

# FEED

EUROPEAN FEED BUSINESS

# MAGAZINE

# KRAFTFUTTER

ISSUE/HEFT 9-10\_2020

## CitriStim, ein neuartiger Zusatzstoff

Basierend auf *Pichia guilliermondii*-Hefe

**Author Autor** Clémentine Oguey  
Dr. Manfred Peisker

*Technical Manager – EMEA, Pancosma, clementine.oguey@pancosma.com*  
*Director Nutrition EMEA, ADM, Manfred.peisker@adm.com*

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) und das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten berichten in ihrem zusammenfassenden Bericht (2019) über eine hohe Resistenz gegen häufig verwendete antimikrobielle Mittel. Trotz des EU-weiten Verbots von antibiotischen Wachstumsförderern in Tierfuttermitteln werden immer noch erhebliche Mengen dieser Produkte in der Viehhaltung verwendet, und die Suche nach Alternativen steht weiterhin ganz oben auf der Tagesordnung.

Hefezubereitungen sind in diesem Zusammenhang wichtige Stoffe, da sie unter anderem Mannan-Oligosaccharide (auch als MOS bekannt) und  $\beta$ -Glucane enthalten. Diese Bestandteile der

## CitriStim, a new ingredient

Based on *Pichia guilliermondii* yeast

The European Food Safety Authority (EFSA) and the European Centre for Disease Prevention and Control report a high resistance for commonly used antimicrobials in its summary report (2019). Despite the EU-wide ban of antibiotic growth promoters in animal feed, significant levels of these products are still used in the livestock industry and the search for alternatives remains high on the agenda.

Yeast preparations are primary ingredients in this context since, amongst others, they contain mannan-oligosaccharides (also known as MOS) and  $\beta$ -glucans. These components of the yeast cell wall exert specific functions in supporting the immune system and fend off pathogen invasion in the intestines of the host.

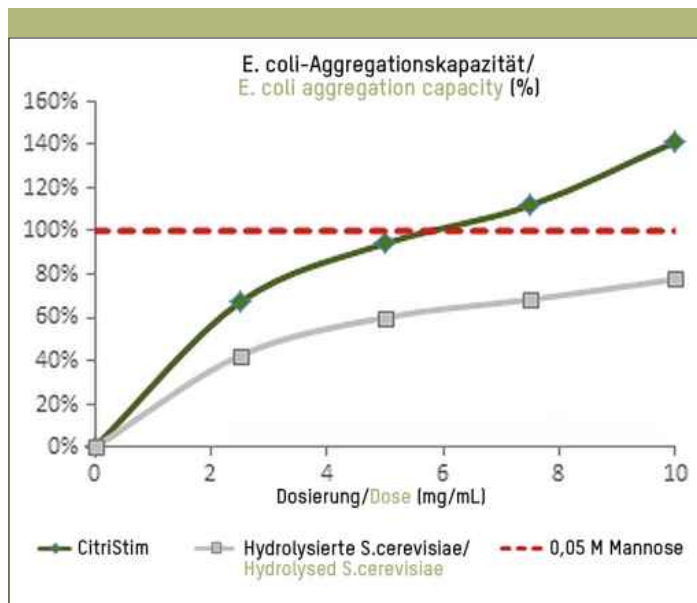


Abbildung 1: Einfluss von aufgeschlossenen Hefeprodukten auf die Aggregationskapazität von Broilerstämmen von *E. coli* (Mannose als Positivkontrolle eingestellt)

Figure 1: Effect of digested yeast products on aggregation capacity of broiler strains of *E. coli* (mannose set as positive control)

Almost all products are based on *Saccharomyces cerevisiae* yeast. CitriStim, consisting solely of inactivated non-GMO *Pichia guilliermondii* yeast, has already been used in the United States for some years.

#### Small cell size for optimal binding capacity

Structure and characterization of the yeast cell as well as the cell wall, are crucial to understanding their functionality. *Pichia guilliermondii* yeast cells are smaller compared to *Saccharomyces cerevisiae*.

As such they provide a greater surface area per unit of weight added to the feed (Peisker et al. 2017). They are more hydrophobic, which promotes an even distribution in the gut and attracts lipophilic pathogens (Oh et al. 2018). CitriStim showed its ability to bind potentially pathogenic bacteria. The yeast's passage through digestion further improved the effect of CitriStim (figure 1). The binding ability of the product was confirmed for broiler chickens, swine and ruminant strains of *E. coli* and *Salmonella enterica*. If potentially pathogenic bacteria are bound to CitriStim, then a lower proportion should adhere to the intestinal epithelium. Indeed, in vitro and in vivo trials confirmed the efficacy of CitriStim in reducing the adhesion of *E. coli* to the mucus lining the host's intestinal epithelium.

Besides the binding of potential pathogenic bacteria, CitriStim has a powerful ability to bind endotoxins such as LPS (LipoPolySaccharides) from *E. coli* (Peisker et al. 2019). This may limit systemic inflammation caused by luminal translocation of their endotoxins (LPS) into systemic circulation, a phenomenon typically observed in sub-acute ruminal acidosis.

#### CitriStim, a potent immune modulator

Yeast components can modulate immune responses and impact the composition of microbiota (Kim et al. 2011). In particular the number of regulatory T-cells (T-reg),

Hefezellwand üben spezifische Funktionen bei der Unterstützung des Immunsystems aus und wehren das Eindringen von Krankheitserregern in den Darm des Wirtes ab.

Fast alle Produkte basieren auf der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. CitriStim, das ausschließlich aus der inaktivierten Nicht-GVO-Hefe *Pichia guilliermondii* besteht, wird in den Vereinigten Staaten bereits seit einigen Jahren verwendet.

#### Kleine Zellgröße für optimale Bindungskapazität

Struktur und Charakterisierung der Hefezelle sowie der Zellwand sind entscheidend für das Verständnis ihrer Funktionalität. Die Hefezellen von *Pichia guilliermondii* sind im Vergleich zu *Saccharomyces cerevisiae* kleiner.

Als solche bieten sie eine größere Oberfläche pro Gewichtseinheit, die dem Futtermittel zugesetzt wird (Peisker et al. 2017). Sie sind hydrophober, was eine gleichmäßige Verteilung im Darm fördert und lipophile Krankheitserreger anzieht (Oh et al. 2018). CitriStim zeigte seine Fähigkeit, potenziell pathogene Bakterien zu binden. Die Passage der Hefe durch die Magenverdauung verbesserte die Wirkung von CitriStim weiter (Abbildung 1). Die Bindungsfähigkeit des Produkts wurde für Masthühner, Schweine und Wiederkäuerstämme von *E. coli* und *Salmonella enterica* bestätigt.

Wenn potenziell pathogene Bakterien an CitriStim gebunden sind, dann sollte ein geringerer Anteil am Darmepithel haften bleiben. Tatsächlich bestätigten In-vitro- und In-vivo-Studien die Wirksamkeit von CitriStim bei der Verringerung der Adhäsion von *E. coli* an den Schleim, der das Darmepithel des Wirtes auskleidet. Neben der Bindung potenziell pathogener Bakterien besitzt CitriStim eine starke Fähigkeit, Endotoxine wie LPS (LipoPolySaccharide) aus *E. coli* zu binden (Peisker et al. 2019). Dies kann die systemische Entzündung begrenzen, die durch die luminal Translokation ihrer Endotoxine (LPS) in den systemischen Kreislauf verursacht wird, ein Phänomen, das typischerweise bei der subakuten Pansenazidose beobachtet wird.

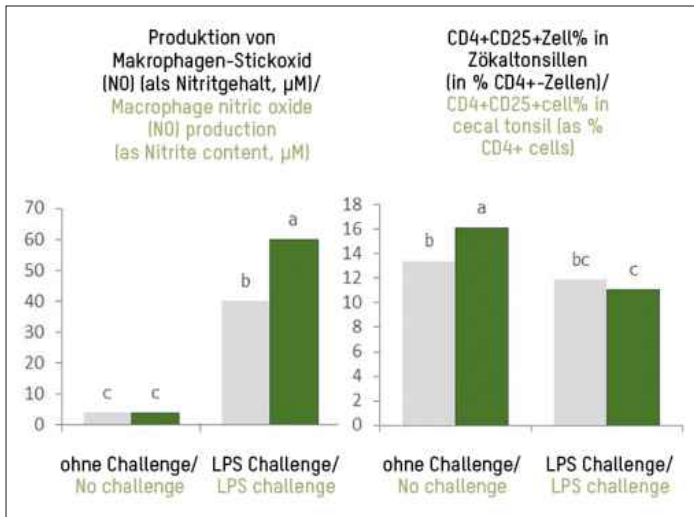
#### CitriStim, ein starker Immunmodulator

Hefebestandteile können Immunreaktionen modulieren und die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflussen (Kim et al. 2011). Insbesondere die Anzahl regulatorischer T-Zellen (T-reg), Interleukine und die Aktivität von Makrophagen reagieren auf ernährungsbedingte Manno-Proteine und  $\beta$ -Glukane. In einer nicht schwierigen Situation wurde festgestellt, dass CitriStim die Anzahl der T-Regulatoren und des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 positiv erhöht. Dadurch wird der Energieaufwand des Wirtes für unerwünschte und unnötige Immunreaktionen minimiert.

Die Immunwirkung von CitriStim war jedoch anders, wenn die Tiere in eine schwierige Situation gebracht wurden. Bei Trutzhühnern, denen *E. coli* - LPS injiziert wurde, erhöhte CitriStim die Aktivität der Makrophagen, indem es die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) steigerte.

Darüber hinaus wurde die Anzahl der T-regs reduziert, da das Immunsystem bei einer Herausforderung nicht unterdrückt werden sollte (Abbildung 2). Gleichzeitig nahm auch IL-10 ab und IL-1 stieg aufgrund der vermittelnden Wirkung von Th17-Zellen, die durch die immunaktiven Komponenten der *Pichia guilliermondii*-Zellwände ausgelöst werden, an. Ein ähnliches Muster der Immunantwort wurde bei Masthühnern beobachtet, die mit CitriStim gefüttert und experimentell mit Kokzidien angegriffen wurden (Shanmugasundaram et al. 2013), was darauf hindeutet, dass die Wirkungsweise dieses Produkts auf das Immunsystem unabhängig von der Art des Erregers ist.

CitriStim könnte als adaptogene Substanz angesehen werden, da es physiologische Prozesse stabilisieren und die Homöostase fördern kann. Das Konzept der Adaptogene wurde bereits 1947 entwickelt, um eine Substanz zu beschreiben, die die Resistenz



adapted from Shanmugasundaram et al. 2014

Abbildung 2: Einfluss von CitriStim auf Immunitätsparameter bei 6 Wochen alten Truthühnern, unabhängig davon, ob sie mit *E. Coli* LPS angegriffen wurden oder nicht (a, b, c,  $P < 0,05$ ).

Figure 2: Impact of CitriStim on immunity parameters in 6-week-old turkeys, whether or not challenged with *E. Coli* LPS (a, b, c,  $P < 0.05$ ).

gegen biologischen Stress, beispielsweise mikrobielle Herausforderung, erhöhen kann. CitriStim würde das Adaptogen-Kriterium erfüllen, dass es ungiftig und unspezifisch sein muss und vermutlich die Physiologie des Organismus beeinflusst.

#### CitriStim begünstigt die Widerstandsfähigkeit von Tieren

Nutztiere sind ständig Stresssituationen ausgesetzt. In diesem Zusammenhang verbessert CitriStim die Widerstandsfähigkeit der Tiere, indem es ihre Widerstandsfähigkeit fördert und es ihnen ermöglicht, sich schneller zu erholen.

CitriStim hilft den Tieren, typische Herausforderungen in landwirtschaftlichen Betrieben leichter zu bewältigen. Tiere, die diese proprietäre inaktivierte Vollhefe erhielten, reagierten mit verbesserter Produktivität. CitriStim ist ein einzigartiges, originelles und innovatives Instrument zur Sicherung der produktiven Leistung von Nutztieren, die in kommerziellen Betrieben aufgezogen werden, um die Produktion zu stärken und nachgewiesene Vorteile zu erzielen.

[www.pancosma.com](http://www.pancosma.com).

Literaturhinweise auf Anfrage.

interleukins and the activity of macrophages are responsive to dietary manno-proteins and  $\beta$ -glucans. In a non-challenging situation, it has been found that CitriStim positively increases the number of T-regs and anti-inflammatory cytokine IL-10. Thus the energy expenditure of the host towards unwanted and unnecessary immune reactions is minimized.

The immune effect of CitriStim was different however, when animals were placed into a challenging situation.

In turkeys injected with *E. coli* - LPS, CitriStim enhanced macrophage activity by increasing nitric oxide (NO) production. In addition, the number of T-regs was reduced since the immune system should not be suppressed under challenge (figure 2).

Concomitantly IL-10 decreased as well and IL-1 increased due to the mediatory effect of Th17 cells that are triggered by the immune-active components of the *Pichia guilliermondii* cell walls.

A similar pattern on immune response was observed in broiler chickens fed with CitriStim and experimentally challenged with coccidia (Shanmugasundaram et al. 2013), suggesting that the mode of action of this product on the immune system is independent of the type of pathogen.

CitriStim could be regarded as an adaptogenic substance since it may stabilize physiological processes and promote homeostasis. The concept of adaptogens was already developed in 1947 to describe a substance that may increase resistance to biological stress, e.g. microbial challenge. CitriStim would fulfill the adaptogen criteria that it must be nontoxic, nonspecific, and believed to affect the physiology of the organism.

#### CitriStim favors the resilience of animals

Farm animals are constantly subject to stressful situations. In this context, CitriStim improves the resilience of animals, by promoting their resistance, enabling them to recover faster.

CitriStim helps the animals to more easily face typical challenges occurring on farms. Animals receiving this proprietary whole inactivated yeast, responded with improved productivity.

CitriStim is a unique, original and innovative tool to secure productive performance of farm animals raised in commercial operations, strengthening production and providing proven benefits.

[www.pancosma.com](http://www.pancosma.com).

References upon request.



## IMMUNE MODULATION AND GUT CONDITIONING FOR IMPROVED RESILIENCE

# CitriStim

FOR ALL ANIMALS

CitriStim is a unique, proprietary strain of yeast (*Pichia guilliermondii*) used in the production of citric acid.

As a whole-cell product, CitriStim is consistently rich in immune factors, including nucleic acids, mannans and beta-glucans. It exerts a powerful influence on immunity, intestinal integrity and performance on all animals and in all life stages due to its specific structure.

[www.pancosma.com](http://www.pancosma.com) | Follow us on [in](#)

**pancosma**  
makes sense