



Création d'une chaire *Génomique humaine et évolution* au Collège de France

**Lluís QUINTANA-MURCI, nommé professeur titulaire de la chaire,
prononcera sa leçon inaugurale**

Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation

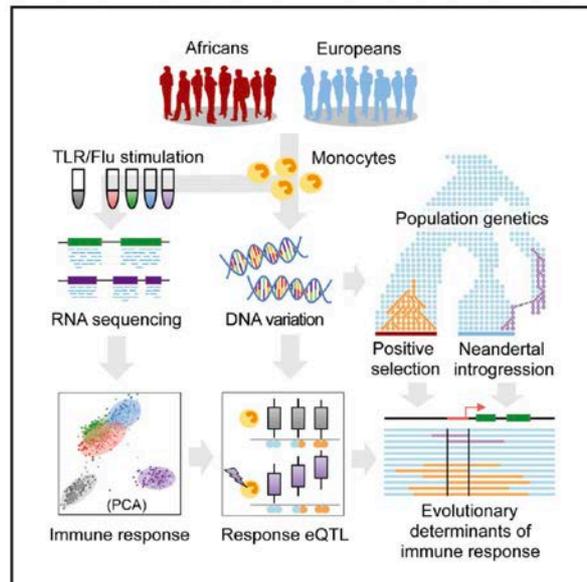
– le jeudi 6 février 2020, à 18 heures –

Une nouvelle chaire intitulée *Génomique humaine et évolution* est confiée au généticien des populations **Lluís QUINTANA-MURCI**.

Lluís QUINTANA-MURCI, né en 1970, est directeur de recherche au CNRS et professeur à l'Institut Pasteur où il dirige l'unité « Génomique évolutive, modélisation et santé ». Auteur de plus de 200 publications, **Lluís QUINTANA-MURCI** est un chercheur reconnu mondialement pour ses travaux sur la diversité du génome humain, dont les déclinaisons sont nombreuses et fécondes, aussi bien d'un point de vue fondamental que d'un point de vue appliqué, faisant progresser notre connaissance et notre compréhension de certains phénotypes d'intérêt médical, en lien avec la réponse immunitaire ou encore la nutrition.

Ses premiers travaux en génétique ont permis de valider l'hypothèse d'une sortie d'Afrique de *Homo sapiens* il y a ~60,000 ans (hypothèse du remplacement) par la voie dite d'Afrique de l'Est. A la suite de cette étude, il a utilisé son expertise en génomique évolutive pour aborder avec une perspective nouvelle les questions relatives à la diversité génétique et épigénétique de l'espèce humaine, comme la façon dont la sélection naturelle – en particulier celle exercée par les pathogènes – a façonné la diversité du génome humain.

Les recherches de **Lluís QUINTANA-MURCI** ont également porté sur la contribution de la variabilité génétique de l'hôte à des différences de réponses immunitaires aux agents pathogènes et aux maladies infectieuses. Il a ainsi montré avec son équipe de l'Institut Pasteur que certains allèles, qui ont pu être avantageés dans le passé, car conférant un avantage lors d'une infection, seraient aujourd'hui responsables d'une susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes et inflammatoires.



Étude des facteurs génétiques et évolutifs façonnant la variabilité de la réponse immunitaire chez deux populations humaines.

L'étude de la diversité génétique humaine permet de **retracer l'histoire évolutive de notre espèce** et de **mieux comprendre la variabilité phénotypique des populations**. Au cours de notre évolution, de nombreuses migrations ont concouru à façonner cette diversité génétique. Une partie de celle-ci est aussi le fruit des nombreux **mélanges entre populations** qui ont caractérisé l'histoire démographique de l'espèce humaine. Cependant, **l'histoire évolutive de l'homme signifie bien plus que son histoire démographique**. Elle témoigne aussi de son adaptation aux divers environnements – nutritionnels, climatiques ou pathogéniques – qu'il a rencontrés, ainsi que des différentes réponses épigénétiques mises en place pour y faire face. Mieux saisir la façon dont la sélection naturelle a influencé la variabilité du génome humain permet d'identifier les fonctions biologiques qui ont joué un rôle majeur dans l'adaptation et la survie de notre espèce, et les gènes qui les gouvernent : cas emblématiques du métabolisme et de la nutrition (digestion du lait ou du gluten, tolérance à l'alcool), des variations de la pigmentation de la peau et de l'adaptation à différents types d'habitats (vie en altitude), ou encore de la réponse immunitaire et de la résistance aux maladies infectieuses.

Le **cours** de **Lluis QUINTANA-MURCI** au Collège de France débutera le 28 février (thème 2019-2020 : **Évolution humaine et génétique des populations**). Il sera complété par un séminaire sous forme de colloque les 9 et 10 juin (thème : **Genetic Admixture: Inference and Evolutionary Consequences**). La **leçon inaugurale** sera prononcée le 6 février à 18 heures (thème : **Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution notre adaptation**).

Cours, séminaires et leçon inaugurale sont ouverts à tous et gratuits, sans condition d'inscription préalable (sous réserve des places disponibles). Sauf exception, ils sont diffusés sur le site de l'établissement (www.college-de-france.fr). La leçon inaugurale y sera retransmise en direct.

Lien vers les pages de **Lluis QUINTANA-MURCI** sur le site du Collège de France : <https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci>.

Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation

Par Lluís QUINTANA-MURCI

Divers facteurs contribuent à façonner la diversité du génome humain : les facteurs génomiques, l'histoire démographique et des facteurs culturels des populations, et la sélection naturelle. Dans ce contexte, la caractérisation de la diversité génétique de populations humaines révèle d'importantes informations sur **les origines de notre espèce, *Homo sapiens***. Presque 20 ans après le séquençage du génome humain, un déluge de données génomiques sur des populations de différentes origines géographiques et ethniques à travers le monde permet de dresser un portrait de la diversité génétique humaine à un niveau de résolution sans précédent. Ces données génomiques nous permettent de mieux comprendre **l'histoire démographique** (changements de taille de populations et migrations) et **l'histoire adaptative** (adaptation à l'environnement) de notre espèce, y compris le **métissage** avec les hominins archaïques tels que Néandertal ou le rôle de la **sélection naturelle** sur l'évolution du génome.

Nous savons aujourd'hui que les populations africaines sont celles qui possèdent le niveau de diversité génétique le plus élevé de la planète, la diversité des populations non-africaines constituant simplement un sous-ensemble de celle observée en Afrique. Cette observation a permis de conclure que nos origines, celles de l'espèce *Homo sapiens*, sont **africaines et récentes**, remontant à environ 200,000 – 300,000 ans. Le fait que la diversité génétique des populations diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'Afrique témoigne des divers goulets d'étranglement et d'effets fondateurs à l'origine d'une perte continue de diversité génétique au cours des **migrations de populations humaines**. Les études génomiques permettent également de quantifier des événements de métissage de populations, et ainsi de mieux comprendre l'histoire et l'intensité de tels mélanges.

Lors de leurs migrations à travers le globe, les humains ont été confrontés à des **conditions climatiques, nutritionnelles et pathogènes très diverses** auxquelles ils ont dû s'adapter. Au cours de ces dernières années, l'étude de l'étendue de la sélection sur le génome humain s'est avérée cruciale dans l'identification des gènes responsables de la diversité phénotypique des populations — qu'elle soit bénigne ou associée à certaines maladies. D'une part, des études récentes ont mis en lumière la manière dont l'histoire des populations pourrait altérer le mode par lequel la sélection élimine les variantes délétères, c'est-à-dire, l'efficacité de la sélection purificatrice. D'autres études ont permis, d'autre part, d'identifier des gènes impliqués dans **l'adaptation génétique de l'homme à son environnement**. Parmi les cas emblématiques d'adaptation génétique figurent les gènes jouant sur le métabolisme et l'adaptation aux ressources nutritionnelles (comme le lait), les gènes liés aux variations de pigmentation de la peau et à l'adaptation à différents types d'habitats (de la forêt équatoriale à la vie en altitude) ainsi que les gènes impliqués dans la réponse immunitaire et la résistance aux maladies infectieuses.

Grace aux études de l'ADN fossile, nous savons aujourd'hui que notre espèce est le produit d'un métissage avec d'autres formes humaines également présentes en Eurasie il y a 30 000 à 50 000 ans, les **Néandertaliens et les Dénisoviens**. L'héritage de ce métissage s'observe aujourd'hui sur les génomes des populations humaines modernes : de l'ADN d'origine néandertalien est observé pour environ 2-3 % du génome des Eurasiens et de l'ADN dénisovien, qui se retrouve surtout chez les Australo-Mélanésiens, peut constituer jusqu'à 6 % de leur patrimoine génétique. Fait très intéressant : notre espèce semble avoir acquis des mutations avantageuses via ce métissage avec d'anciens hominidés, notamment des mutations associées à un certain nombre de phénotypes neurologiques, dermatologiques et immunologiques. En outre, les études de génétique de populations montrent d'une façon unanime que les **fonctions immunitaires et de défense contre les agents infectieux** sont parmi celles le plus fréquemment sujettes à la sélection naturelle. Il apparaît de plus en plus clairement que les Néandertaliens et les Dénisoviens auraient transmis aux ancêtres des Eurasiens des mutations d'importance pour le contrôle de la réponse immunitaire, notamment des mutations bénéfiques modulant la réponse aux infections virales.

En conclusion, les études en **génomique humaine et évolution** ont fait généreusement avancer notre compréhension de la façon dont les hommes ont migré au travers du globe à différentes époques, depuis les premières dispersions des hommes modernes suite à l'exode hors de l'Afrique il y a environ 60 000 ans jusqu'aux migrations historiques malheureuses et forcées comme la traite transatlantique des esclaves au cours des 400 dernières années. Les études génomiques ont également apporté un nouvel éclairage sur l'**adaptation génétique** des humains face aux **pressions environnementales** et aux **changements de mode de vie** avec le temps. Nous avons néanmoins beaucoup encore à apprendre en intégrant les données issues d'études de **génétique évolutive, de l'épigénétique et de génétique épidémiologique** dans des populations aux modes de vie différents (agriculteurs, chasseurs-cueilleurs, sédentaires, nomades) ou vivant dans des environnements différents (urbain, rural, forestier). Ces efforts multidisciplinaires sont nécessaires pour éclaircir le lien entre histoire migratoire, sélection naturelle, facteurs culturels et maladie et pour mieux comprendre les mécanismes à la base des **différences actuelles en matière de susceptibilité, résistance ou progression des maladies** observées entre les différentes populations humaines à travers le monde.

Enfin, la recherche et l'enseignement en génomique humaine et évolution a des conséquences **éducatives et sociétales** importantes, dès lors que l'on s'intéresse aux **différences génétiques et/ou culturelles entre individus et populations**. Expliquer nos similitudes mais aussi nos différences, sans les nier ni les lisser, c'est la seule façon de les faire accepter...

L. Q.-M.

Biographie



Crédit : Collège de France / Patrick Imbert

Lluís Quintana-MURCI est né le 26 mars 1970 à Palma de Majorque (Espagne). Généticien des populations, il a suivi une formation universitaire dans un cadre résolument européen, puisqu'il a réalisé ses études de biologie à l'université de Barcelone (Espagne), son doctorat en génétique des populations à l'université de Pavie (Italie), et son habilitation à diriger des recherches à l'université Pierre-et-Marie-Curie à Paris. Après un stage postdoctoral à l'Institut Pasteur et plusieurs séjours au sein des universités d'Oxford (Royaume Uni) et de Tucson (USA), il a intégré le CNRS en 2001.

Ses travaux ont donné lieu à plus de 200 publications scientifiques et ont été récompensés par l'attribution de nombreuses distinctions (liste ci-dessous). Il a également été lauréat du Conseil européen de la recherche (ERC). En outre, il est membre élu de la prestigieuse Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO) et de l'Academia Europaea. En 2019, il est nommé professeur au Collège de France, titulaire de la chaire Génomique humaine et évolution.

Depuis vingt-cinq ans, **Lluís QUINTANA-MURCI** consacre sa recherche à l'étude de la **diversité du génome humain**, aussi bien d'un point de vue fondamental qu'appliqué à la compréhension de certaines pathologies. Il fut le premier à fournir des preuves génétiques soutenant l'hypothèse d'une sortie côtière de l'homme moderne d'Afrique il y a ~ 60 000 ans. Depuis cette étude majeure en génétique des populations, son expertise l'a amené à aborder tour à tour la diversité génétique et épigénétique de notre espèce, l'histoire démographique des populations humaines, les mécanismes d'adaptation de l'homme à des changements environnementaux, en particulier les **pressions exercées par les pathogènes et les maladies infectieuses**, ainsi que la contribution de la variabilité génétique et épigénétique de l'hôte à des différences de réponses immunitaires.

L'une de ses études est venue étayer l'idée que la sélection naturelle a joué un rôle actif dans les processus impliquant la différenciation des populations humaines. Ses travaux ont également contribué au développement d'une nouvelle manière d'étudier **les mécanismes de défense de l'hôte face aux pathogènes**. Sa contribution majeure a été d'élucider la façon dont la sélection naturelle a ciblé les gènes de l'immunité innée, ce qui a permis de les classer en fonction de leur importance biologique. Son équipe a également montré que le passage d'un habitat forestier à un habitat urbain a modifié de façon considérable l'**épigénome humain**, et en particulier les profils de méthylation de l'ADN. Ses travaux ont également mis en évidence la nature adaptative du **métissage avec l'homme de Néandertal**. Ceci aurait introduit dans les génomes des premiers Européens des variants régulateurs qui ont affecté l'expression génique, principalement en réponse aux infections virales.

Les connaissances fondamentales acquises lors de ces travaux ont des conséquences importantes sur des études de **génétique humaine à visée médicale**, dont l'objectif est d'identifier les **bases génétiques de la résistance et/ou de la susceptibilité aux infections microbiennes**. **Lluís QUINTANA-MURCI** et son équipe intègrent des technologies de pointe en génomique, immunologie, biologie moléculaire et bioinformatique, afin d'établir les paramètres qui caractérisent le système immunitaire des individus en bonne santé, ouvrant ainsi la voie à la **médecine de précision**. L'ensemble de ses travaux se fait en étroite collaboration avec des généticiens, des biologistes de l'évolution, des anthropologues, des linguistes, des statisticiens, des microbiologistes, des immunologistes et des épidémiologistes.

Biographie complète, prix, distinctions, CV et bibliographie :

<https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci>

Prix et distinctions

- Prix Fondation Allianz-Institut de France (Paris, 2019)
- Prix René et Andrée Duquesne (Paris, 2019)
- Médaille d'Or des Iles Baléares (Palma, 2018)
- Prix Mergier-Bourdeix, Académie des Sciences (Paris, 2015)
- Grand Prix Jean Hamburger de Médecine et Recherche Biomédicale, ville de Paris (2014)
- Membre de l'*Academia Europaea* (2014)
- Membre de EMBO (2014)
- Médaille d'argent du CNRS (Paris, 2013)
- Lauréat *European Research Council* (ERC) (2012)
- Prix Debiopharm- EPFL Sciences de la Vie (Lausanne, 2009)
- Prix Georges, Jacques et Elias Canetti (Paris, 2009)
- Prix Dagnan-Bouveret Award, Académie des Sciences (Paris, 2009)
- Médaille de bronze du CNRS (Paris, 2008)
- Prix européen "Marie Curie" Impact of Genetics on Science and Society (Dublin, 2001)

Dix publications significatives

Quintana-Murci, L., Semino, O., Bandelt, H.J., Passarino, G., McElreavey, K. & Santachiara-Benerecetti, A.S. (1999) Genetic evidence of an early exit of *Homo sapiens sapiens* from Africa through eastern Africa. **Nature Genetics** 23, 437-441.

Barreiro, L.B., Laval, G., Quach, H., Patin, E. & **Quintana-Murci, L.** (2008) Natural selection has driven population differentiation in modern humans. **Nature Genetics** 40, 340-345.

Vasseur E, Boniotto M, Patin E, Laval G, Quach H, Manry J, Crouau-Roy B, **Quintana-Murci L.** (2012) The Evolutionary Landscape of Cytosolic Microbial Sensors in Humans. **American Journal of Human Genetics** 91(1):27-37.

Fagny M, Patin E, MacIsaac JL, Rotival M, Flutre T, Jones MJ, Siddle KJ, Quach H, Harmant C, McEwen LM, Froment A, Heyer E, Gessain A, Betsem E, Mouguiama-Daouda P, Hombert JM, Perry GH, Barreiro LB, Kobor MS, **Quintana-Murci L.** (2015) The epigenomic landscape of African rainforest hunter-gatherers and farmers. **Nature Communications** 6:10047.

Quach H, Rotival M, Pothlichet J, Loh YE, Dannemann M, Zidane N, Laval G, Patin E, Harmant C, Lopez M, Deschamps M, Naffakh N, Duffy D, Coen A, Leroux-Roels G, Clément F, Boland A, Deleuze JF, Kelso J, Albert ML, **Quintana-Murci L.** (2016) Genetic Adaptation and Neandertal Admixture Shaped the Immune System of Human Populations. **Cell** 167(3):643-656

Patin E, Lopez M, Grollemund R, Verdu P, Harmant C, Quach H, Laval G, Perry GH, Barreiro LB, Froment A, Heyer E, Massougbdji A, Fortes-Lima C, Migot-Nabias F, Bellis G, Dugoujon JM, Pereira JB, Fernandes V, Pereira L, Van der Veen L, Mouguiama-Daouda P, Bustamante CD, Hombert JM, **Quintana-Murci L.** (2017) Dispersals and genetic adaptation of Bantu-speaking populations in Africa and North America. **Science** 356: 543-546.

Piasecka B, Duffy D, Urrutia A, Quach H, Patin E, Posseme C, Bergstedt J, Charbit B, Rouilly V, MacPherson C, Hasan M, Albaud B, Gentien D, Fellay J, Albert ML, **Quintana-Murci L.** & Milieu Intérieur Consortium (2018). Distinctive Roles of Age, Sex and Genetics in Shaping Transcriptional Variation of Human Immune Responses to Microbial Challenges. **Proc Natl Acad Sci USA** 115:E488-E497

Lopez M, Kousathanas A, Quach H, Harmant C, Mouguiama-Daouda P, Hombert JM, Froment A, Perry GH, Barreiro LB, Verdu P, Patin E, **Quintana-Murci L.** (2018) The demographic history and mutational load of African hunter-gatherers and farmers. **Nature Ecology & Evolution** 2(4):721-730

Rotival M, Quach H, **Quintana-Murci L.** (2019). Defining the genetic and evolutionary architecture of alternative splicing in response to infection. **Nature Communications**. 2019 Apr 11;10(1):1671

Quintana-Murci L. (2019) Human Immunology through the Lens of Evolutionary Genetics. **Cell** 177(1):184-199



Enseignement du professeur Lluís QUINTANA-MURCI au Collège de France

L'enseignement du professeur **Lluís QUINTANA-MURCI** au Collège de France a pour objectif de montrer comment le progrès des connaissances sur la variabilité du génome au niveau des populations humaines et sur les différents facteurs qui façonnent cette variabilité aide à comprendre les origines et l'histoire démographique de l'Homme, son adaptation à l'environnement ainsi que les relations entre diversité génétique et diversité phénotypique, qu'elle soit bénigne ou responsable de maladies.

Cours et séminaire 2019-2020 : Évolution humaine et génétique des populations

Les sujets du cours - qui seront abordés d'une façon succincte et intégrative pendant l'année 2019-2020 et d'une façon détaillée et spécifique par thème à partir de la deuxième année - incluent (i) introduction à la génétique des populations, (ii) diversité génétique et phénotypique chez l'Homme, (iii) reconstruction génétique de l'histoire démographique de notre espèce, (iv) sélection naturelle, adaptation aux changements environnementaux et phénotypes adaptatifs, (v) diversité génétique et forces culturelles, et (vi) adaptation de l'Homme aux pathogènes. Un intérêt particulier sera porté sur l'évolution du système immunitaire chez l'Homme, sa variabilité entre individus et populations, et les différents facteurs (génétiques, épigénétiques et environnementaux) participant à cette variabilité.

Cours le mardi à 14 heures (séances d'1h30).

- 28 février : De Darwin au génome humain : la génétique des populations
- 6 mars : Une vue génomique des origines et migrations d'Homo sapiens
- 13 mars : Sélection naturelle et adaptation de l'Homme à son environnement
- 20 mars : La révolution paléo-génomique dans l'histoire de l'Homme
- 27 mars : L'Homme et les microbes : une double et longue liaison
- 3 avril : Génétique et culture chez l'Homme

Accès à l'agenda du cours : <https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci/course-2019-2020.htm>

Le séminaire se tiendra sous la forme d'un colloque les 9 et 10 juin 2020 sur le thème *Genetic admixture: Inference and Evolutionary Consequences*.

Accès à l'agenda du colloque : <https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci/symposium-2019-2020.htm>

Les enseignements de **Lluís QUINTANA-MURCI** sont ouverts à tous, accessibles gratuitement et sans inscription, dans la limite des places disponibles. Ils seront également diffusés sous forme de vidéos sur le site internet du Collège de France : www.college-de-france.fr.

À propos du Collège de France

Le Collège de France, grand établissement public, répond depuis 1530 à une double vocation : être à la fois le lieu de la recherche la plus audacieuse et celui de son enseignement. On y enseigne ainsi à tous les publics intéressés, sans aucune condition d'inscription, « le savoir en train de se constituer dans tous les domaines des lettres, des sciences ou des arts ». Le Collège de France a également pour mission de favoriser l'émergence de disciplines nouvelles, l'approche multidisciplinaire de la recherche de haut niveau et de diffuser les connaissances en France et à l'étranger.

La grande majorité des enseignements qui y sont dispensés sont librement disponibles sur son site internet dans des formats variés : films et enregistrements des cours, podcasts, iconographie et références bibliographiques, publications originales des éditions du Collège de France, etc.

Le Collège de France est membre associé de l'Université PSL.

www.college-de-france.fr