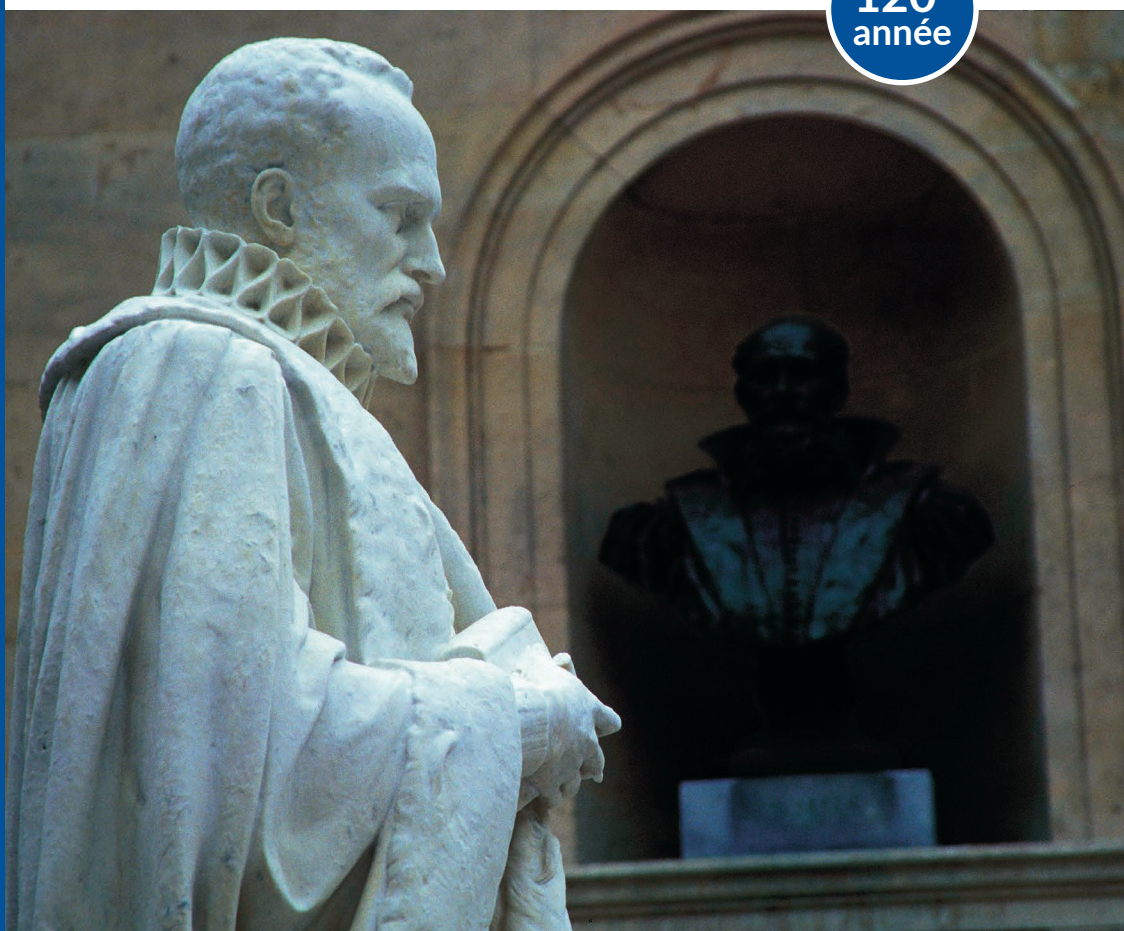


# ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2019 - 2020

Résumé des cours et travaux

120<sup>e</sup>  
année



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

# GÉNOMIQUE HUMAINE ET ÉVOLUTION

Lluís QUINTANA-MURCI

Membre de l'Institut (Académie des sciences),  
professeur au Collège de France

---

Mots-clés : évolution, génétique, humains, adaptation, migration

---

La série de cours « Évolution humaine et génétique des populations » est disponible en audio et vidéo sur le site internet du Collège de France (<https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci/course-2019-2020.htm>), ainsi que la leçon inaugurale « Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation » (<https://www.college-de-france.fr/site/lluis-quintana-murci/inaugural-lecture-2019-2020.htm>). Celle-ci a également fait l'objet d'une publication : L. QUINTANA-MURCI, *Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation*, Paris, Collège de France/Fayard, coll. « Leçons inaugurales du Collège de France », n° 295, 2021 ; édition numérique : Collège de France, 2021, <https://doi.org/10.4000/books.cdf.11405>, <http://books.openedition.org/cdf/11405>.

## ENSEIGNEMENT

COURS – ÉVOLUTION HUMAINE ET GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS

### Introduction

La question des origines de notre espèce intrigue les humains depuis leur apparition sur terre et ils cherchent à y répondre par le biais de la religion, de la philosophie, de l'art, de l'histoire ou de la science. Une branche de la biologie qui s'intéresse à cette question est la *génétique des populations*. La génétique des populations étudie des *individus sains*, et non des individus malades ; elle étudie des populations humaines, toutes descendant des premiers humains qui ont quitté

l'Afrique, descendant de ceux qui ont survécu aux famines, descendant de ceux qui ont résisté à de nombreuses maladies, comme la tuberculose, la peste noire ou la grippe espagnole. L'étude de la diversité génétique de ces individus est ainsi au fondement de la génétique des populations.

Dès le début de la génétique moderne, on a distingué quatre facteurs majeurs qui influencent la variabilité génétique : la *mutation* qui produit de nouveaux types génétiques, la *sélection naturelle* qui favorise les types génétiques conférant aux individus une meilleure adaptation à l'environnement dans lequel ils évoluent, la *dérive génétique* qui est l'effet du hasard dû aux fluctuations des fréquences de types génétiques d'une génération à l'autre, et la *migration*. Cependant, les processus démographiques et sélectifs sont difficiles à distinguer car ils peuvent avoir des effets identiques sur la variabilité génétique. Par exemple, la sélection naturelle et l'histoire des populations peuvent se mimer l'une et l'autre dans les signatures moléculaires laissées sur la variabilité du génome : une expansion récente d'une population peut produire un signal qui pourrait être confondu avec celui d'un balayage sélectif (sélection positive) au niveau d'un gène.

Le cours « Évolution humaine et génétique des populations » 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 l'histoire démographique des humains, son adaptation à l'environnement ainsi que les relations entre diversité génétique et diversité phénotypique, qu'elle soit bénigne ou responsable de maladies. Les sujets à traiter incluent (i) l'introduction à la génétique des populations, (ii) la diversité génétique et phénotypique chez les humains, (iii) la reconstruction génétique de l'histoire démographique de notre espèce, (iv) la sélection naturelle et phénotypes adaptatifs, (v) la diversité génétique et forces culturelles, et (vi) l'adaptation des humains aux pathogènes : immunité et maladies infectieuses.

## **Cours 1 – De Darwin au génome humain : la génétique des populations**

Le but de ce cours est, tout d'abord, de donner une perspective historique de la naissance de la génétique des populations, de la réconciliation entre darwinisme et mendélisme et de l'arrivée du consensus interdisciplinaire connu sous le nom de « théorie synthétique de l'évolution ». Nous allons introduire la discipline en présentant les différents processus – mutation, recombinaison, dérive génétique, migration, sélection naturelle et forces socioculturelles – qui sont à la base de la variabilité génétique des populations humaines. L'étude de l'importance relative de ces différentes forces, qui peuvent varier entre les individus et les populations, nous permet de mieux comprendre l'histoire de notre espèce ainsi que la distribution de la variabilité génétique et phénotypique des populations humaines. Une partie importante du cours présentera, d'une façon simplifiée, les lois, modèles et concepts utilisés en génétique des populations, qui font pour la plupart appel à des outils mathématiques et statistiques.

Ce cours dressera également un portrait de la diversité génétique et phénotypique chez les humains. La publication de la séquence du génome humain au début des années 2000 a fourni les premières bases aux études génomiques, mais n'a donné que très peu d'informations sur l'ampleur des variations génétiques naturelles survenant entre les génomes de différents individus ou populations. Plus récemment, l'arrivée de nouvelles technologies génomiques, telles que le séquençage de nouvelle

génération, a permis des études comparatives au niveau de l'ensemble du génome entre des populations de différentes origines géographiques et ethniques et, ainsi, une meilleure compréhension des variations naturelles du génome humain à l'échelle populationnelle. Une partie importante du cours sera consacrée à la description des données génomiques fournies par les grands consortiums internationaux, qui ont permis de mieux comprendre l'histoire démographique et adaptative de notre espèce.

## **Cours 2 – Une vue génomique des origines et migrations d'*Homo sapiens***

Le but de ce cours est de présenter comment l'étude de la variabilité génétique dans les populations humaines permet de reconstruire l'histoire démographique de notre espèce. Ainsi, l'étude de la diversité génétique neutre a permis de mettre en évidence plusieurs caractéristiques génétiques de l'espèce humaine : (i) une diversité génétique réduite par rapport aux grands singes, (ii) la plus grande partie de la diversité génétique observée dans notre espèce est due à la diversité au sein des populations elles-mêmes et non pas aux différences entre populations, et (iii) les distances génétiques entre populations sont généralement proportionnelles aux distances géographiques. Ces faits ont permis de conclure que nous sommes une espèce récente et que la migration est une des forces évolutives les plus importantes dans le façonnement de la diversité génétique de notre espèce.

Une partie importante du cours sera consacrée aux origines africaines d'*Homo sapiens*, aux migrations au sein de l'Afrique et vers le reste du globe, et aux interactions entre chasseurs-cueilleurs et agriculteurs. J'ai également abordé comment les études génomiques nous renseignent sur l'époque à laquelle notre espèce a quitté l'Afrique. Elles semblent indiquer que cette dispersion, il y a environ 40 000 à 80 000 ans, a été suivie d'une colonisation rapide de l'Asie méridionale, de l'Australie, de l'Europe et de l'Asie orientale. Les humains ont même atteint des lieux plus lointains, les Amériques, il y a environ 15 000 à 35 000 ans, et les îles reculées de l'Océanie, où ils se sont installés il y a seulement 1 000 à 4 000 ans. Le fait que la diversité des populations diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de l'Afrique témoigne de goulets d'étranglement et d'effets fondateurs à l'origine d'une perte continue de diversité génétique au cours des migrations de populations humaines à travers le globe.

## **Cours 3 – Sélection naturelle et adaptation de l'Homme à son environnement**

L'analyse de l'étendue de la sélection naturelle dans le génome humain s'est avérée cruciale dans l'identification des gènes responsables de la diversité morphologique et physiologique des populations et a permis de mieux comprendre la nature des phénotypes adaptatifs. L'histoire adaptative de notre espèce peut se diviser en trois phases majeures : (i) la différenciation du genre *Homo* à partir de son ancêtre commun avec le chimpanzé puis son évolution jusqu'à l'apparition de notre espèce (– 600 000 à – 150 000 ans), (ii) la différenciation des populations humaines (– 60 000 à – 10 000 ans) et (iii) les expansions technologiques associées à l'apparition de l'agriculture (– 10 000 ans à nos jours). Le but de ce cours est de présenter les différentes formes de sélection naturelle et les tests statistiques qui permettent de les détecter. Les connaissances sur les fonctions biologiques ayant participé à l'adaptation des populations à divers facteurs environnementaux – climatiques,

nutritionnels, pathogéniques – se sont ainsi largement multipliées dans ces dix dernières années.

Nous discuterons également la façon dont le passé démographique d'une population influence l'efficacité de la sélection pour éliminer les mutations délétères ainsi que les grandes fonctions biologiques qui ont participé à l'adaptation des humains à leur environnement. Parmi les cas iconiques d'adaptation génétique figurent les gènes jouant sur le métabolisme et l'adaptation aux ressources nutritionnelles, les gènes liés aux variations de pigmentation de la peau et à l'adaptation à différents types d'habitat, ainsi que les gènes impliqués dans la résistance aux maladies infectieuses. Enfin, nous discuterons les compromis évolutifs entre sélection et adaptation passées, et maladies actuelles, à l'origine du concept de « maladaptation ». Un nombre croissant d'études montrent que certains variants génétiques ayant conféré une meilleure adaptation dans le passé sont actuellement responsables de certaines maladies, telles que les maladies auto-immunes, inflammatoires ou le diabète.

#### SÉMINAIRE/COLLOQUE – *GENETIC ADMIXTURE: INFERENCE AND EVOLUTIONARY CONSEQUENCES*

Ce colloque a été annulé à cause de la crise sanitaire liée au Covid-19.

### RECHERCHE

En génétique des populations, il existe un besoin grandissant de développer des approches pour mieux comprendre les mécanismes et phénotypes à la base de l'adaptation des humains à leur environnement. Nos recherches visent à augmenter notre compréhension des processus adaptatifs dans les populations humaines à des changements rapides de leur environnement. Nos projets de recherches s'articulent ainsi autour de trois thèmes.

#### 1) MÉCANISMES D'ADAPTATION GÉNÉTIQUE À DES CHANGEMENTS ENVIRONNEMENTAUX

L'avènement des approches pangénomiques a fait entrer l'étude de la sélection naturelle dans un âge d'or. Certaines études, y compris les nôtres, ont apporté des informations sur la prééminence de la sélection positive en tant que force motrice de l'adaptation humaine au climat, aux ressources nutritionnelles et aux agents infectieux. La datation des événements d'adaptation génétique nous renseigne également sur les périodes critiques d'innovation au fil de l'histoire évolutive de l'espèce humaine et, au niveau génétique, sur notre potentiel adaptatif à des changements rapides d'environnement. Nous nous intéresserons à la région Pacifique, puisque leur histoire adaptative et leur diversité génétique demeurent très peu connues. Nous avons généré des données « génome entier » pour un grand nombre d'individus issus du Pacifique pour évaluer les effets de la démographie et du mode de vie sur l'efficacité de la sélection naturelle. Ces analyses nous permettent d'évaluer l'impact de l'histoire démographique de ces populations sur le fardeau de mutations délétères dans le génome et donc potentiellement impliquées dans les maladies. En parallèle, nous nous intéressons à l'occurrence des événements

d'adaptation rapides *via* la sélection de variants génétiques avantageux pour la survie. Plus précisément, notre but est d'identifier les fonctions biologiques qui ont évolué de façon adaptative dans ces populations. Toutes ces analyses, combinées avec l'estimation des temps d'essor des mutations délétères et des variants adaptatifs dans ces populations, nous permettent d'évaluer l'impact de changements rapides de l'environnement sur l'efficacité de la sélection et ainsi sur la santé de ces populations.

## 2) IMPACT DE CHANGEMENTS D'HABITAT ET DE MODE DE VIE SUR LES PROFILS ÉPIGÉNOMIQUES

Au cours de la dernière décennie, le rôle de la variabilité épigénétique dans la contribution à la variation phénotypique a été de plus en plus reconnu. L'étude de la variation épigénétique permet d'obtenir des informations sur les interactions entre diversité génomique et changements environnementaux. Les polluants chimiques, les aliments, les changements de température et d'autres stress externes peuvent en effet avoir des effets au long terme sur le développement, le métabolisme et la santé. La diversité naturelle dans les populations humaines des marques épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, reste très peu étudiée. Les données de méthylation d'ADN sont une source importante d'informations à propos de l'activité sous-jacente des gènes affectés par les conditions environnementales, et peuvent donc donner un aperçu sur les fonctions géniques qui contribuent à des variations phénotypiques. Dans cette optique, nos recherches visent à caractériser les profils de méthylation d'ADN de populations d'habitats et de modes de vies différents, pour évaluer l'ampleur des différences inter-populationnelles en matière de méthylation de l'ADN. Nous nous intéressons aux fonctions des gènes différenciellement méthylés, afin d'avoir un aperçu des potentiels phénotypes impliqués. Nos résultats, fondés sur un jeu de données de populations d'Afrique Centrale, suggèrent déjà que la transition des populations vers des aires urbaines affecte majoritairement la méthylation de gènes impliqués dans la réponse immunitaire.

## 3) DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUES, ÉPIGÉNÉTIQUES ET ÉVOLUTIFS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

La réponse immunitaire est un phénotype extrêmement complexe. Les manifestations cliniques d'une activité immunitaire inappropriée, conduisant à une susceptibilité accrue aux maladies infectieuses, inflammatoires ou auto-immunes, varie considérablement entre individus et populations. Les études de génétique humaine nous ont permis d'établir l'importante contribution de certains facteurs génétiques de l'hôte dans cette hétérogénéité. Toutefois, il reste beaucoup de questions quant aux mécanismes permettant à ces variants d'impacter fonctionnellement la réponse immunitaire dans des populations d'origines ethniques différentes. En outre, malgré de nombreuses études montrant les effets de la sélection naturelle sur des gènes de l'immunité, la nature des relations génétiques, moléculaires et évolutives impliquant les variations sous-jacentes de réponse immunitaire entre populations demeurent un point d'interrogation. Nos recherches ont comme but de fournir une vue détaillée, à l'échelle de la population, de la réponse transcriptionnelle de différents types cellulaires à différents *stimuli* immunitaires dans un panel d'individus d'origines différentes et historiquement exposés à des pressions environnementales diverses. Plus précisément, nous visons à mieux comprendre comment les diversités génétique

et non génétique (*i.e.*, genre, âge, mode de vie) peuvent être associées à des différences de réponse à l'infection, et comment les variants génétiques associés à la variation de l'expression génique ont été la cible de la sélection naturelle. Ce projet nous aidera à explorer l'impact de la diversité (épi)génétique sur les variations de réponse immunitaire dans les populations humaines.

## PUBLICATIONS

### PUBLICATIONS SOUS AFFILIATION AU COLLÈGE DE FRANCE

BASTARD P., ROSEN L.B., ZHANG Q., MICHAILIDIS E., HOFFMANN H.-H., ZHANG Y., DORGHAM K., PHILIPPOT Q., ROSAIN J., BÉZIAT V., MANRY J., SHAW E., HALJASMÁGI L., PETERSON P., LORENZO L., BIZIEN L., TROUILLET-ASSANT S., DOBBS K., JESUS A.A. de, BELOT A., KALLASTE A., CATHERINOT E., TANDJAOUI-LAMBIOTTE Y., LE PEN J., KERNER G., BIGIO B., SEELEUTHNER Y., YANG R., BOLZE A., SPAAN A.N., DELMONTE O.M., ABERS M.S., AIUTI A., CASARI G., LAMPASONA V., PIEMONTE L., CICERI F., BILGUVAR K., LIFTON R.P., VASSE M., SMADJA D.M., MIGAUD M., HADIADJ J., TERRIER B., DUFFY D., QUINTANA-MURCI L., VAN DE BEEK D., ROUSSEL L., VINH D.C., TANGYE S.G., HAERYNCK F., DALMAU D., MARTINEZ-PICADO J., BRODIN P., NUSSENZWEIG M.C., BOISSON-DUPUIS S., RODRÍGUEZ-GALLEGO C., VOGT G., MOGENSEN T.H., OLER A.J., GU J., BURBELO P.D., COHEN J.I., BIONDI A., BETTINI L.R., D'ANGIO M., BONFANTI P., ROSSIGNOL P., MAYAUX J., RIEUX-LAUCAT F., HUSEBYE E.S., FUSCO F., URSINI M.V., IMBERTI L., SOTTINI A., PAGHERA S., QUIROS-ROLDAN E., ROSSI C., CASTAGNOLI R., MONTAGNA D., LICARI A., MARSEGLIA G.L., DUVAL X., GHOSH J., LAB§ H., GROUP§ N.-U.I.R. to C., CLINICIANS§ C., CLINICIANS§ C.-S., GROUP§ I.C., GROUP§ F.C.C.S., CONSORTIUM§ T.M.I., COHORT§ C.-C., BIOBANK§ A.U.C.-19, EFFORT§ C.H.G., TSANG J.S., GOLDBACH-MANSKY R., KISAND K., LIONAKIS M.S., PUEL A., ZHANG S.-Y., HOLLAND S.M., GOROCHOV G., JOUANGUY E., RICE C.M., COBAT A., NOTARANGELO L.D., ABEL L., SU H.C. et CASANOVA J.-L., « Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 », *Science*, vol. 370, n° 6515, 2020, <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>.

ROTIVAL M., SIDDLE K.J., SILVERT M., POTLICHET J., QUACH H. et QUINTANA-MURCI L., « Population variation in miRNAs and isomiRs and their impact on human immunity to infection », *Genome Biology*, vol. 21, n° 1, 2020, p. 187, <https://doi.org/10.1186/s13059-020-02098-w>.

BIANCO E., LAVAL G., FONT-PORTERIAS N., GARCÍA-FERNÁNDEZ C., DOBON B., SABIDO-VERA R., SUKAROVA STEFANOVSKA E., KUČINSKAS V., MAKUKH H., PAMJAV H., QUINTANA-MURCI L., NETEA M.G., BERTRANPETIT J., CALAFELL F. et COMAS D., « Recent common origin, reduced population size, and marked admixture have shaped European Roma genomes », *Molecular Biology and Evolution*, vol. 37, n° 11, 2020, p. 3175-3187, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa156>.

RAUSELL A., LUO Y., LOPEZ M., SEELEUTHNER Y., RAPAPORT F., FAVIER A., STENSON P.D., COOPER D.N., PATIN E., CASANOVA J.-L., QUINTANA-MURCI L. et ABEL L., « Common homozygosity for predicted loss-of-function variants reveals both redundant and advantageous effects of dispensable human genes », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 117, n° 24, 2020, p. 13626-13636, <https://doi.org/10.1073/pnas.1917993117>.

PARTULA V., DESCHASAUX M., DRUESNE-PECOLLO N., LATINO-MARTEL P., DESMETZ E., CHAZELAS E., KESSE-GUYOT E., JULIA C., FEZEU L.K., GALAN P., HERCBERG S., MONDOT S., LANTZ O., QUINTANA-MURCI L., ALBERT M.L., DUFFY D., THE MILIEU INTÉRIEUR CONSORTIUM, SROUR B. et TOUVIER M., « Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort », *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 112, n° 1, 2020, p. 195-207, <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa063>.

BARREIRO L.B. et QUINTANA-MURCI L., « Evolutionary and population (epi)genetics of immunity to infection », *Human Genetics*, vol. 139, n° 6-7, 2020, p. 723-732, <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02167-x>.

MORGAN M.D., PATIN E., JAGLA B., HASAN M., QUINTANA-MURCI L. et MARIONI J.C., « Quantitative genetic analysis deciphers the impact of cis and trans regulation on cell-to-cell variability in protein expression levels », *PLOS Genetics*, vol. 16, n° 3, 2020, e1008686, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008686>.

ROTIVAL M. et QUINTANA-MURCI L., « Functional consequences of archaic introgression and their impact on fitness », *Genome Biology*, vol. 21, n° 1, 2020, p. 3, <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1920-z>.

LAFAILLE F.G., HARSCHNITZ O., LEE Y.S., ZHANG P., HASEK M.L., KERNER G., ITAN Y., EWALEIFOH O., RAPAPORT F., CARLILE T.M., CARTER-TIMOFTE M.E., PAQUET D., DOBBS K., ZIMMER B., GAO D., ROJAS-DURAN M.F., KWART D., RATTINA V., CIANCANELLI M.J., MCALPINE J.L., LORENZO L., BOUCHERIT S., ROZENBERG F., HALWANI R., HENRY B., AMENZOU N., ALSUM Z., MARQUES L., CHURCH J.A., AL-MUHSEN S., TARDIEU M., BOUSFIHA A.A., PALUDAN S.R., MOGENSEN T.H., QUINTANA-MURCI L., TESSIER-LAVIGNE M., SMITH G.A., NOTARANGELO L.D., STUDER L., GILBERT W., ABEL L., CASANOVA J.L. et ZHANG S.Y. (2019) Human *SNORA31* variations impair cortical neuron-intrinsic immunity to HSV-1 and underlie herpes simplex encephalitis, *Nature Medicine*, vol. 25, n° 12, p. 1873-1884, <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41591-019-0672-3>.

#### PUBLICATIONS AVANT AFFILIATION AU COLLÈGE DE FRANCE

CLARK D.W., OKADA Y., MOORE K.H.S., MASON D., PIRASTU N., GANDIN I., MATSSON H., BARNES C.L.K., LIN K., ZHAO J.H., DEELEN P., ROHDE R., SCHURMANN C., GUO X., GIULIANINI F., ZHANG W., MEDINA-GOMEZ C., KARLSSON R., BAO Y., BARTZ T.M., BAUMBACH C., BIINO G., BIXLEY M.J., BRUMAT M., CHAI J.F., CORRE T., COUSMINER D.L., DEKKER A.M., ECCLES D.A., VAN EIJK K.R., FUCHSBERGER C., GAO H., GERMAIN M., GORDON S.D., DE HAAN H.G., HARRIS S.E., HOFER E., HUERTA-CHAGOYA A., IGARTUA C., JANSEN I.E., JIA Y., KACPROWSKI T., KARLSSON T., KLEBER M.E., LI S.A., LI-GAO R., MAHAJAN A., MATSUDA K., MEIDTNER K., MENG W., MONTASSER M.E., VAN DER MOST P.J., MUNZ M., NUTILE T., PALVIAINEN T., PRASAD G., PRASAD R.B., PRIYANKA T.D.S., RIZZI F., SALVI E., SAPKOTA B.R., SHRINER D., SKOTTE L., SMART M.C., SMITH A.V., VAN DER SPEK A., SPRACKLEN C.N., STRAWBRIDGE R.J., TAJUDDIN S.M., TROMPET S., TURMAN C., VERWEIJ N., VIBERTI C., WANG L., WARREN H.R., WOOTTON R.E., YANEK L.R., YAO J., YOUSRI N.A., ZHAO W., ADEYEMO A.A., AFAQ S., AGUILAR-SALINAS C.A., AKIYAMA M., ALBERT M.L., ALLISON M.A., ALVER M., AUNG T., AZIZI F., BENTLEY A.R., BOEING H., BOERWINKLE E., BORJA J.B., DE BORST G.J., BOTTINGER E.P., BROER L., CAMPBELL H., CHANOCK S., CHEE M.L., CHEN G., CHEN Y.I., CHEN Z., CHIU Y.F., COCCA M., COLLINS F.S., CONCAS M.P., CORLEY J., CUGLIARI G., VAN DAM R.M., DAMULINA A., DANESHPOUR M.S., DAY F.R., DELGADO G.E., DHANA K., DONEY A.S.F., DÖRR M., DOUMATEY A.P., DZIMIRI N., EBENESERSDÓTTIR S.S., ELLIOTT J., ELLIOTT P., EWERT R., FELIX J.F., FISCHER K., FREEDMAN B.I., GIROTTO G., GOEL A., GÖGELE M., GOODARZI M.O., GRAFF M., GRANOT-HERSHKOVITZ E., GRODSTEIN F., GUARRERA S., GUDBJARTSSON D.F., GUILTY K., GUNNARSSON B., GUO Y., HAGENAAERS S.P., HAIMAN C.A., HALEVY A., HARRIS T.B., HEDAYATI M., VAN HEEL D.A., HIRATA M., HÖFER I., HSIUNG C.A., HUANG J., HUNG Y.J., IKRAM M.A., JAGADEESAN A., JOUSILAHTI P., KAMATANI Y., KANAI M., KERRISON N.D., KESSLER T., KHAW K.T., KHOR C.C., DE KLEIJN D.P.V., KOH W.P., KOLCIC I., KRAFT P., KRÄMER B.K., KUTALIK Z., KUUSISTO J., LANGENBERG C., LAUNER L.J., LAWLOR D.A., LEE I.T., LEE W.J., LERCH M.M., LI L., LIU J., LOH M., LONDON S.J., LOOMIS S., LU Y., LUAN J., MÄGI R., MANICHAIKUL A.W., MANUNTA P., MÁSSON G., MATOBA N., MEI X.W., MEISINGER C., MEITINGER T., MEZZAVILLA M., MILANI L., MILLWOOD I.Y., MOMOZAWA Y.,



MOORE A., MORANGE P.E., MORENO-MACÍAS H., MORI T.A., MORRISON A.C., MUKA T., MURAKAMI Y., MURRAY A.D., DE MUTSERT R., MYCHALECKY J.C., NALLS M.A., NAUCK M., NEVILLE M.J., NOLTE I.M., ONG K.K., OROZCO L., PADMANABHAN S., PÁLSSON G., PANKOW J.S., PATTARO C., PATTIE A., POLASEK O., POULTER N., PRAMSTALLER P.P., QUINTANA-MURCI L. *et al.*, « Associations of autozygosity with a broad range of human phenotypes », *Nature Communications*, vol. 10, n° 1, 2019, 4957, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12283-6>.

SCEPANOVIC P., HODEL F., MONDOT S.S., PARTULA V., BYRD A., HAMMER C., ALANIO C., BERGSTEDT J., PATIN E., TOUVIER M., LANTZ O., ALBERT M., DUFFY D., QUINTANA-MURCI L. et FELLAY J., « A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals », *Microbiome*, vol. 7, n° 1, 2019, p. 130, <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0747-x>.

TARANTOLA A., HORWOOD P., GOARANT C., BUFFIÈRE B., BERTRAND S., MERILLES O.E.A., PEDRON T., KLEMENT-FRUTOS E., SANSONETTI P., QUINTANA-MURCI L. et RICHARD V., « Counting Oceanians of Non-European, Non-Asian descent (ONENA) in the South Pacific to make them count in global health », *Tropical Medicine and Infectious Disease*, vol. 4, n° 3, 2019, p. 114, <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4030114>.

LOPEZ M., CHOIN J., SIKORA M., SIDDLE K., HARMANT C., COSTA H.A., SILVERT M., MOUGUJAMA-DAOUDA P., HOMBERT J.-M., FROMENT A., LE BOMIN S., PERRY G.H., BARREIRO L.B., BUSTAMANTE C.D., VERDU P., PATIN E. et QUINTANA-MURCI L., « Genomic evidence for local adaptation of hunter-gatherers to the African rainforest », *Current Biology*, vol. 29, n° 17, 2019, p. 2926-2935, e4, <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.07.013>.

HARRISON G.F., SANZ J., BOULAIS J., MINA M.J., GRENIER J.-C., LENG Y., DUMAINE A., YOTOVA V., BERGEY C.M., NSOBYA S.L., ELLEDGE S.J., SCHURR E., QUINTANA-MURCI L., PERRY G.H. et BARREIRO L.B., « Natural selection contributed to immunological differences between hunter-gatherers and agriculturalists », *Nature Ecology & Evolution*, vol. 3, n° 8, 2019, p. 1253-1264, <https://doi.org/10.1038/s41559-019-0947-6>.

BRODIN P., DUFFY D. et QUINTANA-MURCI L., « A call for blood-in human immunology », *Immunity*, vol. 50, n° 6, 2019, p. 1335-1336, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.012>.

SILVERT M., QUINTANA-MURCI L. et ROTIVAL M., « Impact and evolutionary determinants of Neanderthal introgression on transcriptional and post-transcriptional regulation », *The American Journal of Human Genetics*, vol. 104, n° 6, 2019, p. 1241-1250, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.04.016>.

KERNER G., RAMIREZ-ALEJO N., SEELEUTHNER Y., YANG R., OGISHI M., COBAT A., PATIN E., QUINTANA-MURCI L., BOISSON-DUPUIS S., CASANOVA J.-L. et ABEL L., « Homozygosity for TYK2 P1104A underlies tuberculosis in about 1 % of patients in a cohort of European ancestry », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 116, n° 21, 2019, p. 10430-10434, <https://doi.org/10.1073/pnas.1903561116>.

PARTULA V., MONDOT S., TORRES M.J., KESSE-GUYOT E., DESCHASAUX M., ASSMANN K., LATINO-MARTEL P., BUSCAIL C., JULIA C., GALAN P., HERCBERG S., ROUILLY V., THOMAS S., QUINTANA-MURCI L., ALBERT M.L., DUFFY D., LANTZ O., TOUVIER M. et MILIEU INTÉRIEUR CONSORTIUM, « Associations between usual diet and gut microbiota composition: Results from the Milieu Intérieur cross-sectional study », *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 109, n° 5, 2019, p. 1472-1483.

QUINTANA-MURCI L., ROTIVAL M., QUACH H. et QUINTANA-MURCI L., « Defining the genetic and evolutionary architecture of alternative splicing in response to infection », *Nature Communications*, vol. 10, n° 1, 2019, art. 1671, p. 1-15, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09689-7>.

NEMAT-GORGANI N., GUETHLEIN L., HENN B., NORBERG S., CHIARONI J., SIKORA M., QUINTANA-MURCI L., MOUNTAIN J., NORMAN P. et PARHAM P., « Diversity of killer cell ig-like receptor, HLA Class I, and their interactions in seven populations of Sub-Saharan

Africans », *The Journal of Immunology*, vol. 202, n° 9, 2019, p. 2636-2647, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801586>.

QUINTANA-MURCI L., « Human immunology through the lens of evolutionary genetics », *Cell*, vol. 177, n° 1, 2019, p. 184-199, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.02.033>.

LAVAL G., PEYRÉGNE S., ZIDANE N., HARMANT C., RENAUD F., PATIN E., PRUGNOLLE F. et QUINTANA-MURCI L., « Recent adaptive acquisition by African rainforest hunter-gatherers of the Late pleistocene sickle-cell mutation suggests past differences in malaria exposure », *The American Journal of Human Genetics*, vol. 104, n° 3, 2019, p. 553-561, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.007>.

MAFFUCCI P., BIGIO B., RAPAPORT F., COBAT A., BORGHESI A., LOPEZ M., PATIN E., BOLZE A., SHANG L., BENDAVID M., SCOTT E.M., STENSON P.D., CUNNINGHAM-RUNDLES C., COOPER D.N., GLEESON J.G., FELLAY J., QUINTANA-MURCI L., CASANOVA J.-L., ABEL L., BOISSON B. et ITAN Y., « Blacklisting variants common in private cohorts but not in public databases optimizes human exome analysis », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 116, n° 3, 2019, p. 950-959, <https://doi.org/10.1073/pnas.1808403116>.

