

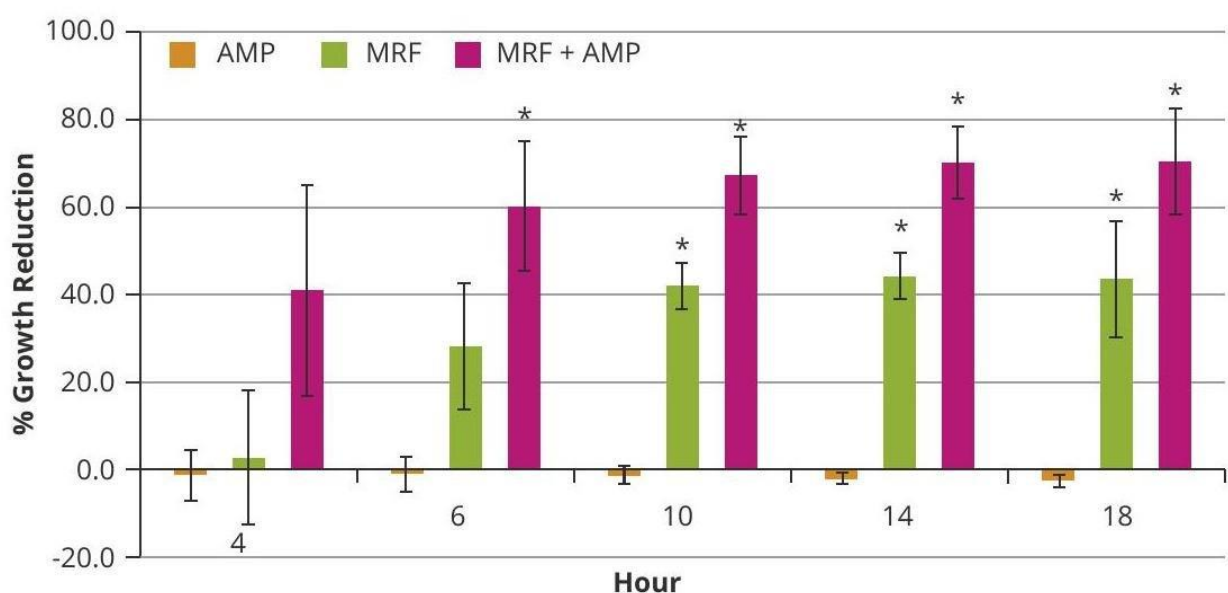
## Confronting antimicrobial resistance: building a resilient future

Finding new antibiotic treatments against bacteria and getting them to the point of use poses significant challenges, especially when combined with the growing threat of drug-resistant infection. It is thus vital that agriculture does everything in its power to reduce its contribution to the growth and spread of AMR.

BY DR HARRIET WALKER, ALLTECH

Chicken and eggs are both high in protein and versatile, making them the main ingredient in many meals. This makes poultry one of the most-consumed meats worldwide, with estimated total consumption expected to reach 91 million tons by 2032. From this level of consumption, it is clear that poultry products are an important source of nutrition. However, raw chicken and eggs can be contaminated with pathogens that cause foodborne illness, such as *Campylobacter*, *Salmonella* and *Clostridium perfringens*. These bacteria can be spread to food products during slaughter and processing, causing foodborne infections. Such infections are a major food safety issue and public health concern. Traditionally, these pathogens have been addressed with antimicrobial products but this practice has led to an increase in antimicrobial resistance (AMR). While AMR does occur naturally over time, the misuse and overuse of these tools in humans, plants and animal production has accelerated it. Like foodborne illness, AMR is a food safety issue, because resistant bacteria and resistance genes can spread from food animals to humans through the food chain. In fact, AMR is one of the top ten threats to global health. AMR means that infections become harder to treat, resulting in longer hospital stays and increased mortality; globally, 4.95 million deaths a year are associated with AMR and this could rise to 10 million per year by 2050 if no action is taken. AMR is also a huge economic burden. In the UK it is estimated to cost the National Health Service £180 million per year (US\$ 229 million) and the estimated burden for the US is US\$ 55 billion annually: US\$ 20 billion for healthcare and US\$ 35 billion for loss of productivity.

**Figure 1 – The effect of MRF and antibiotic treatment on the growth of antibiotic-resistant *E. coli*.**



## Awareness

Increasing awareness and concern regarding AMR have led many countries to ban the use of antibiotic growth promoters in animal feeds. However, these bans are not enough to stop the increased emergence of antimicrobial resistance as the rates of resistance are still high, despite restrictions on antibiotic use. In the latest European Union summary report on the topic (2021-2022), overall resistance among isolates from broilers and fattening turkeys to fluoroquinolones (ciprofloxacin) was very high (55.5% and 57.9%, respectively). It was also high in laying hens (24.7%). Resistance among Salmonella Kentucky isolates to ciprofloxacin in broilers, layers and fattening turkeys was extremely high (84.2%, 82.1% and 100%, respectively). This underscores AMR as a significant food safety issue. Therefore, it is vital that we find ways to reduce resistance and increase bacterial sensitivity to antibiotics. It is clear there is no 'silver bullet' to prevent and control the spread of AMR in poultry production, hence a multifaceted approach will be needed to address the issue. This approach should include: • Improved biosecurity, stringent sanitation and careful waste management • Reduced antibiotic usage, under veterinary supervision • No antibiotic growth promoters • A strong vaccination programme, disease surveillance and vector control • Good nutrition • Alternatives to antibiotics and improved gut health

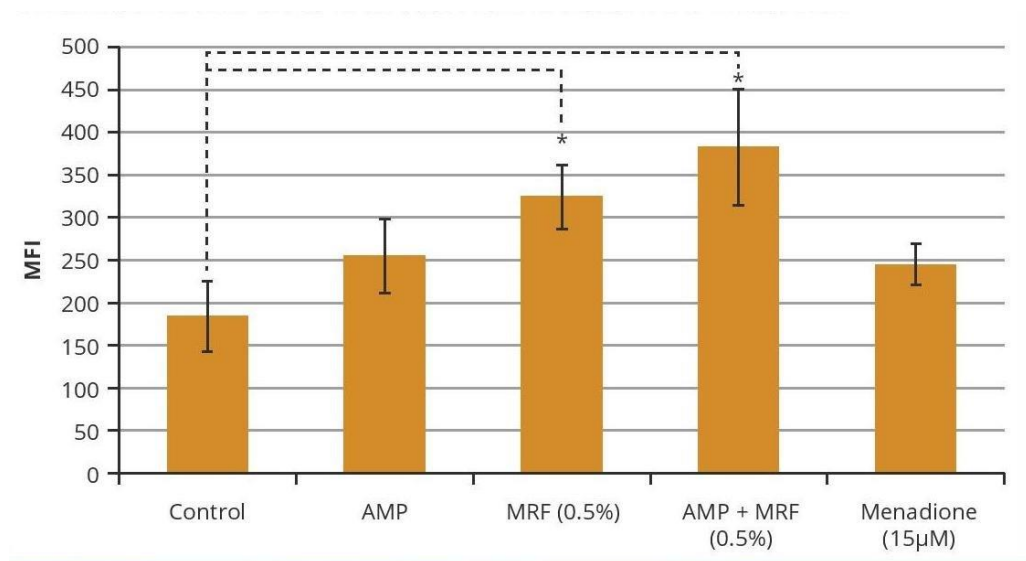
## Mannan-rich fraction

Alternatives to antibiotics generally look at improving gut health and the microbiome of the bird. This is true for Alltech's yeast-cell-wall-derived mannan-rich fraction (MRF) which has been shown to support birds' performance and health as an alternative to antibiotics, through modulating the microbiome, binding pathogenic bacteria and promoting gut health. However, recent research has shown that MRF can additionally impact bacterial susceptibility to antibiotics. While early research focused on MRF's ability to control pathogens such as Salmonella and E. coli, improve intestinal health and enhance the diversity of the intestinal microbiome, more recently published research (Smith and others, 2017; Smith and others, 2020) has focused on the effect of MRF on antibiotic-resistant bacteria. The latest published research (Smith and others, 2022) showed the effect of MRF supplementation on the growth of antibiotic-resistant E. coli with and without antibiotic treatment relative to a control culture. They found that MRF significantly reduced this growth of antibiotic-resistant E. coli relative to the control culture by 46%, and that MRF in combination with antibiotic treatment (AMP, ampicillin) had an added growth reduction of 73% in antibiotic-resistant E. coli relative to the control (Figure 1). This indicates that the use of MRF enhances the sensitivity of resistant bacteria to the effects of antibiotics. This research also demonstrated that the use of MRF, with or without antibiotics, led to the upregulation of TCA-cycle proteins in the resistant E. coli. These proteins are upregulated under conditions of oxidative stress and antibiotic stress. In addition, MRF increased the formation of reactive oxygen species (ROS) in resistant E. coli by 42% relative to the control and when MRF was combined with antibiotics, the increase was 59% (Figure 2). ROS play a role in microbial metabolism and response to environmental stressors. Therefore, these increases in TCA-cycle proteins and ROS production may be linked to more efficient bactericidal effects and the change in the antibiotic susceptibility of the resistant organism.



**Alternatives to antibiotics generally look at improving gut health and the microbiome of the bird. PHOTO: ALLTECH**

**Figure 2 — The effect of MRF on ROS production in antibiotic-resistant E. coli with and without antibiotic treatment.**



### **Robust holistic approach**

With chicken and eggs being at the heart of many meals globally every day, it is tremendously important that the food produced by the poultry industry is safe. This is crucial to reducing foodborne infection from Salmonella, Campylobacter and E. coli, thereby decreasing mortality, alleviating the economic burden and reducing the potential spread of AMR from agriculture to the human population. Adopting a robust, holistic approach to increasing food safety in poultry production is vital and using innovative solutions like MRF can help in achieving the goal of reducing the prevalence of resistant bacteria and safeguarding public health. Mannan-rich fraction (MRF) has demonstrated that it works in three complementary ways to help achieve this goal: supporting the microbiome and gut health of the bird, making antibiotic use less necessary, boosting the efficiency of antibiotics when they are needed and thus helping to decrease the prevalence of resistant bacteria. This together helps the agricultural sector to reduce its contribution to the growth and spread of AMR.

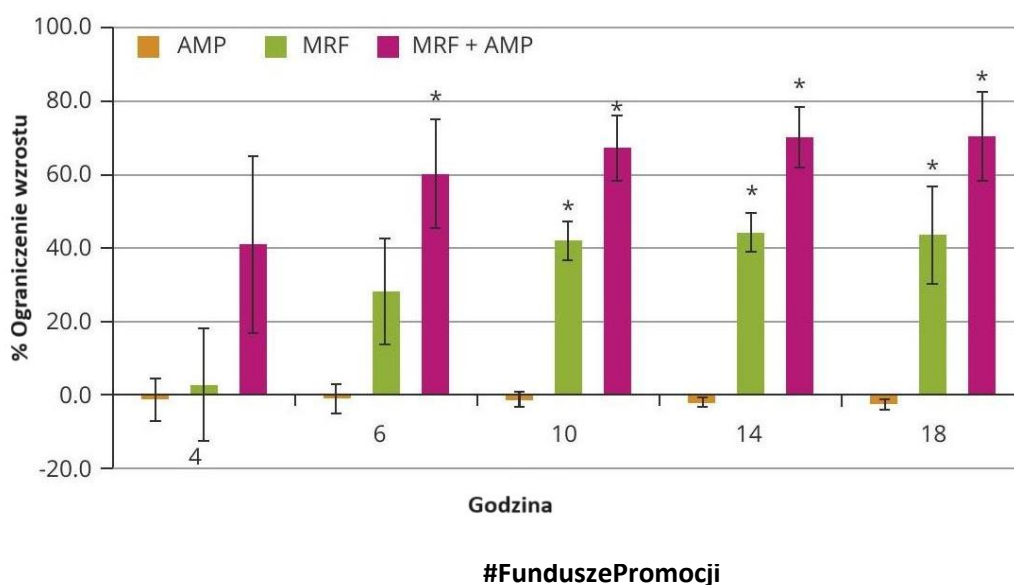
## Walka z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe: budowanie bezpiecznej przyszłości

Znalezienie nowych antybiotyków przeciwko bakteriom i wprowadzenie ich do użytku stanowi poważne wyzwanie, zwłaszcza w połączeniu z rosnącym zagrożeniem infekcjami lekoopornymi. Dlatego ważne jest, aby rolnictwo zrobiło wszystko, co w jego mocy, aby zmniejszyć swój wkład w rozwój i rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.

DR HARRIET WALKER, ALLTECH

Kurczak i jaja są zarówno bogate w białko, jak i uniwersalne, co czyni je głównym składnikiem wielu posiłków. To sprawia, że drób jest jednym z najczęściej spożywanych mięs na świecie, a szacowana całkowita konsumpcja ma osiągnąć 91 milionów ton do 2032 roku. Z tego poziomu konsumpcji jasno wynika, że produkty z drobiu są ważnym źródłem pożywienia. Jednak surowy kurczak i jaja mogą być zanieczyszczone patogenami wywołującymi choroby przenoszone przez żywność, takimi jak *Campylobacter*, *Salmonella* i *Clostridium perfringens*. Bakterie te mogą rozprzestrzeniać się na produkty spożywcze podczas uboju i przetwarzania, powodując infekcje przenoszone przez żywność. Takie infekcje są głównym problemem bezpieczeństwa żywności i zdrowia publicznego. Tradycyjnie patogeny te były zwalczane za pomocą produktów przeciwdrobnoustrojowych, ale praktyka ta doprowadziła do wzrostu oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (AMR). Chociaż oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe występuje naturalnie w czasie, niewłaściwe i nadmierne stosowanie tych narzędzi u ludzi, roślin i zwierząt przyspieszyło ten proces. Podobnie jak choroby przenoszone przez żywność, oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest kwestią bezpieczeństwa żywności, ponieważ odporne bakterie i geny oporności mogą rozprzestrzeniać się ze zwierząt na ludzi poprzez łańcuch pokarmowy. W rzeczywistości oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest jednym z dziesięciu największych zagrożeń dla zdrowia na świecie. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe oznacza, że infekcje stają się trudniejsze do leczenia, co skutkuje dłuższymi pobytami w szpitalu i zwiększoną śmiertelnością; na całym świecie 4,95 miliona zgonów rocznie jest związanych z opornością na środki przeciwdrobnoustrojowe, a liczba ta może wzrosnąć do 10 milionów rocznie do 2050 r., jeśli nie zostaną podjęte żadne działania. Oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe stanowi również ogromne obciążenie ekonomiczne. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii kosztuje ona Narodową Służbę Zdrowia 180 milionów funtów rocznie (229 milionów USD), a szacowane obciążenie dla USA wynosi 55 miliardów USD rocznie: 20 mld USD na opiekę zdrowotną i 35 mld USD na utratę produktywności.

**Rysunek 1 - Wpływ MRF i antybiotykoterapii na wzrost opornych na antybiotyki bakterii E. coli.**



## Świadomość

Rosnąca świadomość i obawy dotyczące oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe doprowadziły wiele krajów do wprowadzenia zakazu stosowania antybiotykowych stymulatorów wzrostu w paszach dla zwierząt. Jednak zakazy te nie są wystarczające, aby powstrzymać wzrost oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe, ponieważ wskaźniki oporności są nadal wysokie, pomimo ograniczeń w stosowaniu antybiotyków. W najnowszym raporcie podsumowującym Unii Europejskiej na ten temat (2021-2022) ogólna oporność wśród wyizolowanych szczepów brojlerów i indyków rzeźnych na fluorochinolony (cyprofloksacynę) była bardzo wysoka (odpowiednio 55,5% i 57,9%). Była ona również wysoka u kur niosek (24,7%). Oporność izolatów Salmonella Kentucky na cyprofloksacynę u brojlerów, niosek i indyków rzeźnych była bardzo wysoka (odpowiednio 84,2%, 82,1% i 100%). Podkreśla to, że oporność na środki przeciwdrobnoustrojowe jest istotną kwestią bezpieczeństwa żywności. Dlatego tak ważne jest, abyśmy znaleźli sposoby na zmniejszenie oporności i zwiększenie wrażliwości bakterii na antybiotyki. Oczywiście jest, że nie istnieje „złoty środek”, aby zapobiegać i kontrolować rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe w produkcji drobiu, dlatego do rozwiązania tego problemu potrzebne będzie wieloaspektowe podejście. Podejście to powinno obejmować: - Poprawę bezpieczeństwa biologicznego, rygorystyczne warunki sanitarne i staranne zarządzanie odpadami - Ograniczone stosowanie antybiotyków, pod nadzorem weterynaryjnym - Brak antybiotykowych stymulatorów wzrostu - Silny program szczepień, nadzór nad chorobami i kontrola wektorów - Dobre odżywianie - Alternatywy dla antybiotyków i poprawa zdrowia jelit.

## Frakcja bogata w mannan

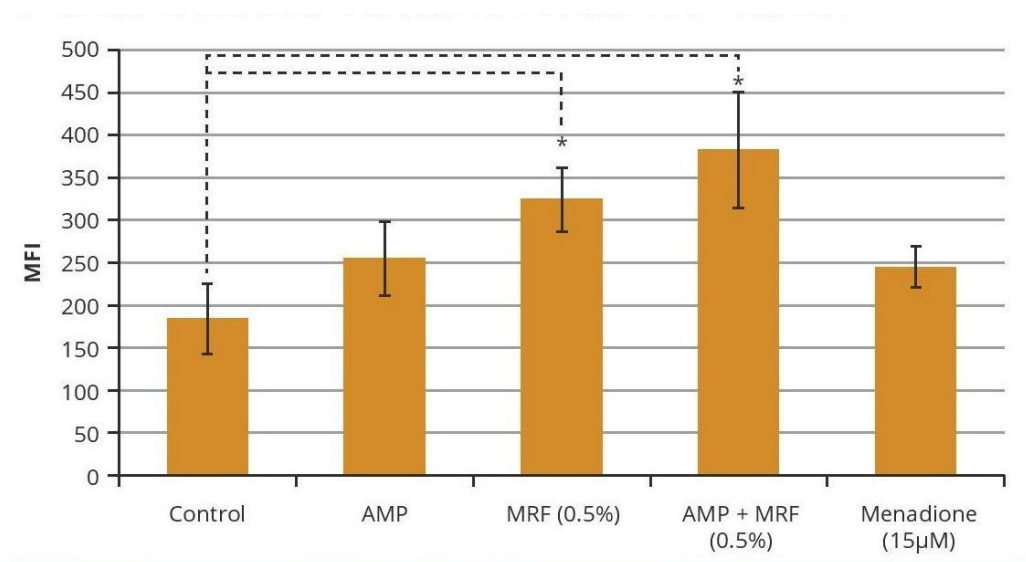
Alternatywy dla antybiotyków zazwyczaj mają na celu poprawę zdrowia jelit i mikrobiomu ptaków. Jest to prawdą w przypadku frakcji bogatej w mannan (MRF) pochodzącej ze ścian komórkowych drożdży Al'tech, która, jak wykazano, wspiera wydajność i zdrowie ptaków jako alternatywa dla antybiotyków, poprzez modulowanie mikrobiomu, wiązanie patogennych bakterii i promowanie zdrowia jelit. Ostatnie badania wykazały jednak, że MRF może dodatkowo wpływać na wrażliwość bakterii na antybiotyki. Podczas gdy wczesne badania koncentrowały się na zdolności MRF do kontrolowania patogenów, takich jak Salmonella i E. coli, poprawy zdrowia jelit i zwiększenia różnorodności mikrobiomu jelitowego, ostatnio opublikowane badania (Smith i inni, 2017; Smith i inni, 2020) koncentrowały się na wpływie MRF na bakterie odporne na antybiotyki. Najnowsze opublikowane badania (Smith i inni, 2022) wykazały wpływ suplementacji MRF na wzrost antybiotykoopornych bakterii E. coli z i bez leczenia antybiotykami w porównaniu z kulturą kontrolną. Stwierdzono, że MRF znacząco zmniejszył wzrost antybiotykoopornych bakterii E. coli w stosunku do hodowli kontrolnej o 46%, a MRF w połączeniu z antybiotykoterapią (AMP, ampicylina) dodatkowo zmniejszył wzrost antybiotykoopornych bakterii E. coli o 73% w stosunku do kontroli (rysunek 1). Wskazuje to, że stosowanie MRF zwiększa wrażliwość opornych bakterii na działanie antybiotyków. Badania te wykazały również, że stosowanie MRF, z antybiotykami lub bez, prowadziło do regulacji w górę białek cyklu TCA w opornych bakteriach E. coli. Białka te są regulowane w górę w warunkach stresu oksydacyjnego i stresu antybiotykowego. Ponadto MRF zwiększył tworzenie reaktywnych form tlenu (ROS) w opornych bakteriach E. coli o 42% w stosunku do kontroli, a gdy MRF połączono z antybiotykami, wzrost ten wyniósł 59% (rysunek 2). ROS odgrywają rolę w metabolizmie drobnoustrojów i reakcji na stresory środowiskowe. W związku z tym wzrost białek cyklu TCA i produkcji ROS może być powiązany z bardziej skutecznym działaniem bakteriobójczym i zmianą wrażliwości organizmu opornego na antybiotyki.



FOTO: ALLTECH

Alternatywy dla antybiotyków zazwyczaj mają na celu poprawę zdrowia jelit i mikrobiomu ptaków.

### Rysunek 2 - Wpływ MRF na produkcję ROS w opornych na antybiotyki bakteriach *E. coli* z i bez leczenia antybiotykami.



### Solidne podejście holistyczne

Ponieważ mięso drobiowe i jaja są codziennie podstawą wielu posiłków na całym świecie, niezwykle ważne jest, aby żywność produkowana przez przemysł drobiarski była bezpieczna. Ma to kluczowe znaczenie dla ograniczenia zakażeń przenoszonych przez żywność wywołanych przez *Salmonellę*, *Campylobacter* i *E. coli*, a tym samym zmniejszenia śmiertelności, złagodzenia obciążeń ekonomicznych i ograniczenia potencjalnego rozprzestrzeniania się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe z rolnictwa na populację ludzką. Przyjęcie solidnego, holistycznego podejścia do zwiększenia bezpieczeństwa żywności w produkcji drobiu ma kluczowe znaczenie, a stosowanie innowacyjnych rozwiązań, takich jak MRF, może pomóc w osiągnięciu celu, jakim jest zmniejszenie częstości występowania opornych bakterii i ochrona zdrowia publicznego. Frakcja bogata w mannan (MRF) wykazała, że działa na trzy uzupełniające się sposoby, aby pomóc osiągnąć ten cel: wspierając mikrobiom i zdrowie jelit ptaków, zmniejszając potrzebę stosowania antybiotyków, zwiększając skuteczność antybiotyków, gdy są one potrzebne, a tym samym pomagając zmniejszyć częstość występowania opornych bakterii. To wszystko razem pomaga sektorowi rolnemu zmniejszyć jego wkład w rozwój i rozprzestrzenianie się oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe.