El viroma y el cerebro: una revisión sobre la influencia de los virus en la salud neurológica y los procesos cognitivos

Carlos Gerardo Ford, Especialista en Virología Clínica. Jefe Área de Biología Molecular. Laboratorio de Análisis Bioquímicos Güemes

Resumen

El viroma es el conjunto de virus y bacteriófagos que infectan células eucariotas y procariotas, que componen los distintos compartimientos del cuerpo humano. En el pasado la investigación biomédica, centró su atención solo en el componente bacteriano del microbioma; sin embargo, los avances en secuenciación de nueva generación de la última década han permitido caracterizarlo y asociarlo con diversos estados de salud-enfermedad. Esta revisión reúne la evidencia disponible sobre la relación entre el viroma y el cerebro, abarcando el viroma intestinal compuesto principalmente por bacteriófagos, el eje microbiota-intestino-cerebro, el viroma residente en el tejido cerebral y los retrovirus endógenos humanos. Se examina la hipótesis de una etiología viral para distintos trastornos neurológicos, como también psiquiátricos con especial atención a la esquizofrenia, así como los mecanismos por los cuales los virus podrían modular la neuroquímica, la neuroinflamación, la función cognitiva y la conducta. La evidencia actual sugiere que el viroma participa en la regulación de las poblaciones bacterianas, que generan distintos metabolitos y neurotransmisores que afectan de forma directa o indirecta el funcionamiento del sistema nervioso central.

Palabras clave

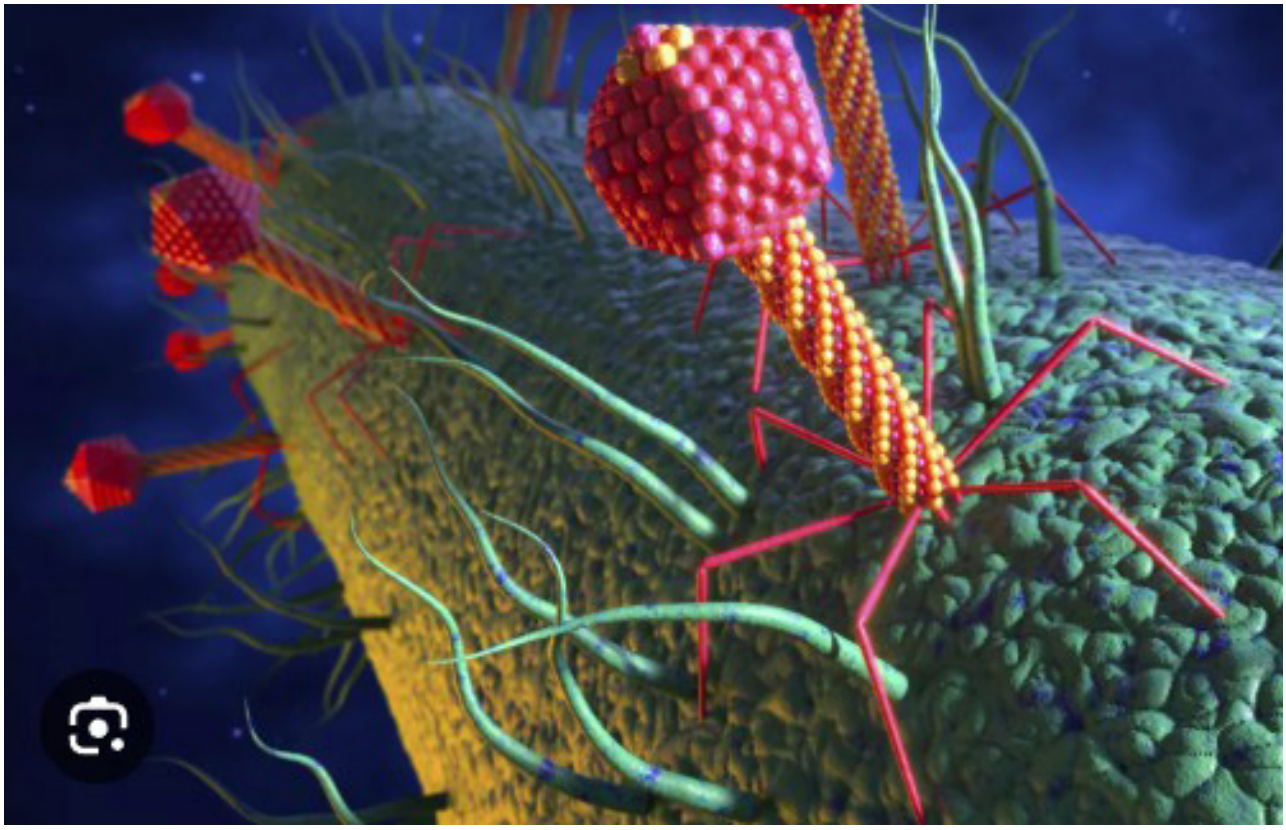
Viroma humano; Microbioma gastrointestinal; Bacteriófagos; Eje cerebro-intestino; Esquizofrenia; Retrovirus endógenos; Cognición; Neuroinflamación.

Introducción

El viroma puede describirse como el conjunto de todos los virus presentes en un compartimiento determinado; en el contexto del cuerpo humano deben considerarse varios viromas, dado que cada compartimiento corporal alberga comunidades virales distintas, y su composición varía con la edad, el estilo de alimentación y la presencia de otros componentes del microbioma [1]. Históricamente, el componente viral del microbioma fue mucho menos estudiado que el bacteriano; el desarrollo de la metagenómica viral como así también de las tecnologías de secuenciación de nueva generación [1,2] (o sea el desarrollo de métodos de laboratorio como así también de programas bioinformáticos específicos [3]), permitió caracterizar el viroma en individuos sanos y enfermos, pudiendo asociar determinados virus con enfermedades específicas [1,2].

El viroma humano comprende tanto virus que infectan distintas especies animales, retrovirus endógenos, virus que producen infecciones persistentes y latentes; o bacteriófagos que infectan bacterias y arqueas [4]. En el tracto intestinal, el viroma está compuesto predominantemente por bacteriófagos, sobre todo del orden Crassvirales (fagos tipo crAss) en poblaciones con un estilo de vida urbano moderno (industrializadas); su colonización comienza al nacer y se considera única y estable en la adultez, aunque una gran proporción de las secuencias permanece sin clasificar y constituye la denominada «materia oscura viral» [5].

Sobre esta base, distintos autores han propuesto una etiología viral para diver-



sos trastornos neurológicos, psiquiátricos y de otra índole [3]. El objetivo de esta revisión es integrar la evidencia científica disponible sobre la presencia y el protagonismo del viroma en relación con el cerebro. Explicando su influencia sobre la neuroquímica cerebral, sobre los procesos cognitivos y su asociación con trastornos neurológicos o psiquiátricos.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos en idioma inglés en revistas indexadas en PubMed, Science Direct y Google académico.

Para la búsqueda se utilizaron palabras clave como: microbioma, HERVs, Alzheimer, Esquizofrenia, microbiota y viroma. Se incluyeron en la búsqueda de información tanto artículos originales como revisiones bibliográficas. La mayor parte de los artículos científicos revisados fueron publicados entre los años 2016 y 2026, y se obtuvieron un total de 40 artículos.

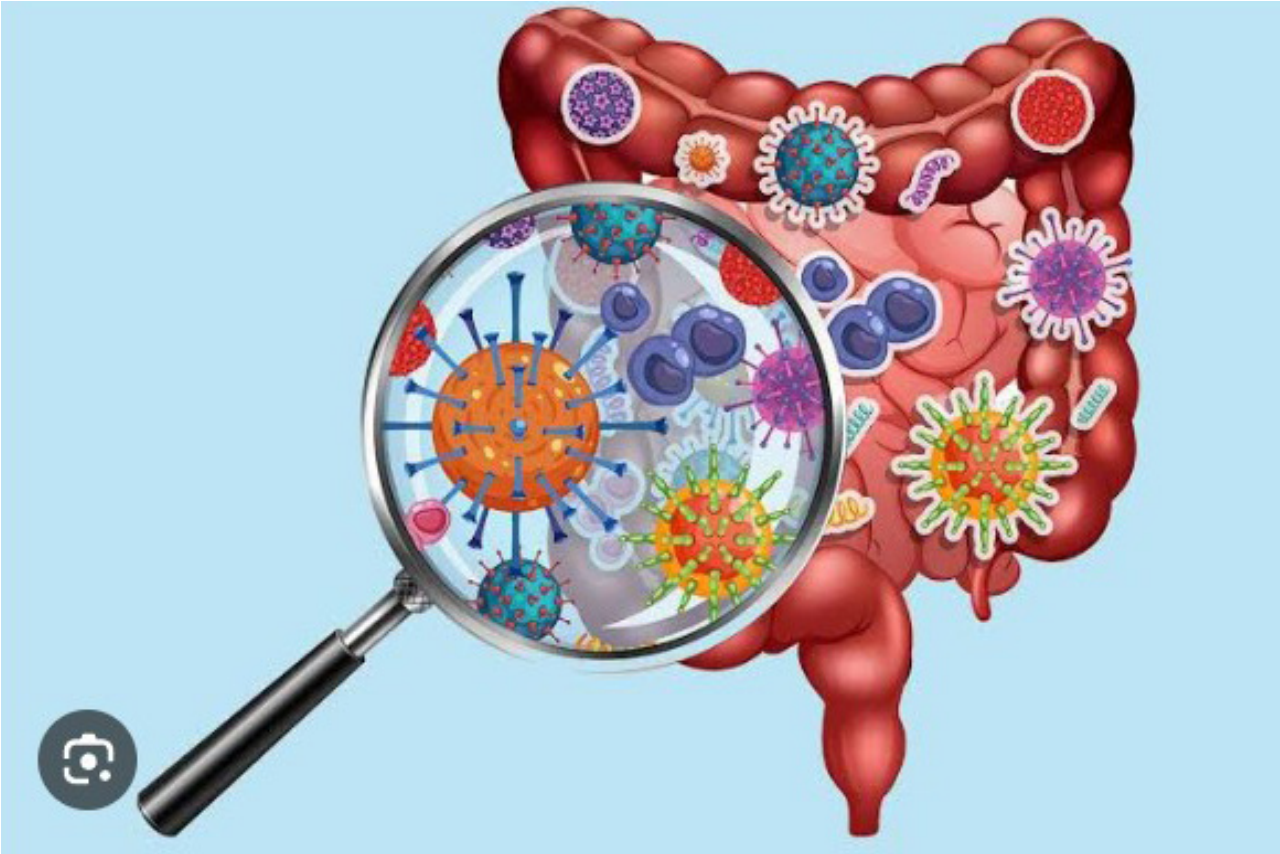
Los criterios de selección aplicados fueron: relevancia, vigencia y aporte al tema, por lo que finalmente quedaron seleccionados 26 publicaciones para la realización de este artículo de revisión. Se excluyeron aquellos artículos que no cumplían con el criterio de inclusión o que habían sido publicados antes del año 2016.

Desarrollo

El viroma humano: definición y distribución por compartimientos

La presencia de partículas virales varía según el sitio anatómico que se estudie, en el compartimiento intestinal una gran parte de esos virus son bacteriófagos cuya distribución está determinada por las comunidades bacterianas del huésped; estos fagos pueden infectar y regular a las bacterias mediante ciclos líticos o lisogénicos, lo que puede generar distintos fenómenos sobre la composición del microbioma y también el huésped [1].

La metagenómica viral se ha consolidado como herramienta para caracterizar el viroma humano, investigar la presencia de virus en patologías de origen desconocido y comprender su contribución a los estados de salud-enfermedad [2].



La distribución por compartimientos pudo describir gracias a los resultados de distintos estudios:

1- Algunas familias de virus ADN que se encuentran distribuidas por todo el cuerpo, tanto en condiciones de salud como de enfermedad; establecen infecciones persistentes, como ocurre con la familia Herpesviridae, o no se asocian a una enfermedad concreta, como los anelovirus [1].

2- El primer análisis integral del viroma humano sano en distintos tejidos fue realizado mediante metatranscriptómica, en el marco del proyecto GTEx, que detectó 39 especies virales en al menos un tejido; observaron en el cerebro de un sujeto una asociación entre la expresión de genes involucrados en la activación inmunológica y la presencia del virus herpes simple tipo 1, el virus de Epstein-Barr en bazo y sangre se vinculó con un aumento de células plasmáticas, y el virus Torque teno se halló ampliamente distribuido sin asociarse a respuestas de interferón [6].
3- También se ha descrito el ensamblaje y la anotación del viroma en tejido cerebral a partir de secuenciación de nueva generación, lo que aportó marcos metodológicos para su estudio [7]. Se encontró, en la corteza prefrontal post-mortem de 72 individuos, secuencias de 26 virus pertenecientes a 11 taxones virales, evidenciando una alta variedad de secuencias virales en el tejido cerebral [8].

El eje microbiota-intestino-cerebro

El eje microbiota-intestino-cerebro es una red de comunicación bidireccional a través de la cual la microbiota y el cerebro se comunican con el sistema inmune, el metabolismo del triptófano, el nervio vago y el sistema nervioso entérico: con la participación de metabolitos microbianos como los ácidos grasos de cadena corta. Este eje se ha visto implicado en condiciones como el autismo, la ansiedad, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer [9]. El sistema inmune representa una vía clave de comunicación a lo largo del eje, y el microbioma se ve afectado en los estados de neuroinflamación tanto de salud como de enfermedad [10]. Entre las vías anatómicas de comunicación, el

nervio vago actúa como modulador del eje cerebro-intestino tanto en trastornos psiquiátricos como en inflamatorios [11].

La activación del nervio vago reduce la producción de citoquinas proinflamatorias, y la microbiota influye sobre la función cerebral mediante la secreción de neurotransmisores como la serotonina y el ácido **γ**-aminobutírico (GABA) [12]. En contraste con la investigación tradicional centrada exclusivamente en el sistema nervioso central, la investigación contemporánea ha desplazado su foco hacia esta interacción bidireccional. Las alteraciones en la composición de la microbiota y del viroma se consideran no solo una consecuencia, sino un posible factor causal y modulador de la neuroinflamación [13].

Viroma intestinal: bacteriófagos, bacterias y neuroquímica

El viroma intestinal, compuesto principalmente por bacteriófagos, regula las poblaciones bacterianas y sus funciones metabólicas asociadas; fagos como Bacteroides phage B124-14, Escherichia virus JES2013 y los fagos de Enterococcus EFRM31 y EFAP1; afectan la función intestinal y neural a través de su interacción con géneros bacterianos clave como Bacteroides, Roseburia, Prevotella y Fecalibacterium, una población de fagos robusta y equilibrada resulta crucial para mantener una microbiota intestinal saludable [12].

Entre las bacterias beneficiosas, especies de Lactobacillus que sintetizan GABA, participan en la regulación del estado de ánimo. El Lactobacillus helveticus produce serotonina, dopamina, norepinefrina y GABA, todos estos neurotransmisores influyen sobre la motivación, el ánimo, la concentración y otras funciones cognitivas; además se generan péptidos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que podría mejorar el flujo sanguíneo cerebral y reducir el deterioro cognitivo asociado a la hipertensión [12]. Bacterias como Roseburia, Fecalibacterium y Clostridium son productoras de ácidos grasos de cadena corta, que contribuyen a sostener la integridad de la barrera hematoencefálica y a regular la función y maduración de la microglía, modulando así los procesos neuroinflamatorios [12].

El principal mecanismo por el cual el viroma influye sobre el cerebro es indirecto: mediante la lisis de especies bacterianas beneficiosas, como las productoras de ácidos grasos de cadena corta o de neurotransmisores como el GABA, la acción lítica de los fagos sobre las bacterias provoca la liberación, a la luz entérica, de componentes bacterianos como los lipopolisacáridos, lo que provoca inflamación periférica y aumenta la permeabilidad intestinal; esto permite que toxinas y citoquinas alcancen la circulación, crucen la barrera hematoencefálica y activen a la microglía, desencadenando la neuroinflamación [13]. Por ejemplo, la reducción de bacterias Lactococcus por acción de los fagos puede disminuir la producción entérica de dopamina, factor relevante en la enfermedad de Parkinson, y en condiciones de estrés la transición de fagos lisogénicos a líticos promueve la liberación de moléculas que exacerban la neuroinflamación [13].

Los fagos son, además, elementos limitantes de las poblaciones bacterianas a través de la dinámica depredador-presa, con predominio del ciclo lisogénico en los nichos humanos [1].

Determinados bacteriófagos del orden Caudovirales se han asociado con una mejor función ejecutiva y memoria en: moscas, ratones y humanos; el trasplante de microbiota con alto contenido de Caudovirales aumentó la memoria y la expresión de genes de respuesta inmediata en ratones receptores, y la suplementación con el bacteriófago lactococcal 936 incrementó la memoria en moscas [14].

La riqueza y diversidad del viroma intestinal se encuentra disminuida en adultos con obesidad; los Caudovirales se asociaron con mejor función ejecutiva y memoria inmediata, mientras que los Microviridae podrían resultar perjudicia-

les para la función cognitiva [15].

Disbiosis del viroma y trastornos neurológicos

Cuando el equilibrio del microbioma se altera ocurre el fenómeno de disbiosis intestinal; las alteraciones del viroma intestinal pueden contribuir al envejecimiento cerebral, al deterioro cognitivo y a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson y la esclerosis múltiple [13]. La disbiosis se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia; en pacientes con Alzheimer con amiloide positivo se observó una reducción de la familia Siphoviridae y de múltiples fagos de Lactococcus, mientras que en la enfermedad de Parkinson se halló una mayor riqueza y diversidad viral con unidades taxonómicas operativas virales características [12].

El análisis del viroma cerebral en el putamen humano, región críticamente afectada en la enfermedad de Parkinson y la atrofia multisistémica, mostró que las muestras cerebrales que presentaban lesiones neurodegenerativas poseían una diversidad alfa del viroma significativamente mayor que los controles sanos, con nueve especies virales enriquecidas, incluido el retrovirus endógeno humano K, lo que sugiere por su posible relevancia que podría considerarse como biomarcador a futuro [16]. Cabe aclarar aquí que una diversidad alfa suele indicar un ecosistema microbiano más maduro, equilibrado y saludable.

En la cirrosis, las alteraciones del viroma intestinal se asociaron con la disfunción cognitiva y con la encefalopatía hepática mínima, tanto de forma transversal como longitudinal [17].

El estrés también modula el viroma: en un modelo murino, el estrés social crónico produjo alteraciones conductuales, inmunes y del bacterioma asociadas a cambios en la clase Caudoviricetes, el trasplante del viroma fecal de animales previo al estrés permitió evaluar la relación causal de estos cambios [18]. De forma complementaria, el estrés modula el sistema inmune del huésped, que a su vez influye sobre la composición del viroma intestinal y sobre las funciones neurológicas a través de la comunicación bidireccional del eje intestino-cerebro [19]. En el contexto de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha descrito que la progresión a SIDA se asocia con una expansión del viroma entérico, incluido el aumento de adenovirus, lo que sugiere un papel importante de otros virus en la progresión de la enfermedad [20].

El viroma cerebral

El viroma también se encuentra en el compartimiento cerebral. En la corteza prefrontal se identificaron 26 virus de 11 taxones, en individuos con infección por VIH y trastorno por uso de sustancias, donde se observó un mayor número total de virus, con aumento en la frecuencia de adenovirus y virus de Epstein-Barr, como también en la carga viral del virus Torque teno [8]. Los marcos metodológicos basados en secuenciación de nueva generación han permitido identificar el viroma a partir de tejido cerebral [7], y la caracterización del viroma del líquido cefalorraquídeo en personas con infección por VIH abrió una nueva vía para estudiar la salud cerebral y mental, con vínculos hacia la neuroinflamación y la cognición [21].

En el área de Brodmann 46, también conocida como corteza prefrontal dorsolateral, región vinculada al razonamiento, la planificación y las funciones cognitivas superiores, se documentó un viroma residente: a partir de tejido post-mortem se recuperaron 91 tipos de virus asignados a 9 filos, 10 clases, 10 órdenes, 13 familias, 19 géneros y 30 especies, y los controles sanos exhibieron una mayor diversidad alfa que los pacientes con esquizofrenia [22].

Viroma, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos

La hipótesis viral en los trastornos psiquiátricos se apoya en varias líneas de

evidencia: la presencia de marcadores inflamatorios elevados en el cerebro y en los tejidos periféricos en el curso de una enfermedad mental; la asociación genética más fuerte de la esquizofrenia con la región HLA, clave en la respuesta inmune a las infecciones; la coincidencia de la estacionalidad de los nacimientos en esquizofrenia con la época de brotes de resfriado y gripe o de trastornos respiratorios virales; y los déficits cognitivos en sujetos con esquizofrenia seropositivos para el virus del herpes simple tipo 1 [3].

En el compartimiento abdominal se han detectado niveles aumentados de Escherichia coli en pacientes con esquizofrenia, tanto en primer episodio sin tratamiento farmacológico como en pacientes crónicos tratados con antipsicóticos, en comparación con controles sanos, lo que sugiere una desregulación del eje intestino-cerebro y un posible papel de E. coli en la patogénesis de la enfermedad [22].

La caracterización del viroma intestinal en 90 pacientes con esquizofrenia y 81 controles identificó 171 unidades taxonómicas operativas virales con diferencias significativas, de las cuales 124 estaban enriquecidas en la esquizofrenia, principalmente de las familias Siphoviridae y Flandersviridae; un clasificador basado en características del viroma alcanzó un área bajo la curva del 93,2 %, superando al modelo bacteriano, y se observó que el tratamiento antipsicótico altera taxones virales específicos [23]. Asimismo, los pacientes con esquizofrenia presentan una ecología viroma-bacterioma anormal: las correlaciones entre virus y bacterias observadas en los controles se pierden en gran medida en la enfermedad. El efecto del viroma sobre la esquizofrenia parece estar mediado por el bacterioma y por los metabolitos del huésped [24].

Retrovirus endógenos humanos

Numerosas secuencias virales están integradas en el genoma humano y se denominan elementos virales endógenos; entre ellas, las de origen retroviral representan alrededor del 8% del genoma, y algunas conservan marcos de lectura abiertos aparentemente funcionales que pudieron aportar exaptaciones al genoma huésped [1]. En el tejido cerebral, los retrovirus endógenos humanos resultaron más abundantes en los cerebros de los controles sanos que en los de personas con esquizofrenia, y se ha propuesto que podrían tener funciones reguladoras en el genoma, influyendo en la expresión génica y en procesos relevantes para el desarrollo y la función cerebral [22]. Por otra parte, el retrovirus endógeno humano K se ha implicado en la agregación de las proteínas TDP-43 y FUS en la esclerosis lateral amiotrófica [12].

Virus, infección y neuroinflamación

En la encefalitis debida a la infección por el virus del herpes simple tipo 1 se promueve la neuroinflamación. Sin embargo, un metabolito microbiano intestinal, el N-óxido de nicotinamida, derivado principalmente de bacterias del género Lactobacillus, activa la mitofagia en la microglía y mitiga la progresión de la encefalitis herpética, mientras que la depleción de la microbiota mediante antibióticos exacerba la hiperactivación microglial y la patología [25].

Las infecciones virales respiratorias por SARS-CoV-2, influenza y virus sincicial respiratorio se asocian con alteraciones de la microbiota intestinal, con frecuentes síntomas gastrointestinales que sugieren un vínculo entre los virus respiratorios y la microbiota a través del eje intestino-pulmón [26].

Entre los virus neurotrópicos, el virus del herpes simple puede infectar el sistema nervioso central por la vía olfatoria e inducir neuroinflamación y disfunción mitocondrial, y su reactivación se ha asociado con un aumento de la agregación de ovillos de tau y de placas de amiloide-□ en la enfermedad de Alzheimer [12]. En estudios de muestras de pacientes psiquiátricos se ha detectado actividad viral generalizada, incluyendo secuencias del VIH-1, Torque teno, Pegivirus, herpesvirus y pa-

pilomavirus—, y se ha descrito una asociación entre la exposición a herpesvirus y el deterioro cognitivo [3].

Conclusiones

La evidencia científica muestra la influencia de los virus en la bioquímica cerebral, vincula al viroma intestinal con la función cognitiva: los bacteriófagos Caudovirales se asocian con mejor función ejecutiva y memoria [14], la abundancia de determinadas familias virales se relaciona con el rendimiento cognitivo y la presencia de Microviridae con peores resultados [15], las alteraciones del viroma se asocian con la disfunción cognitiva en contextos clínicos como la cirrosis [17]. La modulación de las poblaciones bacterianas por parte de los fagos puede influir indirectamente sobre la síntesis de neurotransmisores como la dopamina, la serotonina y el GABA al alterar las bacterias implicadas en su biosíntesis [12].

El desequilibrio de neurotransmisores como la serotonina, la dopamina, norepinefrina y GABA; se vinculan con estados emocionales como la ansiedad, la desmotivación y la falta de concentración. Si el viroma intestinal desregula las bacterias que generan estos neurotransmisores, la ansiedad podría aumentar, la motivación disminuir y la concentración desaparecer temporalmente.

En el caso particular de la esquizofrenia, por ejemplo, si bien existe evidencia que vincula a los virus con el trastorno [23], su papel en esta patología debe evaluarse, al igual que ocurre con otros posibles agentes causales: junto con factores genéticos, ambientales y neurobiológicos.

Aún la evidencia científica no responde muchas de las preguntas acerca del papel del viroma en los procesos biológicos del cuerpo humano, que podrían ser el objeto de estudio de futuras investigaciones.

Bibliografía

- Zárate S, Taboada B, Yocupicio-Monroy M, Arias CF. Human virome. Arch Med Res. 2017;48(8):701-716.
- Bai GH, Lin SC, Hsu YH, Chen SY. The human virome: viral metagenomics, relations with human diseases, and therapeutic applications. Viruses. 2022;14(2):278.
- Yolken RH, Kinnunen PM, Vapalahti O, Dickerson F, Suvisaari J, Chen O, et al. Studying the virome in psychiatric disease. Schizophr Res. 2021;234:78-86.
- Carding SR, Davis N, Hoyles L. Review article: the human intestinal virome in health and disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(9):800-815.
- Pargin E, Roach MJ, Skye A, Papudeshi B, Inglis LK, Mallawaarachchi V, et al. The human gut virome: composition, colonization, interactions, and impacts on human health. Front Microbiol. 2023;14:963173.
- Kumata R, Ito J, Takahashi K, Suzuki T, Sato K. A tissue level atlas of the healthy human virome. BMC Biol. 2020;18(1):55.
- Yuan Z, Ye X, Zhu L, Zhang N, An Z, Zheng WJ. Virome assembly and annotation in brain tissue based on next-generation sequencing. Cancer Med. 2020;9(18):6776-6790.
- Dang X, Hanson BA, Orban ZS, Jimenez M, Suchy S, Koralnik IJ. Characterization of the brain virome in human immunodeficiency virus infection and substance use disorder. PLoS One. 2024;19(4):e0299891.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019;99(4):1877-2013.
- O'Riordan KJ, Moloney GM, Keane L, Clarke G, Cryan JF. The gut microbiota-immune-brain axis: therapeutic implications. Cell Rep Med. 2025;6:101982.
- Breit S, Kupferberg A, Rogler G,

Hasler G. Vagus nerve as modulator of the brain-gut axis in psychiatric and inflammatory disorders. Front Psychiatry. 2018;9:44.
- Shrivastav K, Pandey M, Gor H, Nema V. Gut virome plays an extended role with bacteriome in neurological health and disease. J Neurol Sci. 2026;481:125754. doi:10.1016/j.jns.2026.125754.
- Silvestro S, Midiri A, Biondo C, Casilli S, Borrello L, Zummo S, et al. Silent intruders: the gut virome in brain aging and cognitive decline. Pathogens. 2026;15(2):180.
- Mayneris-Perxachs J, Castells-Nobau A, Arnoriaga-Rodríguez M, Garre-Olmo J, Puig J, Ramos R, et al. Caudovirales bacteriophages are associated with improved executive function and memory in flies, mice, and humans. Cell Host Microbe. 2022;30(3):340-356.e8.
- Motger-Albertí A, Fernández-Real JM. Gut virome changes with nutrition and metabolic disease influencing cognitive function. En: Heidt PJ, Bienenstock J, Hill C, Rusch V, eds. The Biological Empire of the Bacteriophage (Old Herborn University Seminar Monograph 34). Herborn, Alemania: Old Herborn University Foundation; 2022. p. 79-92.
- Ghorbani M, Gabarrini G, Hajikhezri Z. Brain virome dysbiosis in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Front Microbiol. 2025;16:1683277. doi:10.3389/fmicb.2025.1683277.
- Jinato T, Sikaroodi M, Fagan A, Sterling RK, Lee H, Puri P, et al. Alterations in gut virome are associated with cognitive function and minimal hepatic encephalopathy cross-sectionally and longitudinally in cirrhosis. Gut Microbes. 2023;15(2):2288168.
- Ritz NL, Draper LA, Bastiaanssen TFS, Turkington CJR, Peterson VL, van de Wouw M, et al. The gut virome is associated with stress-induced changes in behaviour and immune responses in mice. Nat Microbiol. 2024;9(2):359-376.
- Talarico F, Tilocca B, Spagnuolo R, Abenavoli L, Luzza F, Roncada P. The effects of stress on gut virome: implications on infectious disease and systemic disorders. MicrobiologyOpen. 2024;13(4):e1434.
- Palmer BE, Li SX, Lozupone CA. The HIV-associated enteric microbiome has gone viral. Cell Host Microbe. 2016;19(3):270-272.
- Trunfio M, Scutari R, Fox V, Vuaran E, Dastgheyb RM, Fini V, et al. The cerebrospinal fluid virome in people with HIV: links to neuroinflammation and cognition. Front Microbiol. 2025;16:1704392.
- Ghorbani M. Unveiling the human brain virome in Brodmann area 46: novel insights into dysbiosis and its association with schizophrenia. Schizophr Bull Open. 2023;4(1):sgad029.
- Ren Y, Zhang P, Yu H, Li S, Jiang H. Metagenome-based characterization of the gut virome in patients with schizophrenia. J Transl Med. 2025;23:895. doi:10.1186/s12967-025-06923-3.
- Tao S, Wu Y, Xiao L, Huang Y, Wang H, Tang Y, et al. Alterations in fecal bacteriome-virome interplay and microbiota-derived dysfunction in patients with schizophrenia. Transl Psychiatry. 2025;15:35.
- Li F, Wang Y, Zheng K. Microglial mitophagy integrates the microbiota-gut-brain axis to restrain neuroinflammation during neurotropic herpesvirus infection. Autophagy. 2023;19(2):734-736.
- El-Khoury G, Hajjar C, Geitani R, Karam Sarkis D, Butel MJ, Barbut F, et al. Gut microbiota and viral respiratory infections: microbial alterations, immune modulation, and impact on disease severity: a narrative review. Front Microbiol. 2025;16:1605143.