



UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)
Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France
Tel : 33 (0)4 68 66 20 50
<http://ihpe.univ-perp.fr>

DESCRIPTIF FRANCAIS

Contexte

Cette thèse est financée par le CNRS à travers le projet ANR (ANR-22-CPJ1-0056-01) « Maladies tropicales d'aujourd'hui, maladies européennes de demain : une approche de biologie des systèmes pour comprendre, prédire et contrôler leur émergence ».

Titre du projet

Dévoiler les sombres secrets des parasites colocataires : une étude sur la co-infection de *Plasmodium* et *Schistosoma* dans les modèles murins à un niveau biologique et moléculaire.

Encadrants

Ronaldo DE CARVALHO AUGUSTO (CPJ, UPVD), encadrant principal (50%)
Jérôme BOISSIER (PU, UPVD), directeur de thèse (50%)

Contact

Les candidats sont encouragés à nous contacter par email avant de soumettre leur candidature.
Courriel : ronaldo.augusto@univ-perp.fr ; jerome.boissier@univ-perp.fr

Laboratoire d'accueil

UMR 5244 IHPE Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements, Perpignan
<http://ihpe.univ-perp.fr>

Ecole doctorale de rattachement

ED 305 Energie et Environnement, Perpignan
<https://www.univ-perp.fr/recherche/doctorat-et-hdr/ecole-doctorale-energie-et-environnement-ed-305>

Application

Soumission en ligne avant le 01 novembre 2023

Période de démarrage

Du 01 décembre 2023 au 01 février 2024

Mots clés

Paludisme, Schistosomiase, Co-infection, Epigénétique, Immunopathologie, Développement de médicaments

Compétences/Qualifications

- Titulaire d'un master en biologie moléculaire, écologie/évolution, parasitologie,
- Expérience des techniques de biologie moléculaire,



UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)

Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

- Compréhension approfondie des considérations éthiques sur l'expérimentation animale et maîtrise des techniques de manipulation appropriées, des méthodes de contention et de l'observation des souris,
- Expérience ou bonne connaissance des approches moléculaires et bioinformatiques (qPCR, ChIP-seq, RNA-seq, etc.) ou une forte volonté et capacité à se former,
- Rigueur, dynamisme, assiduité et sens de la communication,
- Niveau d'anglais vous permettant de lire des articles, de communiquer oralement et par écrit sur des aspects scientifiques.

Résumé

Les humains et d'autres populations de mammifères subissent fréquemment des co-infections avec une variété de parasites, entraînant des risques sanitaires importants dans différents systèmes (Cox 2001 ; Fenton 2013). Le paludisme et la schistosomiase sont deux maladies parasitaires majeures qui causent des risques importants pour la santé des populations humaines, affectant plus de 500 millions de personnes dans le monde, principalement dans les pays en développement, et co-infectant souvent les mêmes individus (Mazigot *et al.* 2010 ; McDowell *et al.* 2022). Les recherches sur les co-infections sont un sujet d'intérêt car les aires géographiques de *Plasmodium* sp. et *Schistosoma* sp. se chevauchent dans les régions tropicales de plusieurs pays d'Amérique du Sud et d'Afrique, avec des estimations suggérant un taux de co-infection de plus de 30% chez les enfants d'Afrique sub-saharienne (Degarege *et al.* 2016). Les recherches actuelles sur la co-infection *Schistosoma-Plasmodium* ont souvent produit des résultats contrastés, certains rapports affirmant que l'infection par *Schistosoma* peut augmenter la sensibilité au *Plasmodium* (Florey *et al.* 2012), tandis que d'autres documentent un effet protecteur sur l'incidence du *Plasmodium* (Dumbo *et al.* 2014). Les différences dans la conception des études et les antécédents génétiques des populations de parasites et d'hôtes contribuent vraisemblablement à ces résultats contradictoires. Bien que les aspects immunopathologiques des co-infections aient fait l'objet d'études antérieures, leurs impacts éventuels sur l'évolution et le développement des parasites sont encore négligés. Dans ce projet de thèse, nous proposons d'étudier (i) les impacts immunopathologiques de la co-infection *Schistosoma-Plasmodium* dans un modèle murin, (ii) l'impact de la co-infection sur le développement évolutif de chaque parasite et de leur compatibilité avec les hôtes ultérieurs, (iii) l'effet de nouvelles molécules contre les deux parasites dans une approche inédite de co-infection.

Thème / Domaine / Contexte

Parasitologie, Ecologie, Evolution

Dans ce projet de thèse, nous visons à étudier l'interaction entre *P. yoelii* et *S. mansoni* dans un modèle murin en utilisant des approches biologiques et moléculaires de pointe pour faire progresser les connaissances sur les mécanismes sous-jacents de l'interaction et ses implications potentielles pour la virulence et la transmission des parasites. Les schistosomes et *Plasmodium* sont d'excellents modèles expérimentaux pour étudier la co-infection puisque les deux systèmes offrent des outils moléculaires de pointe à manipuler génétiquement permettant d'explorer l'interaction parasite-parasite de la génomique fonctionnelle à l'hypothèse épidémiologique. En modifiant l'environnement interne de l'hôte (système immunitaire et métabolisme) dans une approche de co-infection, nous pensons créer un environnement complexe et dynamique où chaque pathogène doit entrer en compétition avec les organismes co-infectants

UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)

Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

tout en échappant aux mécanismes de défense de l'hôte, rendant la compréhension de ces interactions cruciales dans les situations du monde réel. Cette étude générera des données innovantes sur l'immunopathologie de l'hôte murin et sur les effets possibles à long terme sur la dynamique évolutive de chaque parasite. Pour cela, les aspects de la co-infection sur la virulence, la compatibilité et la fitness du parasite seront étudiés dans une approche multi-échelle.

Objectifs

L'objectif principal de ce projet est d'étudier de manière approfondie l'interaction complexe entre *P. yoelii* et *S. mansoni* dans un modèle murin grâce à des méthodologies biologiques et moléculaires avancées. Les objectifs spécifiques comprennent :

- 1- La caractérisation des effets de la co-infection : Nous utiliserons un modèle murin pour étudier l'impact de la co-infection avec *S. mansoni* et *P. yoelii* sur les deux parasites. Grâce à des analyses génomiques parasitologiques et fonctionnelles rigoureuses, nous aurons un aperçu du développement et du comportement de deux populations de parasites en présence l'une de l'autre.
- 2- L'évaluation des impacts pathologiques et immunologiques : La thèse approfondira les conséquences pathologiques et immunologiques de la co-infection dans le modèle murin. En examinant de près les réponses immunitaires et les altérations métaboliques de l'hôte, nous visons à mieux comprendre comment les organismes co-infectants entrent en compétition et échappent aux mécanismes de défense de l'hôte dans un environnement complexe et dynamique.
- 3- L'aperçu de la dynamique évolutive : En étudiant les effets de la co-infection sur la virulence, la compatibilité et la forme physique des parasites, nous espérons faire la lumière sur la dynamique évolutive à long terme de *P. yoelii* et de *S. mansoni*. Ces informations peuvent avoir des implications pour comprendre l'évolution et l'adaptation de ces parasites dans des scénarios réels.
- 4- La contribution aux approches de combinaison de médicaments : Dans le cadre de notre recherche, nous explorerons des approches potentielles de combinaison de médicaments pour le traitement des souris co-infectées. Cette recherche peut contribuer au développement de stratégies de traitement efficaces ciblant de multiples infections parasitaires.

Méthodologie

- Séquençage à l'échelle du génome et analyse de la diversité de *P. yoelii* et *S. mansoni* ;
- Approches parasitologiques pour contrôler et manipuler les deux parasites dans des scénarios d'infection aiguë et chronique dans un modèle murin ;
- Épигénétique (ChIP-seq, ATAC-seq et ChIPmentation) ;
- Transcriptomique (long-read RNA-seq) ;
- Histologie
- Immunoparasitologie (cytométrie en flux, ELISA et développement de macrophages dérivés de la moelle osseuse) ;
- Approches de combinaisons de médicaments

Résultats attendus

Les résultats attendus de cette étude sont de mieux comprendre l'interaction entre *Plasmodium* et *Schistosoma* chez les individus co-infectés et les conséquences possibles pour le développement des deux



UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)

Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

parasites. L'étude contribuera à notre compréhension des mécanismes moléculaires de l'interaction entre les deux parasites et pourrait aider à identifier des cibles potentielles pour le développement de médicaments. En outre, l'étude peut avoir des implications pour la conception de stratégies de lutte contre le paludisme et la schistosomiase dans des zones où ces maladies réapparaissent en raison du changement climatique.

References

Cox FEG (2001) Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology* 122:S23–S38. <https://doi.org/10.1017/S003118200001698X>

Degarege A, Degarege D, Veledar E, Erko B, Nacher M, Beck-Sague CM, Madhivanan P (2016) Plasmodium falciparum Infection Status among Children with Schistosoma in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 10:e0005193. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005193>

Devi P, Khan A, Chattopadhyay P, Mehta P, Sahni S, Sharma S, Pandey R (2021) Coinfections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? *Front Microbiol* 12:664386. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664386>

Doumbo S, Tran TM, Sangala J, Li S, Doumtabe D, Kone Y, Traoré A, Bathily A, Sogoba N, Coulibaly ME, Huang C-Y, Ongoiba A, Kayentao K, Diallo M, Dramane Z, Nutman TB, Crompton PD, Doumbo O, Traore B (2014) Coinfection of long-term carriers of Plasmodium falciparum with Schistosoma haematobium enhances protection from febrile malaria: a prospective cohort study in Mali. *PLoS Negl Trop Dis* 8:e3154. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003154>

Fenton A (2013) Dances with worms: the ecological and evolutionary impacts of deworming on coinfecting pathogens. *Parasitology* 140:1119–1132. <https://doi.org/10.1017/S0031182013000590>

Florey LS, King CH, Van Dyke MK, Muchiri EM, Mungai PL, Zimmerman PA, Wilson ML (2012) Partnering parasites: evidence of synergism between heavy Schistosoma haematobium and Plasmodium species infections in Kenyan children. *PLoS Negl Trop Dis* 6:e1723. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001723>

Mazigo HD, Waihenya R, Lwambo NJ, Mnyone LL, Mahande AM, Seni J, Zinga M, Kapesa A, Kweka EJ, Mshana SE, Heukelbach J, Mkoji GM (2010) Coinfections with Plasmodium falciparum, Schistosoma mansoni and intestinal helminths among schoolchildren in endemic areas of northwestern Tanzania. *Parasit Vectors* 3:44. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-44>

McDowell D, Hurt L, Kabatereine NB, Stothard JR, Lello J (2022) Infection History and Current Coinfection With Schistosoma mansoni Decreases Plasmodium Species Intensities in Preschool Children in Uganda. *J Infect Dis* 225:2181–2186. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac072>

Rynkiewicz EC, Pedersen AB, Fenton A (2015) An ecosystem approach to understanding and managing within-host parasite community dynamics. *Trends Parasitol* 31:212–221. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.02.005>



UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)
Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France
Tel : 33 (0)4 68 66 20 50
<http://ihpe.univ-perp.fr>

DESCRIPTIF ANGLAIS

Context

This subject of these is funded by the CNRS and is part of the ANR project (**ANR-22-CPJ1-0056-01** - Tropical diseases of today, European diseases of tomorrow: a systems biology approach to understand, predict and control their emergence).

Project Title

Unveiling the Dark Secrets of Roommate Parasites: A Study on the Coinfection of Plasmodium and Schistosoma in Murine Models at a Biological and Molecular Level

Encadrants

Ronaldo DE CARVALHO AUGUSTO (CPJ, UPVD), encadrante principale (50%)
Jérôme BOISSIER (PU, UPVD), directeur de thèse (50%)

Contact

Candidates are encouraged to contact us by email before submitting their application.
Email: ronaldo.augusto@univ-perp.fr; jerome.boissier@univ-perp.fr

Laboratory

UMR 5244 IHPE (Host-Pathogen-Environment Interaction), Perpignan <http://ihpe.univ-perp.fr/>

Doctoral School attached

ED 305 Energy and Environment, Perpignan
<https://www.univ-perp.fr/recherche/doctorat-et-hdr/ecole-doctorale-energie-et-environnement-ed-305>

Application

Online submission before November 01, 2023

Starting period

From 01 December to 01 February

Keywords

Malaria, Schistosomiasis, coinfection, epigenetic, immunopathology, drug development

Skills/qualifications:

- Holder of a master's degree in molecular biology, ecology/evolution, parasitology





UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)

Université de Perpignan via Domitia

58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

- Successful experience in the application of molecular biology techniques
- Comprehensive understanding of the ethical considerations with laboratory animal research and proficiency in the proper handling techniques, restraint methods, and observation of mice
- Experience or good knowledge of molecular and bioinformatics approaches (qPCR, ChIP-seq, RNA-seq, etc.) or a strong desire and ability to be trained
- Rigor, dynamism, diligence, and communication skills
- Level of English allowing you to read articles, to communicate orally and in writing on scientific aspects

Abstract

Background

Humans and other mammal populations frequently experience coinfections with a variety of parasites, leading to significant health risks across different systems (Cox 2001; Fenton 2013). Malaria and schistosomiasis are two major parasitic diseases that pose significant health risks to human populations, affecting over 500 million people worldwide, mainly in developing countries, often co-infecting the same individuals (Mazigo et al. 2010; McDowell et al. 2022). Coinfections investigations have been a topic of interest as geographic ranges of *Plasmodium* sp. and *Schistosoma* sp. overlap in tropical regions in several countries in South America and Africa, with estimates suggesting a coinfection rate of over 30% among children in Sub-Saharan Africa (Degarege et al. 2016). Current research on *Schistosoma-Plasmodium* coinfection has often produced contrasting results with some reports contending that *Schistosoma* infection can increase susceptibility to *Plasmodium* (Florey et al. 2012), whilst others document a protective effect on *Plasmodium* incidence (Doumbo et al. 2014). Differences in study design and the genetic background of parasite and host populations presumably contribute to these conflicting results. Although the immunopathological aspects of coinfections have been an object of previous studies, their possible impacts on parasite evolution and development are still neglected. In this project thesis, we propose to study (i) the immunopathological impacts of *Schistosoma-Plasmodium* coinfection in a murine model, (ii) the impact of coinfection on each parasite evolutionary development and their compatibility with subsequent hosts, (iii) the effect of new molecules against both parasites in an unprecedented coinfection approach.

Theme / Domain / Context

Parasitology, Ecology, Evolution

In this theses project, we aim to investigate the interplay between *P. yoelii* and *S. mansoni* in a murine model using cutting-edge biological and molecular approaches to advance knowledge into the underlying mechanisms of interaction and its potential implications for parasites' virulence and transmission. Schistosomes and Plasmodium are excellent experimental models to investigate coinfection since both systems offer stand-of-art molecular tools to be genetically manipulated allowing to explore parasite-parasite interaction from functional genomic to epidemiological hypothesis. By modifying the host's internal environment (immune system and metabolism) in a coinfection approach, we deem creating a complex and dynamic environment where each other pathogen must compete with coinfecting organisms while evading the host's defense mechanisms, making the understanding of these intricate interactions crucial in real-world situations. The present study will generate innovative data on the immunopathology of the murine host and on the possible long-term effects on the evolutionary dynamics of each parasite. For this, aspects of coinfection on parasite virulence, compatibility, and fitness will be investigated in a multiscale approach.



UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)

Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

Objectives

The primary objective of this project is to comprehensively investigate the intricate interplay between *P. yoelii* and *S. mansoni* in a murine model through advanced biological and molecular methodologies. Specific objectives include:

1. Characterizing Coinfection Effects: We will employ a murine model to study the impact of co-infection with *S. mansoni* and *P. yoelii* on both parasites. Through rigorous parasitological and functional genomic analyses, we will gain insights into the development and behavior of the two parasite populations in the presence of each other.
2. Evaluating Pathological and Immunological Impacts: The thesis will delve into the pathological and immunological consequences of coinfection in the murine model. By closely examining the host's immune responses and metabolic alterations, we aim to understand how the coinfecting organisms compete and evade host defense mechanisms in a complex and dynamic environment.
3. Insights into Evolutionary Dynamics: By investigating co-infection effects on parasite virulence, compatibility, and fitness, we hope to shed light on the long-term evolutionary dynamics of both *P. yoelii* and *S. mansoni*. This information may have implications for understanding the evolution and adaptation of these parasites in real-world scenarios.
4. Contribution to Drug Combination Approaches: As a part of our research, we will explore potential drug combination approaches for the treatment of co-infected mice. This investigation may contribute to the development of effective treatment strategies targeting multiple parasitic infections.

Methodology

- Genome-wide sequencing and diversity analysis of both *P. yoelii* and *S. mansoni*;
- Parasitological approaches to control and manipulate both parasites in acute and chronic infection scenarios in a murine model
- Epigenetics (ChIP-seq, ATAC-seq, and CHIPmentation)
- Transcriptomics (long-read RNA-seq)
- Histology
- Immunoparasitology (Flow cytometry, ELISA, and Bone Marrow-derived Macrophage development)
- Drug Combination Approaches

Expected outcomes

The expected outcomes of this study are to gain insights into the interplay between *Plasmodium* and *Schistosoma* in coinfecting individuals and the possible consequences for both parasites' development. The study will contribute to our understanding of the molecular mechanisms behind the interaction between the two parasites and may help to identify potential targets for drug development. Additionally, the study may have implications for the design of control strategies for malaria and schistosomiasis in areas where these diseases are re-emerging due to climate change.

Reference

Cox FEG (2001) Concomitant infections, parasites and immune responses. *Parasitology* 122:S23–S38.
<https://doi.org/10.1017/S00311820001698X>





**UMR 5244 Université de Montpellier-CNRS-IFREMER- Université de Perpignan via Domitia
Interactions Hôtes-Pathogènes-Environnements (IHPE)**

Université de Perpignan via Domitia
58, avenue Paul Alduy, Bât R, F-66860 Perpignan Cedex, France

Tel : 33 (0)4 68 66 20 50

<http://ihpe.univ-perp.fr>

Degarege A, Degarege D, Veledar E, Erko B, Nacher M, Beck-Sague CM, Madhivanan P (2016) Plasmodium falciparum Infection Status among Children with Schistosoma in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS Negl Trop Dis 10:e0005193. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005193>

Devi P, Khan A, Chattopadhyay P, Mehta P, Sahni S, Sharma S, Pandey R (2021) Coinfections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? Front Microbiol 12:664386. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664386>

Doumbo S, Tran TM, Sangala J, Li S, Doumtabe D, Kone Y, Traoré A, Bathily A, Sogoba N, Coulibaly ME, Huang C-Y, Ongoiba A, Kayentao K, Diallo M, Dramane Z, Nutman TB, Crompton PD, Doumbo O, Traore B (2014) Coinfection of long-term carriers of Plasmodium falciparum with Schistosoma haematobium enhances protection from febrile malaria: a prospective cohort study in Mali. PLoS Negl Trop Dis 8:e3154. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003154>

Fenton A (2013) Dances with worms: the ecological and evolutionary impacts of deworming on coinfecting pathogens. Parasitology 140:1119–1132. <https://doi.org/10.1017/S0031182013000590>

Florey LS, King CH, Van Dyke MK, Muchiri EM, Mungai PL, Zimmerman PA, Wilson ML (2012) Partnering parasites: evidence of synergism between heavy Schistosoma haematobium and Plasmodium species infections in Kenyan children. PLoS Negl Trop Dis 6:e1723. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001723>

Mazigo HD, Waihenya R, Lwambo NJ, Mnyone LL, Mahande AM, Seni J, Zinga M, Kapesa A, Kweka EJ, Mshana SE, Heukelbach J, Mkoji GM (2010) Coinfections with Plasmodium falciparum, Schistosoma mansoni and intestinal helminths among schoolchildren in endemic areas of northwestern Tanzania. Parasit Vectors 3:44. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-44>

McDowell D, Hurt L, Kabatereine NB, Stothard JR, Lello J (2022) Infection History and Current Coinfection With Schistosoma mansoni Decreases Plasmodium Species Intensities in Preschool Children in Uganda. J Infect Dis 225:2181–2186. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac072>

Rynkiewicz EC, Pedersen AB, Fenton A (2015) An ecosystem approach to understanding and managing within-host parasite community dynamics. Trends Parasitol 31:212–221. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.02.005>