

# **DIVERSITÉ DU GÉNOME HUMAIN : MIGRATIONS, ADAPTATIONS ET MALADIES**

**Lluís Quintana-Murci**  
*Collège de France et Institut Pasteur – Paris*

*Société philomathique de Paris*  
*10 février 2023*

# Diversité humaine

---





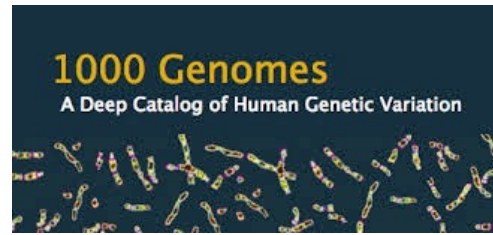
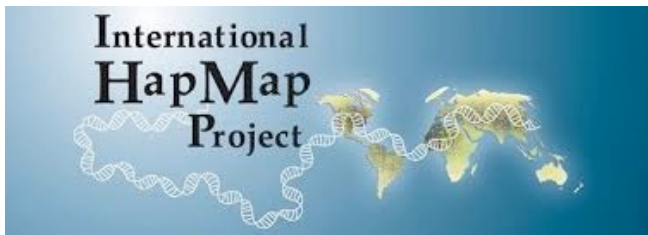
# Les dernières 20 années en génomique humaine

## articles

### Initial sequencing and analysis of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium\*

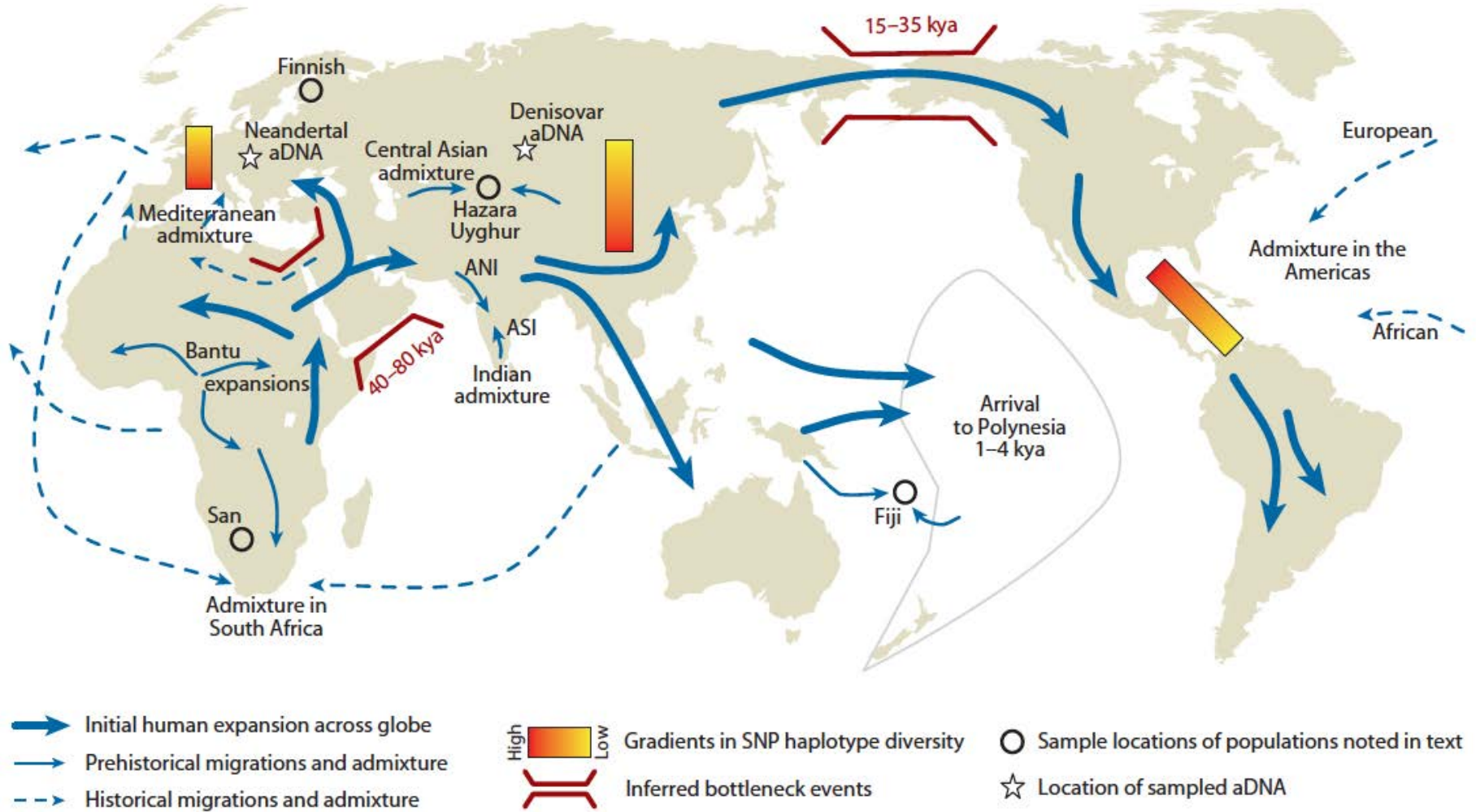
\* A partial list of authors appears on the opposite page. Affiliations are listed at the end of the paper.



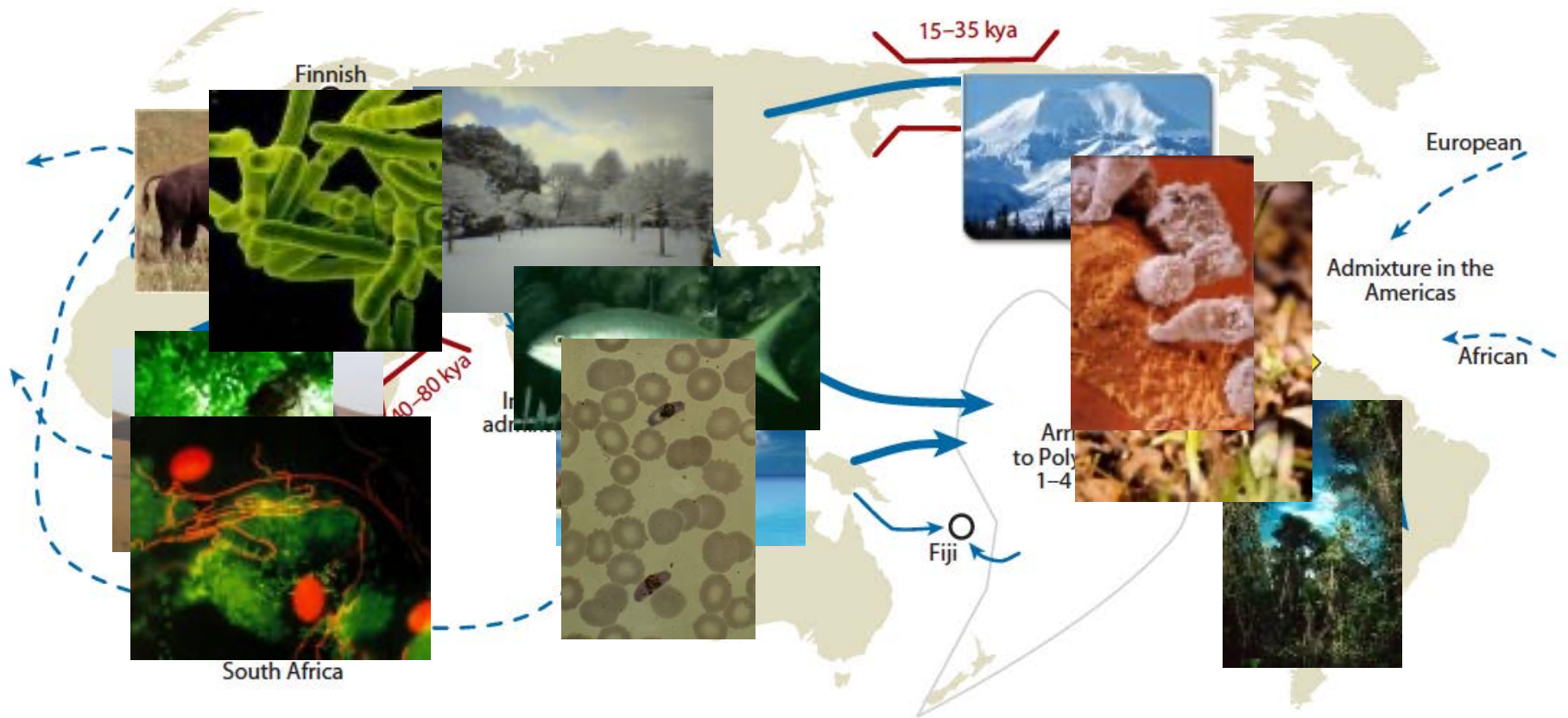
## Chacun de nous est porteur de:

- 10,000 mutations qui altèrent la séquence protéique
- 300-400 mutations qui perturbent 200-300 gènes
- 50-100 mutations associées à une maladie génétique (hétérozygotes)
- Populations différentes dans leur fardeau de mutations délétères

# Génétique et migrations humaines



# Migrations et adaptation à l'environnement

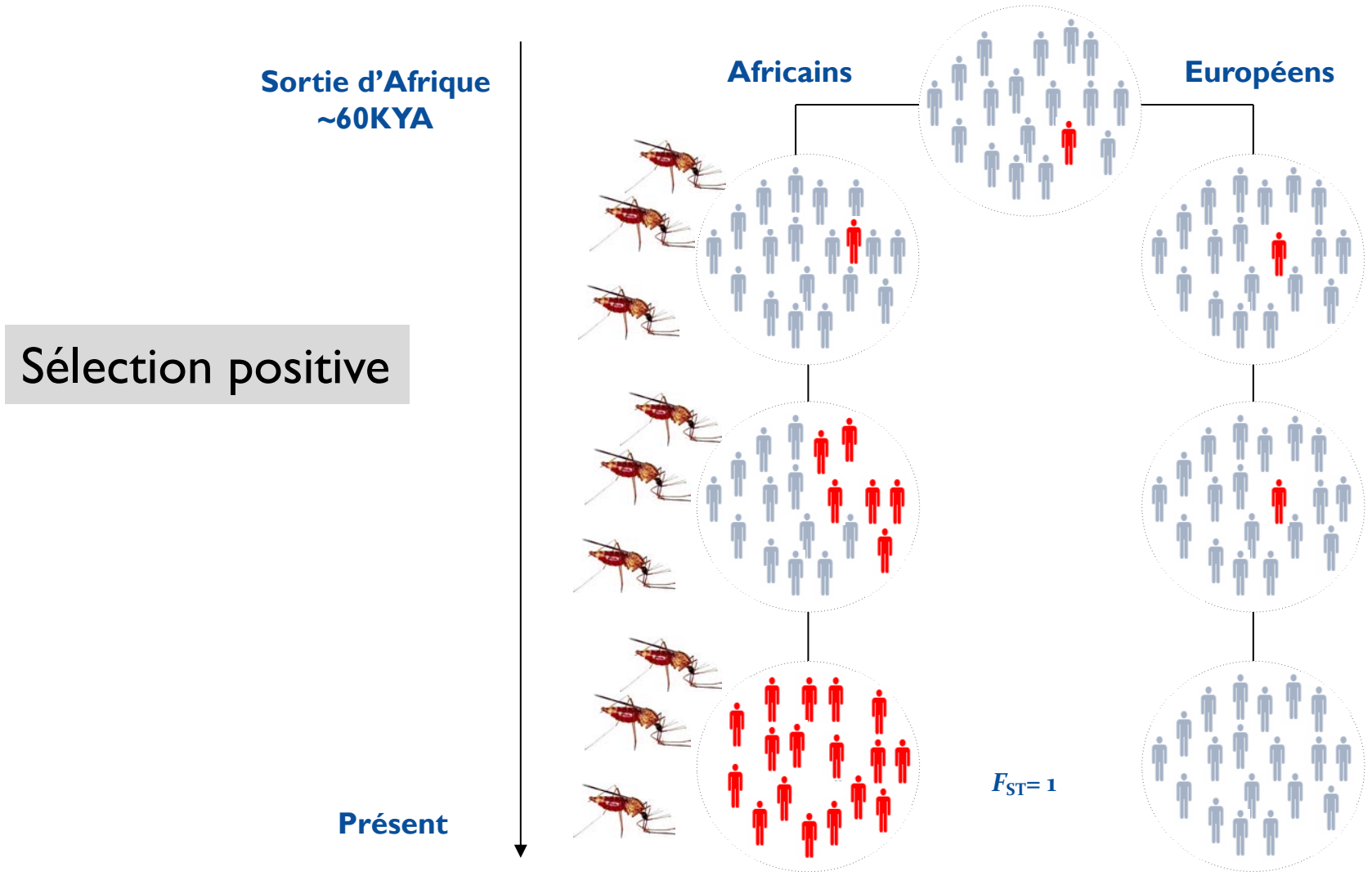


- Initial human expansion across globe
- Prehistorical migrations and admixture
- Historical migrations and admixture

- High to Low Gradients in SNP haplotype diversity
- Inferred bottleneck events

- Sample locations of populations noted in text
- Location of sampled aDNA

# Sélection positive - Différentiation des populations



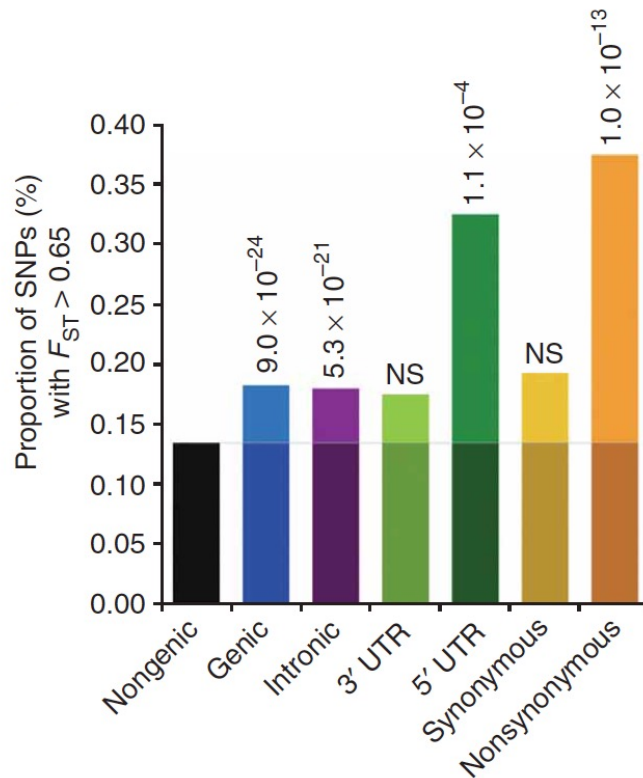


# Sélection naturelle et différenciation des populations

## Natural selection has driven population differentiation in modern humans

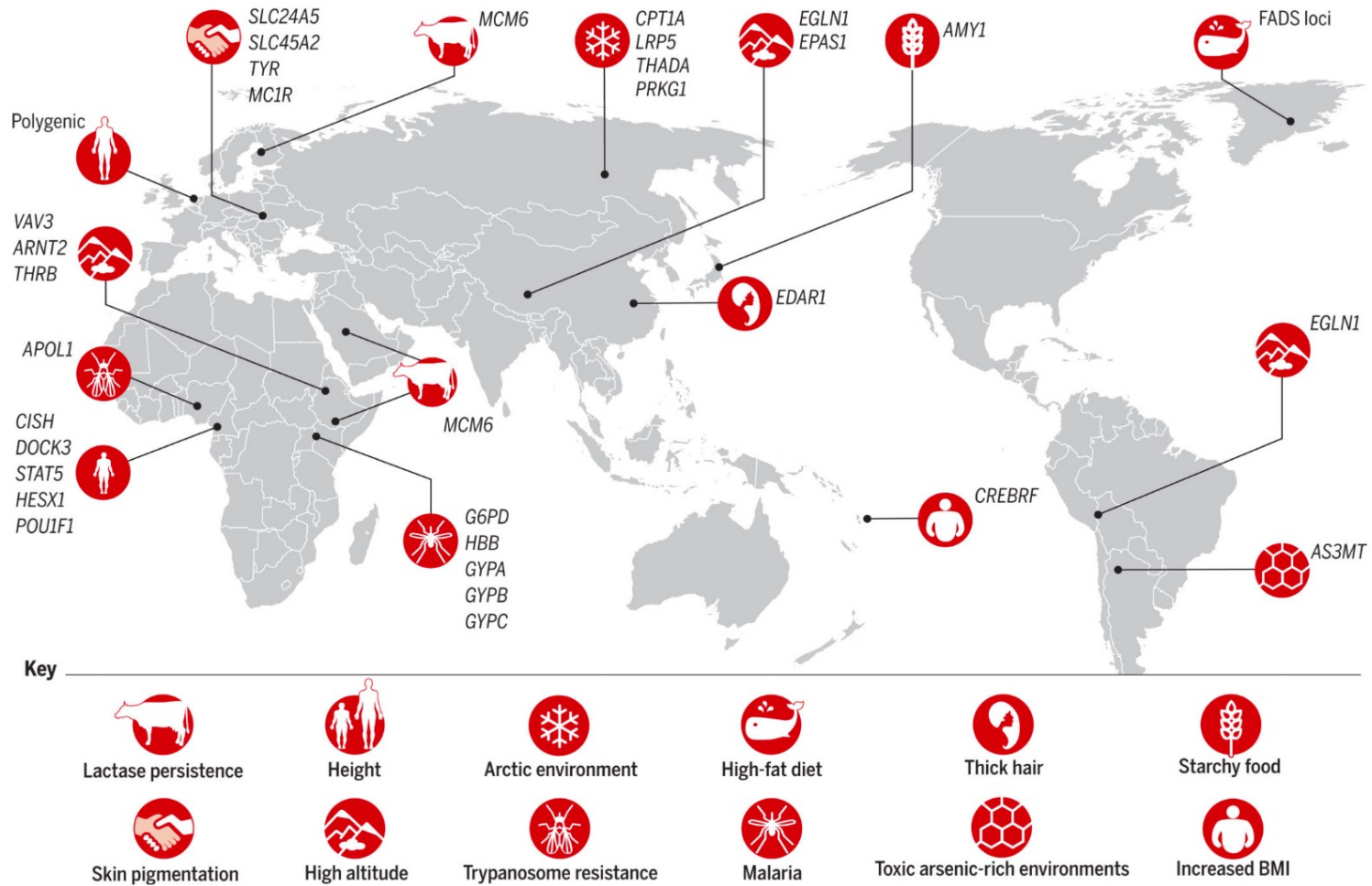


Luis B Barreiro<sup>1,2</sup>, Guillaume Laval<sup>1,2</sup>, Hélène Quach<sup>1</sup>, Etienne Patin<sup>1</sup> & Lluís Quintana-Murci<sup>1</sup>



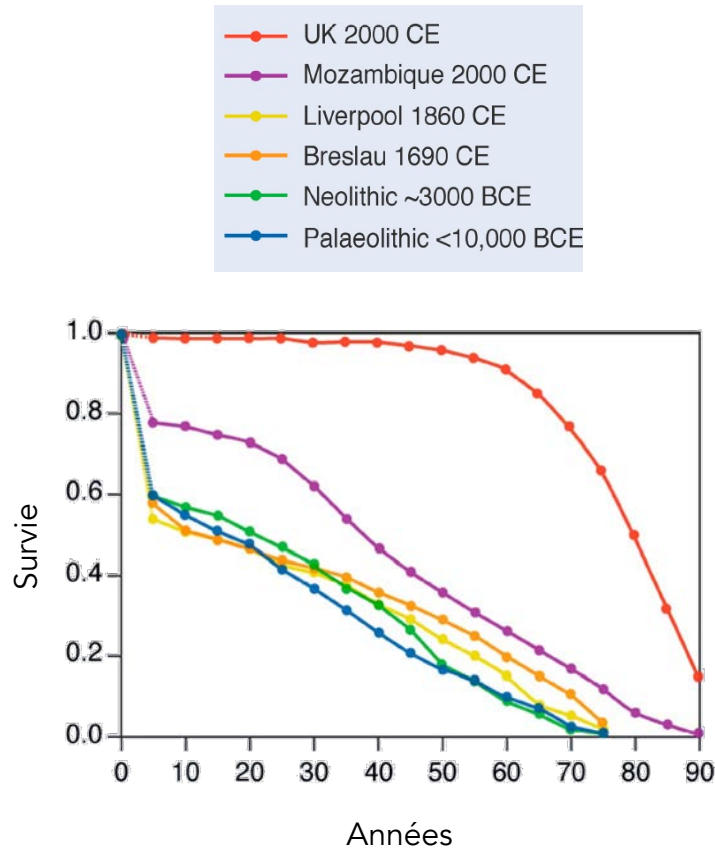
Phenotype category	Genes
Morphological traits (for example, skin pigmentation and hair development)	<i>ABCC11</i> , <b><i>EDAR</i></b> , <i>SLC45A2</i> , <i>PKP1</i> , <i>PLEKHA4</i> , <b><i>SLC24A5</i></b>
Immune response to pathogens	<i>CEACAM1</i> , <i>CR1</i> , <b><i>DUOX2</i></b> , <i>VAV2</i>
DNA repair and replication	<i>MPG</i> , <i>POLG2</i> , <i>TDP1</i>
Sensory functions (for example, olfaction and eye development)	<i>COL18A1</i> , <i>OR52K2</i> , <i>RP1L1</i>
Insulin regulation, metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension)	<i>ALMS1</i> , <i>CEACAM1</i> , <i>ENPP1</i>
Various metabolic pathways (for example, ethanol, intestinal zinc and citrulline)	<b><i>ADH1B</i></b> , <i>ASS1</i> , <i>SLC39A4</i>
Miscellaneous	<i>FBXO31</i> , <i>RTTN</i> , <b><i>SPAG6</i></b>
Unknown	<i>ABCC12</i> , <b><i>ADAT1</i></b> , <i>AK127117<sup>a</sup></i> , <i>C17orf46</i> , <i>C8orf14</i> , <i>COLEC11</i> , <b><i>CPSF3L</i></b> , <i>DNAJC5B</i> , <i>DNHD1</i> , <i>ETFDH</i> , <i>EXOC5</i> , <b><i>FAIM</i></b> , <b><i>CCDC142<sup>b</sup></i></b> , <i>FLJ37464<sup>a</sup></i> , <i>FXR1</i> , <i>GCN5L2</i> , <i>KIAA0984<sup>a</sup></i> , <i>LAMB4</i> , <i>LOC648511<sup>a</sup></i> , <b><i>LIMCH1</i></b> , <b><i>PCGF1<sup>b</sup></i></b> , <i>PLEKHG4</i> , <i>POL3S<sup>a,c</sup></i> , <b><i>RNF135</i></b> , <b><i>SLC30A9</i></b> , <i>SYTL3</i> , <i>TEX15</i> , <b><i>TTC31<sup>b</sup></i></b> , <i>VPS33B</i> , <i>ZNF646<sup>c</sup></i>

# Sélection positive et adaptation au milieu

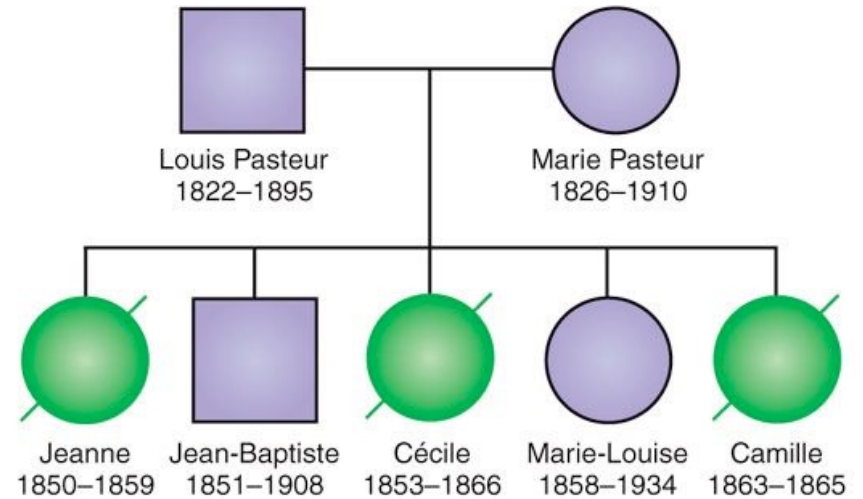




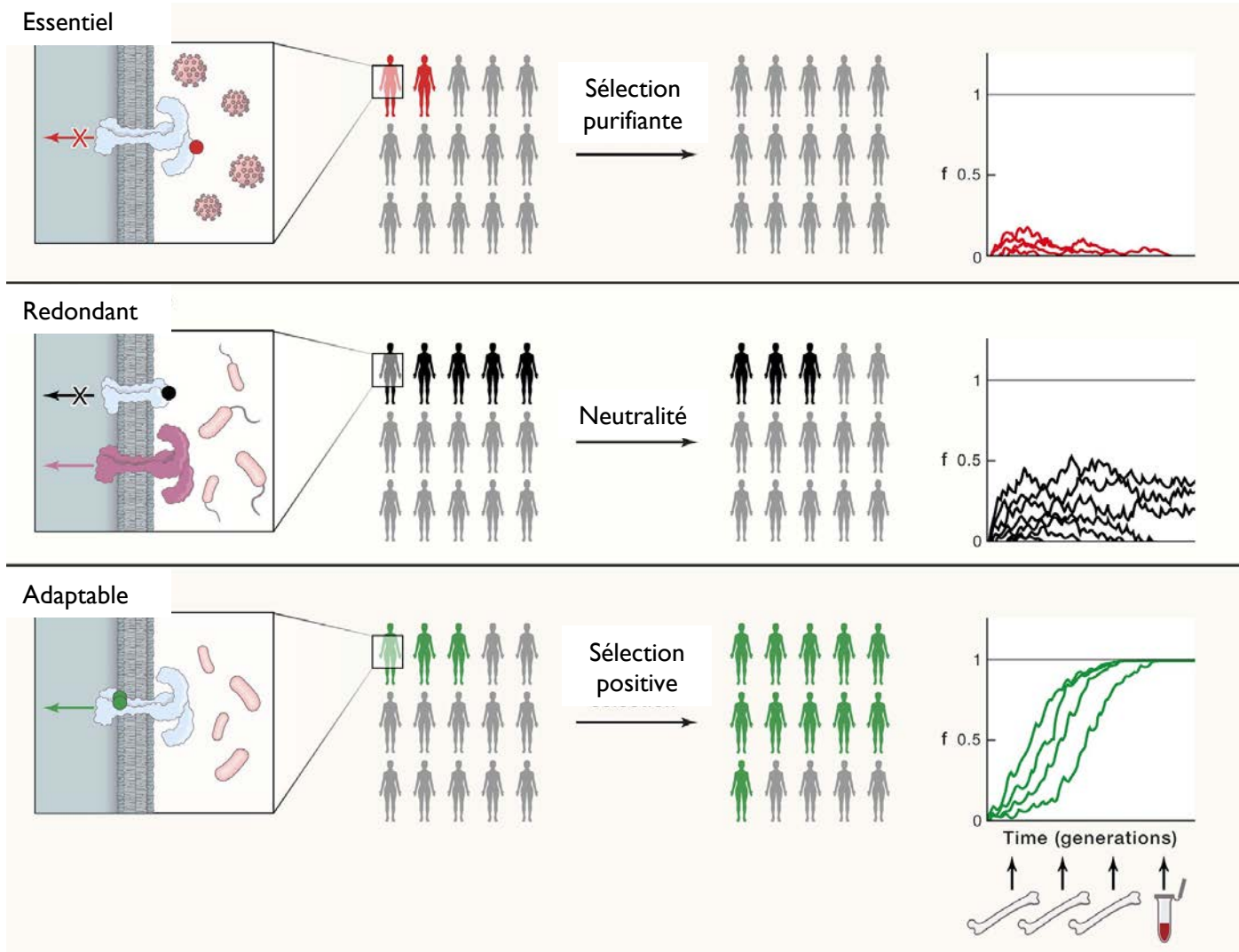
# Maladies infectieuses et mortalité



## Arbre généalogique de Louis Pasteur et génétique (?) des maladies infectieuses

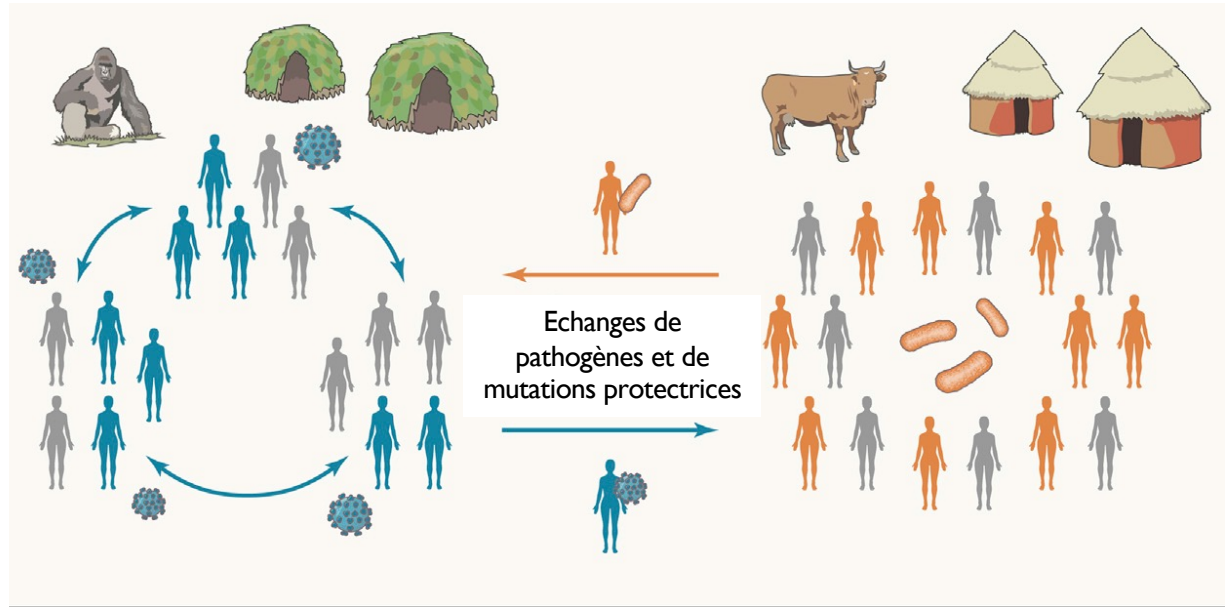


# Génétique de l'infection: une approche intégrative



# Métissage: un accélérateur pour l'adaptation au milieu?

## Métissage adaptatif



## Traces génétiques du métissage dans différents chromosomes

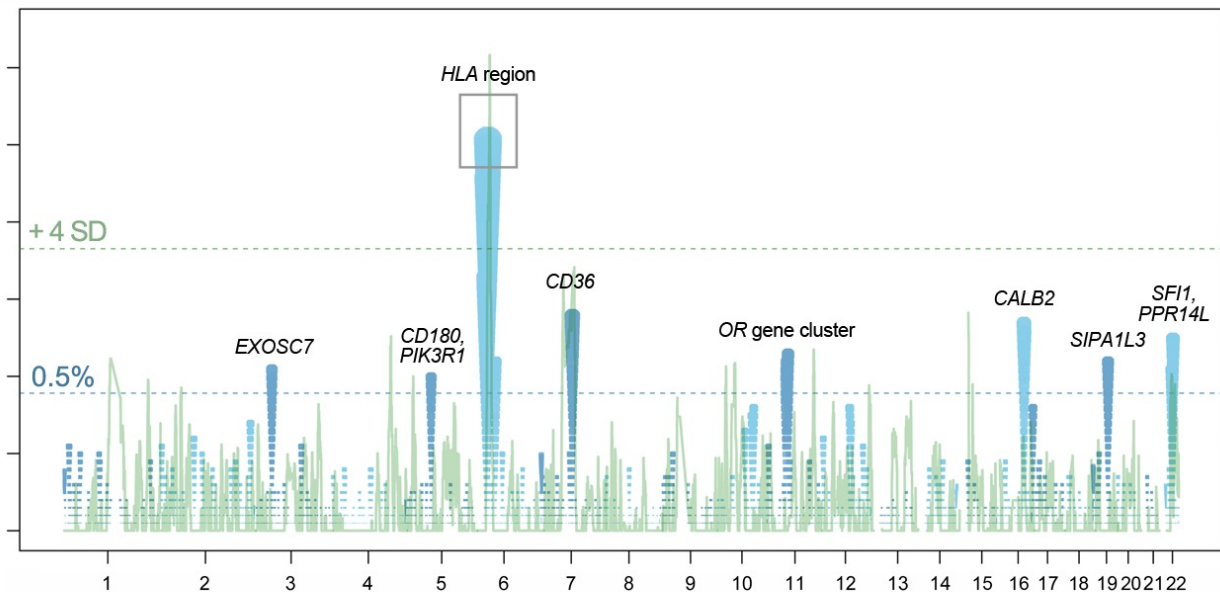
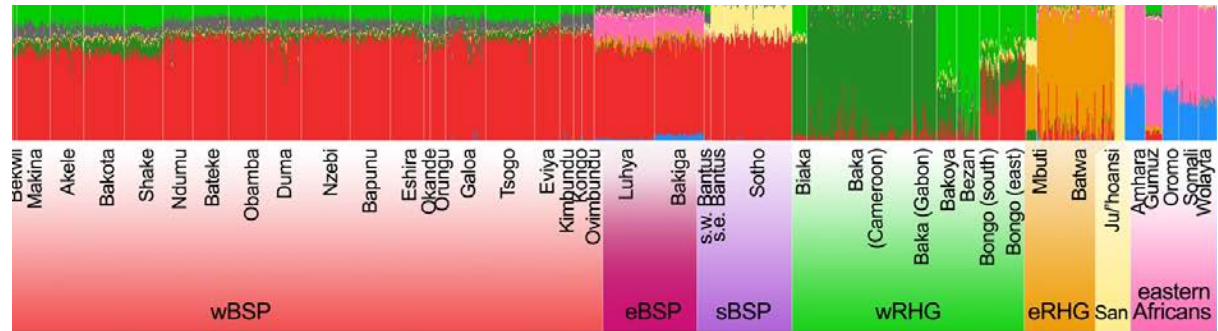




# Migrations, métissage et adaptation au milieu



## Métissages des peuples bantous avec les populations autochtones



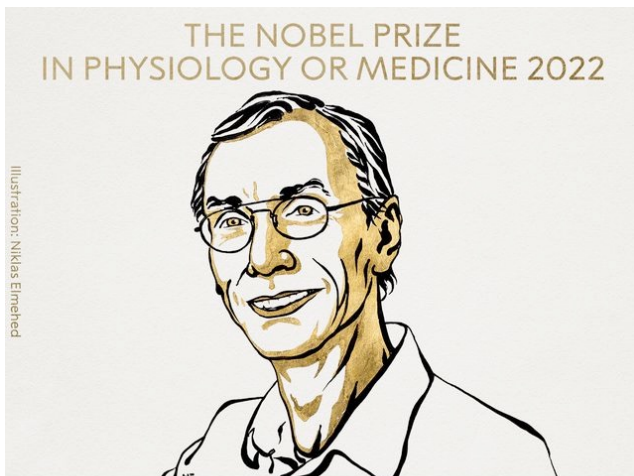
# L'apport de l'ADN ancien

---



Principalement des tissus calcifiés  
< 1.5 million d'années

# Métissage avec des anciens hominines



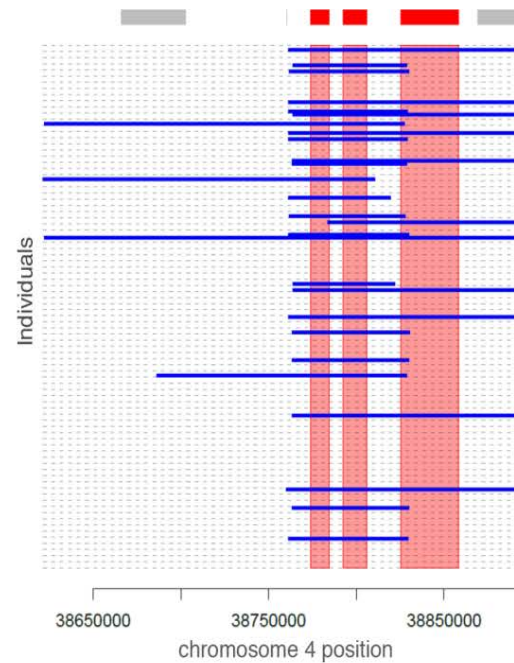
**Svante Pääbo**  
"for his discoveries concerning the genomes  
of extinct hominins and human evolution"  
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET



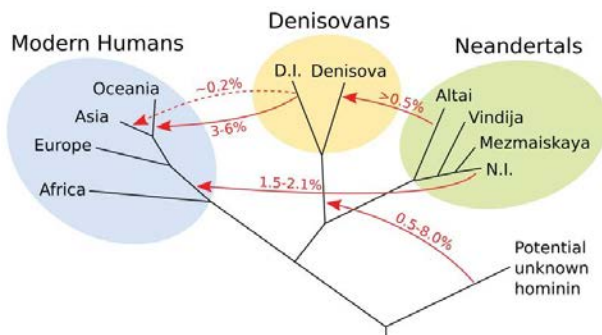
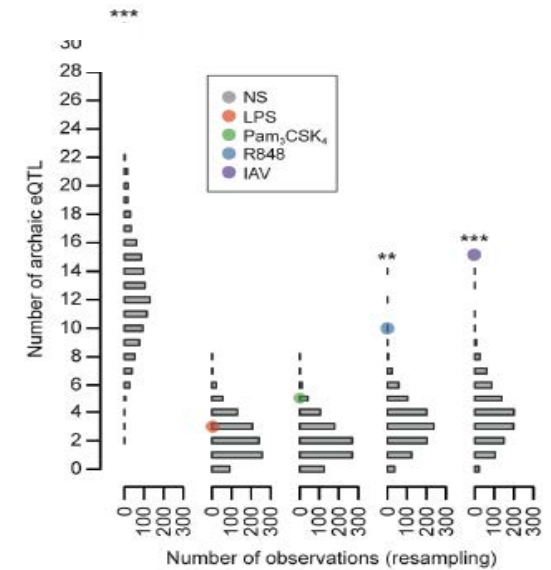
# Héritage Néandertal et réponse immunitaire



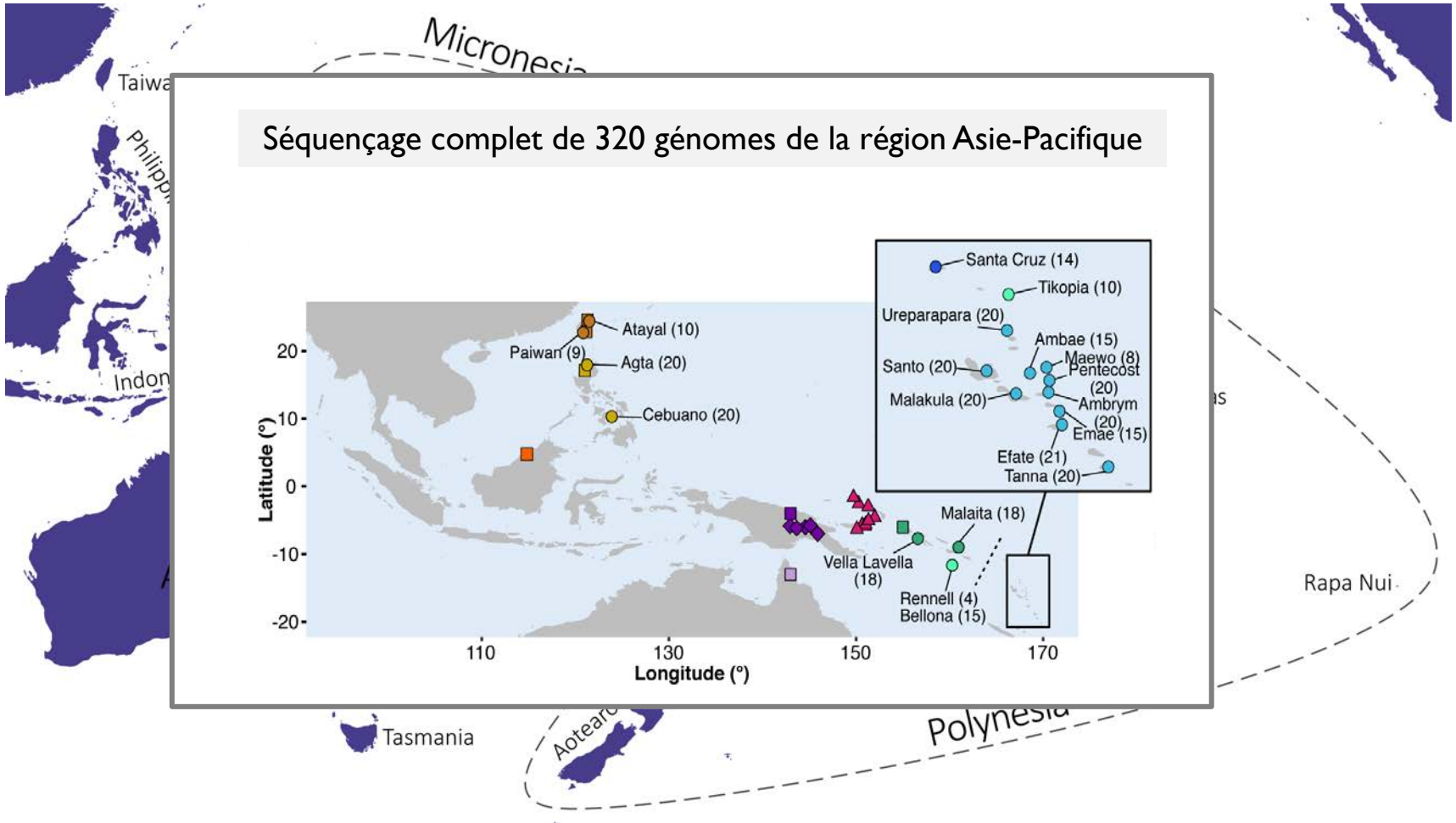
TLR1-TLR6-TLR10



eQTLs immunitaires

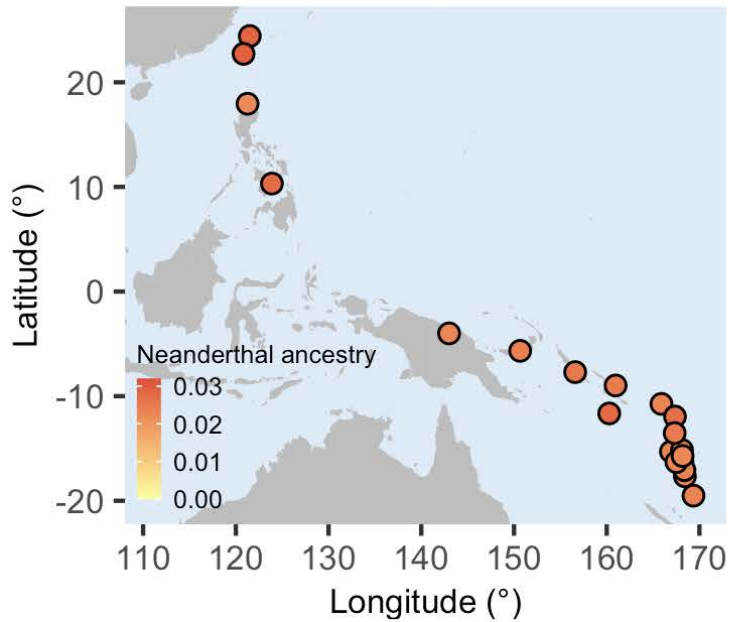


# Héritage des hommes archaïques au Pacifique



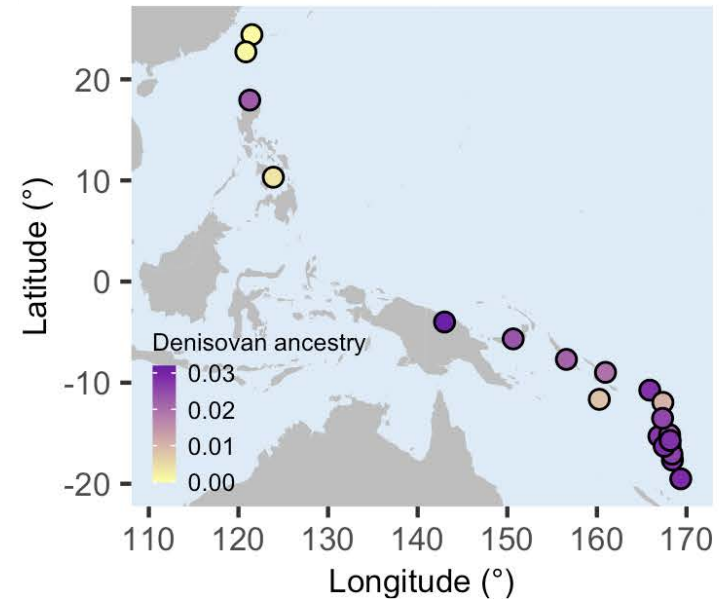
# Héritage des hommes archaïques au Pacifique

## Héritage Neanderthalien (~2.2–2.9%)



Phénotypes multiples liés à l'immunité, au développement neuronal, au métabolisme et aux phénotypes de pigmentation

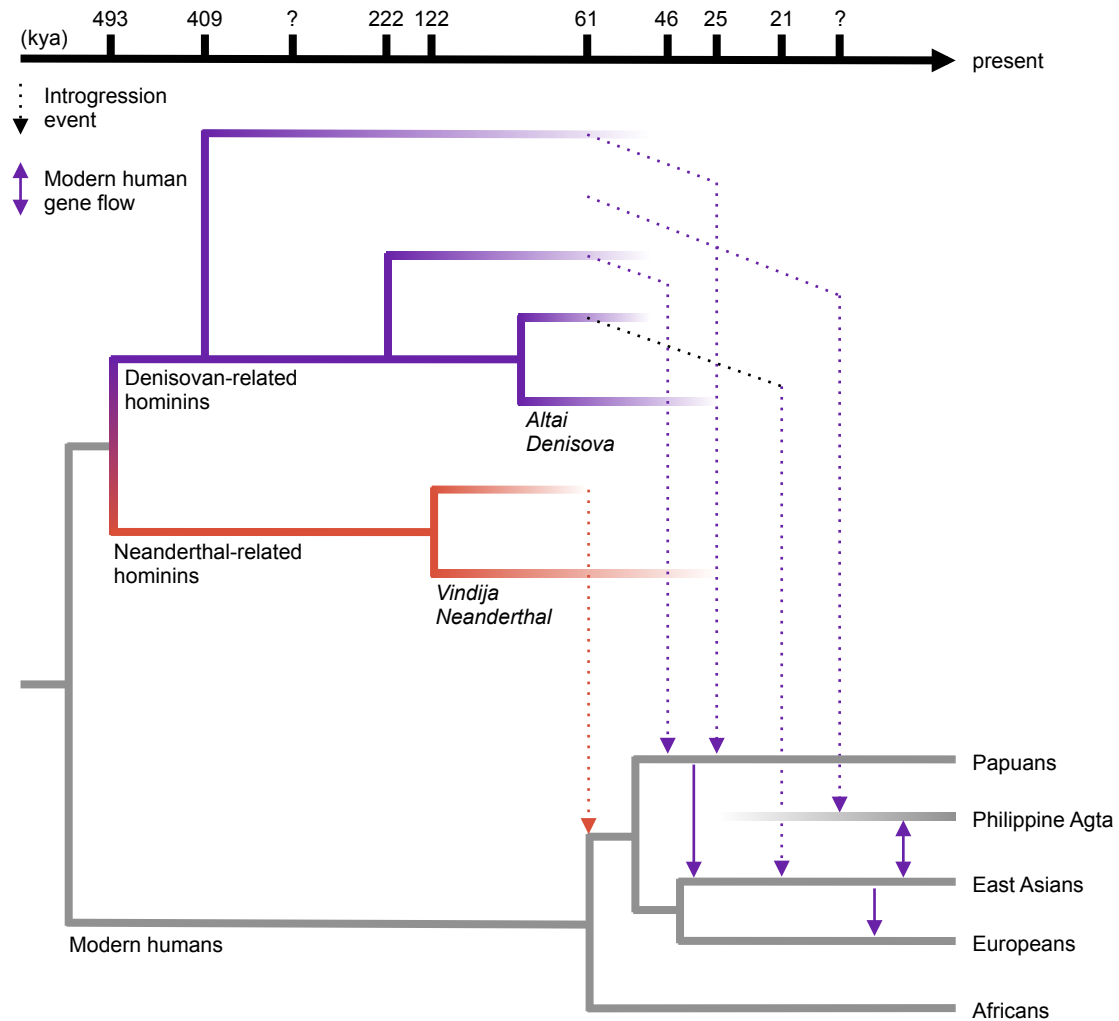
## Héritage Denisovien (~0–3.2%)



Phénotypes immunitaires (soit 14 nouveaux gènes liés à la régulation de l'immunité innée et adaptative)

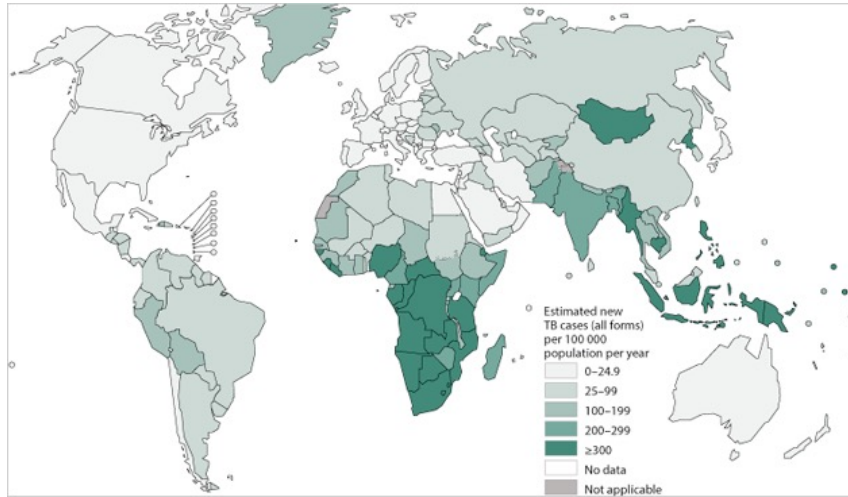


# Héritage des hommes archaïques au Pacifique



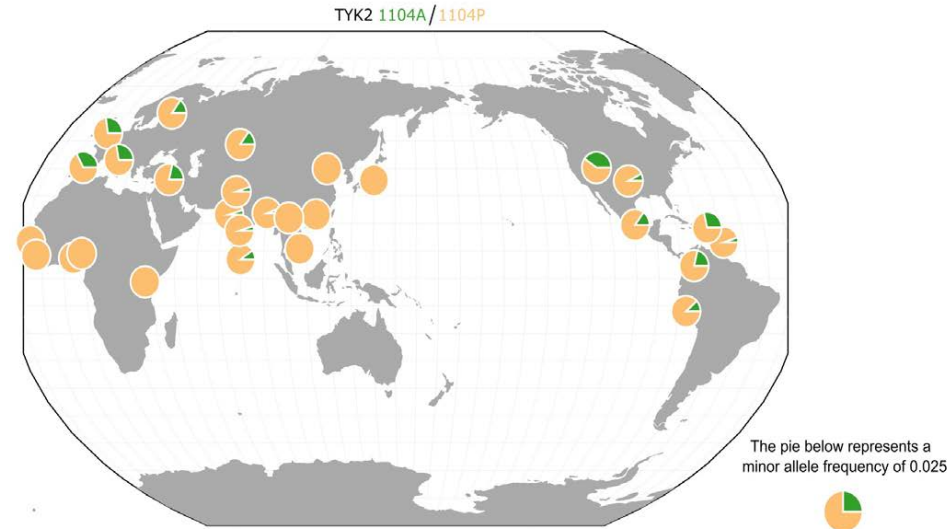
# L'histoire de la tuberculose en Europe

## Taux d'incidence estimés de la tuberculose



Source: Global TB report 2016

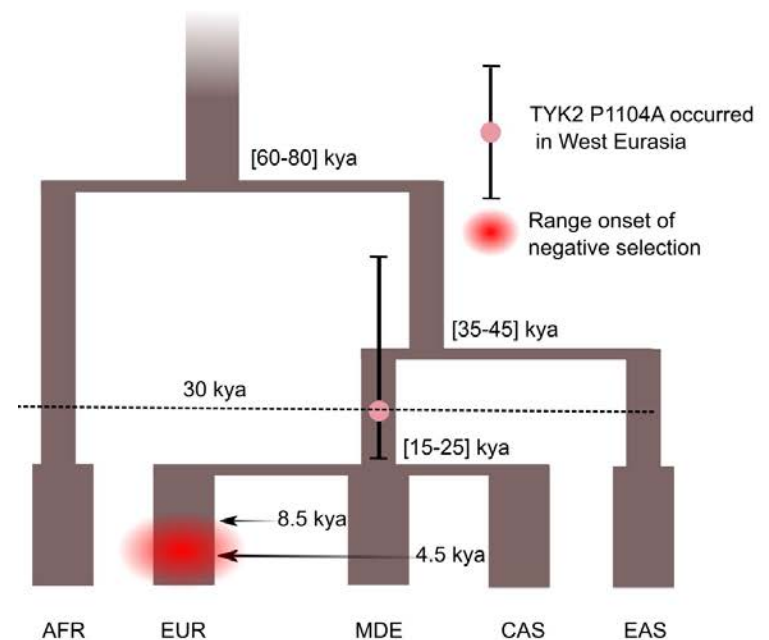
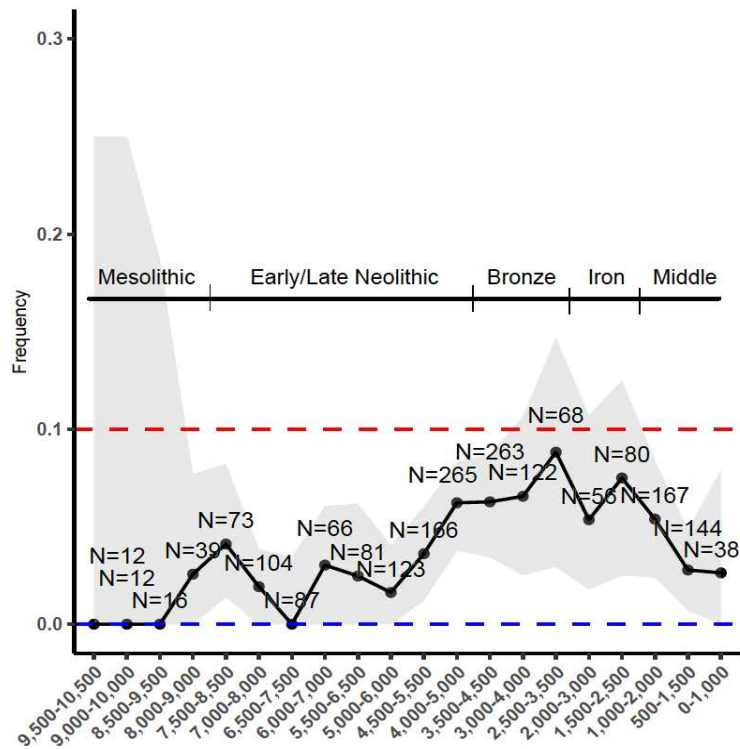
## Distribution de la mutation PI I04A de TYK2



Les homozygotes pour le polymorphisme PI I04A de TYK2 étaient plus à risque de développer des formes cliniques de TB

# L'histoire de la tuberculose en Europe

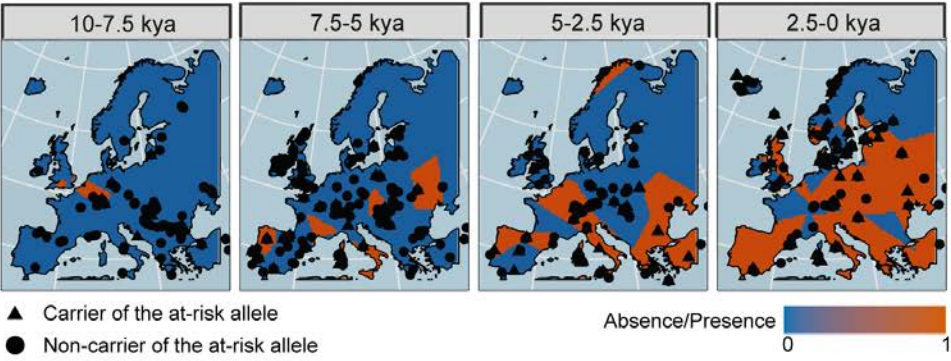
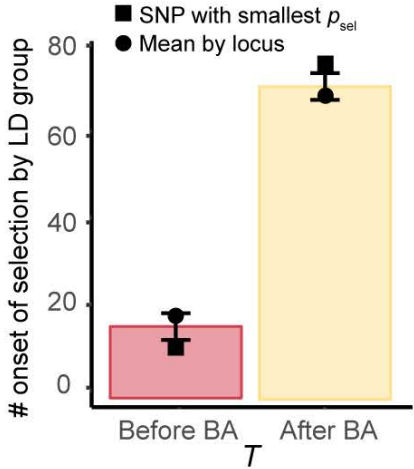
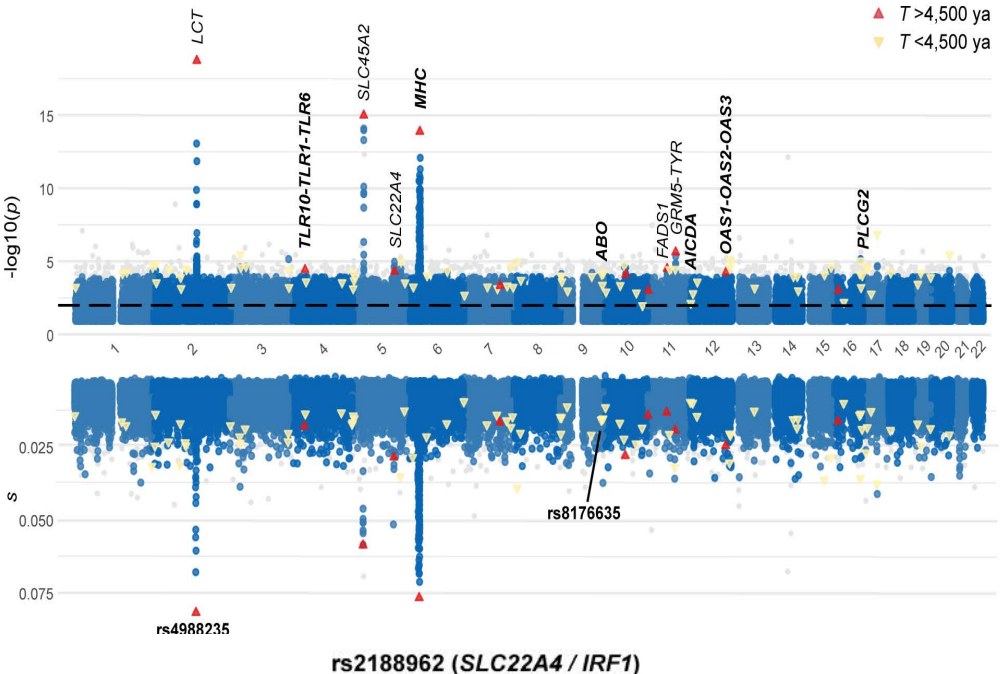
Analyses de 1013 génomes anciens qui couvrent un transept temporel de la période mésolithique au Moyen Âge et à l'époque actuelle



Après l'âge du bronze, la sélection négative a commencé il y a environ 2000 ans, avec un très fort coefficient de sélection

# L'histoire des épidémies en Europe

Analyses de 2,383 génomes anciens du mésolithique au Moyen Âge et à l'époque actuelle

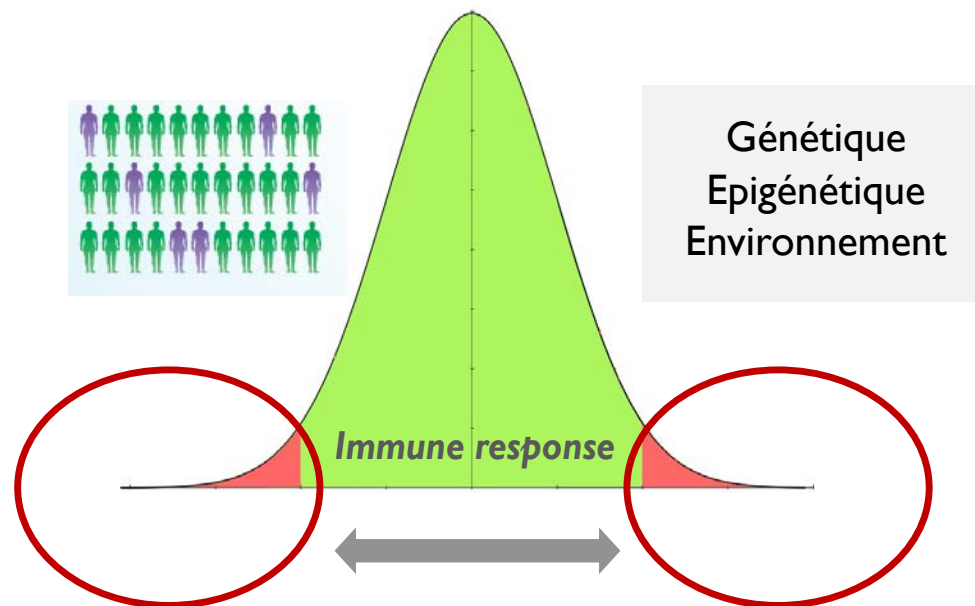


Kerner et al. *Cell Genomics*, 2023



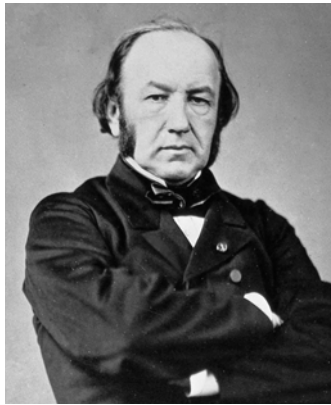
# Immunologie, génétique et médecine de précision

## Facteurs façonnant la variabilité de la réponse immunitaire

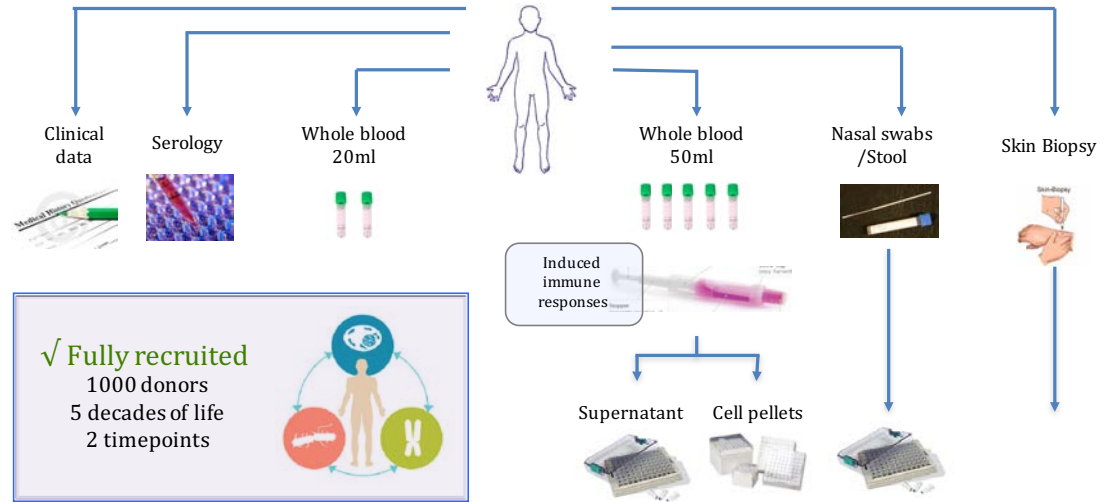


**Vers une médecine personnalisée, de précision**

# Milieu Intérieur - vers une médecine de précision

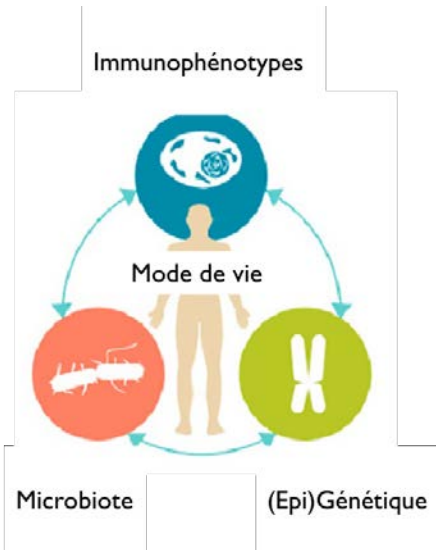


Claude Bernard  
1813-1878

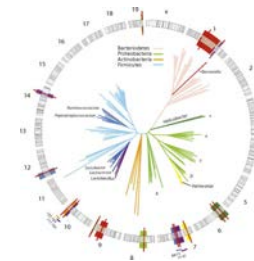
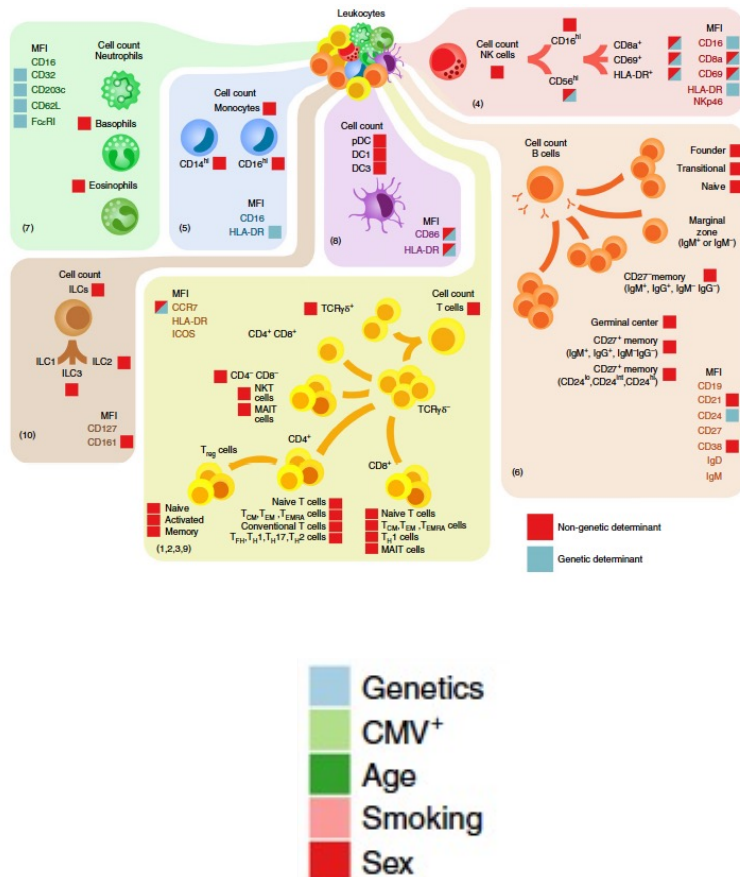


√ Fully recruited  
1000 donors  
5 decades of life  
2 timepoints

<p>1000 eCRF ≥ 300 var / p</p>	<p>10 Panels 15000 FCS files ≥ 500 var / p</p>	<p>1000 Genotypes 750K var / p</p>	<p>180.000 Supernatant Tubes ≈ 50 var / tube ≈ 2000 var / p</p>	<p>60.000 RNA profiles ≥ 600 var / tube ≥ 24000 var / d</p>	<p>1000 Enterotypes 16S rRNA NGS</p>	<p>300 fibroblast lines → iPS</p>
------------------------------------	--	--	---	---	--	---------------------------------------



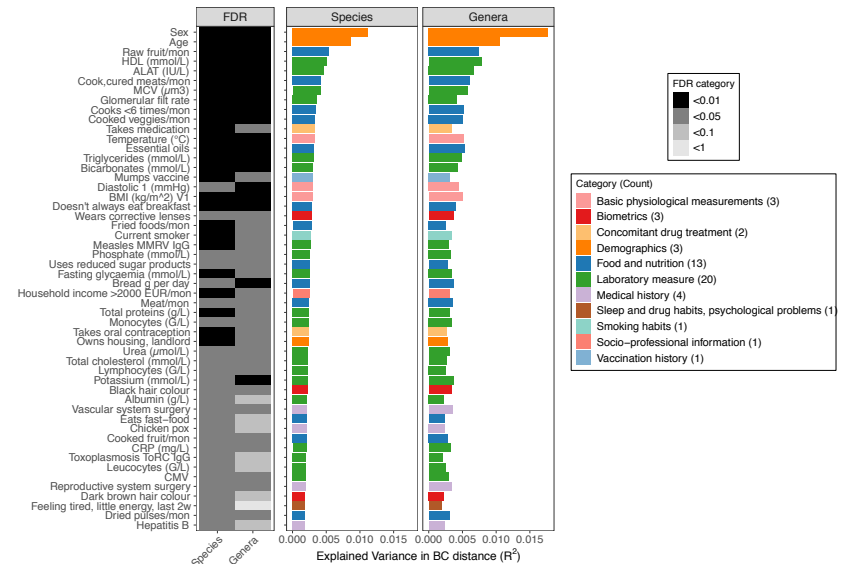
# Variabilité des cellules sanguines et du microbiote



Séquençage du microbiote intestinal



Questionnaires



# Remerciements



## **Les communautés impliquées dans nos études**

### **African studies**

Paul Verdu, Evelyne Heyer, Alain Froment, MNHN, Paris  
Luis Barreiro, University of Chicago  
George H. Perry, Penn State University  
Achille Massougbojji, IRCB, Bénin  
Patrick Mouguiama-Daouda, Univ Omar Bongo, Gabon  
Luisa Pereira, IPATIMUP, Porto  
Jean-Michel Dugoujon, CNRS, Toulouse

### **Pacific studies**

Antoine Gessain, Olivier Cassar, Pasteur Institute  
Mattias Jakobsson, Maximilian Larena, Uppsala University  
Jean-François Deleuze, CEA-CNG  
Albert Min-Shan Ko, Chinese Academy of Sciences  
Frédérique Valentin, CNRS, Paris  
Ying-Chin Ko, Environment-Disease Research Center Taiwan  
Laurent Excoffier, University of Bern  
Mark Stoneking, MPI, Leipzig  
Ministry of Health, Republic of Vanuatu

### **Immunity studies**

Jean-Laurent Casanova, Rockefeller University, NYC  
Laurent Abel, Institut Imagine, Paris  
Darragh Duffy, Institut Pasteur, Paris



Labex IBEID



# L'évolution humaine au service de la médecine

---



Louis Pasteur

“ Le meilleur médecin est la nature:  
elle guérit les trois quarts des maladies et ne  
dit jamais de mal de ses confrères”