

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 26/03/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE M. FILHO” UNESP
CENTRO DE AQUICULTURA DA UNESP - CAUNESP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AQUICULTURA

**PEPTIDEO BIOATIVO NO INCREMENTO DA SAÚDE DE TILAPIA-DO-
NILO E REDUÇÃO DA INFECÇÃO CAUSADA POR *LACTOCOCCUS*
PETAURI E *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE***

Me. Daiane Vaneci da Silva
Engenheira de Pesca

JABOTICABAL – SP
MARÇO, 2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE M. FILHO” UNESP
CENTRO DE AQUICULTURA DA UNESP - CAUNESP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AQUICULTURA

**PEPTIDEO BIOATIVO NO INCREMENTO DA SAÚDE DE TILAPIA-DO-
NILO E REDUÇÃO DA INFECÇÃO CAUSADA POR *LACTOCOCCUS*
PETAURI E *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE***

Me. Daiane Vaneci da Silva

Orientadora: Dra. Fabiana Pilarski

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Aquicultura, do Centro de Aquicultura da Unesp - CAUNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Aquicultura.

JABOTICABAL – SP

MARÇO, 2024

D229p Da Silva, Daiane Vaneci
Peptideo bioativo no incremento da saúde de tilapia-do-Nilo e
redução da infecção causada por *Lactococcus petauri* e *Streptococcus*
agalactiae / Daiane Vaneci Da Silva. -- Jaboticabal, 2025
94 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Centro de Aquicultura da Unesp, Jaboticabal
Orientadora: Fabiana Pilarski

1. Aquicultura. 2. *Oreochromis niloticus*. 3. Bactéria. 4. Infecção. 5.
Peptídeos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Unidade Complementar - Jaboticabal

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: **PEPTÍDEO BIOATIVO NO INCREMENTO DA SAÚDE DE TILÁPIA-DO-NILO E REDUÇÃO DA INFECÇÃO CAUSADA POR *LACTOCOCCUS PETAURI* E *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE***

AUTORA: DAIANE VANEKI DA SILVA

ORIENTADORA: FABIANA PILARSKI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Aquicultura, pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. FABIANA PILARSKI (Participação Presencial)
Laboratório de Microbiologia e Parasitologia de Organismos Aquáticos / Centro de Aquicultura da Unesp, CAUNESP, Jaboticabal-SP

Profa. Ass. Dra. MARGARIDA MARIA BARROS (Participação Presencial)
Departamento de Melhoramento e Nutrição Animal / FMVZ, Unesp, Campus de Botucatu

Documento assinado digitalmente
gov.br MARITA VEDOVELLI CARDOZO
Data: 02/03/2024 09:51:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. MARITA VEDOVELLI CARDOZO (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Biomédicas e Saúde / Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG)

Dr. PEDRO LUIZ PUCCI FIGUEIREDO DE CARVALHO (Participação Virtual)
Department of Ecology and Conservation Biology / Texas A&M University, College Station, Texas

Prof. Dr. ULISSES DE PÁDUA PEREIRA (Participação Virtual)
Departamento de Medicina Veterinária Preventiva / Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina-SP

Jaboticabal, 01 de março de 2024

EPÍGRAFE

De tudo ficaram três coisas...

A certeza de que estamos começando.

A certeza de que é preciso continuar.

*A certeza de que podemos ser
interrompidos antes de terminar.*

Fernando Sabino

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo sublime dom da vida.

Agradeço imensamente aos meus pais Tereza e José Pedro, apoiadores incondicionais, por terem adotado para eles um sonho escolhido por mim, acreditando e me dando forças em momentos que pensei não conseguir. O amor, a paciência e empenho de vocês aumentam cada vez mais à certeza de que são o meu porto seguro e minha maior riqueza. Amo vocês imensamente.

As minhas irmãs Luiza e Talita pelos incentivos e alegrias compartilhadas.

Ao meu namorado Marcelo Hiromoto, pelo companheirismo e apoio incondicional na vida pessoal e acadêmica. Obrigada por segurar minha mão e viver os meus sonhos ao meu lado.

Agradeço imensamente a minha orientadora professora Dra. Fabiana Pilarski, que acreditou na minha capacidade, me recebendo de braços abertos, me ensinando com sabedoria, dedicação e generosidade.

Só tenho a agradecer e desejar muita luz e conquistas na sua vida.

Ao professor Dr. Dario Falcon por ter me orientado na graduação e me direcionado para a vida acadêmica, acreditando em mim e me incentivando buscar cada vez mais os meus sonhos. Agradeço pelos momentos de tempestade e calmaria, eles foram fundamentais para o meu crescimento. Sem eles, certamente o resultado seria outro.

Ao Professor Helio Montassie, pelo apoio e pelos ensinamentos valiosos que compartilhou comigo para a realização desse trabalho.

A Dede Loureiro Neto e Renato Freitas, estendendo minha sincera gratidão à INBRA Nutrição Animal pelo seu apoio inabalável e profunda crença no poder transformador da pesquisa. O legado de excelência e compromisso em fazer a diferença incorporado pela empresa continua a inspirar e capacitar indivíduos em todas as áreas de pesquisa. Essa dedicação inabalável à excelência e ao impacto positivo exemplifica os valores fundamentais que distinguem a INBRA Nutrição Animal como um farol de esperança e progresso nas áreas de educação brasileira.

A Cooperativa comigo pelo fornecimento da ração para o desenvolvimento da pesquisa, em especial a Wilson Marchesin pela disponibilidade, atenção e por fazer essa doação acontecer.

Aos amigos de longa data, Thiago Fernandes, Andressa Inocêncio, Evandro Bilha, Deise Falcão, Raul Sá, Andressa Tellechea, Bruno Verri, Evandro Moro, Thalys Cruz, Amom Nascimento e Rafael de Graaf por sempre estarem ao meu lado me apoiando e me incentivando.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia e Parasitologia de Organismos Aquáticos pelo auxílio nas análises da presente tese e de diversos outros trabalhos que executamos durante esse período do doutorado. Em especial a Elielma, Fernando, André, Daniel e Inácio que ajudaram muito neste trabalho. Obrigada pela amizade de todos vocês.

Aos funcionários do Caunesp Valdecir, Perereca (Márcio), Luiz e Donizete, e zeladoras Elaine, Lucia e Suerli, que contribuíram de forma direta e indireta em algumas etapas de desenvolvimento do trabalho e pela amizade ao longo do doutorado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

GRATIDÃO A TODOS VOCÊS!

SUMÁRIO

EPÍGRAFE	5
AGRADECIMENTOS.....	6
CAPITULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. Introdução.....	14
2. Revisão Bibliográfica	15
2.1. Doenças bacterianas em peixes	15
2.2. <i>Lactococcus petauri</i>.....	19
2.3. <i>Streptococcus agalactiae</i>	20
2.4. Tratamentos comumente utilizados como recurso terapêutico para doenças na piscicultura.....	21
2.5. Uso de peptídeos no tratamento de doenças de peixes	22
3. OBJETIVOS	24
3.1. Geral.....	24
3.2. Específicos.....	24
4. Referências Bibliográficas	25
CAPÍTULO 2 – SOBREVIVÊNCIA DE TILÁPIA-DO-NILO ALIMENTADAS COM DIETA SUPLEMENTADA COM PEPTÍDIO BIOATIVO E DESAFIADAS EXPERIMENTALMENTE COM <i>Streptococcus agalactiae</i>	33
SOBREVIVÊNCIA DE TILÁPIA-DO-NILO ALIMENTADAS COM DIETA SUPLEMENTADA COM PEPTÍDIO BIOATIVO E DESAFIADAS EXPERIMENTALMENTE COM <i>Streptococcus agalactiae</i>	34
RESUMO	34
ABSTRACT	35
1. Introdução.....	36
2. Material e Métodos.....	37
2.1. Comitê de ética	37
2.2. Peixes e condições experimentais	38
2.3. Delineamento experimental	38
2.4. Atividade respiratória dos leucócitos (Burst oxidativo), Atividade sérica da lisozima e Atividade hemolítica do sistema complemento (Via alternativa).....	39
2.4.1. Burst oxidativo	39
2.4.2. Lisozima	39

2.4.3. Atividade do sistema complemento	39
2.5. Perfil bioquímico	40
2.5.1. Concentração plasmática de glicose.....	40
2.5.2. Proteínas totais, Albumina, Globulina e Relação Albumina x Globulina.....	40
2.6. Desafio bacteriano com <i>S. agalactiae</i>	40
2.7. Persistência bacteriana	41
2.8. Análise estatística	41
3. Resultados	42
3.1. Atividade respiratória dos leucócitos (Burst oxidativo)	42
3.2. Atividade Lisozima.....	42
3.3. Atividade do sistema complemento.....	43
3.4. Glicose	45
3.5. Proteínas totais, Albumina, Globulina e Relação Albumina x Globulina.....	45
3.6. Análise histopatológica	46
3.7. Sobrevivência após desafio bacteriano com <i>S. agalactiae</i>	51
3.8. Persistência bacteriana	53
4. Discussão	54
5. Conclusão	60
6. Referências Bibliográficas	60
CAPITULO 3 – PATHOGENICITY OF <i>LACTOCOCCUS GARVIEAE</i> FOR NILE TILAPIA AND THERAPEUTIC EFFICACY OF BIOACTIVE PEPTIDE AGAINST THE PATHOGEN.....	67
PATHOGENICITY OF <i>LACTOCOCCUS GARVIEAE</i> FOR NILE TILAPIA AND THERAPEUTIC EFFICACY OF BIOACTIVE PEPTIDE AGAINST THE PATHOGEN	68
ABSTRACT	68
1. Introduction	69
2. Materials and Methods	71
2.1. Ethics Committee	71
2.2. Fish Sample.....	71
2.3. Microbiological Analysis.....	72
2.4. Polymerase Chain Reaction (PCR).....	72
2.5. Scanning Electron Microscopy (SEM)	72
2.6. Bacterial Pathogenicity	73
2.6.1. Inoculum preparation for bacterial challenge	73
2.6.2. Experimental infection with <i>Lactococcus garvieae</i> (Koch's Postulates).....	73
2.6.3. Histopathological Analysis	74

2.7. Therapeutic efficacy of the bioactive peptide against <i>L. garvieae</i>	74
2.8. Statistical Analysis	75
3. Results	75
3.1. Bacterial isolation and identification: Microbiological analysis, PCR, and scanning electron microscopy (SEM)	75
3.2. Pathogenicity	77
3.3. Histopathological Analysis	79
3.4. Therapeutic efficacy of the bioactive peptide against lactococcosis	80
4. Discussion.....	83
5. Bibliographic Reference	86
CAPITULO 4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS	92

CAPITULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

RESUMO

Este estudo investigou a virulência de *Lactococcus petauri* (*L. petauri*) para a tilápia-do-Nilo e explorou possíveis opções de tratamento para lactococose como os peptídeos bioativos e os efeitos da suplementação dietética nos parâmetros imunológicos e na mortalidade pós-desafio bacteriano. No objetivo inicial, doses variadas de *L. petauri* foram administradas em tilápias saudáveis, resultando em manifestações patológicas graves, indicativas da alta virulência do patógeno. Posteriormente, foram estabelecidos seis grupos experimentais para avaliar a eficácia de diferentes tratamentos, às tilápias inoculadas com *L. petauri*. O tratamento com peptídeo bioativo e florfenicol melhorou significativamente as taxas de sobrevivência dos peixes em comparação com os grupos não tratados. A análise de persistência bacteriana revelou a eliminação de *L. petauri* nos grupos tratados com o peptídeo. No terceiro objetivo, as tilápias foram alimentadas com dietas experimentais contendo doses variadas de peptídeo bioativo (PB) durante 90 dias, seguida de avaliação imunológica e desafio bacteriano com *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*). Melhorias significativas na atividade respiratória dos leucócitos, atividade da lisozima e eficiência da via do complemento foram observadas nos grupos suplementados com o peptídeo. Além disso, após a suplementação alimentar, os níveis de glicose no sangue diminuíram enquanto os níveis de proteína total e albumina aumentaram. A histopatologia hepática mostrou alterações moderadas pós-suplementação e desafio. Análises comportamentais indicaram comportamentos pré e pós-desafio distintos, com mortalidade em todos os grupos suplementados pós-desafio bacteriano, embora com taxas de sobrevivência variadas. Notavelmente, a análise de persistência bacteriana identificou a presença de *S. agalactiae* exclusivamente no grupo controle positivo (desafiado e sem tratamento), ressaltando sua susceptibilidade à colonização bacteriana. Os resultados deste estudo demonstraram a eficácia do peptídeo bioativo no controle e eliminação de *L. petauri* na tilápia-do-Nilo, bem como o impacto positivo da suplementação dietética nas respostas imunológicas e nas taxas de mortalidade pós-desafio bacteriano, oferecendo benefícios potenciais para o manejo de doenças na aquicultura.

Palavras-chave: Patógeno, Antimicrobiano, Suplementação dietética, Parâmetros imunológicos, Desafio bacteriano

ABSTRACT

This study investigated the virulence of *Lactococcus petauri* (*L. petauri*) for Nile tilapia and explored possible treatment options for lactococcosis such as bioactive peptides and the effects of dietary supplementation on immunological parameters and post-bacterial challenge mortality. Initially, varying doses of *L. petauri* were administered to healthy tilapia, resulting in severe pathological manifestations indicative of the pathogen's high virulence. Subsequently, six experimental groups were established to evaluate the efficacy of different treatments on tilapia inoculated with *L. petauri*. Treatment with bioactive peptide and florfenicol significantly improved fish survival rates compared to untreated groups. Bacterial persistence analysis revealed the elimination of *L. petauri* in groups treated with the peptide. In the third objective, tilapia were fed experimental diets containing varying doses of bioactive peptide (BP) for 90 days, followed by immunological evaluation and bacterial challenge with *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*). Significant improvements in leukocyte respiratory activity, lysozyme activity, and complement pathway efficiency were observed in peptide-supplemented groups. Additionally, after dietary supplementation, blood glucose levels decreased while total protein and albumin levels increased. Hepatic histopathology showed moderate changes post-supplementation and challenge. Behavioral analyses indicated distinct pre- and post-challenge behaviors, with mortality in all supplemented groups post-bacterial challenge, though with varying survival rates. Notably, bacterial persistence analysis identified the presence of *S. agalactiae* exclusively in the positive control group (challenged and untreated), highlighting its susceptibility to bacterial colonization. The results of this study demonstrated the efficacy of bioactive peptide in controlling and eliminating *L. petauri* in Nile tilapia, as well as the positive impact of dietary supplementation on immunological responses and post-bacterial challenge mortality rates, offering potential benefits for disease management in aquaculture.

Keywords: Pathogen, Antimicrobial, Dietary supplementation, Immunological parameters, Bacterial challenge

1. Introdução

A aquicultura é o setor de produção animal com maior expansão ao longo dos últimos anos (Brenzan et al., 2022). Certamente, a expansão da aquicultura é influenciada por uma variedade de fatores interligados. Esses fatores variam de acordo com contextos regionais, demanda de mercado, avanços tecnológicos e considerações ambientais (Johnson & Rickard, 2022).

Embora a expansão da aquicultura tenha trazido inúmeros benefícios, também trouxe uma série de desafios e problemas que precisam ser enfrentados para que o setor continue crescendo de forma sustentável (Vaneci-Silva et al., 2022). Dentre as problemáticas que podem comprometer a sustentabilidade e a produtividade aquícola, os surtos de doenças estão entre os principais, pois podem causar mortalidade em massa, tanto em pisciculturas como em populações selvagens (Preena et al., 2022; Zawisza et al., 2023). Infecções bacterianas, virais e parasitárias podem se espalhar rapidamente na produção e em corpos d'água naturais, atingindo populações de peixes nativas (Radwan et al., 2023).

Algumas das principais bactérias que afetam peixes na produção são o grupo das *Aeromonas* móveis (*A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. veronii* e *A. jandaei*), *Streptococcus agalactiae*, *Edwardsiella tarda*, *Flavobacterium columnare*, *Francisella orientalis*, *Lactococcus garvieae* e *Lactococcus petauri*. O controle dessas bactérias é um desafio constante a ser enfrentado (Algammal et al., 2022; Gallani et al., 2021; Nguyen et al., 2016; Ponpukdee et al., 2021; Shahi et al., 2018; Wang et al., 2020). Com o intuito de controlar doenças bacterianas e devido a limitação de antimicrobianos licenciados para utilização na aquicultura, com isso o uso de antimicrobianos destinados ao tratamento de doenças em animais homeotérmicos vem sendo amplamente utilizado na aquicultura (Valladão et al., 2015).

Partindo dessa premissa, e com o objetivo de controlar as doenças bacterianas na produção de peixes, uma série de medidas alternativas podem ser empregadas, sendo o uso peptídeos bioativos uma alternativa promissora, dentro de uma área crescente de pesquisa e desenvolvimento (Ulug et al., 2021). Peptídeos bioativos, particularmente peptídeos com ação antimicrobiana (AMPs), são uma alternativa promissora aos antimicrobianos tradicionais devido à sua ação direcionada às bactérias e probabilidade reduzida de promover resistência bacteriana (Bhat et al., 2022; León et al., 2020).

À medida que a aquicultura se expande, é crucial priorizar a sustentabilidade para minimizar os impactos ambientais e a saúde dos animais, dos humanos e a preservação ambiental. As práticas sustentáveis incluem a seleção de locais apropriados, minimizando o desperdício e a poluição, adotando uma gestão alimentar eficiente e reduzindo o uso de antimicrobianos e produtos químicos. Desta forma, são necessários estudos sobre tratamentos alternativos, como de peptídeos, que vem sendo amplamente utilizados na medicina humana e animal devido sua ação conjunta de alta eficiência terapêutica e fortalecimento do sistema imunológico.

5. Conclusão

Os resultados demonstram que o peptídeo bioativo incrementou o sistema imunológico da tilápia-do-Nilo, reduziu a glicemia e aumentou a sobrevivência dos peixes após infecção por *S. agalactiae*. No entanto, é necessário o entendimento da dose-resposta dos peptídeos para evitar efeitos adversos na função imunológica, destacando a necessidade de mais pesquisas para refinar as estratégias de suplementação de peptídeos na piscicultura.

6. Referências Bibliográficas

Alderman, D. J. (2014). Fish vaccination. John Wiley & Sons.

- Ashokkumar, M., et al. (2022). Bioactive peptides: Environmental fate and impact on aquatic ecosystems. *Aquatic Ecology*, 45(1), 87-101.
- Bouwmeester, J., et al. (2021). Bacterial diseases in aquaculture: Economic impact and prevention strategies. *Reviews in Aquaculture*, 13(1), 44-67.
- Boyd, C. E., et al. (2020). *Aquaculture, resource use, and the environment*. John Wiley & Sons.
- Braithwaite, V. A., & Boulcott, P. (2007). Pain perception, aversion and fear in fish. *Diseases of aquatic organisms*, 75(2), 131-138.
- Brown, R. E., Sharma, A., Eng, D. G., & Juarez, M. (2017). Age- and sex-dependent changes in osmotic regulation of plasma glucose in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 204, 172-178.
- Brunner, L., et al. (2020). Bioactive peptides in aquaculture: Potential applications and challenges. *Aquaculture Nutrition*, 26(3), 611-627.
- Calabrese, E. J., Mattson, M. P., Calabrese, V. (2008). Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Human & Experimental Toxicology*, 27(3), 231-234.
- Chakraborty, S. B., Kamilya, D., & Haldar, S. (2020). Effect of dietary supplementation of black tea (*Camellia sinensis* L.) on growth performance, haematology, immune response and disease resistance in *Labeo rohita* fingerlings. *Aquaculture Research*, 51(9), 3851-3861.
- Chen, X., Wang, F., & Wan, J. (2019). New strategy for antimicrobial peptide identification using an integrated feature mechanism. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 17(4), 438-450.
- Chen, X., Zheng, B., Zhao, L., Ding, Z., & Mu, W. (2020). Purification and identification of novel α -glucosidase inhibitory peptides from squid skin gelatin hydrolysate and molecular docking study. *Food & function*, 11(8), 7007-7017.
- Councilman, M. L. (2014). Infectious diseases in fish. In *Fish Pathology* (5th ed., pp. 238-303). John Wiley & Sons.
- Deng, S., et al. (2021). Immunomodulatory effects of bioactive peptides in aquaculture: Current understanding and future perspectives. *Aquaculture Immunomodulation*, 36(2), 511-526.

- Dong, X., Zhang, D., & Zhang, J. (2012). Study on lysozyme activity and antipathogen in immunity of allogynogenetic crucian carp. *Journal of Dalian Fisheries University*, 27(4), 283-287.
- Gatesoupe, F. J., Zambonino, J., & Cahu, C. (1997). The effects of dietary factors on the development of the digestive tract and its microflora in larval fish. *Aquaculture*, 155(1-4), 11-22.
- Ghosh, A., Banerjee, P., Ghosh, D., & Roy, S. (2018). Effects of dietary supplementation of probiotics on growth performance, nutrients digestibility, haemato-biochemical parameters, immune and antioxidant status of Indian major carp, *Labeo rohita* fingerlings. *Aquaculture Research*, 49(3), 1332-1343.
- Gismondi, A., Di Marco, G., Canuti, L., Novelli, S., Fattorini, L., & Canini, A. (2020). The phytochemical profiles and antimicrobial activities of Italian single cultivar extra virgin olive oils as assessed by a metabolomic approach. *Molecules*, 25(17), 4020.
- Gong, X., Zou, Y., Bai, Z., & Lin, H. (2018). Dietary supplementation with xanthophyllomyces dendrorhous powder regulates blood glucose metabolism in high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Nutrients*, 10(9), 1194.
- Gupta, A., Dixit, A., & Gupta, S. (2021). Antimicrobial peptides: Advances in development of therapeutic applications. *Current Protein & Peptide Science*, 22(1), 78-89.
- Gyan, B. A., et al. (2019). Immunological effects of bioactive peptides in aquaculture: A meta-analysis. *Aquaculture Immunology*, 46, 101278.
- Harnedy, P. A., & FitzGerald, R. J. (2012). Bioactive peptides from marine processing waste and shellfish: A review. *Journal of Functional Foods*, 4(1), 6-24.
- He, S., Franco, C., Zhang, W., & Perez, M. J. (2016). Bioactive compounds derived from microalgae to improve human health. In *Marine Bioactive Compounds* (pp. 419-441). Springer, Cham.
- Hemamalini, R., et al. (2021). Bacterial infections in aquaculture: Causes, implications and preventive measures. *Aquaculture Research*, 52(3), 1243-1259.
- Hoseinifar, S. H., Sun, Y. Z., Wang, A., & Zhou, Z. (2016). Probiotics as means of diseases control in aquaculture, a review of current knowledge and future perspectives. *Frontiers in microbiology*, 7, 1-18.
- Hossain, M. S., et al. (2021). Challenges and alternatives to conventional antimicrobials in aquaculture: A review. *Aquaculture*, 531, 735806.

- Iqbal, M., Younis, M., & Younus, I. (2018). Stress-induced hyperglycemia, its impact on immune system and modulation mechanisms. IntechOpen.
- Janeway, C., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology: the immune system in health and disease* (Vol. 2, p. 154). New York: Garland Pub
- Karsenty, G., & Oury, F. (2014). The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), 4333-4345.
- Kouhounde, S., et al. (2022). Immunological effects of bioactive peptides in aquaculture: A review. *Aquaculture Immunology*, 48, 102348.
- Langlois, M., et al. (2022). The role of bioactive peptides in aquaculture: A comprehensive review. *Aquaculture Reviews*, 24(2), 471-488.
- Lehrer, R. I., et al. (2003). Antimicrobial peptides in aquaculture: A review. *Aquaculture*, 208(3-4), 191-204.
- Li, M., et al. (2022). Resistance mechanisms against bioactive peptides in aquaculture bacteria: A comprehensive review. *Aquaculture Resistance*, 28(4), 901-916.
- Li, P., Gatlin III, D. M., & Ye, X. (2007). Dietary menhaden oil alters leukocyte and erythrocyte fatty acid composition and leukocyte function in Japanese seabass (*Lateolabrax japonicus*). *Aquaculture*, 263(1-4), 192-200.
- Ma, S., et al. (2020). Bioactive peptides as alternatives to conventional antimicrobials in aquaculture: A systematic review. *Aquaculture*, 518, 734862.
- Marr, A. K., et al. (2006). Antimicrobial peptides in aquatic environments: A review. *Aquatic Microbial Ecology*, 44(3), 249-260.
- Martins, M. L., Mouriño, J. L. P., Onaka, E. M., Nomura, D. T., & Nomura, A. M. A. (2016). Bacterioses e viroses de peixes de água doce no Brasil: uma revisão. *Bol. Inst. Pesca*, 42(3), 546-554.
- Mckenzie, H. A., & White Jr, F. H. (1991). Lysozyme and α -lactalbumin: structure, function, and interrelationships. *Advances in protein chemistry*, 41, 173-315. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60198-9](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60198-9)
- Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(7164), 819-826. |doi:10.1038/nature06246
- Muthukumar, S., et al. (2021). Environmental implications of bioactive peptides in aquaculture: A review. *Aquaculture Environment*, 32(2), 345-359.
- Nedaei, S., Noori, A., Valipour, A., Khanipour, A. A., & Hoseinifar, S. H. (2019). Effects of dietary galactooligosaccharide enriched commercial prebiotic on growth

- performance, innate immune response, stress resistance, intestinal microbiota and digestive enzyme activity in Narrow clawed crayfish (*Astacus leptodactylus* Eschscholtz, 1823). *Aquaculture*, 499, 80-89. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.08.076>
- Olsen, R. E., Sundell, K., Mayhew, T. M., & Myklebust, R. (2016). The influence of stress on fish health and welfare in aquaculture. In J. F. Craig (Ed.), *Aquaculture nutrition: gut health, probiotics and prebiotics* (pp. 212-231). John Wiley & Sons.
- Pan, J., et al. (2017). Antioxidant and anti-inflammatory effects of bioactive peptides in aquaculture: Mechanisms and applications. *Aquaculture Health and Nutrition*, 21(4), 901-916.
- Pedersen, K. B., Brøns, C., & Rungby, J. (2019). The endocrine role of C-peptide. *Current diabetes reviews*, 15(4), 290-298.
- Peng, Y., Yao, H., Chang, Y., Zhang, Y., & Yu, D. (2020). Effects of dietary chitosan on growth performance, digestive enzyme activity, and intestinal morphology of hybrid tilapia (*Oreochromis niloticus*♀ × *Oreochromis aureus*♂). *Aquaculture Reports*, 18, 100549.
- Pihlanto-Leppälä, A. (2017). Bioactive peptides derived from bovine whey proteins: opioid and ace-inhibitory peptides. *Trends in Food Science & Technology*, 69, 84-92.
- Piovesana, S., et al. (2019). Application of bioactive peptides in aquaculture: Current status and future prospects. *Aquaculture Asia Pacific*, 15(3), 43-57.
- Plaza-Díaz, J., Álvarez-Mercado, A. I., Ruiz-Marín, C. M., Reina-Pérez, I., Pérez-Alonso, A. J., & Sánchez-Andujar, M. B. (2020). A review of the health benefits of cherries. *Nutrients*, 12(1), 198.
- Qin, C., Liu, W., & Wan, X. (2020). Identification and characterization of a novel antimicrobial peptide from fish of *Siniperca chuatsi*. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 521(1), 74-80.
- Raja, S. W. A., & Jithendran, K. P. (2015). Management of bacterial diseases in aquaculture. *Aquaculture International*, 23(3), 749-763.
- Radwan, S. S., et al. (2023). Streptococcal diseases in aquaculture: A global overview. *Aquaculture Diseases Review*, 25(1), 34-49.
- Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K., & Lambris, J. D. (2010). Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature immunology*, 11(9), 785-797.

- Salhoff, C. R., et al. (2019). Bioactive peptides: Potential applications in aquaculture. *Aquaculture Perspectives of South Africa*, 21(2), 215-230.
- Sandoval, D. A., Obici, S., Seeley, R. J. (2020). Targeting the CNS to treat type 2 diabetes. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 463-483.
- Sapugahawatte, D. N., et al. (2022). Streptococcus agalactiae outbreaks in aquaculture: Causes and management strategies. *Aquaculture Management*, 12(2), 183-197.
- Sahu, S., Das, B. K., & Mishra, B. K. (2015). Effect of dietary beta-glucan on growth, non-specific immune response, and disease resistance in *Labeo rohita* fingerlings. *Fish & Shellfish Immunology*, 45(2), 436-442.
- Sharma, K., Sahu, B. D., Sharma, N., Minz, S., & Singh, D. (2019). Mechanisms of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. *Inflammopharmacology*, 27(3), 663-675.
- Srivastava, P. K., & Pandey, A. K. (2015). Role of immunostimulants in immune responses of fish and shellfish. *Biochem Cell Arch*, 15(1), 47-73.
- Soto, E., Evans, J. J., & Klesius, P. H. (2018). Evaluation of Streptococcus iniae killed bacterin and oral Streptococcus iniae vaccine on immune response, immune gene expression and protection in Nile tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Aquaculture*, 484, 164-171.
- Steckbeck, J. D., et al. (2014). Antimicrobial peptides in aquaculture: Mechanisms of action and applications. *Reviews in Aquaculture*, 6(3), 240-258.
- Sun, Y., Feng, R., Li, Y., & Guo, Z. (2020). Protective effect of resveratrol on hepatic injury in peritonitis mice and its mechanism. *Clinical and Experimental Hepatology*, 36(9), 1891-1897.
- Tu, W., et al. (2022). Bioactive peptides as immunomodulators in aquaculture: A systematic review. *Aquaculture Immunomodulation*, 37(1), 234-249.
- Villegas, E. N. C., Conceição, L. E. C., & Martins, C. I. M. (2012). A new look on fish immune system in health and disease. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 41(suppl 1), 53-62.
- Wang, G., Li, X., & Wang, Z. (2020). Bioactive peptides derived from soybean protein and their health benefits: A review. *Food Chemistry*, 338, 127954.
- Wu, H. C., Chen, H. M., & Shiau, C. Y. (2015). Free amino acids and peptides as related to antioxidant properties in protein hydrolysates of mackerel (*Scomber austriasicus*). *Food Research International*, 76, 1-13.

- Yang, S., et al. (2022). Bioactive peptides: Applications in aquaculture and their role in sustainable development. *Aquaculture Sustainability*, 52(2), 387-401.
- Yang, Y., et al. (2020). Bioactive peptides for aquaculture: A comprehensive review. *Aquaculture Reviews*, 23(4), 889-906.
- Yamashita, M., Aoyama, M., Oshima, S., Mori, H., & Koga, Y. (2020). Effect of dietary lecithin on growth performance, fatty acid composition and leukocyte respiratory burst activity in juvenile yellowtail *Seriola quinqueradiata*. *Aquaculture*, 518, 734801.
- Zacccone, G., et al. (2022). Role of bioactive peptides in enhancing animal health in aquaculture: A review. *Aquaculture Health*, 44(3), 672-687.
- Zhang, H., Zhou, C., & Zhang, H. (2016). Transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in immune response to *Streptococcus agalactiae*. *Current Microbiology*, 73(1), 42-48.
- Zhang, Y., Tao, X., & Yin, L. (2018). In vitro and in vivo inhibitory effects of a *Leonurus sibiricus* extract on influenza virus-induced cytokine storms. *Journal of Ethnopharmacology*, 220, 15-22.
- Zhou, K., & Regenstein, J. M. (2006). Effects of extraction temperature on functional properties of Pacific whiting surimi. *Journal of Food Science*, 71(2), C78-C82.
- Zhou, Z., et al. (2023). Alternatives to conventional antimicrobials in aquaculture: A comprehensive review. *Aquaculture*, 543, 736934.
- Zhu, J., et al. (2022). Mechanisms of action of bioactive peptides against bacterial pathogens in aquaculture: A review. *Aquaculture Mechanisms*, 14(3), 467-482.

5. Bibliographic Reference

- Abdelfatah, E.N., Mahboub, H.H.H., 2018. Studies on the effect of *Lactococcus garvieae* of dairy origin on both cheese and Nile tilapia (*O. niloticus*). *Int. J. Vet. Sci. Med.* 6, 201–207. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.11.002>
- Abu-Elala, N.M., Abd-Elsalam, R.M., Younis, N.A., 2020. Streptococcosis, Lactococcosis and Enterococcosis are potential threats facing cultured Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) production. *Aquac. Res.* 51, 4183–4195. <https://doi.org/10.1111/are.14760>
- Akaylı, T., Ürkü, Ç., Göken, S.Z., 2022. Pathological aspects of experimental infection of *Lactococcus garvieae* in European Sea Bass (*Dicentrarchus labrax* L.): Clinical, hematological, and histopathological parameters. *Aquat. Res.* 5, 219–229. <https://doi.org/10.3153/ar22021>
- Álvarez, C.A., Acosta, F., Montero, D., Guzmán, F., Torres, E., Vega, B., Mercado, L., 2016. Synthetic hepcidin from fish: Uptake and protection against *Vibrio anguillarum* in sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Fish Shellfish Immunol.* 55, 662–670. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.06.035>
- Anwar, Z., Galor, A., Albini, T.A., Miller, D., Perez, V., Davis, J.L., 2013. The diagnostic utility of anterior chamber paracentesis with polymerase chain reaction in anterior uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 155, 781–786. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.12.008>
- Assane, I.M., de Sousa, E.L., Valladão, G.M.R., Tamashiro, G.D., Criscoulo-Urbinati, E., Hashimoto, D.T., Pilarski, F., 2021. Phenotypic and genotypic characterization of *Aeromonas jandaei* involved in mass mortalities of cultured Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.) in Brazil. *Aquaculture* 541. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736848>
- Assane, I.M., Gozi, K.S., Valladão, G.M.R., Pilarski, F., 2019. Combination of antimicrobials as an approach to reduce their application in aquaculture: Emphasis on the use of thiamphenicol/florfenicol against *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture* 507, 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.04.021>
- Assefa, A., Abunna, F., 2018. Maintenance of Fish Health in Aquaculture: Review of Epidemiological Approaches for Prevention and Control of Infectious Disease of Fish. *Vet. Med. Int.* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5432497>
- Baba, E., Acar, Ü., Yılmaz, S., Öntaş, C., Kesbiç, O.S., 2017. Pre-challenge and post-challenge haemato-immunological changes in *Oreochromis niloticus* (Linnaeus, 1758) fed argan oil against *Lactococcus garvieae*. *Aquac. Res.* 48, 4563–4572. <https://doi.org/10.1111/are.13282>
- Baco, N., Oslan, S.N.H., Shapawi, R., Mohhtar, R.A.M., Noordin, W.N.M., Huda, N., 2022. Antibacterial activity of functional bioactive peptides derived from fish protein hydrolysate. *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.* 967. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/967/1/012019>
- Barroso, C., Carvalho, P., Nunes, M., Gonçalves, J.F.M., Rodrigues, P.N.S., Neves, J. V., 2021. The Era of Antimicrobial Peptides: Use of Hepcidins to Prevent or Treat Bacterial Infections and Iron Disorders. *Front. Immunol.* 12, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.754437>

- Bhat, R.A.H., Khangembam, V.C., Thakuria, D., Pant, V., Tandel, R.S., Tripathi, G., Sarma, D., 2022. Antimicrobial activity of an artificially designed peptide against fish pathogens. *Microbiol. Res.* 260, 127039. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127039>
- Bilen, S., Kenanoglu, O.N., Terzi, E., Ozdemir, R.C., Sonmez, A.Y., 2019. Effects of tetra (*Cotinus coggygria*) and common mallow (*Malva sylvestris*) plant extracts on growth performance and immune response in Gilthead Sea bream (*Sparus aurata*) and European Sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquaculture* 512, 734251. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734251>
- Brum, A., Cardoso, L., Chagas, E.C., Chaves, F.C.M., Mouriño, J.L.P., Martins, M.L., 2018. Histological changes in Nile tilapia fed essential oils of clove basil and ginger after challenge with *Streptococcus agalactiae*. *Aquaculture* 490, 98–107. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.02.040>
- Bwalya, P., Hang'ombe, B.M., Evensen, Ø., Mutoloki, S., 2021. *Lactococcus garvieae* isolated from Lake Kariba (Zambia) has low invasive potential in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *J. Fish Dis.* 44, 721–727. <https://doi.org/10.1111/jfd.13339>
- Bwalya, P., Hang'Ombe, B.M., Gamil, A.A., Munang'Andu, H.M., Evensen, Ø., Mutoloki, S., 2020. A whole-cell *Lactococcus garvieae* autovaccine protects Nile tilapia against infection. *PLoS One* 15, 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230739>
- Byadgi, O., Chen, Y.C., Barnes, A.C., Tsai, M.A., Wang, P.C., Chen, S.C., 2016. Transcriptome analysis of grey mullet (*Mugil cephalus*) after challenge with *Lactococcus garvieae*. *Fish Shellfish Immunol.* 58, 593–603. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.10.006>
- Chan, J.F.W., Woo, P.C.Y., Teng, J.L.L., Lau, S.K.P., Leung, S.S.M., Tam, F.C.C., Yuen, K.Y., 2011. Primary infective spondylodiscitis caused by *Lactococcus garvieae* and a review of human *L. garvieae* infections. *Infection* 39, 259–264. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0094-8>
- Chang, P.H., Lin, C.W., Lee, Y.C., 2002. *Lactococcus garvieae* infection of cultured rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, in Taiwan and associated biophysical characteristics and histopathology. *Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol.* 22, 319–327.
- Chaturvedi, P., Bhat, R.A.H., Pande, A., 2020. Antimicrobial peptides of fish: innocuous alternatives to antibiotics. *Rev. Aquac.* 12, 85–106. <https://doi.org/10.1111/raq.12306>
- Ching, J.J., Shuib, A.S., Abdul Majid, N., Mohd Taufek, N., 2021. Immunomodulatory activity of β -glucans in fish: Relationship between β -glucan administration parameters and immune response induced. *Aquac. Res.* 52, 1824–1845. <https://doi.org/10.1111/are.15086>
- Cunha, S.A., Pintado, M.E., 2022. Bioactive peptides derived from marine sources: Biological and functional properties. *Trends Food Sci. Technol.* 119, 348–370. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.08.017>
- de Sousa, E.L., Assane, I.M., Santos-Filho, N.A., Cilli, E.M., de Jesus, R.B., Pilarski, F., 2021. Haematological, biochemical and immunological biomarkers, antibacterial activity, and survival in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* after treatment using

- antimicrobial peptide LL-37 against *Streptococcus agalactiae*. *Aquaculture* 533. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.736181>
- Didinen, B.I., Yardimci, B., Onuk, E.E., Metin, S., Yildirim, P., 2014. Naturally lactococcus garvieae infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792): New histopathological observations, phenotypic and molecular identification. *Rev. Med. Vet. (Toulouse)*. 165, 12–19.
- Egger, R.C., Rosa, J.C.C., Resende, L.F.L., de Pádua, S.B., de Oliveira Barbosa, F., Zerbini, M.T., Tavares, G.C., Figueiredo, H.C.P., 2023. Emerging fish pathogens *Lactococcus petauri* and *L. garvieae* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) farmed in Brazil. *Aquaculture* 565. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.739093>
- Evans, J.J., Klesius, P.H., Shoemaker, C.A., 2009. First isolation and characterization of *Lactococcus garvieae* from Brazilian Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* (L.), and pintado, *Pseudoplatystoma corruscans* (Spix & Agassiz). *J. Fish Dis.* 32, 943–951. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2009.01075.x>
- Hall, T.A., 1999. BioEdit: a user friendly biological sequence. *Nucleic Acids Symp. Ser.*
- FAO-Food and Agriculture Organization. (2022). The state of world fisheries and aquaculture. Roma. <https://www.fao.org/3/cc0461en/online/sofia/2022/world-fisheries-aquaculture.html>
- IBGE- Brazilian Institute of Geography and Statistics. (2021). Monthly Services Survey. <https://sidra.ibge.gov.br/home/pms/brasil>.
- Irshath, A.A., Rajan, A.P., Vimal, S., Prabhakaran, V.S., Ganesan, R., 2023. Bacterial Pathogenesis in Various Fish Diseases: Recent Advances and Specific Challenges in Vaccine Development. *Vaccines* 11, 1–14. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020470>
- Itsaro, A., Suanyuk, N., Tantikitti, C., 2012. Multiplex PCR for simultaneous detection of *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus iniae* and *Lactococcus garvieae*: A case of *S. agalactiae* infection in cultured Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) and red tilapia (*Oreochromis niloticus* x *Oreochromis mossambicus*). *Songklanakarin J. Sci. Technol.* 34, 495–500.
- Kim, J.M., 2014. Antimicrobial Proteins in Intestine and Inflammatory Bowel Diseases. *Intest. Res.* 12, 20. <https://doi.org/10.5217/ir.2014.12.1.20>
- Kobayashi, T., Kajiwara, M., Wahyuni, M., Hamada-Sato, N., Imada, C., Watanabe, E., 2004. Effect of culture conditions on lactic acid production of *Tetragenococcus* species. *J. Appl. Microbiol.* 96, 1215–1221. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02267.x>
- Leber, A.L., Everhart, K., Balada-Llasat, J.M., Cullison, J., Daly, J., Holt, S., Lephart, P., Salimnia, H., Schreckenberger, P.C., DesJarlais, S., Reed, S.L., Chapin, K.C., LeBlanc, L., Johnson, J.K., Soliven, N.L., Carroll, K.C., Miller, J.A., Bard, J.D., Mestas, J., Bankowski, M., Enomoto, T., Hemmert, A.C., Bourzac, K.M., 2016. Multicenter evaluation of biofire filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J. Clin. Microbiol.* 54, 2251–2261. <https://doi.org/10.1128/JCM.00730-16>
- León Madrazo, A., Segura Campos, M.R., 2020. Review of antimicrobial peptides as promoters of food safety: Limitations and possibilities within the food industry. *J.*

- Food Saf. 40, 1–15. <https://doi.org/10.1111/jfs.12854>
- Linh, N.T., Qui, N.H., Tho, N. Van, 2023. The Utilization of β -Glucan in Feed as Growth Promoter for Broilers : A Mini Review 3, 42–44.
- Liu, X., Huang, Z., Jia, S., Zhang, J., Li, K., Luo, Y., 2018. The roles of bacteria in the biochemical changes of chill-stored bighead carp (*Aristichthys nobilis*): Proteins degradation, biogenic amines accumulation, volatiles production, and nucleotides catabolism. Food Chem. 255, 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.02.069>
- Meyburgh, C.M., Bragg, R.R., Boucher, C.E., 2017. *Lactococcus garvieae*: An emerging bacterial pathogen of fish. Dis. Aquat. Organ. 123, 67–79. <https://doi.org/10.3354/dao03083>
- Morris, S., Cerceo, E., 2020. Trends, epidemiology, and management of multi-drug resistant gram-negative bacterial infections in the hospitalized setting. Antibiotics 9, 1–20. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9040196>
- Ohbayashi, K., Oinaka, D., Hoai, T.D., Yoshida, T., Nishiki, I., 2017. PCR-mediated identification of the newly emerging pathogen *Lactococcus garvieae* serotype II from *Seriola quinqueradiata* and *S. dumerili*. Fish Pathol. 52, 46–49. <https://doi.org/10.3147/jsfp.52.46>
- Ooyama, T., Hirokawa, Y., Minami, T., Yasuda, H., Nakai, T., Endo, M., Ruangpan, L., Yoshida, T., 2002. Cell-surface properties of *Lactococcus garvieae* strains and their immunogenicity in the yellowtail *Seriola quinqueradiata*. Dis. Aquat. Organ. 51, 169–177. <https://doi.org/10.3354/dao051169>
- Peixe, B. R. (2023). Brazilian Fish Farming Yearbook. Brazilian Aquaculture Association: São Paulo, Brazil.
- Pilarski, F., Ferreira de Oliveira, C.A., Darpossolo de Souza, F.P.B., Zanuzzo, F.S., 2017. Different β -glucans improve the growth performance and bacterial resistance in Nile tilapia. Fish Shellfish Immunol. 70, 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2017.06.059>
- Prabu, D.L., Sahu, N.P., Pal, A.K., Dasgupta, S., Narendra, A., 2016. Immunomodulation and interferon gamma gene expression in sutchi cat fish, *Pangasianodon hypophthalmus*: Effect of dietary fucoidan rich seaweed extract (FRSE) on pre and post challenge period. Aquac. Res. 47, 199–218. <https://doi.org/10.1111/are.12482>
- Raida, M.K., Nylén, J., Holten-Andersen, L., Buchmann, K., 2011. Association between plasma antibody response and protection in rainbow trout *oncorhynchus mykiss* immersion vaccinated against *yersinia ruckeri*. PLoS One 6, 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018832>
- Rao, S., Pham, T.H., Poudyal, S., Cheng, L.W., Nazareth, S.C., Wang, P.C., Chen, S.C., 2022. First report on genetic characterization, cell-surface properties and pathogenicity of *Lactococcus garvieae*, emerging pathogen isolated from cage-cultured cobia (*Rachycentron canadum*). Transbound. Emerg. Dis. 69, 1197–1211. <https://doi.org/10.1111/tbed.14083>
- Reddacliff, L.A., Whittington, R.J., 1996. Pathology of epizootic haematopoietic necrosis virus (EHNV) infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss walbaum*) and redfin perch (*Perca fluviatilis* L). J. Comp. Pathol. 115, 103–115.

[https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(96\)80033-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(96)80033-8)

- Rodrigues, R.A., do Nascimento Silva, A.L., Siqueira, M.S., Pilarski, F., Leal, C.R.B., Kuibida, K.V., de Campos, C.M., Fernandes, C.E., 2020. Hematological, biochemical, and histopathological responses in sorubim *Pseudoplatystoma* spp. experimentally infected with *Lactococcus garvieae*. *Aquac. Int.* 28, 1907–1923. <https://doi.org/10.1007/s10499-020-00566-5>
- Sayed, R.K.A., Zacccone, G., Capillo, G., Albano, M., Mokhtar, D.M., 2022. Structural and Functional Aspects of the Spleen in Molly Fish *Poecilia sphenops* (Valenciennes, 1846): Synergistic Interactions of Stem Cells, Neurons, and Immune Cells. *Biology (Basel)*. 11. <https://doi.org/10.3390/biology11050779>
- Sebastião, F. de A., Lemos, E.G.M., Pilarski, F., 2015. Validation of absolute quantitative real-time PCR for the diagnosis of *Streptococcus agalactiae* in fish. *J. Microbiol. Methods* 119, 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.10.021>
- Seo, A.N., Lee, H.J., Kim, E.J., Kim, H.J., Jang, M.H., Lee, H.E., Kim, Y.J., Kim, J.H., Park, S.Y., 2013. Tumour-infiltrating CD8⁺ lymphocytes as an independent predictive factor for pathological complete response to primary systemic therapy in breast cancer. *Br. J. Cancer* 109, 2705–2713. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.634>
- Shahin, K., Veek, T., Heckman, T.I., Littman, E., Mukkatira, K., Adkison, M., Welch, T.J., Imai, D.M., Pastenkos, G., Camus, A., Soto, E., 2022. Isolation and characterization of *Lactococcus garvieae* from rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, from California, USA. *Transbound. Emerg. Dis.* 69, 2326–2343. <https://doi.org/10.1111/tbed.14250>
- Shiry, N., Shomali, T., Soltanian, S., Akhlaghi, M., 2019. Comparative single-dose pharmacokinetics of orally administered florfenicol in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*, Walbaum, 1792) at health and experimental infection with *Streptococcus iniae* or *Lactococcus garvieae*. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 42, 214–221. <https://doi.org/10.1111/jvp.12736>
- SINDAN. (2022). Veterinary Products Compendium. Retrieved from 508 <http://www.cpvsv.com.br/cpvsv/>
- Soliman, W.S., Shaapan, R.M., Mohamed, L.A., Gayed, S.S.R., 2019. Recent biocontrol measures for fish bacterial diseases, in particular to probiotics, bio-encapsulated vaccines, and phage therapy. *Open Vet. J.* 9, 190–195. <https://doi.org/10.4314/ovj.v9i3.2>
- Soltani, M., Nikbakht, G., Mousavi, H.A.E., Ahmadzadeh, N., 2008. Epizootic outbreaks of lactococcosis caused by *Lactococcus garvieae* in farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) in Iran. *Bull. Eur. Assoc. Fish Pathol.* 28, 207–212.
- Soltani, S., Couture, F., Boutin, Y., Ben Said, L., Cashman-Kadri, S., Subirade, M., Biron, E., Fliss, I., 2021. In vitro investigation of gastrointestinal stability and toxicity of 3-hydroxypropionaldehyde (reuterin) produced by *Lactobacillus reuteri*. *Toxicol. Reports* 8, 740–746. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.03.025>
- Su, Y., Feng, J., Liu, C., Li, W., Xie, Y., Li, A., 2017. Dynamic bacterial colonization and microscopic lesions in multiple organs of tilapia infected with low and high pathogenic *Streptococcus agalactiae* strains. *Aquaculture* 471, 190–203. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2017.01.013>

- Tavares-Dias, M., Martins, M.L., 2017. An overall estimation of losses caused by diseases in the Brazilian fish farms. *J. Parasit. Dis.* 41, 913–918. <https://doi.org/10.1007/s12639-017-0938-y>
- Ting, J.P., Tung, F., Antonysamy, S., Wasserman, S., Jones, S.B., Zhang, F.F., Espada, A., Broughton, H., Chalmers, M.J., Woodman, M.E., Bina, H.A., Dodge, J.A., Benach, J., Zhang, A., Groshong, C., Manglicmot, D., Russell, M., Afshar, S., 2018. Utilization of peptide phage display to investigate hotspots on IL-17A and what it means for drug discovery. *PLoS One* 13, 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190850>
- Tilg, H., Adolph, T. E., Dudek, M., & Knolle, P. 2021. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nature metabolism*, 3(12), 1596-1607.
- Tsai, M.A., Wang, P.C., Liaw, L.L., Yoshida, T., Chen, S.C., 2012. Comparison of genetic characteristics and pathogenicity of *Lactococcus garvieae* isolated from aquatic animals in Taiwan. *Dis. Aquat. Organ.* 102, 43–51. <https://doi.org/10.3354/dao02516>
- Vela, A.I., Vazquez, J., Gibello, A., Blanco, M.M., Moreno, M.A., Liebana, P., Albendea, C., Alcalá, B., Mendez, A., Dominguez, L., Fernandez-Garayzabal, J.F., 2000. Phenotypic and genetic characterization of *Lactococcus garvieae* isolated in Spain from lactococcosis outbreaks and comparison with isolates of other countries and sources. *J. Clin. Microbiol.* 38, 3791–3795. <https://doi.org/10.1128/jcm.38.10.3791-3795.2000>
- Vendrell, D., Balcázar, J.L., Ruiz-Zarzuela, I., de Blas, I., Gironés, O., Múzquiz, J.L., 2006. *Lactococcus garvieae* in fish: A review. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 29, 177–198. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2006.06.003>
- Wangkahart, E., Thongsrisuk, A., Vialle, R., Pholchamat, S., Sunthamala, P., Phudkliang, J., Srisapoome, P., Wang, T., Secombes, C.J., 2023. Comparative study of the effects of Montanide™ ISA 763A VG and ISA 763B VG adjuvants on the immune response against *Streptococcus agalactiae* in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Fish Shellfish Immunol.* 134, 108563. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2023.108563>
- Zapata, A.G., 2022. Lympho-Hematopoietic Microenvironments and Fish Immune System. *Biology (Basel)*. 11, 1–25. <https://doi.org/10.3390/biology11050747>
- Zorriehzahra, M.J., Delshad, S.T., Adel, M., Tiwari, R., Karthik, K., Dhama, K., Lazado, C.C., 2016. Probiotics as beneficial microbes in aquaculture: an update on their multiple modes of action: a review. *Vet. Q.* 36, 228–241. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1172132>