



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



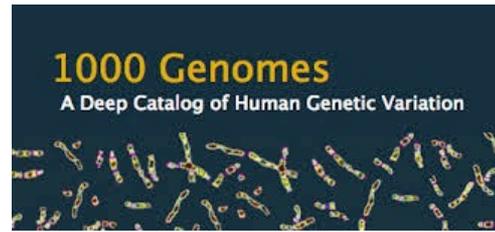
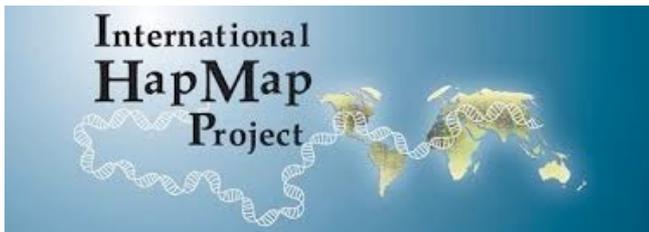
Les dernières 20 années en génomique humaine

articles

Initial sequencing and analysis of the human genome

International Human Genome Sequencing Consortium*

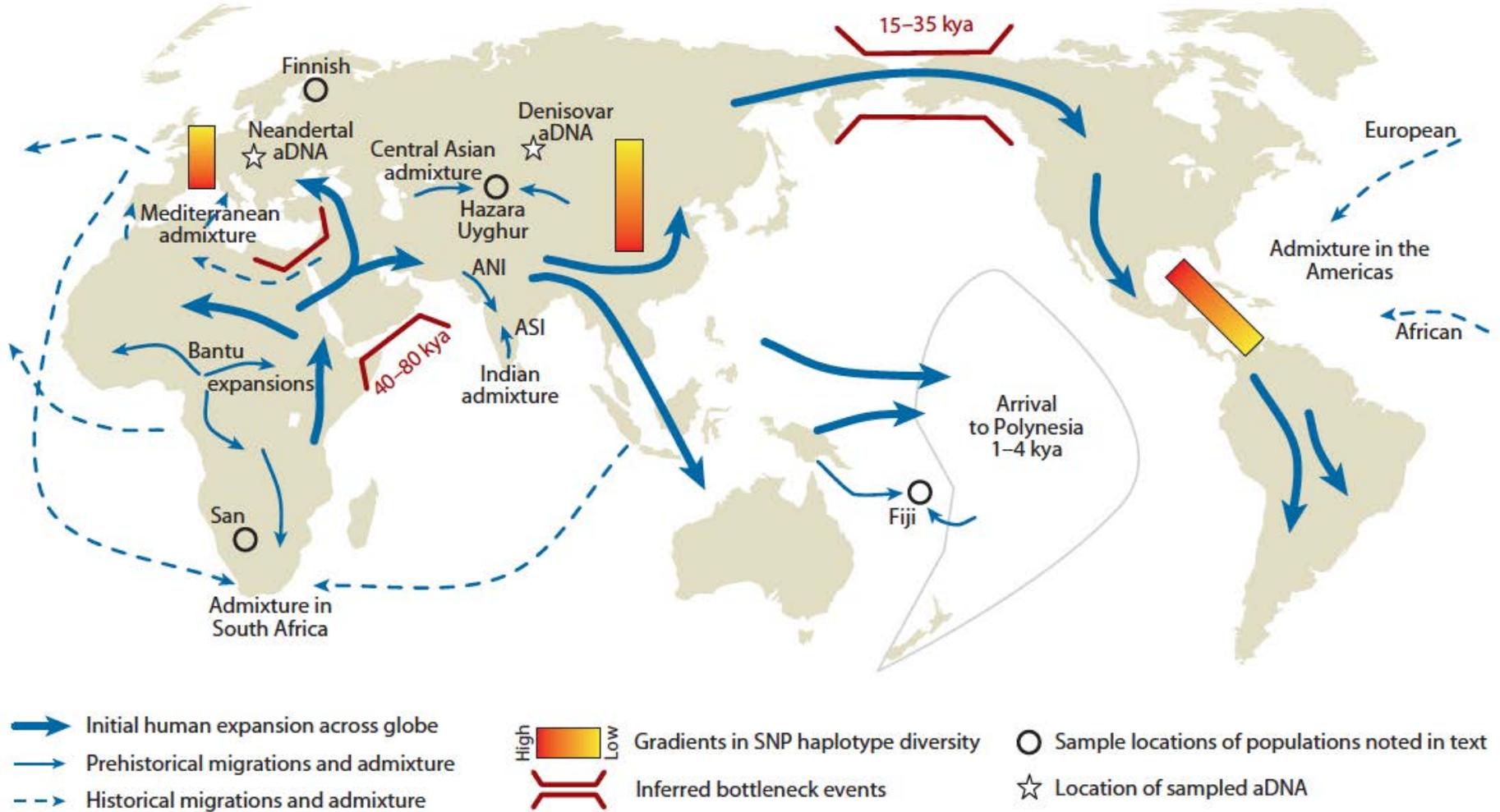
* A partial list of authors appears on the opposite page. Affiliations are listed at the end of the paper.



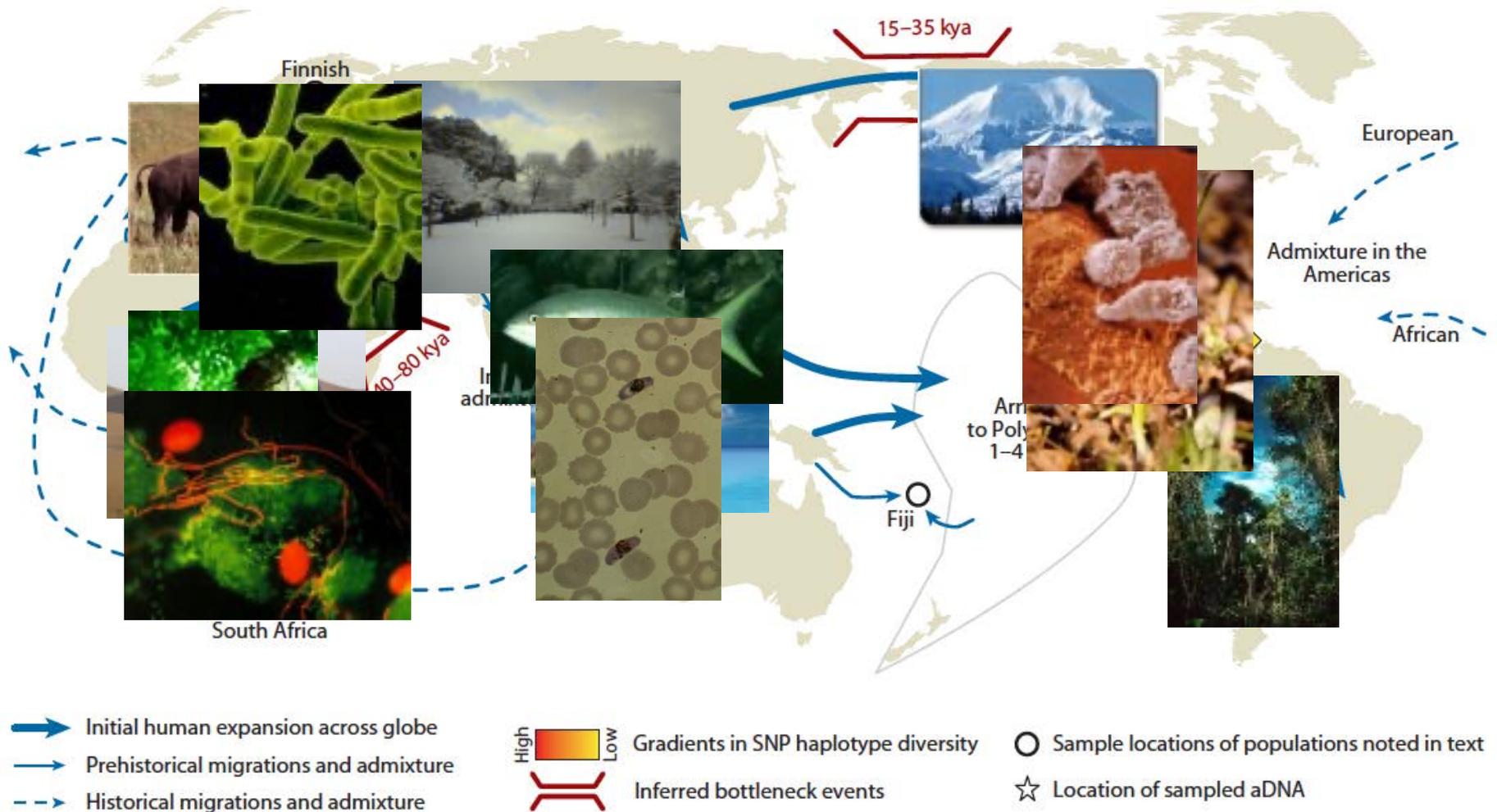
Chacun de nous est porteur de:

- 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

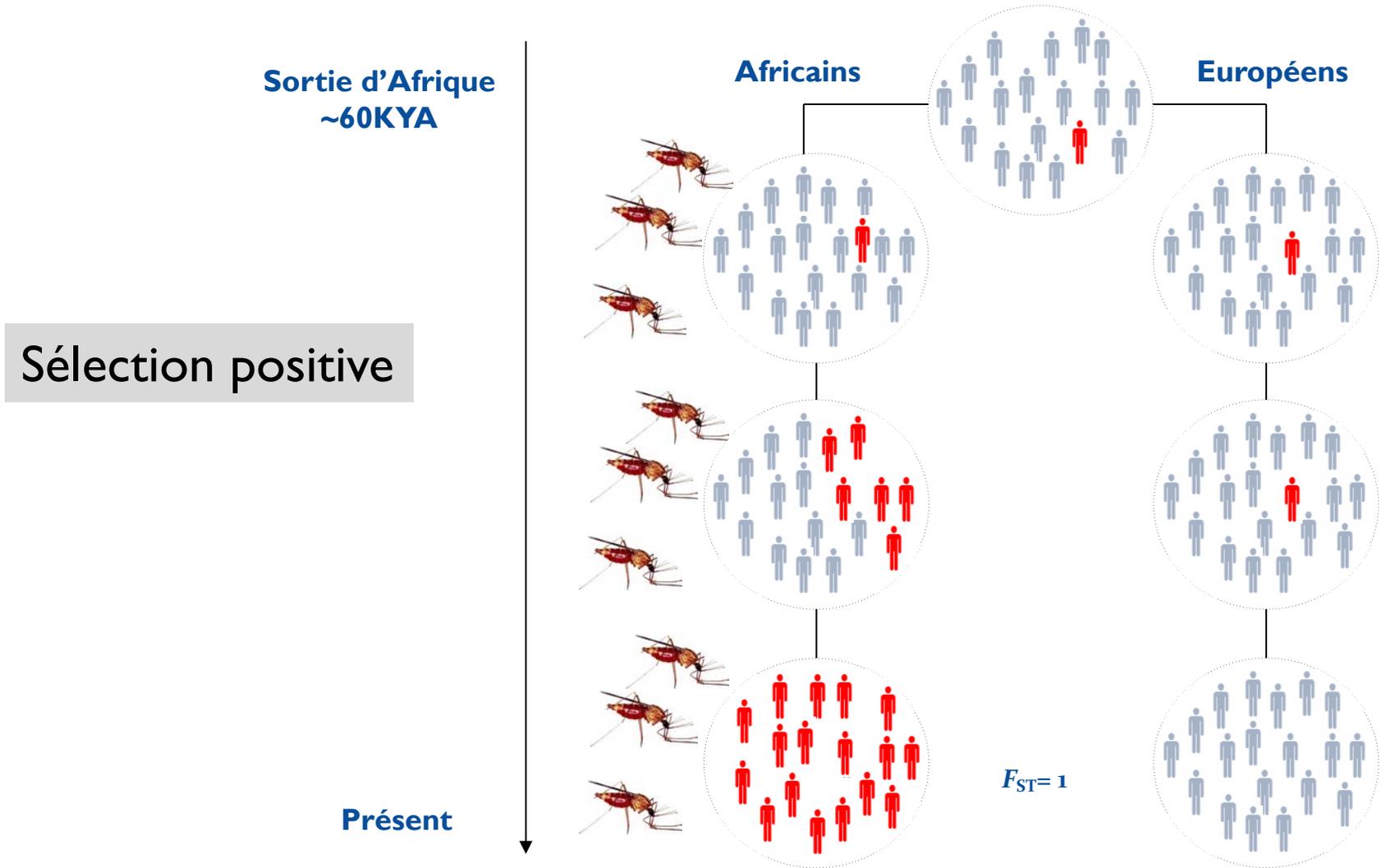
Génétique et migrations humaines



Migrations et adaptation à l'environnement



Sélection positive - Différentiation des populations

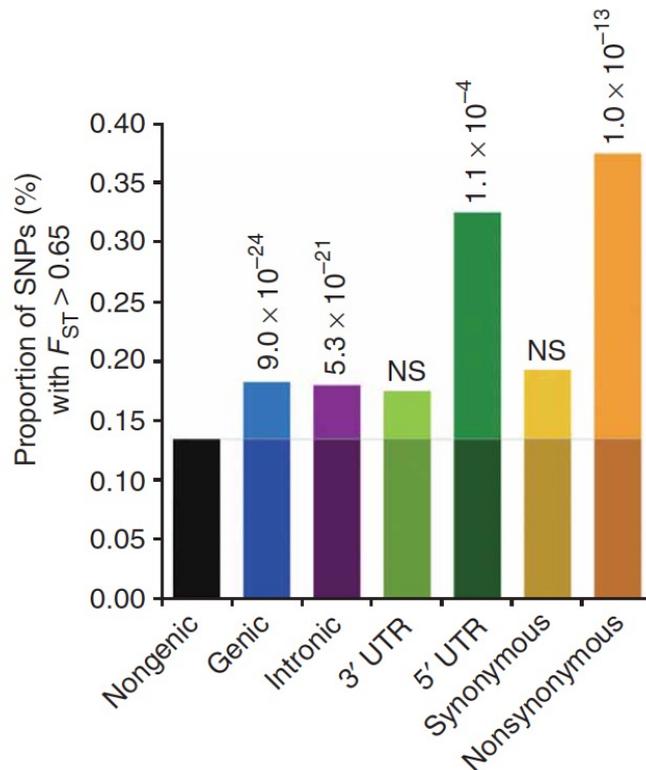


Sélection naturelle et différenciation des populations

Natural selection has driven population differentiation in modern humans

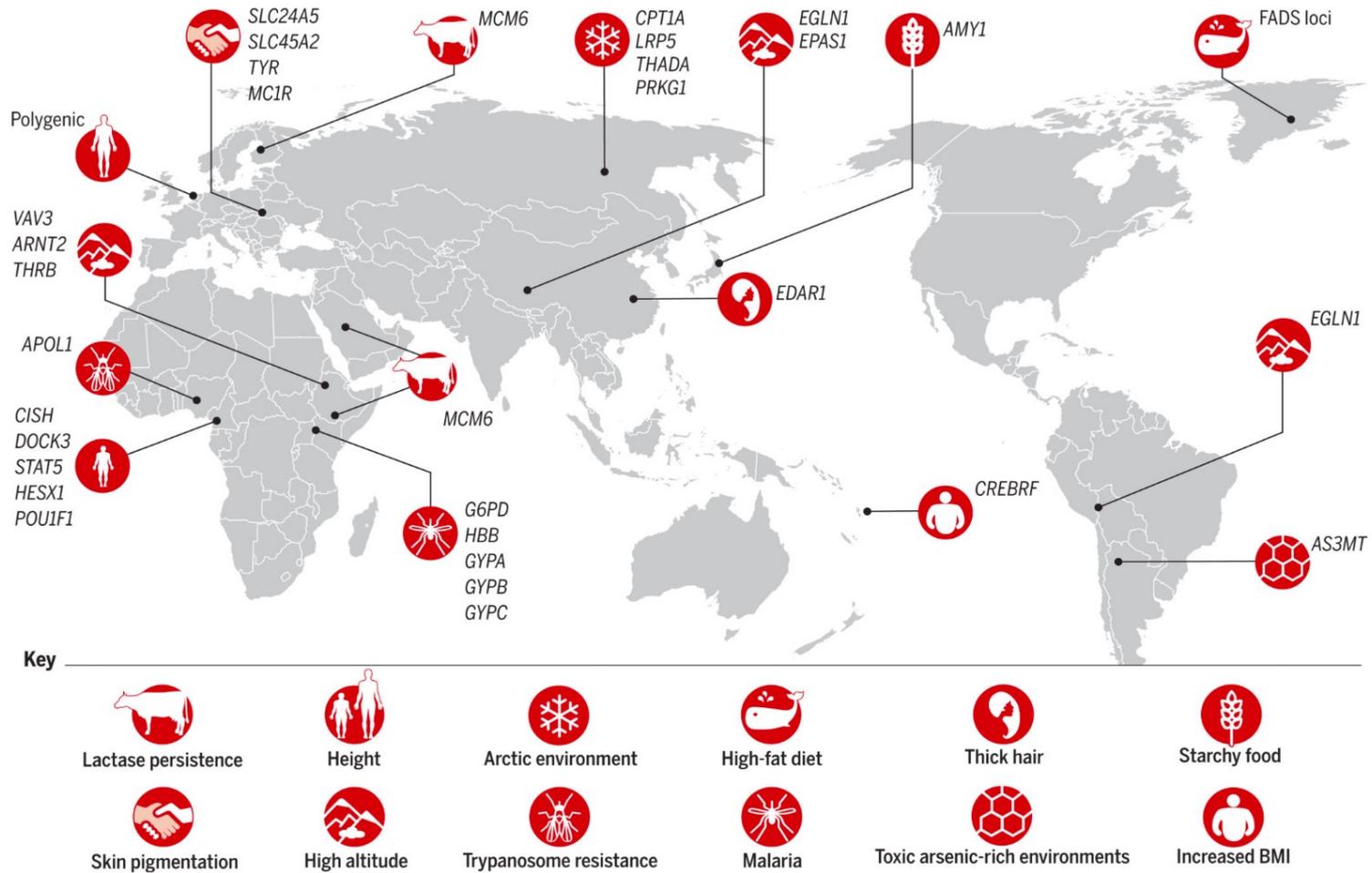


Luis B Barreiro^{1,2}, Guillaume Laval^{1,2}, Hélène Quach¹, Etienne Patin¹ & Lluís Quintana-Murci¹

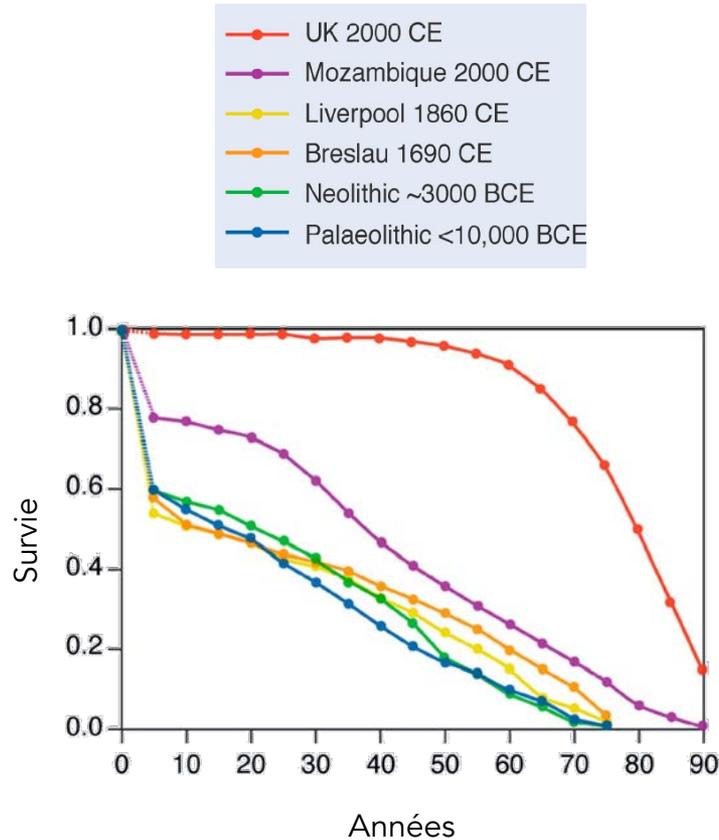


Phenotype category	Genes
Morphological traits (for example, skin pigmentation and hair development)	<i>ABCC11</i> , <i>EDAR</i> , <i>SLC45A2</i> , <i>PKP1</i> , <i>PLEKHA4</i> , <i>SLC24A5</i>
Immune response to pathogens	<i>CEACAM1</i> , <i>CR1</i> , <i>DUOX2</i> , <i>VAV2</i>
DNA repair and replication	<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)	<i>ADH1B</i> , <i>ASS1</i> , <i>SLC39A4</i>
Miscellaneous	<i>FBXO31</i> , <i>RTTN</i> , <i>SPAG6</i>
Unknown	<i>ABCC12</i> , <i>ADAT1</i> , <i>AK127117^a</i> , <i>C17orf46</i> , <i>C8orf14</i> , <i>COLEC11</i> , <i>CPSF3L</i> , <i>DNAJC5B</i> , <i>DNHD1</i> , <i>ETFDH</i> , <i>EXOC5</i> , <i>FAIM</i> , <i>CCDC142^b</i> , <i>FLJ37464^a</i> , <i>FXR1</i> , <i>GCN5L2</i> , <i>KIAA0984^a</i> , <i>LAMB4</i> , <i>LOC648511^a</i> , <i>LIMCH1</i> , <i>PCGF1^b</i> , <i>PLEKHG4</i> , <i>POL3S^{a,c}</i> , <i>RNF135</i> , <i>SLC30A9</i> , <i>SYTL3</i> , <i>TEX15</i> , <i>TTC31^b</i> , <i>VPS33B</i> , <i>ZNF646^c</i>

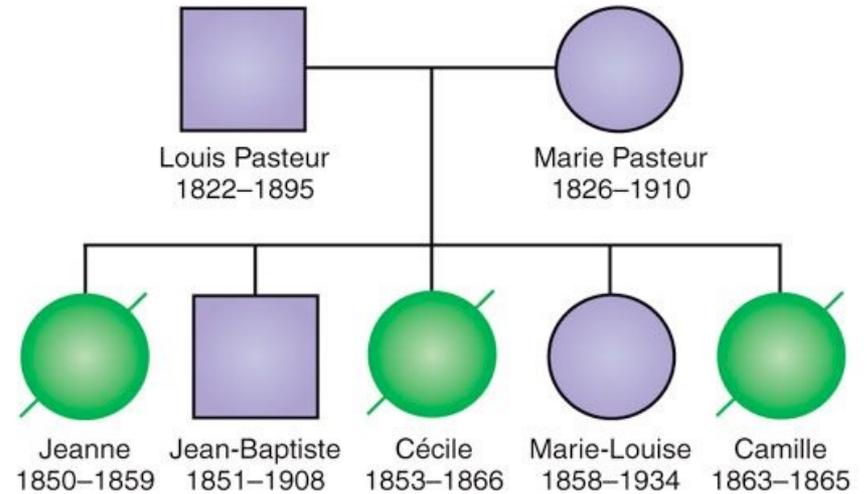
Sélection positive et adaptation au milieu



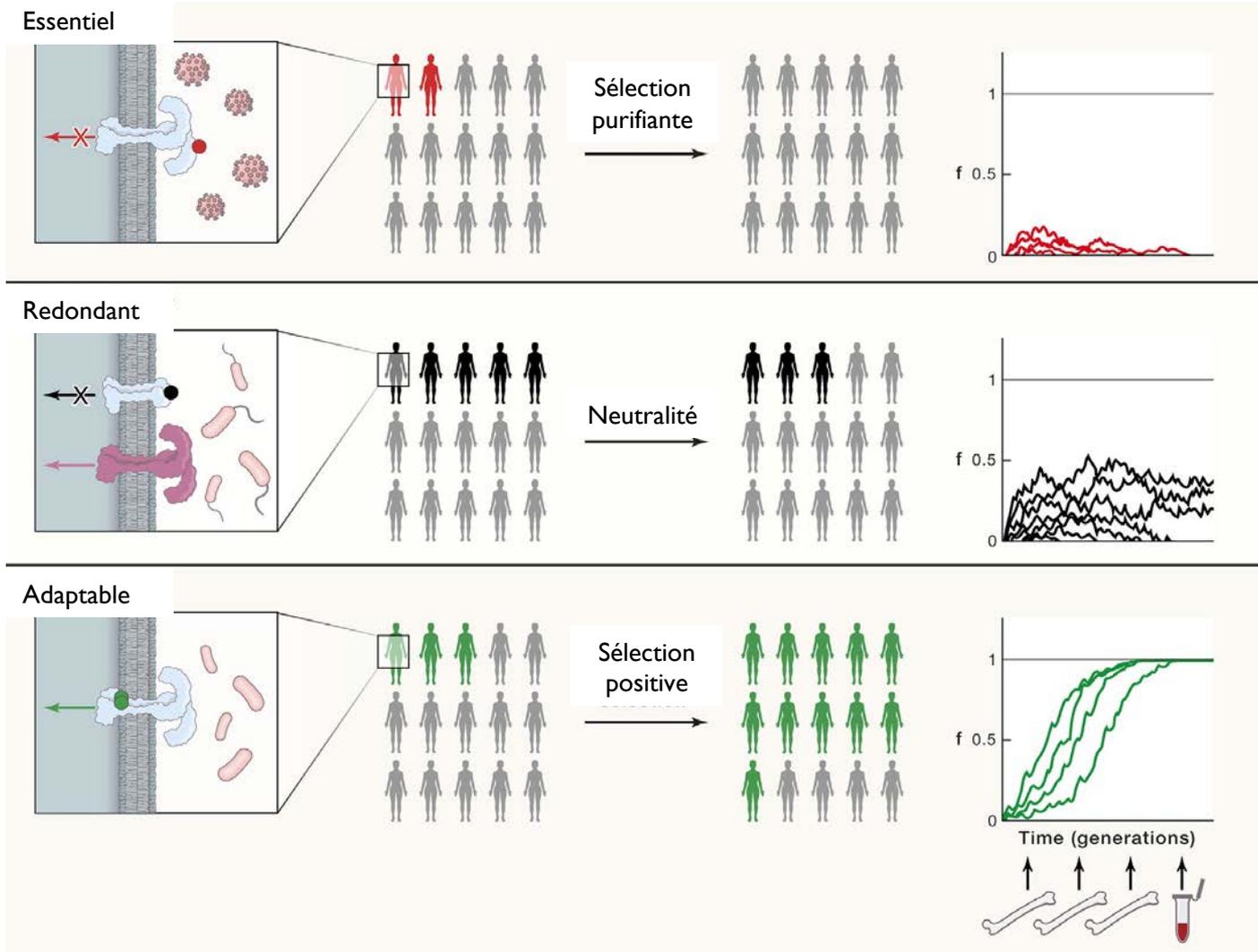
Maladies infectieuses et mortalité



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

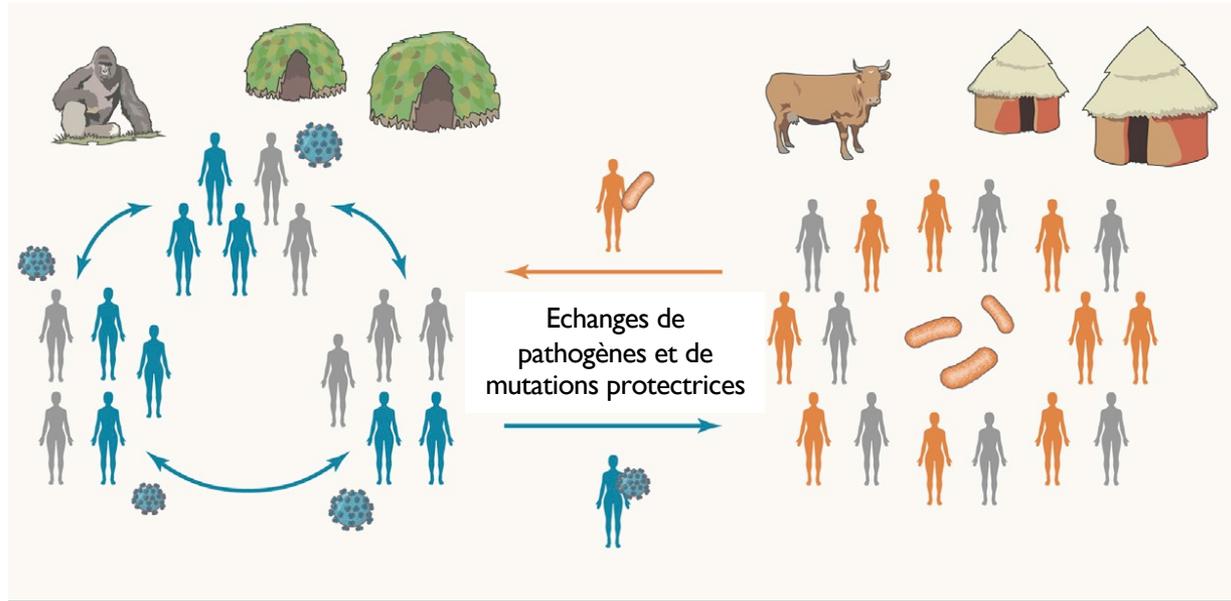


Génétique de l'infection: une approche intégrative



Métissage: un accélérateur pour l'adaptation au milieu?

Métissage adaptatif



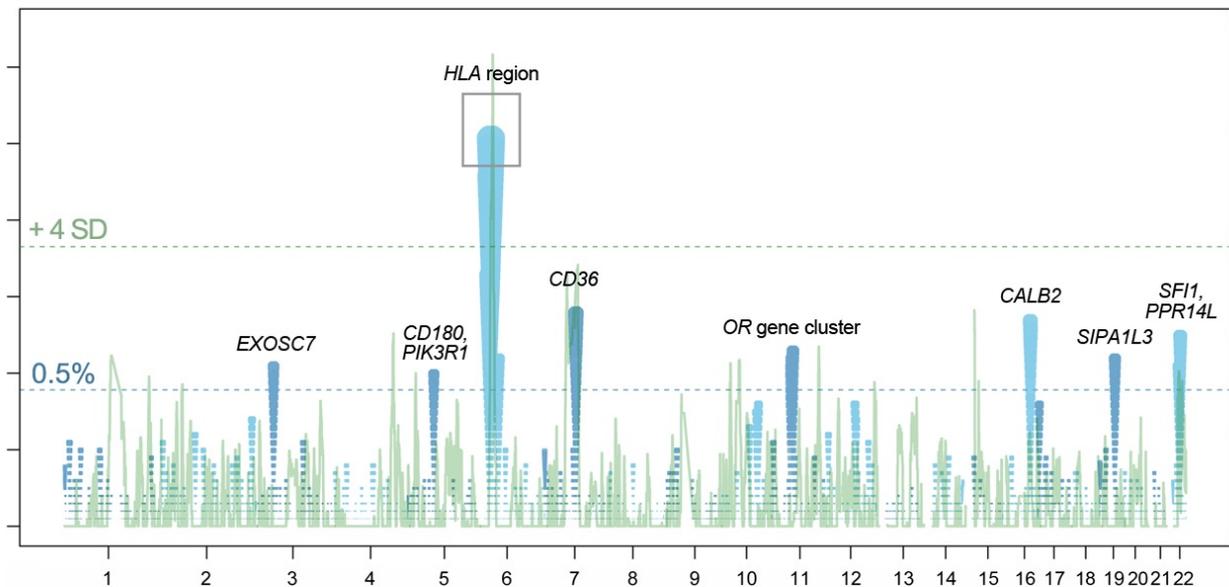
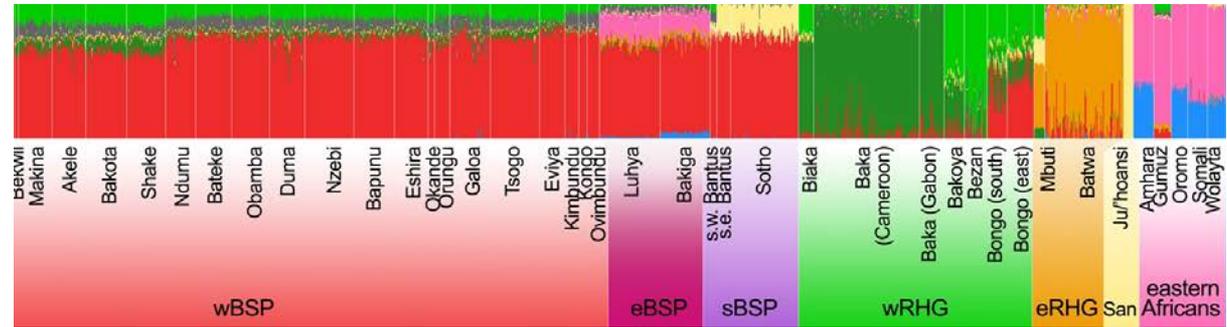
Traces génétiques du métissage dans différents chromosomes



Migrations, métissage et adaptation au milieu



Métissages des peuples bantous avec les populations autochtones

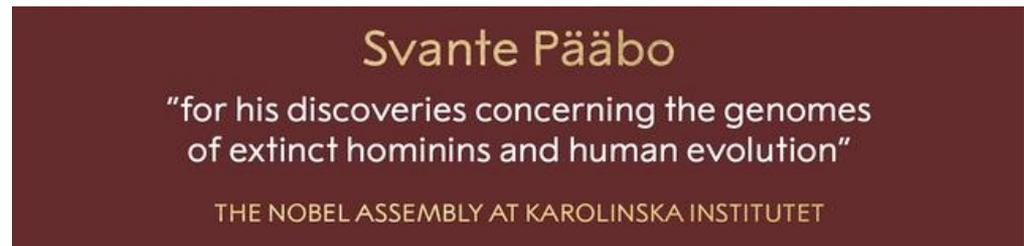
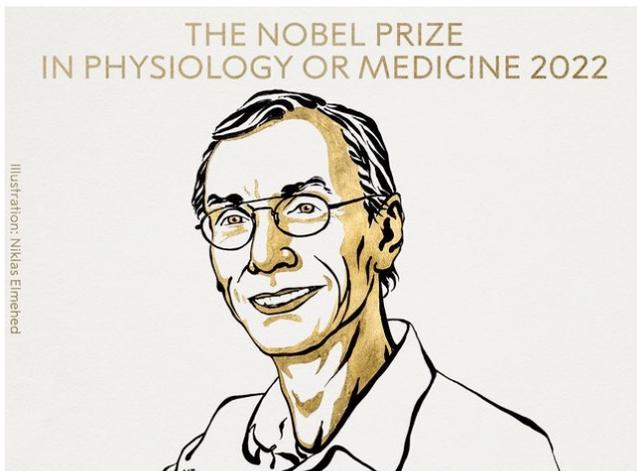


L'apport de l'ADN ancien



Principalement des tissus calcifiés
< 1.5 million d'années

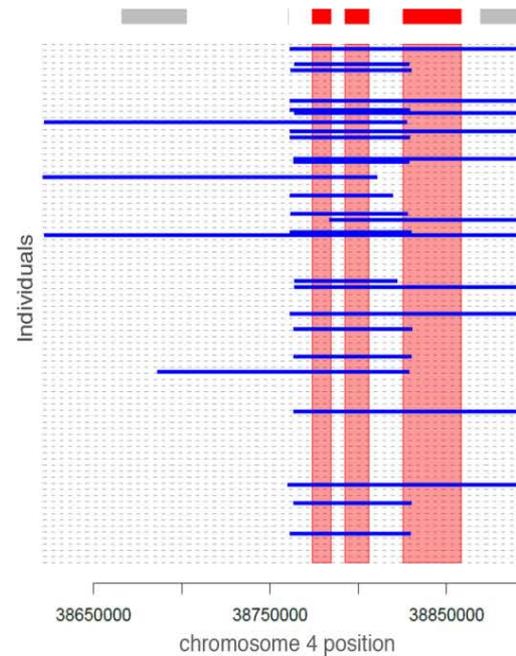
Métissage avec des anciens hominines



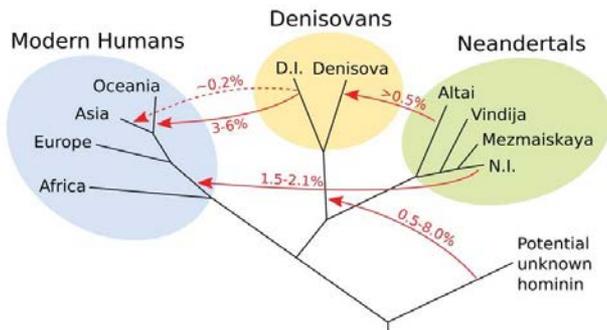
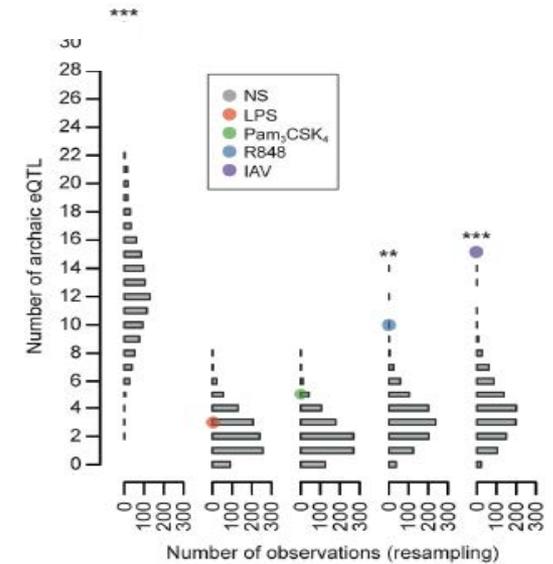
Héritage Néandertal et réponse immunitaire



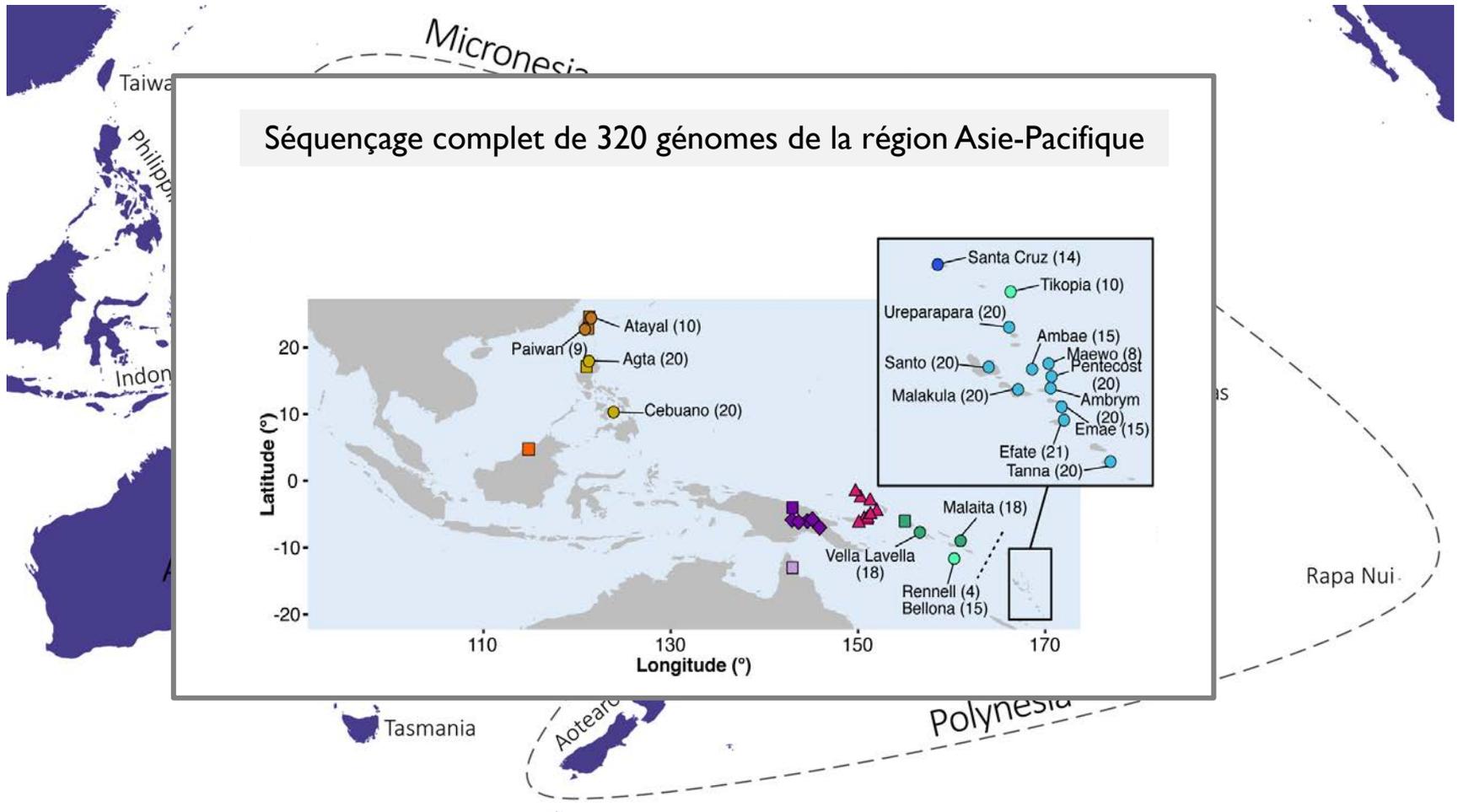
TLR1-TLR6-TLR10



eQTLs immunitaires

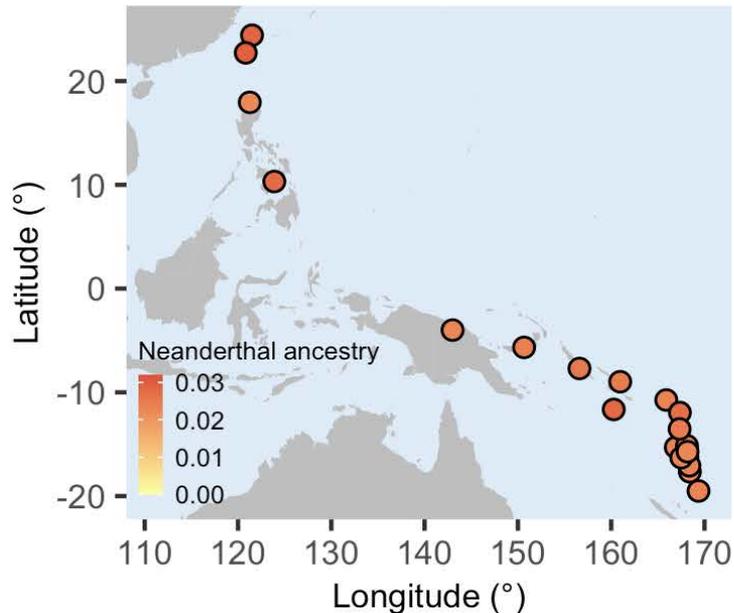


Héritage des hommes archaïques au Pacifique



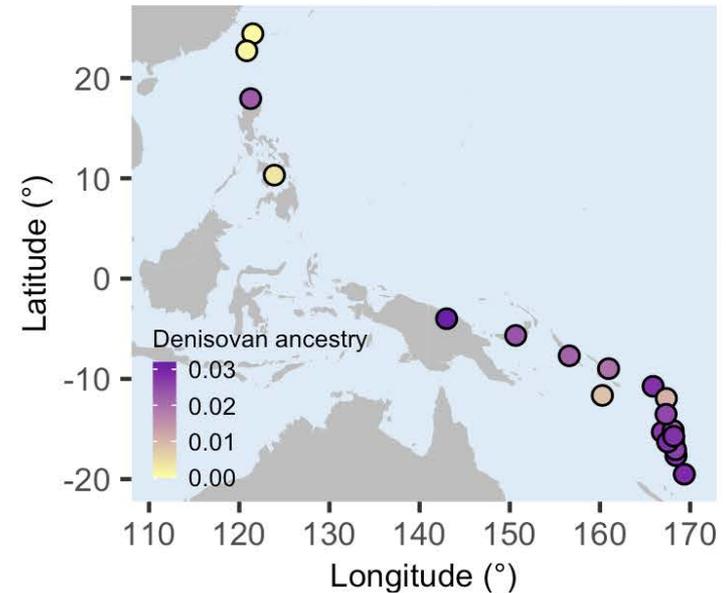
Héritage des hommes archaïques au Pacifique

Héritage Neanderthalien (~2.2–2.9%)



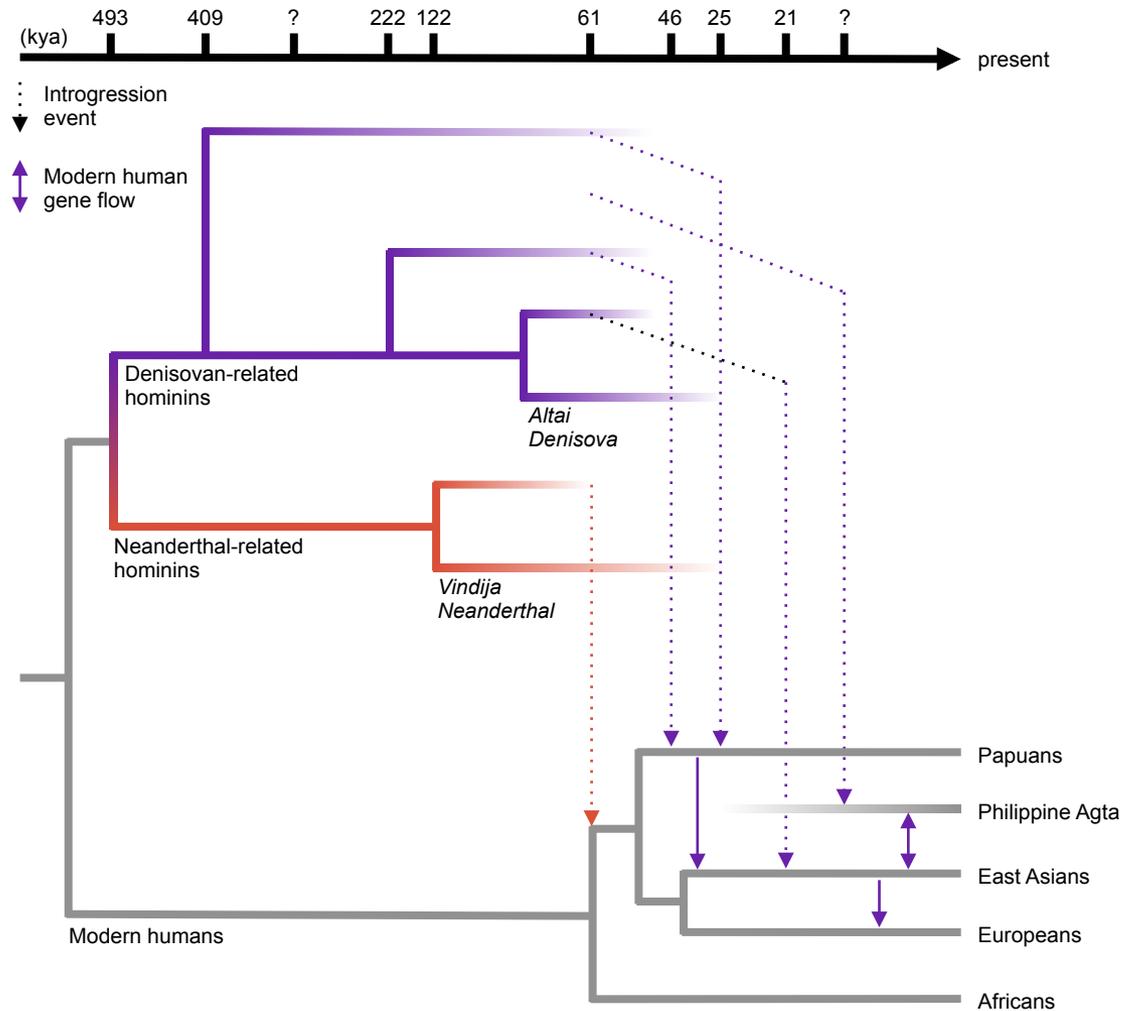
Phénotypes multiples liés à l'immunité, au développement neuronal, au métabolisme et aux phénotypes de pigmentation

Héritage Denisovien (~0–3.2%)



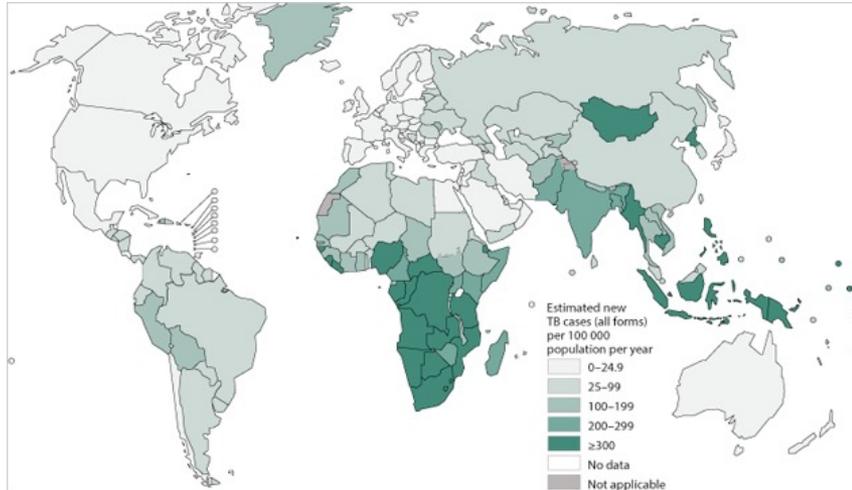
Phénotypes immunitaires (soit 14 nouveaux gènes liés à la régulation de l'immunité innée et adaptative)

Héritage des hommes archaïques au Pacifique



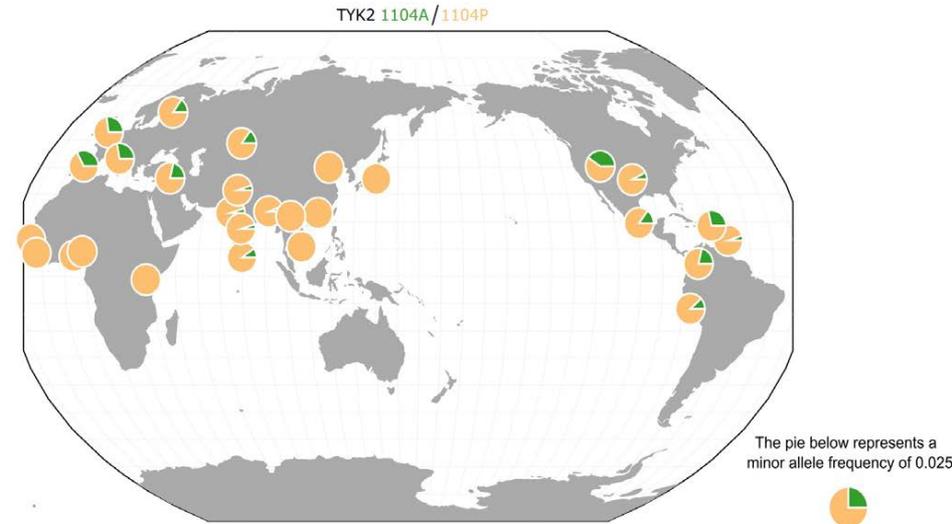
L'histoire de la tuberculose en Europe

Taux d'incidence estimés de la tuberculose



Source: Global TB report 2016

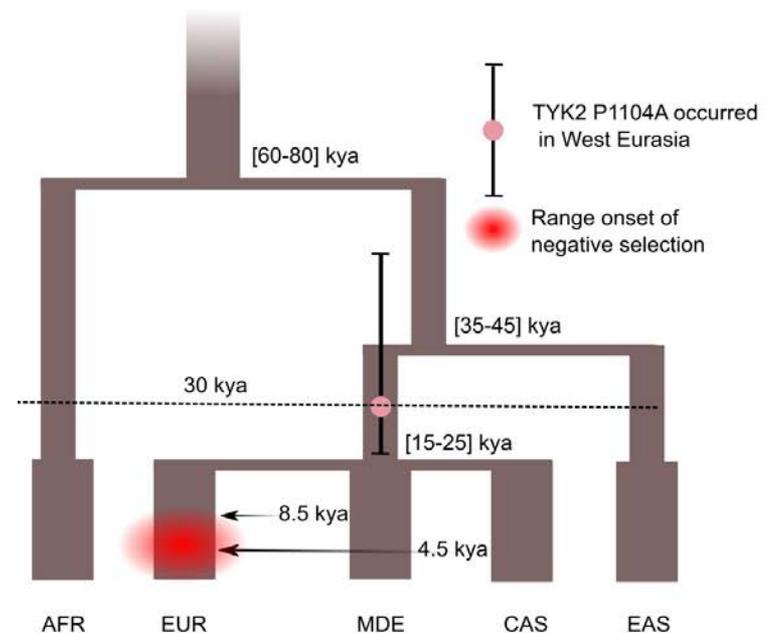
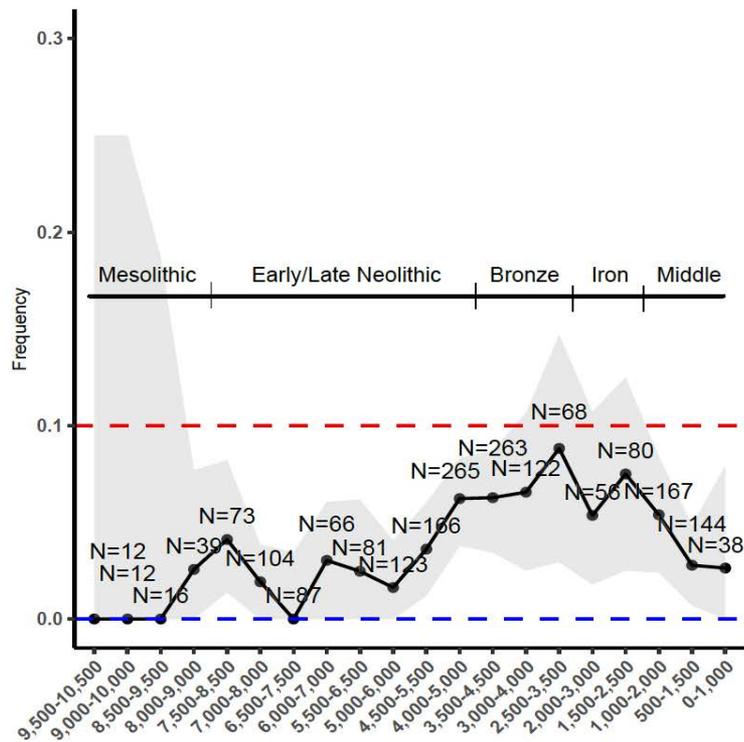
Distribution de la mutation PI I04A de TYK2



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

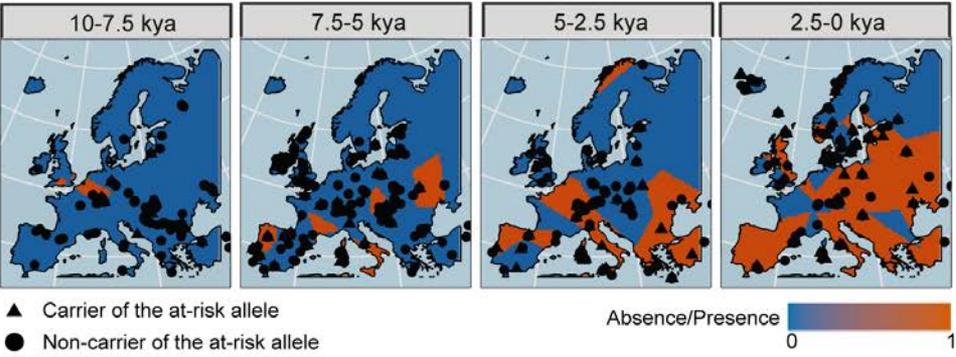
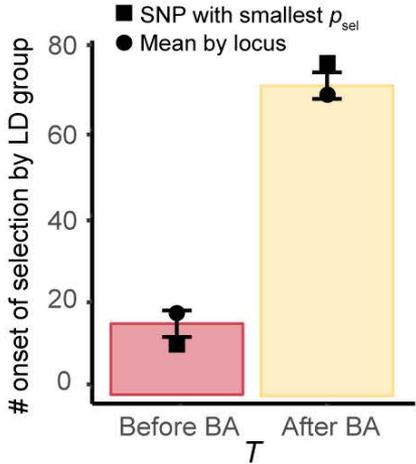
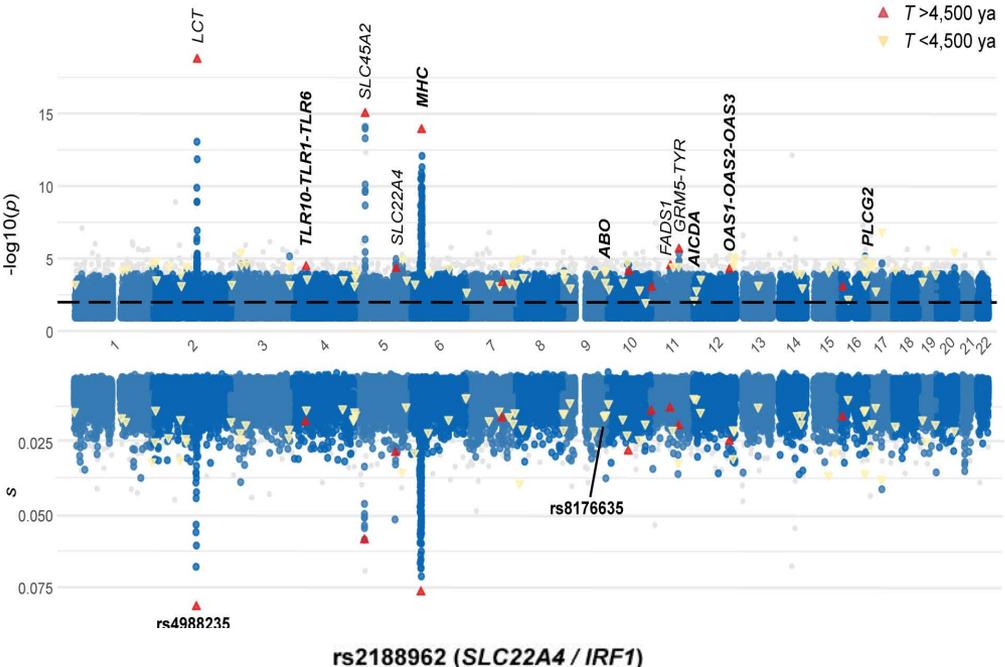
Analyses de 1013 génomes anciens qui couvrent un transept temporel de la période mésolithique au Moyen Âge et à l'époque actuelle



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

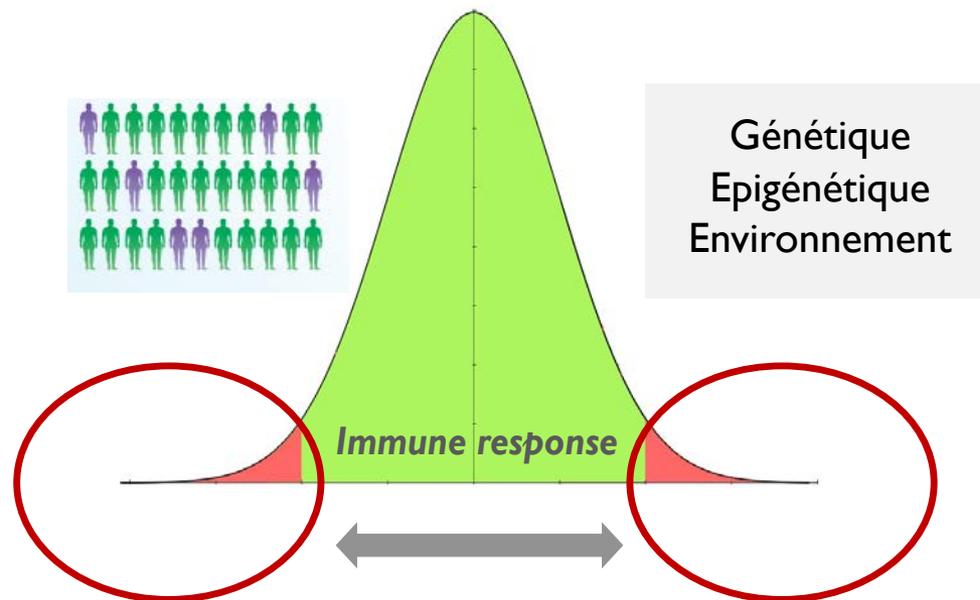
Analyses de 2,383 génomes anciens du mésolithique au Moyen Âge et à l'époque actuelle



Kerner et al. *Cell Genomics*, 2023

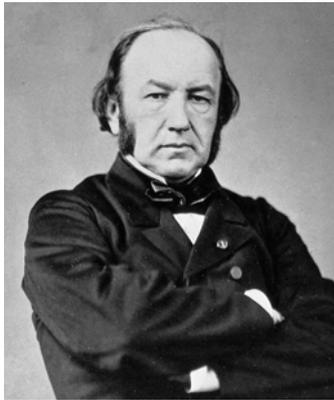
Immunologie, génétique et médecine de précision

Facteurs façonnant la variabilité de la réponse immunitaire

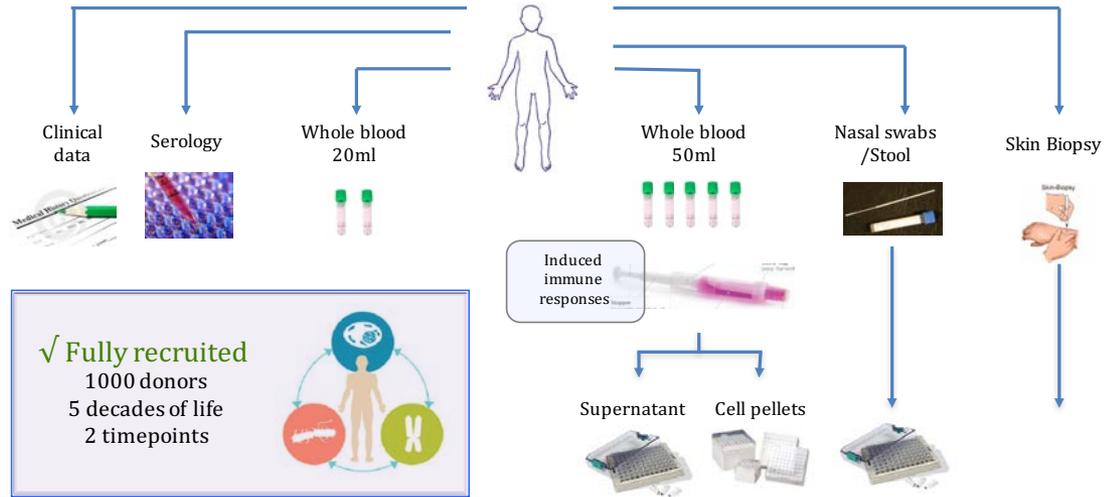


Vers une médecine personnalisée, de précision

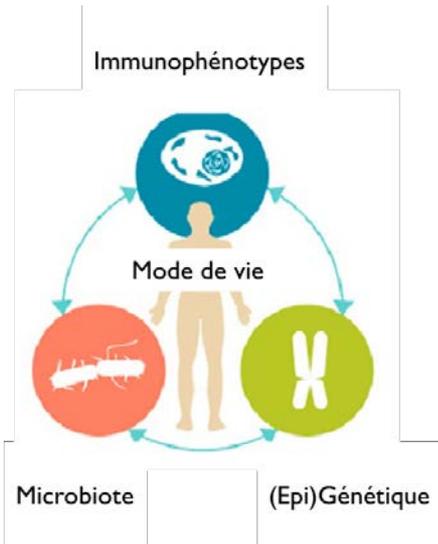
Milieu Intérieur - vers une médecine de précision



Claude Bernard
1813-1878



<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>
------------------------------------	--	--	---	---	--	---------------------------------------



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 Mougouama-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”