

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

**Editor Committee:** STREP group of SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

**Comité Editor:** Grupo STREP de SADEBAC (Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínicas), Asociación Argentina de Microbiología.

Bonofiglio, Laura

Gagetti, Paula

García Gabarrot, Gabriela

Kaufman, Sara

Lopardo, Horacio

Mollerach, Marta

Toresani, Inés

Vigliarolo, Laura

Von Specht, Martha

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

## **Integrative genomic, virulence, and transcriptomic analysis of emergent *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis* (SDSE) *emm* type *stG62647* isolates causing human infections**

Eraso JM, Olsen RJ, Long SW, Gadd R, Boukthir S, Faili A, Kayal S, Musser JM

<https://journals.asm.org/journal/mbio>

Increased rates of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) infections have recently been reported in many countries. One SDSE *emm* type (*stG62647*) is known to cause severe diseases, including necrotizing soft-tissue infections, endocarditis, and osteoarticular infections. To understand the molecular pathogenesis of *stG62647* SDSE isolates causing human infections, genomes of 120 isolates were sequenced. The genomes varied in size from 2.1 to 2.24 Mb pairs. The great majority of *stG62647* isolates had *IS1548* integrated into the *silB* gene, thereby inactivating it. Regions of difference, such as mobile genetic elements, were the largest source of genomic diversity. All 120 *stG62647* isolates were assayed for virulence using a well-established mouse model of necrotizing myositis. An unexpectedly wide range of virulence was identified (20% to 95%), as assessed by near-mortality data. This variation was unexpected, given their close genetic proximity. Transcriptome analysis of *stG62647* isolates responsible for the lowest and highest near-mortality rates suggested that these isolates used multiple molecular pathways to alter their virulence. The data also suggest that human genetics and underlying medical conditions contribute to disease severity. This study integrates genomic, mouse virulence, and RNAseq data to advance our understanding of SDSE pathobiology and its molecular pathogenesis.

**Comments:** In Argentina, *stG62647* is an emergent genotype of SDSE found in a multicentric study (2011-2012) as the most frequent in invasive infections (4/23), with different outcomes, being responsible of one fatal case of toxic shock syndrome. In a previous study of 1998-99 other different genotypes were isolated.

Traverso F, Blanco A, Villalón P, Beratz N, Sáez Nieto JA, Lopardo H, National Collaborative Group for the Study of Streptococci and Related Bacteria. Molecular characterization of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Multicenter study: Argentina 2011-2012. Rev Argent Microbiol 2016; 48: 279–89.

## **Análisis genómico, de virulencia y transcriptómico integrativo de aislamientos emergentes de *Streptococcus dysgalactiae* subespecie *equisimilis* (SDSE) tipo *emmstG62647* que causan infecciones humanas**

Recientemente se ha informado de un aumento de las tasas de infecciones invasivas por *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) en muchos países. Se sabe que un tipo *emm* de SDSE (*stG62647*) causa enfermedades graves, incluidas infecciones necrotizantes de tejidos blandos, endocarditis e infecciones osteoarticulares. Para comprender la patogenia

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

molecular de los aislados del genotipo *stG62647* que causan infecciones humanas, se secuenciaron los genomas de 120 de ellos. Los genomas variaban en tamaño de 2,1 a 2,24 mega pares de bases. La gran mayoría de los aislados *stG62647* tenían un *IS1548* integrado en el gen *silB*, lo que lo inactivaba. Las regiones diferentes, como los elementos genéticos móviles, fueron la mayor fuente de diversidad genómica. Se analizó la virulencia de los 120 aislados *stG62647* utilizando un modelo de miositis necrotizante de ratón bien establecido. Se identificó un rango inesperadamente amplio de virulencia (20% a 95%), según lo evaluado por los datos de mortalidad cercana. Esta variación fue inesperada, dada su proximidad genética. El análisis del transcriptoma de los aislados *stG62647* responsables de las tasas de mortalidad cercana más bajas y más altas sugirió que éstos utilizaron múltiples vías moleculares para alterar su virulencia. Los datos también sugieren que la genética humana y las condiciones médicas subyacentes contribuyen a la gravedad de la enfermedad. Este estudio integra datos genómicos, de virulencia de ratones y de secuenciación de RNA para avanzar en la comprensión de la patobiología de SDSE y su patogénesis molecular.

**Comentarios:** En la Argentina, *stG62647* es un genotipo emergente de SDSE que se encontró en un estudio multicéntrico (2011-2012) como el más frecuente en infecciones invasivas (4/23) con diferente evolución de los pacientes, pero fue el responsable de un caso fatal de síndrome de *shock* tóxico en un paciente diabético con reemplazo de válvula aórtica. En un estudio previo de 1998-99 se aislaron otros genotipos distintos.

Traverso F, Blanco A, Villalón P, Beratz N, Sáez Nieto JA, Lopardo H, National Collaborative Group for the Study of Streptococci and Related Bacteria. Molecular characterization of invasive *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Multicenter study: Argentina 2011-2012. Rev Argent Microbiol 2016; 48: 279–89.

***Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* infection and its intersection with *Streptococcus pyogenes*.**

Xie O, Davies MR, Tong SYC.

ClinMicrobiol Rev. 2024 Sep 12;37(3):e0017523. doi: 10.1128/cmr.00175-23. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38856686; PMCID: PMC11392527.

*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) is an increasingly recognized cause of human infection. Nearly all cases of large colony Lancefield group C/G beta-hemolytic streptococcal disease in humans are caused by SDSE. As our understanding of the pathobiology of SDSE advances, significant genomic and biological overlap with *S. pyogenes* is evident. SDSE is also associated with animal infections, but human-adapted SDSE strains are genetically distinct from those of animal origin and zoonotic infection is rare. Disease manifestations range from non invasive superficial skin and soft tissue infections to life-threatening streptococcal toxic shock syndrome and necrotizing fasciitis. The crude incidence of invasive

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

disease is similar for both pathogens, but in SDSE in particular, invasive disease is often associated with comorbidities, immunosuppression, and advanced age. The authors provide a detailed and comparative review of the taxonomy with phenotypic and genotypic laboratory methodologies, epidemiological markers, clinical manifestations, virulence factors, therapeutics, antimicrobial resistance, and vaccines. Concurrent genomic analyses of the two species demonstrate extensive shared genetic content and evidence of interspecies genetic transfer through recombination and movement of mobile genetics elements (MGE). Genes encoding virulence factors and antimicrobial resistance determinants have been found in MGE between species. Furthermore, many of the major candidate vaccine antigens against *S. pyogenes* are present in SDSE, which could provide an additional health benefit and should be considered in future vaccine trials. The authors highlight that although theoretical coverage of 5 of the 11 leading preclinical multicomponent vaccines was predicted to be >99% in both SDSE and *S. pyogenes*, a correlate of protection or possible cross-protection between alleles is needed. Furthermore, considering that several *S. pyogenes* vaccine antigens display interspecies recombination features, vaccines election pressure could Foster adaptive evolution that should be controlled. Although SDSE remains almost universally sensitive to penicillin, increasing rates of resistance to other antimicrobials such as macrolides and clindamycin have been described. There is a paucity of high-quality evidence for treatment strategies in severe disease, such as the use of clindamycin or intravenous immunoglobulin (IVIg) in STSS or necrotizing fasciitis. As such, many current treatment strategies are extrapolated from observational evidence and treatment strategies of *S. pyogenes*, which should be interpreted with caution. Taken together, there is a growing need to better understand the pathobiology, epidemiology, and interaction of SDSE with *S. pyogenes*. While SDSE causes a spectrum of disease similar to that of *S. pyogenes*, further research is required to understand the role of SDSE in immune priming for post-infectious immune-mediated diseases such as acuter heumatic fever or rheumatic heart disease. Finally, they propose incorporating SDSE into *S. pyogenes* surveillance to better understand disease burden and genomic overlap and to optimize disease control strategies, including clinical trials linked to treatment in severe disease.

## **Infecciones por *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* y su intersección con *Streptococcus pyogenes*.**

*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE) es una causa cada vez más reconocida de infección humana. Casi todos los casos de infecciones por estreptococos beta-hemolíticos de los grupos C o G de Lancefield de colonias grandes en seres humanos son causados por SDSE. A medida que avanzamos en nuestra comprensión de la patobiología de SDSE, se evidencia una significativa superposición genómica y biológica con *S. pyogenes*. SDSE también está asociada con infecciones animales, pero las cepas de SDSE adaptadas a seres humanos son genéticamente distintas de las de origen animal y la infección zoonótica es rara. Las

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

manifestaciones de la enfermedad varían desde infecciones superficiales no invasivas de la piel y los tejidos blandos hasta el síndrome de *shock* tóxico estreptocócico potencialmente mortal y la fascitis necrotizante. La incidencia bruta de la enfermedad invasiva es similar para ambos patógenos, pero en particular en SDSE la enfermedad invasiva suele estar asociada a comorbilidades, inmunosupresión y edad avanzada. Los autores desarrollan una revisión detallada y comparativa de la taxonomía con metodologías de laboratorio, fenotípicas y genotípicas, marcadores epidemiológicos, manifestaciones clínicas, factores de virulencia, terapias, resistencia a los antimicrobianos y vacunas. Los análisis genómicos concurrentes de las dos especies demuestran un amplio contenido genético compartido y ponen en evidencia la transferencia genética entre especies a través de la recombinación y el movimiento de elementos genéticos móviles (MGE). Se han encontrado genes que codifican factores de virulencia y determinantes de resistencia antimicrobiana en MGE entre especies. Además, muchos de los principales antígenos candidatos a vacunas contra *S. pyogenes* están presentes en SDSE, lo que podría proporcionar un beneficio adicional para la salud y debería considerarse en futuros ensayos de vacunas. Los autores destacan que aunque se predijo que la cobertura teórica de 5 de las 11 vacunas con multicomponentes preclínicas líderes sería >99% tanto en SDSE como en *S. pyogenes*, es necesario un correlato de protección o posible protección cruzada entre alelos para confirmarlo. Por otra parte, teniendo en cuenta que varios antígenos de vacunas contra *S. pyogenes* muestran características de recombinación entre especies, la presión de selección de las vacunas podría fomentar una evolución adaptativa que debería controlarse. Aunque SDSE sigue siendo casi universalmente sensible a la penicilina, se han descrito tasas crecientes de resistencia a otros antimicrobianos como macrólidos y clindamicina. Existe una escasez de evidencia de alta calidad para las estrategias de tratamiento en enfermedades graves, como el uso de clindamicina e inmunoglobulina intravenosa en STSS o fascitis necrotizante. Como tal, muchas estrategias de tratamiento actuales se extrapolan de la evidencia observacional y las estrategias de tratamiento de *S. pyogenes*, que deben interpretarse con cautela. En conjunto, existe una creciente necesidad de comprender mejor la patobiología, la epidemiología y la interacción de SDSE con *S. pyogenes*. Si bien la SDSE causa un espectro de enfermedades similar al de *S. pyogenes*, se requiere más investigación para comprender el papel de la SDSE como disparador de enfermedades inmunomediadas postinfecciosas como la fiebre reumática aguda o la carditis reumática. Finalmente, proponen incorporar SDSE a la vigilancia de *S. pyogenes* para comprender mejor la carga de la enfermedad y la superposición genómica y para optimizar las estrategias de control de la enfermedad a lo que debe sumarse ensayos clínicos vinculados al tratamiento en enfermedades graves.

## **Genomic epidemiology of invasive Group A *Streptococcus* infections in Argentina, 2023: high prevalence of *emm1*-global and detection of *emm1* hypervirulent lineages**

Lucía Cipolla, Ariel Gianecini, Tomas Poklepovich, Paula Etcheverry, Florencia Rocca, Mónica Prieto

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

<https://journals.asm.org/journal/spectrum> on 04 December 2024 by 181.22.155.214 (fecha de acceso 20 de diciembre de 2024)

The aim of this study was to describe the genomic epidemiology of invasive Group A *Streptococcus* (iGAS) in Argentina during 2023. A high prevalence of the *emm1*-type strain was observed. Among the *emm1* strains, two highly virulent international variants, *emm1*-UK and *emm1*-DK, were identified. Additionally, a local variant, called *emm1*-ST1319, was detected. A total of 476 isolates were analyzed, revealing a prevalence of the *emm1* type at 57% (n=274), followed by *emm12* at 17% (n=80), *emm87* at 3.5% (n=17), *emm3* at 3.5% (n=17), *emm6* at 3% (n=14), *emm49* at 3% (n=13), and *emm4* at 3% (n=13). *Emm* types with less than 10 isolates collectively accounted for 10% (n=48). Among the 274 *emm1* iGAS cases, the sources of isolates were as follows: blood (58%, n=158), skin and soft tissues (19%, n=52), Lower respiratory tract (8%, n=21), and other body sites (15%, n=43). Within the *emm1* isolates, the distribution of lineages was as follows: *emm1*-global 220/274 (78%), *emm1*-UK 30/274 (12%), *emm1*-ST1319 22/274 (9%), and *emm1*-DK 2/274 (1%). The lineage *emm1*-ST1319 was associated with the highest mortality rate (7/22, 33%), followed by *emm1*-UK (7/30, 24%) and *emm1*-global (30/220, 14%). No significant associations between *emm1* lineages and pediatric or adult groups were observed. Severe infections occurred at a slightly higher rate in pediatric patients (55%) than in adults (45%). This seminal study provides initial insights into the genomic landscape of iGAS, contributing to active surveillance to monitor emerging virulent *emm1* lineages and cross-border transmission in South America. Amid the increase in invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Argentina in 2023, the implementation of genomic analysis of isolates allowed us to detect at the national level the prevalence of the *emm1* type and within the M1 type, emerging national and international hypervirulent lineages. These findings from our report shed light on the distribution of invasive Group A *Streptococcus*, laying the foundation for genomic surveillance of this pathogen.

## **Epidemiología genómica de las infecciones invasivas por *Streptococcus* del grupo A en la Argentina, 2023: alta prevalencia de *emm1*-global y detección de linajes hipervirulentos de *emm1***

El objetivo de este estudio fue describir la epidemiología genómica de los estreptococos invasivos del grupo A (iGAS) en la Argentina durante 2023. Se subtipificaron y analizaron estos aislamientos invasivos de GAS mediante secuenciación del genoma completo. Se observó una alta prevalencia de la cepa de tipo *emm1*. Entre las cepas *emm1*, se identificaron dos variantes internacionales altamente virulentas, *emm1*-UK y *emm1*-DK. Además, se detectó una variante local, denominada *emm1*-ST1319. Se analizó un total de 476 aislamientos, lo que reveló una prevalencia del tipo *emm1* en 57% (n=274), seguido de *emm12* en 17% (n=80), del *emm87* en 3,5% (n=17), del *emm3* en 3,5% (n=17), del *emm6* en 3% (n=14), del *emm49* en 3% (n=13), y del *emm4* en 3% (n=13). Los tipos *emm* con menos de 10 aislamientos representaron

# LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 10, N°4

December 2024

colectivamente el 10% (n=48). Entre los 274 casos de iGAS*emm1*, las fuentes de aislamiento fueron las siguientes: sangre (58%, n=158), piel y tejidos blandos (19%, n=52), tracto respiratorio inferior (8%, n=21), y otros sitios corporales (15%, n=43). Dentro de los aislamientos *emm1*, la distribución de los linajes fue la siguiente: *emm1*-global 220/274 (78%), *emm1*-UK 30/274 (12%), *emm1*-ST1319 22/274 (9%) y *emm1*-DK 2/274 (1%). El linaje *emm1*-ST1319 se asoció con la tasa de mortalidad más alta (7/22, 33%), seguido de *emm1*-UK (7/30, 24%) y de *emm1*-global (30/220, 14%). No se observaron asociaciones significativas entre los linajes *emm1* y los grupos pediátricos o adultos. Las infecciones graves ocurrieron a una tasa ligeramente mayor en pacientes pediátricos (55%) que en adultos (45%). Este estudio proporciona conocimientos iniciales sobre el panorama genómico de iGAS, lo que contribuye a la vigilancia activa para monitorear los linajes virulentos emergentes de *emm1* y la transmisión entre países de América del Sur. En el marco del aumento de infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes* en la Argentina en 2023, la implementación del análisis genómico de los aislamientos nos permitió detectar a nivel nacional la prevalencia del tipo *emm1* y, dentro del tipo M1, la aparición de linajes hipervirulentos nacionales e internacionales. Estos hallazgos arrojan luz sobre la distribución de los estreptococos invasivos del grupo A y sientan las bases para la vigilancia genómica de este patógeno.