



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

Comptes Rendus

Biologies

Lluis Quintana-Murci

Dangerous liaisons: human genetic adaptation to infectious agents

Volume 343, issue 3 (2020), p. 297-309

Published online: 4 February 2021

<https://doi.org/10.5802/crbio.30>



This article is licensed under the
CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 4.0 INTERNATIONAL LICENSE.
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Les Comptes Rendus. Biologies sont membres du
Centre Mersenne pour l'édition scientifique ouverte
www.centre-mersenne.org
e-ISSN : 1768-3238



Articles / Reviews / Articles / Revues

Dangerous liaisons: human genetic adaptation to infectious agents

Liaisons dangereuses : adaptation génétique de l'Homme aux agents infectieux

Lluis Quintana-Murci^{a, b}

^a Unité de Génétique Évolutive Humaine, CNRS UMR 2000, Institut Pasteur, Paris 75015, France

^b Chaire Génomique Humaine et Évolution, Collège de France, Paris 75005, France

E-mails: lluis.quintana-murci@pasteur.fr, quintana@pasteur.fr

Abstract. The study of the demographic and adaptive history of *Homo sapiens* has entered its golden age with the advent of genome-wide approaches. The analyses of genome diversity across different human populations have allowed us to better understand the ways in which our species rapidly dispersed around the world, how our ancestors admixed with archaic, now-extinct hominins, and the effects of natural selection on the diversity of the human genome. This work has, in turn, made it possible to increase our understanding of the genetic mechanisms by which humans have adapted to the wide range of environments they have encountered. These studies, combined with functional genomics approaches, have helped to identify genes and biological functions of key importance for host survival against pathogens and involved in the phenotypic variability of our species, including the risk to develop infectious, autoimmune and inflammatory diseases.

Résumé. L'étude de l'histoire démographique et adaptative d'*Homo sapiens* est entrée dans son âge d'or avec l'arrivée des approches pan-génomiques. L'analyse de la variabilité du génome à travers différentes populations humaines a permis de mieux comprendre la façon dont notre espèce a peuplé la planète en un temps record, l'histoire du métissage de nos ancêtres avec d'autres hominidés, et l'influence de la sélection naturelle sur la diversité du génome humain. Ces travaux, à leur tour, ont permis de mieux appréhender les mécanismes génétiques par lesquels l'Homme a pu s'adapter au large éventail d'environnements dans lequel il vit. Ces études, combinées à des approches en génomique fonctionnelle, ont aidé à l'identification des gènes et des fonctions biologiques de première importance pour la survie de l'hôte face aux pathogènes et impliqués dans la variabilité phénotypique de notre espèce, y compris le risque de développer des maladies infectieuses, auto-immunes et inflammatoires.

Keywords. Evolution, Genetics, Adaptation, Humans, Pathogens, Immunity.

Mots-clés. Évolution, Génétique, Adaptation, Humains, Pathogènes, Immunité.

Manuscript received and accepted 28th October 2020.

1. Introduction

Over the last decade, with the advent of whole-genome approaches and the ability to sequence DNA from fossil remains, we have learned a great deal about the demographic and migratory history of our species. According to genomic studies, anatomically modern humans appeared in Africa at least 200,000 years ago, then dispersed out of Africa about 40,000–80,000 years ago and rapidly expanded to Southeast Asia, Australia, Europe and East Asia [1]. Humans would then have reached more distant destinations, such as the Americas about 15,000–35,000 years ago, and the distant islands of Oceania, where they would have settled more recently, only over the last 1000–4000 years.

During their migrations across the globe, humans have been confronted with a wide range of climatic, nutritional and pathogenic conditions to which they have had to adapt [2–4]. Various studies have evaluated how natural selection has affected the diversity of the human genome and have consistently identified genes associated with immune functions and host defense against pathogens as recurrent targets of natural selection [4–9]. Dissecting the legacy of selection within the genome has been crucial for the identification of genes responsible for the great morphological and physiological diversity observed across human populations and for a better understanding of the genetic architecture of adaptive phenotypes [2, 3, 10].

Surprisingly, a growing body of evidence seems to indicate that admixture between our species and ancient hominids, such as the Neanderthals or Denisovans, has introduced advantageous immune variants into the genome of modern humans [11]. Thus, the study of the action of natural selection on immune genes and the search for the effects of genetic variants on transcriptional responses to immune activation, through the mapping of expression quantitative trait loci (eQTLs), have become highly informative approaches to identify key immune mechanisms of host defense and to better understand the different factors—genetic or environmental—underlying the risk of developing infectious, autoimmune or inflammatory diseases [4, 12–14].

2. Natural selection and human adaptation to environmental pressures

Although natural selection acts on phenotypes, it is mainly the underlying genetic factors that are inherited, so genotypes are influenced by natural selection. Natural selection is subdivided into cases in which an allele is disadvantaged (purifying selection) or favoured (positive selection). Purifying selection removes deleterious alleles from the population and is the most common form of selection at the genome-wide scale [10, 15]. Positive selection acts on advantageous mutations according to different evolutionary models. According to the classic sweep model, selection acts on a newly-emerged advantageous mutation that will increase in frequency, whereas selection on standing variation involves positive selection of an allele that is already present in the population [10, 15]. Polygenic adaptation, on the other hand, involves the simultaneous selection of variants over a large number of loci, each of which makes a small contribution to better adaptation [15]. Finally, adaptation can also be achieved by balancing selection, which preserves functional diversity through heterozygous advantage, frequency-dependent selection or pleiotropy [16].

Genome-wide scans of natural selection have identified several hundreds of genomic regions as candidates for positive selection, based on a number of molecular signatures such as the degree of population differentiation or haplotype homozygosity. Among the most iconic cases of positive selection are the lactase gene (*LCT*), responsible for lactose tolerance in adults [17]; genes associated with variation in skin pigmentation [18]; genes involved in human adaptation to different habitats, from the tropical forest to the hypoxic conditions of high-altitude regions [19–22]; and genes associated with immune response and resistance to infectious diseases [4–9, 23]. Signals of local adaptation have also been found in populations living in extreme physiological conditions, such as the extreme cold of Arctic regions or apnea [24].

3. Human immunology in the light of evolutionary genetics

Humans and microbes have long had a permanent, double-edged sword relationship. They complement

each other, as far as the microbiota is concerned, but sometimes microorganisms can be pathogenic, causing infectious diseases. Ancient diseases, such as malaria or tuberculosis, or more recent ones, such as the Black Death or the Spanish Flu, have decimated millions of people throughout history [6, 7, 25, 26]. Mortality rates from infection remained very high until the end of the 19th and beginning of the 20th centuries, when hygiene conditions improved and vaccines and antibiotics began to appear. Thus, infectious diseases were for a long time, and still remain so for populations that do not have access to therapeutics and vaccines, a major cause of mortality leading to strong selection pressure. John B. S. Haldane and Anthony Allison were the first to establish a causal link between infectious diseases and natural selection, suggesting that red blood cell disorders, such as thalassemia or sickle cell anemia, protect against malaria [27, 28].

3.1. *Essential and redundant immune functions*

The study of the molecular signatures of natural selection in the genomic regions of the host involved in the immune response, or the absence of such signatures (neutrality), makes it possible to assess the biological relevance of genes *in natura*, and to determine whether they are essential, redundant or adaptable. Genes evolving under strong purifying selection are those for which functional variability cannot be tolerated. These genes thus encode products with essential and non-redundant functions, and their mutations can lead to severe diseases [29]. This is the case for innate immunity genes encoding endosomal Toll-like receptors (TLRs) [30], most NALP members of the NOD-like receptor family [31], IFN-gamma [32] and many others [4, 9]. Mutations in some of these genes, or in the immune pathways they trigger (e.g., TLR3-TRIF, TIR-MYD88, IFN-gamma, NALP3), have been indeed associated with severe phenotypes, such as HSV-1 herpes encephalitis, pyogenic bacterial infections, Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases or inflammatory diseases (for a complete review see [12]).

Strong or complete redundancy can also be deduced from genetic data and is indicative of non-essential and redundant functions. Cases of complete loss of gene function, or “human knockouts”, have been reported for genes such as *IFNA10*, *IFNE*,

MBL2 and *TLR5*, whose variants of loss of function can reach very high frequencies in the general population, reflecting their high redundancy [9]. In rare cases, loss of function may be even beneficial, with variants increasing in frequency in the population owing to positive selection. This is the case for the *CASP12*, *DARC* or *FUT2* genes, whose loss of function variants confer protection against sepsis, *Plasmodium vivax* malaria and norovirus infections, respectively [33, 34].

3.2. *Genetic adaptation to local pathogens*

Over the past 60,000 years, as human populations dispersed around the globe, they had to adapt to the local pathogens they encountered. The list of genes and immune functions known to be subject to positive selection, following the classic sweep model, is constantly growing, with some signals being supported by functional evidence or epidemiological data. Cases of such local adaptation involve variants in genes associated with resistance to malaria in Africa and Asia (e.g., *DARC*, *G6PD*, *GYP A*, *GYP B*, *GYP E*) and *Trypanosoma* infection in Africa (*APOLI*), reduced NF- κ B-mediated inflammatory responses in Europe (*TLR10-TLR1-TLR6*) and Africa (*TLR5*), type-III IFN-mediated antiviral responses in Europe and Asia, *Vibrio cholerae* infection in Bangladesh (NF- κ B *signaling pathway genes*), and immunity to Lassa virus infection in Africa (*LARGE* and *IL21*) [4, 6, 9, 35–37].

The immunology literature also provides examples of balancing selection. A classical case is the extraordinarily high diversity for the major histocompatibility complex in vertebrates (MHC, or HLA in humans), whose genetic variability has been conserved since remote ancestors in primates, but also in other mammals, birds and fish [38]. Likewise, it has recently been shown that the ABO blood group is a trans-specific polymorphism, identical-by-descent in different primate species, including humans and gibbons [39]. Several other immune functions involving genes encoding membrane glycoproteins, such as *GYPE*, and innate immunity proteins, such as *IGFBP7*, show strong signals of trans-specific polymorphism between humans and chimpanzees [40]. These studies collectively show that, although balanced selection remains a rare selective regime, it has shaped the diversity of a large number

of genes associated with immune functions and host-pathogen interactions [16].

4. The role of admixture in genetic adaptation to pathogens

There is increasing evidence to suggest that genetic variants that are advantageous for host survival can also be acquired from other populations or species through admixture. This phenomenon is increasingly considered as a source of adaptive alleles for several species of plants and other animals [41]. However, in humans, we have only recently begun to understand the extent to which admixture can be a form of genetic adaptation, whether with other hominids, such as Neanderthals, or between different human populations.

4.1. *The adaptive nature of introgression from archaic hominids*

Thanks to the ability to sequence ancient DNA from fossil remains, we now know that non-African populations carry about 1–3% of Neanderthal genetic material in their genomes, while some Oceanian populations can present up to 5% of Denisovan inheritance in their genomes [42]. There is increasing evidence that, in most cases, archaic introgression has been counter-selected, leading to a depletion of archaic ancestry in specific genomic regions [43, 44]. However, high levels of archaic ancestry in other regions of the human genome indicate either tolerance of archaic variants (variants evolving neutrally) or positive selection of these variants (archaic variants that improve modern human adaptation after admixture). Cases of adaptive introgression have been reported for genes associated with morphology, metabolism and adaptation to temperature, altitude, sunlight and infectious agents [45, 46].

The first link between archaic introgression and immunity was documented for the HLA region [47], some haplotypes of which seem to have been acquired by admixture with Neanderthals or Denisovans. Since these pioneering work, several studies, including ours, have reported immune-related genes for which archaic introgression has been beneficial [29, 43, 45, 48–53]. Some pertinent examples include the *OAS1-3*, *STAT2*, *TLR6-1-10*, and *TNFAIP3* genes. Some archaic haplotypes can reach very high

frequencies in today's populations, such as *OAS1-3* in Europe (~36%), *TLR6-1-10* in East Asia (~39%) or *TNFAIP3* in Melanesians (~60%) [45, 46]. In addition, Neanderthal alleles found in individuals of European origin have been associated with the regulation of gene expression in macrophages and monocytes, particularly in the context of antiviral responses [50, 52]. These studies collectively suggest that admixture of *Homo sapiens* with ancient hominids has been a source of advantageous alleles for host defense against pathogens, viruses in particular [49].

4.2. *The evolutionary benefits of admixture between human populations*

Unlike archaic introgression, the role of admixture between modern human populations in genetic adaptation, known as adaptive admixture, remains largely unexplored. It is within this framework that African populations have received special attention. The history of the African continent has been marked by admixture events between different populations at different times [54]. We have shown, for example, that during their dispersal through the rainforest, Bantu-speaking farmers encountered populations of rainforest hunter-gatherers known as “pygmies”, with whom they admixed and from whom they acquired beneficial alleles in the HLA region [55]. Furthermore, the adaptive nature of the Duffy-null allele—which is of African origin and protects against *Plasmodium vivax* malaria—is supported by other studies reporting high levels of African ancestry among admixed populations of Pakistan and Madagascar, where *vivax* malaria is endemic [56–58].

In the context of adaptive admixture, we have recently revisited the evolutionary history of the HbS mutation of the hemoglobin gene—a classic example of balancing selection in humans: heterozygotes are less vulnerable to malaria infection even though homozygotes develop sickle cell anemia [27]. We have shown that the HbS mutation first appeared in Africa among the ancestors of Bantu-speaking farmers more than 20,000 years ago, and has been acquired by rainforest hunter-gatherers over the last 6000 years through adaptive admixture with farmers [59]. These findings suggest that the ancestors of today's farming populations may have been exposed to malaria earlier than previously thought [60]. All of these studies provide proof of concept that host

adaptation to infectious agents can be accelerated by admixture, whether with archaic humans or between modern human populations.

5. Variability of immune phenotypes between individuals and populations

Although population genetics studies have greatly increased our understanding of the key functions of the immune system from an evolutionary perspective, the links between genetic diversity, whether neutral or selected, and immune phenotypes remain to be explored in detail. Genome-wide association studies (GWAS) have identified genetic factors associated with the risk of developing infectious, autoimmune and inflammatory diseases [33, 61]. Furthermore, these studies have shown that a non-negligible fraction of the genetic variants associated with immune phenotypes are located in regulatory regions [62, 63]. It is in this context that the mapping of expression quantitative trait loci (or eQTLs) has proved to be of great value in recent years, allowing links to be established between genetic variability, intermediate phenotypes, such as gene expression, and ultimate phenotypes, such as infection [13].

5.1. Immune response and regulation of gene expression

Various studies, including ours, have mapped eQTLs in the context of immunity, measuring, in particular, gene expression levels in the presence of ligands activating innate immune pathways, such as TLRs or IFNs, or infectious agents, such as influenza A virus, *Mycobacterium tuberculosis* or *Listeria monocytogenes* [50, 52, 64–71]. These studies have identified hundreds of genetic variants associated with gene expression variability, acting in *cis* or *trans*, in a way that is dependent on the cell context and the immune/infectious ligand used, indicating gene-environment interactions. Moreover, some of these regulatory variants have been previously associated by GWAS with several diseases, suggesting that the context-dependent variability of gene expression may explain, at least partially, our differences in susceptibility to infectious or autoimmune diseases [72].

There is also growing evidence that natural selection has contributed to the differences in immune responses observed between human populations, with

immunity-associated eQTLs enriched in positive selection signals [50, 52, 67, 73, 74]. This has allowed us to identify immune mechanisms that may have conferred a selective advantage to some specific human populations; for example, reduced inflammation associated with activation of the TLR1 pathway in Europeans or other immune phenotypes [52, 75]. Furthermore, high levels of Neanderthal ancestry have been detected among regulatory variants of gene expression in monocytes and macrophages from populations of European origin [50, 52], which may have further contributed to the diversification of immune responses across human populations, particularly targeting antiviral functions [49, 52].

5.2. Factors shaping the variability of the immune response

Apart from genetic factors, immune responses to infection can be shaped by intrinsic, non-genetic factors. A recent study of transcriptional responses to bacterial, viral, and fungal infections, using whole-blood samples from 1000 individuals stratified by age and sex, revealed that about 10% of the variance in the immune response is explained by host genetic factors, while sex and age account for about 5% of the total variance [69]. Using the same cohort of 1000 individuals, we have also observed that the observed variability in whole blood of the different cell subtypes involved in adaptive immunity is mainly under the control of non-genetic factors, such as age, sex, cytomegalovirus infection or smoking, while the heterogeneity in cell subtypes of the innate response is primary due to the variability in host genetics [76]. Further studies are nevertheless necessary to better quantify the relative contribution of genetic factors, age and sex, nutritional regimes, chronic infections or even socio-economic conditions to the variability of the immune response observed between individuals and populations. These studies will help us to better define the thresholds beyond which the natural variability of the immune response becomes dysfunctional and thus leads to the development of human diseases [77].

6. Conclusions and perspectives

Understanding the contribution of natural selection to the diversity of immune response genes in humans

has become a complementary and indispensable approach to immunological, clinical and epidemiological genetic studies [8]. Evolutionary-based approaches have thus made it possible to identify immune functions that are essential in host defense against pathogens and to distinguish them from other functions with a higher level of immunological redundancy. It has also been shown that human populations have been able to acquire beneficial immune variability through admixture with other hominids, such as Neanderthals or Denisovans, and between modern human populations. Nevertheless, many links between population and evolutionary genetics, on the one hand, and human immunology, on the other hand, remain to be explored. We need, for example, to better understand how natural selection at different time scales has influenced immune phenotypes and disease risk, and, especially, how selection in the past may lead, following environmental changes, to current maladaptation and thus to pathologies of the immune system.

Finally, most of the studies carried out to date have focused on the variability of the immune system in cosmopolitan populations, mainly of European

ancestry. Systems immunology studies, integrating multiple demographic, physiological, genetic and epigenetic variables, in other human populations around the world exposed to different environments, may help us to better determine the respective contribution of the different factors that shape the diversity of the immune system [77]. In doing so, these studies will also allow us to better delineate the factors involved in the current differences, observed between individuals and populations, in terms of risk of infectious, inflammatory or autoimmune diseases.

Acknowledgements

This work was carried out with the support of the Institut Pasteur, the Collège de France, the Investissement d'Avenir program, Laboratoires d'Excellence "Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases" (ANR-10-LABX-62-IBEID) and "Milieu Intérieur" (ANR-10-LABX-69-01), the Fondation pour la Recherche Médicale (Equipe FRM DEQ20180339214), the Fondation Allianz-Institut de France and the Fondation de France.

French version

1. Introduction

Au cours de la dernière décennie, grâce à l'arrivée des approches « génome entier » et la possibilité de séquencer l'ADN provenant des restes fossiles, nous avons beaucoup appris sur l'histoire démographique et migratoire de notre espèce. D'après les études génomiques, l'homme anatomiquement moderne serait apparu en Afrique il y a au moins 200 000 ans, puis il se serait dispersé hors de l'Afrique il y a environ 40 000 à 80 000 ans pour rapidement regagner l'Asie du Sud-Est, l'Australie, l'Europe et l'Asie de l'Est [1]. Les humains auraient ensuite atteint des destinations plus lointaines, comme les Amériques il y a environ 15 000 à 35 000 ans, et les îles lointaines de l'Océanie, où ils se seraient installés plus récemment, il y a seulement 1000 à 4000 ans.

Au cours de leurs migrations à travers le globe, les humains se sont trouvés confrontés à des conditions climatiques, nutritionnelles et pathogéniques très diverses, auxquelles ils ont dû s'adapter [2–4]. Différentes études ont évalué la façon dont la sélection naturelle a agi sur la diversité du génome humain et ont régulièrement identifié des gènes associés à l'immunité et à la défense de l'hôte contre les pathogènes en tant que cibles récurrentes de sélection naturelle [4–9]. La dissection de l'héritage de la sélection intervenue au sein du génome s'est avérée cruciale pour l'identification des gènes à l'origine de la grande diversité morphologique et physiologique observée chez les populations humaines et pour mieux comprendre l'architecture génétique des phénotypes adaptatifs [2, 3, 10].

D'une façon surprenante, de plus en plus d'éléments semblent indiquer que le métissage de notre espèce avec des anciens hominidés aujourd'hui disparus, tels que les Néandertaliens ou les Denisoviens, a introduit des variantes immunes avantageuses chez l'homme moderne [11]. Ainsi, l'étude de l'action de la sélection naturelle sur les gènes de l'immunité et la recherche des effets des variants génétiques sur les réponses transcriptionnelles à l'activation immunitaire, par cartographie de loci de caractères quantitatifs (eQTLs ou *expression quantitative trait loci*), sont

devenues des approches très informatives pour identifier des mécanismes immunitaires clés pour la défense de l'Homme contre les pathogènes ainsi que pour mieux comprendre les différents facteurs — génétiques ou environnementaux — sous-jacents au risque de développer de maladies infectieuses, auto-immunes ou inflammatoires [4, 12–14].

2. La sélection naturelle et l'adaptation de l'Homme à son environnement

Bien que la sélection naturelle agisse sur les phénotypes, c'est principalement les facteurs génétiques sous-jacents qui sont hérités, de sorte que les génotypes sont influencés par la sélection naturelle. Cette dernière se subdivise en cas dans lesquels un allèle est défavorisé (sélection purifiante) ou favorisé (sélection positive). La *sélection purifiante* élimine les allèles délétères de la population, et c'est la forme la plus répandue de sélection agissant sur le génome [10, 15]. Quant à la *sélection positive*, elle agit sur les mutations avantageuses suivant différents modèles évolutifs. Selon le modèle du *balayage classique*, la sélection agit sur une mutation avantageuse nouvellement apparue qui va dès lors augmenter en fréquence, alors que la *sélection sur variant existant* implique la sélection positive d'un allèle qui est déjà présent dans la population et dont la fréquence va augmenter [10, 15]. L'*adaptation polygénique*, quant à elle, implique la sélection simultanée de variants sur un grand nombre de loci, chacun apportant sa petite contribution à une meilleure adaptation [15]. Enfin, l'adaptation génétique peut également se faire par *sélection balancée*, qui préserve la diversité fonctionnelle par l'avantage hétérozygote, la sélection fréquence-dépendante ou la pléiotropie [16].

Les approches pangénomiques ont permis d'identifier plusieurs centaines de régions génomiques comme candidates à la sélection positive, sur la base de certaines signatures moléculaires comme le degré de différenciation d'une population ou l'homozygoté des haplotypes. Parmi les cas les plus iconiques de sélection positive figurent le gène de la lactase (*LCT*), responsable de la tolérance au lactose chez l'adulte [17]; les gènes associés à la variation de la pigmentation de la peau [18]; les gènes impliqués dans l'adaptation de l'Homme à différents habitats, de la forêt tropicale aux conditions hypoxiques des régions de forte altitude [19–22]; ainsi que les

gènes associés à la réponse immunitaire et à la résistance aux maladies infectieuses [4–9, 23]. Des signaux d'adaptation génétique locale ont été également retrouvés dans des populations adaptées à des conditions physiologiques extrêmes, comme le grand froid des régions arctiques ou la vie en apnée [24].

3. Immunologie humaine à la lumière de la génétique de l'évolution

Êtres humains et microbes entretiennent depuis longtemps une relation permanente et à double tranchant. Ils se complètent, pour ce qui est du microbiote, mais il arrive que des micro-organismes soient pathogènes, provoquant ainsi des maladies infectieuses. Des maladies anciennes, comme le paludisme ou la tuberculose, ou des maladies plus récentes, comme la peste noire ou la grippe espagnole, ont décimé des millions de gens au cours de l'histoire [6, 7, 25, 26]. Les taux de mortalité par infection restaient très élevés jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle et le début du 20^{ème}, période à laquelle les conditions d'hygiène se sont améliorées et les vaccins et les antibiotiques ont commencé à faire leur apparition. Ainsi, les maladies infectieuses ont longtemps été, et le restent encore pour les populations qui n'ont pas accès aux thérapeutiques et aux vaccins, une cause majeure de mortalité entraînant ainsi une forte pression de sélection. John B. S. Haldane et Anthony Allison furent les premiers à établir un lien de cause à effet entre les maladies infectieuses et la sélection naturelle, suggérant que les troubles des globules rouges, tels que les thalassémies ou la drépanocytose, pouvaient protéger contre le paludisme [27, 28].

3.1. Fonctions immunitaires essentielles et redondantes

L'étude des signatures moléculaires de la sélection naturelle dans les régions génomiques de l'hôte impliquées dans la réponse immunitaire, ou l'absence de telles signatures (neutralité), permet d'évaluer la pertinence biologique des gènes *in natura*, et de déterminer s'ils sont essentiels, redondants ou adaptables. Les gènes évoluant sous forte sélection purifiante sont ceux pour lesquels la variabilité fonctionnelle ne peut être tolérée. Ces gènes codent ainsi des produits avec des fonctions essentielles et non-redondantes, et leurs mutations peuvent entraîner

des maladies graves [29]. C'est le cas pour les gènes de l'immunité innée codant les TLR (*Toll-like receptors*) localisés dans les endosomes [30], la plupart des membres NALP de la famille des NLR (*NOD-like receptors*) [31], l'IFN-gamma [32] et bien d'autres [4, 9]. Des mutations sur certains de ces gènes, ou dans les voies immunitaires qu'ils déclenchent (par ex., TLR3-TRIF, TIR-MYD88, IFN-gamma, NALP3), ont été en effet associées à des phénotypes sévères, tels que l'encéphalite herpétique à HSV-1, les infections bactériennes pyogéniques, la susceptibilité mendélienne aux maladies mycobactériennes ou les maladies inflammatoires (pour une revue complète voir [12]).

Une redondance forte ou complète peut également être déduite des données génétiques et témoigne des fonctions non-essentielles et redondantes. Des cas de perte complète de fonction d'un gène, un phénomène connu sous le nom de *human knockouts*, ont été rapportés pour des gènes comme l'*IFNA10*, l'*IFNE*, *MBL2* et *TLR5*, dont les variants de perte de fonction peuvent atteindre des fréquences très élevées au sein de la population générale, ce qui témoigne de leur forte redondance [9]. Dans de rares cas, la perte de fonction peut s'avérer bénéfique, avec des variants augmentant en fréquence dans la population par sélection positive. C'est le cas des gènes *CASP12*, *DARC* ou *FUT2*, dont les variants de perte de fonction confèrent, respectivement, une protection contre la septicémie, le paludisme à *Plasmodium vivax* et les infections par les norovirus [33, 34].

3.2. Adaptation génétique aux pathogènes locaux

Au cours des 60 000 dernières années, alors que les populations humaines se dispersaient autour du globe, elles ont dû s'adapter aux pathogènes locaux qu'elles ont rencontrés. La liste de gènes et des fonctions immunitaires connus pour être sujets à la sélection positive suivant le modèle du balayage classique augmente constamment, certains signaux étant étayés par des données fonctionnelles ou épidémiologiques. Des cas devenus classiques d'adaptation locale impliquent des variants dans des gènes associés à la résistance au paludisme en Afrique et en Asie (par ex., *DARC*, *G6PD*, *GYPB*, *GYPE*) et à l'infection due au *Trypanosoma* en Afrique (*APOL1*), à une moindre signalisation à l'inflammation/NF-kB

en Europe (*TLR10-TLR1-TLR6*) et en Afrique (*TLR5*), aux réponses antivirales en Europe et en Asie (type-III *IFN*), à l'infection par *Vibrio cholerae* au Bangladesh (*NF-kB signaling pathway genes*), et à l'immunité à l'infection par le virus Lassa en Afrique (*LARGE* et *IL21*) [4, 6, 9, 35–37].

La littérature en immunologie fournit également de nombreux exemples de sélection balancée. Un cas iconique est la diversité extraordinairement élevée pour le complexe majeur d'histocompatibilité chez les vertébrés (*CMH*, appelé *HLA* chez les humains), dont la variabilité génétique a été conservée depuis de lointains ancêtres chez les primates, mais aussi d'autres mammifères, oiseaux et poissons [38]. De même, il a récemment été démontré que le groupe sanguin ABO est un polymorphisme trans-spécifique, identique par descendance chez différentes espèces de primates, y compris les humains et les gibbons [39]. Plusieurs autres fonctions immunitaires impliquant des gènes codant les glycoprotéines de membrane, comme *GYPE*, et des protéines de l'immunité innée, comme *IGFBP7*, présentent des forts signaux de polymorphisme trans-spécifique entre l'Homme et le chimpanzé [40]. L'ensemble de ces études montrent que, bien que la sélection balancée demeure un régime sélectif rare, elle a façonné la diversité d'un nombre important de gènes associés aux fonctions immunitaires et aux interactions hôte-pathogène [16].

4. Le rôle du métissage dans l'adaptation génétique aux pathogènes

Un variant génétique avantageux pour la survie peut être également acquis d'autres populations ou espèces par simple métissage. Ce phénomène est de plus en plus considéré comme une source d'allèles adaptatifs pour plusieurs espèces de plantes et d'animaux [41]. Cependant, chez notre espèce, nous n'avons que récemment commencé à comprendre l'ampleur du métissage comme forme d'adaptation génétique, qu'il soit avec d'autres hominidés, comme les Néandertaliens, ou entre différentes populations humaines.

4.1. La nature adaptative de l'introgession des hominidés archaïques

Grâce à la possibilité de séquencer l'ADN ancien, nous savons aujourd'hui que les populations

non-africaines portent dans leur génome environ 1–3% de matériel génétique provenant des Néandertaliens, et l'on retrouve jusqu'à 5% d'héritage Dénisovien chez certaines populations d'Océanie [42]. Il apparaît de plus en plus clairement que, dans la plupart des cas, l'*introgression archaïque* ait été contre-sélectionnée, entraînant un appauvrissement en héritage archaïque dans certaines régions génomiques [43, 44]. À l'inverse, de hauts niveaux d'héritage archaïque dans certaines régions du génome des populations humaines indiquent, soit une tolérance des variants archaïques (variantes évoluant de façon neutre), soit la sélection positive de ces variants (améliorant l'adaptabilité de l'être humain moderne après métissage). Des cas d'*introgression archaïque* de nature adaptative ont été rapportés pour des gènes associés à la morphologie, le métabolisme ainsi que l'adaptation à la température, l'altitude, l'ensoleillement et les agents infectieux [45, 46].

Le premier lien entre *introgression archaïque* et immunité a été identifié dans la région *HLA* [47], dont certains haplotypes semblent avoir été acquis par métissage avec les Néandertaliens ou les Dénisoviens. Depuis cette étude pionnière, plusieurs travaux, dont les nôtres, ont rapporté des gènes associés à l'immunité pour lesquels l'*introgression archaïque* s'est avérée bénéfique [29, 43, 45, 48–53]. Les gènes *OAS1-3*, *STAT2*, le cluster *TLR6-1-10*, ainsi que *TNFAIP3* en sont des bons exemples. Certains haplotypes archaïques peuvent atteindre des fréquences très élevées dans les populations d'aujourd'hui, comme c'est le cas pour *OAS1-3* en Europe (~36%), *TLR6-1-10* en Asie de l'Est (~39%) ou *TNFAIP3* chez les Mélanésiens (~60%) [45, 46]. En outre, des allèles néandertaliens retrouvés chez les individus d'origine européenne ont été associés à la régulation de l'expression génique dans les macrophages et les monocytes, en particulier dans le cadre de la réponse antivirale [50, 52]. Ces travaux suggèrent que le métissage d'*Homo sapiens* avec des anciens hominidés a été une source d'allèles avantageux pour la défense de l'hôte contre les virus [49].

4.2. Les bénéfices évolutifs du métissage entre populations humaines

À la différence de l'*introgression archaïque*, le rôle du métissage entre populations humaines modernes dans l'adaptation génétique, connu sous le nom de

métissage adaptatif, reste largement inexploré. C'est dans ce cadre que les populations africaines ont reçu une attention toute particulière. L'histoire du continent africain a été marquée par des événements de métissage entre différentes populations humaines à différentes époques [54]. Nous avons montré, par exemple, qu'au cours de leur dispersion à travers la forêt tropicale, les peuples fermiers locuteurs de langues bantoues ont rencontré des populations de chasseurs-cueilleurs de la forêt, connus sous le nom de « pygmées », avec lesquels ils se sont mélangés et dont ils ont acquis des allèles bénéfiques dans la région de l'*HLA* [55]. Également, la nature adaptative de l'allèle Duffy-nul — d'origine africaine et qui protège contre le paludisme à *Plasmodium vivax* — est étayée par d'autres études rapportant de hauts niveaux d'héritage africain au sein des populations mélangées du Pakistan et de Madagascar, où le paludisme à *vivax* est endémique [56–58].

Dans le cadre du métissage adaptatif, nous avons récemment revisité l'histoire évolutive de la mutation HbS du gène de l'hémoglobine — un exemple classique de sélection balancée chez l'Homme : les hétérozygotes sont moins vulnérables à l'infection palustre même si les homozygotes développent la drépanocytose [27]. Nous avons montré que la mutation HbS est apparue, en Afrique, chez les ancêtres des agriculteurs bantous il y a plus de 20 000 ans, et elle aurait été ensuite acquise par les chasseurs-cueilleurs de la forêt dans les 6000 dernières années par métissage adaptatif avec les agriculteurs [59]. Ces découvertes suggèrent que les ancêtres des populations agricoles actuelles pourraient avoir été exposés au paludisme plus tôt qu'on ne le pensait [60]. Toutes ces études fournissent la preuve du concept selon lequel l'adaptation de l'hôte aux agents infectieux peut être accélérée par le métissage, qu'il soit avec des Hommes archaïques ou entre populations humaines actuelles.

5. Variabilité des phénotypes immunitaires entre individus et populations

Bien que les études en génétique des populations nous aient largement renseignés sur les fonctions clefs du système immunitaire d'un point de vue de l'évolution, les liens entre diversité génétique, qu'elle soit neutre ou sélectionnée, et phénotypes immunitaires restent à être explorés en détail. Les

études d'association pangénomique (« GWAS » pour *genome-wide association studies*) ont permis d'identifier des facteurs génétiques associés au risque de développer des maladies infectieuses, auto-immunes et inflammatoires [33, 61]. Ces études ont montré qu'une partie non-négligeable des variants génétiques associés aux phénotypes immunitaires sont localisés dans des régions régulatrices de l'expression génique [62, 63]. C'est dans ce contexte que la cartographie de loci de caractères quantitatifs d'expression (ou eQTLs pour *expression quantitative trait loci*) s'est révélée de grande valeur ces dernières années, permettant d'établir des liens entre variabilité génétique, phénotypes intermédiaires, tels que l'expression des gènes, et phénotypes ultimes, tels que l'infection [13].

5.1. Réponse immunitaire et régulation de l'expression génique

Diverses études, dont les nôtres, ont cartographié des eQTL dans le contexte de l'immunité, mesurant, en particulier, les niveaux d'expression génique en présence de ligands d'activation de l'immunité innée, comme les TLRs ou les IFNs, ou d'agents infectieux, comme le virus de la grippe, *Mycobacterium tuberculosis* ou *Listeria monocytogenes* [50, 52, 64–71]. Ces études ont identifié des variants génétiques associés à la variabilité de l'expression génique, agissant en *cis* ou en *trans*, d'une façon qui est dépendante du contexte cellulaire et du ligand immunitaire/infectieux utilisé, ce qui témoigne des interactions gène-environnement. En outre, certains de ces variants régulateurs ont été précédemment associés par les GWAS à certaines maladies, ce qui suggère que la variabilité de l'expression génique, contexte-dépendante, pourrait expliquer, en tout cas en partie, nos différences en termes de vulnérabilité aux maladies infectieuses ou auto-immunes [72].

De plus en plus d'éléments suggèrent également que la sélection naturelle a contribué aux différences de réponse immunitaire que l'on observe entre populations humaines, avec des eQTL associés à l'immunité enrichies en signaux de sélection positive [50, 52, 67, 73, 74]. Cela nous a permis d'identifier des processus immunologiques susceptibles d'avoir conféré un avantage sélectif à certaines populations humaines; par exemple, une moindre inflammation associée à l'activation de la voie TLR1

chez les Européens ou d'autres phénotypes immunitaires [52, 75]. En outre, des niveaux élevés d'héritage néanderthalien ont été détectés parmi les variants régulateurs de l'expression génique dans les monocytes et les macrophages provenant des populations d'origine européenne [50, 52], ce qui aurait contribué à la diversification des réponses à l'infection entre populations humaines, ciblant tout particulièrement les réponses antivirales [49, 52].

5.2. Facteurs façonnant la variabilité de la réponse immunitaire

Mis à part les facteurs génétiques, les réponses immunitaires à l'infection peuvent être façonnées par des facteurs intrinsèques, non-génétiques. Une étude récente sur les réponses transcriptionnelles aux infections bactériennes, virales et fongiques, pratiquée sur des échantillons de sang total de 1000 individus stratifiés en fonction de leur âge et leur sexe, a révélé qu'environ 10% de la variance de la réponse immunitaire s'explique par les effets de la génétique de l'hôte, tandis que le sexe et l'âge interviennent à raison d'environ 5% de la variance totale [69]. En utilisant la même cohorte de 1000 individus, nous avons également observé que la variabilité, dans le sang total, des différents types cellulaires de l'immunité acquise est principalement sous le contrôle des facteurs non-génétiques, tels que l'âge, le sexe, l'infection par le cytomégalovirus ou le tabagisme, tandis que la variabilité de types cellulaires de la réponse innée est plutôt due à la variabilité de la génétique de l'hôte [76]. D'autres études sont néanmoins nécessaires afin de mieux quantifier la contribution relative des facteurs génétiques, de l'âge et du sexe, du régime nutritionnel, des infections chroniques ou même des conditions socio-économiques à la variabilité de la réponse immunitaire entre individus et populations. De telles études nous aideront à mieux définir les seuils au-delà desquels la variabilité naturelle de la réponse immunitaire devient dysfonctionnelle et conduit ainsi au développement des maladies [77].

6. Conclusions et perspectives

Comprendre la contribution de la sélection naturelle à la diversité des gènes de la réponse immunitaire chez l'Homme est devenu une approche

complémentaire et indispensable aux études immunologiques, cliniques et épidémiologiques [8]. Les approches fondées sur la biologie de l'évolution ont ainsi permis d'identifier des fonctions immunitaires essentielles dans la défense de l'hôte contre les pathogènes et de les distinguer d'autres fonctions dotées d'un niveau de redondance immunologique plus important. Il a été également démontré que les populations humaines ont pu acquérir de la variabilité immunitaire bénéfique aussi bien par un ancien métissage avec d'autres hominidés, tels que les Néandertaliens ou les Denisoviens, que par simple métissage entre populations humaines d'aujourd'hui. Néanmoins, bien des liens entre génétique des populations et de l'évolution, d'une part, et immunologie humaine, d'autre part, restent à être explorés. Nous avons besoin, par exemple, de mieux comprendre comment la sélection naturelle opérée à différentes époques a influencé les phénotypes immunitaires et le risque de maladies, et surtout la façon dont la sélection opérée par le passé peut conduire, suite à des changements environnementaux, à une mauvaise adaptation actuelle et ainsi à des pathologies du système immunitaire.

Enfin, la plupart des études effectuées à ce jour ont porté sur la variabilité du système immunitaire dans des populations cosmopolites, principalement d'origine européenne. Des études d'immunologie de systèmes, intégrant de multiples variables démographiques, physiologiques, génétiques et épigénétiques, dans d'autres populations humaines à travers le monde exposées à différents environnements, pourront nous aider à mieux déterminer la contribution respective des différents facteurs façonnant la diversité du système immunitaire [77]. Ce faisant, ces études nous permettront également de mieux comprendre les facteurs impliqués dans les différences actuelles, observées entre individus et populations humaines, en termes de risque de maladies infectieuses, inflammatoires ou auto-immunes.

Remerciements

Ce travail a été réalisé grâce au soutien de l'Institut Pasteur, du Collège de France, du programme Investissement d'Avenir, Laboratoires d'Excellence « Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases » (ANR-10-LABX-62-IBEID) et « Milieu Intérieur » (ANR-10-LABX-69-01), de la

Fondation pour la Recherche Médicale (Equipe FRM DEQ20180339214), de la Fondation Allianz-Institut de France et de la Fondation de France.

References

- [1] R. Nielsen *et al.*, "Tracing the peopling of the world through genomics", *Nature* **541** (2017), p. 302-310.
- [2] S. Fan, M. E. Hansen, Y. Lo, S. A. Tishkoff, "Going global by adapting local: A review of recent human adaptation", *Science* **354** (2016), p. 54-59.
- [3] C. Jeong, A. Di Rienzo, "Adaptations to local environments in modern human populations", *Curr. Opin. Genetics Dev.* **29** (2014), p. 1-8.
- [4] L. Quintana-Murci, "Human immunology through the lens of evolutionary genetics", *Cell* **177** (2019), p. 184-199.
- [5] L. B. Barreiro, L. Quintana-Murci, "From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes", *Nat. Rev. Genet.* **11** (2010), p. 17-30.
- [6] M. Fumagalli, M. Sironi, "Human genome variability, natural selection and infectious diseases", *Curr. Opin. Immunol.* **30C** (2014), p. 9-16.
- [7] E. K. Karlsson, D. P. Kwiatkowski, P. C. Sabeti, "Natural selection and infectious disease in human populations", *Nat. Rev. Genet.* **15** (2014), p. 379-393.
- [8] L. Quintana-Murci, A. Alcais, L. Abel, J. L. Casanova, "Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases", *Nat. Immunol.* **8** (2007), p. 1165-1171.
- [9] L. Quintana-Murci, A. G. Clark, "Population genetic tools for dissecting innate immunity in humans", *Nat. Rev. Immunol.* **13** (2013), p. 280-293.
- [10] J. J. Vitti, S. R. Grossman, P. C. Sabeti, "Detecting natural selection in genomic data", *Annu. Rev. Genetics* **47** (2013), p. 97-120.
- [11] F. Racimo, S. Sankararaman, R. Nielsen, E. Huerta-Sanchez, "Evidence for archaic adaptive introgression in humans", *Nat. Rev. Genet.* **16** (2015), p. 359-371.
- [12] J. L. Casanova, L. Abel, "The genetic theory of infectious diseases: a brief history and selected illustrations", *Annu. Rev. Genomics Hum. Genetics* **14** (2013), p. 215-243.
- [13] B. P. Fairfax, J. C. Knight, "Genetics of gene expression in immunity to infection", *Curr. Opin. Immunol.* **30** (2014), p. 63-71.
- [14] L. Quintana-Murci, "Understanding rare and common diseases in the context of human evolution", *Genome Biol.* **17** (2016), article no. 225.
- [15] J. K. Pritchard, J. K. Pickrell, G. Coop, "The genetics of human adaptation: hard sweeps, soft sweeps, and polygenic adaptation", *Curr. Biol.* **20** (2010), p. 208-215.
- [16] F. M. Key, J. C. Teixeira, C. de Filippo, A. M. Andres, "Advantageous diversity maintained by balancing selection in humans", *Curr. Opin. Genetics Dev.* **29C** (2014), p. 45-51.
- [17] S. A. Tishkoff *et al.*, "Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe", *Nature Genet.* **39** (2007), p. 31-40.
- [18] S. Beleza *et al.*, "The timing of pigmentation lightening in Europeans", *Mol. Biol. Evol.* **30** (2013), p. 24-35.

- [19] A. Bigham *et al.*, "Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data", *PLoS Genetics* **6** (2010), article no. e1001116.
- [20] J. P. Jarvis *et al.*, "Patterns of ancestry, signatures of natural selection, and genetic association with stature in Western African pygmies", *PLoS Genetics* **8** (2012), article no. e1002641.
- [21] X. Yi *et al.*, "Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude", *Science* **329** (2010), p. 75-78.
- [22] M. Lopez *et al.*, "Genomic evidence for local adaptation of hunter-gatherers to the african rainforest", *Curr. Biol.* **29** (2019), no. 17, p. 2926-2935.
- [23] M. Fagny *et al.*, "Exploring the occurrence of classic selective sweeps in humans using whole-genome sequencing data sets", *Mol. Biol. Evol.* **31** (2014), p. 1850-1868.
- [24] M. Ilardo, R. Nielsen, "Human adaptation to extreme environmental conditions", *Curr. Opin. Genetics Dev.* **53** (2018), p. 77-82.
- [25] I. Comas *et al.*, "Out-of-Africa migration and Neolithic co-expansion of Mycobacterium tuberculosis with modern humans", *Nature Genet.* **45** (2013), p. 1176-1182.
- [26] D. M. Morens, G. K. Folkers, A. S. Fauci, "Emerging infections: a perpetual challenge", *Lancet Infect. Dis.* **8** (2008), p. 710-719.
- [27] A. C. Allison, "Protection afforded by sickle-cell trait against subtertian malarial infection", *Br. Med. J.* **1** (1954), p. 290-294.
- [28] J. B. S. Haldane, "Disease and evolution", *Ric. Sci.* **19** (1949), no. Suppl. A, p. 68-76.
- [29] M. Deschamps *et al.*, "Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes", *Am. J. Hum. Genet.* **98** (2016), p. 5-21.
- [30] L. B. Barreiro *et al.*, "Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense", *PLoS Genetics* **5** (2009), article no. e1000562.
- [31] E. Vasseur *et al.*, "The evolutionary landscape of cytosolic microbial sensors in humans", *Am. J. Hum. Genet.* **91** (2012), p. 27-37.
- [32] J. Manry *et al.*, "Evolutionary genetic dissection of human interferons", *J. Exp. Med.* **208** (2011), p. 2747-2759.
- [33] J. L. Casanova, L. Abel, "Human genetics of infectious diseases: Unique insights into immunological redundancy", *Sem. Immunol.* **36** (2018), p. 1-12.
- [34] L. Quintana-Murci, L. B. Barreiro, "The role played by natural selection on Mendelian traits in humans", *Ann. NY Acad. Sci.* **1214** (2010), p. 1-17.
- [35] J. F. Brinkworth, L. B. Barreiro, "The contribution of natural selection to present-day susceptibility to chronic inflammatory and autoimmune disease", *Curr. Opin. Immunol.* **31** (2014), p. 66-78.
- [36] S. R. Grossman *et al.*, "Identifying recent adaptations in large-scale genomic data", *Cell* **152** (2013), p. 703-713.
- [37] E. K. Karlsson *et al.*, "Natural selection in a bangladeshi population from the cholera-endemic ganges river delta", *Sci. Transl. Med.* **5** (2013), article no. 192ra186.
- [38] J. Klein, A. Sato, N. Nikolaidis, "MHC, TSP, and the origin of species: from immunogenetics to evolutionary genetics", *Annu. Rev. Genet.* **41** (2007), p. 281-304.
- [39] L. Segurel *et al.*, "The ABO blood group is a trans-species polymorphism in primates", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109** (2012), p. 18493-18498.
- [40] E. M. Leffler *et al.*, "Multiple instances of ancient balancing selection shared between humans and chimpanzees", *Science* **339** (2013), p. 1578-1582.
- [41] P. W. Hedrick, "Adaptive introgression in animals: examples and comparison to new mutation and standing variation as sources of adaptive variation", *Mol. Ecol.* **22** (2013), p. 4606-4618.
- [42] M. Dannemann, F. Racimo, "Something old, something borrowed: admixture and adaptation in human evolution", *Curr. Opin. Genetics Dev.* **53** (2018), p. 1-8.
- [43] S. Sankararaman *et al.*, "The genomic landscape of Neanderthal ancestry in present-day humans", *Nature* **507** (2014), p. 354-357.
- [44] S. Sankararaman, S. Mallick, N. Patterson, D. Reich, "The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in present-day humans", *Curr. Biol.* **26** (2016), p. 1241-1247.
- [45] R. M. Gittelman *et al.*, "Archaic hominin admixture facilitated adaptation to out-of-africa environments", *Curr. Biol.* **26** (2016), p. 3375-3382.
- [46] F. Racimo, D. Marnetto, E. Huerta-Sanchez, "Signatures of archaic adaptive introgression in present-day human populations", *Mol. Biol. Evol.* **34** (2017), p. 296-317.
- [47] L. Abi-Rached *et al.*, "The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans", *Science* **334** (2011), p. 89-94.
- [48] M. Dannemann, A. M. Andres, J. Kelso, "Introgression of Neanderthal- and Denisovan-like Haplotypes contributes to adaptive variation in human toll-like receptors", *Am. J. Hum. Genet.* **98** (2016), p. 22-33.
- [49] D. Enard, D. A. Petrov, "Evidence that RNA viruses drove adaptive introgression between Neanderthals and modern humans", *Cell* **175** (2018), no. 2, p. 360-371.
- [50] Y. Nédelec *et al.*, "Genetic ancestry and natural selection drive population differences in immune responses to pathogens", *Cell* **167** (2016), no. 3, p. 657-669.
- [51] A. J. Sams *et al.*, "Adaptively introgressed Neanderthal haplotype at the OAS locus functionally impacts innate immune responses in humans", *Genome Biol.* **17** (2016), article no. 246.
- [52] H. Quach *et al.*, "Genetic adaptation and Neanderthal admixture shaped the immune system of human populations", *Cell* **167** (2016), p. 643-656.
- [53] M. Silvert, L. Quintana-Murci, M. Rotival, "Impact and evolutionary determinants of Neanderthal introgression on transcriptional and post-transcriptional regulation", *Am. J. Hum. Genet.* **104** (2019), p. 1241-1250.
- [54] E. Patin, L. Quintana-Murci, "The demographic and adaptive history of central African hunter-gatherers and farmers", *Curr. Opin. Genetics Dev.* **53** (2018), p. 90-97.
- [55] E. Patin *et al.*, "Dispersals and genetic adaptation of Bantu-speaking populations in Africa and North America", *Science* **356** (2017), p. 543-546.
- [56] J. A. Hodgson *et al.*, "Natural selection for the Duffy-null allele in the recently admixed people of Madagascar", *Proc. Biol. Sci.* **281** (2014), article no. 20140930.
- [57] R. Laso-Jadart *et al.*, "The genetic legacy of the indian ocean slave trade: recent admixture and post-admixture selection in the makranis of pakistan", *Am. J. Hum. Genet.* **101** (2017), p. 977-984.
- [58] D. Pierron *et al.*, "Strong selection during the last millennium

- for African ancestry in the admixed population of Madagascar”, *Nat. Commun.* **9** (2018), article no. 932.
- [59] G. Laval *et al.*, “Recent adaptive acquisition by african rain-forest hunter-gatherers of the late pleistocene sickle-cell mutation suggests past differences in malaria exposure”, *Am. J. Hum. Genet.* **104** (2019), p. 553-561.
- [60] D. Shriner, C. N. Rotimi, “Whole-genome-sequence-based haplotypes reveal single origin of the sickle allele during the holocene wet phase”, *Am. J. Hum. Genet.* **102** (2018), p. 547-556.
- [61] L. Abel, A. Alcais, E. Schurr, “The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections”, *Curr. Opin. Immunol.* **30** (2014), p. 72-78.
- [62] D. L. Nicolae *et al.*, “Trait-associated SNPs are more likely to be eQTLs: annotation to enhance discovery from GWAS”, *PLoS Genetics* **6** (2010), article no. e1000888.
- [63] J. K. Pickrell, “Joint analysis of functional genomic data and genome-wide association studies of 18 human traits”, *Am. J. Hum. Genet.* **94** (2014), p. 559-573.
- [64] K. Alasoo *et al.*, “Shared genetic effects on chromatin and gene expression indicate a role for enhancer priming in immune response”, *Nature Genet.* **50** (2018), p. 424-431.
- [65] L. B. Barreiro *et al.*, “Deciphering the genetic architecture of variation in the immune response to Mycobacterium tuberculosis infection”, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **109** (2012), p. 1204-1209.
- [66] B. P. Fairfax *et al.*, “Innate immune activity conditions the effect of regulatory variants upon monocyte gene expression”, *Science* **343** (2014), article no. 1246949.
- [67] S. Kim-Hellmuth *et al.*, “Genetic regulatory effects modified by immune activation contribute to autoimmune disease associations”, *Nat. Commun.* **8** (2017), article no. 266.
- [68] M. N. Lee *et al.*, “Common genetic variants modulate pathogen-sensing responses in human dendritic cells”, *Science* **343** (2014), article no. 1246980.
- [69] B. Piasecka *et al.*, “Distinctive roles of age, sex, and genetics in shaping transcriptional variation of human immune responses to microbial challenges”, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **115** (2018), p. E488-E497.
- [70] C. J. Ye *et al.*, “Genetic analysis of isoform usage in the human anti-viral response reveals influenza-specific regulation of ERAP2 transcripts under balancing selection”, *Genome Res.* **28** (2018), p. 1812-1825.
- [71] K. J. Siddle *et al.*, “A genomic portrait of the genetic architecture and regulatory impact of microRNA expression in response to infection”, *Genome Res.* **24** (2014), p. 850-859.
- [72] L. Wang *et al.*, “An atlas of genetic variation linking pathogen-induced cellular traits to human disease”, *Cell Host. Microbe.* **24** (2018), no. 2, p. 308-323.
- [73] M. Rotival, H. Quach, L. Quintana-Murci, “Defining the genetic and evolutionary architecture of alternative splicing in response to infection”, *Nat. Commun.* **10** (2019), article no. 1671.
- [74] M. Rotival *et al.*, “Population variation in miRNAs and isomiRs and their impact on human immunity to infection”, *Genome Biol.* **21** (2020), no. 1, article no. 187.
- [75] J. Sanz, H. E. Randolph, L. B. Barreiro, “Genetic and evolutionary determinants of human population variation in immune responses”, *Curr. Opin. Genetics Dev.* **53** (2018), p. 28-35.
- [76] E. Patin *et al.*, “Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors”, *Nat. Immunol.* **19** (2018), p. 302-314.
- [77] P. Brodin, M. M. Davis, “Human immune system variation”, *Nat. Rev. Immunol.* **17** (2017), p. 21-29.