

The human virome: assembly, composition and host interactions

Guanxiang Liang and Frederic D. Bushman

NATURE Reviews | MICROBIOLOGY volume 19 | August 2021

Abstract

Il corpo umano ospita vaste comunità microbiche, definite microbioma. Meno conosciuto è il fatto che il corpo umano ospita anche un vasto numero di virus differenti chiamati collettivamente “viroma”. Si pensa che i virus rappresentino le più abbondanti entità biologiche e con la maggiore diversità con un valore stimato di 10^{31} di particelle sulla terra. Il viroma umano è ugualmente vasto e complesso e consiste di circa 10^{13} particelle per individuo con una grande eterogeneità. Negli anni recenti, studi sul viroma umano usando il sequencing metagenomico e altri metodi hanno chiarito gli aspetti della diversità del viroma nei differenti distretti corporei, le relazioni con lo stato di malattia e i metodi di comparsa del viroma durante il periodo neonatale. A dispetto dell'aumentato interesse, rimane il fatto che la maggioranza dei dati di sequenze in uno studio tipico di viroma rimangono non identificate sottolineando l'entità della “materia oscura” virale inesplorata. Tuttavia è ora chiaro che le condizioni della comunità virale possono essere associate con outcomes avversi per l'ospite umano, mentre altre situazioni sono caratteristiche dello stato di salute. In questa review si fornisce una panoramica sulla ricerca intorno al viroma umano e si sottolineano importanti recenti studi che esplorano l'assemblaggio, la composizione e le dinamiche del viroma umano come pure le interazioni ospite-viroma in salute e in malattia.

Riassunto

Stiamo incominciando ad abituarci all'idea che l'essere umano in salute sia colonizzato da una ricca diversità di microorganismi, il microbioma, ma è meno noto che gli umani sani sono anche colonizzati da una rimarchevole diversità di virus, il viroma. Il viroma umano comprende batteriofagi (fagi) che infettano i batteri, virus che infettano altri microrganismi tipo gli archea, virus che infettano le cellule umane e virus presenti di passaggio con i cibi.

Secoli di ricerca medica hanno legato la presenza di specifici virus a caratteristiche malattie; tuttavia la natura e l'importanza dell'intera popolazione virale non sono state considerate fino allo sviluppo di metodi avanzati di sequenziamento del DNA, in grado di documentare le strutture genomiche di intere comunità. I primi studi (2002) eseguiti su particelle di acqua di mare rivelarono grandi quantità di genomi appartenenti ai batteriofagi come pure una larga quantità di “materia oscura virale” (il che significa sequenze diverse da tutte quelle presenti nei database). L'anno successivo lo studio fu effettuato su feci umane che rivelò di nuovo abbondanti e differenti popolazioni virali. Da allora metodi simili sono stati applicati in vari studi fornendo importanti dati sulle associazioni del viroma umano con la salute e la malattia e continuando a sottolineare l'estensione della materia oscura virale. Queste vaste popolazioni considerate per lo più come fagi non identificati, sono estremamente diverse in tipo e numero totale di particelle. In alcuni casi si è dimostrato che le linee virali evolvono rapidamente contribuendo alla variazione delle sequenze. Il National Center for Biotechnology Information Genomes database contiene solo 10462 sequenze genomiche virali, una minima frazione della diversità globale (febbraio 2021.)

I virus presenti nel nostro corpo sono di vario tipo, possono essere sia a RNA che DNA, a singola elica o a doppia elica, i loro genomi possono essere di peso molecolare molto diverso, possono presentare forme diverse (sferiche, filamentose e altre,) e solo i fagi presentano una coda. Si pensa che la maggior parte del viroma sia costituito da fagi ma è solo una ipotesi in quanto non vi sono data base completi con cui confrontarli.

La popolazione virale varia grandemente nei vari distretti del corpo umano con il numero più importante a livello intestinale ma è presente in tutti i distretti. Sono inoltre elencate tutte le specie virali attualmente conosciute presenti nei vari organi e apparati umani.

Non è ancora chiarito il timing della colonizzazione virale nel neonato sano che non presenta viroma intestinale alla nascita con comparsa solo verso il quarto mese probabilmente in tappe successive partendo dalla induzione di profagi da parte dei primi microbi colonizzatori.

Numerosi fattori influenzano il viroma umano e in ultima analisi la salute umana a partire dall'infanzia fino al termine della vita. Tra questi fattori sono inclusi la dieta (e si sottolinea l'importanza dell'allattamento al

seno) che è in grado di modificare il viroma ad ogni stadio della vita e la genetica comunque meno importante dell'ambiente. A questi si aggiungono fattori addizionali quali l'età (la diversità virale è minore oltre i 65 anni), l'etnia, i farmaci, la località geografica. Dati emergenti indicano che i fattori che influenzano il microbioma umano spesso influenzano allo stesso modo anche il viroma.

Le popolazioni del viroma possono influenzare i loro ospiti umani in vari modi, i virus eucariotici che infettano le cellule umane possono dare origine a infezioni, suscitare risposte immuni e talvolta causare malattie. I fagi possono interferire con l'ospite indirettamente modulando la composizione e il benessere batterico. Alcuni fagi e virus delle cellule umane possono essere integrati nelle rispettive cellule e trasferire nuove funzionalità nella cellula ospite. Alcuni fagi possono anche agire direttamente sulle cellule umane e suscitare risposte immuni.

In sintesi:

- i virus eucarioti possono indurre infezioni acute e croniche oppure proteggere l'ospite da infezioni virali e attivare lo sviluppo dell'immunità innata
- i fagi attivano le risposte immuni via TLR, modulano l'abbondanza batterica, trasferiscono DNA e modificano il benessere e la virulenza batterica

In alcuni casi di resistenza batterica ai farmaci, sono stati utilizzati cocktail di fagi con apparenti buoni risultati in ristretti numeri di soggetti studiati.

Si stanno attualmente, in modo analogo a quanto accade per il microbioma, mettendo in relazione differenti pattern virali con suscettibilità ad alcune malattie quali le malattie autoimmuni e malattie infiammatorie croniche dell'intestino.

Commento

Il parlare in senso non esclusivamente negativo dei virus in questo momento di pandemia risulta complesso, ma questo recente articolo di Nature Microbiology dimostra come il nostro viroma faccia parte del nostro metagenoma e sia nostro compagno di viaggio nel tempo e ci accompagni dalle prime fasi della vita alla vecchiaia e come il nostro corpo ospiti un complesso e dinamico consorzio di esseri microscopici composto da batteri, archei, miceti, virus e protozoi.

L'articolo mette in evidenza quali possano essere i rapporti tra noi e i nostri ospiti virali e come la presenza di virus possa interferire con stato di salute e malattia, argomento quanto mai attuale.

Si sottolinea come sia complesso il nostro stato di olobionti con un metagenoma formato da geni di varia provenienza tra cui quelli di origine virale anch'essi coevoluti con noi (o almeno con i nostri batteri) che vivono con noi e con i nostri microbi e che svolgono un ruolo non ancora ben definito ma non solo di malattia.

L'articolo esamina i diversi tipi di virus nei diversi distretti dell'organismo con anche ampia iconografia sulle varie localizzazioni e con tabella riassuntiva delle popolazioni virali associate a disordini umani e ci ricorda che, come per il microbiota, i vari distretti sono colonizzati in modo diverso ma sono tutti colonizzati.

Tra i vari fattori, genetici, geografici e dietetici che influenzano il viroma si sottolinea l'importanza dell'allattamento materno nel modulare in senso favorevole anche la componente virale. Alcune componenti del latte materno svolgono importanti attività antivirali verso i virus patogeni e secondo alcuni recenti studi anche verso il Sars-Cov-2.

L'articolo ha anche il pregio di puntualizzare alcuni dati decisamente sovrastimati in questi anni di entusiasmo generico per il microbiota. Il nostro microbiota, stimato in circa 1 Kg è ora valutato pesare in toto circa 2 hg. Anche il numero delle cellule microbiche è stato ridimensionato, diventando circa 1 a 1 rispetto alle cellule umane e simile a quello virale.

Questo porta anche a fare alcune considerazioni sul valore scientifico di studi del recente passato (letti, citati e utilizzati) che sfruttavano le attuali metodologie di sequenziamento microbico ma con criteri meno restrittivi con risultati spesso distorti e con risvolti clinici attualmente opinabili (la percentuale di omologia delle sequenze batteriche esaminate deve essere del 100% mentre in passato era tollerato il 97%).

La complessità del nostro microbiota, ben conosciuto e sequenziato sul fronte batterico e ancora ai primi passi sul fronte virale ma indubbiamente in fase di rapido sviluppo, ci dimostra come il cambiamento e l'evolversi del nostro stile di vita porti a cambiamenti importanti delle nostre popolazioni ospiti.

Dal punto di vista pratico, aumentano sempre più i nostri pazienti con disturbi gastrointestinali anche importanti che si rivolgono all'allergologo come extrema ratio (naturalmente per un'allergia alimentare!) e

con pregresse diagnosi di disbiosi (quasi certa, dati i disturbi) ma basata su dati empirici e trattata ampiamente con ottimi probiotici ma probabilmente non idonei o inefficaci in quanto non mirati alla reale disbiosi sottostante.

Per ora il ruolo dei virus nostri ospiti non è chiaro (anche se il loro comportamento è paragonabile a quello del microbiota) e non sappiamo come interfacciarci ma possiamo cominciare a interfacciarci più profondamente con quello che già conosciamo, cioè con i nostri batteri che si adeguano non sempre positivamente ai nostri mutati stili dietetici e di vita, favorendo specie microbiche dannose e che possono influire pesantemente sul nostro benessere.

Conoscerli ancora meglio e cercare di capire che cosa avviene nel nostro corpo a livello dei nostri ospiti microscopici, può migliorare la vita dei nostri pazienti con l'aiuto anche dei prodotti più idonei a riequilibrare le loro disbiosi.