

Trosolwg o Therapiau Bacterioffag yn Nyframaeth:

Eu heffeithiolrwydd therapiwtig, eu goblygiadau iechyd, a'u heriau ymchwil.

Louise James¹ (2131640@swansea.ac.uk), Tamsyn M. Uren Webster¹ (t.m.urenwebster@swansea.ac.uk),
Gethin Thomas¹ (g.r.thomas@swansea.ac.uk), Mathias Middelboe² (mmiddelboe@bio.ku.dk),
Sofia Consuegra^{1,3} (s.consuegra@swansea.ac.uk)

¹Adran Biowyddorau, Canolfan Ymchwil Dyfrol Cynaliadwy (CSAR), Prifysgol Abertawe, Cymru, SA2 8PP, DU,

²Marine Biological Laboratory, University of Copenhagen, Strandpromenaden 5, 3000, Helsingør, Denmark

³Instituto de Investigaciones Marinas (IIM-CSIC), Vigo, Spain



Cyd-destun:

Er bod mas-gynhyrchiant gwrthfotigau wedi galluogi'n rheolaeth o afiechydon bacteriol yn nyframaeth, crëwyd amodau detholus am ymaddasiad bacteria ymwrthol¹ trwy eu horddedfnydd. O ganlyniad, mae strategaethau amgen o drin pathogenau bacteria ymwrthol yn hanfodol i ddiogelu cynhyrchiant y ddiwydiant dyframaeth, wrth i'w gyfraniad at dreuliant bwyd y boblogaeth ryngwladol cynyddu, gydag allbwn o ~223 miliwn tunell yn 2022^{2,3}.

Caiff therapiau bacterioffag eu hystyried fel ffordd arloesol o reoli pathogenau nyframaeth, lle gweinyddiwyd organebau dyfrol gyda ffagau i waredu straeniau penodol o facteria⁴. Tra bod tystiolaeth o effeithiolrwydd therapiwtig ffagau i leddefu pathogenau yn nyframaeth, mae aneglurder parhaol o'u holl goblygiadau iechyd i organebau gweinyddwyd⁵, megis dylanwad ffagau dros systemau imiwnolegol, cymunedau ym microbiomau lletyol, ac ymddygiad.

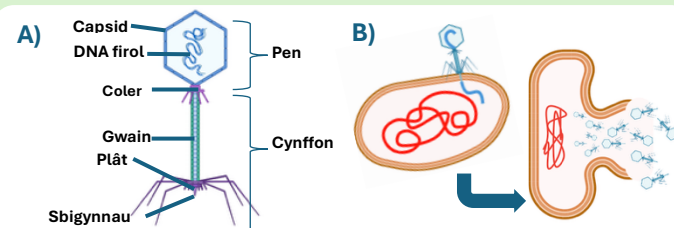
Dulliau:

Perfformiwyd adolygiad llenyddol o weinyddiad ffagau yn nyframaeth er mwyn:

- Nodi effeithiolrwydd therapiau bacterioffag wrth drin afiechydon bacteriol.
- Asesu perfformiad therapiau firol i gymharu â gwrthfotigau.
- Adnabod rhwystrau i fabwysiad therapiau yma yn nyframaeth.

Beth yw bacterioffagau?

- Bacterioffagau, neu 'ffagau' ydy firsau sy'n goresgyn a lladd bacteria. Daw'r enw o'r 'phagein' Groegaidd (yn golygu 'i fwyta') (Ffig.1A).
- Mae ffagau yn benodol iawn. Mae pob straen yn targedu un math o facteria yn dibynu ar nodweddion eu cell-bilenni⁷.
- Maent yn cyfuno gyda bacteria lletyol trwy adnabod nodweddion penodol o'i gell-bilen a chwistrellu DNA/RNA i'w fewn (Ffig. 1B), gan oruwchreoli metabolaeth y bacteria i flaenoriaethu atgynhyrchiad y ffagau ar draul y gell lletyol. Wrth i gopïau'r ffagau echdorri o'r cell⁸, caiff y bacteria ei lysu a'i ladd.

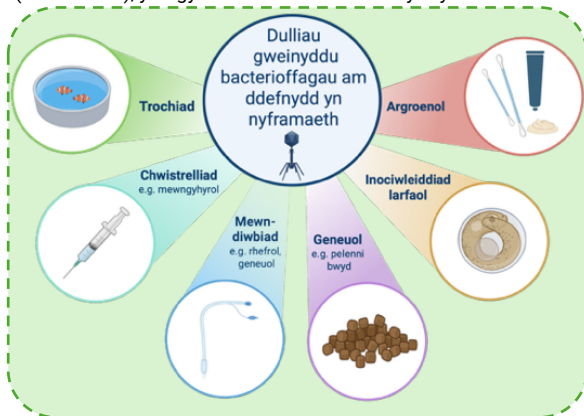


Ffigwr 1A) Bacterioffag enghreifftiol 'T4' wedi'i labelu.

Ffigwr 1B) Ymosodiad bacterioffag T4 i'w gell targed, *Escherichia*

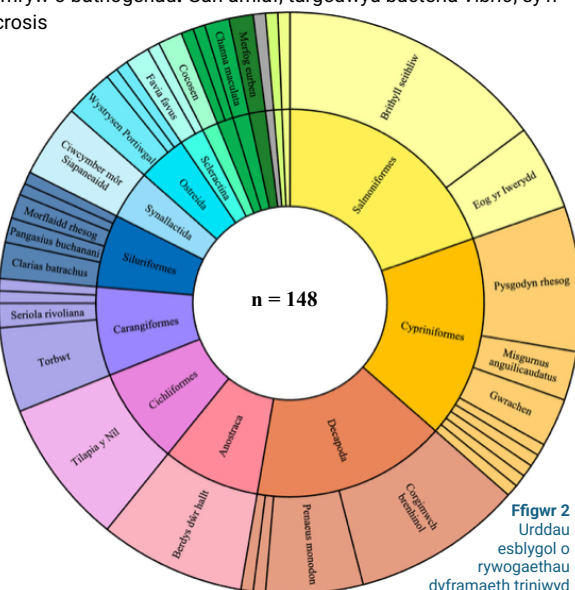
Arsylwadau:

- Arsylwyd tystiolaeth sylweddol o weinyddiad effeithiol therapiau bacterioffag yn nyframaeth yn erbyn amryw o bathogenau. Gan amlaf, targedwyd bacteria *Vibrio*, sy'n gyfrifol am allodiadau *Vibriosis* yn nyframaeth, gan achosi symptomau megis gwaedlifau, wlsrau, necrosis meinweoedd, a septicemia.
- Gwelwyd gweinyddiad ffagau ar draws ystod eang o rywogaethau dyfrol (Ffig.2), megis pysgod gydag arwyddocâd economaidd fel Eogiaid (*Salmo salar*), yn ogystal i invertebratau fel wstrys a chwrelau. Y rhywogaeth lle modelwyd gweinyddiad therapiau firol yn fwyaf aml oedd brithyllod seithliw (*Oncorhynchus mykiss*).
- Rhagdybiwyd bod hyblygrwydd yn nulliau gweinyddu (Ffig.3) wedi hwyluso gweinyddiad eang ffagau ar draws rhywogaethau amrywiol.
- Amlygodd ein adolygiad, sawl testun lle gwynebwyd aneglurder o effeithiau ffagau i iechyd anifeiliaid dyfrol a chyflwr y diwydiant dyframaeth.
- Gosodwyd argymhellion lle dylai astudiaethau pellach cyfoethogi'n dealltwriaeth o botensial ffagau.



Ffigwr 3

Dulliau o weinyddu ffagau modelwyd ar draws rhywogaethau dyfrol gwahanol.



Ffigwr 2

Urddau esblygol o

rywogaethau

dyframaeth triniwyd

(n = 148) mewn arbrofion

in vivo o therapiau bacterioffag

ar draws yr erthyglau arolygwyd (n = 116).

Argymhellion:



1. Gwrthgyrff Niwtraleiddio Bacterioffagau (GBNau):

Arsylwyd sawl astudiaeth lle ymatebodd systemau imiwnedd lletyol i imiwnogenaiddrwydd ffagau trwy gynhyrchu gwrthgyrff niwtraleiddio bacterioffagau (GBNau)⁹. Dylai ymchwilwadau pellach cymeriadu'r rhyngweithiad rhwng systemau imiwnolegol lletyol a ffagau i sicrhau ni fydd amddiffynfeydd lletyol yn gwanhau effeithiolrwydd therapiwtig y ffagau yn nyframaeth.



2. Prinder o astudiaethau pigsin addas

Prin ydy tystiolaeth o effeithiau ymddygiadol ffagau ar organebau dyfrol, felly seiliwyd ein dealltwriaeth o'r arbrofion llygodol¹⁰. Er cynigwyd mewnweiddiad defnyddiol i ddylandwad ffagau dros ymddygiad organebau, daw cwestiynau o ran eu trosiadwydd ac arwyddocâd eu canfyddiadau i hyrwyddo defnydd therapiau firol yn nyframaeth¹¹. Dylai ymchwilwadau pellach modelu effaith ymddygiadol therapiau firol ym mhyssod.



3. Ymwrthedd bacteriol i ffagau

Dangosodd astudiaethau blaenorol¹² bod ffagau yn gyrru amrywiad bacteria. O ganlyniad, pryderai nifer gall gweinyddiad ffagau dethol am ymwrthedd bacteriol iddynt¹³. Serch hynny, gwelir tystiolaeth bod ymaddasiadau yma yn peri costau ffitrwydd sylweddol i facteria¹⁴. Pellach, gwelir tystiolaeth bod modd i ffagau ymaddasiad bacterioffagau i oresgyn ymwrthedd bacteria iddynt¹⁵.



4. Trosglwyddiad Llorweddol Genynnol (TLIG)

Pryderai nifer gall trosglwyddiad genynnau ymwrthol o ffagau i facteria trwy broses o 'trosglwyddiad llorweddol genynnol'¹⁶ (TLIG) annog twf straeniau pathogenaid gydag ymwrthedd i wrthfotigau¹⁷, gan wanhau effeithiolrwydd therapiau firol yn nyframaeth. Dylai astudiaethau pellach gloysu os gall TLIG amharu ar therapiau firol yn nyframaeth.

1. Aitken, B., Wang, W., Anshari, M., Kuroki, M., Muzumdar, M., Bassol, et al. (2018). Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infection and drug resistance*, 16:45-1658.

2. FAO (2024). The State of World Fisheries and Aquaculture 2024 - Blue Transformation in action.

3. Pappas, M., & Focardi, S. (2021). Antibiotic-resistant bacteria in aquaculture and climate change: A challenge for health in the Mediterranean area. *International journal of environmental research and public health*, 18(11), 5723.

4. Gao, Z., Wang, T., Tian, B., Wang, Y., Gao, S., Park, A., & Pappa, J. (2017). Advances in bacteriophage research for bacterial disease control in aquaculture. *Reviews in Fisheries Science & Aquaculture*, 25(2), 113-125.

5. Nock, M., & Filippova, A. (2020). Bacteriophage therapy: Developments and directions. *9(9)*, 135.

6. Serrano, W. C. (2012). The strange history of phage therapy. *Bacteriophages*, 2(1), 139-151.

7. Venturini, C., Petrosino, F., & Fajardo, L. (2022). Biological foundations of successful bacteriophage therapy. *EMBO Molecular medicine*, 14(7), e12435.

8. Ackermann, H.-W., & Pargament, D. (2012). Phage-host interactions studied by electron microscopy. *Archives of virology*, 157, 1843-1849.

9. Babrowska, K., Mienkiewicz, P., Potrowski, A., Hodynska, K., Oczkowska, B., Lelonek, D., ... Góral, A. (2019). Immunogenicity studies of proteins forming the T4 phage head surface. *Journal of virology*, 93(21), 12551-12557.

10. Hsu, B., & Gibson, T. E. (2019). Yersinia, Y. Liu, Q., Lyon, L., Bry, L., ... Gerber, G. K. (2019). Dynamic modulation of the gut microbiota and metabolome by bacteriophages in a mouse model. *Cell host & microbe*, 25(6), 803-814. e805.

11. Park, J. C., & Kim, S.-H. (2020). Of men to mice: the development and application of a humanized gnotobiotic mouse model for microbiome therapeutics. *Experimental & molecular medicine*, 52(9), 1383-1399.

12. Middelboe, M., Holmfield, K., Rieman, J., Nykjaer, O., & Haaber, J. (2009). Bacteriophages drive strain diversification in a marine Flavobacterium: implications for disease resistance and physiological properties.

13. DeBorja, F. (2019). Resistance development during bacteriophage therapy. *Virology*, 567, 321-332.

14. Jank, J. J., Clark, J. R., Ottiger, S., Ballard, M. B., Mejia, M. E., Mercado-Torres, V., ... Marcano, A. W. (2022). Phage resistance accompanies reduced fitness of unpathogenic *Escherichia coli* in the urinary environment. *MSphere*, 7(4), e00345-00322.

15. Hall, J. P., Harrison, E., & Brockhurst, M. A. (2013). Viral host adaptation: insights from evolution experiments with phages. *Current opinion in virology*, 9(5), 572-577.

16. Kline, M., Bahl, B., Sanderson, K. E., Hoopes, L. V., & Quince, S. A. (2020). Transductions: sequencing-based detection and analysis of transduced DNA in pure cultures and microbial communities. *Microbiome*, 8, 1-17.

17. Keen, E. C., Bliskovsky, V. V., Malagon, F., Baker, J. D., Prince, J. S., Klaus, J. S., & Adhya, S. L. (2017). Novel 'super-spreader' bacteriophages promote horizontal gene transfer by transformation. *MBio*, 8(1).

Dilynwch gwaith y Ganolfan Ymchwil Dyfrol Cynaliadwy ym Mhrifysgol Abertawe ar lein:

