

CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO DE REVISIÓN**El viroma humano. Implicaciones en la salud y enfermedad****The human virome. Its implications in health and disease**

Ana Laura Añé Kourí*

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: vkouri@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Ana Laura Añé Kourí. El viroma humano. Implicaciones en la salud y enfermedad. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado];17(3):376-385. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2118>

Recibido: 05 de septiembre de 2017.

Aprobado: 01 de mayo de 2018.

RESUMEN

Introducción: El viroma humano se refiere al conjunto de todos los virus encontrados en el organismo humano. La diversidad viral del organismo humano bajo condiciones no patológicas ha sido subestimada. Se estima que hay 100 veces más virus en el cuerpo humano que células eucariotas.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática sobre las implicaciones del viroma humano para la salud y la enfermedad.

Material y Método. Se realizó una revisión de artículos científicos publicados entre 2012 y 2017 en diversas bases de datos en línea. Se utilizaron en total 26 fuentes bibliográficas, incluidos artículos originales y revisiones.

Desarrollo: Se presenta el conocimiento existente hasta el momento sobre las comunidades virales encontradas en diferentes sitios anatómicos como el sistema digestivo, respiratorio, genitourinario y sangre, los bacteriófagos y los Anellovirus son los virus más frecuentemente detectados. Si bien se hace evidente que el viroma tiene un papel tanto en el mantenimiento de la salud como en la enfermedad, estos mecanismos aún no se han esclarecido.

Conclusiones: El organismo humano tiene una alta diversidad viral incluso bajo condiciones no patológicas. Aunque mucho se desconoce aún sobre las implicaciones del viroma, los avances en

este campo abren nuevas perspectivas en la biomedicina.

ABSTRACT

Introduction: The human virome refers to the collection of all viruses found in the human body. The viral diversity of the human body under non-pathological conditions has been underestimated. It is estimated that there are 100 times more viruses in the human body than eukaryotic cells.

Objective: To carry out a systematic review of the human virome and its implications in health and disease.

Material and Methods: A review of scientific papers published between 2012 and 2017 in different online databases was made. A total of 26 bibliographic sources were used, including both original articles and reviews.

Development: We present the existing knowledge to date about the viral communities

Palabras claves: Microbioma, virus, genes virales, metagenoma, microbiota, viroma.

found in different anatomical sites such as the digestive, respiratory, and genitourinary systems and the bloodstream; being the bacteriophages and Anellovirus the most frequently detected viruses. Although it is clear that the human virome plays a role both in maintaining health and in disease, these mechanisms have not yet been clarified.

Conclusions: The human body has a high viral diversity even under non-pathological conditions. Although much is still unknown about the implications of these viruses on health and disease, advances in this field open new perspectives in the world of biomedicine.

Keywords: Microbiome, viruses, viral genes, metagenomics, microbiota, virome.

INTRODUCCIÓN

El término microbioma, propuesto inicialmente por Joshua Lederberg, en 1958, se refiere a la totalidad de elementos genéticos de los microorganismos que habitan el organismo humano y sus interacciones.¹

El Proyecto del Microbioma Humano (HMP) es el estudio más grande del microbioma humano realizado hasta la fecha. Con el objetivo de determinar la diversidad microbiana en individuos aparentemente sanos, se analizaron mediante secuencia más de 5 000 muestras de aproximadamente 250 voluntarios sanos.^{2,3}

El viroma humano se refiere al conjunto de todos los virus encontrados en el organismo humano, incluyendo los virus causantes de infecciones

agudas, persistentes y latentes.⁴

Desde su descubrimiento hace más de 100 años, los virus han sido descritos como patógenos intracelulares obligados. El primer virus estudiado fue el virus de la Rabia, por Louis Pasteur.^{4,5}

La diversidad viral del organismo humano bajo condiciones no patológicas ha sido subestimada. Cifras actuales estiman que hay 100 veces más virus en el cuerpo humano que células eucariotas.^{2,5}

Las interacciones ancestrales entre virus y humano han dejado huellas en nuestro genoma, con aproximadamente 100 000 fragmentos virales endógenos conocidos, lo cual representa

8% del total de nuestro genoma.⁶

El proyecto del microbioma humano ha estado centrado principalmente en el estudio del bacterioma, mediante secuencia metagenómica del ADN. A diferencia de las bacterias, cuyos genes ribosomales (16S ADN_r) conservados son fácilmente identificables, los virus no tienen dicha región que permitan una detección similar.^{2,3,4,5,6,7}

El cultivo viral y reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) pueden ser utilizados para la caracterización del viroma, pero solo detectan virus específicos, por lo que ofrecen una información limitada.⁷

El éxito de este proceso es restringido debido a que muchos virus aún no han sido caracterizados, por lo que no están incluidos en bases de datos de referencia. Además, el minúsculo tamaño de los genomas virales comparados con los

bacterianos hace más compleja su determinación.⁶⁻⁸

Con la implementación de métodos metagenómicos, en la actualidad es posible caracterizar las poblaciones virales no descritas hasta el momento. La secuencia profunda de nucleótidos tiene una gran capacidad de detección de virus conocidos y desconocidos a partir de muestras clínicas.^{4,9,10}

El valor del microbioma humano y en especial el viroma es ampliamente reconocido hoy y abre las puertas a nuevas líneas de investigación, que hasta hace muy poco tiempo eran inimaginables. En la presente revisión bibliográfica se presenta el conocimiento existente hasta el momento sobre la diversidad viral encontrada en el organismo humano bajo condiciones patológicas y no patológicas, así como sus implicaciones.

OBJETIVO

Realizar una revisión sistemática sobre las implicaciones del viroma humano para la salud y la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos en idioma inglés en revistas indexadas en PubMed, Biomed Central, Scielo, Scopus, LILACS. Para la búsqueda se utilizaron descriptores de Ciencias de la Salud (DeCs) como: microbioma, virus, genes virales, metagenoma, microbiota y viroma.

Se incluyeron en la búsqueda de información tanto artículos originales como revisiones

bibliográficas. La mayor parte de los artículos revisados fueron publicados entre 2012 y 2017, y se obtuvo un total de 54 artículos. Posteriormente se aplicaron criterios de selección basados en la relevancia, vigencia y aporte del tema, por lo que finalmente fueron elegidos 26 artículos para la realización de este artículo de revisión.

DESARROLLO

Los virus obviamente tienen importantes efectos en la salud humana. Muchas enfermedades de

etiología desconocida se piensa que podrían tener un origen viral.¹¹

En la mayoría de los estudios metagenómicos se ha encontrado que la proporción de bacteriófagos en el organismo humano es mucho mayor que de virus eucarióticos. Los bacteriófagos o fagos son virus que parasitan bacterias, se integran en su material genético e inducen la síntesis de otros fagos y lisis bacteriana.^{3,4,5,6,7,12}

La presencia de virus en contexto no patológico puede ser beneficioso para la salud. Un ejemplo de simbiosis entre virus y hospedero son los fagos, los cuales tienen un papel importante en el control de las comunidades bacterianas.¹²

Por otro lado, una interacción negativa es que los fagos representan un reservorio de genes de resistencia bacterianos y son capaces de contribuir en la patogenicidad bacteriana mediante la transferencia horizontal de genes.^{6,12} Como resultado, el límite entre virus patogénicos o mutualistas es desconocido, probablemente tenga un comportamiento dinámico durante la vida.⁶

A continuación, se realiza un análisis de diversidad del viroma humano por sistemas orgánicos, así como sus implicaciones en la salud y la enfermedad.

Sistema Digestivo

El sistema digestivo es el sitio anatómico más estudiado del microbioma humano, en parte porque es relativamente fácil la obtención de muestras de esta área. Se ha demostrado que los fagos se encuentran en la mucosa intestinal en una concentración hasta 10 veces mayor que las bacterias.¹³

La mayoría de los estudios coincide en que las comunidades de bacteriófagos están compuestas principalmente por miembros de las familias Microviridae, Siphoviridae, Podoviridae,

Myoviridae. Sin embargo, las proporciones de cada uno son diferentes de un estudio al otro. Además, aproximadamente 50% de los fagos aún no han sido clasificados.^{12,13,14,15}

La variabilidad presentada entre los diferentes estudios, probablemente esté dada por diferencias en la toma de muestra y técnicas de secuencia empleadas.

Entre los virus de ARN detectados en el intestino delgado y colon se encuentran Rotavirus, Astrovirus, Calicivirus, Adenovirus serotipos 40 y 41, Coronavirus, Norovirus y Torovirus.⁸

Los virus de la familia Anelloviridae son los virus eucarióticos de ADN más frecuentemente detectados en el organismo humano. Su papel en la fisiología humana y enfermedad aún no está claro. Al menos otras 15 familias de virus de ADN han sido detectadas, entre las cuales se destacan Poxviridae y Herpesviridae.^{8,15}

Según Lim (2015),¹³ la composición del viroma refleja la evolución de la microbiota bacteriana del niño; es altamente dinámico y personalizado. Desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, tanto el viroma eucariótico como el bacterioma se expandieron, pero la población de bacteriófagos se contrajo.

Esta idea se refuerza en un estudio, en el cual se caracterizó la población de fagos en niños y demostró que su diversidad fue mayor durante los primeros días de vida, y disminuye con la edad, a lo que se le sumó un cambio de Caudovirales a Microviridae.¹⁵

Estos resultados demuestran que los fagos modulan la ecología microbiana, por lo que su presencia es variable durante la vida en respuesta a estímulos externos como factores ambientales o infecciones bacterianas.

Mediante estudios metagenómicos se ha

demostrado experimentalmente que la presencia de Norovirus es un factor esencial en la génesis de Enfermedad de Crohn en individuos genéticamente predispuestos, aunque el mecanismo causal aún no se ha esclarecido.¹⁶

Por otra parte, Norman y colaboradores (2015)¹⁴ describieron cambios del viroma entérico en pacientes con Colitis ulcerativa y Enfermedad de Crohn. En estos casos, el análisis del viroma demostró aumento de bacteriófagos Caudovirales. Estos datos sugieren que la manipulación de la microbiota intestinal pudiera ser una terapia potencial en esta enfermedad.

El desarrollo de Diabetes mellitus (DM) tipo 1 es en parte consecuencia de la respuesta inmunitaria del hospedero ante infecciones virales. Varios estudios se han enfocado en enterovirus como Coxsackievirus B. La inoculación del virus en ratones indujo inflamación de los islotes pancreáticos y muerte de células β . Además, la detección postmortem de enterovirus en islotes pancreáticos de pacientes diabéticos evidenciaron el tropismo y efecto destructivo de los enterovirus en estas células.¹⁶

Las infecciones por enterovirus son comunes y en la mayoría de los casos no llega a diabetes, por lo que se requieren factores genéticos en el huésped para que se produzca una respuesta inmunitaria patogénica.

Resulta interesante la asociación encontrada entre DM tipo 1 y polimorfismos del gen que codifica para MDA5, una helicasa citoplasmática que actúa como sensor inmune innato ante infecciones virales. Una vez activada por Coxsackievirus B, la MD5 estimula la producción celular de Interferón (IFN) tipo I, y se inicia así la respuesta inmune antiviral.^{16,17}

Estos resultados proveen una explicación fascinante de cómo una infección viral puede influenciar la expresión de una enfermedad compleja.

Sistema Genitourinario

La presencia de microorganismos en el tracto urinario usualmente se ha asociado a infecciones (ITU); estudios recientes han demostrado que la orina tiene su propia microbiota, por lo que no es un medio estéril, como se creía anteriormente.^{15,18}

Aunque muy poco se conoce sobre los virus que componen la orina, se ha descrito la presencia de Adenovirus y virus BK (nombrado así por las iniciales del primer paciente en el que fue identificado) fundamentalmente, los que son patogénicos solo en individuos inmunocomprometidos.¹⁹

Santiago-Rodríguez encontró aproximadamente 107 partículas virales por mililitro de orina, sin apreciarse diferencias significativas entre los sujetos con ITU y los sanos. El virus eucariótico más frecuentemente identificado fue el Papilomavirus humano (PVH) en 95% de los pacientes, seguido de los Polyomavirus y Herpesvirus.²⁰

Esto sugiere que las comunidades virales eucarióticas presentes en la orina humana no se ven afectadas por la presencia de patógenos urinarios.

Los fagos, cuya presencia en tracto genitourinario ha sido ignorada en la literatura hasta hace poco, se han encontrado en un alto porcentaje tanto en orina como en la vagina. De hecho, cepas de fagos de *Lactobacillus* detectados en vagina han exhibido fenotipos lisogénicos y líticos.^{15,16} Esto significa que su presencia puede defender contra bacterias invasoras, por lo que tienen un papel

beneficioso para la salud.

Sistema Respiratorio

El tracto respiratorio y pulmones se encuentran poblados abundantemente por comunidades de fagos específicas de esta zona. Las descripciones de virus eucarióticos en el tracto respiratorio son altamente variables. Canuti y colaboradores identificaron la presencia de Gammapapilomavirus en muestras de exudado nasal de pacientes durante y después de episodios de infecciones respiratorias agudas, por lo que probablemente estos forman parte de la microbiota comensal.²¹

Otros estudios han demostrado la presencia de Cytomegalovirus, Roseolovirus, Lymphocryptovirus, virus del herpes simple (HSV), Polyomavirus, Alphatorquevirus y Anellovirus.^{4,22}

Éstos últimos han sido encontrados en mayor proporción en pacientes con trasplante de pulmón comparados con los controles sanos, y relacionado a disbiosis de comunidades bacterianas.^{15,22}

La perturbación del medio interno producida por enfermedades como la Fibrosis Quística (FQ) puede causar cambios en el microbioma. Willner y colaboradores encontraron que las comunidades de bacteriófagos en pacientes con FQ fueron similares entre ellos, probablemente debido a efectos de la enfermedad sobre el tracto respiratorio. Sorprendentemente, la esposa sana de uno de estos pacientes con FQ contaba con una composición de bacteriófagos muy semejante a la de los individuos con FQ.²³ Esto refuerza la idea de que el ambiente tiene una fuerte influencia en el microbioma de cada individuo.

Aunque varios virus respiratorios han sido asociados con el asma, los rinovirus son el patógeno más frecuente. De hecho, al analizar una cohorte de 259 niños, se encontró que del grupo de pacientes que había presentado infección severa por rinovirus antes de los 3 años de vida, casi 90% desarrolló asma antes de los 6 años de edad.¹⁶

Esto apunta a que los Rinovirus tienen algún papel en la patogénesis del asma bronquial, ya sea que la infección por rinovirus contribuye al desarrollo del asma o que los pacientes con predisposición al asma tienen mayor susceptibilidad al rinovirus.

Sangre y Virus Endógenos

La sangre de humanos sanos ha sido considerada estéril; sin embargo, estudios metagenómicos han demostrado que esta contiene abundantes comunidades virales, incluyendo virus eucarióticos de las familias Herpesviridae, Parvoviridae, Picornaviridae, Poxviridae y Flaviviridae.^{15,24}

Probablemente esto sea consecuencia de todas las infecciones virales a las que ha sido expuesto el huésped durante su vida; sin embargo, aún no se conocen las implicaciones que pudieran tener. Los Anellovirus pueden ser transmitidos mediante transfusiones de sangre, incluso han sido propuestos como un marcador de inmunocompetencia, debido a que el aumento de su carga viral en sangre se ha asociado a inmunosupresión, en pacientes con VIH o transplantados.^{5,15,22}

De hecho, en el estudio llevado a cabo por De Vlaminc y colaboradores (2013),⁵ al comparar la carga viral de Anellovirus en pacientes postrasplantados, se encontró que los individuos

que sufrieron de rechazo al trasplante tenían cargas virales significativamente menores.

Kapoor y colaboradores detectaron un nuevo virus humano, Hepegivirus 1 (HHpgV- 1), el cual comparte características con el virus de la Hepatitis C y Pegivirus humano. El HHpgV- 1 se encontró en dos muestras de suero de pacientes receptores de transfusiones de sangre, por lo que se demostró la transmisión parenteral.²⁵

El viroma humano no sólo se refiere a virus presentes en mucosas, sino a una gran cantidad de infecciones virales crónicas, muchas de las cuales tienen consecuencias desconocidas. Las infecciones endógenas por retrovirus constituyen aproximadamente 8% del genoma.²⁶

A pesar de que la mayoría de los virus endógenos humanos es defectuoso, debido a que no forman partículas virales completas, los genes virales contenidos en estas secuencias sí pueden ser expresadas.^{4,16}

Esta hipótesis sugiere que los virus endógenos

podrían activar respuesta inmune antiviral o interactuar con otros receptores en el huésped, por lo que sus consecuencias a largo plazo aún deben ser evaluadas.

El estado de equilibrio entre estos factores, en el cual virus y hospedero coexisten naturalmente, permite que se mantenga la salud. El cambio en alguno de estos parámetros podría llevar a la enfermedad o a la eliminación del virus.⁶

Desde el punto de vista médico esto sugiere, que, si definimos a la enfermedad como la ruptura del equilibrio del microbioma, entonces la restauración de dicho equilibrio debería ser el objetivo del tratamiento médico, no la eliminación de todos los microorganismos.

Se declara como principal limitación de esta revisión el acceso a publicaciones que no permiten consulta gratuita de sus contenidos, además de abordar solo aspectos relacionados con el viroma presente en algunos de los sistemas orgánicos.

CONCLUSIONES

El viroma puede ser variable de un individuo al otro y durante la vida. Su diversidad depende de factores genéticos, ambientales o del estado de salud del huésped. El viroma humano tiene un papel esencial en la regulación de la homeostasis y mantenimiento de la salud; sin embargo, la ruptura de este equilibrio puede llevar al

desarrollo de enfermedades. Aunque existe un amplio campo por descubrir, se conocen las implicaciones de los virus en la salud y enfermedad de los individuos, los avances en este campo abren nuevas perspectivas en el mundo de la biomedicina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Ariza-Andraca R, García-Ronquillo M. El microbioma humano. Su papel en la salud y en algunas enfermedades. Rev Cirug y Ciruj [Internet]. 2016. May [citado: 26/03/2017]; 84(1):31-35. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139-articulo-el-microbioma-humano-su-papel-X0009741116539900>

2- The NIH HMP Working Group, Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss J,

- et al. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Resec* [Internet]. 2009 [citado: 15/04/2017]; 19:2317-2323. Disponible en: <http://genome.cshlp.org/content/19/12/2317.full.html>
- 3- Zou S, Caler L, Colombini-Hatch S, Glynn S, Srinivas P. Research on the human virome: where are we and what is next. *J. Microbiome* [Internet]. 2016.Jun [citado: 31/03/2017];4:32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4919837/>
- 4- Wylie K, Weinstock GM, Storch GA. Emerging View of the Human Virome. *J.Transl Res* [Internet]. 2012.Oct [citado: 31/03/2017]; 160(4): 283–290. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701101/>
- 5- De Vlaminc I, Khush K, Strehl C, Kohli B, Neff N, Okamoto J, et al. Temporal Response of the Human Virome to Immunosuppression and Antiviral Therapy. *Cell* [Internet]. 2013.Nov [citado: 26/03/ 2017]; 155(5): 1178-1187.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098717/>
- 6- Popgeorgiev N, Temmam S, Raoult D, Desnues C. Describing the Silent Human Virome with an Emphasis on Giant Viruses. *Intervirology* [Internet]. 2013[citado: 31/03/2017]; 56:395-412. Disponible en: <http://www.karger.com/Article/PDF/354561>
- 7- Delwart E. A Roadmap to the Human Virome. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013.Feb[citado: 15/04/2017]; 9(2):e1003146. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573120/>
- 8- Columpsi P, Sacchi P, Zuccaro V, Cima S, Sarda C, Mariani M, et al. Beyond the gut bacterial microbiota: The gut virome. *J. Med Virol* [Internet]. 2016. Feb [citado: 28/04/2017]; 88:1467–1472. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.24508/full>
- 9- Wylie T, Wylie K, Herter B, Storch G. Enhanced virome sequencing using targeted sequence capture. *J. Genome Res* [Internet]. 2015. Dec [citado: 15/04/2017]; 25(12): 1910–1920. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665012/>
- 10- Wylie KM, Mihindukulasuriya K A, Sodergren E, Weinstock GM, Storch G. Sequence Analysis of the Human Virome in Febrile and Afebrile Children. *PLoS ONE* [Internet]. 2012.Jun [citado: 28/04/2017];7(6): e27735. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027735>
- 11- Parker MT. An Ecological Framework of the Human Virome Provides Classification of Current Knowledge and Identifies Areas of Forthcoming Discovery. *Yale J Biol Med* [Internet]. 2016.Sep [citado: 15/04/2017]; 89(3): 339–351. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045143/>
- 12- De Paepe M, Leclerc M, Tinsley C, Petit MA. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? *Front Cell Infect Microbiol* [Internet].2014. Mar [citado: 8/05/2017]; 4:39. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975094/>
- 13- Lim ES, Zhou Y, Zhao G, Bauer K, Droit L, Ndao M. et al. Early life dynamics of the human gut virome and bacterial microbiome in infants. *Natu Medic* [Internet]. 2015 Sep[citado: 17/04/2017]; 21:1228-1234. Disponible en: <http://www.nature.com/nm/journal/v21/n10/full/nm.3950.html>
- 14- Norman J, Handley S, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC.et al. Disease-specific Alterations in the Enteric Virome in Inflammatory Bowel Disease. *J Cell* [Internet]. 2015. Jan [citado: 28/04/ 2017]; 160(3): 447-460. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312520/>

- 15- Rascovan N, Duraisamy R, Desnues C. Metagenomics and the Human Virome in Asymptomatic Individuals. *Annu. Rev. Microbiol*[Internet]. 2016 [citado: 8 /05/2017];70:125-4. Disponible en: <http://annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-micro-102215-095431>
- 16- Foxman E, Iwasaki A. Genome–virome interactions: examining the role of common viral infections in complex disease. *Nature Rev Microb* [Internet]. 2011.Apr [citado: 26/03/2017]; 9(4):254-264.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3678363/>
- 17- Hongjie W, Yulan J, Robert P, MV Prasad Linga R ,Jennifer P ,Bruce Bode et al. IFIH1 polymorphisms are significantly associated with type 1 diabetes and IFIH1 gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *Hum. Mol. Genet* [Internet]. 2009.Jan [citado: 16/04/2017]; 18(2): 358–365. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2638779/>
- 18- Samantha A,Whiteside , Hassan Razvi, Sumit D, Gregor R , Jeremy P. Burto. The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nature Reviews Urology* [Internet]. 2015.Jan [citado: 15/04/2017];12:81-90.Disponible en: <http://www.nature.com/nrurol/journal/v12/n2/full/nrurol.2014.361.html>
- 19- Konietzny R, Fischer R, Ternette N, Wright CA, Turney BW, Chakera A, et al. Detection of BK virus in urine from renal transplant subjects by mass spectrometry. *Clinical Proteomics* [Internet].2012 Apr[citado: 26/04/2017]; 9:4.Disponible en: <https://clinicalproteomicsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1559-0275-9-4>
- 20- Santiago-Rodriguez TM, Melissa L,Bonilla N,Pride D. The human urine virome in association with urinary tract infections. *Front. Microbiol* [Internet]. 2015.Jan [citado: 28/04/2017]; 6:14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304238/>
- 21- Canuti M, Deijs M, Jazaeri Farsani SM, Holwerda M, Jebbink MF, et al.. Metagenomic analysis of a sample from a patient with respiratory tract infection reveals the presence of a gamma-papillomavirus. *Front. Microbiol* [Internet]. 2014. Jul [citado: 30/04/2017];5:347.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086198/>
- 22- Young JC, Chehoud C, Bittinger K, Bailey A, Diamond JM, Cantu E, et al. Viral metagenomics reveal blooms of anelloviruses in the respiratory tract of lung transplant recipients. *Am JourTransp* [Internet]. 2015.Jan[citado: 30/03/2017]; 15(1): 200-209.Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4276431/>
- 23- Willner D, Furlan M, Haynes M, et al. Metagenomic Analysis of Respiratory tract DNA Viral Communities in Cystic Fibrosis and Non-cystic Fibrosis Individuals. *PLoS One* [Internet]. 2009.Oct [citado: 17/04/2017];4(10):e7370. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2756586/>
- 24- Furuta RA, Sakamoto H, Kuroishi A, Yasiui K, Matsukura H, Hirayama F, et al. Metagenomic profiling of the viromes of plasma collected from blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Transfusion* [Internet]. 2015 [citado: 7/05/2017]; 55:1889-99. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.13057/full>
- 25- Kapoor A, Kumar A, Simmonds P, Bhuvaa N,Chauhana LS,Leea B, et al. Virome Analysis of Transfusion Recipients Reveals a Novel Human Virus That Shares Genomic Features with Hepaciviruses and Pegiviruses. *mBio.* [Internet]. 2015.Sep [citado: 15/04/2017]; 6(5):e01466-15. Disponible en: <http://mbio.asm.org/content/6/5/e01466-15.full>
- 26- Cadwell K. The virome in host health and

disease. Immunity [Internet]. 2015. May[citado: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC45728/04/2017>]; 42(5):805–813. Disponible en: [8625/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC45728/04/2017)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.