

Adroddiad Gwyddoniaeth

y Prif Gyngorydd Gwyddonol

Rhifyn Tri: Dilyniannu Genom Cyfan
o Bathogenau a Gludir gan Fwyd



“Roedd fy nau adroddiad diwethaf yn canolbwyntio ar beryglon microbiolegol a chemegol, a’r cyngor arbenigol a gawn gan ein pwyllgorau cynghori gwyddonol. Mae’r adroddiad hwn yn canolbwyntio ar y datblygiadau cyffrous mewn dilyniannu genom cyfan (*whole-genome sequencing*), a sut mae’r dechnoleg bwerus hon, sy’n datblygu ar raddfa gyflym iawn, yn cael ei defnyddio fwyfwy gan yr Asiantaeth Safonau Bwyd.”

Yr Athro Guy Poppy,

Prif Gyngorydd Gwyddonol yr ASB

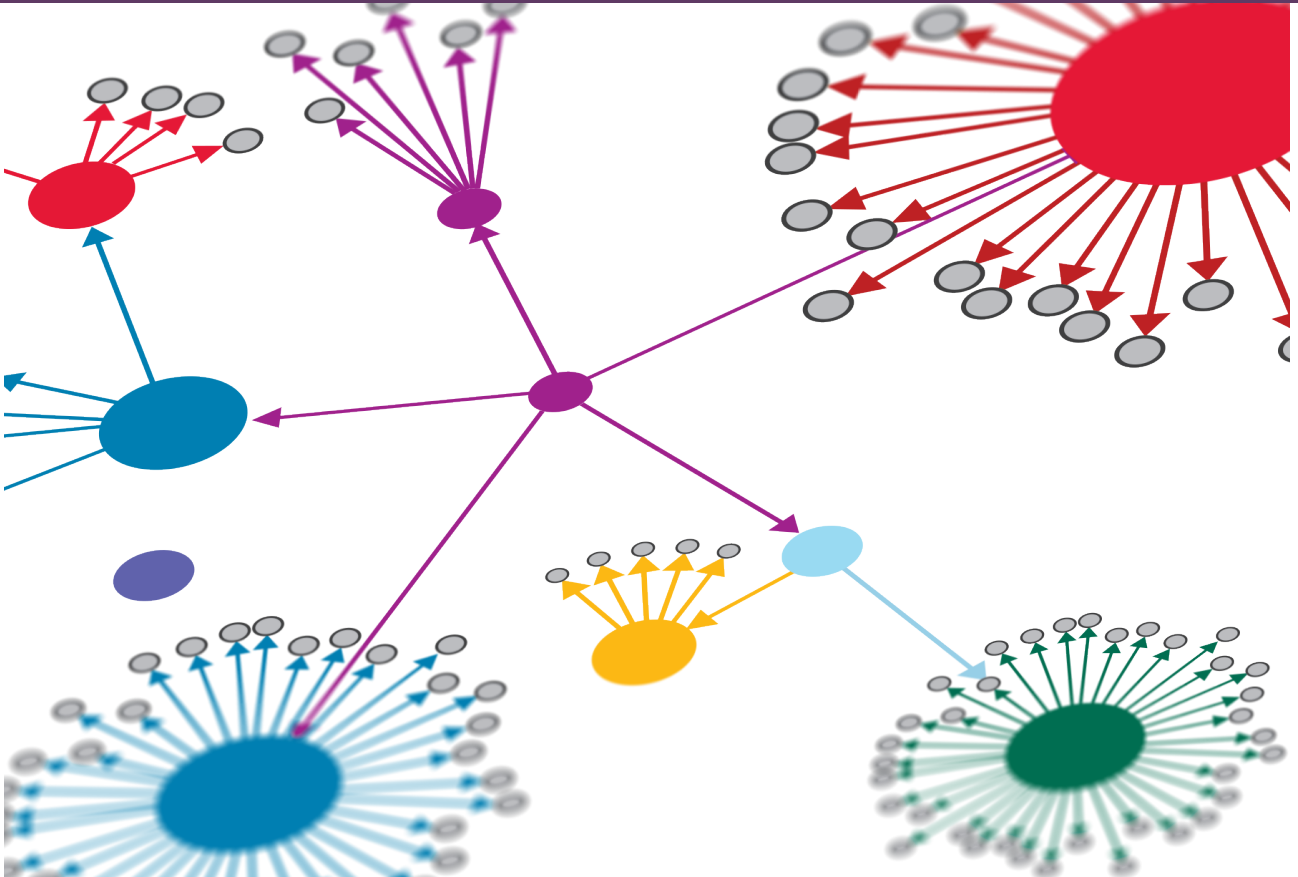
Mae’r gallu i ddilyniannu (*sequence*) genomau cyfan yn galluogi gwyddonwyr i nodi, a gwahaniaethu rhwng, gwahanol straeniau bacteriol a feirysol. Mae’r cynnydd yng nghyflymder y dechnoleg hon, sy’n esblygu ar raddfa gyflym iawn, ynghlwm â chostau gostyngol wedi trawsnewid ein gallu i ymchwilio i achosion o salwch a gludir gan fwyd. Bydd y lefel gynyddol o fanylder yr ydym ni’n gallu dibynnu arni yn ein galluogi i nodi a rheoli ffynhonnell unrhyw achosion yn gyflym, rhywbeth sy’n dod yn fwy a fwy o her yn y system fwyd byd-eang.

Yn ogystal â thrafod y manteision y mae datblygiadau mewn dilyniannu genom cyfan yn dod i amrywiaeth o gymwyseddau ar draws cylch gwaith yr ASB, mae’r adroddiad hwn yn nodi rhai o’r prif feysydd y mae’r ASB, mewn cydweithrediad â phartneriaid, yn cefnogi datblygiadau pellach yn y dechnoleg. Rydym ni’n helpu i ddatblygu’r dechnoleg yn ogystal â’i defnyddio i wella iechyd y cyhoedd.

Rydym ni hefyd yn adrodd ar ein diddordeb ymchwil cynyddol yn y microbiom dynol, maes arall sydd wedi gweld datblygiadau gwyddonol hanfodol a phellgyrhaeddol yn ddiweddar. Bydd deall sut y gall newidiadau i’r microbiota yn ein perfedd lywio ymatebion imiwnedd i amodau ffisegol a ffisiolegol yn ganolog i’r ffordd yr ydym ni’n gweithio ag ymarferwyr iechyd a’r diwydiant bwyd. Mae ganddo’r potensial i chwyldroi bwyd ac iechyd y cyhoedd yn y dyfodol agos.

Mae’r adroddiad hwn yn tynnu sylw at fanteision enfawr arloesiadau gwyddonol a thechnolegol i waith yr ASB. Mae arloesi o’r fath yn hanfodol er mwyn ein galluogi i gyflawni ein dyletswydd a sicrhau y gall pobl ymddiried bod y bwyd y maent yn ei fwyta yn ddiogel ac yn onest.

Prif Ddadansoddiad: Dilyniannu genom cyfan



Pan gyhoeddwyd bod y drafft cyntaf o'r genom dynol wedi'i gwblhau (cyfansoddiad cyfan bod dynol neu, mewn geiriau eraill, ein dilyniant DNA cyfan) gan Tony Blair a Bill Clinton yn 2000, roedd yn cynrychioli mwy na 10 mlynedd o waith gan gonsortiw rhwngwladol enfawr, gan gostio biliynau o bunnau. Mae technolegau dilyniannu DNA wedi symud yn ei flaen yn sylweddol ers hynny, drwy ddatblygu technolegau cwbl newydd ar gyfer dilyniannu DNA (sy'n cael ei alw'n 'Dilyniannu'r Genhedlaeth Nesaf'). Mae'r technolegau newydd hyn wedi chwyldroi'r maes, gan alluogi genomau cyfan i gael eu dilyniannu yn gyflym iawn ac yn llawer iawn rhatach. (gweler 'Dilyniannu'r Genhedlaeth Nesaf').

Mae grym dilyniannu genom cyfan i ddatgelu cyfansoddiad cyfan micro-organeb yn ein

galluogi i feithrin dealltwriaeth o'r newydd o'r tebygrwydd a'r gwahaniaethau rhwng rhywogaethau. Mae hefyd yn ein galluogi i gymharu gwahanol unigolion o fewn yr un rhywogaeth. Golyga hyn y gallwn edrych ar y gwahaniaethau rhwng straeniau bacteriol a feirysol gyda chywirdeb nad oedd yn bosibl nac yn ymarferol yn flaenorol. Mae'r gallu hwn yn trawsnewid, ymhlith pethau eraill, y broses o ymchwilio i achosion o salwch a gludir gan fwyd.

Mae'r technolegau newydd hyn wedi chwyldroi'r maes, gan alluogi genomau cyfan i gael eu dilyniannu yn gyflym iawn

Dilyniannu genom cyfan



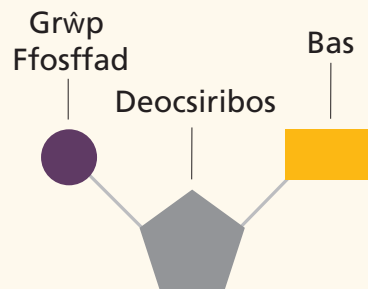
Strwythur DNA

Mae'r wybodaeth genetig – sef yr wybodaeth sy'n gallu pasio o un genhedlaeth i'r llall yn y rhan fwyaf o organebau – yn cael ei chario ar ffurf moleciwl o'r enw asid deocsiriboniwcleig (DNA). Mae DNA wedi'i wneud o unedau o'r enw niwclitidau sydd wedi'u cysylltu â'i gilydd mewn rhes. Mae pedwar gwahanol fath o niwclitidau (pob un gyda 'bas' gwahanol) mewn DNA, a gynrychiolir gan y llythrennau A, T, C a G. Mae'r drefn y mae'r niwclitidau hynny yn ymddangos yn y DNA yn dal gwybodaeth genetig unigolyn. Mae rhai feirysau yn defnyddio moleciwl ychydig yn wahanol (asid riboniwcleig, neu RNA) i amgodio eu genomau, ac mae'n rhaid trosi hwn yn DNA cyn y gellir ei ddadansoddi.

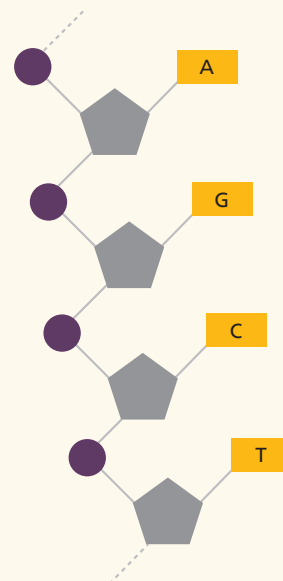
Dilyniannu genom cyfan

Mae dilyniannu genom cyfan yn golygu 'darllen' trefn yr holl niwclitidau. Yn achos y genom dynol, mae tua thri biliwn o niwclitidau i'w darllen. Mae genomau bacteria a feirysau yn llawer llai na hynny – fel arfer oddeutu ychydig o filiynau o niwclitidau ar gyfer bacteria ac ychydig filoedd ar gyfer feirysau. Bellach, mae modd eu dilyniannu am lai na £100, ac mewn ychydig oriau.

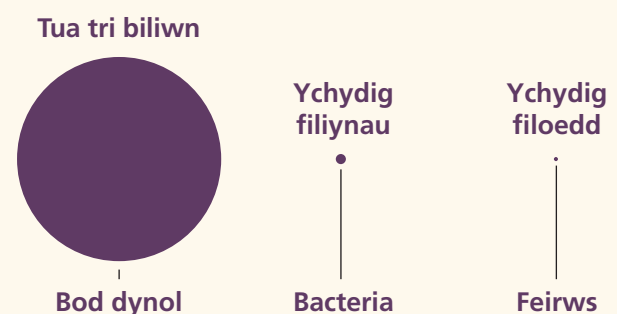
Strwythur niwclitid



Niwclitidau yn cyfuno i wneud DNA



Cymharu nifer y niwclitidau mewn genomau



Achos rhyngwladol o *Salmonella*



Ym mis Mehefin 2014, hysbyswyd lechyd y Cyhoedd Lloegr (PHE) am achosion o salmonellosis mewn ysbyty yng nghanol Lloegr. Mae'r ymchwiliadau a ddilynodd yn enghraifft berffaith o sut y gall PHE a'r ASB ddefnyddio dilyniannu genom cyfan i ddod o hyd i ffynhonnell achos yn gyflym, ac atal mwy o achosion.

Mae *Salmonella enterica* yn facteriwm sy'n bresennol mewn nifer o anifeiliaid domestig a gwyllt, ac fe all achosi gwenwyn bwyd mewn pobl. Fel arfer, caiff pobl eu heintio drwy

fwyta bwyd sydd wedi'i halogi, ac mae cyfran fechan o achosion yn arwain at ganlyniadau difrifol, gan gynnwys triniaeth yn yr ysbyty a marwolaeth.

Mae gwaith ymchwil yr ASB yn nodi bod *Salmonella* yn unig yn gyfrifol am 10,000 o apwyntiadau gyda meddygon teulu a mwy na 2,500 o ymweliadau â'r ysbyty bob blwyddyn yn y Deyrnas Unedig.

Cafodd y straen o *Salmonella enterica* a oedd wrth wraidd y broblem ei ddadansoddi'n wreiddiol gan ddefnyddio dwy dechneg draddodiadol, seroteipio a teipio fflag, gan bennu mai *Salmonella* Enteritidis PT14b ydoedd. Cynhaliwyd gwaith dadansoddi pellach gan ddefnyddio techneg o'r enw MLVA (neu *multi locus variable number tandem repeat analysis*) i edrych ar naw rhan benodol o'r genom, a chafodd achosion a oedd yn rhan o'r digwyddiad hwn eu diffinio fel y rheiny a oedd â phroffil MLVA union yr un peth, neu'n wahanol yn un o'r naw rhan.

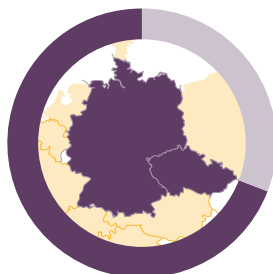
Gweler yr adran 'Technegau traddodiadol ar gyfer gwahaniaethu rhwng straeniau bacteriol' i gael rhagor o wybodaeth am y technegau.

Cafodd achosion pellach o *S. Enteritidis*

Achosion o *salmonella*



**o achosion rhwng
mis Mai a mis
Medi 2014**



**69% o achosion yn
gysylltiedig â wyau
gan gynhyrchwr
o'r Almaen a'r
Weriniaeth Tsiec**

PT14b gyda phroffil MLVA yr un peth eu nodi yng Ngogledd-orllewin a De Lloegr. Ar yr un pryd, daeth newyddion am achosion yn Ffrainc ac Awstria, pob un gyda'r un proffil MLVA.

Cynhaliwyd ymchwiliadau ar y cyd rhwng PHE, yr ASB a chyrff eraill sy'n gyfrifol am iechyd y cyhoedd gan gynnwys awdurdodau lleol, i nodi ffynhonnell yr haint ac i roi mesurau rheoli ar waith i atal rhagor o achosion. Gyda'i gilydd, roedd 287 o bobl yn sâl rhwng mis Mai a mis Medi 2014. Roedd cynhyrchwr wyau o'r Almaen wedi'i gysylltu â'r achosion yn Ffrainc ac Awstria, a dangosodd ymchwiliadau o'r gadwyn fwyd bod modd cysylltu 198 o'r achosion yng

Nghymru a Lloegr â wyau'r cynhyrchwr o'r Almaen. Roedd proffil MLVA yr S. Enteritidis PT14b o wyau o'r cwmni hwn yr un peth â phroffil MLVA achosion y Deyrnas Unedig.

Fe ddarparodd dilyniannu genom cyfan dystiolaeth ategol yn cysylltu'r achosion i wyau o'r cwmni. Cafodd elfennau o *Salmonella* a ynyswyd o samplau clinigol ac amgylcheddol, gan gynnwys wyth o'r wyau o'r cwmni, eu dilyniannu ynghyd ag ymchwiliadau eraill. Dangosodd dadansoddiadau o bob un o'r 332 o elfennau a gafodd eu hynysu eu bod wedi'u clystru â'i gilydd. Mewn geiriau eraill, roedd yr holl elfennau a ynyswyd o'r S. Enteritidis

Technegau traddodiadol ar gyfer nodi straeniau bacteriol

Ar hyn o bryd, defnyddir nifer o wahanol dechnegau i nodi a nodweddu bacteria, ac i wahaniaethu rhwng gwahanol straeniau rhywogaethau. Mae'r dull a ddewisir yn dibynnu ar y rhywogaeth dan sylw ac ar ba wybodaeth sydd ei hangen. Dyma rai o'r dulliau a ddefnyddir amlaf:

Seroteipio – mae gan wahanol straeniau bacteriol wahanol setiau o foleciwlau yn eu gorchuddio. Defnyddir gwrthgorffynnau i bennu pa foleciwlau sy'n bresennol ar y tu allan.

Teipio ffag (Phage typing) – gwahaniaethu rhwng straeniau yn seiliedig ar eu tueddiad i gael eu heintio drwy amryw fathau o facterioffag (grŵp o feirysau).

PFGE (neu Pulsed Field Gel Electrophoresis) – caiff genom bacteriol ei dorri i fyny ar fannau penodol, i greu darnau sydd yna'n cael eu gwahanu ar

gel yn ôl eu maint. Bydd gan wahanol straeniau wahanol batrymau o ddarnau.

MLVA (neu Multi Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis) –

mae rhannau penodol o DNA yn ailadroddus iawn, ac mae nifer yr ailadroddiadau o ddilyniant mewn rhan benodol yn amrywio rhwng gwahanol straeniau bacteriol. Caiff rhai rhannau o'r fath eu dadansoddi i bennu faint o ailadroddiadau sydd ym mhob un.

Tra bo'r gwahanol dechnegau hyn yn gallu rhoi gwybodaeth ddefnyddiol iawn i glinigwyr a swyddogion iechyd y cyhoedd, yn arbennig wrth ddefnyddio cyfuniad ohonynt, nid oes ganddynt y grym datrys unigryw sydd gan dilyniannu genom cyfan. At hynny, mae cynnal yr adnoddau (gan gynnwys arbenigedd staff) i ymgymryd â'r rhain a phrofion eraill yn her o ran effeithlonrwydd a gwydnwch mewn labordai iechyd y cyhoedd. Mewn egwyddor, mae dilyniannu genom cyfan yn cynnig un dull syml y mae modd ei atgynhyrchu ar draws gwahanol labordai.

PT14b a oedd yn gysylltiedig â'r achosion yn llawer tebycach i'w gilydd nag oeddent i S. Enteritidis PT14b o ffynonellau nad oeddent wedi'u cysylltu â'r digwyddiad.

Er bod ymchwiliadau eraill wedi pwyntio i'r cyfeiriad cywir, roedd lefel y manylder am y wahanol elfennau *Salmonella* o ddilyniannu

genom cyfan yn dangos cysylltiad genetig clir rhwng yr achosion, y safle a oedd wedi'i enwi a wyau'r cynhyrchwr o'r Almaen. Roedd hyn yn meithrin dealltwriaeth llawer fanylach o'r ffordd yr oedd y *Salmonella* wedi lledaenu i wahanol wledydd yn Ewrop ac yn darparu tystiolaeth gadarn bod achosion y Deyrnas Unedig yn gysylltiedig â wyau o'r Almaen.

Dilyniannu'r Genhedlaeth Nesaf

Am nifer o flynyddoedd, roedd dilyniannu DNA yn cael ei wneud yn yr un ffordd fwy neu lai, a hynny yn seiliedig ar y dechneg a ddatblygwyd gan y biocemegydd Prydeinig Fred Sanger, a enillodd y Wobr Nobel, yn y 1970au.

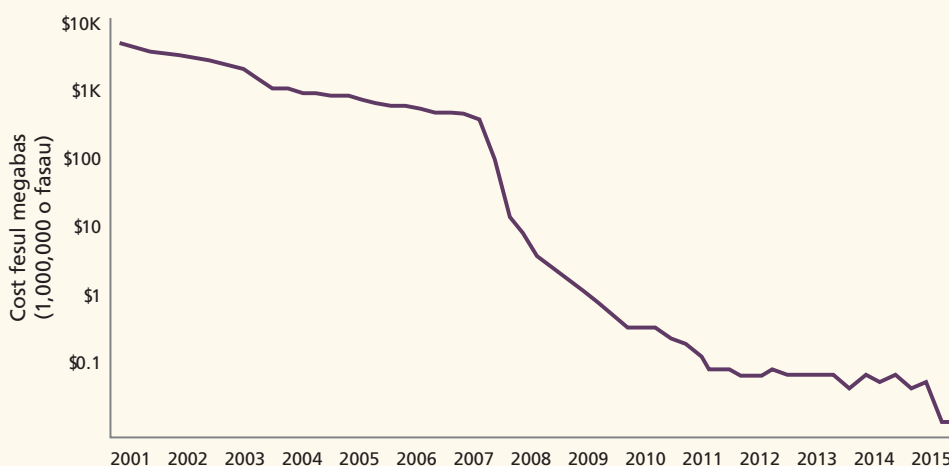
Ond yn ddiweddar, mae datblygu nifer o dechnolegau newydd – a gyfeirir atynt yn helaeth fel 'dilyniannu'r genhedlaeth nesaf' – wedi arwain at gynnydd sylweddol yn y cyflymder y gellir dilyniannu, ynghyd â gostyngiad yn y gost.

Mae nifer o gwmnïau wedi datblygu gwahanol ddulliau, ond yn gyffredinol mae gan bob un fantais enfawr: yn wahanol i ddilyniannu Sanger, gellir

dilyniannu nifer o filiynau o foleciwlau DNA ar yr un pryd. Yn bennaf, dyma sydd wedi arwain at y cynnydd arwyddocaol mewn cyflymder ac, yn ei dro, y gostyngiad yn y gost.

Wrth ddatblygu'r technolegau hyn ymhellach, ac wrth i dechnolegau newydd eraill ddod ar y farchnad, mae'n debygol y bydd hyd yn oed mwy o gynnydd o ran cyflymder a chost. Mantais arall yw bod maint yr offer a ddefnyddir i ddilyniannu wedi lleihau yn sylweddol. Mae o leiaf un cwmni hyd yn oed wedi datblygu cynnyrch mor fach fel bod modd ei ffitio yn eich poced, gan olygu bod modd dilyniannu samplau yn y ffynhonnell, a chael canlyniadau cyflym.

Ffigur 1 – Cost fesul megabas o ddilyniant DNA



Ffynhonnell: National Genome Research Institute

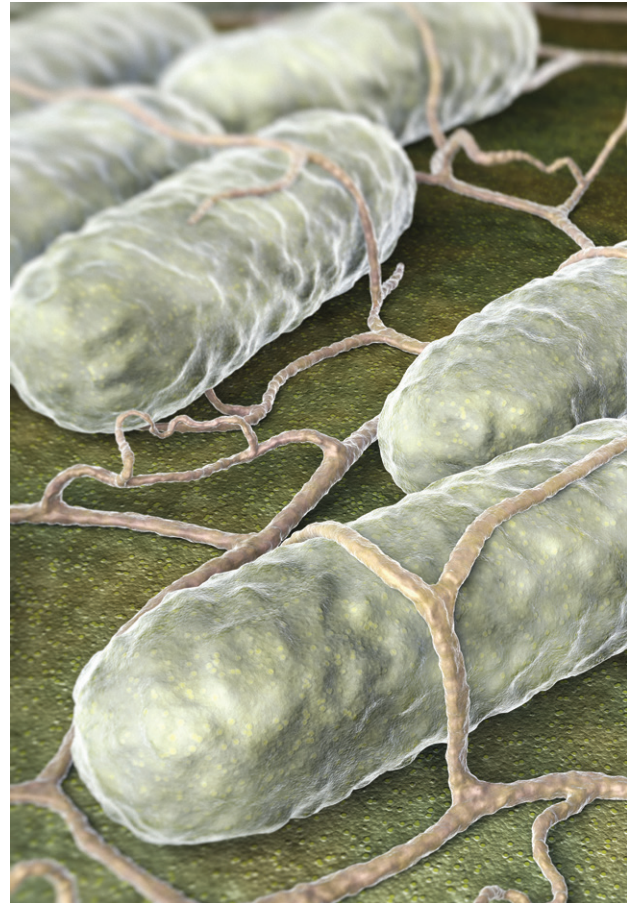
Manteision dilyniannu genom cyfan

Gellir defnyddio dilyniannu genom cyfan at lawer o wahanol ddibenion, ac mae gan y broses y potensial i newid y ffordd yr ydym ni'n gweithio a gwella iechyd y cyhoedd mewn llawer o ffyrdd. Mae rhai o'r rhain wedi'u hamlinellu isod.

Datrys a chyflymu ymchwiliadau i ddigwyddiadau

Mae defnyddio dilyniannu genom cyfan, fel y gwnaed yn yr achos o *Salmonella* a ddisgrifir uchod, yn dangos ei rym o ran cadarnhau ffynhonnell achos rhyngwladol. Ond nid dyma'r cyfan o bell ffordd. Mae'n hawdd gweld sut y gall dilyniannu genom cyfan, yn y dyfodol, ddod yn brif ddull ar gyfer cael data i nodi, nodweddu a chymharu straeniau mewn ymchwiliadau. Mae PHE wedi gwneud cyfraniadau pwysig iawn i'r maes hwn, sy'n dal i ddatblygu, a byddant yn defnyddio dilyniannu genom cyfan yn lle'r dulliau microbiolegol traddodiadol er mwyn adnabod straeniau, wrth gynnal dadansoddiadau rheolaidd o facteria amrywiol a gludir gan fwyd: *Salmonella*, *E. coli* sy'n cynhyrchu tocsin shiga, *Campylobacter* a *Listeria*.

Nid yn unig mae lefel y manylder a gynigir gan ddilyniannu genom cyfan wedi gwella ein gallu i wahaniaethu rhwng straeniau tebyg yn sylweddol, ond mae hefyd yn darparu gwybodaeth am y perthnasau esblygiadol rhwng straeniau (h.y. pa mor agos maent yn perthyn i'w gilydd, a sut maent yn newid dros amser). Mae hyn yn cynyddu'r gallu i ganfod clystyrau a nodi achosion a fyddai fel arall yn cael eu hystyried i fod yn annibynnol heb unrhyw gysylltiad. Yn ei dro, mae hyn yn helpu i olrhain y ffynhonnell ac atal achosion pellach. Er enghraifft, arweiniodd achos o listeriosis yn 2012 at ymchwiliad a ddefnyddiodd dilyniannu genom cyfan fel



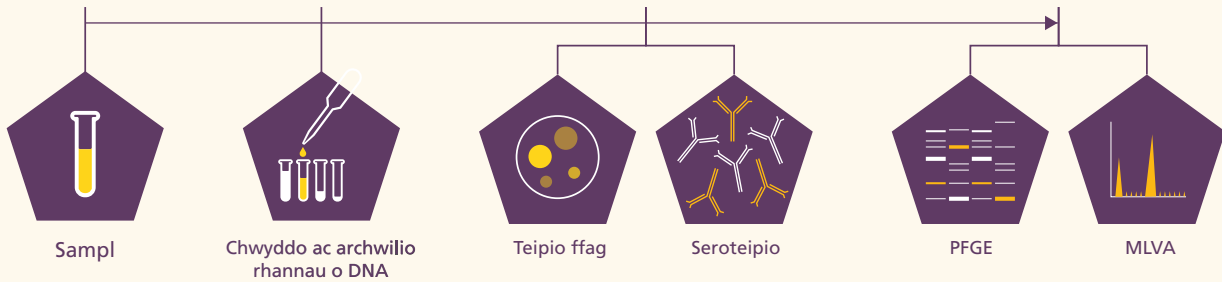
Salmonella

tystiolaeth i nodi 13 o achosion pellach a oedd yn gysylltiedig â bwyta'r un cynnyrch, yn mynd yn ôl dros y ddwy flynedd flaenorol. O ganlyniad, rhoddwyd mesurau rheoli ar waith i atal salwch pellach.

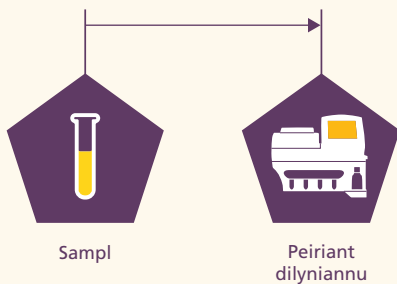
Yn ogystal â manteision sy'n dod law yn llaw â gwybodaeth fanwl o'r fath, mae dilyniannu genom cyfan yn gallu cyflymu cryn dipyn ar ymchwiliadau. Er enghraifft, mae dulliau traddodiadol ar gyfer ymchwilio i *Salmonella* yn cynnwys cyfres o gamau, rhai ohonynt sy'n cymryd cryn dipyn o amser (gweler 'Technegau traddodiadol ar gyfer nodi straeniau bacteriol' i gael gwybodaeth am rai o'r camau hyn). Drwy ddisodli'r camau hyn â dilyniannu genom cyfan (sy'n darparu'r wybodaeth angenrheidiol ar gyfer

Cyflymder dilyniannu genom cyfan o'i gymharu â chamau traddodiadol

Dull traddodiadol



Dull dilyniannu genom cyfan



nodi a nodweddu, ond sydd hefyd yn rhoi gwybodaeth ychwanegol), mae'r cyfnod ar gyfer dadansoddi elfennau *Salmonella* sydd wedi'u hynysu wedi'i leihau o tua 20 diwrnod i oddeutu wythnos. Ac mae proses ymchwilio llawer cyflymach yn golygu bod modd canfod ffynhonnell achosion yn gyflymach a rhoi mesurau ar waith i atal achosion pellach – gan achub bywydau o bosibl.

Dadansoddi pathogenau newydd a ddaw i'r amlwg

Pe byddai amrywiaeth newydd o bathogen – neu hyd yn oed pathogen newydd sbon – yn ymddangos, gallai dilyniannu genom cyfan fod yn hanfodol er mwyn ei ganfod yn gynnar. Gallai ddilyniannu genom cyfan hefyd chwarae rhan bwysig wrth ei ddadansoddi

a'i ddeall. Drwy gymharu dilyniant pathogen newydd sy'n dod i'r amlwg â dilyniannau hysbys, bydd yn bosibl deall bioleg yr organeb yn gyflym – er enghraifft drwy edrych am enynnau sy'n amgodio ffactorau gwenwyndra hysbys (*genes encoding known virulence factors*) (megis moleciwlau sy'n helpu'r organeb i feddiannu neu gytrefu'r organeb letyol, neu docsinau).

Defnyddio dilyniannu genom cyfan fel dull monitro

Gall dilyniannu genom cyfan fod yn ddull pwerus mewn perthynas â monitro a gwyliadwriaeth. Er enghraifft, ers 2013 yn yr Unol Daleithiau, mae dilyniannu genom cyfan wedi'i ddefnyddio ar gyfer *Listeria monocytogenes*, a bu hyn o gymorth wrth

nodi achosion o listeriosis ar draws sawl talaith a gysylltwyd â thri safle cynhyrchu hufen iâ gwahanol a oedd yn eiddo i'r un cwmni. Gan ei fod mor fanwl gywir, mae dilyniannu genom cyfan yn darparu tystiolaeth fforensig ddefnyddiol iawn ar gyfer canfod ffynonellau a chymryd camau gweithredu.

Dilysrwydd

Mae dilysrwydd – sef sicrhau bod bwyd yn cyd-fynd â'r hyn sydd ar y label – yn faes arall ble y gellir defnyddio dilyniannu genom cyfan. Yn dilyn canfod cig ceffyl mewn cynhyrchion a honnwyd i fod yn gig eidion yn 2013, daeth i'r amlwg bod gofyn am brofi 'ffurfiant rhywogaethau'. Gall dulliau traddodiadol sy'n seiliedig ar DNA (e.e Adwaith Cadwynol Polymerasau amser real) fod yn bwerus iawn wrth ganfod presenoldeb rhywogaeth benodol mewn sampl bwyd, er mwyn sicrhau nad yw bwyd wedi'i ddfwyno. Fodd bynnag, mae'r dull hwn wedi'i gyfyngu gan y ffaith ei fod wedi'i dargedu: mae'n rhaid edrych am rywbeth penodol. Mae gan dechnolegau dilyniannu'r genhedlaeth nesaf botensial i roi gwybod i ni am *bob* rhywogaeth sy'n bresennol mewn sampl penodol – dull diduedd, fel y'i gelwir – gan olygu y gellir dod o hyd i rywogaethau hollol annisgwyl mewn sampl hyd yn oed. Mae cyfyngiad ar y technolegau hyn fodd bynnag, gan fod tuedd iddynt fod yn llai sensitif na dulliau traddodiadol sy'n seiliedig ar DNA.

Heriau

Er mwyn i ddilyniannu genom cyfan wireddu ei botensial, mae rhannu data yn hollbwysig: nid oes gwerth mewn gwybod am ddilyniant bacteriw neu feirws arbennig heb gronfa ddata o ddilyniannau genom perthnasol er mwyn cymharu'r ddau beth.

Fodd bynnag, mae hyn yn codi cwestiynau am berchnogaeth samplau a'r data a ddaw ohonynt, yn ogystal â chwestiynau am hawliau eiddo deallusol – a allai arwain at wrthwynebiad o ran rhannu data yn rhydd. Her arall yn y maes hwn yw cymharu data o wahanol ffynonellau yn ystyrion. Er mwyn i hyn ddirgwydd, bydd angen gweithdrefnau a dulliau cofnodi data a gaiff eu safoni a'u rheoli o ran ansawdd ar lefel fyd-eang. Ac yn bennaf oll, mae'n rhaid diogelu cleifion rhag unrhyw anghydfurfio o ran preifatrwydd o ganlyniad i olrhain samplau iddynt. Dengys hyn y rôl gynyddol bwysig y bydd data yn ei chwarae, wrth ddefnyddio cronfeydd data mawr a'u rheoli mewn modd cyfrifol. Bydd 'Data Mawr', a'i rôl allweddol yng ngwaith yr ASB yn y dyfodol, yn destun adroddiad gan y Prif Gynghorydd Gwyddonol maes o law.

Her fawr arall wrth roi dilyniannu genom cyfan ar waith yn ehangach yw sut y mae trin yr holl ddata a gaiff ei gynhyrchu – sut mae'i storio a sut i'w ddehongli. Mae angen arbenigedd medrus i ddehongli'r data hwn, ac felly bydd yn hanfodol sicrhau y caiff digon o bobl eu hyfforddi yn y ddisgyblaeth hon.

Gallwn fynd i'r afael â'r heriau hyn, ond bydd angen i grwpiau rhyngwladol sy'n gweithio ar y cyd eu hystyried a'u trin yn ofalus – megis y prosiect GMI y mae'r ASB wedi bod ynghlwm ag ef ers tro byd (gweler 'Datblygiadau Rhyngwladol').

Her fawr arall wrth roi dilyniannu genom cyfan ar waith yn ehangach yw sut y mae trin yr holl ddata a gaiff ei gynhyrchu – sut mae'i storio a sut i'w ddehongli

Datblygiadau Rhyngwladol



Gwledydd sy'n rhan o'r prosiect GMI

Mae rhannu data a chyd-weithio'n rhyngwladol yn allweddol os ydym am ddefnyddio dilyniannu genom cyfan i'w lawn botensial. Wrth sylweddoli hyn, aeth yr ASB ati i gydweithio ar brosiect rhyngwladol mawr yn y maes hwn yn gynnar yn y broses. Fel mae'r enw yn awgrymu, menter ar raddfa fyd-eang yw'r Global Microbial Identifier (GMI), ac mae'r ASB wedi bod yn aelod o'r pwyllgor llywio ers 2012. Yn wreiddiol, roedd 25 o gyfranogwyr yn rhan o'r prosiect, ond mae wedi tyfu i gynnwys dros 200 o arbenigwyr o ystod eang o ddisgyblaethau (gan gynnwys microbioleg, biowybodeg, epidemioleg ac iechyd y cyhoedd), sy'n cynrychioli dros 40 o wledydd.

Mae'r GMI yn gweithio tuag at un system fyd-eang o gronfeydd data er mwyn rhannu data'r dilyniant genomaidd o ficro-

organebau sy'n achosi afiechydon. Byddai hyn yn darparu adnodd hynod o bwerus sy'n cysylltu pob dilyniant genom i fetadata megis manylion epidemiolegaidd.

Drwy fod wrth wraidd y fenter hon a mentrau rhyngwladol eraill, mae'r ASB yn helpu i sicrhau bod yr adnoddau a gaiff eu datblygu yn ateb gofynion y Deyrnas Unedig, yn ogystal â rhoi'r Deyrnas Unedig yn y safle gorau posibl i'w defnyddio.

Mae'r ASB yn helpu i sicrhau bod yr adnoddau a gaiff eu datblygu yn ateb gofynion y Deyrnas Unedig, yn ogystal â rhoi'r Deyrnas Unedig yn y safle gorau posibl i'w defnyddio



o elfennau wedi'u hynysu wedi'u dilyniannu hyd yn hyn



wedi'u dilyniannu bob mis

Rydym hefyd yn cydweithio â Fera er mwyn ariannu cymrawd ymchwil, gyda'r nod o lunio a datblygu gallu mewn dilyniannu genomaidd ar gyfer epidemioleg halogion microbaidd yn y gadwyn cyflenwi bwyd.

Yn ogystal â rhyngweithio â'r GMI a rhanddeiliaid yn y Deyrnas Unedig, mae'r cymrawd ymchwil wedi creu cysylltiadau cryf â Gweinyddiaeth Bwyd a Chyffuriau yr Unol Daleithiau, yn arbennig mewn perthynas â'i rhwydwaith GenomeTrakr. Rhwydwaith o labordai yw hwn (gan gynnwys tri yn y Deyrnas Unedig) sy'n casglu data genomaidd o bathogenau a gludir gan fwyd. Maent yn cyhoeddi'r dilyniannau hyn yn ogystal â data daearyddol cysylltiedig. Nid chwarae bach mo hyn, gan eu bod wedi dilyniannu mwy na 51,000 o elfennau wedi'u hynysu hyd yn hyn, a dros 1,000 ohonynt yn cael eu dilyniannu'n rheolaidd bob mis. Bydd yr hyn yr ydym yn ei ddysgu drwy'r system GenomeTrakr yn ein helpu â'n prosiectau yn y dyfodol.

Datblygu'r potensial drwy ariannu gwaith ymchwil

Yn 2012, daeth arbenigwyr ynghyd mewn gweithdy a gynhaliwyd gan yr ASB i edrych ar y cyfleoedd a'r heriau a ddaeth yn sgil technolegau bioleg moleciwlaidd newydd mewn perthynas ag achosion o salwch a gludir gan fwyd. Bu cryn dipyn o frwdfrydedd yn y gweithdy am y technolegau hyn o ran y manteision posibl i iechyd y cyhoedd, gyda'r argymhelliad bod (yn yr iaith wreiddiol) *"High-throughput sequencing is currently capable of providing a significant benefit to outbreak investigations and should be used from the next outbreak onwards"*. Felly, mae'r ASB wedi ariannu sawl prosiect i ddatblygu potensial dilyniannu genom cyfan; ceir enghreifftiau isod.

Cafodd y bacteriw *Listeria monocytogenes*, sy'n achosi salwch, ei ynysu a'i ddilyniannu o gig coch mewn astudiaeth beilot yn 2013, yn ogystal â sawl rhywogaeth arall sy'n

perthyn i *Listeria*. Drwy ddefnyddio dulliau cyfrifiadurol i ddadansoddi a chymharu gwybodaeth fiolegol y dilyniannau hyn ac i ddeall y berthynas rhwng unigolion o'r un rhywogaeth, a'r berthynas rhwng rhywogaethau, dangoswyd y gellir defnyddio dilyniannu genom cyfan yn llwyddiannus at bwrpas olrhain a phriodoli ffynonellau. Cafodd y prosiect hwn ddylanwad ar astudiaeth 'profi egwyddor' ryngwladol ehangach, dan arweiniad menter GMI.

Mewn prosiect amlddisgyblaeth arall, daeth y Sefydliad Ymchwil Bwyd (neu'r Sefydliad Quadram), y Ganolfan Dadansoddi Genomau, Prifysgol East Anglia, PHE, Prifysgol Abertawe a Phrifysgol Lerpwl ynghyd er mwyn canolbwyntio ar facteriwm arall; *Campylobacter coli*. Er ei fod yn gyfrifol am heintio oddeutu 15% o bobl â *Campylobacter* bob blwyddyn (tua 75,000 o achosion), roedd prinder gwybodaeth am ddilyniant ei genomau. Yn y prosiect hwn aethpwyd ati i greu data dilyniannu (a data cysylltiedig)



ar enghreifftiau o *C. coli* o amrywiaeth o ffynonellau, gan arwain at astudio cronfeydd dw'r a dulliau trosglwyddo, a gwella'r broses olrhain, priodoli ffynonellau a diagnosteg *C. coli* mewn achosion.

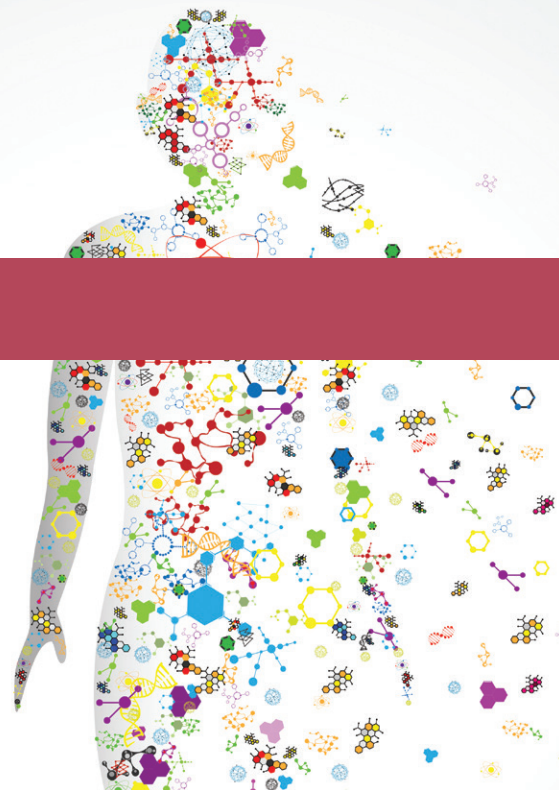
Ariannwyd prosiect ar y cyd gan yr ASB a Chyngor Ymchwil Biotechnoleg a Gwyddorau Biolegol. Roedd yn canolbwyntio ar ddilyniannu rhywogaethau *Campylobacter* a gafodd eu hynysu ar gyfnodau allweddol, o amser prosesu'r dofednod hyd at yr amser yr heintwyd pobl â'r salwch. Prif fan casglu'r bacteriwm yw dofednod. Defnyddiwyd data'r prosiect hwn er mwyn dysgu mwy am y sail enynnol i'r ffaith bod rhai rhywogaethau yn gallu goroesi'r cyfnod prosesu dofednod a heintio pobl. Yn y pen draw, gallai'r dull hwn helpu i nodi targedau ymyrryd er mwyn dileu neu leihau *Campylobacter* mewn dofednod.

Yn ddiweddar, rydym wedi ariannu ymchwil i edrych ar ddulliau newydd arloesol o ddefnyddio data dilyniannu genom cyfan. Mae dau brosiect wrthi'n edrych ar gyfuno data dilyniannu â data cysylltiedig arall, e.e. tarddiad daearyddol, a gwella canlyniadau diogelwch bwyd.

Casgliadau

Mae dilyniannu genom cyfan yn dechneg hynod o bwerus: mae'n gyflym, yn gywir ac yn rhad (os caiff ei roi ar waith ar raddfa eang). Mae PHE a'r ASB eisoes yn ei ddefnyddio er mwyn ymchwilio i achosion; ond o ran bwyd, mae lluo o bosibliadau. Mae'n rhaid i ni gynnal ein rôl ganolog mewn ymdrechion rhyngwladol i sefydlu fframwaith Ewropeaidd a byd-eang i gefnogi'r defnydd gorau o ddilyniannu genom cyfan. Yna, gallwn feithrin amgylchedd lle gellir manteisio ar ddilyniannu genom cyfan hyd gorau ein gallu.

Tra bo dulliau ymchwilio microbiolegol ac epidemiolegol traddodiadol i'r gadwyn fwyd yn parhau i fod â rôl bwysig i'w chwarae, mae dilyniannu genom cyfan yn chwyldroi ein dulliau o ymchwilio i achosion. Mae'n debygol o gael effaith debyg ar feysydd eraill o ddiddordeb i'r ASB. Bydd yn hanfodol o ran dod yn agosach at 'un dull iechyd' byd-eang o atal a lliniaru effeithiau salwch sy'n codi lle daw pobl, anifeiliaid a'u hamgylcheddau ynghyd. Mae'n bwysig ein bod yn defnyddio technoleg arloesol a chydweithio â'r partneriaid byd-eang gorau er mwyn canfod y dystiolaeth orau a sicrhau y gall defnyddwyr fwyta bwyd gonest a diogel.



Hefyd o ddiddordeb...

Y microbiom

Caiff y microbiom dynol ei ffurfio gan oddeutu 100 triliwn o ficrobau gan gynnwys ewcaryotau (*eukaryotes*), archaea, bacteria a feirysau ac mae'n cyfrif am 1 i 3 y cant o fàs y corff. Yn gyffredinol, nid yw'r microbau hyn yn bathogenaidd ac maent yn cyd-fyw â ni yn symbiotig, gan gyflawni swyddogaethau metabolig mewn unigolion iach nad ydynt yn bresennol fel arall.

Ers y 1990au hwyr, mae nifer cynyddol o brosiectau ymchwil, gan gynnwys y Prosiect Microbiom Dynol, cynllun gwerth \$115 a lansiwyd yn 2008 gan Sefydliadau Iechyd Cenedlaethol yr Unol Daleithiau, wedi bod yn ymchwilio i sut mae newidiadau yn y microbiom dynol yn cysylltu ag iechyd neu afiechyd dynol.

Erbyn hyn rydym yn gwybod y gall y microbiota, yn benodol y rheiny a ganfyddir yn ein perfedd, greu ymatebion imiwnedd yn y coluddyn o dan amodau ffisiolegol a phatholegol. Mae arbenigwyr yn cytuno bod y cynnydd dramatig mewn cyfraddau afiechydon alergenaidd ac awtoimiwnedd, ac afiechydon llidus eraill, yn gysylltiedig â'r ffaith bod ein ffordd o fyw tu ôl i ddrysau caeedig a deiet sy'n cynnwys llawer o fwydydd wedi'u prosesu wedi gwacáu ein microbiota. Yn benodol, mae gwyddonwyr wedi nodi bod colli'r fioamrywiaeth yn y microbiota yn ganolog i'r cyfraddau uchel o afiechydon llidus yn y byd datblygedig. O ran bioamrywiaeth bacteria, deiet iach yw'r peth pwysicaf.

Mae'r Sefydliad Quadram yn Norwich, a'i fuddsoddiad o £80 miliwn, yn dangos lefel y diddordeb yn y maes cyffrous hwn. Ar y cyd â'r sefydliad hwn, cynhaliwyd gweithdy gan yr ASB ar gyfer y Pwyllgor Cynghori ar Ddiogelwch Microbiolegol Bwyd i ystyried y microbiom ac i edrych ar ymchwil arloesol i'r rôl y gallai'r microbiom ei chwarae o safbwynt pa mor wydn neu agored i niwed ydyw i salwch bacteriol a feirysol a gludir gan fwyd. Dyma gyfle i fod ar flaen y gad mewn disgyblaeth newydd ym maes ymchwil iechyd a bwyd. Bydd y gwaith yn edrych ar ddatblygu dulliau wedi'u seilio ar ddilyniannu'r genhedlaeth nesaf a'u rhoi ar waith er mwyn creu newid i gyflymder a chywirdeb profi diagnostig, sy'n caniatáu ymchwilio'r holl organebau sy'n bresennol mewn samplau. Ymddengys bod deall y data, drwy ehangu ein gallu i archwilio cymunedau mircobaidd, a chyflwyno gwybodaeth ddefnyddiol i ymarferwyr iechyd a'r diwydiant bwyd, yn ddull synhwyrol a fyddai'n caniatáu i ni ymchwilio'r gadwyn fwyd gyfan.

Mae'r ASB hefyd yn datblygu rhaglen ymchwil ar alergedd bwyd mewn oedolion er mwyn ceisio deall yr achosion tu ôl i'r cynnydd yn y maes hwn dros y 15 mlynedd diwethaf. Mae'r ASB yn cynnwys arbenigwyr microbiom ac yn comisiynu gwaith ymchwil ar y microbiom yn y rhaglen waith hon. Caiff sylw ei roi i'r maes cyffrous ac arloesol hwn mewn adroddiad pellach gan y Prif Gyngorydd Gwyddonol.

Diolchiadau

Gyda diolch am gyfraniadau Jesús Alvarez-Piñera, Mariam Orme a David Self.

Gwaith darllen pellach

I gael rhagor o wybodaeth am ddilyniannu genom cyfan mewn pathogenau a gludir gan fwyd, ewch i:

COMPARE <http://www.compare-europe.eu/>

Dallman, Byrne, Ashton, Cowley, Perry, Adak, Petrovska, Ellis, Elson, Underwood, Green, Hanage, Jenkins, Grant and Wain (2015). Whole-Genome Sequencing for National Surveillance of Shiga Toxin-Producing Escherichia coli O157. Clin Infect Dis, 61 (3): 305-12.

Asiantaeth Safonau Bwyd. The Application of Molecular Epidemiology to Investigations of Foodborne Disease Outbreaks: Current Status and Future Plans. Adroddiad ar weithdy a gynhaliwyd 17 Ionawr 2012, Llundain, y Deyrnas Unedig <http://www.food.gov.uk/sites/default/files/multimedia/pdfs/ngsworkshop.pdf>

FS101072. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Application of whole genome sequencing to fully characterise campylobacter isolates from IID1 and IID2 studies. <http://www.food.gov.uk/science/research/foodborneillness/b14programme/b14projlist/fs101072>

FS101087. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Generating tools for the molecular epidemiology of Campylobacter coli by next generation genome sequencing. <http://www.food.gov.uk/science/research/supportingresearch/strategicevidenceprogramme/x02projlist/fs101087>

FS102029. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Whole genome molecular epidemiology of E.coli O157 isolates from humans, food and the environment. <http://www.food.gov.uk/science/research/foodborneillness/fs102029>

FS102062. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Listeria Genomics Pilot Project. <http://www.food.gov.uk/science/research/foodborneillness/b14programme/b14projlist/fs102062#toc-5>

FS231043. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Extension to the IID2 study: identifying the proportion of foodborne disease in the UK. <https://www.food.gov.uk/science/research/foodborneillness/b14programme/b14projlist/fs231043ext>

FS231086. Adroddiad ar brosiect yr ASB. Modelling campylobacter survival and spread through poultry processing: a population genomics approach. <http://www.food.gov.uk/science/research/foodborneillness/b15programme/b15projects/fs231086#toc-6>

Global Microbial Identifier <http://www.globalmicrobialidentifier.org/>

Inns, Lane, Peters, Dallman, Chatt, McFarland, Crook, Bishop, J Edge, Hawker, Elson, Neal, Adak and Cleary (on behalf of the Outbreak Control Team) (2015). A multi-country *Salmonella* Enteritidis phage type 14b outbreak associated with eggs from a German producer: 'near real-time' application of whole genome sequencing and food chain investigations, United Kingdom, May to September 2014. *Euro Surveill.*, 20 (16): pii=21098.

Luheshi L, Raza S, Moorthie S et al. PHG Foundation (2015). Pathogen Genomics Into Practice. ISBN 978-1-907198-18-2. <http://www.phgfoundation.org/reports/16857/>

U.S. Food and Drug Administration Whole Genome Sequencing (WGS) Program <http://www.fda.gov/Food/FoodScienceResearch/WholeGenomeSequencingProgramWGS/default.htm>

I gael rhagor o wybodaeth am y microbiom, ewch i:

NIH Human Microbiome Project <http://hmpdacc.org/>

Round, J. L.; Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews: Immunology* 9 (5): 313–323.

I gael rhagor o wybodaeth, ewch i: food.gov.uk – cliciwch ar 'Cymraeg'

 Cofiwch gadw mewn cysylltiad drwy
facebook.com/AsiantaethSafonauBwyd

 Ymunwch â'n sgwrs drwy [@fsacymru](https://twitter.com/fsacymru) ac [@fsawales](https://twitter.com/fsawales)
gan ddefnyddio [#AdroddiadGwyddonol](https://twitter.com/AdroddiadGwyddonol)

 Gallwch ein gwyllo drwy food.gov.uk/youtube

 Ewch i'n cyfrif Pinterest food.gov.uk/pinterest

 Ewch i'n cyfrif Vine food.gov.uk/vine