

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

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 8, N°3

September 2022

Emergence of a multidrug-resistant and virulent *Streptococcus pneumoniae* lineage mediates serotype replacement after PCV13: an international whole-genome sequencing study.

Stephanie W Lo¹, Kate Mellor², Robert Cohen³, Alba Redin Alonso⁴, Sophie Belman², Narender Kumar², Paulina A Hawkins⁵, Rebecca A Gladstone⁶, Anne von Gottberg⁷, Balaji Veeraraghavan⁸, K L Ravikumar⁹, Rama Kandasamy¹⁰, Sir Andrew J Pollard¹¹, Samir K Saha¹², Godfrey Bigogo¹³, Martin Antonio¹⁴, Brenda Kwambana-Adams¹⁵, Shaper Mirza¹⁶, Sadia Shakoor¹⁷, Imran Nisar¹⁷, Jennifer E Cornick¹⁸, Deborah Lehmann¹⁹, Rebecca L Ford²⁰, Betuel Sigauque²¹, Paul Turner²², Jennifer Moïsi²³, Stephen K Obaro²⁴, Ron Dagan²⁵, Idrissa Diawara²⁶, Anna Skoczyńska²⁷, Hui Wang²⁸, Philip E Carter²⁹, Keith P Klugman⁵, Gail Rodgers³⁰, Robert F Breiman³¹, Lesley McGee³², Stephen D Bentley², Carmen Muñoz Almagro⁴, Emmanuelle Varon³³, Global Pneumococcal Sequencing Consortium.

1. Parasites and Microbes Programme, Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK. Electronic address: stephanie.lo@sanger.ac.uk.

2. Parasites and Microbes Programme, Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK.

3. ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, Saint Maur-des-Fossés, France; GPIP, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Paris, France; AFPA, Association Française de Pédiatrie Ambulatoire, Saint-Germain-en-Laye, France; Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, Créteil, France; Clinical Research Center, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France; Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France.

4. Department of RDI Microbiology, Institut de Recerca Sant Joan de Deu, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona, Spain; School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, Spain; Spanish Network of Epidemiology and Public Health, CIBERESP, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

5. Rollins School Public Health, Emory University, Atlanta, GA, USA.

6. Department of Biostatistics, Institute of Basic Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway.

7. Centre for Respiratory Diseases and Meningitis, National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, South Africa.

8. Department of Clinical Microbiology, Christian Medical College, Vellore, India.

9. Central Research Laboratory, Kempegowda Institute of Medical Sciences, Bangalore, India.

10. Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, Churchill Hospital, Oxford, UK; NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, UK; School of Women and Children's Health, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia; Discipline of Paediatrics and Child Health, School of Clinical Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia.

11. Oxford Vaccine Group, Department of Paediatrics, University of Oxford, Churchill Hospital, Oxford, UK; NIHR Oxford Biomedical Research Centre, Oxford, UK.

12. Child Health Research Foundation, Dhaka, Bangladesh.

13. Kenya Medical Research Institute, Kisumu, Kenya.

14. WHO Collaborating Centre for New Vaccines Surveillance, Medical Research Council Unit The Gambia at The London School of Hygiene & Tropical Medicine, Fajara, The Gambia.

15. WHO Collaborating Centre for New Vaccines Surveillance, Medical Research Council Unit The Gambia at The London School of Hygiene & Tropical Medicine, Fajara, The Gambia; NIHR Global Health Research Unit on Mucosal Pathogens, Division of Infection and Immunity, University College London, London, UK.

16. Microbiology and Immunology Laboratory, Department of Biology, Lahore University of Management Sciences, Lahore, Pakistan.

17. Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, Karachi, Pakistan.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

18. Malawi-Liverpool-Wellcome-Trust, Blantyre, Malawi; Institute of Infection, Veterinary and Ecological Sciences, University of Liverpool, Liverpool, UK.
19. Wesfarmers Centre of Vaccines and Infectious Diseases, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Perth, WA, Australia.
20. Papua New Guinea Institute of Medical Research, Goroka, Papua New Guinea.
21. Centro de Investigação em Saúde da Manhiça, Maputo, Mozambique.
22. Cambodia Oxford Medical Research Unit, Angkor Hospital for Children, Siem Reap, Cambodia; Centre for Tropical Medicine and Global Health, Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK.
23. Agence de Médecine Préventive, Abidjan, Côte d'Ivoire.
24. Division of Pediatric Infectious Disease, University of Nebraska Medical Center Omaha, Omaha, NE, USA; International Foundation against Infectious Diseases in Nigeria, Abuja, Nigeria.
25. Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel.
26. Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Pharmacy of Casablanca, Hassan II University of Casablanca, Casablanca, Morocco; National Reference Laboratory, Mohammed VI University of Health Sciences, Casablanca, Morocco.
27. Department of Epidemiology and Clinical Microbiology, National Medicines Institute, Warsaw, Poland.
28. Peking University People's Hospital, Beijing, China.
29. Institute of Environmental Science and Research Limited, Kenepuru Science Centre, Porirua, New Zealand.
30. Pneumonia Program, Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA, USA.
31. Rollins School Public Health, Emory University, Atlanta, GA, USA; Emory Global Health Institute, Emory University, Atlanta, GA, USA.
32. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA.
33. National Reference Center for Pneumococci, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France.

Lancet Microbe. 2022 Aug 16:S2666-5247(22)00158-6. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00158-6

Serotype 24F is one of the emerging pneumococcal serotypes after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV). In France, there was a large increase in pneumococcal meningitis cases 5 years after PCV13 implementation, mainly driven by serotype 24F. A similar phenomenon occurred in other countries, including Argentina, Canada, Denmark, Germany, Israel, Italy, Japan, Lebanon, Norway, Portugal, Spain, and the United Kingdom. Serotype 24F was identified in numerous countries mainly due to the clonal spread of three lineages: GPSC10 (CC230), GPSC16 (CC156), and GPSC206 (CC7701). Among these most common lineages, only GPSC10 was multidrug resistant, with most isolates exhibiting resistance to penicillin, cotrimoxazole, erythromycin, and tetracycline. Despite serotype 24F being an emerging serotype with high invasiveness and antimicrobial resistance, it is not included in any upcoming PCV formulations (PCV15, PCV20, and PCV24).

The aim of the present work was to use whole genome sequencing to investigate the pneumococcal lineages that drove the increase in serotype 24F after the introduction of PCV13 in France. The authors placed this lineage in a global context to elucidate its spatio-temporal transmission in France and throughout the world.

The collection included 190 isolates from cases of invasive diseases and 229 isolates from asymptomatic colonization among individuals under 18 years of age in France, from 2003 to 2018. 97% of them were associated with three lineages: GPSC10

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

(CC230), GPSC6 (CC156), and GPSC16 (CC66). The results showed that GPSC10 drove the increase in 24F in France and had high invasive disease potential.

To provide a global context, the authors included in the analysis an international collection of 642 serotype 24F isolates from the Global Pneumococcal Sequencing (GPS) project database. Analyzes revealed that serotype 24F was widely distributed in 29 countries and isolates were assigned to 20 GPSCs, of which GPSC10, GPSC16, GPSC150, and GPSC206 were the most common lineages.

The international dataset of GPSC10 (n=888) revealed that this lineage expressed 16 other serotypes, with only six included in 13-valent PCV (PCV13). All serotype 24F isolates were clustered in a single clade within the GPSC10 phylogeny and long-range transmissions were detected from Europe to other continents.

Since the advent of the first PCV in 2000, GPSC10 has mediated serotype replacement in multiple countries. After the introduction of PCV7 and PCV10, 19A became the predominant serotype causing invasive disease in Europe; this increase was partially driven by GPSC10, together with GPSC1 (CC320). In France and Spain, the major contributor of serotype 19A was GPSC10 in the post-PCV7 period. The use of PCV13 (which targets 19A) effectively reduced serotype 19A but with a concurrent increase in serotype 24F in Europe. In Spain there was a rapid change in serotype composition within GPSC10 from 19A to 24F after PCV13. A similar serotype change within GPSC10 was also observed in Argentina and Israel after PCV13, demonstrating that the pre-existence of serotype variants enabled GPSC10 to survive and expand under the vaccine-selective pressure.

The work reveals that GPSC10 due to its recombinogenic nature, is capable of simultaneously expressing a wide range of serotypes to facilitate its adaptation under the vaccine-selective pressure. Together with its transmissibility, GPSC10 should therefore be regarded as a high-risk lineage that could diminish the benefits of the vaccination programme worldwide over time.

Emergencia de un linaje de *Streptococcus pneumoniae* resistente a múltiples fármacos y virulento que interviene en el reemplazo de serotipos después de PCV13: un estudio internacional de secuenciación completa de genomas

El serotipo 24F es uno de los serotipos neumocócicos que emergió después de la introducción de la vacuna antineumocócica conjugada (PCV). En Francia, 5 años después de la implementación de PCV13 hubo un gran aumento de los casos de meningitis neumocócica, impulsado principalmente por el serotipo 24F. Un fenómeno similar ocurrió en otros países, incluidos Argentina, Canadá, Dinamarca, Alemania, Israel, Italia, Japón, Líbano, Noruega, Portugal, España y el Reino Unido. El serotipo 24F se identificó en numerosos países principalmente debido a la propagación clonal de tres linajes: GPSC10 (CC230), GPSC16 (CC156) y GPSC206 (CC7701). Entre estos linajes más comunes, solo GPSC10 fue resistente a múltiples fármacos, y la mayoría de los aislamientos exhibieron resistencia a penicilina, cotrimoxazol, eritromicina y tetraciclina. A pesar de que el serotipo 24F es un serotipo emergente con alta invasividad y resistencia a los antibióticos, no está incluido en ninguna de las próximas formulaciones de PCV (PCV15, PCV20 y PCV24).

El objetivo del presente trabajo fue investigar mediante la secuenciación completa de genomas los linajes neumocócicos que impulsaron el aumento del serotipo 24F luego

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

de la introducción de PCV13 en Francia. Los autores contextualizaron globalmente este linaje para dilucidar su transmisión espacio temporal en Francia y en el mundo.

La colección incluyó 190 aislados de enfermedad invasiva y 229 aislados de colonización de individuos menores de 18 años en Francia, de 2003 a 2018. El 97% de los mismos se asoció a tres linajes: GPSC10 (CC230), GPSC6 (CC156) y GPSC16 (CC66). Los resultados mostraron que GPSC10 impulsó el aumento de 24F en Francia con un alto potencial de enfermedad invasiva.

Para proporcionar un contexto global, los autores incluyeron en el análisis una colección internacional de 642 aislados del serotipo 24F de la base de datos del proyecto *Global Pneumococcal Sequencing* (GPS). Los análisis revelaron que el serotipo 24F estaba ampliamente distribuido en 29 países y los aislados se asignaron a 20 GPSC, de los cuales los linajes más comunes fueron GPSC10, GPSC16, GPSC150 y GPSC206.

El análisis del conjunto de datos internacional de GPSC10 (n=888) reveló que este linaje expresó otros 16 serotipos, con solo seis incluidos en la PCV 13-valente (PCV13). Dentro de la filogenia GPSC10 todos los aislados del serotipo 24F se agruparon en un solo clado y se detectaron transmisiones de largo alcance desde Europa a otros continentes.

Desde la llegada de la primera PCV en 2000, GPSC10 ha mediado el reemplazo de serotipos en varios países. Después de la introducción de PCV7 y PCV10, 19A se convirtió en el serotipo predominante que causa enfermedad invasiva en Europa; este aumento fue parcialmente impulsado por GPSC10, junto con GPSC1 (CC320). En Francia y España, el principal contribuyente del serotipo 19A en el período posterior a PCV7 fue GPSC10. El uso de PCV13 (que incluye el 19A) redujo efectivamente el serotipo 19A pero con un aumento simultáneo del serotipo 24F en Europa. En España después de la introducción de PCV13 ocurrió un cambio rápido en la composición de serotipos del GPSC10 de 19A a 24F. Un cambio similar de serotipos del GPSC10 se observó también en la Argentina e Israel después de PCV13, lo que demuestra que la preexistencia de variantes de serotipo permitió que GPSC10 sobreviviera y se expandiera bajo la presión selectiva de la vacuna.

El trabajo revela que GPSC10, debido a su capacidad de recombinación, es capaz de expresar simultáneamente una amplia gama de serotipos para facilitar su adaptación bajo la presión selectiva de la vacuna. Debido a esta característica y a su transmisibilidad, GPSC10 debe considerarse un linaje de alto riesgo que con el tiempo podría disminuir los beneficios del programa de vacunación en todo el mundo.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

Invasive *Streptococcus oralis* Expressing Serotype 3 Pneumococcal Capsule, Japan

Bin Chang¹, Masatomo Morita¹, Akiyoshi Nariai², Kei Kasahara³, Akira Kakutani⁴, Michinaga Ogawa¹, Makoto Ohnishi¹, Kazunori Oishi⁵

1. National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, Japan
2. Matsue Red Cross Hospital, Shimane, Japan.
3. Nara Medical University, Nara, Japan
4. Nara City Hospital, Nara, Japan
5. Toyama Institute of Health, Toyama, Japan

Emerging Infectious Diseases 2022; 28(8): 1720-1722.

<https://doi.org/10.3201/eid2808.212176>

Streptococcus oralis is one of the species of the *Streptococcus mitis* group among the viridans group. The species of the *S. mitis* group share several biochemical properties with each other and with *Streptococcus pneumoniae*, making their differentiation difficult. Most oral *Streptococcus* spp. have a pneumococcus-like capsule locus and produce capsular polysaccharides. Two cases of invasive streptococcal disease in older adults in Japan are reported, a 69-year-old man with gastric cancer and a 78-year-old man with meningitis. Both patients were successfully treated with antimicrobial agents. Cultures on blood agar showed mucoid colonies with α -hemolysis and the Quellung reactions were strongly positive for pneumococcal serotype 3. However, both isolates were optochin-resistant and bile-insoluble. Moreover, multilocus sequence typing (MLST) showed that the sequences of all 7 alleles in one of them and 5 alleles in the other one were different from those registered in the *S. pneumoniae* MLST database. These results suggested that the 2 strains were non pneumococcal *Streptococcus* spp. Phylogenetic analyses of whole-genome sequences were performed and homologous core gene clustering showed that both isolates belong to the *S. oralis* clade. To investigate recombination events, the sequences surrounding the capsule loci were compared with those of *S. oralis* subsp. *tigurinus* and *S. pneumoniae* serotype 3. In both cases 16 and 30 kb regions were found replaced by pneumococcus sequences.

The *hyl* gene, which encodes hyaluronate lyase, was located distantly from the capsule locus and shared 96% identity with that of *S. pneumoniae*. We did not detect homologs of other 35 genes for either isolate. The capsule sequences were 100% identical to the corresponding sequences of a *S. pneumoniae* serotype 3 isolated in Japan.

Nahm MH *et al.* (*The Journal of Infectious Diseases*, 2019; 222(3):372-80), recently reported that acapsular pneumococcus became virulent after transformation with the capsule gene from an oral *S. mitis* strain.

The present study demonstrates that the serotype 3 pneumococcal capsule locus and the *hyl* fragment were recombined in the genomes of two different strains of *S. oralis*, and provided evidence of cross-species gene transfer from pneumococcus to a commensal streptococcal species. Acquisition of capsule and *hyl* genes might have

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

increased pathogenicity and contributed to progression of invasive disease in these two cases.

***Streptococcus oralis* invasivo que expresa el serotipo capsular 3 neumocócico, Japón.**

Streptococcus oralis es una de las especies del grupo *Streptococcus mitis* perteneciente al grupo viridans. Las especies del grupo *S. mitis* comparten varias propiedades bioquímicas entre sí y con *Streptococcus pneumoniae*, lo que dificulta su diferenciación. La mayoría de los estreptococos orales tienen un *locus* de cápsula similar al del neumococo y producen polisacáridos capsulares.

En este artículo se describen 2 casos de enfermedad estreptocócica invasiva en adultos mayores en Japón, un hombre de 69 años con cáncer gástrico y un hombre de 78 años con meningitis bacteriémica sin enfermedad de base. Ambos pacientes fueron tratados exitosamente con antibióticos.

Los cultivos en agar sangre presentaban colonias mucosas con α -hemólisis y la reacción de Quellung fue fuertemente positiva para el serotipo 3 de neumococo. Sin embargo, ambos aislados eran resistentes a la optoquina e insolubles en bilis. Además, el MLST mostró que las secuencias de los 7 alelos en un caso y 5 alelos en el otro difieren de las registradas en la base de datos de MLST de *S. pneumoniae*. Estos resultados sugirieron que las dos cepas eran del género *Streptococcus*, pero no *S. pneumoniae*.

Se realizó el análisis filogenético de secuencias de genoma completo y se encontró que pertenecían al clado *S. oralis*. Para investigar los eventos de recombinación se compararon las secuencias que rodean los *loci* de la cápsula con las de *S. oralis* subsp. *tigurinus* y *S. pneumoniae* serotipo 3 y en ambos casos se encontraron regiones de 16 y 30 kb reemplazadas por secuencias de neumococo.

Se observó que el gen codificante de la hialuronato liasa *hyl* estaba ubicado lejos del *locus* de la cápsula y que compartía un 96% de identidad con el de *S. pneumoniae*. No se detectaron homólogos en otros 35 genes analizados. Las secuencias de la cápsula eran 100% idénticas a las secuencias correspondientes de una cepa de *S. pneumoniae* serotipo 3 aislada en Japón.

Nahm MH y colaboradores (*The Journal of Infectious Diseases*, 2019; 222(3):372-80), reportaron recientemente que un neumococo no capsulado se volvió virulento después de la transformación con el gen de la cápsula de una cepa oral de *S. mitis*. El presente estudio demuestra que el *locus* de la cápsula neumocócica de serotipo 3 y el fragmento *hyl* se recombinaron en los genomas de dos cepas distintas de *S. oralis*, lo que evidencia la transferencia de genes de neumococo a una especie de estreptococo comensal.

La adquisición de genes capsulares e *hyl* podría haber aumentado la patogenicidad y contribuido a la progresión de la enfermedad invasiva en estos dos casos.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

The landscape of antimicrobial resistance in the neonatal and multi-host pathogen group B *Streptococcus*: review from a One Health perspective.

Laura M. A. Oliveira^{1*}, Leandro C. Simões¹, Natalia S. Costa¹, Ruth N. Zadoks² and Tatiana C. A. Pinto¹

¹ Departamento de Microbiologia Médica, Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil;

² Sydney School of Veterinary Science, Faculty of Science, University of Sydney, Camden, NSW, Australia

Front. Microbiol., 28 July 2022 Sec. Infectious Agents and Disease.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.943413>

Group B *Streptococcus* or *agalactiae* (GBS) is a recognized agent of perinatal infections in humans; it can present as meningitis, sepsis, and bacteremic pneumonia. GBS is composed of multiple clades or lineages, defined on the basis of sequence typing of multiple loci and clonal complexes that differ in virulence, antimicrobial resistance (AMR). GBS also infects animals such as cattle (bovine mastitis), fish and others. Lateral gene transfer mediated by mobile genetic elements is among the main forces driving the plasticity and evolution of the GBS genome.

To understand the epidemiology and control of GBS in humans and animals, a collaborative ONE HEALTH, multisectoral, and transdisciplinary approach is needed that acts at the local, regional, national, and global levels to promote the health of people, animals, and their shared environment. Prevention of GBS disease in newborns and pregnant women is based on the use of antimicrobial agents.

Intrapartum antibiotic prophylaxis, administered based on the results of previous bacteriological examination or peripartum risk factors, is the recommended preventive approach for early-onset GBS disease in newborns and is based on the administration of penicillin or ampicillin to patients with GBS colonized during childbirth. In the case of patients allergic to penicillin, alternatives such as cefazolin, clindamycin or vancomycin are recommended. The ideal preventive measure against human disease would be a maternal vaccine.

Non-susceptibility of human GBS to beta-lactams was first reported in Japan in 1995 in a strain belonging to serotype III and recovered from the sputum of an adult patient. This strain was not sensitive to penicillin, oxacillin and cephalosporins and had point mutations in the *pbp* genes. Invasive strains of human GBS with reduced penicillin susceptibility, additional AMR markers, and important virulence genes are beginning to emerge.

To date, GBS in most animals are sensitive to penicillin based on studies conducted in Asia, North, Central and Latin America, and Europe. They studied 129 GBS isolates from cows with mastitis on 16 farms in three provinces of China and found that all were not sensitive to penicillin G and had mutations in the *pbp1B*, *pbp2B*, and *pbp2X* genes. GBS resistance to lincosamide and macrolide antibiotics is more common, and the prevalence of resistance to clindamycin and erythromycin has increased markedly in recent years, with nearly half of GBS isolates from humans in the USA are resistant to macrolides. The use of clindamycin during intrapartum prophylaxis is conditional on the results of antimicrobial susceptibility tests.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

Although less common, GBS isolates with high resistance to aminoglycosides (aac(6')Ie-aph(2'') gene), fluoroquinolones (gyrA and parC gene mutations), and vancomycin (serotype II, due to the acquisition of a vanG operon). The ONE HEALTH approach highlights the interaction between people, animals and our environment and sets out strategies to overcome health problems arising from imbalance at the human-animal-environment interface, including zoonotic diseases and AMR.

The GBS population is classified into several lineages that can be differentiated based on niche adaptation, virulence potential, and genetic relatedness. For example, ST17 is a hypervirulent lineage associated with meningitis in infants. CC61 is a bovine-adapted lineage known to cause mastitis in dairy cattle; CC552 represents an exclusive lineage of cold-blooded species (fish and frogs); and CC616 is limited to camels. In addition to such host-adapted lineages, the species includes generalist hosts, such as CC10, which includes GBS of human origin, dog, rat, cattle, dolphin, fish, and frog. CC61 was replaced in dairy cattle in Sweden by new lineages harboring the tetM resistance marker, suggesting reverse zoonotic transmission from human lineages after successful removal of the bovine-adapted lineage.

Evolutionary analysis performed on a large multi-host dataset shows that human-to-cattle transmission is more likely than cattle-to-human transmission, while human-to-fish and fish-to-human migration events are balanced in different ways. uniform way.

Recent studies show that the prevalence of resistance to tetracycline ranges between 80 and 100% among isolates from pregnant women, newborns and non-pregnant adults. Among bovine isolates, it ranges from 14 to 60% depending on the country. In fish, tetracycline resistance profiles have been studied primarily in the multihost ST283 lineage, showing striking differences over time and between countries that could not be easily linked to antimicrobial use. GBS is a versatile multi-host pathogen. Although tetracycline resistance is primarily associated with human GBS, AMR may also confer survival advantages in other host populations that are exposed to selective pressure from antimicrobial use. AMR alone is not sufficient for "host jumping", as adaptation of GBS to the bovine host depends on the presence of a lactose operon rather than the presence of AMR. As GBS genomic surveillance evolves and expands, we will also expand our ability to identify novel resistance mechanisms and elucidate evolutionary pathways that may explain the success of GBS in the ONE HEALTH context.

The main challenges remain to address the spread of AMR and decrease the burden of maternal and neonatal GBS disease, to make vaccines available, first and foremost for humans, but possibly also for major food-producing animal species .

Furthermore, it has been documented that the increased use of antimicrobials during COVID-19 leads to an increase in AMR. It is unknown whether this selective pressure has affected GBS population composition, either by selecting for AMRs in multiple clades or by conferring a survival advantage to specific clades with AMRs. Continuous monitoring of the evolution of AMR in human and animal GBS is therefore crucial to better assess the impact of vaccines and other prophylactic measures designed in the pre-pandemic world. As the past has shown, GBS is a versatile pathogen capable of overcoming obstacles to thrive in the present and rewrite the future.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

Revisión desde la perspectiva de UNA-SALUD del panorama de la resistencia a los antimicrobianos en el patógeno neonatal y multi-huesped, *Streptococcus* del grupo B

Streptococcus grupo B o *agalactiae*(SGB) es un agente reconocido de infecciones perinatales en humanos; puede presentarse como meningitis, sepsis y neumonía bacteriémica. SGB se compone de múltiples clados o linajes, definido en base a tipificación de secuencias de múltiples locus y complejos clonales que difieren en virulencia, resistencia a los antimicrobianos (RAM), También SGB infecta a animales como ganado (mastitis bovina) peces y otros. La transferencia lateral de genes mediada por elementos genéticos móviles se encuentra entre las principales fuerzas que impulsan la plasticidad y evolución del genoma de SGB.

Para comprender la epidemiología y el control del SGB en humanos y animales, se necesita un enfoque colaborativo de UNA SALUD, multisectorial y transdisciplinario que actúe a nivel local, regional, nacional y mundial para promover la salud de personas, animales y su entorno compartido. La prevención de la enfermedad por GBS en recién nacidos y mujeres embarazadas se basa en el uso de agentes antimicrobianos. La profilaxis antibiótica intra-parto, administrada en función de los resultados del examen bacteriológico previo o de los factores de riesgo peri-parto, es el enfoque preventivo recomendado para la enfermedad por GBS de aparición temprana en los recién nacidos y se basa en la administración de penicilina o ampicilina a los pacientes con SGB colonizadas durante el parto. En el caso de pacientes alérgicos a la penicilina, se recomiendan alternativas como cefazolina, clindamicina o vancomicina. La medida preventiva ideal contra la enfermedad humana sería una vacuna materna.

La no susceptibilidad del SGB humano a los betalactámicos se informó por primera vez en Japón en 1995 en una cepa perteneciente al serotipo III y se recuperó del esputo de un paciente adulto. Esta cepa no era sensible a penicilina, oxacilina y cefalosporinas y presentaba mutaciones puntuales en los genes *pbp*. Están comenzando a surgir cepas invasivas de SGB humano con susceptibilidad reducida a la penicilina, marcadores adicionales de RAM y genes de virulencia importantes. Hasta la fecha, en la mayoría de los animales los SGB son sensibles a la penicilina según los estudios realizados en Asia, América del Norte, Central y Latina y Europa. Se estudiaron 129 aislamientos de SGB de vacas con mastitis en 16 granjas en tres provincias de China y encontraron que todos no eran sensibles a la penicilina G y tenían mutaciones en los genes *pbp1B*, *pbp2B* y *pbp2X*.

La resistencia del SGB a la lincosamida y a los antibióticos macrólidos es más común, y la prevalencia de la resistencia a la clindamicina y la eritromicina ha aumentado notablemente en los últimos años, y casi la mitad de los aislados de SGB en humanos en los EE. UU. son resistentes a los macrólidos. El uso de clindamicina durante la profilaxis intraparto, está condicionado a los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos.

Aunque menos comunes, también se han informado aislados de SGB con alta resistencia a aminoglucósidos (gen *aac(6')Ie-aph(2'')*), fluoroquinolonas (mutaciones de los genes *gyrA* y *parC*) y vancomicina(serotipo II, debido a la adquisición de un operón *vanG*).

El enfoque UNA SALUD destaca la interacción entre las personas, los animales y nuestro entorno y establece estrategias para superar los problemas de salud que

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

surgen del desequilibrio en la interfaz humano-animal-ambiental, incluidas las enfermedades zoonóticas y la RAM.

La población de SGB se clasifica en varios linajes que se pueden diferenciar según la adaptación al nicho, el potencial de virulencia y la relación genética. Por ejemplo, ST17 es un linaje hipervirulento asociado con meningitis en lactantes. CC61 es un linaje adaptado a los bovinos conocido por causar mastitis en el ganado lechero; CC552 representa un linaje exclusivo de las especies de sangre fría (peces y ranas); y CC616 se limita a los camellos. Además de tales linajes adaptados al huésped, la especie incluye huéspedes generalistas, como CC10, que incluye SGB de origen humano, perro, rata, ganado, delfín, pez y rana. El CC61 fue reemplazado en ganado lechero en Suecia por nuevos linajes que albergaban el marcador de resistencia tetM, lo que sugiere una transmisión zoonótica inversa de linajes humanos después de la eliminación exitosa del linaje adaptado a bovinos.

El análisis evolutivo realizado en un gran conjunto de datos de hospedadores múltiples muestra que la transmisión de humano a ganado es más probable que la transmisión de ganado a humano, mientras que los eventos de migración de humano a pez y de pez a humano están equilibrados de manera uniforme.

Estudios recientes muestran que la prevalencia de resistencia a la tetraciclina oscila entre el 80 y el 100 % entre aislados de mujeres embarazadas, recién nacidos y adultas no embarazadas. Entre los aislados bovinos, oscila entre el 14 y el 60 % según el país. En los peces, los perfiles de resistencia a la tetraciclina se han estudiado principalmente en el linaje ST283 de huéspedes múltiples, y muestran diferencias sorprendentes a lo largo del tiempo y entre países que no podrían vincularse fácilmente con el uso de antimicrobianos. El SGB es un patógeno multi-huésped versátil. Aunque la resistencia a la tetraciclina se asocia principalmente con el SGB humano, la RAM también puede conferir ventajas de supervivencia en otras poblaciones de huéspedes que están expuestas a la presión selectiva del uso de antimicrobianos. La RAM por sí sola no es suficiente para el "salto del huésped", ya que la adaptación de SGB al huésped bovino depende de la presencia de un operón de lactosa en lugar de la presencia de AMR.

A medida que la vigilancia genómica de GBS evolucione y se expanda, también ampliaremos nuestra capacidad para identificar nuevos mecanismos de resistencia y dilucidar vías evolutivas que puedan explicar el éxito de GBS en el contexto de UNA SALUD.

Los principales desafíos siguen siendo abordar la propagación de la RAM y disminuir la carga de enfermedad materna y neonatal por SGB, tratar que las vacunas estén disponibles, en primer lugar y principalmente para los humanos, pero posiblemente también para las principales especies animales productoras de alimentos.

Además, se ha documentado que el aumento del uso de antimicrobianos durante la COVID-19 conduce a un aumento de la RAM. Se desconoce si esta presión selectiva ha afectado la composición de la población de SGB, ya sea seleccionando RAM en múltiples clados o concediendo una ventaja de supervivencia a clados específicos con RAM. El seguimiento continuo de la evolución de la RAM en SGB de humanos y animales es, por lo tanto, crucial para evaluar mejor el impacto de las vacunas y otras medidas profilácticas diseñadas en el mundo previo a la pandemia. Como ha demostrado el pasado, SGB es un patógeno versátil capaz de sortear obstáculos para prosperar en el presente y reescribir el futuro.

LANCEFIELD STREPTOCOCCAL NEWSLETTER

Vol 8, N°3

September 2022

Dear friends,

Being part of the international family of researchers working on *Streptococcus suis*, you are kindly invited to attend the **5th International Workshop on *Streptococcus suis* (5th IWSs)**. As one of the milestones of a Canada-Thailand collaborative grant financed by the International Development Research Center under InnoVet-AMR: Innovative Veterinary Solutions for Antimicrobial Resistance Programs, the 5th IWSs is jointly organized with the 8th International Symposium on Emerging and Re-emerging Pig Diseases (ISERPD 2023: <https://iserpd2023bangkok.com/>) and is held in Bangkok, Thailand in June 2023. The specific dates for the IWSs are **June 6th and half a day of June 7th, 2023**.

We expect over 100 researchers and trainees from all over the world to present and discuss recent advances on this challenging swine and zoonotic pathogen. An important aim of the workshop is building an opportunity for knowledge exchange involving stakeholders (veterinarians and swine producers) on the risk posed by *S. suis* infection, diagnostics, and preventive measures.

Please save the date and we will be back soon with a preliminary program and more information.

Our best wishes,

Mariela Segura (Canada)
Marcelo Gottschalk (Canada)
Potjane Srimanote (Thailand)