

Streptococcus agalactiae – oireettomasta kantajuudesta raskauden
aikaisiin infektioihin

Salla Rantamäki

Luonnontieteiden kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos

25.4.2025

Oppiaine: Biolääketiede

Tekijä: Salla Rantamäki

Otsikko: *Streptococcus agalactiae* – oireettomasta kantajuudesta raskauden aikaisiin infektioihin

Ohjaaja: Yliopistonlehtori Kirsi Gröndahl-Yli-Hannuksela

Sivumäärä: 34 sivua

Päivämäärä: 25.4.2025

B-ryhmän streptokokki (*Streptococcus agalactiae*) on grampositiivinen ja beetahemolyyttinen bakteeri. Se on vaginan ja ruuansulatuskanavan normaalimikrobistoon kuuluva bakteeri aikuisilla, mutta se tunnetaan myös infektioiden aiheuttajana. B-ryhmän streptokokin oireeton kantajuus on yleistä naisilla, ja sitä on tutkittu erityisesti raskaana olevilta naisilta. Bakteeri voi nousta raskaana olevan naisen vaginasta kohtuun ja infektoida sikiön, tai se voi tarttua vastasyntyneeseen synnytyksen aikana synnytyskanavasta tai kontaminoidusta lapsivedestä. Vastasyntyneelle B-ryhmän streptokokki voi aiheuttaa vakavan infektion, kuten meningiitin.

Noin 10–30 % raskaana olevista naisista arvioidaan kantavan B-ryhmän streptokokkia maailmanlaajuisesti. Sen esiintyvyydessä on vaihtelua eri maanosien välillä. Esimerkiksi Itä-Aasiassa esiintyvyyttä on noin 11 % ja Karibiassa noin 35 %. Suomessa B-ryhmän streptokokin kantajuuden esiintyvyyttä on noin 12–20 %.

B-ryhmän streptokokki voi aiheuttaa laajan kirjon erilaisia infektioita raskaana olevalle naiselle, kuten bakteremian, sepsiksen, luutulohduksen tai sydänläppien tulehduksen. Bakteerin aiheuttamia lievempiä infektioita ovat esimerkiksi virtsatieinfektiot, kohtu- ja sikiökalvojen tulehdukset sekä kohdun limakalvon tulehdukset. B-ryhmän streptokokki voi myös johtaa ennenaikaiseen synnytykseen tai sikiön syntymiseen kuolleena. Erityisesti sikiökuolleisuuden vähentämiseksi ja vastasyntyneen tautien ehkäisemiseksi olisi tärkeää kehittää rokote B-ryhmän streptokokkia vastaan.

Virulenssitekijät ovat keskeisiä bakteerin taudinaiheuttamiskykyyn vaikuttavia molekyylejä. Ne voivat olla esimerkiksi bakteerisolun pinnalla olevia rakenteita, jotka auttavat tarttumisessa isäntäsoluun eli adhesiineja, tai bakteerin tuottamia molekyylejä, jotka auttavat isäntäsolun vahingoittamisessa, kuten erilaiset toksiinit. B-ryhmän streptokokille yksi keskeisin virulenssitekijä on sen tuottama polysakkaridikapseli. B-ryhmän streptokokki voidaan luokitella kymmeneen serotyypin (Ia, Ib, II-IX) sen polysakkaridikapselin pinnalla olevien hiilihydraattirakenteiden mukaan. Bakteerin serotyyppi voi vaikuttaa sen taudinaiheuttamiskykyyn. Esimerkiksi serotyyppi V on yleinen aikuisten invasiivisissa taudeissa, kun taas serotyyppi III vastasyntyneiden meningiitissä.

Tutkimus B-ryhmän streptokokista on tärkeää, jotta sen aiheuttamia infektioita sekä raskaana olevissa naisissa että vastasyntyneissä voitaisiin vähentää ja ehkäistä. Bakteerin tunteminen auttaa myös rokotekehityksessä. B-ryhmän streptokokkia vastaan ei ole vielä rokotetta, mutta sitä yritetään kehittää erilaisia pintarakenteita, kuten polysakkaridikapselin hiilihydraattirakenteita, vastaan. Tarve rokotteelle olisi suuri, sillä sen avulla voitaisiin ehkäistä infektioiden kehittymistä. Tutkielman tavoitteena on tarkastella bakteerin ominaisuuksia, jotka johtavat oireettomasta kantajuudesta infektion kehittymiseen.

Avainsanat: *Streptococcus agalactiae*, B-ryhmän streptokokki, oireeton kantajuus, raskauden aikaiset infektiot

Lyhennysluettelo:

CAMP = Christie–Atkins–Munch-Petersen

EOD = early-onset disease, varhainen tauti

hBMEC = human brain microvascular endothelial cells, ihmisen aivojen mikrovaskulaariset endoteelisolut

HvgA = hypervirulenttinen GBS adhesiini

LOD = late-onset disease, myöhäinen tauti

Srr = serine rich repeat protein, runsaasti seriiniä sisältävät toistoproteiinit

TLR = Toll-like receptors, Tollin kaltaiset reseptorit

Sisällys

1. Johdanto	5
2. B-ryhmän streptokokki	6
2.1 Yleistä B-ryhmän streptokokista	6
2.2 B-ryhmän streptokokin virulenssitekijät	7
2.2.1 Kiinnittymiseen vaikuttavat virulenssitekijät	8
2.2.2 Invaasioon vaikuttavat virulenssitekijät	10
2.2.3 Immuuniväistöön vaikuttavat virulenssitekijät	10
2.3 Patogeneesi	11
3. B-streptokokin oireeton kantajuus	13
3.1 Oireettoman kantajuuden esiintyvyys	13
3.2 Oireettoman kantajuuden seulonta	13
4. Raskauden aikaiset infektiot	15
4.1 Infektiot ja taudinkuva	15
4.2 Raskauden aikaisten infektioiden esiintyvyys	15
4.3 Immuunipuolustus	19
5. Rokotekehitys	20
6. Yhteenveto	22
7. Lähteet	24

1. Johdanto

Streptococcus agalactiae eli B-ryhmän streptokokki kuuluu vaginan ja ruuansulatuskanavan normaalimikrobistoon aikuisilla, ja sen oireeton kantajuus onkin yleistä raskaana olevilla naisilla. Oireettoman kantajuuden lisäksi B-streptokokki tunnetaan myös infektioiden aiheuttajana. Se voi aiheuttaa erilaisia infektiota erityisesti vastasyntyneille, mutta myös raskaana oleville naisille, immuunipuutteisille ja ikääntyvälle väestölle.

Virulenssitekijät ovat keskeisiä bakteerin taudinaiheuttamiskykyyn vaikuttavia molekyylejä. Ne voivat olla esimerkiksi bakteerisolun pinnalla olevia rakenteita, jotka auttavat tarttumisessa isäntäsoluun tai bakteerin tuottamia molekyylejä, jotka auttavat isäntäsolun vahingoittamisessa. B-streptokokki tuottaa useita virulenssitekijöitä, jotka osallistuvat sen kolonisointiin ja taudinaiheuttamiskykyyn. B-streptokokin keskeisin virulenssitekijä on sen polysakkaridikapseli.

Tutkimus B-streptokokista on tärkeää, jotta sen aiheuttamia infektiota sekä raskaana olevissa naisissa että vastasyntyneissä voitaisiin vähentää ja ehkäistä. Bakteerin tunteminen auttaa myös rokotekehityksessä. B-ryhmän streptokokkia vastaan ei ole vielä rokotetta, mutta sitä yritetään kehittää erilaisia pintarakenteita, kuten polysakkaridikapselin hiilihydraattirakenteita, vastaan. Tarve rokotteelle olisi suuri, sillä sen avulla voitaisiin ehkäistä infektioiden kehittymistä. Tutkielman tavoitteena on tarkastella bakteerin ominaisuuksia, jotka johtavat oireettomasta kantajuudesta infektion kehittymiseen.

2. B-ryhmän streptokokki

2.1 Yleistä B-ryhmän streptokokista

B-ryhmän streptokokki (*Streptococcus agalactiae*) on grampositiivinen ja beetahemolyyttinen bakteeri, joka kasvaa ketjuina (Brokaw ym., 2021). Alun perin sen on tunnistettu olevan mastiittia, eli utaretulehdusta aiheuttava bakteeri nautaeläimillä (Keefe, 1997). Ensimmäiset kuolemaan johtaneet infektiot ihmisellä on raportoitu vuodelta 1938 (Fry, 1938). Streptokokit luokitellaan Lancefield-luokituksen mukaan eri ryhmiin niiden hiilihydraattirakenteiden perusteella. Luokittelu perustuu serologiseen testiin, jossa kullekin 20:lle ryhmälle on oma kirjain. *Streptococcus agalactiae* kuuluu Lancefieldin ryhmään B. (Lancefield, 1933)

B-streptokokki kuuluu vaginan ja ruuansulatuskanavan normaalimikrobistoon aikuisilla. Oireettoman kantajuuden lisäksi se tunnetaan myös infektioiden aiheuttajana. Vaginakantajuuden vuoksi bakteeri voi siirtyä synnytyskanavasta vastasyntyneeseen jo raskauden aikana tai synnytyksen yhteydessä. (Shabayek & Spellerberg, 2018) Raskauden aikana B-streptokokki voi aiheuttaa laajan kirjon erilaisia infektiota sekä naiselle että vastasyntyneelle. Se voi myös johtaa ennenaikaiseen synnytykseen tai sikiön syntymiseen kuolleena. (Liu & Liu, 2022; Seale ym., 2017)

B-streptokokki on vastasyntyneiden meningiitin ja sepsiksen yleisin aiheuttaja (Lyytikäinen ym., 2006). Sen aiheuttamat taudit vastasyntyneillä jaetaan varhaiseen (EOD, early-onset disease) ja myöhäiseen (LOD, late-onset disease) tautiin. Varhainen tauti alkaa ensimmäisen elinviikon aikana, ja ilmenee usein keuhkokuumeena tai sepsiksenä. Myöhäinen tauti kehittyy viikosta – kolmeen kuukauteen syntymän jälkeen, minkä yleisin ilmenemismuoto on meningiitti. (Shabayek & Spellerberg, 2018) B-streptokokki aiheuttaa infektiota myös ikääntyneelle väestölle ja immuunipuutteisille potilaille. Heidän infektiotensa ilmenevät usein esimerkiksi keuhkokuumeena, bakteremiana ja virtsatieinfektioina. (Shabayek & Spellerberg, 2018)

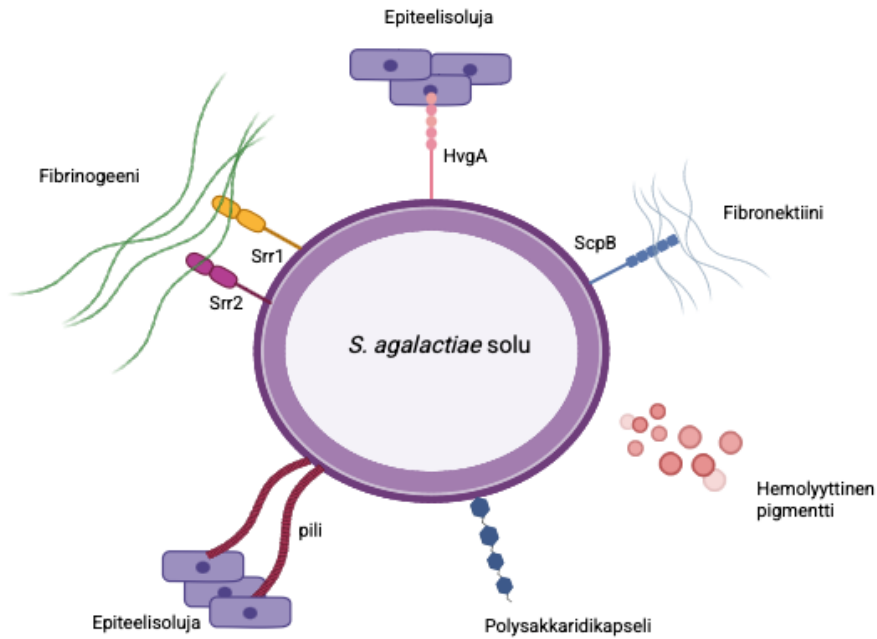
Raskaana olevalle naiselle B-streptokokki voi aiheuttaa vakavia infektiota, kuten bakteremian, sepsiksen, luutulehduksia (osteomyeliitti) ja sydänläppien tulehduksia (endokardiitti). Useimmin bakteeri kuitenkin aiheuttaa lievemmän taudin, kuten bakteremian, kohtu- ja sikiökalvojen tulehduksen (amnioniitti) tai kohdun limakalvon tulehduksen (endometriitti). (Shabayek & Spellerberg, 2018)

B-streptokokki tuottaa useita virulenssitekijöitä, jotka osallistuvat esimerkiksi bakteerin kolonisointiin ja taudinaiheuttamiskykyyn. Yksi keskeisimmistä virulenssitekijöistä on sen tuottama polysakkaridikapseli, jonka yhtenä tehtävänä on osallistua immuuniväistöön. (Abeyta ym., 2003; Carlin, Uchiyama, ym., 2009)

2.2 B-ryhmän streptokokin virulenssitekijät

Virulenssitekijät ovat tekijöitä, jotka vaikuttavat bakteerin taudinaiheuttamiskykyyn. Ne voivat olla esimerkiksi bakteerisolun pinnalla olevia rakenteita, jotka auttavat tarttumisessa isäntäsoluun, tai bakteerin tuottamia molekyyliä, jotka auttavat isäntäsolun vahingoittamisessa. (Peterson, 1996) Jotta bakteeri voisi aiheuttaa infektiota tai kolonisoida epiteelejä, sen täytyy ensin tarttua ja kiinnittyä epiteelin soluihin. Kun bakteeri on kiinnittynyt soluun, se voi kulkeutua epiteelin läpi joko hajottamalla solun tai kulkeutumalla solujen välistä. Epiteelin läpi kulkeutumalla bakteerilla on pääsy verenkiertoon ja muihin kehon osiin. Epiteelin läpi kulkeutumisella tarkoitetaan invaasiota. (Landwehr-Kenzel & Henneke, 2014)

B-streptokokille tunnetaan useita eri virulenssitekijöitä, joita ovat esimerkiksi adhesiinit, entsyymit, hiilihydraatit ja jotkin proteiinit (Liu & Liu, 2022). Kuvassa 1 on esitetty B-streptokokin virulenssitekijöitä ja niiden vaikutuskohteita. Adhesiinien, kuten Srr-proteiinien ja pilusten, avulla bakteeri pystyy tarttumaan soluihin, kuten vaginan epiteeliin, ja siten edistää streptokokin kolonisaatiota. Virulenssitekijät voivat myös edistää invaasiota. Tällaisia virulenssitekijöitä ovat esimerkiksi HvgA ja ScpB. Ne ovat tärkeitä tekijöitä bakteerin pääsyssä esimerkiksi kohdunkaulaan, istukkaan ja aivoihin. Jotkin virulenssitekijät vaikuttavat myös immuuniväistöön. Esimerkiksi hemolyyttinen pigmentti ja polysakkaridikapseli osallistuvat immuuniväistöön vaikuttamalla puolustusoluihin. (Liu & Liu, 2022) Taulukossa 1 on esitetty lyhyesti muutamia B-streptokokille tärkeitä virulenssitekijöitä.



Kuva 1. B-ryhmän streptokokin (*S. agalactiae*) virulenssitekijät. Lyhenteet: HvgA; Hypervirulenttinen adhesiini, ScpB; C5a peptidaasi, Srr; runsaasti seriiniä sisältävät toistoproteiinit. Kuva muokattu lähteestä (Shabayek & Spellerberg, 2018). Kuva tehty BioRenderillä (BioRender.com).

Taulukko 1. B-ryhmän streptokokin tuottamia virulenssitekijöitä ja niiden keskeisimmät tehtävät. Taulukko muokattu (Liu & Liu, 2022) mukaan.

Virulenssitekijä	Tehtävä
Polysakkaridikapseli	Synnynnäisen immunitetin väistäminen, ja neutrofiilien sekä makrofagien aktivoinnin estäminen
Pilus	Kiinnittyminen isäntäsoluun
Hemolyyttinen pigmentti	Invaasio istukkaan ja immuunisolujen toiminnan esto
ScpB	Epiteelisolujen invaasio
HvgA	Suolistokolonisaatio ja veri-aivoesteen invaasio
Ssr1/2	Kiinnittyminen vaginan ja kohdunkaulan epiteelisoluihin

2.2.1 Kiinnittymiseen vaikuttavat virulenssitekijät

Pintarakenteet, kuten runsaasti seriiniä sisältävät toistoproteiinit (Srr, serine rich repeat protein) ja pilukset, avustavat B-streptokokin kiinnittymisessä ihmisen soluihin (Dramsi ym., 2006;

Samen ym., 2007). Srr ja pilus rakenteet kiinnittyvät kohdunkaulan ja vaginan epiteelisoluihin ja mahdollistavat siten B-streptokokin kolonisaation vaginassa (Sheen ym., 2011).

Srr-proteiinit ovat ominaisia grampositiivisille bakteereille ja ne ovat niiden tärkeitä virulenssitekijöitä (Seo ym., 2013). Srr-proteiinit vuorovaikuttavat isännän tekijöiden kanssa, mikä helpottaa bakteerin soluun kiinnittymistä ja invaasiota (Van Sorge ym., 2009). B-streptokokki voi ilmentää proteiinia Srr1 tai Srr2 bakteerin serotyypistä riippuen. (Seo ym., 2013) Srr1-proteiini ilmenee B-streptokokin serotyypeillä Ia, Ib ja V, sekä osalla serotyypin III kannoista. Srr2-proteiini ilmenee vain serotyypin III sekvenssityypillä 17. (Sheen ym., 2011)

Srr1-proteiinin ilmentymisen on osoitettu edistävän kolonisaatiota sekä virulenssia infektioimalleissa (Sheen ym., 2011; Van Sorge ym., 2009). Epiteelisolujen pinnalla oleva keratiini 4 edistää Srr-1-välitteistä kiinnittymistä emättimen epiteelisoluihin, mikä on tärkeää naisen sukuelinten kolonisaatiossa ja riskitekijä myöhemmälle invasiiviselle taudille (Samen ym., 2007; Sheen ym., 2011). Toisaalta Srr1-proteiinivälitteisellä sitoutumisella fibrinogeeniin on osoitettu olevan merkitys B-streptokokin kiinnittymisessä ihmisen aivojen mikrovaskulaarisiin endoteelisoluihin (hBMEC). Kiinnittyminen näihin soluihin on tärkeää sekä kolonisaatiolle että invaasiolle. Tutkimuksissa onkin todettu, että Srr1:n sitoutuminen fibrinogeeniin ja hBMEC:ihin on tärkeä tekijä vastasyntyneiden meningiitin synnyssä. (Seo ym., 2012)

Srr2-proteiinia ilmenee vain serotyypin III kannoilla, jotka kuuluvat sekvenssityypin 17 (ST-17). Tämä kanta on yhdistetty invasiivisen taudin esiintymiseen. (Six ym., 2015) Srr2-proteiinin sitoutumisaffiniteetti fibrinogeeniin on suurempi kuin Srr1-proteiinin, joka voi johtua Srr2-proteiinin aukinaisesta muodosta. Srr2-proteiinin suurentunut sitoutumisaffiniteetti voisi siis selittää ST-17-kantojen lisääntyneen virulenssin. (Seo ym., 2013)

Pilukset ovat bakteerisolun seinään ankkuroituja filamenttilisäkkeitä, jotka osallistuvat ihmisen soluihin tarttumiseen ja kiinnittymiseen (Dramsi ym., 2006; Shabayek & Spellerberg, 2018). Pilukset ilmenevät sekä gramnegatiivisissa että -positiivisissa bakteereissa, mutta grampositiivisissa bakteereissa ne osallistuvat pääosin isäntäsoluun kiinnittymiseen ja biofilmin muodostamiseen. Pilukset ovat proteiineja, jotka koostuvat kolmesta alayksiköstä, jotka ovat PilA, PilB ja PilC. Iso osa piluksista on PilB-alayksikköä, ja se on tärkeä tekijä ihmisolujen invaasiossa. PilA-alayksikön on osoitettu olevan tärkeä tekijä soluun kiinnittymisessä. (Dramsi ym., 2006; Maisey ym., 2007; Maisey, Quach, ym., 2008)

2.2.2 Invaasioon vaikuttavat virulenssitekijät

HvgA (hypervirulenttinen GBS adhesiini) on bakteerin soluseinään ankkuroitunut proteiini, joka on spesifinen serotyypin III ST-17-kannoille. Se kuuluu adhesiineihin ja on hypervirulenttinen eli erittäin taudinaiheuttamiskykyinen, sekä välittää B-streptokokin aiheuttamaa suolistokolonisaatiota ja invaasiota veri-aivoesteen läpi. HvgA:ta ilmentävien kantojen on osoitettu kiinnittyvän suoliston epiteelisoluihin ja mikrovaskulaarisiin endoteelisoluihin tehokkaammin kuin kannat, jotka eivät ilmennä HvgA:ta. Mikrovaskulaariset endoteelisolut muodostavat aivoissa veri-aivoesteen, jonka läpi ST-17-kannat pääsevät invasoitumaan. HvgA:n on osoitettu olevan merkittävä tekijä ST-17-kantojen hypervirulenssissa myös vastasyntyneillä, ja se onkin yhdistetty meningiitin kehittymiseen myöhäisen vaiheen taudissa. (Pietrocola ym., 2018; Tazi ym., 2010)

C5a peptidaasi, tai ScpB, ilmenee kaikkien B-streptokokkien pinnalla. Se on tärkeä tekijä bakteerin pääsyssä vaurioituneeseen epiteeliin, mikä mahdollistaa bakteerin kolonisaation. (Cheng ym., 2002) ScpB-proteiini on konservoitunut eri streptokokkilajien välillä, ja on noin 97-prosenttisesti identtinen A-ryhmän streptokokin ScpA:n kanssa (Chmouryguina ym., 1996). ScpB häiritsee komplementtijärjestelmän aktivaatiota inaktivoimalla ihmisen C5a proteiinin, joka on osa komplementtijärjestelmää (Cheng ym., 2002; Shabayek & Spellerberg, 2018). ScpB välittää streptokokin sitoutumista fibronektiiniin, joka avulla bakteeri kiinnittyy ja invasoituu soluihin (Chmouryguina ym., 1996; Shabayek & Spellerberg, 2018).

2.2.3 Immuuniväistöön vaikuttavat virulenssitekijät

B-streptokokin tuottama pigmentti, toiselta nimeltään granadaeeni (Rosa-Fraile ym., 2006), aiheuttaa hemolyysiä eli sen vaikutuksesta punasolut hajoavat. Lisääntynyt pigmenttituotanto edistää bakteerin invaasiota istukkaan, sillä pigmentti indusoi kalvon läpäisevyyttä ja kaliumin ulosvirtausta solusta, aiheuttaen hemolyysin. Makrofageissa pigmentti aktivoi NLRP3-inflammasomin ja kaspasiin 1, mikä johtaa makrofagien pyroptosiin eli solukuolemaan. Pigmentti siis aiheuttaa makrofageilla ohjelmoidun solukuoleman NLRP3-välitteisesti. (Whidbey ym., 2015)

Neutrofiileissä hemolyyttinen pigmentti aiheuttaa morfologisia muutoksia sekä solukuoleman. Pigmentin aiheuttama solukuolema neutrofiileissä on apoptoosista ja pyroptoosista itsenäinen

ja tapahtuu todennäköisesti muiden reittien, kuten hajoamisen tai nekroosin, kautta. (Boldenow ym., 2016)

Verihiutaleiden tiedetään osallistuvan hemostaasiin eli veren hyytymiseen, mutta ne toimivat myös immuunisoluina. Pigmenti aktivoi verihiutaleita ja saa ne vapauttamaan bakteerisidisiä eli bakteereja tappavia proteiineja, sytokiineja, hyytymistekijöitä sekä immunomodulatorisia tekijöitä. Näiden tekijöiden tuotto voi lopulta johtaa verihiutaleiden nekroottiseen solukuolemaan. (Hamzeh-Cognasse ym., 2015; Jahn ym., 2022)

Yksi B-streptokokin keskeisistä virulenssitekijöistä on sen polysakkaridikapseli (Carlin, Chang, ym., 2009; Noble ym., 2021). Polysakkaridi kapseli muodostuu bakteerin soluseinän ulkopuolelle ja peittää suuren osan sen pinta-alasta. Se auttaa synnynnäisen immunitietin väistämässä suojelemalla bakteerisolua komplementilta ja fagosytoosilta (Abeyta ym., 2003). Kapselin pinnalla olevat hiilihydraatit matkivat isännän hiilihydraatteja, jolloin immuunipuolustussolut eivät välttämättä tunnista bakteeria vieraaksi (Shabayek & Spellerberg, 2018). Ihmisen Siglecs lektiiniproteiinit ovat solukalvon läpäiseviä proteiineja, joita ilmentetään immuunisolujen pinnalla (Carlin, Uchiyama, ym., 2009). Polysakkaridikapselin koostumuksessa on siaalihappoa (engl. sialic acid), joka sitoutuu ihmisen Siglecs-reseptoriin, ja estää neutrofiilien sekä makrofagien aktivoinnin (Uchiyama ym., 2019). Siaalihapon sitoutuminen verihiutaleiden Siglec-9:ään estää niiden aktivoitumisen, ja siten verihiutaleiden kyvyn mikrobien tappoon (Uchiyama ym., 2019).

B-streptokokki voidaan luokitella kymmeneen serotyyppiin, joita ovat Ia, Ib, II-IX (Noble ym., 2021; Shabayek & Spellerberg, 2018). Serotyyppiluokitus perustuu polysakkaridikapseliin ja sen pinnalla oleviin hiilihydraattirakenteisiin, joiden avulla serotyypit määritellään (Noble ym., 2021). Ihmiselle yleisimmät serotyypit ovat Ia, Ib, II, III ja V. Bakteerin serotyyppi voi vaikuttaa sen virulenssiin. Esimerkiksi serotyyppi V on yleinen aikuisten invasiivisessa taudissa, ja serotyyppi III vastasyntyneiden meningiitissä. (Huebner ym., 2022)

2.3 Patogeneesi

B-streptokokin aiheuttaman infektion molekyylimekanismiin kuuluu neljä vaihetta: kiinnittyminen endoteelisoluihin, isäntäsoluun pääsy eli invaasio, immuunijärjestelmä väistö ja inflammatoristen vasteiden aktivaatio (Yuan ym., 2021). Bakteerin pinnalla ilmentyvät proteiinit välittävät kiinnittymistä isäntäsolun pintarakenteisiin, kuten fibrinogeeniin ja

fibronektiiniin. Pinnan proteiineja ovat esimerkiksi proteiinit ScpB, Srr1/2, pili, Lmb, FbsA, BspA ja bsaB. (Shabayek & Spellerberg, 2018) B-streptokokki tuottaa toksineja, jotka voivat aiheuttaa vaurioita isäntäsoluun. Näitä ovat esimerkiksi CAMP tekijä (Christie–Atkins–Munch-Petersen) (Jin ym., 2018) ja β -hemolysiini (Randis ym., 2014). Nämä toksinit hajottavat solukalvoa, jolloin bakteeri pääsee invasoitumaan soluihin ja kudoksiin (Maisey, Doran, ym., 2008).

Meningiitissä B-streptokokin täytyy päästä kulkeutumaan veri-aivoesteen läpi. Se kiinnittyy veri-aivoesteessä oleviin endoteelisoluihin esimerkiksi adhesiinien, kuten Srr2-proteiinin ja HvgA:n, avulla. Toksiinien, kuten β -hemolysiinin avulla bakteeri pystyy vaurioittamaan endoteelisoluja, jolloin se pääsee veri-aivoesteen läpi aivoihin. (Maisey, Doran, ym., 2008)

Bakteeri voi myös indusoida isännän inflammatorisia vasteita, kuten sytokiiniin tuoton. Sytokiiniin tuotto yhdessä muiden tekijöiden kanssa voi johtaa inflammatoriseen tulehdukselliseen vaurioon. Bakteeri voi myös estää fagosytoosia polysakkaridikapselin avulla. Kapseli estää komplementin aktivoitumista hajottamalla C3-konvertaasia, jolloin komplementin reaktioketju ei jatku. ScpB-proteiini osallistuu tähän hajottamalla C5a-konvertaasia. (Yuan ym., 2021)

3. B-streptokokin oireeton kantajuus

3.1 Oireettoman kantajuuden esiintyvyys

B-streptokokin oireetonta kantajuutta on tutkittu erityisesti naisilla. Maailmanlaajuisesti arvioidaan noin 10–30 % raskaana olevista naisista kantavan B-streptokokkia. (Shabayek & Spellerberg, 2018) Esiintyvyydessä on kuitenkin alueiden välistä vaihtelua, vaihdellen korkeasta esiintyvyydestä Karibialla (35 %), matalampaan esiintyvyyteen Itä-Aasiassa (11 %). Euroopassa esiintyvyys vaihtelee keskimäärin 18–23 prosentin välillä. (Russell ym., 2017) Suomessa kantajuuden esiintyvyys on noin 12–20 % (Uotila & Lyytikäinen, 2012), ja muissa Pohjoismaissa esiintyvyys vaihtelee 10–29 % välillä (Björklund ym., 2024).

Tutkimustieto B-streptokokin roolista osana vaginan mikrobistoa on lisääntynyt viime vuosina. Vaginan normaali mikrobisto on dynaaminen ja siihen vaikuttavat monet eri tekijät, kuten kuukautiskierron vaihe, hormonipitoisuudet, pH-arvo, ikä ja etnisyys (France ym., 2022). B-streptokokin on täytynyt kehittää tekijöitä, jotka auttavat sitä kiinnittymään vaginan epiteelin jatkuvasti muuttuvassa ympäristössä (Sheen ym., 2011). Näitä tekijöitä ovat esimerkiksi erilaiset virulenssitekijät.

3.2 Oireettoman kantajuuden seulonta

Seulonnalla tarkoitetaan erilaisia tutkimuksia tai näytteiden ottamista väestöstä, missä pyritään tunnistamaan taudinaiheuttaja tai tauti ennen oireiden ilmenemistä. Seulonnalla pyritään vähentämään ja ehkäisemään tautitapauksia jo varhaisessa vaiheessa. (<https://stm.fi/seulonnat>, luettu 20.3.2025) Raskaana olevia naisia voidaan seuloa erilaisin menetelmin, tarkoituksena selvittää mahdollinen bakteerikantajuus.

B-streptokokin kantajuuden seulontakäytännöt vaihtelevat kansainvälisesti. Yksi seulontatapa on kaikkien raskaana olevien seulonta bakteeriviljelyllä tai nukleiinihapon monistukseen perustuvan PCR-pohjaisen osoitustestin avulla (Björklund ym., 2024). B-streptokokin kolonisaatiotila voi vaihdella raskauden eri aikoina, joten oikea-aikainen seulonta on tärkeää. Seulonta tapahtuu raskausviikoilla 35–37, jolloin saadaan paras tulos ennustamaan synnytysketken kolonisaatiotilaa. (Lyytikäinen ym., 2006; Shabayek & Spellerberg, 2018) PCR-pohjaista testiä käytetään usein synnytyksen yhteydessä, jos seulontaa ei ole tehty aikaisemmin (Uotila & Lyytikäinen, 2012). Toinen seulontatapa on riskiin perustuva seulonta,

jossa ei määritetä streptokokkikolonisaatiota. Tällöin antibioottihoito annetaan vain niille raskaana oleville naisille, joilla on jokin tietty riskitekijä, kuten kalvojen ennenaikainen puhkeaminen, kuume tai aiempi positiivinen kolonisaatiotulos. (Björklund ym., 2024)

B-streptokokin aiheuttamaa kolonisaatiota hoidetaan synnytyksen aikaisella mikrobilääkeprofylaksilla eli ennaltaehkäisevällä antibioottihoidolla. Hoidon tulisi kestää vähintään neljä tuntia. (Uotila & Lyytikäinen, 2012) Hoidon aloittamisen ajankohta on kuitenkin usein haastava arvioida, minkä takia antibioottihoito annetaan yleensä synnytyksen tai kalvojen puhkeamisen aikana. Yleisimmät käytössä olevat antibiootit ovat penisilliinit, klindamysiini, erytromysiini ja vankomysiini. Käytetyn antibiootin valintaan vaikuttaa mahdollinen penisilliiniallergia sekä antibioottiresistenssin maakohtainen tilanne. (Manuel ym., 2024) Toisaalta on myös pohdittu antibioottihoidon haittavaikutuksia vastasyntyneen normaalin mikrobiston kehitykselle (Aloisio ym., 2014).

Suomessa B-streptokokkikantajuutta seulotaan kaikilta raskaana olevilta naisilta (Björklund ym., 2024). Myös useat Euroopan maat, kuten Belgia Ranska, Saksa, Italia ja Espanja, sekä Australia ja Yhdysvallat seulovat kaikki raskaana olevat naiset (Le Doare ym., 2017). Riskiin perustuva seulonta on käytössä esimerkiksi Ruotsissa, Norjassa, Alankomaissa, Uudessa-Seelannissa ja Yhdistyneissä kuningaskunnissa (Le Doare ym., 2017).

4. Raskauden aikaiset infektiot

4.1 Infektiot ja taudinkuva

Yleensä B-streptokokki on oireeton kohdunkaulan ja vaginan kolonisoija, mutta se voi aiheuttaa erilaisia infektioita raskaana oleville naisille. Sen aiheuttamia vakavia infektioita ovat esimerkiksi bakteremia, sepsis, osteomyeliitti eli luutulehdus, ja endokardiitti eli sydänläppien tulehdus. B-streptokokin aiheuttamia lievempiä infektioita ovat muun muassa virtsatieinfektiot, amnioniitti eli kohtu- ja sikiökalvojen tulehdus ja endometriitti eli kohdun limakalvon tulehdus. (Shabayek & Spellerberg, 2018) Bakterin kolonisaatio lisää myös riskiä ennenaikaiseen synnytykseen ja sikiön syntymiseen kuolleen (Seale ym., 2017). B-streptokokin aiheuttamien infektioiden tautipaine on kuitenkin vastasyntyneiden infektioissa.

Vastasyntyneillä pääreitti bakterin tarttumiselle on raskaana olevan naisen vaginan kolonisaatio. B-streptokokki voi nousta vaginasta kohtuun ja infektoida sikiön, tai se voi tarttua synnytyksen aikana esimerkiksi kontaminoidusta lapsivedestä. Noin 30–70 % B-streptokokilla kolonisoiduista naisista synnyttää kolonisoidun lapsen, ja näistä noin 1–2 prosentille kehittyy varhainen tauti (EOD). (Lyytikäinen ym., 2006; Shabayek & Spellerberg, 2018)

Virtsatieinfektiot ovat yleisin raskaudenaikainen bakteeeri-infektio. B-ryhmän streptokokki voi aiheuttaa oireettoman bakteriurian, kystiitin eli rakkotason virtsatieinfektion ja pyleonefriitin eli munuaistulehduksen. Streptokokin aiheuttama bakteriuria on usein oireeton, ja yhteydessä vaginan kolonisaatioon. Serotyypit III ja ei-tyypitettävissä olevat kannat ovat yleisimpiä bakteriurioissa. (Muller ym., 2006) Suurin osa akuuteista pyleonefriiteistä ilmenee raskauden toisella kolmanneksella, B-ryhmän streptokokki aiheuttaa noin 10 % näistä. Akuutti pyleonefriitti on vakava riskitekijä raskaana olevalle naiselle. Se voi olla yhteydessä esimerkiksi anemiaan, verenmyrkytykseen, sekä keuhkojen vajaatoimintaan. (Hill ym., 2005) Raskaudenaikaiset virtsatieinfektiot ovat yhdistetty esimerkiksi ennenaikaiseen kalvojen puhkeamiseen, ennenaikaiseen synnytykseen ja neonataalsiin infektioihin (Muller ym., 2006).

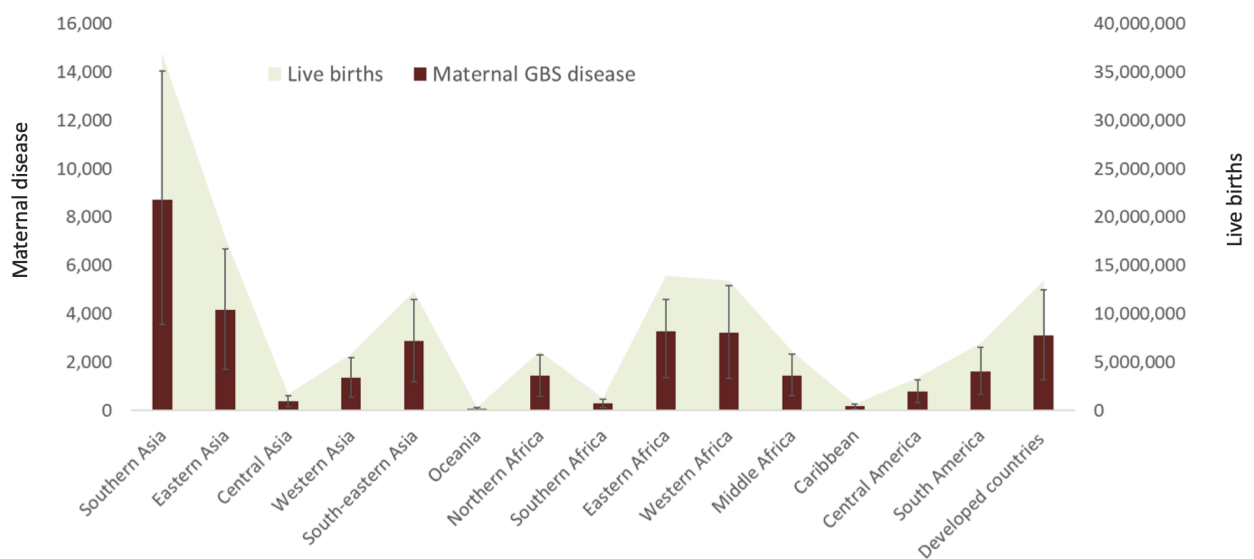
4.2 Raskauden aikaisten infektioiden esiintyvyys

Raskauden aikana oireeton bakteriuria ja virtsatieinfektiot ovat yleisiä. B-streptokokin aiheuttaman oireettoman bakteriurian esiintyvyys raskauden aikana on 2–10 %. (Manuel ym., 2024) Ylemmän virtsatien infektion, akuutin pyleonefriitin, esiintyvyys on noin 1–2 %, ja jos

raskaana olevan naisen bakteriuriaa ei hoideta, voi pylonefriitin esiintyvyys nousta heillä jopa 25 prosenttiin (Gilstrap & Ramin, 2001).

B-streptokokin aiheuttamien invasiivisten infektioiden esiintyvyys raskaana olevilla naisilla on 0,38/1000 raskautta kehittyneissä maissa (Hall ym., 2017). Tämä on kuitenkin todennäköisesti aliarvioitu, sillä todellisen esiintyvyyden määrittäminen on haastavaa. Kuvassa 2 on esitettyä raskaudenaikaisten invasiivisten infektioiden esiintyvyys alueittain vuonna 2015. Myös syntyneiden lasten määrä alueittain on esitettyä kuvassa 2. Huomataan, että infektioiden esiintyvyys vaihtelee eri alueiden välillä, ollen korkein Etelä-Aasiassa ja matalin Oseaniassa (kuva 2). Kuvassa 2 esitetyt tapausmäärät ovat kuitenkin vain arvioita, sillä todellisen esiintyvyyden arvioiminen on haastavaa puuttuvien seurantakäytänteiden takia. B-streptokokin aiheuttaman raskaudenaikaisen bakteremian globaali esiintyvyys on irlantilaisen tutkimuksen mukaan 25 % (Drew ym., 2015), ja näistä noin 5-25 % voi edetä sepsikseen saakka (Muller ym., 2006).

Supplementary Figure S11 Maternal GBS disease cases (minimum estimates), by sub-region for 2015

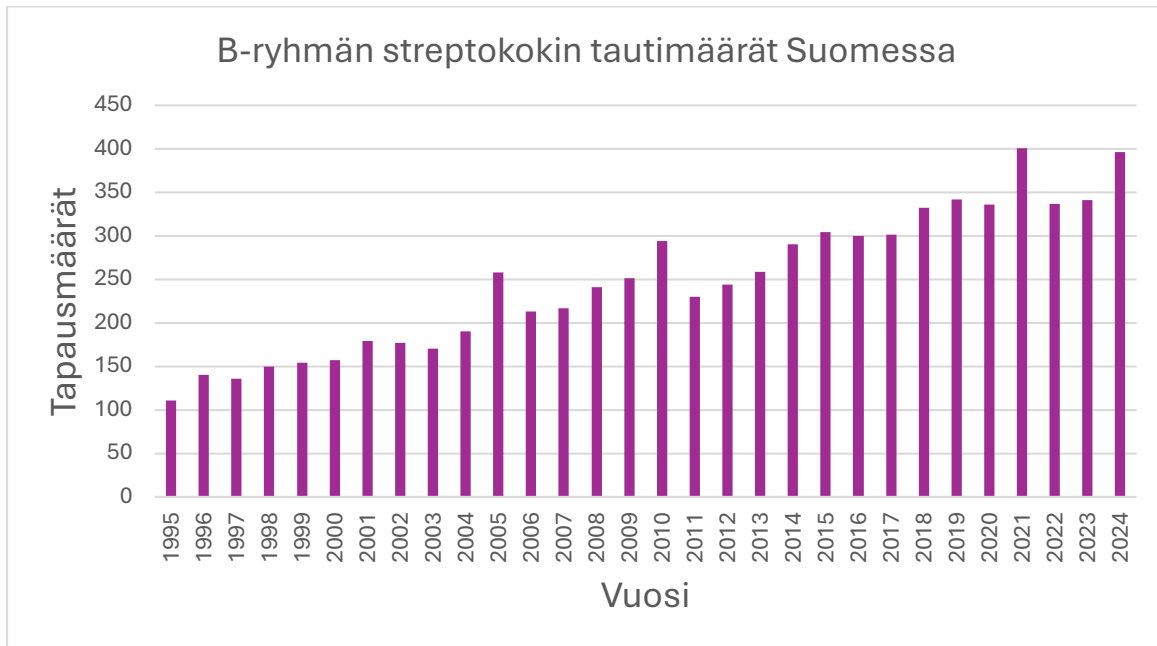


Kuva 2. Raskaudenaikaisten invasiivisten infektioiden esiintyvyys alueittain vuonna 2015. Kuvassa on esitettyä raskaudenaikaiset infektiot ruskeina palkkeina ja syntyneiden lasten määrä vihreällä. Kuva lähteestä (Seale ym., 2017).

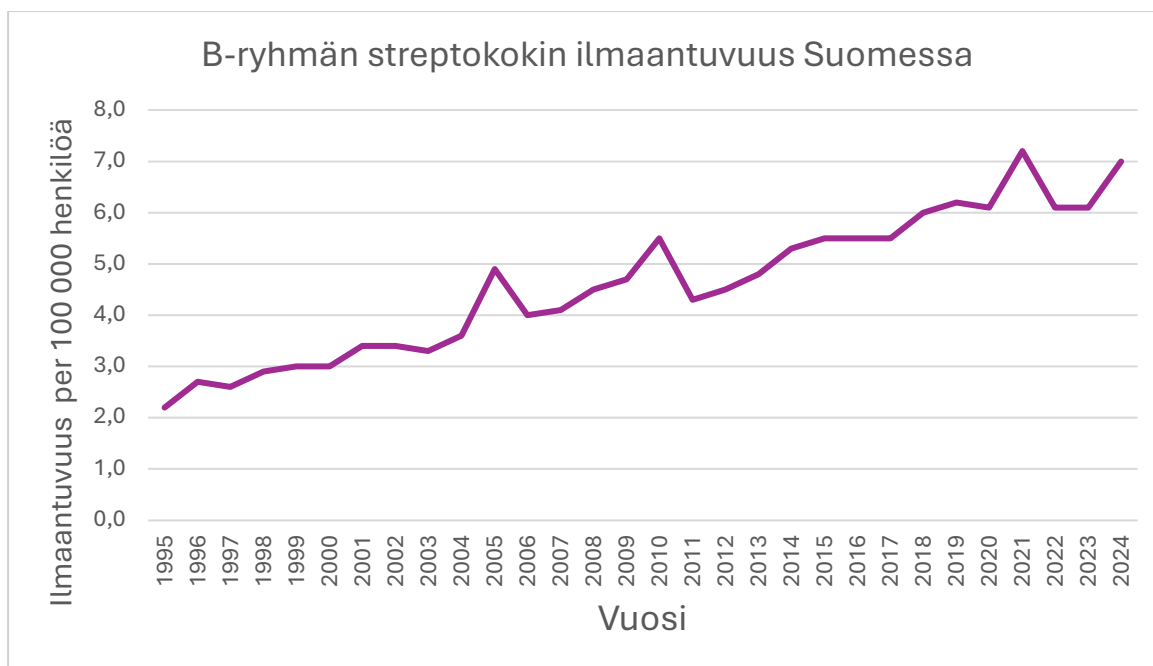
B-streptokokin kolonisaatio ja infektio voi johtaa sikiön syntymiseen kuolleena. B-streptokokin uskotaan aiheuttavan jopa noin 12 prosenttia tapauksista maailmanlaajuisesti.

(Nan ym., 2015) Esiintyvyyden määrittäminen on kuitenkin haastavaa, sillä aina ei voida määrittää sikiön kuolemaan johtanutta tekijää.

Suomessa B-streptokokin aiheuttamia invasiivisia infektiota ilmenee yhteensä noin 300–400 tapausta vuodessa (kuva 3). Tautimäärät ovat kasvaneet viimeisen 20 vuoden aikana (kuva 3), mikä ilmenee myös kuvasta 4, jossa nähdään B-streptokokin ilmaantuvuus Suomessa.



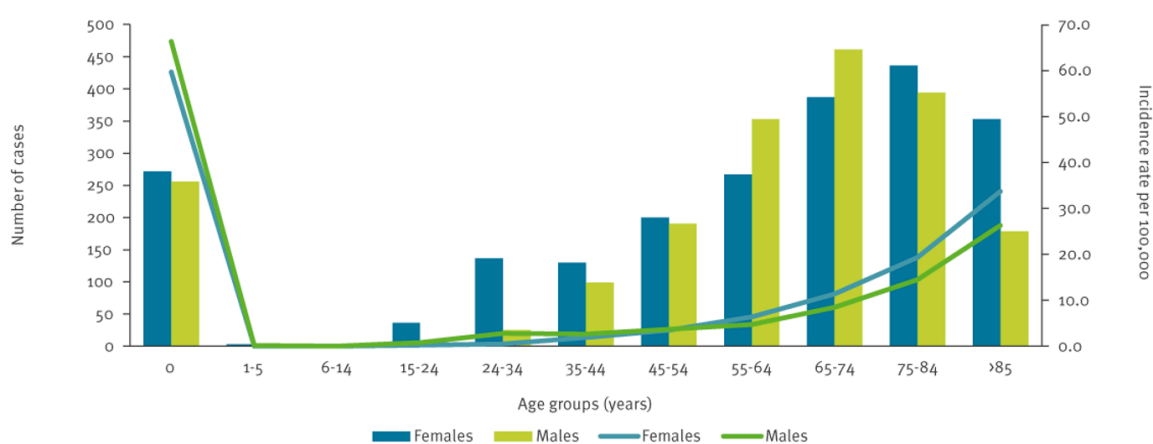
Kuva 3. B-ryhmän streptokokin tautimäärät Suomessa vuosina 1995–2024. Kuvaaja tehty Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoista (THL, 2025).



Kuva 4. B-ryhmän streptokokin ilmaantuvuus Suomessa vuosina 1995–2024. Ilmaantuvuus esitetty 100 000 henkilöä kohden. Kuvaaja tehty Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen tilastoista (THL, 2025).

B-streptokokin aiheuttamat invasiivisten infektioiden tautimäärät sekä esiintyvyys Suomessa ikäryhmittäin on esitetty kuvassa 5. Vakavia infektioita esiintyy vastasyntyneillä sekä aikuisväestöllä keskittyen vanhuksiin. Vastasyntyneiden ja vanhusten sukupuolijakauma on tasainen, mutta naisten kohdalla huomataan suuremmat tapausmäärät ja esiintyvyys kuin miehillä ikäryhmissä 15–24 ja 24–34 (kuva 5). Suurempi tapausmäärä tässä ikäryhmässä voisi liittyä B-streptokokin oireettoman kantajuuden yleisyyteen.

B. IGBS (n = 4,189^a)



Kuva 5. B-ryhmän streptokokin aiheuttamien vakavien infektioiden tautimäärä sekä esiintyvyys 100 000 henkilöä kohden Suomessa ikäryhmittäin vuosina 2006–2020. Sinisellä pylväällä esitetty naisten tautimäärät ja vihreällä pylväällä miesten tautimäärät. Kuva lähteestä (Paspaliari ym., 2023).

4.3 Immuunipuolustus

Immuunipuolustus B-streptokokkia vastaan käynnistyy luontaisen puolustuksen kautta. Immuunisolujen, kuten makrofagien, dendriittisolujen ja neutrofiilien, pinnalla on Tollin kaltaisia reseptoreja (Toll-like receptors, TLR), TLR2/6 reseptoreja, jotka tunnistavat B-streptokokin lipoproteiineja. B-streptokokki tunnistetaan erityisesti TLR2/6 reseptorien avulla. Kun makrofagi tunnistaa B-streptokokin TLR2/6 reseptorin avulla, se alkaa tuottamaan inflammatorisia sytokiineja. (Deshmukh ym., 2011; Motoi ym., 2014) B-streptokokin lipoproteiinin tunnistus johtaa siis immuunivasteiden aktivaatioon. Makrofagit tunnistavat B-streptokokin myös toisen reitin kautta, missä NLRP3-inflammasomi tunnistaa bakteerin RNA:ta sekä sen tuottamaa β -hemolysiiniä, ja saa aikaan interleukiini 1 β tuoton (Landwehr-Kenzel & Henneke, 2014).

Myös hankitun puolustuksen solut osallistuvat immuunipuolustukseen. B- ja T-solut tulevat infektiopaikalle joko muiden puolustussolujen houkuttelemina tai tunnistavat B-streptokokin itse. TLR2/6 reseptori ilmenee myös B-solujen pinnalla, jonka avulla nekin voivat tunnistaa B-streptokokin (Motoi ym., 2014). T-solut voivat vuorovaikuttaa suoraan B-streptokokin pintarakenteiden kanssa, tai ne voivat aktivoitua muiden puolustussolujen lähettämien proinflammatoristen signaalien, kuten sytokiinien, kautta. (Landwehr-Kenzel & Henneke, 2014)

Kun T-solut tunnistavat bakteerin, ne esittelevät sen B-soluille, jotka aktivoituvat ja alkavat tuottamaan vasta-aineita. Vasta-aineet saavat elimistössä aikaan erilaisia vasteita, kuten komplementtijärjestelmän aktivoitumisen ja fagosyyttisten solujen aktivoinnin. (Alberts ym., 2002) Rokotteiden teho perustuu vasta-ainetuotannon käynnistymiseen (Pulendran & Ahmed, 2011).

5. Rokotekehitys

B-streptokokkia vastaan ei ole kliinisessä käytössä olevaa rokotetta. Universaalinen rokotteen kehittäminen on haastavaa, sillä serotyypin esiintyvyydet vaihtelevat eri alueiden välillä. (Shabayek & Spellerberg, 2018) Immunogeenisyystutkimukset ovat osoittaneet, että rokotteen tehoon voivat vaikuttaa esimerkiksi samanaikainen HIV-infektio sekä B-streptokokin kolonisaation yleisyys. Yksi rokotekehityksen ongelmista on se, että rokote on vain tiettyä serotyyppiä tai tiettyjä serotyyppejä vastaan. Tämä lisää bakteerin selektiivistä painetta, ja voi johtaa polysakkaridikapselin vaihtoon ja ei-kapseloituneiden streptokokkikantojen riippumatta. AlfaC- ja Rib-pintaproteiinit ovat tunnettuja virulenssitekijöitä B-streptokokilla, ja lisääntymiseen. (Pena ym., 2024)

Rokotekehityksessä on priorisoitu kaksi rokotetyyppiä: polysakkaridikapseliin perustuvat rokotteet ja proteiinipohjaiset rokotteet. Kehitettävän rokotteen tulisi indusoida vahva immuunivaste, ja vasta-aineiden tulisi pystyä siirtymään istukan kautta sikiöön. Rokotteen anto oikeaan aikaan on tärkeää. Tällä hetkellä on kehitteillä kaksi rokoteaihiota, jotka ovat päässeet lääkekehityksen faasiin 3 saakka. Nämä rokotteet ovat kuusivalenttinen konjugaattirokote, jossa on mukana serotyypit Ia, Ib, II, III, IV ja V, sekä proteiinirokote, jossa käytetty AlfaC- ja Rib-pintaproteiineja. (Pena ym., 2024)

Kuusivalenttisen konjugaattirokotteen (GBS6) faasin 3 tutkimukset aloitettiin vuonna 2023 (Pena ym., 2024). Kuusivalenttisen konjugaattirokotteen tavoitteena on kattaa noin 98 % B-streptokokin aiheuttamista invasiivisista taudeista. Konjugaattirokotteet indusoivat vasta-aineita, jotka auttavat bakteerin tappamista fagosytoosin avulla. (Buurman ym., 2019)

Proteiinirokotteiden etuna on se, että niiden avulla voitaisiin kohdistaa rokote serotyypistä niitä ilmennetään serotyypistä riippumatta. Kehitteillä olevassa GBS-NN rokotessa käytetään alfan kaltaisen pintaproteiiniperheen N-terminaalista aluetta. Se on todettu turvalliseksi ja immunogeeniseksi sekä ei-raskaana olevilla että raskaana olevilla naisilla. (Banks ym., 2023; Pena ym., 2024)

Etelä-Afrikassa tehdyn tutkimuksen mukaan rokote B-streptokokkia vastaan voisi estää 30–54 % vastasyntyneiden infektioista (Kim ym., 2014). Rokote voisi siis teoriassa estää noin 126 800 EOD-tapausta ja 87 300 LOD-tapausta, mikä tarkoittaisi 31 000 lapsuuskuoleman estoa ja 17 900 kohtalaisen tai vaikean neurologisen sairauden estoa. Lisäksi voitaisiin välttää

23 000 kuolleena syntynyttä lasta ja 185 200 ennenaikaista syntymää. (Trotter ym., 2023)

Paine kehittää rokote on siis suuri.

6. Yhteenveto

B-streptokokin vaginakantajuus on yleistä naisilla, ja sitä on tutkittu pääasiassa raskaana olevilta naisilta. Noin 10–30 % kaikista raskaana olevista naisista kantaa bakteeria oireettomasti vaginassa. Raskaana olevan naisen bakteerikantajuus on pääreitti vastasyntyneen infektion kehittymiselle, mutta bakteeri voi aiheuttaa infektioita myös raskaana olevalle naiselle. Lievempiä infektioita ovat esimerkiksi virtsatieinfektiot ja vakavampia infektioita esimerkiksi verenkierron infektiot.

B-streptokokilla on useita erilaisia virulenssitekijöitä, jotka vaikuttavat sen selviytymiseen elimistössä ja taudinaiheuttamiskykyyn. Yksi keskeisimmistä virulenssitekijöistä on bakteerin tuottama polysakkaridikapseli, jonka tehtävänä on muun muassa auttaa bakteeria immuunipuolustuksen väistössä. Bakteerin kolonisaatiolle ja invaasiolle tärkeitä virulenssitekijöitä ovat muun muassa adhesiinit, kuten Srr-proteiinit ja pilukset, sekä HvgA ja ScpB. Hemolyyttinen pigmentti osallistuu sekä immuunipuolustuksen väistöön että istukan invaasioon. Tiedetyt serotyypit on yhdistetty vakavampiin tautimuotoihin, kuten serotyypin III sekvenssityyppi 17, joka on yleinen vastasyntyneen meningiitissä. Tälle kannalle ominaisia virulenssitekijöitä ovat Srr2 ja HvgA, jotka voisivat olla yksi tekijä tämän kannan suuressa infektiokyvyssä.

Tällä hetkellä B-streptokokin aiheuttamia infektioita raskaana olevilla ja vastasyntyneillä ehkäistään synnytyksen aikaisella ennaltaehkäisevällä antibiootihoidolla. Antibioottihoito annetaan raskaudenaikaisen seulonnan perusteella, jonka käytänteet vaihtelevat eri maiden ja alueiden välillä. Suomessa seulotaan kaikki raskaana olevat naiset bakteeriviljelyllä tai PCR-testillä. Toinen seulontatapa on käytössä esimerkiksi Ruotsissa, ja se perustuu riskiin. Siinä antibioottihoito annetaan kaikille niille, joilla on jokin riskitekijä, kuten synnytyksenaikainen kuume tai aiempi positiivinen kolonisaatiotulos. Seulontakäytänteet ovat vähentäneet B-streptokokin aiheuttamia infektioita vastasyntyneillä merkittävästi.

B-streptokokkia vastaan ei ole vielä käytössä olevaa rokotetta, mutta tarve rokotteelle on suuri. Rokotteen avulla voitaisiin ehkäistä erityisesti vastasyntyneiden infektioita. Rokotteen kehittäminen on kuitenkin osoittautunut hankalaksi esimerkiksi bakteerin serotyypin esiintyvyyden vaihtelun, polysakkaridikapselin vaihdon ja kapselittomien bakteerit vuoksi, sillä rokotetta on yritetty kehittää polysakkaridikapselin pinnalla oleviin antigeeneihin. Tätä

ongelmaa on yritetty ratkaista kehittämällä rokote johonkin muuhun kohteeseen, kuten bakteerin tuottamiin pintaproteiineihin, joita esiintyy bakteerin serotyypistä riippumatta.

Tutkimus B-streptokokista on tärkeää, jotta voitaisiin vähentää ja ehkäistä sen aiheuttamia infektioita sekä vastasyntyneellä että raskaana olevalla naisella.

7. Lähteet

- Abeyta, M., Hardy, G. G., & Yother, J. (2003). Genetic Alteration of Capsule Type but Not PspA Type Affects Accessibility of Surface-Bound Complement and Surface Antigens of *Streptococcus pneumoniae*. *Infection and Immunity*, 71(1), 218–225.
<https://doi.org/10.1128/IAI.71.1.218-225.2003>
- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). The Adaptive Immune System. Teoksessa *Molecular Biology of the Cell. 4th edition* (s. Kappale 24). Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21070/>
- Aloisio, I., Mazzola, G., Corvaglia, L. T., Tonti, G., Faldella, G., Biavati, B., & Di Gioia, D. (2014). Influence of intrapartum antibiotic prophylaxis against group B Streptococcus on the early newborn gut composition and evaluation of the anti-Streptococcus activity of Bifidobacterium strains. *Applied Microbiology and Biotechnology*.
<https://doi.org/10.1007/s00253-014-5712-9>
- Banks, C., Lindbom, B. J., Kitson, G., Darsley, M., & Fischer, P. B. (2023). Preclinical development of a novel Group B *STREPTOCOCCUS* (GBS) vaccine candidate for maternal immunization based upon the alpha-like protein family of GBS surface proteins (Alp). *Birth Defects Research*, 115(9), 933–944.
<https://doi.org/10.1002/bdr2.2173>
- Björklund, V., Saxén, H., Hertting, O., Malchau Carlsen, E. L., Hoffmann, S., Håkansson, S., Stefánsson Thors, V., Haraldsson, Á., Brigtsen, A. K., Döllner, H., Huhtamäki, H., Pokka, T., Ruuska, T. S., & Nordic Research Network for Paediatric Infectious Diseases Study Group (NORDPID). (2024). Early-onset group B streptococcal infections in five Nordic countries with different prevention policies, 1995 to 2019. *Eurosurveillance*, 29(3). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.3.2300193>

- Boldenow, E., Gendrin, C., Ngo, L., Bierle, C., Vornhagen, J., Coleman, M., Merillat, S., Armistead, B., Whidbey, C., Alishetti, V., Santana-Ufret, V., Ogle, J., Gough, M., Srinouanprachanh, S., MacDonald, J. W., Bammler, T. K., Bansal, A., Denny Liggitt, H., Rajagopal, L., & Adams Waldorf, K. M. (2016). Group B *Streptococcus* circumvents neutrophils and neutrophil extracellular traps during amniotic cavity invasion and preterm labor. *Science Immunology*, *1*(4), eaah4576. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aah4576>
- Brokaw, A., Furuta, A., Dacanay, M., Rajagopal, L., & Adams Waldorf, K. M. (2021). Bacterial and Host Determinants of Group B Streptococcal Vaginal Colonization and Ascending Infection in Pregnancy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *11*, 720789. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.720789>
- Buurman, E. T., Timofeyeva, Y., Gu, J., Kim, J., Kodali, S., Liu, Y., Mininni, T., Moghazeh, S., Pavliakova, D., Singer, C., Singh, S., Handke, L. D., Lotvin, J., Prasad, A. K., Scully, I. L., Donald, R. G. K., Jansen, K. U., & Anderson, A. S. (2019). A Novel Hexavalent Capsular Polysaccharide Conjugate Vaccine (GBS6) for the Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infections by Maternal Immunization. *The Journal of Infectious Diseases*, *220*(1), 105–115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz062>
- Carlin, A. F., Chang, Y.-C., Areschoug, T., Lindahl, G., Hurtado-Ziola, N., King, C. C., Varki, A., & Nizet, V. (2009). Group B *Streptococcus* suppression of phagocyte functions by protein-mediated engagement of human Siglec-5. *Journal of Experimental Medicine*, *206*(8), 1691–1699. <https://doi.org/10.1084/jem.20090691>
- Carlin, A. F., Uchiyama, S., Chang, Y.-C., Lewis, A. L., Nizet, V., & Varki, A. (2009). Molecular mimicry of host sialylated glycans allows a bacterial pathogen to engage neutrophil Siglec-9 and dampen the innate immune response. *Blood*, *113*(14), 3333–3336. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-11-187302>

- Cheng, Q., Stafslien, D., Purushothaman, S. S., & Cleary, P. (2002). The Group B Streptococcal C5a Peptidase Is Both a Specific Protease and an Invasin. *Infection and Immunity*, *70*(5), 2408–2413.
- Chmouryguina, I., Suvorov, A., Ferrieri, P., & Cleary, P. P. (1996). Conservation of the C5a peptidase genes in group A and B streptococci. *Infection and Immunity*, *64*(7), 2387–2390. <https://doi.org/10.1128/iai.64.7.2387-2390.1996>
- Deshmukh, S. D., Kremer, B., Freudenberg, M., Bauer, S., Golenbock, D. T., & Henneke, P. (2011). Macrophages recognize streptococci through bacterial single-stranded RNA. *EMBO Reports*, *12*(1), 71–76. <https://doi.org/10.1038/embor.2010.189>
- Dramsi, S., Caliot, E., Bonne, I., Guadagnini, S., Prévost, M., Kojadinovic, M., Lalioui, L., Poyart, C., & Trieu-Cuot, P. (2006). Assembly and role of pili in group B streptococci. *Molecular Microbiology*, *60*(6), 1401–1413. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05190.x>
- Drew, R. J., Fonseca-Kelly, Z., & Eogan, M. (2015). A Retrospective Audit of Clinically Significant Maternal Bacteraemia in a Specialist Maternity Hospital from 2001 to 2014. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, *2015*, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2015/518562>
- France, M., Alizadeh, M., Brown, S., Ma, B., & Ravel, J. (2022). Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nature Microbiology*, *7*(3), 367–378. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01083-2>
- Fry, R. M. (1938). Fatal infections by haemolytic streptococcus group B. *The Lancet*, *231*(5969), 199–201.
- Gilstrap, L. C., & Ramin, S. M. (2001). URINARY TRACT INFECTIONS DURING PREGNANCY. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *28*(3), 581–591.

- Hall, J., Adams, N. H., Bartlett, L., Seale, A. C., Lamagni, T., Bianchi-Jassir, F., Lawn, J. E., Baker, C. J., Cutland, C., Heath, P. T., Ip, M., Le Doare, K., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Saha, S. K., Schrag, S., Sobanjo-ter Meulen, A., Vekemans, J., & Gravett, M. G. (2017). Maternal Disease With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*, 65(suppl_2), S112–S124. <https://doi.org/10.1093/cid/cix660>
- Hamzeh-Cognasse, H., Damien, P., Chabert, A., Pozzetto, B., Cognasse, F., & Garraud, O. (2015). Platelets and infections – complex interactions with bacteria. *Frontiers in Immunology*, 6(82). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00082>
- Hill, J. B., Sheffield, J. S., McIntire, D. D., & Wendel, G. D. (2005). Acute Pyelonephritis in Pregnancy: *Obstetrics & Gynecology*, 105(1), 18–23. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000149154.96285.a0>
- Huebner, E. M., Gudjónsdóttir, M. J., Dacanay, M. B., Nguyen, S., Brokaw, A., Sharma, K., Elfvin, A., Hentz, E., Rivera, Y. R., Burd, N., Shivakumar, M., Coler, B., Li, M., Li, A., Munson, J., Orvis, A., Coleman, M., Jacobsson, B., Rajagopal, L., & Adams Waldorf, K. M. (2022). Virulence, phenotype and genotype characteristics of invasive group B Streptococcus isolates obtained from Swedish pregnant women and neonates. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 21(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12941-022-00534-2>
- Jahn, K., Shumba, P., Quach, P., Müsken, M., Wesche, J., Greinacher, A., Rajagopal, L., Hammerschmidt, S., & Siemens, N. (2022). Group B Streptococcal Hemolytic Pigment Impairs Platelet Function in a Two-Step Process. *Cells*, 11(10), 1637. <https://doi.org/10.3390/cells11101637>
- Jin, T., Brefo-Mensah, E., Fan, W., Zeng, W., Li, Y., Zhang, Y., & Palmer, M. (2018). Crystal structure of the Streptococcus agalactiae CAMP factor provides insights into

- its membrane-permeabilizing activity. *Journal of Biological Chemistry*, 293(30), 11867–11877. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002336>
- Keefe, G. P. (1997). Streptococcus agalactiae mastitis: A review. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 38(7), 429–437.
- Kim, S.-Y., Russell, L. B., Park, J., Verani, J. R., Madhi, S. A., Cutland, C. L., Schrag, S. J., & Sinha, A. (2014). Cost-effectiveness of a potential group B streptococcal vaccine program for pregnant women in South Africa. *Vaccine*, 32(17), 1954–1963. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.062>
- Lancefield, R. C. (1933). A SEROLOGICAL DIFFERENTIATION OF HUMAN AND OTHER GROUPS OF HEMOLYTIC STREPTOCOCCI. *Journal of Experimental Medicine*, 57(4), 571–595. <https://doi.org/10.1084/jem.57.4.571>
- Landwehr-Kenzel, S., & Henneke, P. (2014). Interaction of Streptococcus agalactiae and Cellular Innate Immunity in Colonization and Disease. *Frontiers in Immunology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00519>
- Le Doare, K., O’Driscoll, M., Turner, K., Seedat, F., Russell, N. J., Seale, A. C., Heath, P. T., Lawn, J. E., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Ip, M., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Saha, S. K., Schrag, S., Sobanjo-ter Meulen, A., Vekemans, J., ... Cooper, S. (2017). Intrapartum Antibiotic Chemoprophylaxis Policies for the Prevention of Group B Streptococcal Disease Worldwide: Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, 65(suppl_2), S143–S151. <https://doi.org/10.1093/cid/cix654>
- Liu, Y., & Liu, J. (2022). Group B Streptococcus: Virulence Factors and Pathogenic Mechanism. *Microorganisms*, 10(12), 2483. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10122483>

- Lyytikäinen, O., Nuorti, P., Halmesmäki, E., Carlson, P., Uotila, J., Vuento, R., Kurkinen, M., Sarkkinen, H., Ämmälä, M., & Järvenpää, A.-L. (2006). Vastasyntyneiden GBS-taudin ehkäisy—Asiantuntijaryhmän suositus (46/06). *Suomen Lääkärilehti*, *61*(46), 4821–4824.
- Maisey, H. C., Doran, K. S., & Nizet, V. (2008). Recent advances in understanding the molecular basis of group B *Streptococcus* virulence. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, *10*, e27. <https://doi.org/10.1017/S1462399408000811>
- Maisey, H. C., Hensler, M., Nizet, V., & Doran, K. S. (2007). Group B Streptococcal Pilus Proteins Contribute to Adherence to and Invasion of Brain Microvascular Endothelial Cells. *Journal of Bacteriology*, *189*(4), 1464–1467. <https://doi.org/10.1128/JB.01153-06>
- Maisey, H. C., Quach, D., Hensler, M. E., Liu, G. Y., Gallo, R. L., Nizet, V., & Doran, K. S. (2008). A group B streptococcal pilus protein promotes phagocyte resistance and systemic virulence. *The FASEB Journal*, *22*(6), 1715–1724. <https://doi.org/10.1096/fj.07-093963>
- Manuel, G., Twentyman, J., Noble, K., Eastman, A. J., Aronoff, D. M., Seepersaud, R., Rajagopal, L., & Adams Waldorf, K. M. (2024). Group B streptococcal infections in pregnancy and early life. *Clinical Microbiology Reviews*, e00154-22. <https://doi.org/10.1128/cmr.00154-22>
- Motoi, Y., Shibata, T., Takahashi, K., Kanno, A., Murakami, Y., Li, X., Kasahara, T., & Miyake, K. (2014). Lipopeptides are signaled by Toll-like receptor 1, 2 and 6 in endolysosomes. *International Immunology*, *26*(10), 563–573. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxu054>

- Muller, A. E., Oostvogel, P. M., Steegers, E. A. P., & Joep Dörr, P. (2006). Morbidity related to maternal group B streptococcal infections. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 85(9), 1027–1037. <https://doi.org/10.1080/00016340600780508>
- Nan, C., Dangor, Z., Cutland, C., Edwards, M., Madhi, S., & Cunnington, M. (2015). Maternal group B *Streptococcus* -related stillbirth: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(11), 1437–1445. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13527>
- Noble, K., Lu, J., Guevara, M. A., Doster, R. S., Chambers, S. A., Rogers, L. M., Moore, R. E., Spicer, S. K., Eastman, A. J., Francis, J. D., Manning, S. D., Rajagopal, L., Aronoff, D. M., Townsend, S. D., & Gaddy, J. A. (2021). Group B *Streptococcus cpsE* Is Required for Serotype V Capsule Production and Aids in Biofilm Formation and Ascending Infection of the Reproductive Tract during Pregnancy. *ACS Infectious Diseases*, 7(9), 2686–2696. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00182>
- Paspaliari, D. K., Sarvikivi, E., Ollgren, J., & Vuopio, J. (2023). Invasive beta-haemolytic streptococcal infections, Finland, 2006 to 2020: Increase in Lancefield group C/G infections. *Eurosurveillance*, 28(31). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.31.2200807>
- Pena, J. M. S., Lannes-Costa, P. S., & Nagao, P. E. (2024). Vaccines for *Streptococcus agalactiae*: Current status and future perspectives. *Frontiers in Immunology*, 15, 1430901. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1430901>
- Peterson, J. (1996). 7. Bacterial Pathogenesis. Teoksessa *Medical Microbiology* (4th edition). Baron S. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8526/>
- Pietrocola, G., Arciola, C. R., Rindi, S., Montanaro, L., & Speziale, P. (2018). *Streptococcus agalactiae* Non-Pilus, Cell Wall-Anchored Proteins: Involvement in Colonization and

- Pathogenesis and Potential as Vaccine Candidates. *Frontiers in Immunology*, 9, 602.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00602>
- Pulendran, B., & Ahmed, R. (2011). Immunological mechanisms of vaccination. *Nature Immunology*, 12(6), 509–517. <https://doi.org/10.1038/ni.2039>
- Randis, T. M., Gelber, S. E., Hooven, T. A., Abellar, R. G., Akabas, L. H., Lewis, E. L., Walker, L. B., Byland, L. M., Nizet, V., & Ratner, A. J. (2014). Group B Streptococcus -hemolysin/Cytolysin Breaches Maternal-Fetal Barriers to Cause Preterm Birth and Intrauterine Fetal Demise in Vivo. *Journal of Infectious Diseases*, 210(2), 265–273. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu067>
- Rosa-Fraile, M., Rodríguez-Granger, J., Haidour-Benamin, A., Cuerva, J. M., & Sampedro, A. (2006). Granadaene: Proposed Structure of the Group B Streptococcus Polyenic Pigment. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(9), 6367–6370.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00756-06>
- Russell, N. J., Seale, A. C., O’Driscoll, M., O’Sullivan, C., Bianchi-Jassir, F., Gonzalez-Guarin, J., Lawn, J. E., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Heath, P. T., Le Doare, K., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Schrag, S., Sobanjo-ter Meulen, A., Vekemans, J., Saha, S. K., ... Majumder, S. (2017). Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clinical Infectious Diseases*, 65(suppl_2), S100–S111.
<https://doi.org/10.1093/cid/cix658>
- Samen, U., Eikmanns, B. J., Reinscheid, D. J., & Borges, F. (2007). The Surface Protein Srr-1 of *Streptococcus agalactiae* Binds Human Keratin 4 and Promotes Adherence to Epithelial HEp-2 Cells. *Infection and Immunity*, 75(11), 5405–5414.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00717-07>

- Seale, A. C., Bianchi-Jassir, F., Russell, N. J., Kohli-Lynch, M., Tann, C. J., Hall, J., Madrid, L., Blencowe, H., Cousens, S., Baker, C. J., Bartlett, L., Cutland, C., Gravett, M. G., Heath, P. T., Ip, M., Le Doare, K., Madhi, S. A., Rubens, C. E., Saha, S. K., ... Lawn, J. E. (2017). Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 65(suppl_2), S200–S219. <https://doi.org/10.1093/cid/cix664>
- Seo, H. S., Minasov, G., Seepersaud, R., Doran, K. S., Dubrovskaya, I., Shuvalova, L., Anderson, W. F., Iverson, T. M., & Sullam, P. M. (2013). Characterization of Fibrinogen Binding by Glycoproteins Srr1 and Srr2 of *Streptococcus agalactiae*. *Journal of Biological Chemistry*, 288(50), 35982–35996. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.513358>
- Seo, H. S., Mu, R., Kim, B. J., Doran, K. S., & Sullam, P. M. (2012). Binding of Glycoprotein Srr1 of *Streptococcus agalactiae* to Fibrinogen Promotes Attachment to Brain Endothelium and the Development of Meningitis. *PLoS Pathogens*, 8(10), e1002947. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002947>
- Shabayek, S., & Spellerberg, B. (2018). Group B Streptococcal Colonization, Molecular Characteristics, and Epidemiology. *Frontiers in Microbiology*, 9, 437. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00437>
- Sheen, T. R., Jimenez, A., Wang, N.-Y., Banerjee, A., Van Sorge, N. M., & Doran, K. S. (2011). Serine-Rich Repeat Proteins and Pili Promote *Streptococcus agalactiae* Colonization of the Vaginal Tract. *Journal of Bacteriology*, 193(24), 6834–6842. <https://doi.org/10.1128/JB.00094-11>
- Six, A., Bellais, S., Bouaboud, A., Fouet, A., Gabriel, C., Tazi, A., Dramsi, S., Trieu-Cuot, P., & Poyart, C. (2015). Srr2, a multifaceted adhesin expressed by ST-17 hypervirulent Group B *Streptococcus* involved in binding to both fibrinogen and

plasminogen. *Molecular Microbiology*, 97(6), 1209–1222.

<https://doi.org/10.1111/mmi.13097>

- Tazi, A., Disson, O., Bellais, S., Bouaboud, A., Dmytruk, N., Dramsi, S., Mistou, M.-Y., Khun, H., Mechler, C., Tardieux, I., Trieu-Cuot, P., Lecuit, M., & Poyart, C. (2010). The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates. *Journal of Experimental Medicine*, 207(11), 2313–2322. <https://doi.org/10.1084/jem.20092594>
- THL Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. (2025). *Tartuntatautirekisterin tapaukset alueittain*. [https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/summary_region?reportgroupsel_0=877647](https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/ttr/cases/summary_region?reportgroupsel_0=877647&ti)
- Trotter, C. L., Alderson, M., Dangor, Z., Ip, M., Le Doare, K., Nakabembe, E., Procter, S. R., Sekikubo, M., & Lambach, P. (2023). Vaccine value profile for Group B streptococcus. *Vaccine*, 41, S41–S52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.04.024>
- Uchiyama, S., Sun, J., Fukahori, K., Ando, N., Wu, M., Schwarz, F., Siddiqui, S. S., Varki, A., Marth, J. D., & Nizet, V. (2019). Dual actions of group B *Streptococcus* capsular sialic acid provide resistance to platelet-mediated antimicrobial killing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(15), 7465–7470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1815572116>
- Uotila, J., & Lyytikäinen, O. (2012). Vastasyntyneen varhaisen B-ryhmän streptokokki-infektion ehkäisy. *Suomen Lääkärilehti*, 67(50–52), 3768–3772.
- Van Sorge, N. M., Quach, D., Gurney, M. A., Sullam, P. M., Nizet, V., & Doran, K. S. (2009). The Group B Streptococcal Serine-Rich Repeat 1 Glycoprotein Mediates Penetration of the Blood-Brain Barrier. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(10), 1479–1487. <https://doi.org/10.1086/598217>

- Whidbey, C., Vornhagen, J., Gendrin, C., Boldenow, E., Samson, J. M., Doering, K., Ngo, L., Ezekwe, E. A. D., Gundlach, J. H., Elovitz, M. A., Liggitt, D., Duncan, J. A., Adams Waldorf, K. M., & Rajagopal, L. (2015). A streptococcal lipid toxin induces membrane permeabilization and pyroptosis leading to fetal injury. *EMBO Molecular Medicine*, 7(4), 488–505. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404883>
- Yuan, X.-Y., Liu, H.-Z., Liu, J.-F., Sun, Y., & Song, Y. (2021). Pathogenic Mechanism, Detection Methods and Clinical Significance of Group B *Streptococcus*. *Future Microbiology*, 16(9), 671–685. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0189>