitbart M, Lee WH, Run J-Q, Wei CL, Soh SWL, Hibberd ML, Liu ET, Rohwer F, Ruan Y. RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses. *PLoS Biol* 2005;4(1):e3.
10. Lecuit, M., and Eloit, M. The human virome: new tools and concepts. *Trends Microbiol.* 2014; 21:510–515.
11. Little JW. Lysogeny, prophage induction, and lysogenic conversion. In: Waldor MK, Friedman DI, Adhya SL (eds) *Phages: their role in bacterial pathogenesis and biotechnology*. ASM Press, Washington, DC, 2005;37–54.
12. Breitbart M, Rohwer F, Abedon ST. Phage ecology and bacterial pathogenesis. In: Waldor MK, Friedman DI, Adhya SL (eds) *Phages: their role in bacterial pathogenesis and biotechnology*. ASM Press, Washington, DC, 2005;66–92.
13. Stapleton JT, Williams CF, Xiang J. GB virus type C: a beneficial infection? *J Clin Microbiol* 2004;42(9):3915–3919.
14. Okamoto H. History of discoveries and pathogenicity of TT viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;331:1–201–220.
15. Foulongne, V., Sauvage, V., Hebert, C., Dereure, O., Cheval, J., Ar Gouilh, M., Pariente, K., Segondy, M., Burguière, A., Manuguerra, J.-C., Caro, V., Eloit, M. Human skin microbiota: High diversity of DNA viruses identified in the human skin by high throughput sequencing. *PLoS One* 7, 2012; e38499.
16. Dalianis T, Hirsch HH. Human polyomaviruses in disease and cancer. *Virology* 2013;437:63–72.
17. Feltkamp MC, Kazem S, van der Meijden E, Lauber C, Gorbalenya AE. From Stockholm to Malawi: recent developments in studying human polyomaviruses. *J. Gen. Virol.* 2013; 94:482–496.
18. Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J. Virol.* 2013;87:4161–4169.
19. Lhomme S, Abravanel F, Dubois M, Sandres Saune K, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. HEV quasispecies and the outcome of acute hepatitis E in solid-organ transplant patients. *J. Virol.* 2012; 86:10006–10014.
20. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379:2477–2488.
21. Hino, S., and Miyata, H. Torque teno virus (TTV): current status. *Rev. Med. Virol.* 2007;17, 45–57.
22. Wylie KM, Mihindukulasuriya KA, Sodergren E, Weinstock GM, Storch GA. Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children. *PLoS ONE.* 2012; 7:e27735.
23. Cadwell, K., Patel, K.K., Maloney, N.S., Liu, T.C., Ng, A.C., Storer, C.E., Head, R.D., Xavier, R., Stappenbeck, T.S., and Virgin, H.W. Virus-plussusceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine. *Cell* 2010;141:1135–1145.
24. D. Willner, M. Furlan, M. Haynes, R. Schmieder, F.E. Angly, J. Silva, et al. Metagenomic analysis of respiratory tract DNA viral communities in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis individuals. *PLoS One*, 2009;4 e7370.
25. Delwart E. Viruses of the Human Body: Some of our resident viruses may be beneficial. *The Scientist.* 2016;30(11): e 47291
26. Lazarczyk, M., Cassonnet, P., Pons, C., Jacob, Y., Favre, M. The EVER proteins as a natural barrier against papillomaviruses: a new insight into the pathogenesis of human papillomavirus infections. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2009;73, 348–370.
27. Bhattarai, N., and J. T. Stapleton. GB virus C: the good boy virus? *Trends Microbiol.* 2012;20: 124–130.
28. Delwart EL. Viral metagenomics. *Rev Med Virol* 2007;17: 115–131
29. Woolhouse ME, Howey R, Gaunt E, Reilly L, Chase-Topping M, Savill N. Temporal trends in the discovery of human viruses. *Proc Biol Sci.* 2008; 275:2111–2115.
30. Wang D, Coscoy L, Zylberberg M, et al. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002; 99:15687–15692.
31. Wang D, Urisman A, Liu YT, et al. Viral discovery and sequence recovery using DNA microarrays. *PLoS Biol.* 2003; 1:E2.