

L'influence des introgressions génétiques néandertaliennes sur les pathologies dans les populations modernes.

TRAVAIL ENCADRE DE RECHERCHE

GAUTIER FRANCK CARBO  
L3 -SV-CTES-FACULTE D'AIX-MARSEILLE  
Tuteur pédagogique : Y. PEREZ

# Abstract

En 1856 dans la vallée de Neander des ouvriers trouvent par hasard les premiers restes d'une espèce d'hominidé jusqu'alors inconnu : les hommes de Néandertal, à l'époque le scientifique dispose seulement de fragments en mauvais état dus aux conditions de découvertes. Les analyses de l'époque ne peuvent donc se baser que sur des comparaisons anatomiques avec les crânes humains contemporains ou d'autres restes de sapiens. Mais à une époque où la théorie de l'évolution de Darwin faisait encore l'objet de débat houleux, la recherche étant fortement biaisée par le prisme religieux et un racisme ambiant, placer les Néandertal dans la généalogie par rapport aux humains modernes n'est pas chose aisée [1,2], il leur apparaît bien en revanche qu'il s'agit là d'une autre espèce d'hominidé.

Au cours du siècle qui suit de nouveaux restes sont mis à jour dans de nombreux sites à travers l'Europe et l'Asie. Des analyses paléontologiques des sites de fouilles, anthropologiques et morphologiques des restes permettront de reconstituer le squelette complet de Néandertal et de caractériser ses spécifications par rapport à celles des premiers humains anatomiquement modernes retrouvés en Eurasie à la même époque. Bien que la place de l'homme de Néandertal dans la généalogie humaine soit toujours sujette à débat et spéculation s'agit-il d'une branche éteinte cousine à la nôtre ou, ont-ils une place dans nos ancêtres et qu'elle est-elle ? à ce moment-là le scénario de l'apparition de l'homo sapiens en Afrique puis d'une migration en Eurasie et progressivement dans le reste du monde commence à prendre forme. [3,4]

Ce n'est qu'en 2010 que la réponse sera apportée par un séquençage complet du génome néandertalien à partir des restes de trois individus [5]. Richard E. Green et ses collègues ont ainsi démontré que les Eurasiens actuels portent en eux entre 1 et 4% de leur génomes directement hérités des néandertaliens et que cette introgression aurait eu lieu au moment de la sortie d'Afrique des humains anatomiquement modernes, avant la séparation des populations européennes, d'Asie de l'Est et Papou.

En 2008 dans la grotte de Denisova fut trouvée une phalange, dont l'ADN mitochondrial fut entièrement séquencé et analysé en 2010 ce qui révéla l'existence d'une nouvelle espèce d'hominidé archaïque distincte de Neandertal et de Sapiens. Elles ont toutes les trois coexisté sur la même période et dans les mêmes régions. [6] Par la suite des études du génome d'*homo Denisova* ont montré que les habitants de Mélanésie portent dans leurs génomes des traces de plusieurs hybridations entre les humains anatomiquement modernes ayant quitté l'Afrique et les Denisoviens [7 - 9]. Une étude parue en 2014 a même mis à jour les traces d'hybridation entre Denisovien et Néandertal, mais aussi entre Denisovien et un autre groupe d'hominidé archaïque [10]. Ainsi les hybridations entre hominidés de différentes espèces semblent être quelque chose de fréquent dans l'histoire et non d'anecdotique. L'histoire évolutive de notre espèce est donc beaucoup plus complexe qu'imaginé précédemment par les premiers paléontologues qui se sont penchés sur le sujet.

Il a été démontré que des gènes hérités des néandertaliens peuvent influencer au niveau phénotypique la variation des teints de peau ou les couleurs de cheveux ainsi que certains phénotypes comportementaux [11].

On peut donc se poser la question d'une influence sur la santé pour les populations modernes porteuses de gènes archaïques. Dans cette revue de la littérature nous allons nous concentrer sur les gènes hérités de Neandertal via l'angle de réflexion suivant : Quelles influences Les hybridations entre *Homo sapiens* et *Homo neanderthalensis* ont-elles sur les pathologies dans les populations humaines modernes ?

# Table des matières

I.	Première Partie : Revue de la Littérature .....	1
A.	Contexte et définitions : .....	1
B.	Influence des gènes néandertaliens sur les pathologies modernes .....	1
1.	Lien entre des SNPs néandertaliens et divers phénotypes pathologiques .....	1
2.	Influence sur le système immunitaire .....	2
a)	Haplotype néandertalien au locus OAS : .....	2
b)	Gène STAT2 et forte sélection positive en Mélanésie : .....	3
c)	Protéine PNMA1 et réponse immunitaire : .....	3
d)	Haplotypes influençant le complexe majeur d'histocompatibilité : .....	4
3.	Influence sur les maladies métaboliques .....	4
a)	Diabète de type 2 .....	4
b)	Malnutrition protéino-énergétique .....	5
4.	Autres pathologies associées aux gènes néandertaliens .....	5
a)	Risque accru de formes graves de COVID-19 : .....	5
b)	Thrombophilie et maladie veineuse thromboembolique : .....	6
II.	Deuxième Partie : Réflexion critique et perspectives .....	6
A.	Analyse critique des études existantes .....	6
B.	Implications pour la recherche future .....	7
III.	Conclusion .....	8
IV.	Références bibliographiques .....	10
V.	Annexes .....	12

# I. Première Partie : Revue de la Littérature

## A. Contexte et définitions :

Il peut être intéressant de définir certains termes employés dans la littérature et la suite de ce document pour une meilleure compréhension.

Dans la littérature les termes « humains archaïques » et « humain anatomiquement moderne » sont souvent employés pour différencier des groupes d'hominidés tels que les Néandertaliens et les Dénisoviens, qui ont vécu en Eurasie avant et pendant l'arrivée des *Homo sapiens* modernes. Les Néandertaliens, par exemple, ont habité l'Europe et l'Asie de l'Ouest il y a environ 400 000 à 40 000 ans. Ces groupes sont appelés "archaïques" pour les différencier des *Homo sapiens*, qui représentent les humains dits "anatomiquement modernes". Les *Homo sapiens*, apparus il y a environ 300 000 ans en Afrique, se distinguent par une morphologie plus gracile, une boîte crânienne plus volumineuse et des innovations culturelles sophistiquées, notamment l'art et les outils avancés.

On parle de SNPs, (Single Nucleotide Polymorphisms), lorsqu'un seul nucléotide diffère dans une séquence d'ADN donnée d'une personne à l'autre au sein d'une même espèce. Les SNPs sont la forme la plus courante de variation génétique humaine et jouent un rôle essentiel dans la diversité des traits phénotypiques, y compris la susceptibilité aux maladies. Par exemple, un SNP spécifique peut altérer la fonction d'un gène en modifiant l'acide aminé qu'il code, ce qui peut influencer des processus biologiques clés comme le métabolisme ou la réponse immunitaire.

Un haplotype est un ensemble de SNPs ou d'autres variations génétiques qui sont souvent hérités ensemble en raison de leur proximité sur le même chromosome.

## B. Influence des gènes néandertaliens sur les pathologies modernes

### 1. Lien entre des SNPs néandertaliens et divers phénotypes pathologiques

L'étude de Simonti *et al.* (2016) [12] a permis de mettre en lumière l'impact des segments d'ADN néandertalien sur divers phénotypes liés à des pathologies dans les populations humaines modernes. Les chercheurs ont commencé par identifier environ 135 000 SNPs d'origine Néandertalienne.

Cette recherche a été réalisée en combinant les informations génomiques de patients avec leurs dossiers médicaux électroniques (EHRs) donc sur une population américaine avec des ancêtres d'origine européenne, permettant ainsi d'identifier des corrélations significatives entre certains haplotypes néandertaliens et des pathologies spécifiques.

L'une des découvertes de l'étude est l'association entre des segments d'ADN néandertalien et l'augmentation du risque d'obésité. L'analyse a révélé que certains haplotypes néandertaliens sont associés à un léger facteur de risque concernant le surpoids et l'obésité.

Bien que de risque faible, cette corrélation est importante, car l'obésité est un facteur de risque majeur pour de nombreuses maladies métaboliques, notamment le diabète.

de type 2 et les maladies cardiovasculaires.

Un SNP néandertalien (rs11030043) situé en amont du gène STIM1 est associé à un phénotype incluant l'incontinence, la douleur vésicale et les troubles des voies urinaires. STIM1 est un gène impliqué dans la signalisation calcique intracellulaire. Le SNP néandertalien est lié à une diminution significative de l'expression de STIM1 dans une région du cerveau (les ganglions de la base), zone associée aux dysfonctionnements vésicaux, en particulier chez les personnes souffrant de conditions neurologiques comme la maladie de Parkinson.

Un SNP néandertalien (rs145901033) situé dans un intron du gène SLC6A11, un transporteur de neurotransmetteurs responsable de la recapture de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), est associé à une addiction au tabac. La nicotine perturbe la signalisation GABAergique dans le cerveau et réduit l'expression de SLC6A11. Ce SNP néandertalien est le second à être associé au risque de dépendance au tabac, cette découverte soulève le fait que des variants génétiques archaïques pourraient interagir avec les comportements modernes.

Deux autres phénotypes pathologiques associés aux haplotypes néandertiens identifiés dans l'étude sont la kératose séborrhéique et la kératose actinique. La kératose séborrhéique est une affection cutanée caractérisée par des lésions épithéliales superficielles souvent pigmentées, habituellement verruqueuses, mais qui peuvent parfois prendre un aspect papuleux lisse, tandis que la kératose actinique est une lésion précancéreuse de la peau causée par une exposition prolongée au soleil. Les résultats de l'étude suggèrent que les segments néandertiens pourraient influencer la susceptibilité à ces conditions cutanées, bien que le mécanisme précis reste à élucider.

Enfin, l'étude a mis en évidence une corrélation significative entre certains haplotypes néandertiens et les troubles de l'humeur, notamment la dépression. Les chercheurs ont observé que les individus portant ces segments néandertiens avaient un risque accru de développer des troubles dépressifs. Cette découverte est cruciale, car elle suggère que l'héritage néandertalien pourrait jouer un rôle dans la susceptibilité aux troubles psychiatriques dans les populations modernes.

## 2. Influence sur le système immunitaire

### a) Haplotype néandertalien au locus OAS :

L'étude menée par A.J.Sams *et al.* (2016) [13] a mis en évidence l'impact fonctionnel d'un haplotype néandertalien au niveau du locus OAS sur les réponses immunitaires innées chez les humains modernes.

Le locus OAS (Oligoadenylate Synthetase) est un élément clé du système immunitaire inné, exprimant trois enzymes (OAS1-3) qui sont impliquées dans la réponse antivirale. L'haplotype néandertalien sur le locus OAS est particulièrement intéressant car il montre des signes de sélection positive, suggérant qu'il a conféré un avantage adaptatif aux populations humaines modernes. Sams et ses collègues ont découvert que cet haplotype réduit l'expression du gène OAS3 lors d'une infection virale et produit deux isoformes pour OAS1 et OAS2 ce qui se traduit par une variation dans l'efficacité des réponses antivirales. En particulier, les porteurs de cet haplotype néandertalien montrent une réponse immunitaire plus robuste contre certains types de virus, y compris le virus de l'hépatite C et le virus du Nil occidental. En revanche les individus



homozygotes pour l'haplotype néandertalien développent des symptômes plus graves à l'encéphalite virale par arbovirus TBE transmis par les tiques. Les chercheurs soulèvent que le virus du Nil occidental, l'hépatite C et le virus de l'encéphalite à tiques (TBE) appartiennent tous à la famille des Flaviviridae, ce qui suggère que les Flavivirus pourraient avoir été les principaux agents de sélection notamment pour le gène OAS1.

#### **b) Gène STAT2 et forte sélection positive en Mélanésie :**

Le gène STAT2 joue un rôle clé dans l'immunité, en particulier dans les voies de signalisation impliquant l'interféron, et il pourrait être lié à des maladies auto-immunes [14].

F.L.Mendez *et al.* (2012) [15] ont découvert un haplotype spécifique de ce gène, appelé 'N', qui semble avoir été hérité des Néandertaliens. Pour arriver à cette conclusion, ils ont réséquéncé environ 8,6 kb de STAT2, y compris tous les exons codants, dans six populations différentes (Biaka, Mandenka, San, Han Chinois, Basques Français et Papous de Nouvelle-Guinée). Ils ont observé que l'haplotype 'N' est présent uniquement dans les populations non africaines. L'analyse révèle que cet haplotype N est répandu à des fréquences relativement faibles dans les populations eurasiatiques (entre 2 % et 9 %), mais atteint une fréquence élevée de 54 % en Mélanésie, notamment chez les Papous, où la variante longue de l'haplotype est dominante, représentant environ 85 % des haplotypes N dans cette population. La variante longue s'étend sur environ 260 kb chez les Mélanésien, tandis que la variante courte, probablement due à une recombinaison après l'introgession, s'étend sur environ 130 kb et est plus fréquente en Eurasie.

La forte fréquence de l'haplotype N long en Mélanésie ne pouvant être expliquée uniquement par des facteurs démographiques, cela suggère une sélection positive en faveur de cet haplotype. Cependant, l'étude ne peut pas confirmer avec certitude que la sélection a agi directement sur STAT2, car d'autres gènes présents dans l'haplotype N long, tels que ERBB3 et ESYT1, montrent également des mutations fonctionnelles. Quoiqu'il en soit, la persistance de l'haplotype N, sous sa forme courte ou longue, dans les populations modernes en dehors de l'Afrique, suggère qu'il a probablement été soumis à une sélection après l'hybridation avec les Néandertaliens.

#### **c) Protéine PNMA1 et réponse immunitaire :**

Le gène PNMA1 code pour une protéine impliquée dans la réponse immunitaire, notamment en interagissant avec la protéine PB2 du virus de la grippe. Cette interaction stimule la production d'interféron, une molécule clé dans la défense antivirale de l'organisme.

H.Quach *et al.* (2016) [16] ont examiné des loci d'ascendance néandertalienne susceptibles d'influencer la régulation de gènes liés à la réponse immunitaire. Ils ont découvert qu'un de ces locus est associé au gène PNMA1.

En analysant l'expression de PNMA1 après avoir stimulé les récepteurs TLR7/8 dans des cellules monocytes, les chercheurs ont observé que le variant néandertalien de ce locus modifie de manière significative la régulation et l'expression de PNMA1.

Ce constat, combiné au fait que cet haplotype est assez fréquent dans la population européenne, et au fort niveau de différenciation entre les populations

européenne et d'Asie de l'Est (chez qui l'haplotype est peu répandu), suggère qu'il a pu jouer un rôle favorable dans l'adaptation à l'environnement européen chez les descendants des hybridations entre Sapiens et Néandertal, en modifiant potentiellement la réponse immunitaire face à certaines infections virales nouvelle pour les humains anatomiquement moderne.

#### **d) Haplotypes influençant le complexe majeur d'histocompatibilité :**

Les gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) jouent un rôle crucial dans le système immunitaire en aidant l'organisme à distinguer ses propres cellules des agents pathogènes. Ils sont responsables de la présentation des fragments d'antigènes aux cellules immunitaires, ce qui déclenche une réponse immunitaire appropriée. Les gènes HLA sont hautement polymorphiques, ce qui signifie qu'ils existent sous de nombreuses variantes, contribuant ainsi à la capacité de l'organisme à combattre une grande diversité de maladies.

L'étude de L. Abi-Rached *et al.* (2011) [17] se concentre sur les variations des gènes HLA dans les populations modernes et identifie plusieurs variants issus d'une introgression d'origine néandertalienne et dénisovienne. Elle révèle que les populations européennes et asiatiques présentent un taux de recombinaison des gènes HLA de classe I supérieur à celui des Africains (1,7 à 2,5 fois plus élevé pour les Européens et 2,9 à 7,7 fois plus élevé pour les Asiatiques). Ce phénomène est en accord avec les hautes fréquences des allèles dites « archaïques » des gènes HLA de classe I. De plus, une baisse du déséquilibre de liaison (LD) dans ces populations montre que l'introgression de gènes archaïques dans la région HLA, en introduisant une diversité génétique supplémentaire, a favorisé la recombinaison.

Les chercheurs identifient six haplotypes spécifiquement hérités des populations humaines archaïques, tels que les allèles HLA-B\*07, B\*51, HLA-C\*07:02 et C\*16:02 qui sont hérités de Néandertal, et estime leur fréquence à plus de 50 % en Europe, plus de 70 % en Asie et plus de 95 % dans certaines régions de Papouasie-Nouvelle-Guinée. Cela est d'autant plus remarquable que la proportion totale de gènes issus d'introgression est estimée entre 1 et 6 % du génome d'un individu en Eurasie. Cette observation illustre comment l'introgression de séquences relativement courtes, associée à la sélection naturelle, a influencé la diversité du système HLA dans les populations modernes, ces gènes étant particulièrement polymorphiques. L'étude suggère que le même phénomène pourrait se produire pour d'autres gènes polymorphiques du système immunitaire.

### **3. Influence sur les maladies métaboliques**

#### **a) Diabète de type 2**

Une recherche présentée dans une lettre dans *Nature* [18] a analysé 9,2 millions de SNPs chez 8 214 Mexicains et autres Latino-Américains, identifiant un nouveau locus associé au diabète de type 2, situé sur les gènes SLC16A11 et SLC16A13.

L'haplotype en question, comporte quatre substitutions d'acides aminés dans le gène SLC16A11, est présent à une fréquence de 50 % chez les Amérindiens et de 10 % chez les Asiatiques de l'Est, mais est rare chez les Européens et les Africains. Une

analyse des génomes anciens a révélé que cet haplotype a été introduit dans l'ADN humain moderne par hybridation avec les Néandertaliens. Le gène SLC16A11 est exprimé dans le foie, et la protéine associée se localise au niveau du réticulum endoplasmique. L'expression de SLC16A11 dans des cellules modifie le métabolisme des lipides, augmentant notamment les niveaux de triglycéride intracellulaire. Cette analyse chez des individus mexicains et latino-américains a permis d'identifier SLC16A11 comme un nouveau gène candidat pour expliquer le développement du diabète de type 2, avec un rôle potentiel dans le métabolisme des triglycérides.

#### **b) Malnutrition protéino-énergétique**

Un SNP néandertalien spécifique (rs12049593), trouvé dans un intron du gène SLC35F3, un transporteur putatif de la thiamine, est associé à la malnutrition protéino-énergétique [12]. Ce terme se réfère à un état de dénutrition où l'apport en protéines et en calories est insuffisant, conduisant à une perte de poids, une faiblesse musculaire et des déficiences immunitaires. La thiamine est cruciale pour le métabolisme des glucides, en particulier dans les cellules à forte demande énergétique. Ce SNP, avec d'autres variants pourrait réduire l'expression de SLC35F3 dans des organes, exacerbant ainsi la malnutrition ou ses symptômes.

Alors que l'introggression néandertalienne pourrait avoir été bénéfique dans un contexte de nouvelles pressions alimentaires chez les premiers humains modernes quittant l'Afrique, ces mêmes variantes peuvent désormais être préjudiciables dans les régimes alimentaires modernes, en particulier en raison de la réduction de la thiamine dans les aliments raffinés.

### **4. Autres pathologies associées aux gènes néandertaliens**

#### **a) Risque accru de formes graves de COVID-19 :**

L'étude menée par Hugo Zeberg et Svante Pääbo, publiée en 2020 dans *Nature* [19], a révélé qu'un haplotype sur le chromosome 3 qui est fortement liée à une augmentation des risques de développer une forme grave de la COVID-19 est hérité des Néandertaliens. Cette région, qui comprend six gènes, a été héritée par les humains modernes via l'introggression des Néandertaliens.

En analysant les données du projet 1000 Genomes, les chercheurs ont découvert que cet haplotypes dérivés des Néandertaliens est presque totalement absents en Afrique. Cependant, dans d'autres régions du monde, cet haplotypes est présent à des fréquences variables : il apparaît à une fréquence de 30 % en Asie du Sud, de 8 % en Europe, et à des fréquences plus faibles en Asie de l'Est.

En termes de fréquence des porteurs, 50 % des personnes en Asie du Sud portent au moins une copie de l'haplotype de risque néandertalien, contre 16 % en Europe. Le Bangladesh montre la fréquence la plus élevée, avec plus de la moitié de la population (63 %) portant au moins une copie de l'haplotype de risque, et 13 % étant homozygotes pour cet haplotype.

Le fait que l'haplotype de risque néandertalien soit présent à une fréquence de 30 % en Asie du Sud, alors qu'il est presque absent en Asie de l'Est suggère pour les chercheurs que la sélection naturelle pourrait avoir influencé cette distribution. Des études antérieures ont indiqué que cet haplotype néandertalien a été positivement sélectionné



au Bangladesh, possiblement pour offrir une protection contre d'autres agents pathogènes. À l'inverse, il est possible que cet haplotype ait diminué en fréquence en Asie de l'Est en raison d'une sélection négative, potentiellement en réponse à des coronavirus ou d'autres pathogènes.

Les mécanismes fonctionnelle de pourquoi ces gènes accentues les risques sont encore inconnue.

### **b) Thrombophilie et maladie veineuse thromboembolique :**

Le port de certains haplotypes néandertaliens semble liée de manière significative avec le risque de développer certains troubles de la coagulation, notamment le risque accru de la maladie veineuse thromboembolique. [12] L'un des signaux significatifs identifiés est un SNP néandertalien (rs3917862), présent chez environ 6,5 % des Européens. Ce SNP se trouve dans un intron du gène P-selectin (SELP), un acteur clé dans l'état de Thrombophilie. Le gène SELP code pour une protéine d'adhésion cellulaire exprimée à la surface des cellules endothéliales et des plaquettes, qui recrute les leucocytes vers le site de lésion lors de l'inflammation.

Ce SNP est situé non loin du gène F5, situé à environ 37 kilobases en aval, un cofacteur de coagulation impliqué dans plusieurs troubles de la coagulation.

Les chercheurs ont montré que l'allèle néandertalien à ce locus augmentait significativement l'expression des gènes SELP et F5 dans les artères, ce qui renforce le risque d'état Thrombophilie. Bien que le risque de thrombose veineuse soit souvent associé à une mutation du gène F5 (F5L), le SNP néandertalien semble accroître ce risque indépendamment, en agissant sur l'expression du gène F5.

D'après CN.Simonti *et al.* [12] il est possible que cet haplotype néandertalien ait offert un avantage adaptatif aux premiers humains modernes en dehors de l'Afrique, où des réponses rapides et efficaces de coagulation auraient été bénéfiques dans un environnement où les blessures et les infections étaient fréquentes.

## **II. Deuxième Partie : Réflexion critique et perspectives**

### **A. Analyse critique des études existantes**

De nombreuses études ont établi des liens entre des allèles néandertaliens, situés sur ou à proximité de gènes, ou dans des régions de régulation génique, et leur influence sur la santé humaine. En particulier, ces études montrent que la version néandertalienne de certains gènes est souvent associée à un risque accru de pathologies modernes. Elles avancent également que la fréquence actuelle de ces allèles dans certaines populations dépasse ce qui pourrait être attendu par la simple dérive génétique, suggérant une sélection positive plus ou moins forte.

Peu d'études se penchent sur les mécanismes spécifiques par lesquels un allèle ou un haplotype néandertalien modifie le phénotype par rapport à sa version "moderne", ou pourquoi cet allèle a été sélectionné dans des contextes évolutifs passés. Les

mécanismes actuels responsable d'implication sur la santé des populations modernes restent donc mal compris.

De plus, une grande partie des recherches s'appuie sur des ensembles de données limités, notamment en utilisant des populations de référence telles que les Biaka, Mandenka, San, Chinois Han, Basques français, et Papous de Nouvelle-Guinée pour représenter l'ancien monde. Cette approche sous-estime la diversité génétique de l'Eurasie, qui possède un nombre bien plus important de sous-populations distinctes. En conséquence, les conclusions tirées de ces études pourraient ne pas refléter fidèlement la réalité génétique actuel.

En outre, de nombreuses études se basent sur des ressources comme le "1000 Genomes Project" ou les séquences génétiques de seulement trois individus néandertaliens. Cette dépendance à des échantillons limités peut entraîner des approximations dans les résultats. Toutefois, cette situation est souvent dictée par le manque de données génétiques accessibles en libre-service, soulignant un besoin urgent d'étendre les bases de données génétiques et de diversifier les populations étudiées pour obtenir des conclusions plus robustes et représentatives de la réalité.

## B. Implications pour la recherche future

Il est crucial de mener des études fonctionnelles pour mieux comprendre comment les allèles néandertaliens influencent les phénotypes modernes. L'accent devrait être mis sur la manière dont ces allèles modifient la fonction des gènes par rapport à leurs homologues "modernes" et sur les raisons spécifiques pour lesquelles ces variantes ont été sélectionnées à différentes périodes de l'évolution humaine. Nul doute que de tels études verront le jour dans un futur proche.

En outre, il serait pertinent d'étendre ces recherches à des populations sous-étudiées. Les études pourraient bénéficier de l'exploration de nouvelles sous-populations afin de mieux comprendre comment les introgressions néandertaliennes ont pu influencer des groupes humains distincts de manière unique.

Avec la baisse des coûts de séquençage et l'amélioration continue des techniques génomiques, la recherche dans ce domaine gagnerait à élargir les bases de données génétiques disponibles en libre accès. Il serait particulièrement utile d'inclure des génomes de nombreux individus actuels, ainsi que de séquencer les restes d'individus anciens, quelle que soit leur époque. Pour les populations contemporaines, il pourrait être intéressant de relier l'ADN à des dossiers médicaux, comme l'ont fait Simonti *et al* [12] mais de manière anonyme et sécurisée. Ainsi que de s'assurer que ces données ne tombent pas entre les mains d'entreprises à des fins de profit est crucial pour éviter toute conséquence négative pour les participants.

Ces approches pourraient lever de nombreuses zones d'ombre non seulement sur notre histoire évolutive, mais aussi dans le domaine de la santé. Bien que l'accent soit actuellement mis sur les introgressions néandertaliennes, il est probable que d'autres flux génétiques issus de diverses espèces d'hominidés aient également influencé les populations modernes. Par exemple, les travaux de Prüfer *et al.* [10] Suggèrent que les hybridations entre différentes espèces d'hominidés étaient plus

fréquentes qu'on ne le pensait au Pléistocène supérieur. Des espèces comme *Homo floresiensis*, qui aurait côtoyé des humains modernes en Indonésie [20], pourraient avoir contribué à ce patrimoine génétique, bien que les conditions de conservation de leur ADN n'aient pas encore permis leur séquençage.

En effet, comme l'a montré l'exemple de l'haplotype néandertalien qui augmente le risque de développer un syndrome respiratoire grave après une infection au SRAS-CoV-2 [19] la recherche en paléogénétique sur les introgressions génétiques d'hominidés archaïques pourrait être cruciale pour la prévention de futures épidémies. Elle pourrait également jouer un rôle dans le développement de traitements plus spécifiques à certaines populations, voire à des individus. Cette recherche pourrait également être utile dans le traitement de maladies complexes et multifactorielles, comme la dépression ou d'autres troubles mentaux, pour lesquels des gènes néandertaliens semblent augmenter la prédisposition.

### III. Conclusion

Il ressort donc que plusieurs gènes néandertaliens hérités dans les populations modernes après des hybridations entre *homo sapiens* et *homo Neandertal* ont un impact direct sur divers phénotypes pathologiques. Par exemple, certains allèles néandertaliens sont associés à des risques accrus d'obésité et de surpoids. De simples SNPs peuvent exercer une influence significative sur la santé, favorisant des conditions telles que l'incontinence, la douleur vésicale et les troubles des voies urinaires, comme c'est le cas avec le SNP rs11030043. Le SNP, (rs145901033) situé dans un intron du gène SLC6A11 favorisent la dépendance au tabac. D'autre encore favorisent des maladies de peau comme la kératose séborrhéique et la kératose actinique. De plus, certains gènes néandertaliens sont impliqués dans la santé mentale, favorisant la dépression et les troubles de l'humeur.

Les introgressions néandertaliennes ont également joué un rôle crucial dans le système immunitaire. L'haplotype néandertalien au locus OAS, par exemple, modifie les protéines produites par le locus et leurs expressions, renforçant ainsi la réponse immunitaire à certains Flavivirus, tout en augmentant potentiellement la sévérité des symptômes après une infection par l'encéphalite virale par arbovirus transmis par les tiques.

De même, l'haplotype "n" sur le gène STAT2, impliqué dans les voies de signalisation de l'interféron, (ainsi que les gènes ERBB3 et ESYT1 dans la version longue de l'haplotype n), augmentent l'expression du gène PNMA1, qui joue un rôle important dans la réponse immunitaire, notamment après une infection par certains virus de la grippe.

Les allèles HLA-B07, B51, HLA-C07 :02 et C16 :02, hérités de Néandertal, augmentent également la diversité et la complexité du système HLA, une composante essentielle du système immunitaire.

Les introgressions néandertaliennes ont également été impliquées dans des maladies métaboliques, comme le diabète de type 2, où le locus néandertalien sur le gène SLC16A11 modifie le métabolisme des triglycérides intracellulaires. Un autre exemple est la malnutrition protéino-énergétique, favorisée par la réduction de l'expression du gène SLC35F3 par le SNP néandertalien rs12049593.

Ces variations génétiques peuvent également influencer la gravité des maladies

modernes, comme l'haplotype néandertalien couvrant plusieurs gènes sur le chromosome 3, qui favorise le développement de formes graves du COVID-19.

Enfin, un SNP néandertalien (rs3917862) situé dans un intron du gène P-selectin (SELP) semble augmenter l'expression du cofacteur de coagulation F5 et du gène SELP, contribuant ainsi à une meilleure coagulation sanguine mais augmentant également le risque de thrombophilie et de maladies veineuses thromboemboliques.

Il est important de noter que tous ces gènes hérités de Néandertal montrent des preuves de sélection positive dans les populations modernes issues de ces hybridations. Autrement dit, bien que certaines conséquences puissent sembler négatives aujourd'hui, ces gènes ont, à un moment ou un autre de notre histoire évolutive, conféré un avantage à leurs porteurs.

Pour l'avenir, il est essentiel de continuer à approfondir les études fonctionnelles pour mieux comprendre comment les allèles néandertaliens influencent les phénotypes modernes et pourquoi ces variations ont été sélectionnées. De nouvelles technologies, telles que l'utilisation d'organoïdes, permettent de recréer des environnements tissulaires complexes in vitro, offrant un outil puissant pour étudier l'expression et les effets fonctionnels des gènes néandertaliens. Par ailleurs, la modélisation informatique et les approches de biologie systémique peuvent fournir des perspectives supplémentaires sur les impacts de ces introgressions.

Ces approches ne devraient pas se limiter aux gènes néandertaliens, mais s'étendre à d'autres introgressions dans le génome moderne, comme celles issues des Dénisoviens, qui peuvent également avoir des implications importantes sur la santé des populations actuelles.

Avec la réduction des coûts de séquençage et l'amélioration continue des techniques, la recherche bénéficierait grandement d'une expansion des bases de données génomiques en libre accès, incluant une plus grande diversité de génomes modernes et anciens. Pour les populations contemporaines, il pourrait être particulièrement intéressant de relier l'ADN aux dossiers médicaux, tout en assurant l'anonymat et la sécurité des données, pour éviter toute exploitation à des fins lucratives et protéger les participants.

En élargissant la recherche paléogénétique pour inclure d'autres espèces d'hominidés, comme *Homo floresiensis*, nous pourrions découvrir des influences génétiques encore inconnues. De telles recherches pourraient non seulement éclairer notre histoire évolutive, mais aussi offrir des pistes pour la prévention et le traitement de maladies dans les populations moderne actuelles.

## IV. Références bibliographiques

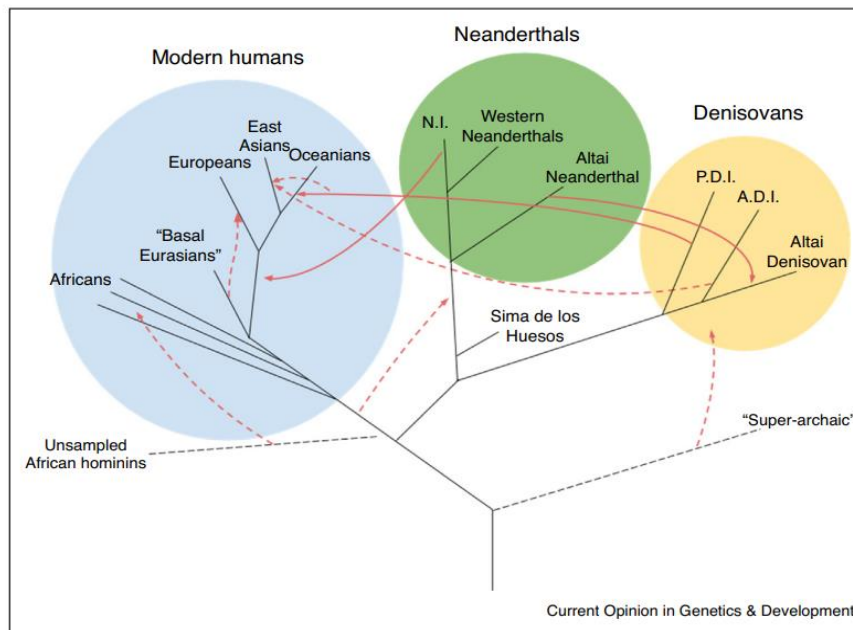
1. King, W. (1864) « The Reputed Fossil Man of the Neanderthal ». *The Quarterly Journal of Science*, **1**, 88-97.
2. Madison, P. (2016) « The most brutal of human skulls : measuring and knowing the first Neanderthal ». *The British Journal for the History of Science*, **49(3)**, 411-432.  
DOI : 10.1017/S0007087416000650
3. Trinkaus, E. (1986) « The Neandertals and Modern Human Origins. » *Annual Review of Anthropology*, vol. **15**, 193–218.
4. STRINGER, C.B., ANDREWS, P. (1988). « Genetic and Fossil Evidence for the Origin of Modern Humans ». *Science*, **239**, 1263-1268. DOI :10.1126/science.3125610
5. Green, R.E. *et al.* (2010) « A Draft Sequence of the Neandertal Genome ». *Science*, **328**, 710-722. DOI :10.1126/science.1188021
6. Krause, J. *et al.* (2010) « The complete mitochondrial DNA genome of an unknown hominin from southern Siberia ». *Nature*, **464**, 894–897.  
<https://doi.org/10.1038/nature08976>
7. Reich, D., Green, R., Kircher, M. *et al.* (2010) « Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia ». *Nature*, **468**, 1053–1060.  
<https://doi.org/10.1038/nature09710>
8. Sankararaman, S. *et al.* (2016) « The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in presentday humans ». *Current Biology*, **26**, 1241-1247.
9. Vernot, B. *et al.* (2016) « Excavating Neandertal and Denisovan DNA from the genomes of Melanesian individuals ». *Science*, **352**, 235-239.
10. Prüfer, K., Racimo, F., Patterson, N. *et al.* (2014) « The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains ». *Nature*, **505**, 43–49.  
<https://doi.org/10.1038/nature12886>
11. Dannemann, M., Kelso, J. (2017) « The Contribution of Neanderthals to Phenotypic Variation in Modern Humans ». *The American Journal of Human Genetics*, **101(4)**, 578–589.  
doi : 10.1016/j.ajhg.2017.09.010.
12. Simonti, C. N., Vernot, B. *et al.* (2016) « The phenotypic legacy of admixture between modern humans and Neandertals ». *Science*, **351(6274)**, 737–741.  
doi :10.1126/science.aad2149 .
13. Sams, A. J. *et al.* (2016) « Adaptively introgressed Neandertal haplotype at the OAS locus functionally impacts innate immune responses in humans ». *Genome Biology*. **17**, 246.



doi :10.1186/s13059-016-1098-6

14. Li, Y., Begovich, A. B. (2009) « Unraveling the genetics of complex diseases: Susceptibility genes for rheumatoid arthritis and psoriasis ». *Seminars in Immunology*, **21(6)**, 318–327.  
doi : 10.1016/j.smim.2009.04.002
15. Mendez, F. L., Watkins, J. C., Hammer, M. F. (2012) « A Haplotype at STAT2 Introgressed from Neanderthals and Serves as a Candidate of Positive Selection in Papua New Guinea ». *The American Journal of Human Genetics*, **91(2)**, 265–274.  
doi : 10.1016/j.ajhg.2012.06.015
16. Quach, H., Rotival, M. *et al.* (2016) « Genetic Adaptation and Neandertal Admixture Shaped the Immune System of Human Populations ». *Cell*, **167(3)**, 643–656.e17.  
doi : 10.1016/j.cell.2016.09.024
17. Abi-Rached, L. *et al.* (2011) « The shaping of modern human immune systems by multiregional admixture with archaic humans ». *Science*, **334**, 89–94.
18. The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium. (2013) « Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico ». *Nature*, **506(7486)**, 97–101.  
doi :10.1038/nature12828
19. Zeberg, H., & Pääbo, S. (2020) « The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals ». *Nature*, **587(7835)**, 610-612.
20. Callaway, E. (2016) « Did humans drive 'hobbit' species to extinction ? ». *Nature*.  
<https://doi.org/10.1038/nature.2016.19651>

## V. Annexes



**Figure 1 :** « Arbre représentant les événements d'introgression entre les populations des hommes archaïques et modernes. L'arbre noir est une représentation très simplifiée de l'histoire des divisions de population entre les humains modernes et archaïques, y compris un hominidé du Pléistocène moyen de Sima de los Huesos, en Espagne, pour lequel seul un ADN nucléaire imité est disponible. Les flèches rouges représentent les principaux événements d'introgression abordés dans l'étude dont est issue la figure.

Les flèches en pointillé représentent des événements d'introgression avec seulement des preuves préliminaires ou suggestives au moment de la rédaction.

N.I. : Introgressing Neanderthal Population - responsable de l'introduction de l'ADN néandertalien dans les ancêtres des Eurasiens.

P.D.I. : Denisova introgressif de la population papouane — responsable de l'introduction d'un ADN semblable à celui du dénisovan dans les ancêtres des Océaniques (et des Asiatiques de l'Est dans de plus petites proportions).

A.D.I. : Asian Introgressing Denisovan population — responsable de l'introduction d'un ADN semblable à celui des Denisovains dans les ancêtres des Asiatiques de l'Est seulement. »

Issue de Dannemann, M., & Racimo, F. (2018). « Something old, something borrowed : admixture and adaptation in human evolution ». *Current Opinion in Genetics & Development*, **53**, 1–8.

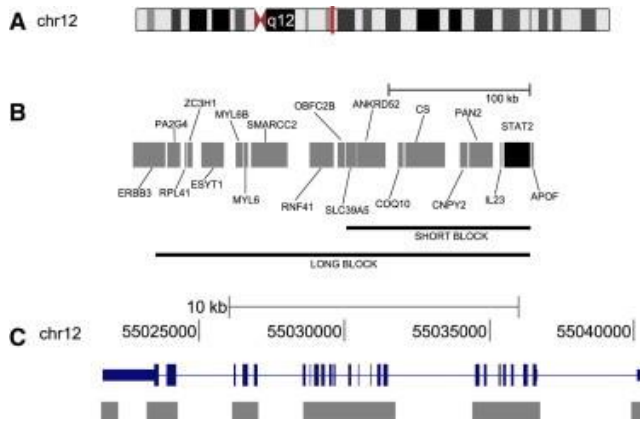


Figure 2 : « Représentation schématique de la région étudiée »

(A) Chromosome 12. Une barre verticale indique la position de STAT2.

(B) La localisation physique des gènes entourant le STAT2. STAT2 est indiqué par une boîte noire, d'autres gènes sont indiqués par des boîtes grises et les portées de deux haplotypes (décrits dans le texte principal comme les variantes courte et longue de N) sont indiquées par des lignes horizontales et étiquetées « bloc court » et « bloc long ».

(C) STAT2. Les six ensembles d'amplicons réorganisés contigus sont indiqués par des cases situées sous le schéma du gène. Dans la représentation du gène, les cases indiquent des exons (les cases larges correspondent à la séquence de codage).

» Issue de Mendez, F. L., et al. (2012) [15]

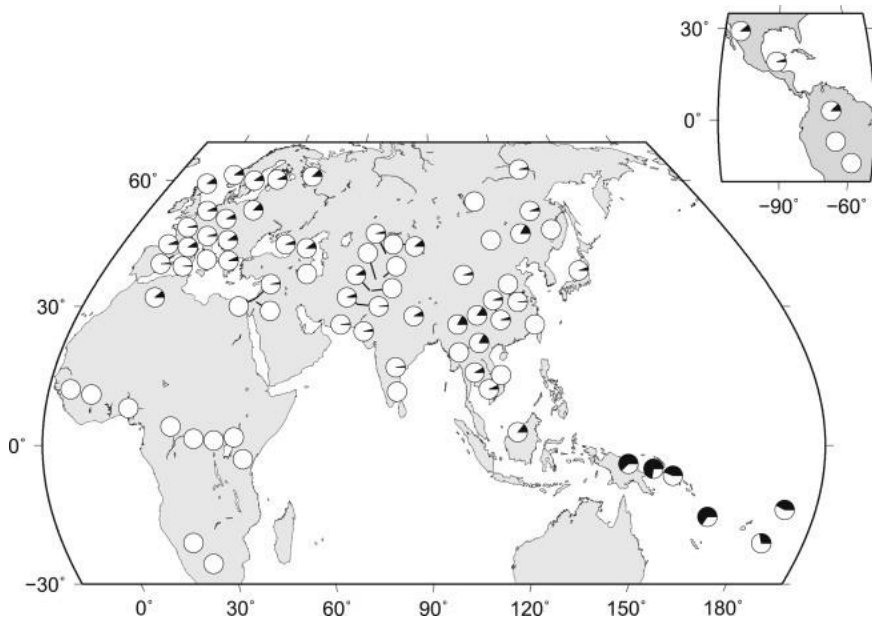


Figure 3 : « Répartition géographique de l'haplotype N »

l'haplotype N est affichée dans la région remplie du diagramme circulaire.

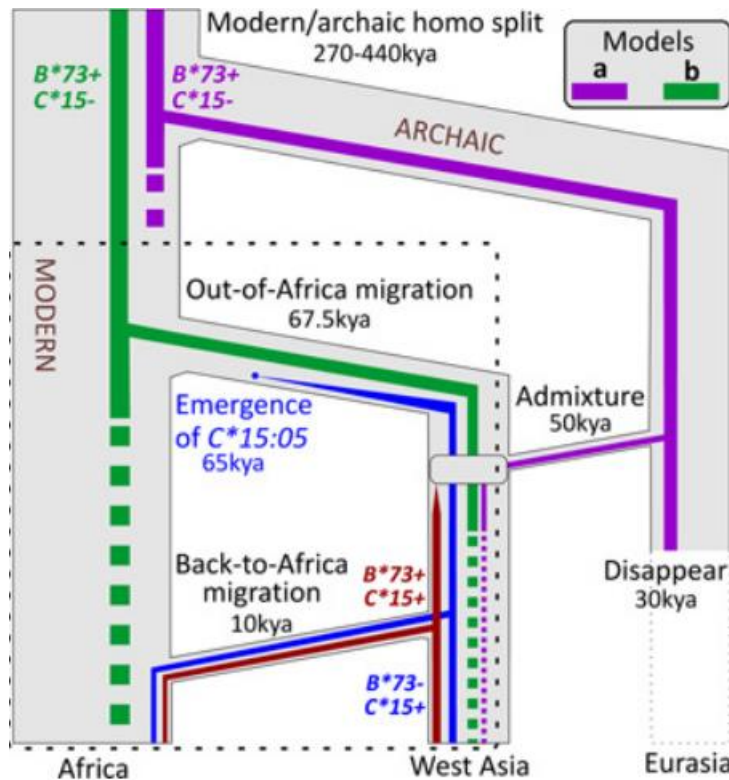


Figure 4 : « introgression archaïque (modèle « a ») ou d'origine africaine (modèle « b ») pourrait expliquer la distribution et l'association de B\*73 avec C\*15 :05. La case en pointillé indique la partie des modèles examinés par simulation. » Issue de Abi-Rached, L. et al. (2011) [17]

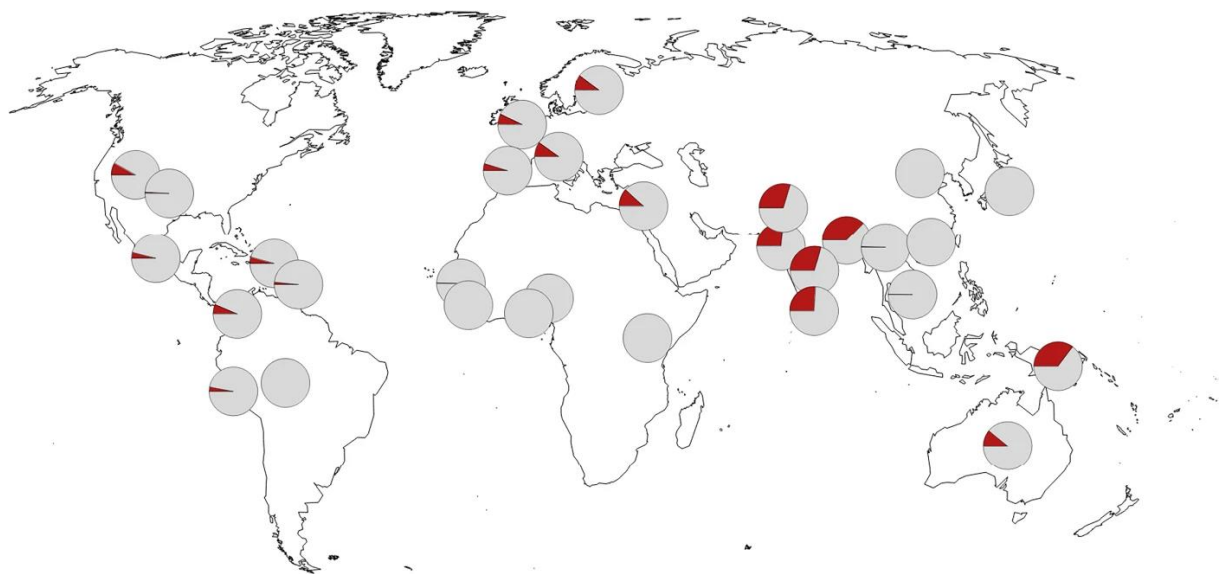


Figure 5 : « Distribution géographique de l'haplotype néandertalien qui confère un risque de COVID-19 grave. Les diagrammes circulaires montrent la fréquence de l'allèle à rs35044562 » Issue de Zeberg, H., & Pääbo, S. (2020) [19]