

# Virom čovjeka

---

**Kurtin, Manuela**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:125087>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
BIOLOŠKI ODSJEK

**VIROM ČOVJEKA**

**HUMAN VIROME**

ZAVRŠNI RAD

Manuela Kurtin  
Preddiplomski studij molekularne biologije  
(Undergraduate study of molecular biology)  
Mentor: izv. prof. dr. sc. Silvija Černi

Zagreb, 2021.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za mikrobiologiju Biološkoga odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod voditeljstvom izv. prof. dr. sc. Silvije Černi.

# **SADRŽAJ**

## KRATICE

1. UVOD .....	1
2. VIRUSI .....	3
3. VIROM .....	6
4. ISTRAŽIVANJE VIROMA .....	8
5. VIROM RAZLIČITIH DIJELOVA TIJELA .....	10
5.1. PROBAVNI SUSTAV .....	10
5.2. USNA ŠUPLJINA .....	13
5.3. DIŠNI SUSTAV .....	13
5.4. KRV .....	14
5.5. KOŽA .....	14
5.6. UROGENITALNI SUSTAV .....	15
5.7. ŽIVČANI SUSTAV .....	15
6. FORMIRANJE VIROMA .....	17
7. FAKTORI KOJI OBLIKUJU ČOVJEKOV VIROM .....	20
7.1. PREHRANA .....	20
7.2. GENETIKA I IMUNOSNI SUSTAV DOMAĆINA .....	21
7.3. GEOGRAFSKI POLOŽAJ .....	21
7.4. OSTALI FAKTORI .....	21
8. INTERAKCIJE VIROMA S DOMAĆINOM I MIKROBIOMOM .....	23
8.1. POVEZANOST VIROMA S BOLESTIMA .....	24
9. ZAKLJUČAK .....	25
LITERATURA .....	27
SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI .....	30
SUMMARY AND KEY WORDS .....	31
ŽIVOTOPIS .....	32

## **KRATICE**

ssDNA/RNA = jednolančana DNA/RNA (eng. *single-stranded DNA/RNA*)

dsDNA/RNA = dvolančana DNA/RNA (eng. *double-stranded*)

ATP = adenzin-trifosfat

PCR = lančana reakcija polimerazom (eng. *polymerase chain reaction*)

VLP = čestice nalik virusima (eng. *virus-like particles*)

TLR = receptor tipa Toll (eng. *toll-like receptor*)

INF $\gamma$  = interferon  $\gamma$

# **1. UVOD**

Već je neko vrijeme poznato da je ljudsko tijelo dom brojnim bakterijama, gljivičnim i drugim mikroorganizmima koji se zajedno nazivaju mikrobiom. Tako su u razdoblju od 2007. do 2016. godine provedena brojna istraživanja mikrobioma, osobito mikrobioma crijeva, zajedničkim imenom nazvana Projekt mikrobioma čovjeka. Taj je projekt proveden kako bi se odredio sastav mikrobioma te proučile njegove uloge i interakcije s domaćinom u zdravlju i bolesti (<https://www.hmpdacc.org/>). Tako su stečena mnoga saznanja o mikrobiomu čovjeka. Nasuprot tome, manje je poznato da tijelo čovjeka, uz bakterije i druge mikroorganizme nastanjuju i brojni virusi koji zajedno tvore virom (Liang i Bushman, 2021; Wylie, Weinstock i Storch, 2012). Ti virusi mogu inficirati stanice čovjeka ili bakterije (bakteriofagi) i druge organizme koji nastanjuju ljudsko tijelo. Također, mogu i ugraditi svoj genom u genom domaćina.

Virom čovjeka nije još dobro proučen te se ne zna mnogo o njegovom nastanku, ulogama i interakcijama s domaćinom. Stoga je 2018. godine započet Projekt globalnog viroma s ciljem otkrivanja novih virusnih prijetnji i razvoja strategija za prevenciju virusnih bolesti te novih cjepiva kako bi se spriječile pandemije (<https://www.globalviromeproject.org/>).

Procjenjuje se da u ili na tijelu čovjeka ima oko  $38 \times 10^{13}$  virusa (Pride, 2020) – deset puta više nego bakterija (čiji je broj otprilike jednak broju ljudskih stanica). Većinom su to bakteriofagi. Iako su brojni, mnogi od tih virusa još su neistraženi, budući da se virom počeo istraživati tek prije desetak godina. S obzirom na to mnogi znanstvenici kad proučavaju virom upotrebljavaju pojam „virusna crna tvar“ za sve zasad neotkrivene viruse, tj. za sekvence koje se smatra da su virusne, ali se razlikuju od sekvenci zasad poznatih virusa (Liang i Bushman, 2021; Oliver, 2021, Fitzgerald, 2021).

Virusne populacije jako variraju ovisno o dijelu tijela gdje se nalaze jer različiti dijelovi tijela predstavljaju drugačiji mikrokoliš za viruse. Najbrojnije i najraznovrsnije populacije nalaze se u crijevima s obzirom da su bogata bakterijama i drugim mikroorganizmima koji su virusima domaćini, a najbrojniji članovi viroma su bakteriofagi. Osim u probavnom sustavu virusne zajednice pronađene su i u dišnom sustavu, krvi, koži, bubrezima, cerebrospinalnoj tekućini, vaginalnoj i sjemennoj tekućini, urinu i drugim tjelesnim tekućinama.

Osim lokacije u tijelu, na sastav i raznovrsnost viroma utječu i dob domaćina, prehrana, geografski položaj, genetika i imunostni sustav, a u ranom životu i dojenje te način poroda.

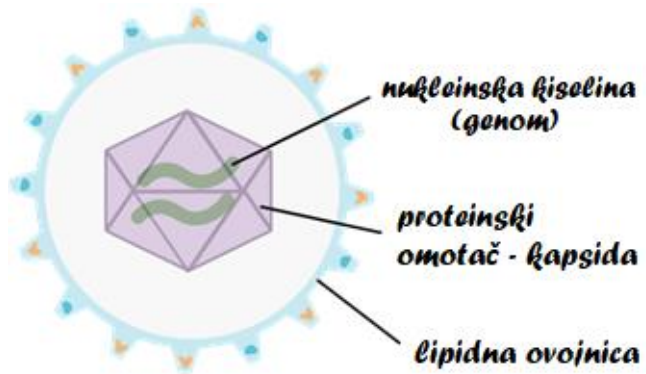
Iako se virusi uglavnom povezuju s bolestima, mnogi virusi koji nastanjuju tijelo čovjeka (i u sastavu su njegova viroma) ne dovode do nikakvih simptoma i poremećaja, tj. samo koegzistiraju s ljudima te ih mnogi znanstvenici nazivaju komenzalima. Neki su virusi i korisni ljudima jer se smatra da sudjeluju u regulaciji mikrobioma tako što kontroliraju broj bakterija i na taj način pomažu imunitetu (Liang i Bushman, 2021).

U ovom radu iznosi se kratak pregled dosadašnjih spoznaja o viromu. Govori se o razlikama u sastavu viroma na različitim dijelovima tijela, o tome kako se formira virom nakon rođenja i tijekom života, kako različiti faktori utječu na sastav viroma te koja je uloga viroma u ljudskom organizmu.

## 2. VIRUSI

Virusi su najbrojniji entiteti na Zemlji – procjenjuje se da ih ima oko  $10^{31}$  (Liang i Bushman, 2021). Makromolekularni su obligatni paraziti te se mogu replicirati samo u živim stanicama i nemaju vlastiti metabolizam. Mogu inficirati sve skupine organizama pa se razlikuju, npr. bakterijski virusi (bakteriofagi), virusi životinja, virusi čovjeka i biljni virusi (Carter i Saunders, 2007).

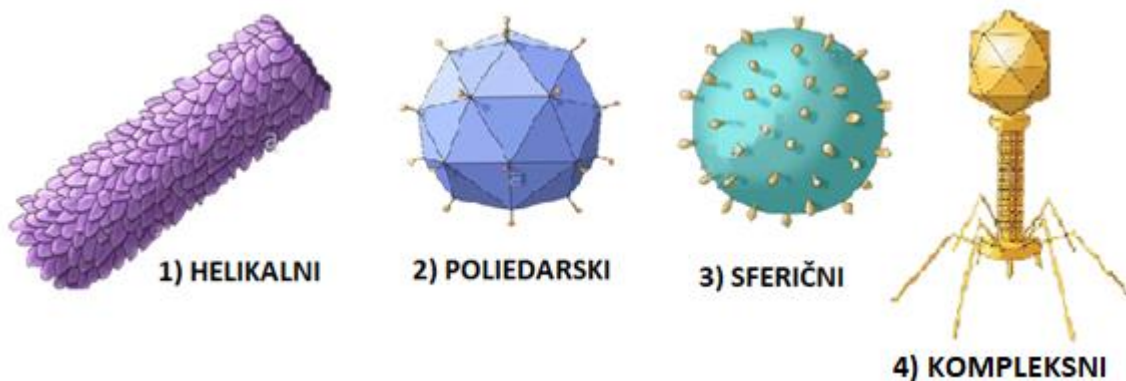
Virusi su građeni od nukleinske kiseline okružene proteinima koji tvore proteinski omotač – kapsidu (Slika 1) (Carter i Saunders, 2007). Kapsida ima više uloga, ovisno o tipu virusa: štiti nukleinsku kiselinu od razgradnje nukleazama, sadrži mjesta koja se vežu na receptore prilikom pričvršćivanja virusa na stanice, sadrži proteine pomoću kojih virion prodire kroz staničnu membranu, itd.



Slika 1: Primjer strukture virusne čestice (Slika preuzeta iz:

<https://www.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/intro-to-viruses> i modificirana)

(<https://www.britannica.com/science/virus>). Neki virusi imaju dodatnu lipidnu ovojnica koja okružuje kapsidu te dodatno štiti viruse, a može i sadržavati različite glikoproteinske nastavke koji pomažu u prihvaćanju za receptore stanice. Virusne čestice mogu biti različitih oblika, npr. helikalni (npr. virus mozaika duhana (TMV)), poliedarski (npr. adenovirus), sferični (npr. virus gripe), kompleksni (npr. bakteriofagi), i dr. (Slika 2) (Carter i Saunders, 2007).



Slika 2: Primjeri oblika virusa: 1) helikalni 2) poliedarski 3) sferični 4) kompleksni (Slika modificirana prema: <https://www.alamy.com/virus-shapes-illustration-image353193685.html>)

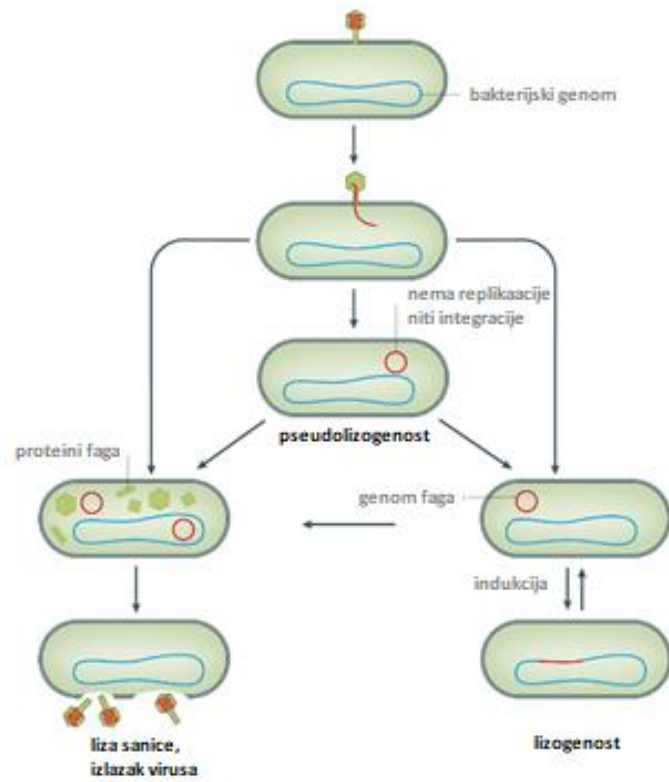
Nukleinska kiselina, odnosno genom virusa, može biti jednolančana (ss) ili dvolančana (ds) DNA ili RNA. Prema tome, virusne genome možemo podijeliti na ssRNA, dsRNA, ssDNA i



dsDNA. Genom virusa kodira razne virusne proteine (npr. kodira proteine kapside i lipidne ovojnice, kod nekih RNA i DNA polimeraze, proteaze i druge enzime, proteine potrebne za fuziju membrana) (Verdaguer, Ferrero i Murthy, 2014), no virusi nemaju vlastite ribosome pa ne mogu sami sintetizirati proteine. Zato, nakon što uđu u stanicu domaćina preuzimaju „kontrolu“ nad njenim mehanizmima kako bi sintetizirali vlastite proteine. Također, virusi koriste i neke proteine stanice domaćina. Osim što ne mogu sami stvarati svoje proteine, ne mogu ni sami proizvoditi energiju pa koriste energiju iz adenzin-trifosfata (ATP-a) koji proizvode mitohondriji stanica domaćina. Također koriste i aminokiseline i nukleinske kiseline domaćina za sintezu novih virusnih čestica, a neki i lipide i ugljikohidrate stanične membrane za izgradnju lipidne ovojnice pri izlasku iz stanice domaćina.

Kod virusa (osobito faga) postoje dva tipa virusnog replikativnoga ciklusa: litički i lizogeni ciklus (Slika 3). Litički ciklus započinje tako da se virus pričvrsti na stanicu domaćina (najčešće preko receptora) te potom ulazi u stanicu endocitozom ili fuzijom sa staničnom membranom (ako ima lipidnu ovojnicu) – neki kroz kanal koji naprave u staničnoj membrani ubacuju svoj genom. Genetički materijal oslobađa se kapside i lipidne ovojnice, ako je prisutna (eng. *uncoating*), a virusni genom zatim se replicira, transkribira i translacija koristeći enzime domaćina te nastaju virusni proteini koji se „pakiraju“ zajedno s nukleinskom kiselinom i tako staraju nove virusne čestice koje na kraju izlaze iz stanice što rezultira njenim liziranjem.

Kod lizogenog ciklusa virusni genom ugrađuje se u genom domaćina te se replicira zajedno s njim. Virusni genom u stanici ostaje dok ne nastupe nepovoljni uvjeti (npr. oštećenje DNA). Tada prelazi u litički ciklus. Neki se virusi mogu nalaziti u stanici u obliku episoma bez ugradnje u genom domaćina. To se naziva pseudolizogenošću.



Slika 3: Shematski prikaz litičkog i lizogenog virusnog ciklusa (Slika modificirana prema Liang i Bushman, 2021)

### **3. VIROM**

Virom je skup svih virusa, eukariotskih i prokariotskih, prisutnih u i na ljudskom tijelu (Wylie, Weinstock i Storch, 2012). Uključuje viruse koji inficiraju ljudske stanice, ali i one koji inficiraju bakterije (bakteriofagi) i druge mikroorganizme koji čine čovjekov mikrobiom. Procjenjuje se da na i u tijelu čovjeka živi oko  $38 \times 10^{13}$  virusa (Pride, 2020) – deset puta više nego bakterija za koje se smatra da ih ima isto koliko i ljudskih stanica –  $37 \times 10^{12}$  (Oliver, 2021). Prema tome, može se reći da čovjek nije sastavljen samo od ljudskih stanica. Zato se čovjeka ponekad naziva superorganizmom stanica, bakterija, gljivičnih i drugim mikroorganizama te virusa (Pride, 2020). Neki od tih virusa izazivaju razne bolesti i štete organizmu, no mnogi ne dovode do nikakvih simptoma, a neki su čak i korisni ljudskom organizmu (mogu oblikovati mikrobiom) (Pride, 2020). Neki virusi mogu svoj genom ugraditi u genom domaćina što kao posljedicu može imati narušavanje integriteta gena, mutaciju, transformaciju stanica (nastanak tumora) ili čak preuranjenu staničnu smrt (Desfarges i Ciuffi, 2012). Ugradnja genoma virusa može oblikovati genom domaćin i utjecati na evoluciju vrste, npr. ako virus ostane dugo ugrađen i u latentnom stanju te s vremenom izgubi sposobnost replikacije. Čak 8% ljudskog genoma čine ostaci endogenih retrovirusa. (Desfarges i Ciuffi, 2012). Kod bakterija posljedica virusne ugradnje može biti rezistentnost na antibiotike ako ugrađeni virusni genom sadrži gen za otpornost na antibiotik koji pri izgradnji virusnog genoma ostane ugrađen u bakterijski genom.

Virom zdravih odraslih ljudi relativno je stabilan. Na njegov sastav mogu utjecati brojni faktori poput stila života, dobi, geografske lokacije, imuniteta domaćina, genetike domaćina i virusa, itd. Zbog svega toga virom je jedinstven za svakog pojedinca. Također, sastav viroma varira i ovisno o dijelu tijela (Liang i Bushman, 2021).

Većina virusa u viromu čovjeka su bakteriofagi (fagi) s obzirom na veliki broj bakterija u sastavu njegova mikrobioma. Glavne skupine faga su *Caudovirales* i *Microviridae* (Liang i Bushman, 2021). Fagi mogu biti virulentni – imaju samo litički ciklus i temperirani – uz litički imaju i lizogeni ciklus. Kod nekih se faga javlja tzv. pseudolizogenost – genom faga postoji u bakteriji kao episom (neintegriran) te on ne šteti stanici.

Važan dio viroma su i virusi koji se repliciraju u ljudskim stanicama. Neki od njih izazivaju bolesti – akutne ili kronične, dok su drugi benigni i smatraju se komenzalima – npr. virusi iz porodica *Aneloviridae* i *Redondoviridae* (Liang i Bushman, 2021).

Ipak, mnogi virusi još nisu istraženi. Za mnoge su viruse otkrivene sekvence, ali nisu okarakterizirani, stoga ih neki znanstvenici nazivaju „virusnom crnom tvari“ (Liang i Bushman, 2021; Oliver, 2021; Fitzgerald i sur., 2021). Taj se izraz odnosi na virusne genomske sekvence koje se razlikuju od svih dosad poznatih virusnih sekvenci. Stoga, kako bi se bolje proučio virom čovjeka, potrebno je identificirati što više sekvenci „crne tvari“ (Liang i Bushman, 2021; Oliver, 2021, Fitzgerald, 2021) te je to predmet istraživanja mnogih znanstvenika.

## **4. ISTRAŽIVANJE VIROMA**

Virom čovjeka počeo se značajnije istraživati tek prije desetak godina i nije još u potpunosti istražen. Razlog tomu je što metode dostupne prije desetak godina nisu bile dovoljno dobre za detaljnije istraživanje viroma. S napretkom i razvojem novih metoda sekvenciranja, osobito sekvenciranja nove generacije, omogućena je brza i točnija analiza sekvenci, a time i napredak u proučavanju virusa i viroma te formiranje baza podataka o virusnim genomima.

Bitno je istaknuti da su u razdoblju od 2007. do 2016. godine provedena brojna istraživanja mikrobioma zajedničkim imenom nazvana Projekt mikrobioma čovjeka. Taj se projekt temelji na sekvenciranju 16S rRNA, metagenomičkom „*shotgun*“ sekvenciranju, sekvenciranju cijelog genoma, metatranskriptomici, metabolomici i imunoproteomici, a cilj mu je bio odrediti sastav mikrobioma te proučiti njegove uloge i interakcije s domaćinom u zdravlju i bolesti. Odvijao se u dvije faze: u prvoj su proučavani uzorci dobiveni iz različitih dijelova tijela (nosna i usna šupljina, koža, probavni i urogenitalni sustav), a u drugoj uzorci iz različitih skupina ljudi (prvenstveno ljudi oboljelih od upalne bolesti crijeva i tipa 2 dijabetesa, u trudnica i njihove djece (prije i neposredno nakon rođenja) te u prijevremeno rođene djece) (<https://www.hmpdacc.org/>). Projekt je započeo kao svojevrsni nastavak na Projekt ljudskoga genoma, a po uzoru na njega 2018. godine započeo je i Projekt globalnog viroma s ciljem otkrivanja i klasifikacije potencijalnih zoonotskih virusa (virusa koji se mogu prenositi s životinja na ljude) kako bi se spriječile ili čak predvidjele buduće pandemije te radi razvoja novih i boljih cjepiva. Projekt je još u tijeku, a rezultirao je brojnim saznanjima ne samo o virusima životinja, već i o viromu čovjeka (<https://www.globalviromeproject.org/>).

Neka od prvih istraživanja viroma provedena su na okolišnim uzorcima, osobito onima iz oceana. Ta su istraživanja ukazala na veliku brojnost i raznovrsnost virusa. Nedugo nakon toga započela su i prva istraživanja viroma na uzorcima iz ljudi koja su se u početku uglavnom fokusirala na bakteriofage s obzirom da oni mogu utjecati na mikrobiom, tj. donijeti baterijama neka nova svojstva što može utjecati na čovjekovo zdravlje (Wylie, Weinstock i Storch, 2012).

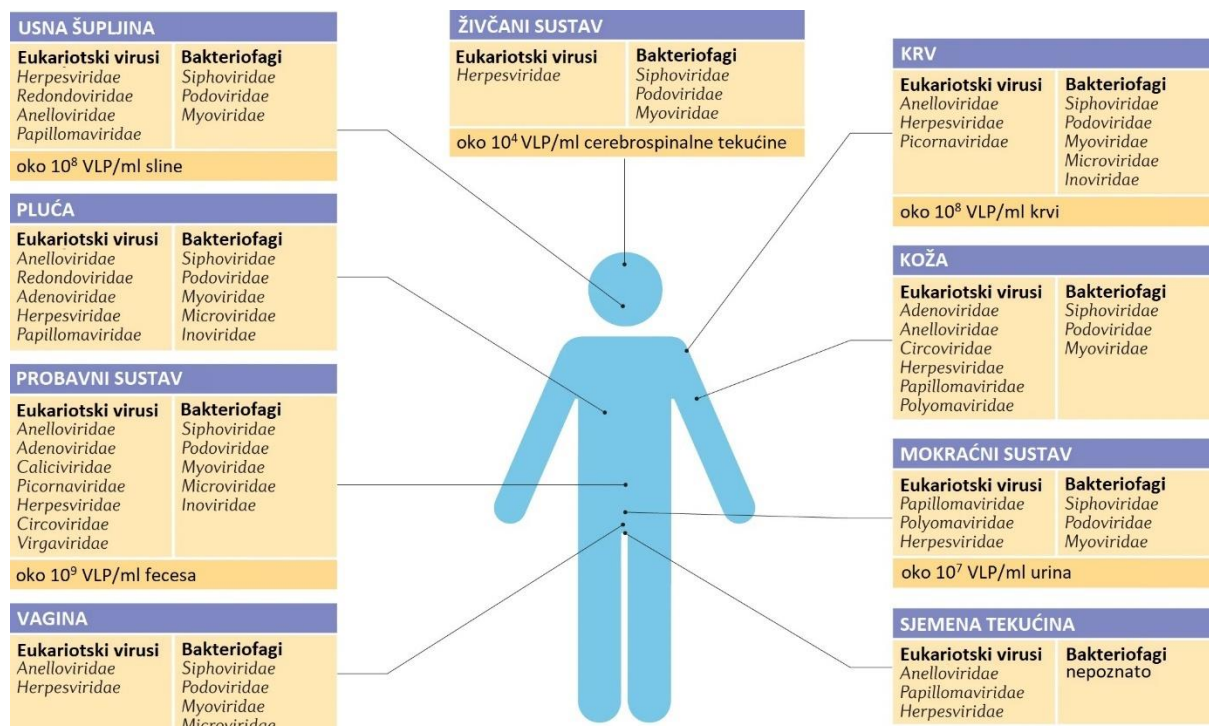
Jedan od načina proučavanja virusa je da se najprije izoliraju virusi, odnosno čestice nalik virusnima (VLP) iz uzoraka od interesa što se najčešće radi različitim metodama filtracije s obzirom da su virusi obično manji od stanica. Potom se izoliraju nukleinske kiseline. Pritom se uglavnom dobije malo virusnog materijala, stoga ga je potrebno umnožiti – najčešće PCR-om. Virusni genomi zatim se sekvenciraju te se dobivene sekvence analiziraju različitim

algoritmima, identificiraju se prisutni, već poznati virusi, otkrivaju novi, istražuje se tzv. „crna tvar“.

Unatoč razvoju novih i boljih metoda, i dalje postoje mnoga ograničenja u istraživanju viroma. Virus ne sadrže konzervirane genomske regije (poput bakterija) koje bi se mogle koristiti za njihovu identifikaciju (Wylie, Weinstock i Storch, 2012). Stoga se mora uzorkovati cijela virusna zajednica te se, kako bi se identificirali virusi prisutni u određenom uzorku, dobivene virusne genomske sekvence uspoređuju s već poznatim virusnim sekvencama iz baza podataka. No, problem je što mnogi virusi još nisu opisani i uključeni u baze podataka te mnoge virusne sekvence nisu identificirane. Zatim, virusnog genomskeg materijala ima jako malo u ukupnoj nukleinskoj kiselini mikrobnih zajednica (Wylie, Weinstock i Storch, 2012) zbog male veličine virusnih genoma i ponekad slabe prisutnosti virusa. Također, ta mala količina virusnog genoma često je kontaminiran DNA ili RNA molekulama nevirusnog podrijetla (Wylie, Weinstock i Storch, 2012).

## 5. VIROM RAZLIČITIH DIJELOVA TIJELA

Različiti virusi nastanjuju različite dijelove tijela s obzirom da se repliciraju u različitim stanicama (npr. neki se repliciraju u bakterijama, a neki u epitelnim stanicama) i jer su uvjeti različiti ovisno o anatomskoj lokaciji na kojoj se nalaze. Ovo se osobito odnosi na najbrojnije članove viroma – bakteriofage s obzirom da na njihove domaćine – bakterije jako utječe okolina u kojoj žive.



Slika 4: Pregled najčešćih virusa pronađenih na različitim dijelovima tijela (usna šupljina, pluća, probavni sustav, vagina, sjemena tekućina, mokraćni sustav, koža, krv, živčani sustav) i njihova brojnost (nisu pronađeni podaci o brojnosti za pluća, kožu, vaginu i sjemenu tekućinu); VLP = čestice nalik virusima (Slika modificirana prema Liang i Bushman, 2021)

### 5.1. PROBAVNI SUSTAV

Probavni sustav sadrži najveće i najraznolikije virusne populacije s obzirom da većinu virusa u viromu probavila čine bakteriofagi (Shkorporov i sur., 2019), a bakterija ima najviše i najraznolikije su u crijevima i ostatku probavnog trakta

U istraživanju koje su proveli Shkorporov i sur. (2019) proučavan je virom deset zdravih pojedinaca tijekom dvanaest mjeseci tako da je provedeno metagenomičko sekvenciranje (pomoću programa Illumina) umnoženih DNA i RNA izoliranih iz uzoraka VLP fecesa. Dobivene sekvence pročišćene su (filtrirane) kako bi se uklonile kontaminacije bakterijskim i drugim nukleinskim kiselinama te su identificirane usporedbom s već postojećim sekvencama

iz različitih baza podataka. Analiza VLP fecesa pokazala je da su najbrojniji fagi u gastrointestinalnom sustavu oni iz reda *Caudovirales* (dsDNA) i porodice *Microviridae* (ssDNA) (Shkoporov i sur., 2019; Liang i Bushman, 2021). Pretpostavlja se da su među njima najčešći *crAssphages* (eng. *cross-assembly phages*) koji pripadaju redu *Caudovirales* i inficiraju bakterije koljena *Bacterioidetes* (Guerin i sur., 2018; Liang i Bushman, 2021). Za njih je pokazano da rijetko imaju gene za lizogenost te da se vjerojatno repliciraju pseudolizogeno (Liang i Bushman, 2021). Uz *crAssphages* brojni su i članovi porodica *Myoviridae*, *Siphonoviridae*, *Podoviridae*, a od porodica iz ostalih redova pronađeni su, osim *Microviridae*, u manjem broju *Inoviridae* (Shkoporov i sur., 2019).

U crijevima zdravog čovjeka najčešće se ne nalazi mnogo eukariotskih virusa (Liang i Bushman, 2021). U istraživanjima su u uzorcima stolice od DNA virusa najčešće detektirani oni iz porodica: *Anelloviridae*, *Geminiviridae*, *Herpesviridae*, *Nanoviridae*, *Papillomaviridae*, *Parvoviridae*, *Polyomaviridae*, *Adenoviridae* i *Circoviridae*, a od RNA virusa *Caliciviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae* i neki biljni virusi koji vjerojatno potječu iz hrane kao npr. *Virgaviridae* (Shkoporov i sur., 2019; Liang i Bushman, 2021). U jednom je istraživanju (Zhang i sur., 2005) uočeno da su od RNA virusa zapravo najbrojniji biljni virusi, podrijetlom iz hrane, što ukazuje na to da na sastav viroma velik utjecaj ima prehrana.

S obzirom da su fagi dominantni u viromu probavnog sustava, kao njihova bitna uloga ističe se oblikovanje crijevnog mikrobioma predacijom ili horizontalnim transferom gena, tj. regulacija brojnosti, raznolikosti i metabolizma bakterija. Stoga je bitna dinamika odnosa bakterija-bakteriofag (Khan Mirzaei i Maurice, 2017). Tri su osnovna tipa odnosa bakterija-bakteriofag, tj. tri modela dinamike tog odnosa: „*kill the winner*“ model (KTW) prisutna kod bakteriofaga u zdrave djece mlađe od tri godine te „*arms race*“ model (ARD) i „*fluctuating selection*“ model (FSD) karakteristične za zdrave odrasle osobe (Khan Mirzaei i Maurice, 2017). Znači, pretpostavlja se da je do treće godine prisutan KTW model što znači da ako poraste broj pojedinih bakterija, fagi ih liziraju i tako im smanjuju broj (i povećavaju vlastitu brojnost) te oslobađaju prostor koji nastanjuju nove bakterije koje inficiraju novi fagi i ciklus se ponavlja. Model KTW tako omogućuje veliku raznovrsnost bakterija. Za razliku od novorođenčadi u zdravih odraslih ljudi prisutna ravnoteža ARD i FSD modela. Kod ARD modela bakterije stalno evoluiraju kako bi izbjegle infekciju fagima koji se tome stalno prilagođavaju i razvijaju nove strategije kako bi inficirali bakterije. Time se smanjuje raznovrsnost bakterijskih populacija te prevladavaju one otporne na virusnu infekciju. S druge strane FSD model podrazumijeva koegzistenciju i koevoluciju bakterija i faga što rezultira povećanom raznolikošću bakterija.



Smatr se da postoji ravnoteža između ta dva modela koja uglavnom ovisi o dostupnosti nutrijenata i bakterijskim obrambenim mehanizmima (Khan Mirzaei i Maurice, 2017). Međutim, ovi modeli dinamika odnosa bakterija-bakteriofag uglavnom su uočeni u litičkih faga i potrebno ih je još dokazati koristeći kontrolirane modele *in vitro* u kojima se može mijenjati dostupnost nutrijenata prije započinjanja istraživanja na životinjskim modelima. Nedavno je iznesen još jedan model – „*piggyback the winner*“ model (PTW) koji predviđa da će u slučaju kad su bakterije brojne i imaju visoku stopu rasta dominirati lizogenost, no potrebno je više informacije kako bi se ovo potvrdilo (Khan Mirzaei i Maurice, 2017). Naravno, dinamika ovih odnosa (bez obzira na model) mijenja se u slučaju disbioze (raaste broj faga, smanjuje se raznolikost), no to je još potrebno detaljnije proučiti .

Većina virusa probavnog sustava (i bakteriofaga i eukariotskih virusa) jednostavni su virusi, tj. nemaju lipidnu ovojnica (Liang i Bushman, 2021) jer ovojnica ne bi „preživjela“ djelovanje žučnih soli, dehidraciju u debelom crijevu te uvjete u okolišu (izvan crijeva) tijekom transmisije fekalno-oralnim putem. Potrebno je detaljnije istražiti odnos strukture virusa i njihova načina rasprostranjivanja. Ipak, u nedavnim je istraživanjima otkriveno da su koronavirusi iznimka ovome (Bushman, McCormick i Sherrill-Mix, 2019). Dakle, iako imaju lipidnu ovojnica, mnogi koronavirusi prenose se fekalno-oralnim putem pa tako i SARS-CoV-2 na što ukazuje viirusna RNA virusa SARS-CoV-2 pronađena u fecesu (Bushman, McCormick i Sherrill-Mix, 2019). Dva su moguća objašnjenja. Prvo je da se koronavirusi mogu replicirati u stanicama donjeg dijela gastrointestinalnog sustava, a drugo da su njihove čestice relativno stabilne u odnosu na druge složene viruse.

U nedavnim je istraživanjima, kao što je ono koje su proveli Shkoporov i sur. (2019) uočeno da je virom crijeva jedinstven za svakog pojedinca. Prisutnost pojedinih virusnih porodica razlikuje se od osobe do osobe te su različite skupine virusa dominantne kod pojedinih ljudi (mogu sačinjavati više od 90% viroma; najčešće su to virusi iz porodice *Microviridae* i reda *Caudovirales*) (Shkoporov, 2019). Također, u tom je istraživanju zaključeno da su viromi gastrointestinalnog trakta odraslih osoba relativno stabilni (mogu biti očuvani i do 26 mjeseci, uz male flutuacije). Uočeno je i da je stabilnost sastava viroma uglavnom vezana uz relativno mali broj virusnih genoma, tzv. perzistentni osobni virom – PPV (eng. persistent personal virome) koji čini velik dio viroma te su njegovi veličina i sastav različiti za svakog pojedinca (PPV je jako personaliziran). Međutim, postoji i dio manje prisutnih, raznovrsnih virusnih sekvenci (fagi koji inficiraju nestalne članove mirobioma, biljni RNA virusi iz hrane), definiran

kao prolazno detektirani virom – TDV (eng. *transiently detected virome*) koji nije jako stabilan ni personaliziran (Shkoporov, 2019).

## 5.2. USNA ŠUPLJINA

Usna šupljina sadrži raznolike i kompleksne virusne i druge mikrobne populacije. Sva dosadašnja istraživanja viroma usne šupljine provedena su na uzorcima sline (Abeles i sur., 2014) te je utvrđeno da su, kao i kod uzoraka fecesa, fagi najbrojniji. Najčešći su oni roda *Caudovirales*.

Uobičajeni eukariotski virusi usne šupljine su *Herpesviridae*, *Papillomaviridae*, *Anelloviridae* i *Redondoviridae* (Liang i Bushman, 2021). Posljednje dvije navedene skupine su najčešće. I za *Anelloviridae*, i za *Redondoviridae* nije poznato uzrokuju li bolesti, stoga se virusi obiju porodica smatraju „komezalima“.

Kao i virom probavila, virom usne šupljine specifičan je za svakog pojedinca. Također, u nekim je istraživanjima (Abeles i sur., 2014) uočeno da se virom usne šupljine razlikuje ovisno o spolu, tj. neki su virusi karakteristični za žene, a neki za muškarce. To je vjerojatno posljedica utjecaja različitih hormona (koji dovode do promjena mikrobiote). Pokazano je i da se virom formira tijekom izlaganja različitim virusima te da na njega mogu, osim spola, utjecati i razni drugi faktori (prehrana, dob, oralno zdravlje) (Abeles i sur., 2014).

Treba istaknuti i da je uočena povećana prisutnost virusa iz porodice *Redondoviridae* kod ljudi oboljelih od paradontoze i nekih respiratornih bolesti, no ne postoje dokazi da oni pridonose bolestima te je njihovu ulogu u bolestima potrebno detaljnije istražiti (Liang i Bushman, 2021 prema Abbas i sur., 2019).

## 5.3. DIŠNI SUSTAV

Analizom uzoraka sputuma, brisova nosa i ždrijela i uzoraka iz dušnika i alveola pokazano je da i zdrava pluća i dušni putevi sadrže raznolike virusne zajednice (Young i sur., 2014; Liang i Bushman, 2021). Među njima, od virusa čovjeka, najbrojniji su *Anelloviridae* (npr. TTV – *Torque teno virus*, TTMV – *Torque teno mini virus* i TTMDV – *Torque teno midi virus*) i *Redondoviridae* (Young, 2014; Spezia, 2020; Liang i Bushman, 2021). Osim njih prisutni su i virusi iz porodica *Adenoviridae*, *Herpesviridae* i *Papillomaviridae* (Young i sur., 2014; Liang i Bushman, 2021).

Od faga, koji vjerojatno potječu iz bakterija u ustima i gornjim dišnim putevima, najčešći su *Caudovirales*, *Microviridae* i *Inoviridae* (Young i sur., 2014; Liang i Bushman, 2021).

Dosadašnja istraživanja viroma dišnih puteva uglavnom su se temeljila na proučavanju bolesti koje virusi uzrokuju. Stoga se o utjecaju viroma na zdravog čovjeka još uvijek ne zna mnogo..

#### **5.4. KRV**

Virom krvi tek se nedavno počeo proučavati te je otkriveno da su u krvi, ovisno o geografskom položaju, prisutni *Anelloviridae* (najčešći), *Herpesviridae*, *Marseilleviridae*, *Mimiviridae*, *Phycodnaviridae* i *Picornaviridae* (Moustafa i sur., 2016; Liang i Bushman, 2021). Međutim, za *Marseilleviridae*, *Mimiviridae* i *Phycodnaviridae* nije još dokazano da se mogu replicirati u ljudskim stanicama te se pretpostavlja da je njihovo prisustvo posljedica kontaminacije uzoraka (Liang i Bushman, 2021).

Osim eukariotskih virusa u krvi su pronađeni i neki fagi poput *Myoviridae*, *Siphoviridae*, *Podoviridae*, *Microviridae* i *Inoviridae* (Liang i Bushman, 2021). Podrijetlo im je nepoznato, no nedavna istraživanja pokazala su da se fagi mogu transportirati preko epitelnih stanica crijeva te tako možda dospiju u krv. Također, mnogi virusi ugrađeni su u ljudski genom – provirusi (Moustafa i sur., 2014) te bi njihova indukcija mogla biti razlog pojave određenih virusa u krvi.

Nadalje, u istraživanju koje su proveli Moustafa i sur. (2016) utvrđena je razlika u sastavu viroma ovisno o spolu. Uočeno je da su cirkulirajući virusi češći u muškaraca nego u žena. Uočena je i razlika u sastavu viroma krvi ovisno o dobi (mlađi ljudi češće imaju viruse u krvi) i podrijetlu osobe.

Prisutnost virusa u krvi bitna je za transfuziju krvi. Krv se prije transfuzije testira na prisustvo virusa, no brojni virusi još nisu identificirani („virusna crna tvar“). Zato je proučavanje viroma krvi, njegova utjecaja na čovjeka klinički jako važno. Stoga su takva istraživanja sve češća te se nastoji odrediti što bi bio „normalan“ virom krvi te kake su njegove eventualne posljedice na zdravlje.

#### **5.5. KOŽA**

Koža predstavlja glavnu barijeru vanjskog okoliš i unutrašnjosti tijela. Osim što je fizička zapreka, koža sadrži i brojne mikroorganizme (kožni mikrobiom) i viruse koji sprječavaju vezanje i invaziju drugih mikroorganizama i virusa.

Metagenomičkim analizama brisova kože određena je prisutnost brojnih porodica eukariotskih virusa na koži, poput *Polyomaviridae*, *Papillomaviridae* i *Circoviridae* (Foulongne i sur., 2012), kao i *Adenoviridae*, *Anelloviridae* i *Herpesviridae* (Liang i Bushman, 2021). U uzorcima kože pronađeni su i fagi – najviše iz porodica *Siphoviridae* i *Microviridae*, a nešto manje iz porodica *Podoviridae* i *Myoviridae* (Foulongne i sur., 2012).

Biološka uloga raznolikog viroma kože još nije još potpuno jasna te su potrebna dodatna istraživanja na tom području. Pretpostavlja se da, kao i bakterije, pruža zaštitu od patogena (Foulongne i sur., 2012). Nedavna istraživanja (Tirosh i sur., 2018) pokazala su da virom kože ima ulogu u imunom odgovoru na cjepivo te da dolazi do rasprostranjivanja eukariotskih virusa na koži u osoba s primarnom imunodeficijencijom upućujući na važnu ulogu imunskog sustava u formiranju viroma i oblikovanju mikrobioma.

## 5.6. UROGENITALNI SUSTAV

Prisustvo mikroba u urinarnom traktu uglavnom se povezuje s infekcijama, no nedavno je dokazano da su mikrobi prisutni i u urinu zdravih osoba (prije se smatralo da je sterilan) (Liang i Bushman, 2021 prema Santiago-Rodriguez i sur., 2015 i Garretto i sur., 2019).

Većina virusa identificiranih u istraživanjima viroma mokraćno-spolnog sustava, tj. analizom vaginalnih uzorka i uzoraka urina, su fagi, i to uglavnom dsDNA fagi, te nešto malo eukariotskih virusa (Jakobsen i sur., 2019; Liang i Bushman, 2021). I u zdravih i u bolesnih ljudi u urinu je detektirana prisutnost humanih papilomavirusa te se pretpostavlja da je on uobičajen u viromu urina, no potrebno je dalje istražiti njegovu ulogu (Jakobsen i sur., 2019). Također, u istraživanju koje su proveli Jakobsen i sur. (2019) uočena je razlika u sastavu bakterijskih zajednica kod ljudi s različitim infekcijama urogenitalnog sustava te se pretpostavlja da bakteriofagi mogu oblikovati bakterijske zajednice.

Analizom sjemene tekućine ljudi oboljelih od HIV-a detektirani su virusi iz porodica *Anelloviridae*, *Herpesviridae* i mnogobrojni članovi porodice *Papillomaviridae* (Liang i Bushman, 2021 prema Li i sur., 2020).

## 5.7. ŽIVČANI SUSTAV

Općenito se smatralo kako su neki dijelovi tijela, poput npr. središnjeg živčanog sustava sterilni te da je prisustvo mikroba u tim dijelovima znak infekcije. Međutim, ovo je nedavno opovrgnuto otkrićem virusa u cerebrospinalnoj tekućini zdravih ljudi (Ghose i sur., 2019).

Nedavno istraživanje (Ghose i sur., 2019) pokazalo je da su u viromu cerebrospinalne tekućine dominantni fagi, među kojima su najčešći oni iz porodica *Myoviridae*, *Siphoviridae* i *Podoviridae*. Dokazano je i da neki virusi iz porodice *Herpesviridae* mogu uspostaviti latentne infekcije (Liang i Bushman, 2021)

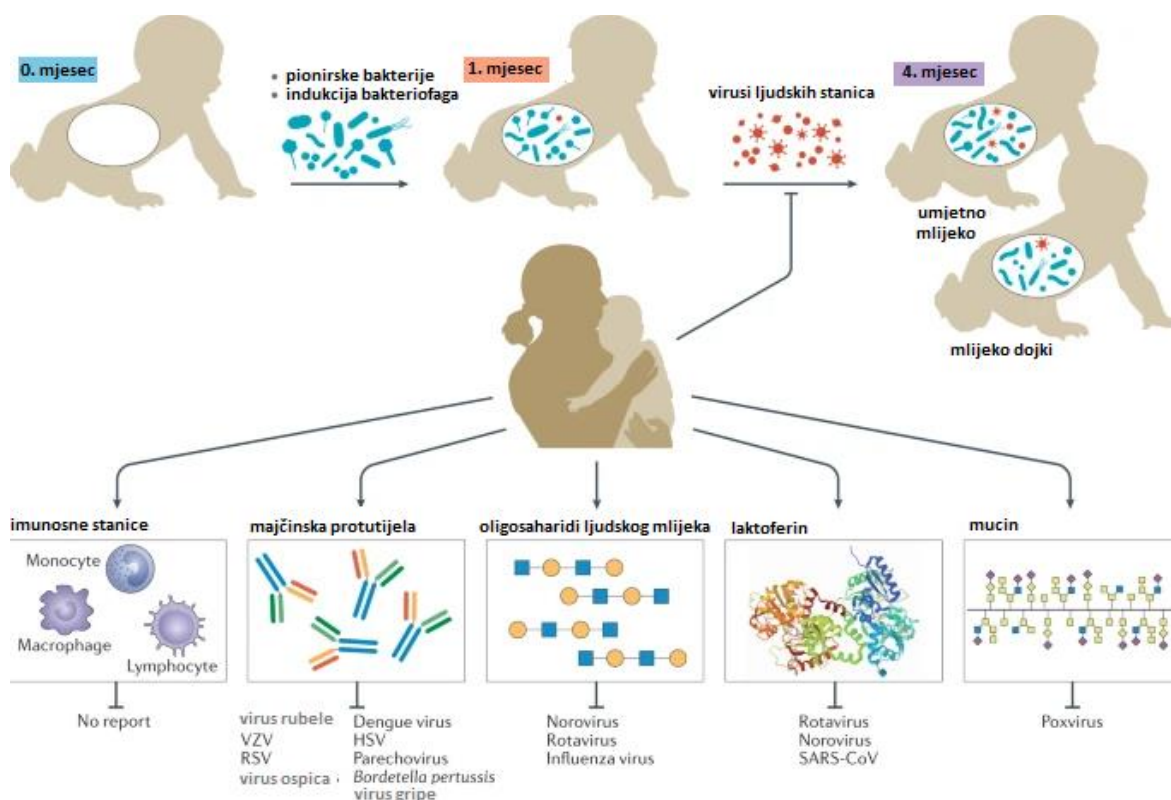
Virom živčanog sustava još nije dobro istražen, s obzirom da je njegovo postojanje tek nedavno otkriveno, te su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdio njegov nastanak, potencijalna uloga i kako utječe na domaćina.

Zaključno, virom probavnog trakta najbrojniji je i najraznolikiji te najbolje proučen. U ostalim dijelovima tijela pronađen je nešto manji broj virusnih čestica. Znači, brojnost (izražena u VLP po mililitru uzorka) virusnih čestica najveća je u probavnom sustavu, zatim u krvi i usnoj šupljini te mokraćnom sustavu, a najmanja u živčanom sustavu (Slika 4). Nisu pronađeni podaci o brojnosti za kožu, pluća, sjemenu tekućinu i vaginu. Na svim je mjestima pronađena mješavina eukariotskih virusa i bakteriofaga (Slika 4). Eukariotski virusi iz porodica *Anelloviridae* i *Herpesviridae* te bakteriofagi iz reda *Caudovirales* pronađeni su u gotovo svim istraženim dijelovima tijela (Slika 4). Čak su i na mjestima koja su se smatrala sterilnima, poput cerebrospinalne tekućine, pronađeni virusi. No, još je potrebno otkriti je li prisutnost ovih virusa posljedica lokalne virusne replikacije, sustavne infekcije cirkulacijom ili kontaminacije uzoraka (Liang i Bushman, 2021)

## 6. FORMIRANJE VIROMA

Brojna nedavna istraživanja viroma novorođenčadi ukazuju na to da se virom počinje formirati neposredno nakon poroda. (Lim i sur., 2015; Lim, Wang i Holtz, 2016; Liang i sur., 2020) Smatra se da se virom formira indukcijom profaga koje sadrže bakterije koje formiraju mirobiom novorođenčadi tijekom prvog mjeseca života (Slika 5). Tako da se u početku virom novorođenčadi sastoji uglavnom od bakteriofaga. Eukariotski virusi stječu se postepeno tijekom ranog razvoja pod utjecajem okolišnih čimbenika (Lim, Wang i Holtz, 2016).

U istraživanjima u kojima su proučavani uzorci mekonija (prva stolica) nisu detektirane čestice nalik virusnima (VLP) epifluorescentnom miroskopijom neposredno nakon poroda, ali ih je u prvom tjednu života zabilježeno  $10^8$  VLP/g (Liang i sur., 2020) što sugestira da novorođenče nema virom neposredno nakon rođenja, ali ga brzo stekne.



Slika 5: Formiranje viroma novorođenčadi i posljedice dojenja i hranjenja umjetnim mlijekom na virom; dolje su prikazane komponente sadržane u mlijeku dojki i virusi koje inhibiraju; HSV = herpes simplex, RSV = respiratorni sincicijski virus, SARS-CoV = koronavirus teškog akutnog respiratornog sindroma, VZV = varicella zoster (Slika modificirana prema Liang i Bushman, 2021)

Nekoliko provedenih istraživanja proučavalo je strukturu čovjekova viroma u prvim danima njegova života (Lim i sur., 2015; Lim, Wang i Holtz, 2016; Liang i sur., 2020). Uočeno je da su prvi virusi koji se javljaju u novorođenčadi fagi (stečeni vjerojatno indukcijom profaga iz bakterija koje je novorođenče steklo pri porodu i kasnije od majke) – i to oni iz porodica *Siphonoviridae*, *Podoviridae* i *Myoviridae*, tj. iz reda *Caudovirales*.

Također, u nedavnim istraživanjima na uzorcima iz crijeva novorođenčadi utvrđeno je da su litički fagi relativno rijetki u ranom viromu (Liang i sur., 2020). Isto tako, tijekom prvog mjeseca života u crijevima su rijetki ili odsutni *Microviridae* i *crAssphages* koji su kasnije redovno zastupljeni. Iz toga se može zaključiti da su mnogi virusi za rana života čovjeka lizogeni i zato prisutni kao profagi te da indukcija profaga značajno doprinosi formiranju viroma.

Kako se novorođenče dalje razvija i raste, razvija se i njegov virom. Tako se postepeno smanjuje broj bakteriofaga i pojavljuju se prvi eukariotski virusi. Litički fagi postaju češći kasnije u životu, npr. *crAssphages* – do 4. mjeseca života (Liang i sur., 2020). Nadalje, u početku su u viromu dominantni fagi roda *Caudovirales*, no kako se novorođenče razvija, raste broj faga porodice *Microviridae* te oni postaju dominantni (Lim i sur., 2015; Lim, Wang i Holtz, 2016).

Virusi koji se repliciraju u ljudskim stanicama, također su detektirani u metagenomičkim ispitivanjima uzoraka uzetih za rana života novorođenčadi. Smatra se da se oni stječu postepeno pod utjecajem okoline te im broj raste kako se novorođenče razvija. Tako je uočena prisutnost predstavnika porodica *Picornaviridae*, *Adenoviridae*, *Astroviridae*, *Anelloviridae*, *Reoviridae* i *Caliciviridae* (Lim, Wang i Holtz, 2016). Među njima najbrojniji su anelovirusi. Prisustvo humanih virusa pod utjecajem je kombinacije faktora kao što su majčinska protutijela, geografija i okolišni čimbenici (Lim, Wang i Holtz, 2016).

Nadalje, amnionska tekućina može sadržavati viruse kao što su npr. citomegalovirus, virus gripe, humani papiloma virus koji mogu prijeći na novorođenče (Lim, Wang i Holtz, 2016). No, ovo je slučaj samo ako je majka bolesna i nije još zabilježeno kod zdravih trudnoća.

U mnogim istraživanjima pokazano je da prehrana i dojenje utječu na razvoj viroma. Majčino mlijeko sadrži brojne komponente (imunostanice, majčinska protutijela, laktoferin, mucin, oligosaharidi) (Slika 5) koje sprječavaju virusne infekcije i tako štite novorođenče za rana života (Liang i sur. 2020; Liang i Bushman, 2021). Također, pretpostavlja se da se dio viroma može prenijeti s majke na novorođenče dojenjem (Liang i Bushman, 2021).

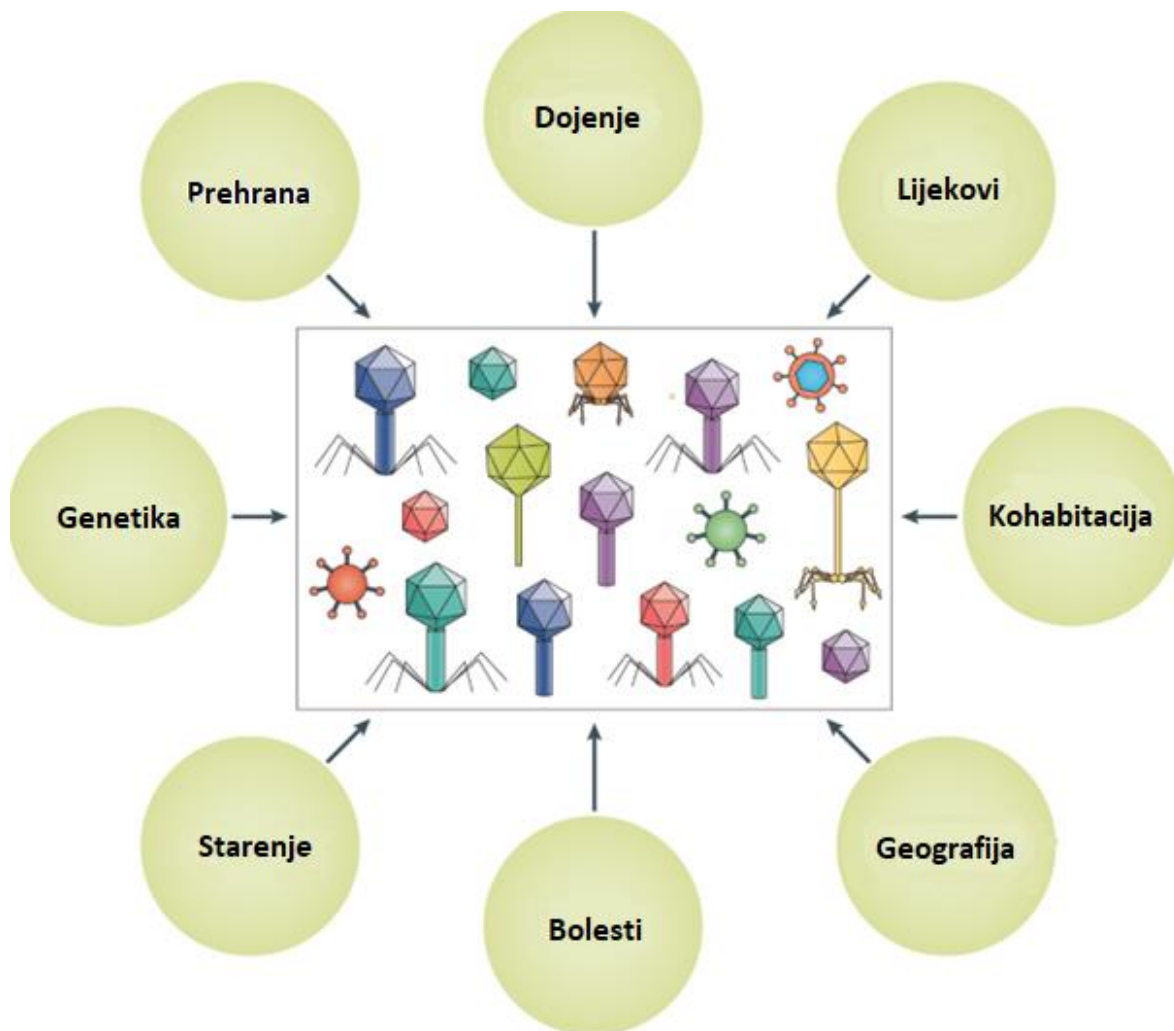
Metagenomske analize fekalnih uzoraka pokazale su da je moguće da na sastav viroma utječe i način poroda (Liang i Bushman, 2021), tj. da drugačiji način poroda rezultira drukčijim virusnim zajednicama. Pritom, bebe rođene prirodnim vaginalnim porodom (ne carskim rezom) imaju veću raznovrsnost viroma.

Iako okolina ima velik utjecaj na formiranje viroma, nije poznato koji točno okolišni čimbenici utječu na virom. Pretpostavlja se da su neki od njih geografski položaj, uvjeti života, higijenske navike i sl. (Lim, Wang i Holtz, 2016).



## **7. FAKTORI KOJI OBLIKUJU ČOVJEKOV VIROM**

Za mnoge je faktore dosad pokazano da utječu na formiranje i sastav viroma nakon rođenja. Neki od njih prikazani su na Slici 6.



Slika 6: Faktori koji utječu na sastav viroma čovjeka (Slika modificirana prema Liang i Bushman, 2021)

### **7.1. PREHRANA**

Dokazano je da na virom novorođenčadi utječe prehrana. To se prvenstveno odnosi na dojenje. Pokazano je da se kod beba hranjenih majčinskim mlijekom akumulira manje virusa (Liang i sur., 2020). Mlijeko sadrži mnoge komponente koje djecu štite od infekcija poput majčinskih protutijela, oligosaharida i laktoferina. Te antivirusne komponente inhibiraju neke viruse kao što su rotavirus, norovirus, enterovirus, virus gripe i SARS-CoV-2 (Liang i

Bushman, 2021). Dojenje može utjecati i na strukturu populacije faga u viromu novorođenčadi (Liang i Bushman, 2021).

Utvrđeno je i da prehrana utječe i na virom odraslih ljudi (Minot i sur., 2011). Tako pojedinci koji se slično hrane imaju sličnije virome od onih čija se prehrana jako razlikuje.

## **7.2. GENETIKA I IMUNITET DOMAĆINA**

Utjecaj čovjekove genetike na sastav njegova mikrobioma i viroma istraživan je na blizancima – usporedbom jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca. U prvim je takvim istraživanjima zaključeno da genetika značajno utječe na sastav viroma i mikrobioma (Liang i Bushman, 2021 prema Goodrich i sur., 2014, 2016 i Xie i sur., 2016) s obzirom da su oni kod monozigotnih blizanaca pokazivali veću sličnost. Međutim, nedavna istraživanja naglasila su velik utjecaj okolišnih faktora, a manji utjecaj genetike. U tim istraživanjima uočena je veća sličnost u sastavu viroma bliznaca nego kod nesrodnih potomaka, ali na tu sličnost nije utjecala zigotnost što upućuje na utjecaj zajedničkog okoliša (Liang i Bushman, 2021 prema Maqsood i sur., 2019 i Rothschild i sur., 2018000; Lim i sur., 2015). Istraživanja viroma crijeva parova blizanaca tako dosad pokazuju da postoji veća sličnost u sastavu viroma rano za života, ali nema bitnih razlika u sastavu viroma jednojajčanih i dvojajčanih blizanaca čime se naglašava važnost okolišnih faktora u formiranju viroma.

## **7.3. GEOGRAFSKI POLOŽAJ**

Geografski položaj, tj. mjesto gdje čovjek živi ima snažan utjecaj na virom čovjeka, što je uočeno u istraživanju populacija faga ljudi iz različitih regija Kine (Liang i Bushman, 2021 prema Zuo i sur., 2020). U nedavnom je istraživanju utvrđeno da postoji veća raznovrsnost virusa u ljudi iz zapadnih zemalja nego u onih iz nezapadnih zemalja (Liang i Bushman, 2021 prema Gregory i sur., 2020). Također, u istraživanju koje su proveli Liang i sur. (2020) otkrivena je veća količina virusa u novorođenčadi ljudi afričkog podrijetla nego u ljudi iz SAD-a.

## **7.4. OSTALI FAKTORI**

U jednom se istraživanju ispitivao utjecaj dobi na sastav viroma te je otkriveno da je raznolikost virusa manja u ranom životu te u starijih pojedinaca nego u zdravih odraslih ljudi (18-65 g.) (Liang i Bushman, 2021 prema Gregory i sur., 2020).

Proučavani su i utjecaji pripadnosti etničkoj skupini i lijekova

U ranije provedenim istraživanjima članovi istog kućanstva pokazivali su sličniji oralni virom u usporedbi s ljudima koji ne žive zajedno iz čega se može zaključiti da i kohabitacija ima utjecaj na virom (Liang i Bushman, 2021 prema Robles-Sikisaka i sur., 2013). Ovo sugerira i da bi se virom mogao prenositi bliskim kontaktom.

Zaključno, početna istraživanja faktora koji utječu na formiranje i sastav viroma naglašavaju prehranu, geografiju, dob i zdravstveni status kao najvažnije faktore (Slika 6). Utjecaj genetske osnove još nije dobro razjašnjen te su potrebna dodatna istraživanja u tom području.

## **8. INTERAKCIJE VIROMA S DOMAĆINOM I MIKROBIOMOM**

Virusi mogu na brojne načine utjecati na domaćine, tj. na čovjeka. Virusni mogu izazvati infekcije, poticati imunski odgovor i ponekad uzrokovati bolesti. Mogu i zaštititi domaćina od virusnih infekcija te pokrenuti imunski odgovor. Fagi mogu na domaćina utjecati indirektno tako što mijenjaju sastav mikrobioma ili interakcijom s humanim stanicama aktivirati imunski odgovore. Neki fagi i virusi čovjeka mogu ugraditi svoj genom u genom domaćina i tako mu prenijeti neke nove osobine (Liang i Bushman, 2021).

O utjecaju faga na čovjekove bakterijske zajednice zna se jako malo. Pretpostavlja se da fagi mogu utjecati na sastav tih zajednica tako što liziraju pojedine bakterije. Ovo se svojstvo nastoji iskoristiti u liječenju bakterijskih bolesti. Budući da se sve češće javljaju bakterije otporne na antibiotike, došlo je do potrebe za novom metodom liječenja. Tako je razvijena terapija fagima u kojoj se pojedinci namjerno inficiraju fagima kako bi se liječile pojedine bakterijske infekcije (Liang i Bushman, 2021 prema Kortright i sur., 2019). To ukazuje na korisnost faga u liječenju bolesti.

Nadalje, fagi mogu prenositi DNA između stanica i tako unijeti nova svojstva u bakterijski genom. Često fagi bakterijama prenose svojstva otpornosti na različite antibiotike što otežava liječenje bolesti koje te bakterije uzrokuju. Osim rezistencije na antibiotike mogu im prenijeti i neka nova metabolička svojstva.

Također, indukcija profaga može dovesti do lize bakterijskih stanica regulirajući tako njihovu brojnost. Nedavna istraživanja proučavala su indukciju profaga posredovanu prehranom te su otkrila da nekoliko čestih komponenti hrane (npr. umjetni zaslađivači) mogu inhibirati rast bakterija inducirajući fage (Liang i Bushman, 2021 prema Boling i sur., 2020).

Najnovija istraživanja ukazuju na to da fagi mogu direktno stupati u interakcije s imunskim sustavom domaćina. Imunski stanice prepoznaju fage kao stranu tvar te potiču imunski odgovore preko TLR signalnog puta (Liang i Bushman, 2021 prema Sweere i sur., 2019). Signali preneseni preko receptora TLR dovode do sinteze interferona  $\gamma$  (INF $\gamma$ ) i nekih citokina (IL-6, IL-10, IL-12). Smatra se da interakcije imunskog sustava i viroma imaju važnu ulogu u formiranju i sastavu viroma.

## 8.1. POVEZANOST VIROMA S BOLESTIMA

Zasada još nije provedeno mnogo istraživanja povezanosti „normalnog“ viroma i bolesti čovjeka. Naravno, za mnoge je viruse poznato da uzrokuju bolesti, no za one u sastavu viroma to još nije potpuno sigurno. Pretpostavlja se da bi virom mogao imati ulogu u sprječavanju bakterijskih bolesti.

Virom se u prošlosti smatrao potencijalnim pokretačem razvoja autoimunih bolesti (Liang i Bushman, 2021). Također, u nekim su istraživanjima promjene virusnih populacija povezane s razvojem dijabetesa tipa I u djece, kao i s upalnom bolesti crijeva (Liang i Bushman, 2021 prema Zhao i sur., 2017 i Liang i sur., 2020). Nedavna istraživanja otkrila su da povezanost faga i bakterija može utjecati na kržljanje rasta u djece (Liang i Bushman, 2021 prema Mirzaei i sur., 2020 i Desai i sur., 2020).

Zasad se istraživanja utjecaja viroma na domaćina uglavnom temelje na životinjskim modelima te upućuju da bi virusi mogli biti korisni domaćinu. U jednom istraživanju provedenom na miševima uočeno je da je mišji astrovirus zaštitio imunodeficijentne miševе od infekcije norovirusom indukcijom sinteze interferona u crijevnoj epitelnoj barijeri. (Liang i Bushman, 2021 prema Ingle i sur., 2019). Tako, i fagi i eukariotski virusi mogu promovirati zdravlje domaćina interakcijama s njegovim imunim sustavom.

## 9. ZAKLJUČAK

Značajnija istraživanja viroma započela su tek prije desetak godina te su jako napredovala s razvojem novih metoda sekvenciranja, a u zadnjih nekoliko godina sve je više istraživanja na tom području. Usprkos tome o čovjekovu viromu ne zna se mnogo te i dalje postoji mnogo neidentificiranih sekvenci (pronađenim u uzorcima iz tijela čovjeka) za koje se pretpostavlja da su virusne, ali se dosta razlikuju od sekvenci dosada poznatih virusa, tzv. „virusna crna tvar“.

Utvrđeno je da se virom čovjeka razlikuje ovisno o dijelu tijela u kojem je pronađen. U ovome radu izneseni su dosada otkriveni redovi i porodice prisutni u probavnom sustavu, usnoj šupljini, dišnom sustavu, cerebrospinalnoj tekućini, kri i drugim dijelovima tijela. Iz toga se može zaključiti da su bakteiofagi, osobito oni iz reda *Caudovirales* i porodice *Microviridae*, najčešći članovi čovjekova viroma. Uz njih česti su i virusi iz porodica *Herpesviridae*, *Anelloviridae* i *Redondoviridae* koji se repliciraju u ljudskim stanicama.

Također je utvrđeno da se virom počinje formirati odmah nakon poroda. U početku ga čine bakteriofagi koji u novorođenče dolaze indukcijom profaga prisutnih u prvim bakterijama njegova mikrobioma. Eukariotske viruse virom novorođenčadi stječe postepeno tijekom svog razvoja, vjerojatno pod utjecajem okoline. Kako novorođenče raste i razvija se, mijenja mu se virom. Tako se postepeno smanjuje broj bakteriofaga, a raste broj virusa koji inficiraju stanice čovjeka.

Nadalje, bitno je naglasiti da na sastav viroma (osobito za njegova formiranja) utječu mnogi faktori među kojima su najvažniji prehrana, genetika, okolina, geografski položaj, a za rana života i način poroda te dojenje. Pokazano je da na virom utječu i dob, pripadnost etničkoj skupini, lijekovi, bolesti, i dr.

Virusi mogu na različite načine utjecati na svoje domaćine. Taj utjecaj je dvojak, može biti štetan ili koristan domaćinu. Mogu izazvati infekcije i bolesti, ali i potaknuti imunosni odgovor. Fagi mogu lizirati bakterije i tako spriječiti bakterijske infekcije, no mogu i bakterijama prenijeti neka nova svojstva (npr. otpornost na antibiotike) i tako otežati njihovo liječenje.

Sve u svemu, utjecaj viroma na čovjeka bitan je, no nije još dovoljno dobro istražen. S obzirom da postoji još mnogo neidentificiranih virusa, kako bi se napredovalo u istraživanju viroma, potrebno je što više istražiti tu „crnu tvar“. To bi moglo dovesti do otkrića novih virusa i novih načina na koje bi virusi mogli međudjelovati s organizmom. Potrebno je i bolje proučiti kako

se formira virom te kako pojedini faktori, osobito genetska osnova, utječu na formiranje viroma. Također, još uvijek se ne zna mnogo o povezanosti promjena u viromu i razvoju raznih bolesti te su potrebna istraživanja i području.

## **LITERATURA**

- Abeles, S. et al. (2014) *Human oral viruses are personal, persistent and gender-consistent*. *The ISME Journal* 8, 1753–1767. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.31>
- Bushman, F.D., McCormick, K. & Sherrill-Mix, S. (2019) *Virus structures constrain transmission modes*. *Nat Microbiol* 4, 1778–1780. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0523-5>
- Carter, J. B., Saunders, V. A. (2007) *Virology: principles and applications*. 1. izd. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.
- Desfarges, S., & Ciuffi, A. (2012). *Viral Integration and Consequences on Host Gene Expression*. *Viruses: Essential Agents of Life*, 147–175. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-007-4899-6_7)
- Fitzgerald, C. B. et al. (2021) *Probing the “dark matter” of the human gut phageome: culture assisted metagenomics enables rapid discovery and host-linking for novel bacteriophages*. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 11:616918. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.616918>
- Foulongne, V. et al. (2012) *Human skin microbiota: high diversity of DNA viruses identified on the human skin by high throughput sequencing*. *PLoS ONE*, 7(6). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038499>
- Ghose, C. et al. (2019) *The virome of cerebrospinal fluid: viruses where we once thought there were none*. *Front. Microbiol.*, 10, 2061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02061>
- Guerin, E. et al. (2018) *Biology and taxonomy of crAss-like bacteriophages, the most abundant virus in human gut*. *Cell Host & Microbe*. 24(5), 653-664. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.10.002>
- Jakobsen, R. R., et al. (2020) *Characterization of the vaginal DNA virome in health and dysbiosis*. *Viruses*, 12(10), 1143. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12101143>
- Khan Mirzaei, M., Maurice, C. F. (2017) *Ménage à trois in the human gut: interactions between host, bacteria and phages*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 15(7), 397-408. DOI: [10.1038/nrmicro.2017.30](https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.30)
- Liang, G. et al. (2020) *The stepwise assembly of the neonatal virome is modulated by breastfeeding*. *Nature*, 581, 470–474. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2192-1>



- Liang, G., Bushman, F.D. (2021) *The human virome: assembly, composition and host interactions*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 19, 514–527. URL: <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00536-5>
- Lim, E. S. et al. (2015). *Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants*. *Nature medicine*, 21(10), 1228–1234. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3950>
- Lim, E. S., Wang, D., Holtz, L. R. (2016) *The Bacterial Microbiome and Virome Milestones of Infant Development*. *Trends in Microbiology*, 24(10). 801-810. URL: <http://genetics.wustl.edu/ggdpathway/files/2016/08/lim-treand-2016-1.pdf>
- Minot, S. et al. (2011). *The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet*. *Genome research*, 21(10), 1616–1625. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.122705.111>
- Moustafa, A. et al. (2017) *The blood DNA virome in 8,000 humans*. *PLoS Pathog* 13(3). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006292>
- Neil, J. A., Cadwell, K. (2018) *The intestinal virome and immunity*. *The Journal of Immunology*, 201(6), 1615.1624. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800631>
- Oliver, T. (2021) *The human virome: the trillions of viruses inside your body keeping you alive*. *BBC Science Focus Magazine*. URL: <https://www.sciencefocus.com/the-human-body/the-human-virome-the-trillions-of-viruses-inside-your-body-keeping-you-alive/amp/>
- Pride, D. (2020) *Viruses can help us as well as harm us*. *Scientific American*, 323(6), 46-53. URL: <https://www.scientificamerican.com/article/viruses-can-help-us-as-well-as-harm-us/#>
- Shkoporov, A. N. et al. (2019) *The human gut virome is highly diverse, stable and individual specific*. *Cell Host & Microbe*, 26(4), 527-541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.09.009>
- Spezia, P. G. et al. (2020) *Redondovirus DNA in human respiratory samples*. *J Clin Virol*, 131, 104586. DOI: [10.1016/j.jcv.2020.104586](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104586)
- Tirosh, O. et al. (2018) *Expanded skin virome in DOCK8-deficient patients*. *Nat Med* 24, 1815–1821. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0211-7>

Verdaguer, N., Ferrero, D., Murthy, M. R. (2014). *Viruses and viral proteins*. *IUCrJ*, 1(6), 492–504. DOI: <https://doi.org/10.1107/S205225251402003X>

Wylie, K. M., Weinstock, G. M., Storch, G. A. (2012) *Emerging view of the human virome*, *Transl. Res.* 160(4), 283-290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2012.03.006> (Pristupljeno: 7.8.2021.)

Young, J. C. et al. (2014) *Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients*. *American Journal of Transplantation*, 15(1), 200-209. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13031>

Zhang T, et al. (2006) *RNA viral community in human feces: prevalence of plant pathogenic viruses*. *PLoS Biol* 4(1). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040003>

Zou, S. et al. (2016) *Research on the human virome: where are we and what is next*. *Microbiome* 4(32). URL: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0177-y> (Pristupljeno: 6.8.2021.)

<https://www.britannica.com/science/virus> (Pristupljeno: 12.8.2021.)

<https://www.khanacademy.org/science/biology/biology-of-viruses/virus-biology/a/intro-to-viruses> (Pristupljeno: 12.8.2021.)

<https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/human-virome> (Pristupljeno: 1.8.2021.)

*NIH Human Microbiome Project*. URL: <https://www.hmpdacc.org/> (Pristupljeno: 15.9.2021.)

*Global Virome Project*. URL: <https://www.globalviromeproject.org/> (Pristupljeno: 15.9.2021.)

## **SAŽETAK**

Virom čovjeka skup je svih virusa, eukariotskih i prokariotskih, prisutnih u i na ljudskom tijelu. Uključuje viruse koji inficiraju ljudske stanice, ali i one koji inficiraju bakterije (bakteriofagi) i druge mikroorganizme koji čine čovjekov mirobiom. Različiti dijelovi tijela sadrže različite viruse. Najbolje je istražen virom crijeva u kojem dominiraju bakteriofagi iz skupina *Caudovirales* i *Microviridae*. Virom se formira ubrzo nakon poroda te ga u početku čine samo bakteriofazi, no postepeno se tijekom rana života novorođenčadi u njegovu sastavu počinju pojavljivati i eukariotski virusi. Na sastav viroma utječu brojni faktori poput prehrane, geografskog položaja, dobi, genetike, okoline, itd. Kako virom stupa u interakcije s organizmom još nije potpuno razjašnjeno. Poznato je da može izazvati infekcije i potaknuti imunosni odgovori. Također, zna se da fagi mogu liziranjem bakterija spriječiti njihove infekcije, ali i da im mogu prenijeti neka nova svojstva, npr. rezistenciju na antibiotike. Virom se tek nedavno počeo značajnije proučavati te su i dalje potrebna mnoga istraživanja na tom području.

**KLJUČNE RIJEČI:** virom, mikrobom, probavni sustav, bakteriofagi, formiranje viroma, interakcije faga i bakterija

## **SUMMARY**

The human virome is a collection of all viruses, both eukaryotic and prokaryotic, present in and on the human body. It includes viruses that infect human cells, but also those that infect bacteria (bacteriophages) and other microorganisms that make up the human microbiome. Different body parts contain different viruses. Gut virome is the best explored and it is dominated by phages, especially *Caudovirales* and *Microviridae*. Virome is formed soon after birth and initially consists of bacteriophages, but, gradually during the early life of newborns, eukaryotic viruses begin to appear in its composition. The composition of the virome is influenced by numerous factors such as diet, geography, age, genetics, environment, etc. How the virome interacts with organism is not yet fully understood. It is known to cause infections and stimulate immune responses. It is also known that phages can prevent bacterial infections by lysis of bacteria, but also that they can transmit on bacteria some new properties, such as resistance to antibiotics. Significant virome studies has only recently begun and much research is still needed in this area.

**KEY WORDS:** virome, microbiome, gastrointestinal system, bacteriophages, virome formation, phages and bacteria interactions

## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam u Zadru 28. svibnja 1999. godine kao najstarija od petero djece. Cijeli svoj dosadašnji život provela sam u Kalima na otoku Ugljanu gdje sam i završila prva četiri razreda osnovne škole. Ostatak osnovne škole završila je u Preku u OŠ „Valentin Klarin“. Završila sam i opći smjer Gimnazije Franje Petrića, a trenutno završavam preddiplomski studij molekularne biologije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. U slobodno vrijeme volim crtati, slušati glazbu, čitati i šetati sa svojim psom te družiti se s prijateljima. Također sviram tamburicu – brač i pjevam u crkvenom zboru u svojoj župi.