

Discipline : Bioinformatique – Santé Publique

Sujet : Etude génomique de l'évolution et des transmissions de *Cryptosporidium* pour orienter de nouvelles stratégies thérapeutiques et prophylactiques

Acronyme : GENOCrypto

Mots clés : Cryptosporidiose, One Health, Génomique, Séquençage à haut-débit, Evolution

Direction de thèse : FAVENNEC Loic

Unité de recherche : UR 7510 ESCAPE

Etablissement : Université de Rouen Normandie

Type de financement : Contrat doctoral Normandie Recherche 50% (sous condition suspensive d'obtention du financement)

Contact : loic.favennec@univ-rouen.fr

La cryptosporidiose est une parasitose majeure de santé publique et vétérinaire, responsable de diarrhées sévères et d'une forte mortalité dans les pays en développement. Malgré son impact croissant à l'échelle mondiale, la compréhension de l'épidémiologie et de l'évolution des parasites du genre *Cryptosporidium* demeure limitée par divers verrous techniques, notamment l'impossibilité de cultiver le parasite de manière routinière et la difficulté d'accéder à son génome directement à partir d'échantillons cliniques. Ce projet de thèse vise à lever ces contraintes en déployant une approche innovante de capture par hybridation, permettant le séquençage à haut débit du génome entier sans traitement préalable des échantillons. En s'appuyant sur les ressources biologiques uniques du Centre National de Référence (CNR) Cryptosporidioses (Rouen, France) et du Centre de Recherche Biomédicale de Quindío (Colombie), ce travail ambitionne de caractériser la diversité génomique intra- et interspécifique de *Cryptosporidium parvum* et *C. hominis* au sein d'une large cohorte d'échantillons humains, animaux et environnementaux. L'approche scientifique repose sur quatre axes complémentaires : *i*) la caractérisation de la structure des populations parasitaires à l'échelle mondiale à partir des collections du CNR ; *ii*) l'identification de signatures de sélection positive associées à l'adaptation à l'hôte et au franchissement de la barrière d'espèce ; *iii*) la mise en relation de la variabilité génomique avec les phénotypes cliniques ; et *iv*) l'exploitation de la génomique comparative, des structures 3D de protéines et de l'intelligence artificielle pour l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Inscrit dans une approche « One Health », ce projet fournira des connaissances fondamentales sur la dynamique évolutive des *Apicomplexa* tout en développant des outils concrets pour la surveillance épidémiologique et l'élaboration de futures stratégies prophylactiques et/ou thérapeutiques.

Cryptosporidiosis is a major parasitic disease of public and veterinary health importance, responsible for severe diarrheal illness and significant mortality, particularly in developing countries. Despite its increasing global burden, a fine-scale understanding of *Cryptosporidium* epidemiology and evolution remains limited by major technical constraints, notably the inability to routinely culture the parasite and the difficulty of sequencing its genome directly from clinical and environmental samples. This PhD project aims to overcome these limitations by implementing an innovative hybridization capture approach, enabling high-throughput whole-genome sequencing (WGS) directly from untreated samples. Leveraging the unique biological resources of the National Reference Center (NRC) for Cryptosporidiosis (Rouen, France) and the Biomedical Research Center (Quindío, Colombia), the project will characterize intra- and interspecific genomic diversity in *Cryptosporidium parvum* and *C. hominis* across a large collection of human, animal, and environmental samples. The scientific strategy is structured around four complementary axes: *i*) characterization of parasite population structure worldwide using the large collections of the NRC; *ii*) identification of signatures of positive selection associated with host adaptation and zoonotic transmission; *iii*) integration of genomic variation with clinical phenotypes; and

iv) exploitation of comparative genomics, 3D protein structure and artificial intelligence to identify novel therapeutic targets. Embedded within a One Health framework, this project will generate fundamental insights into the evolutionary dynamics of *Apicomplexan* parasites while providing practical tools for genomic surveillance and the development of future prophylactic and/or therapeutic strategies.