

L'adaptation aux très hautes altitudes

Sur quels gènes une pression sélective s'est-elle exercée ?

Dominique Labie

Inserm U567-UMR CNRS 8104,
Institut Cochin,
24, rue du Faubourg Saint-Jacques,
75014 Paris, France.
dominique.labie@inserm.fr

> Le haut plateau du Tibet, majoritairement situé à plus de 4 000 mètres d'altitude, pose à l'homme le problème de son adaptation à une pression partielle très réduite de l'oxygène (O₂) atmosphérique. Face à ces conditions les Tibétains, établis dans cette région depuis des siècles, ont adapté leur physiologie comme en a fait état récemment une brève de *Médecine/Sciences* [1]. Un aspect majeur de cette adaptation est l'absence de polyglobulie et un taux d'hémoglobine (Hb) relativement bas, deux paramètres qui distinguent les Tibétains des populations des Andes qui vivent également en altitude. On sait aussi qu'un séjour prolongé en haute montagne entraîne chez les habitants des plaines un ensemble de troubles, connu sous le nom de maladie chronique des montagnes ou maladie de Monge¹, et dont les caractéristiques sont une surproduction érythrocytaire et un taux élevé d'Hb. L'hypothèse d'une origine génétique à cette adaptation à l'altitude des Tibétains a incité plusieurs équipes à rechercher sur quel(s) facteur(s) se serait exercée une pression sélective. Trois articles ont paru récemment qui ont été plus ou moins loin dans cette exploration [2-4]. Ils ont des points communs, impliquant tous une large proportion de scientifiques chinois, en collaboration avec d'autres chercheurs, américains, britanniques ou danois. Le travail dans les trois cas a exploré l'ensemble ou

une très large proportion du génome et comparé les résultats obtenus à ceux d'une population chinoise Han, le plus souvent de Beijing (Pékin) qui est une zone de plaine. Les résultats insistent tous sur une modulation de la voie HIF (*Hypoxia inducible factor*), mais diffèrent par d'autres aspects

Polymorphismes au voisinage de EPAS1

Un article paru dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* [2] met en évidence la sélection du gène *EPAS1* (*endothelial PerArndt-Sim (PAS) domain protein 1*) dans le maintien chez les Tibétains d'un taux d'Hb relativement bas [2]. *EPAS1* (ou *HIF2a*) code pour une sous-unité du facteur de transcription HIF, et est un facteur majeur de la réponse érythrocytaire à l'hypoxie hypobare via son rôle dans l'expression accrue d'érythropoïétine (EPO), une hormone nécessaire à la production des globules rouges. Pour arriver à ce résultat, les auteurs ont recherché des gènes candidats par comparaison des génomes (GWAS, *Genome-wide allelic differentiation scan*) d'une cohorte de Tibétains résidant dans le Yunnan à 3 500 m d'altitude et d'individus Han vivant en plaine, membres du programme *HapMap Phase III*. Sur plus de 500 000 SNP (*single nucleotide polymorphisms*) analysés, huit formaient un haplotype dont la fréquence était de 46 % parmi les Tibétains, mais seulement 2 % chez les Han. Les auteurs ont mis en évidence des polymorphismes au voisinage de *EPAS1* et considèrent ces résultats comme un

signe de sélection naturelle qui a modifié la réponse à l'hypoxie qu'on observe chez les Han des plaines. C'est aussi le fait des populations andines [5] et les auteurs rapprochent leurs données des phénotypes observés au cours de mutations gain de fonction de *HIF2α* [6]. Ils notent aussi le caractère pléiotrope de la fonction de *EPAS1* dont l'action s'exerce au niveau du placenta au cours du développement embryonnaire et au niveau de l'épithélium vasculaire chez les Tibétains.

Une variation de la régulation de la voie de signalisation HIF

Les deux articles sont parus dans un même numéro de *Science* et l'un [3] a été mentionné dans la brève précédemment citée. Menée par une équipe de Qinghai en collaboration avec les chercheurs de Salt Lake City, Utah, États-Unis, la recherche a comparé les génotypes de 31 Tibétains, 90 Chinois Han et des Japonais. La méthodologie, différente de celle de l'article de *Proc Natl Acad Sci USA* [2], a identifié des différences entre les deux populations au niveau d'haplotypes homozygotes fréquents et longs ou par une étude statistique basée sur un déséquilibre de liaison autour de variants soumis à sélection naturelle. Parmi 237 gènes candidats pouvant intervenir dans l'adaptation à l'altitude, deux ont été retenus grâce à ces stratégies, *EGLN1* (*Egl nine homolog 1*) et *PPARA* (*Peroxisome proliferator-activated receptor alpha*). *EGLN1* dégrade dans les conditions normales de pression d'oxygène

¹ Maladie décrite en 1928 par Carlos Monge-Medrano chez des habitants des hautes altitudes dans les Andes.



deux protéines HIF α et intervient sur la transcription des gènes régulés par ces protéines, dont *EPO*. *PPARA* est également associé à certains composants de cette voie de signalisation HIF. Il y a une corrélation significative entre les taux d'Hb et les SNP qui expliqueraient la diminution de l'action transcriptionnelle de HIF sur l'expression d'*EPO*, mais les auteurs insistent sur le fait qu'il s'agirait d'une régulation multifactorielle s'exerçant sur plusieurs gènes.

Divergence récente entre les génomes des Tibétains et des Han : 34 gènes et encore *EPAS1* et la voie HIF

Un troisième article, enfin, paru également dans *Science* [4] associe aussi des équipes de Chine, dont Beijing et Lhasa, et des chercheurs de Berkeley, États-Unis, et de Copenhague, Danemark [4]. Les exomes de 50 Tibétains ont été séquencés, ainsi que les régions flanquantes des exons, qui couvraient 34 Mb et environ 20 000 gènes, soit 92 % de l'ensemble des gènes. Plus de 150 000 SNP ayant une probabilité supérieure à 50 % d'être significativement variables chez les Tibétains ont été identifiés, dont 53 ont été validés par le séquençage de Sanger comme ayant une probabilité de 95 %. Ces données ont été comparées au génome de 40 individus Han habitants des plaines qui ne se distinguent génétiquement d'avec les Tibétains que faiblement ($F_{ST} = 0,026$) (F_{ST} , *proportion of total variation due to differentiation*), d'où la valeur des SNP validés. Sur le plan historique, le meilleur modèle suppose une divergence entre Tibétains et Han il y a environ 2 750 ans, suivie d'une expansion de la population Han et d'une contraction de la population tibétaine. Les gènes pour lesquels une différence de fréquence est importante se présentent comme les cibles possibles d'une sélection. La similitude des génomes tibétains et Han ne permet pas de conclure sur lequel des deux groupes s'est exercée la sélection. Pour une meilleure approche les auteurs

ont introduit une troisième population beaucoup plus distante, 200 sujets danois. L'étude du branchement des trois génomes (PBS, *population branch selection*), permet de localiser chez les Tibétains 34 gènes ayant subi une sélection récente qui se présentent ainsi comme des candidats à une adaptation à l'altitude.

Parmi les 34 gènes identifiés, *EPAS1* est de loin le plus divergent (branchement très long) comparé aux autres gènes qui, cependant, peuvent avoir également contribué à l'adaptation. *EPAS1*, sous le nom de *HIF2a*, est, on l'a vu, un élément essentiel de la voie HIF de réponse à l'hypoxie et a une action pléiotrope. Parmi les SNP identifiés au niveau de *EPAS1*, celui qui diffère le plus nettement entre Tibétains et Han est intronique : présent chez 9 % des Han, 87 % des Tibétains, il n'entraîne aucune substitution d'acide aminé. On peut rappeler que le rôle de variants *EPAS1* a été signalé chez des athlètes [7]. L'association est très forte entre ce SNP, situé en amont du sixième exon, et le nombre d'érythrocytes ($p=0,00141$) ou le taux d'Hb ($p=0,00131$). Il n'y a, en revanche, pas d'association avec la saturation en O_2 . On peut donc conclure que l'allèle « Tibétain » *EPAS1* est suffisant pour maintenir une oxygénation tissulaire en altitude sans augmentation de l'érythrocytose. Les modifications hématologiques pourraient ne pas être la cible phénotypique de sélection.

D'autres gènes parmi les 34 sélectionnés ont été identifiés : ceux codant les globines *HBB* et *HBB2* : les SNP sont également introniques et les changements induits toucheraient la régulation. Le gène *EGLN1*, signalé dans le précédent article [3] et qui fonctionne aussi dans la voie HIF de réponse à l'hypoxie, se trouve entre deux locus de gènes sélectionnés à un haut niveau. Une étude des populations andines de l'altiplano Sud-américain a recensé *EGLN1* parmi les gènes candidats à l'adaptation à l'hypoxie, confirmant les différences adaptatives possibles aux très hautes

altitudes [8]. Chez les Tibétains, c'est au niveau d'*EPAS1* qu'est observé le changement le plus rapide de fréquence des SNP au cours d'une évolution de 2 750 ans. C'est, à l'heure actuelle, l'exemple connu le plus rapide et net de sélection naturelle.

Tous ces résultats ne sont sans doute encore que partiels. Ils convergent, cependant, pour incriminer la voie HIF et certains gènes en particulier, *EPAS1* en premier lieu, mais aussi *EGLN1*, et cela de façon relativement récente. Ils suggèrent aussi une régulation pléiotrope faisant intervenir plusieurs systèmes et sans doute un nombre important de gènes. Le nombre d'articles récents sur ce sujet laisse entrevoir d'autres développements. ♦

Adaptation to high altitudes: on which genes was selective pressure exercised?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Gilgenkrantz S. Les Tibétains, un peuple génétiquement adapté à la vie en altitude. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 709.
2. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, et al. Natural selection on *EPAS1* (*HIF2A*) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010 ; 107 : 11459-64.
3. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010 ; 329 : 72-5.
4. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science* 2010 ; 329 : 75-8.
5. Beall CM, Brittenham GM, Stroki KP, et al. Hemoglobin concentration of high-altitude Tibetans and Bolivian Aymara. *Am J Phys Anthropol* 1998 ; 106 : 385-400.
6. Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, et al. A gain-of-function mutation in the *HIF1A* gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med* 2009 ; 358 : 62-8.
7. Hendeerson J, Withford-Cave JM, Duffy DL, et al. The *EPAS1* gene influences the aerobic-anaerobic contribution in elite endurance athletes. *Hum Genet* 2005 ; 118 : 416-23.
8. Bigham AW, Mao X, Mei R, et al. Identifying positive candidate selection loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Hum Genomics* 2009 ; 4 : 79-90.