

Dynamique microbienne associée aux infections urinaires et respiratoires– DYNAMICURE (Ex GRAM 2.0 – EA2656)		
Mécanismes de survie et d'évolution adaptative de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> dans l'arbre urinaire		
Mechanisms of survival and adaptative evolution of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the urinary tract		
Unité de recherche / Research Unit	UMR 1311 INSERM	Université de CAEN
Sujet de thèse / Thesis subject		
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> est un pathogène opportuniste responsable d'infections urinaires associées aux soins difficiles à traiter. Les rechutes sont fréquentes. Alors que les mécanismes d'adaptation de <i>P. aeruginosa</i> dans l'arbre respiratoire sont très étudiés, ses mécanismes d'adaptation et de survie dans l'arbre urinaire sont très mal connus.</p> <p>Grâce à une collection d'isolats cliniques séquentiels collectés chez 7 patients, l'équipe a décrit des adaptations génomiques (mutations et larges délétions) de cette espèce à l'arbre urinaire au cours du temps. L'objectif de ce doctorat est maintenant de caractériser plus finement ses mécanismes de survie et d'adaptation afin de mieux comprendre la pathogenèse des infections urinaires récidivantes.</p> <p>Ce projet de doctorat comportera 2 volets :</p> <p>1. Caractérisation phénotypiques d'isolats cliniques urinaires évolutifs de <i>P. aeruginosa</i> Etude de l'impact des modifications génomiques observées au cours du temps sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la réponse aux différents stress rencontrés dans le microenvironnement urinaire (osmolarité, pH, stress oxydatif) - la capacité de survie à long terme et de survie intracellulaire en macrophages - la capacité d'adhésion aux cellules urothéliales - la virulence dans le modèle d'infection larvaire <i>Galleria mellonella</i> <p>2. Etude post-génomique de l'évolution adaptative de <i>P. aeruginosa</i> au tractus urinaire Analyse comparée des transcriptomes (RNAseq), protéomes/sécrétomes (notamment en termes de facteurs de virulence, par spectrométrie de masse) et métabolomes (analyse métabolomique à haute résolution HPLC-HRMS) d'isolats précoces et tardifs de <i>P. aeruginosa</i> en milieu de croissance conventionnel et dans l'urine. Cela permettra d'identifier les voies de régulation et les mécanismes métaboliques sous-tendant l'évolution adaptative de cette espèce à l'urine.</p> <p>La compréhension fine de ces mécanismes d'adaptation pourra conduire à la proposition de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques de ces infections.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i> is an opportunistic pathogen responsible for difficult-to-treat healthcare-associated urinary tract infections. Relapses are frequent. While the adaptation mechanisms of <i>P. aeruginosa</i> in the respiratory tract are well studied, its adaptation and survival mechanisms in the urinary tract are very poorly understood.</p> <p>Thanks to a collection of sequential clinical isolates collected from 7 patients, the team described genomic adaptations (mutations and large deletions) of this species to the urinary tract over time. The objective of this PhD is now to characterize its survival and adaptation mechanisms more finely to better understand the pathogenesis of recurrent urinary tract infections.</p> <p>This PhD project will consist of 2 parts:</p> <p>1. Phenotypic characterization of sequential urinary clinical <i>P. aeruginosa</i> isolates Study of the impact of the genomic modifications observed over time on:</p> <ul style="list-style-type: none"> - the response to various stresses encountered in the urinary microenvironment (osmolarity, pH, oxidative stress) - the capacity for long-term survival and intracellular survival in macrophages - the ability to adhere to urothelial cells 		

- virulence in the *Galleria mellonella* larval infection model

2. Post-genomic study of the evolutionary adaptation of *P. aeruginosa* to the urinary tract
 Comparative analysis of transcriptomes (RNAseq), proteomes/secretomes (in particular in terms of virulence factors, by mass spectrometry) and metabolomes (high-resolution metabolomic analysis HPLC-HRMS) of early and late *P. aeruginosa* isolates in conventional growth medium and in urine. This will identify the regulatory pathways and metabolic mechanisms underlying the evolutionary adaptation of this species to urine.
 A detailed understanding of these adaptation mechanisms could lead to the proposal of new preventive and therapeutic strategies for these infections.

Expérience et formation souhaitées / searched skills

Le(la) candidat(e) doit avoir obtenu un Master 2 de microbiologie dans le domaine de la bactériologie. Il(elle) doit avoir des compétences en bactériologie conventionnelle et avoir la maîtrise des outils moléculaires classiques (extractions d'acides nucléiques, PCR et séquençage SANGER). Des connaissances ainsi qu'une expérience en techniques « omiques », analyse bio-informatique (analyse de données issues du séquençage haut débit) et en culture cellulaire seraient appréciées.

En Anglais : The candidate should have obtained a Master degree in Microbiology (Bacteriology). He/She must have skills in conventional bacteriology (culture methods) and in molecular biology (Nucleic acids extractions, PCR and Sanger Sequencing). Knowledge and skills in 'Omic' technologies, bioinformatics (Next generation sequence data analysis) and cell culture would be appreciated.

Contacts		
PESTEL CARON Martine	martine.pestel-caron@univ-rouen.fr	02.35.14.82.99
GIARD Jean-Christophe	jean-christophe.giard@unicaen.fr	02.35.06.33.28