



## IDENTIFICATION MÉTAGÉNOMIQUE DES MOTEURS DE LA TRANSMISSION DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS AU TRAVERS DES ÉCOSYSTÈMES ONE HEALTH.

### METAGENOMIC IDENTIFICATION OF THE DRIVERS OF THE ANTIMICROBIAL RESISTANCE TRANSMISSION ACROSS ONE HEALTH ECOSYSTEMS

*Etablissement* **Université de Limoges**

*École doctorale* **Biologie, Chimie, Santé**

*Spécialité* **Biologie Chimie Santé mention Immunologie, oncologie, inflammation, infectiologie**

*Unité de recherche* **Anti-Infectieux : supports moléculaires des résistances et innovations thérapeutiques**

*Encadrement de la thèse* **MARIE-CECILE PLOY (detailResp.pl?resp=93339)**

**Financement** du 01-10-2023 au 30-09-2026 *origine* **Ministériel Employeur** **Université de Limoges**

*Début de la thèse le* **1 octobre 2023**

*Date limite de candidature (à 23h59)* **5 juin 2023**

#### Mots clés - Keywords

---

Résistance aux antimicrobiens, résistance aux antibiotiques, One Health, Microbiologie, Métagénomiques, Génomiques  
Antimicrobial Resistance, Antibiotic Resistance, One Health, Microbiology, Metagenomics, Genomics

#### Description de la problématique de recherche - Project description

---

Les bactéries résistantes aux antibiotiques sont une menace pour la santé humaine<sup>1</sup>. L'émergence de bactéries résistantes est le résultat du partage de gènes entre les bactéries commensales des animaux, des humains et de l'environnement<sup>2-4</sup>. Par conséquent, pour réduire l'apparition et la transmission de ces bactéries, les stratégies de recherche, de surveillance et d'intervention doivent intégrer une approche globale appelé One Health<sup>5</sup>. Dans ce contexte, l'UMR INSERM 1092 utilise le concept One Health pour explorer les trajectoires écoévolutives de la propagation de la résistance aux antibiotiques (RA) et améliorer les systèmes de surveillance actuelle.

L'acquisition de la RA par des pathogènes est principalement due au partage de plasmides, éléments génétiques mobiles pouvant conférer une ou plusieurs résistances. Comme plusieurs rapports l'ont souligné, les plasmides de RA passent au travers des frontières écologiques tout en se propageant rapidement dans le monde entier<sup>6-9</sup>. Cependant, les trajectoires qui amènent ces plasmides à transférer entre les microbiomes environnementaux, animaux ou humains pour être in fine acquis par des bactéries pathogènes reste inconnues.

Cette thèse vise à identifier les facteurs écologiques de la transmission de la RA dans le continuum One Health. Pour atteindre cet objectif, le candidat utilisera des outils de microbiologie, de biologie moléculaire et de bioinformatique intégrée au sein d'une nouvelle approche métagénomique pour identifier les principales bactéries responsables du transfert de

gènes et de plasmides de RA dans les habitats humains, animaux et environnementaux. Au final, les résultats de ce doctorat mèneront au développement d'outils pour renforcer les systèmes de surveillance actuels et aider au développement futur de stratégies pour ralentir la propagation de la RA.

En parallèle, le candidat aura aussi pour objectifs l'isolement et la caractérisation de certaines souches bactériennes clés dans la transmission de plasmides de RA.

Plus largement, le candidat fera partie d'un groupe de recherche dynamique et internationalement reconnu travaillant sur la RA. L'UMR1092 possède une expérience et une expertise de longue date dans l'application de l'approche One Health, de la microbiologie et de la biologie moléculaire, ainsi que de la recherche translationnelle pour lutter contre la RA.

Antimicrobial resistance (AMR) in pathogens is a serious human health threat<sup>1</sup>. The emergence of AMR is driven by the sharing of resistance genes between bacteria from animals, humans, and the environment<sup>2–4</sup>. Therefore, to curtail the emergence and spread of AMR, research, surveillance, and intervention strategies must integrate One Health approaches<sup>5</sup>. In this context, the UMR INSERM 1092 uses the One Health framework to explore the eco-evolutionary trajectories of AMR spread and to enhance surveillance systems.

The acquisition of AMR by pathogens is mainly due to the sharing of AMR plasmids, mobile genetic elements that can confer resistance to various antibiotics. Evidence points out that those plasmids have and are crossing ecological boundaries between humans, animals, and the environment while rapidly spreading worldwide<sup>6–9</sup>. However, we still poorly understand the trajectories leading these plasmids to hop between environmental, animal, or human ecosystems and end up in deadly human pathogens.

This Ph. D. thesis aims to identify the ecological drivers of AMR transmission across a One Health continuum. To address this objective, the candidate will use microbiology, molecular biology, and bioinformatic tools integrated within a metagenomic approach to identify key bacteria responsible for transferring AMR genes and plasmids across human, animal, and environmental habitats. Ultimately, the results from this Ph.D. will lead to the development of tools to support current One Health surveillance systems of AMR and aid future development of strategies to slow the spread of antimicrobial resistance.

In parallel, the candidate will contribute to isolating some of the AR plasmids and bacteria and performing genomics analysis.

More broadly, the candidate will be part of a dynamic and internationally recognized research group working on AMR. The UMR1092 has long-standing experience and expertise in applying the One Health approach, microbiology and molecular biology, and translational research to address AR.

## Thématique / Contexte

---

--

## Résultats attendus - Expected results

---

#### Version Française

Au cours cette thèse, le candidat aura :

- Validé une approche métagénomique capable de déterminer les bactéries porteuses de gènes et plasmides de RA. En se basant sur des méthodes déjà publiées appelées Hi-C10, l'enrichissement de cibles moléculaires, et le séquençage à haut débit, le candidat aura conçu un test capable d'identifier les bactéries porteuses de gènes et plasmides de AR dans les microbiomes.
- Identifié les réservoirs de plasmides de RA dans un continuum One Health. Le candidat aura mené une campagne d'échantillonnage dans divers habitats cliniques, agricoles et environnementaux et utilisé la métagénomique, y compris l'approche métagénomique validée ci-dessus, pour identifier les bactéries porteuses de gènes et plasmides de RA. Déterminé les bactéries qui favorisent la propagation de la RA entre les habitats. Dans cette dernière section, le candidat aura utilisé une approche computationnelle pour identifier si certaines bactéries favorisent le transport des gènes et plasmides de RA entre les habitats.

#### English Version

During this Ph.D, the candidate will have:

- Validated a metagenomic approach to determine the host of AMR genes and plasmids. Based on previously published methods called Hi-C10, molecular target enrichment, and high throughput sequencing, the candidate will have designed an assay able to identify the bacteria carrying AMR genes and plasmids in microbiomes.
- Identified the bacterial reservoirs of AMR plasmids across a One health continuum. Here the candidate will have carried out a sampling campaign across habitats from the clinical, agricultural, and environmental ecosystems and use metagenomics, including the validated metagenomic approach, to identify the bacteria carrying AMR genes and plasmids.
- Determined the bacteria driving AMR spread between habitats. In this last section, the candidate will have used a computational approach to identify whether certain bacteria promote the transport of AMR genes and plasmids across.

## Références bibliographiques

---

1. Murray, C. J. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399, 629–655 (2022).
2. Holmes, A. H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet* 387, 176–187 (2016).
3. Pehrsson, E. C. et al. Interconnected microbiomes and resistomes in low-income human habitats. *Nature* 533, 212–216 (2016).
4. Larsson, D. G. J. & Flach, C.-F. Antibiotic resistance in the environment. *Nat Rev Microbiol* 20, 257–269 (2022).
5. Baquero, F., Coque, T. M., Martínez, J.-L., Aracil-Gisbert, S. & Lanza, V. F. Gene transmission in the One Health microbiosphere and the channels of antimicrobial resistance. *Front. Microbiol.* 10, (2019).
6. Forsberg, K. J. et al. The shared antibiotic resistome of soil bacteria and human pathogens. *Science* 337, 1107–1111 (2012).
7. Allen, H. K. et al. Call of the wild: Antibiotic resistance genes in

natural environments. Nat. Rev. Microbiol. 8, 251–259 (2010).  
8. Wang, R. et al. The global distribution and spread of the mobilized colistin resistance gene mcr-1. Nat Commun 9, 1179 (2018).  
9. Weingarten, R. A. et al. Genomic analysis of hospital plumbing reveals diverse reservoir of bacterial plasmids conferring carbapenem resistance. mBio 9, (2018).  
10. Stalder, T., Press, M. O., Sullivan, S., Liachko, I. & Top, E. M. Linking the resistome and plasmidome to the microbiome. ISME J 13, 2437–2446 (2019).

---

## Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

---

Co-direction envisagée : Stalder Thibault (UMR 1092)

---

## Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

---

--

---

## Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

---

--

---

## Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

---

Le candidat idéal :

- Sera curieux et motivé,
- Aura de bonnes bases en microbiologies, biologie moléculaire et de bonne connaissance en bioinformatique,
- Aura de l'expérience ou une forte motivation pour apprendre des langages de programmation tel que bash, R, et python,
- Aura de bonnes compétences en communication en anglais (à l'oral et à l'écrit).

Ideal candidates will:

- be curious and motivated,
- have a background in microbiology, molecular biology, and a good knowledge of bioinformatics,
- experience or strong motivation to learn programming language such as bash, R, and python,
- have good English communication for science.

Dernière mise à jour le 15 mars 2023