



# Génome ancien et génétique moderne : de Neandertal au prix Nobel ?



**Christian Dina, Ph D**

L'unité de recherche de l'institut du thorax  
Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291  
Nantes, France

**Svante Pääbo**





Driiiiing ... Driiiiing\*



?!?!?

*\*Son de la sonnerie du téléphone au XX<sup>e</sup> siècle ...*



Allo ...



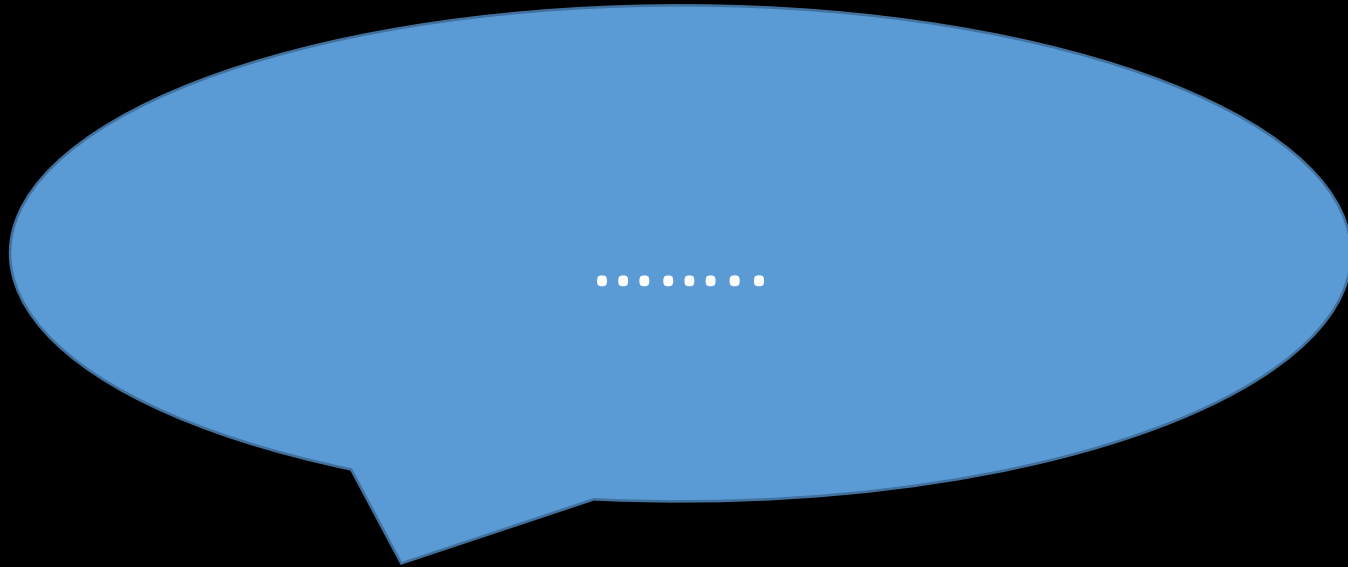
Quoi ???

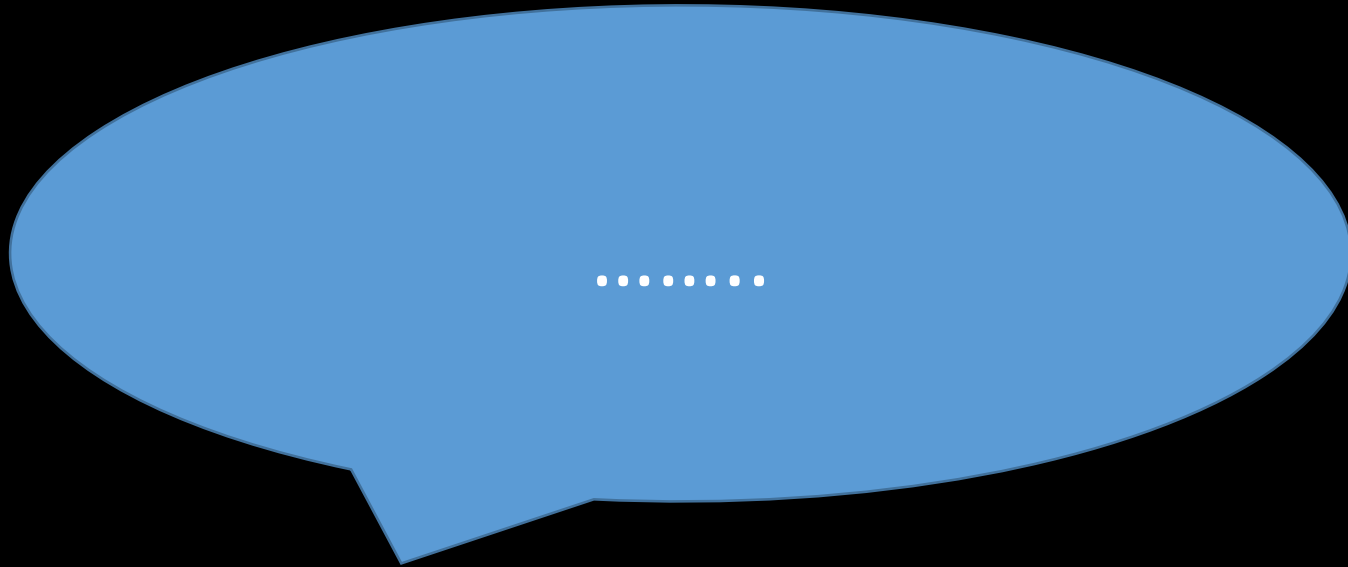


Ce n'est pas humain ...



.....





# Génome de Neanderthal

Qu'est-ce qui n'est pas humain ?

Pourquoi :

- ressemblance entre les deux lignées
- nos plus proches « parents »
- Neanderthaliens ont disparu : pourquoi ?
- quelles sont les différences entre nos deux lignées
- vivaient encore il y a 40 000 ans/ comment avons-nous interagi ?



Neanderthal

Humain Moderne

# Curriculum Vitae

1955 Born in Stockholm, Sweden.

1975-1981 Studies at the Faculty of Humanities, University of Uppsala, including History of Science, Egyptology, Russian.

1977-1980 Medical studies at the University of Uppsala, Sweden.

1986 PhD degree at University of Uppsala, Sweden.

1986-1987 Postdoctoral research at the Institute for Molecular Biology II, University of Zürich, Switzerland.

1987-1990 Postdoctoral research at Department of Biochemistry, University of California at Berkeley, USA.

1990-1998 Full Professor (C4) of General Biology, University of Munich, Germany.

1997- Director, Max-Planck-Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany.



# Curriculum Vitae

1955 Born in Stockholm, Sweden.

1975-1981 Studies at the Faculty of Humanities, University of Uppsala, Sweden, Egyptology, Russian.

1977-1980 Medical studies at the University of Uppsala, Sweden.

1986 PhD degree at University of Uppsala, Sweden.

1986-1987 Postdoctoral research at the Institute for Molecular Biology, University of Zurich, Switzerland.

1987-1990 Postdoctoral research at Department of Biochemistry, University of California at Berkeley, USA.

1990-1998 Full Professor (C4) of General Biology, University of Munich, Germany.

1997- Director, Max-Planck-Institute for Evolutionary Anthropology, Leipzig, Germany.



A appris à parler le copte

# Une longue Histoire

 *French cuisine*



*Foie de Veau Lyonnaise*

***Foie de veau***

Ca m'est arrivé aussi, pas volontairement



***Momies***

[Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA.](#)

**Pääbo S.** Nature. 1985 Apr 18-24;314(6012):644-5.

[DNA phylogeny of the extinct marsupial wolf.](#)

Thomas RH, Schaffner W, Wilson AC, **Pääbo S.**

Nature. 1989 Aug 10;340(6233):465-7.

***Espèce animales***



and from originating from the results of the various recipient strains. (The explanation for the three responses through natural selection is ref. 21.) The donor A, since of the p122316 (which led to A1) all contain a complete 304, p122308, p122312 and all mutants of *S. cerevisiae* have recently been shown hydroxylation involved in and H.G.F., unpublished), see the action of the and indicated also by com- p122308, but not by the

### Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA

Svenne Pääbo

Department of Cell Research, The Wallenberg Laboratory, University of Uppsala, Box 502, S-75122 Uppsala, Sweden and Institute of Egyptology, Gustavianum, University of Uppsala, S-75120 Uppsala, Sweden

Artificial mummification was practiced in Egypt from ~ 2600 BC until the fourth century AD. Because of the dry Egyptian climate, however, there are also many natural mummies preserved from earlier as well as later times. To elucidate whether this unique source of ancient human remains can be used for molecular genetic for DNA content. One ad to contain DNA that vector. I report here that



**Fig. 1** Tissue section of skin from the left lower leg of the Berlin mummy used for molecular DNA cloning. Ethidium bromide staining allows the visualization of nucleic acids in the cell nuclei (arrows).



alkaline phosphate-treated pUC19 plasmid<sup>8</sup>. Then, 700 of the white clones were transferred and 550 bp *Rp11*/*Sph*I fragment from a HLA-DR pseudogene<sup>9</sup>, which contains an

new repeat, the strongly expressing gene p122312.9 was isolated and restriction-mapped. Two Alu repeats were identified hybridization<sup>7</sup>. One of the Alu repeats as well as 300 bp of flanking DNA were sequenced according to the Maxam and Gilbert after labelling of the *Sph*I and *Nde*I restriction sites indicated.

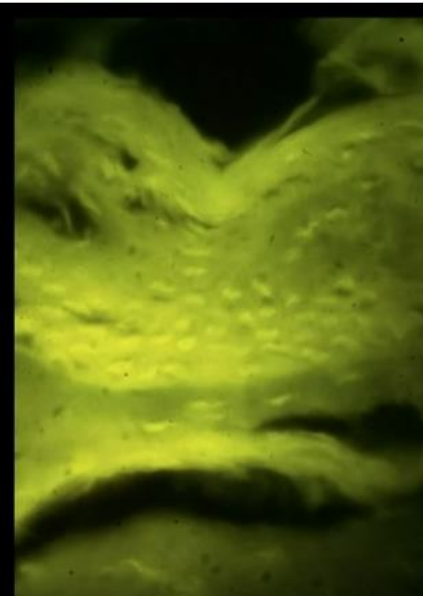
Momie Thébaine de 2400 ans

Structures ressemblant à des noyaux

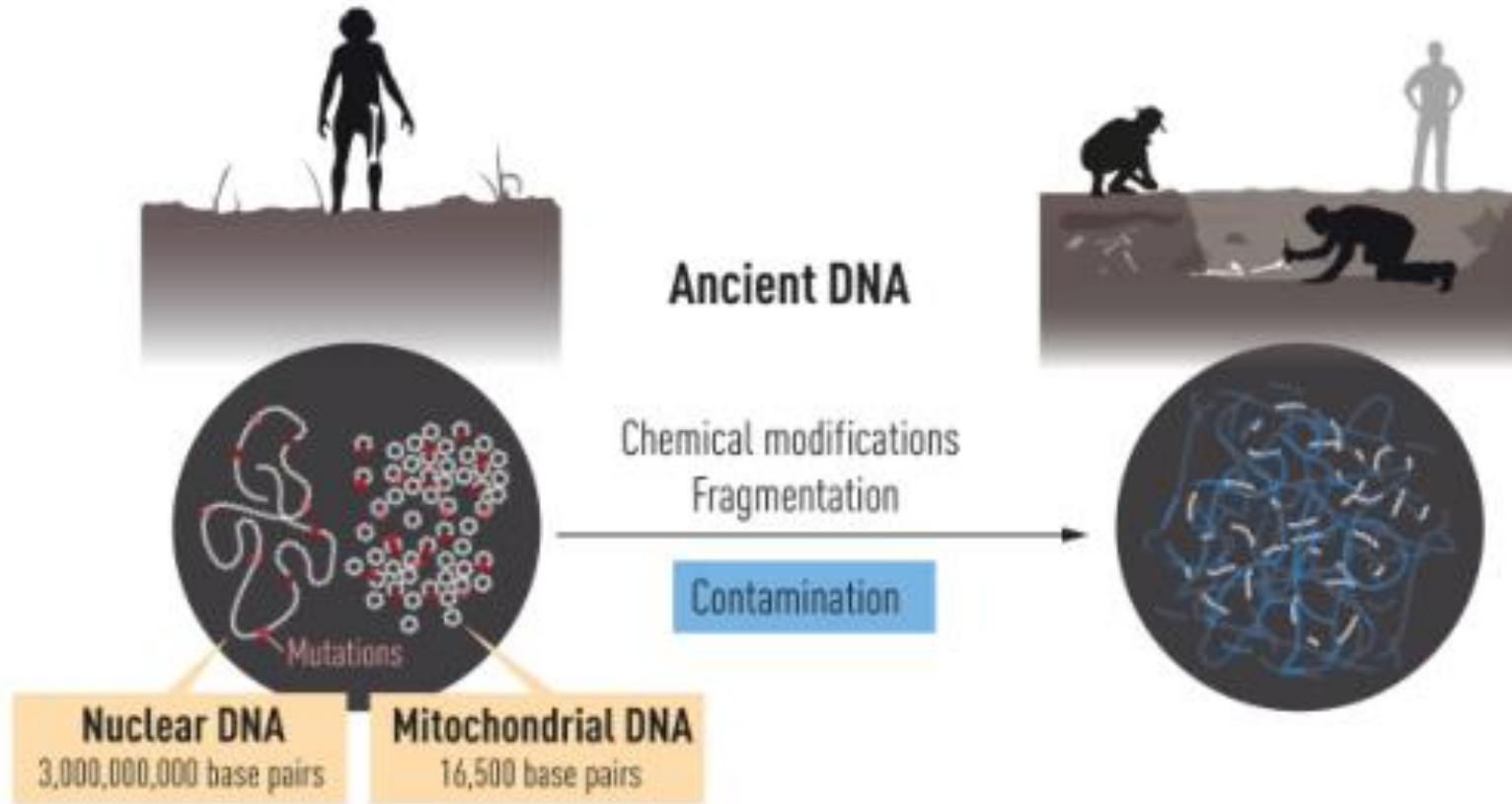
Signal d'ADN (Dye).

Mais ...

Premières séquences ne viennent pas de la Momie mais d'humains modernes.



# Récupérer l'ADN ancien

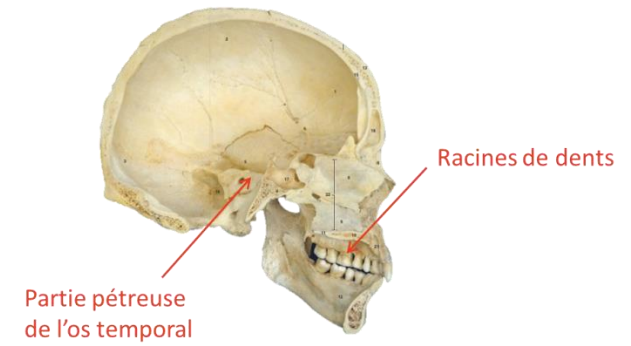
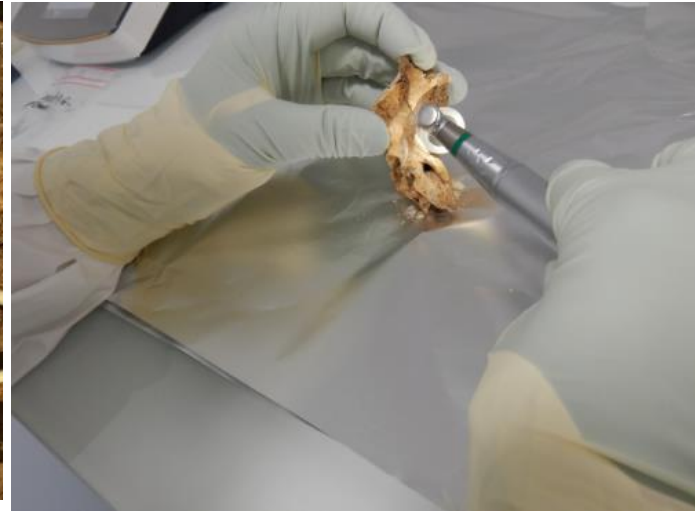


ADN ancien

# Bonnes pratiques



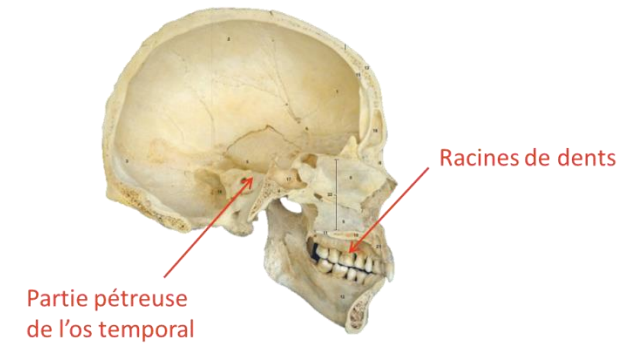
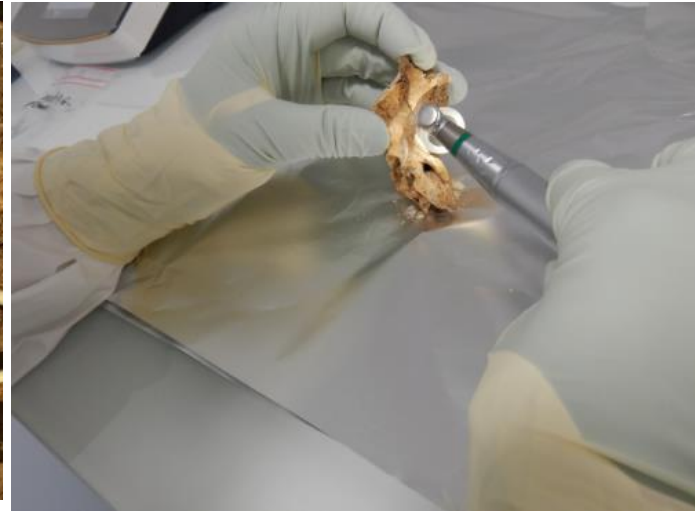
Photo Sophie Lafosse



# Bonnes pratiques

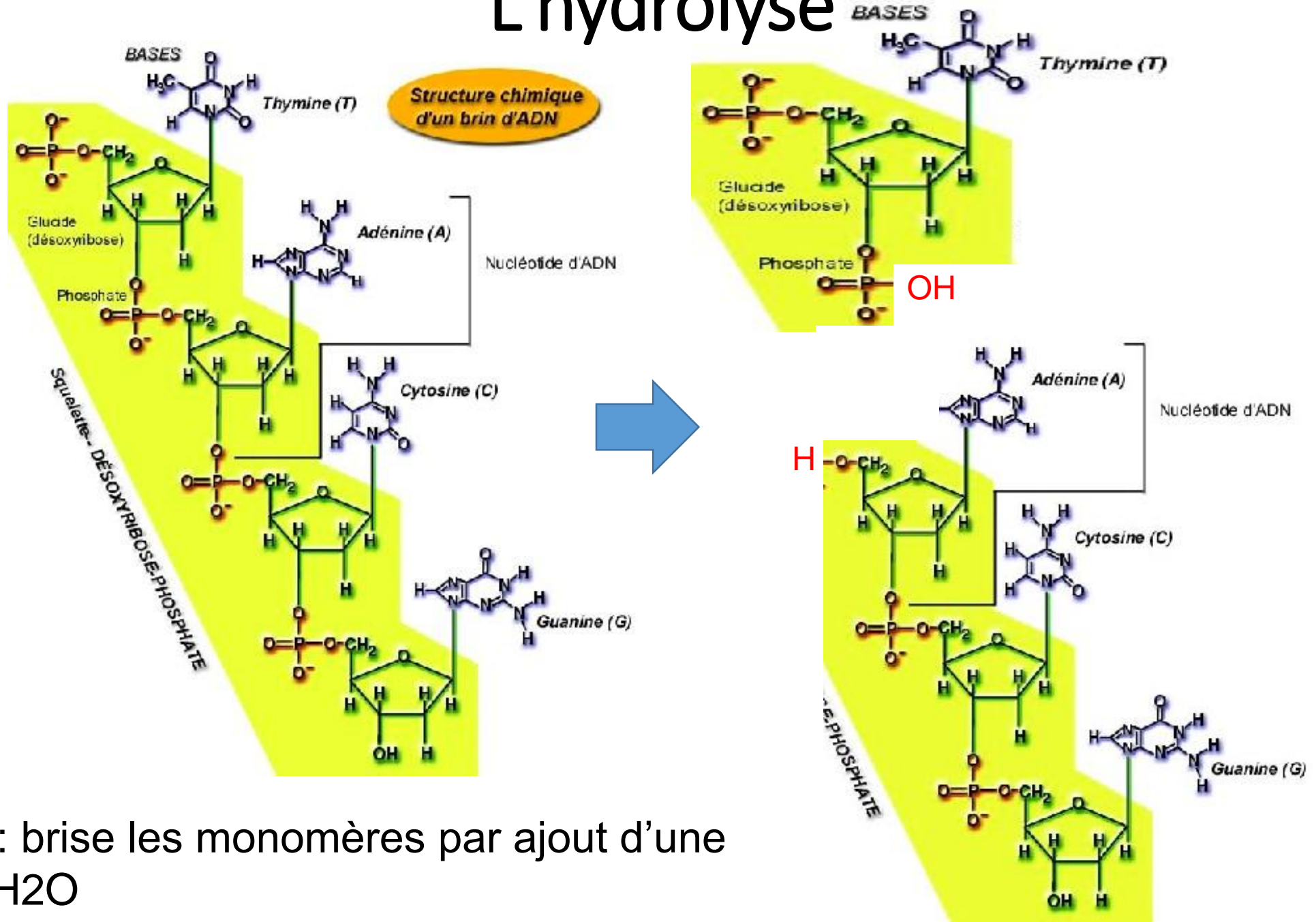


Photo Sophie Lafosse



- environnement sterile
- Système maintenant la pression positive (HEPA)
- Exposition UV régulière
- Décontamination régulière

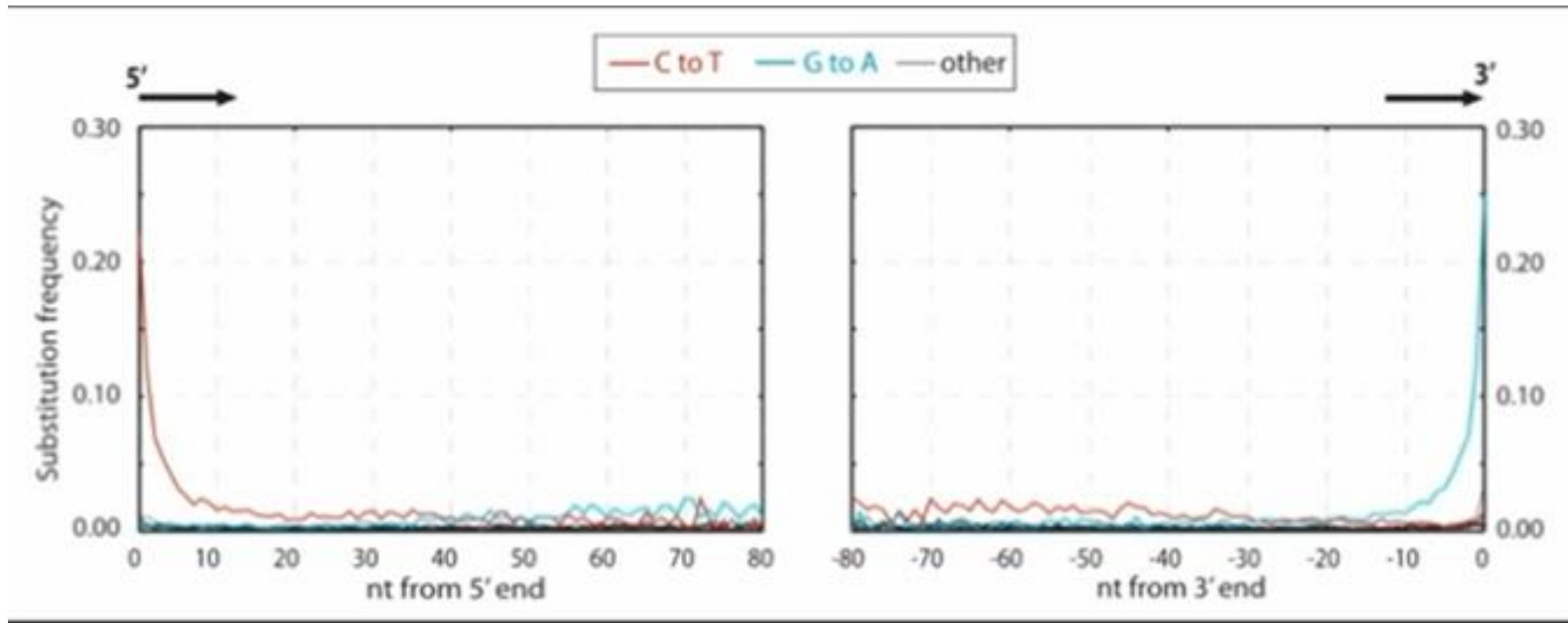
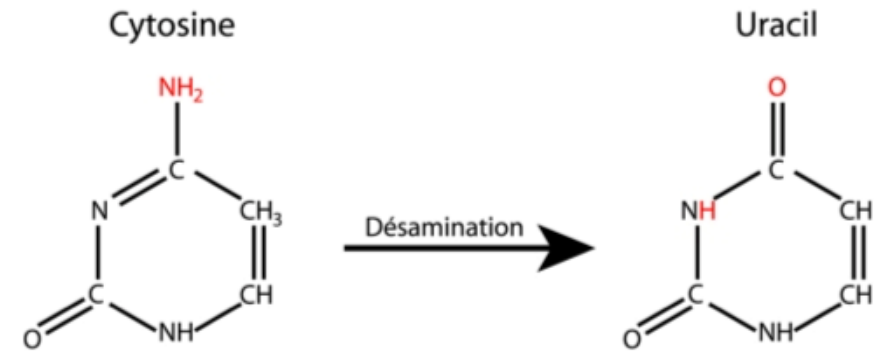
# L'hydrolyse



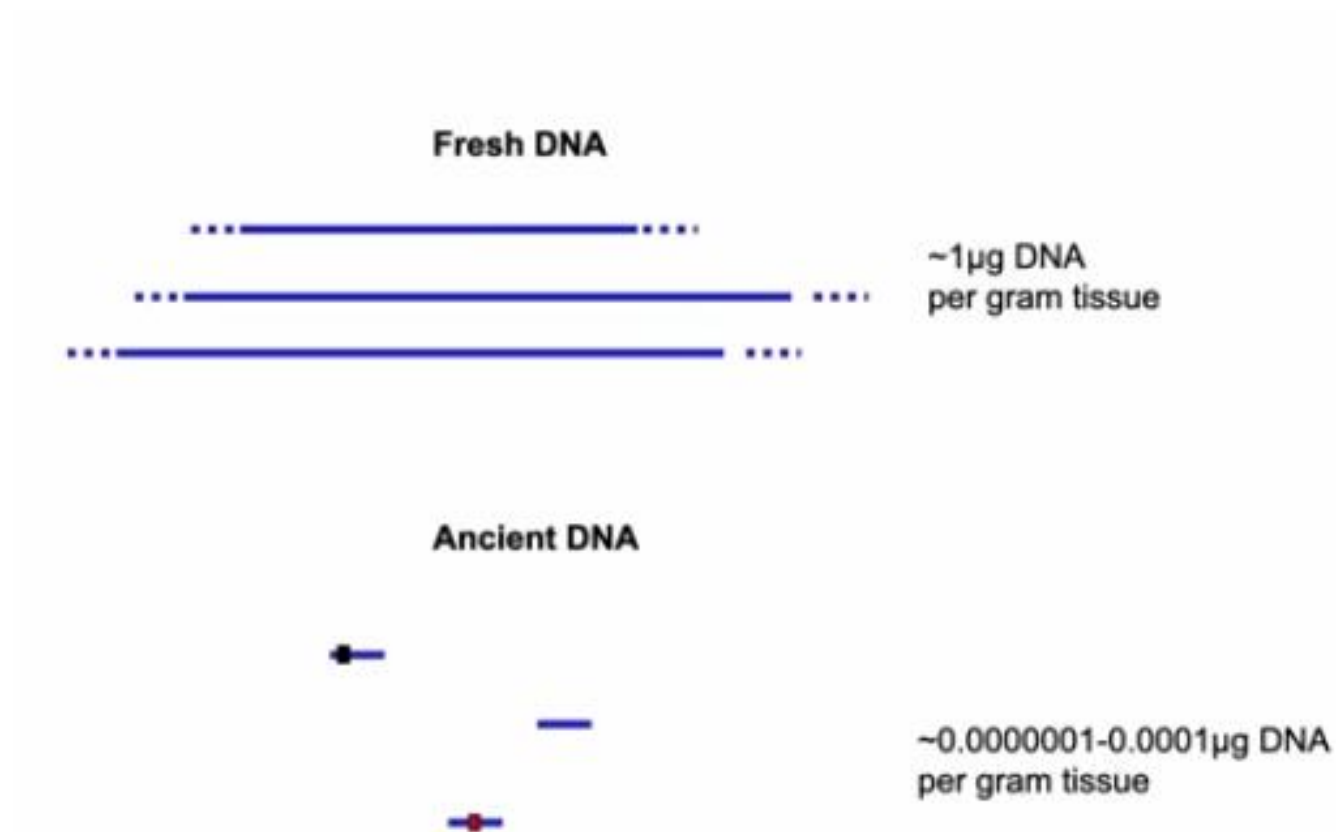
Hydrolyse: brise les monomères par ajout d'une molécule H<sub>2</sub>O



# Modifications

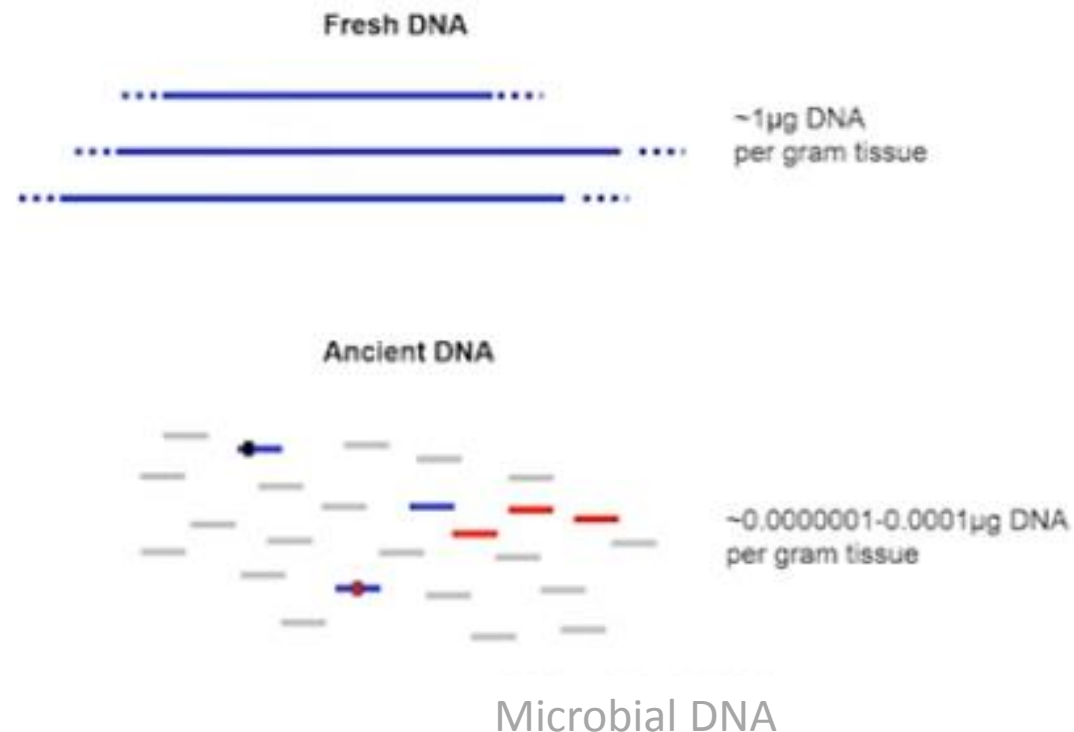


# Quantités infimes d'ARN endogène



Le contaminant est beaucoup plus volumineux que l'ADN endogène d'intérêt / morceaux très petits

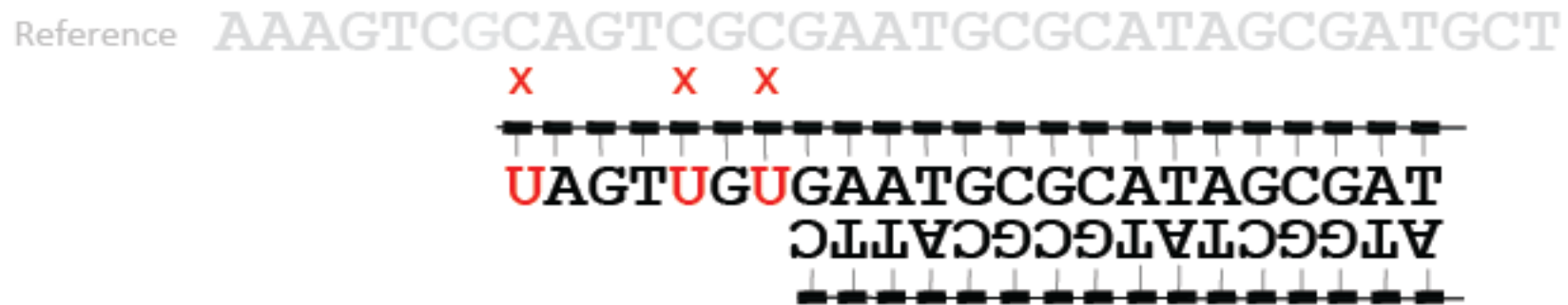
# Quantités infimes d'ARN endogène



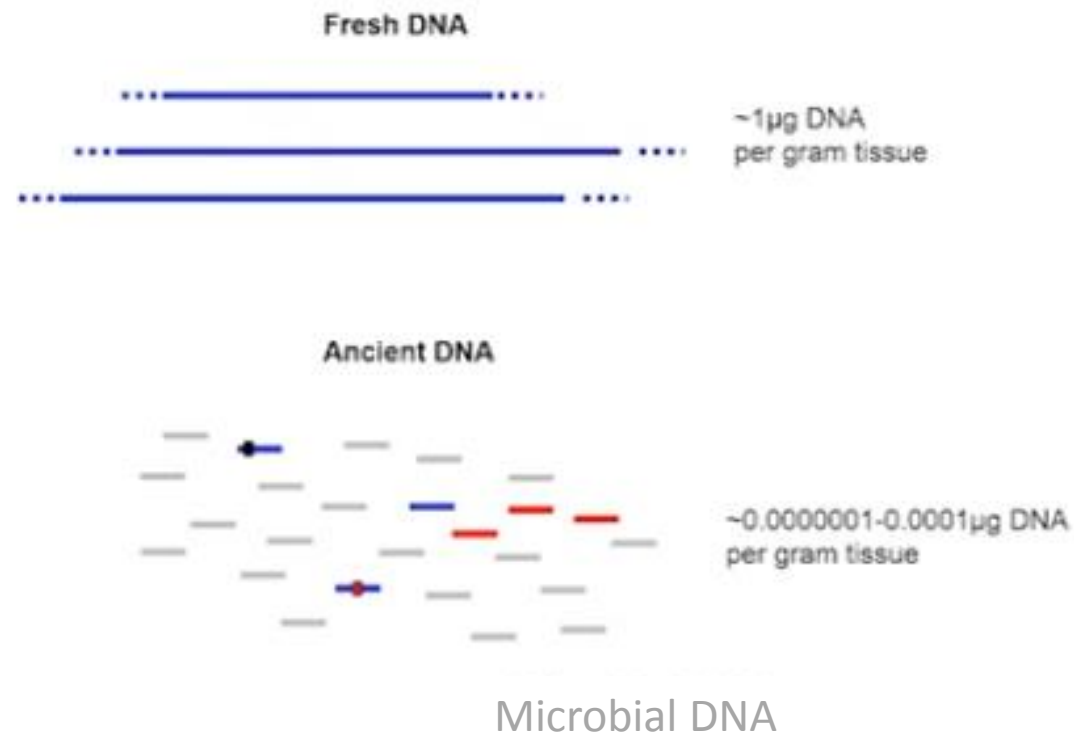
**Le contaminant est beaucoup plus volumineux que l'ADN endogène d'intérêt / morceaux très petits**  
**Avantage : en raison des erreurs et de la taille, on peut les repérer**

# Caractéristiques de l'ADN ancien

- faible quantité
- fragmenté
- Chimiquement modifié



# Quantités infimes d'ARN endogène

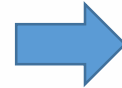


**Le contaminant est beaucoup plus volumineux que l'ADN endogène d'intérêt / morceaux très petits**  
**Avantage : en raison des erreurs et de la taille, on peut les repérer**

Human genome



Génome Neanderthal  
1 X



Human genome



Génome Neanderthal  
1 X

1.3 0/00 Différences entre Neanderthal et humain moderne

Après identification des molécules anciennes, alignement sur un génome apparenté

# 1<sup>er</sup> Génome complet de Neanderthal

454 FLX/Titanium



200,848,155  
fragments

Illumina/Solexa GA<sub>II</sub>



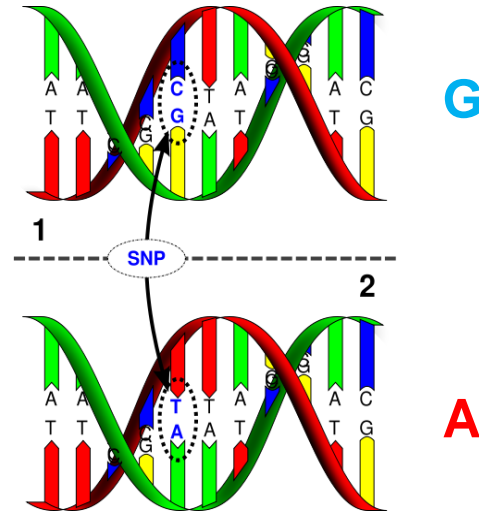
1,135,450,518  
fragments

UCSC Genome Bioinformatics

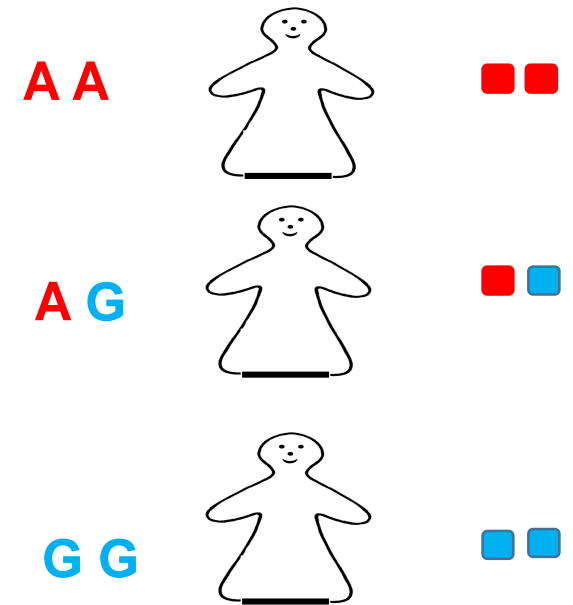
~55%  
of Neanderthal genome  
(<http://genome.ucsc.edu/Neandertal/>)  
(2010)

A screenshot of the UCSC Genome Bioinformatics website. The page title is "Neandertal Genome Analysis Consortium Study of 2010". The main content area features a large image of a Neanderthal cave interior with a rock shelter. To the right of the image, there is a list of authors and a list of links. The text on the page is partially obscured by a light blue box containing the percentage and URL information.

# Polymorphisme Génétique



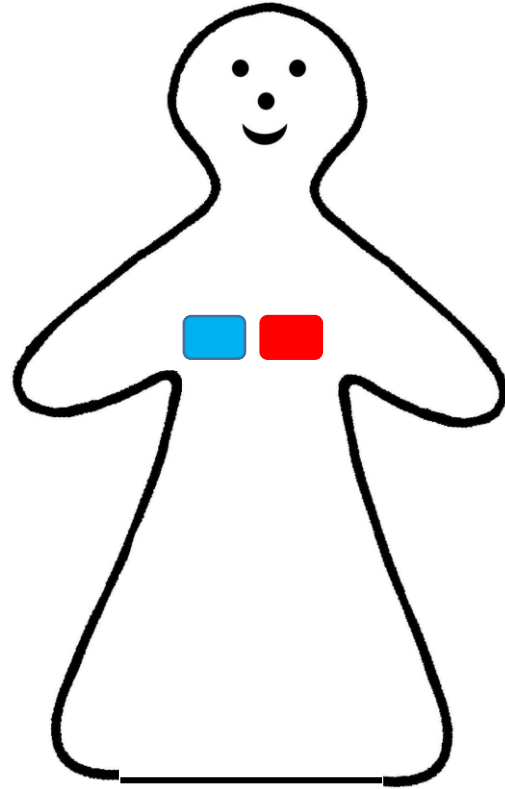
## 3 Genotypes



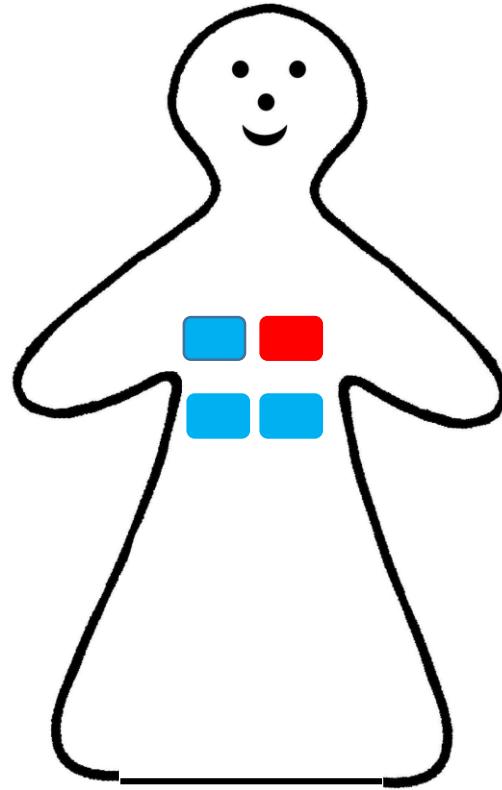
3 Milliards de Paires de bases / Plusieurs Millions de polymorphismes



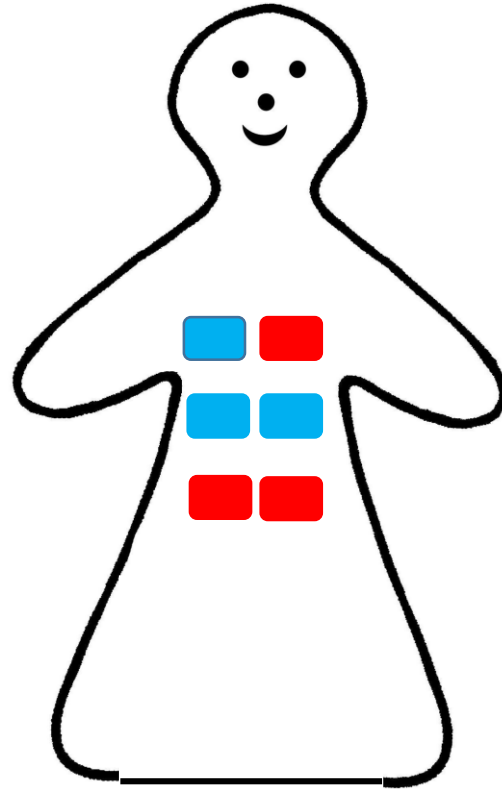
Plusieurs Millions de Polymorphismes

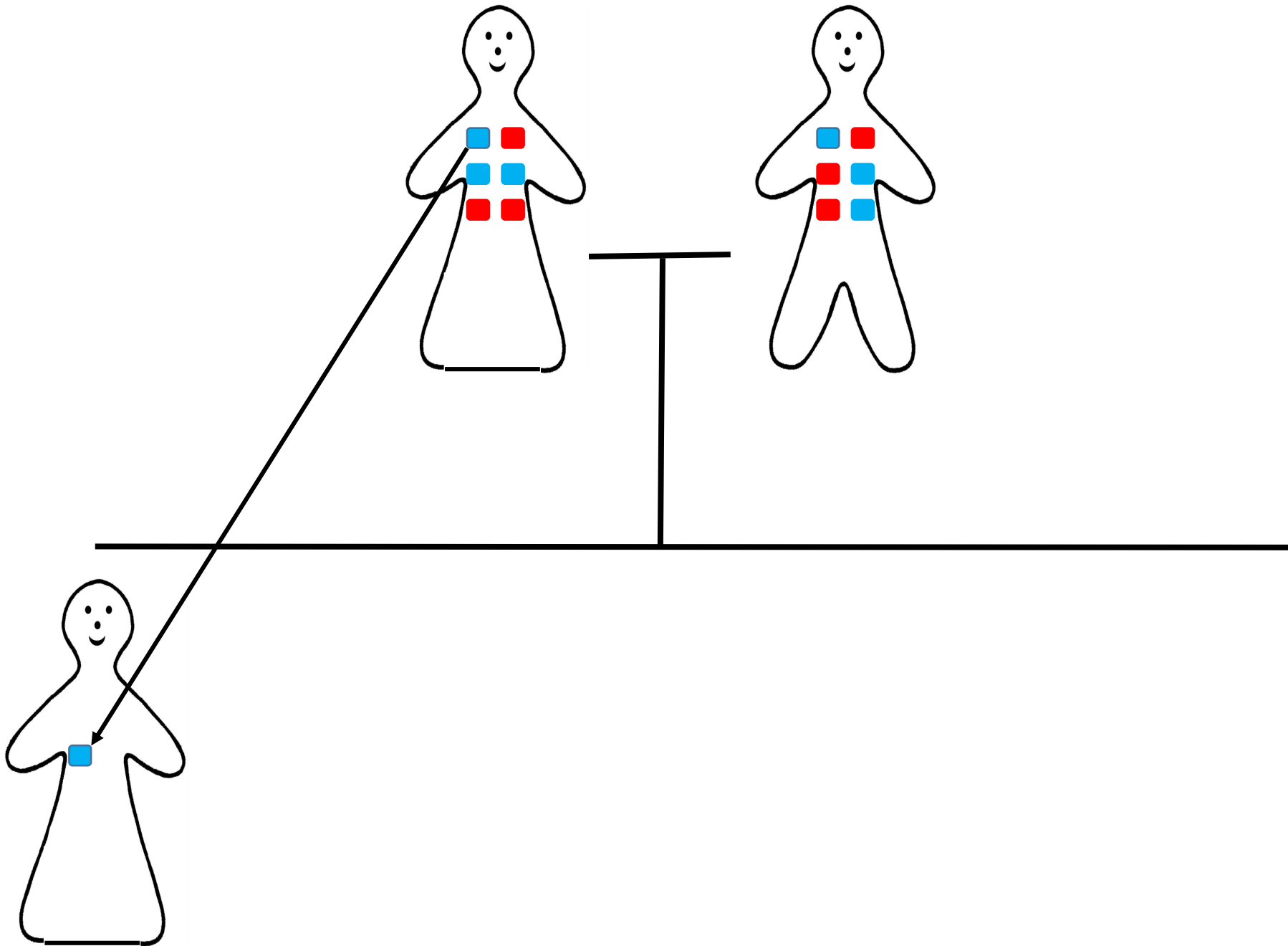


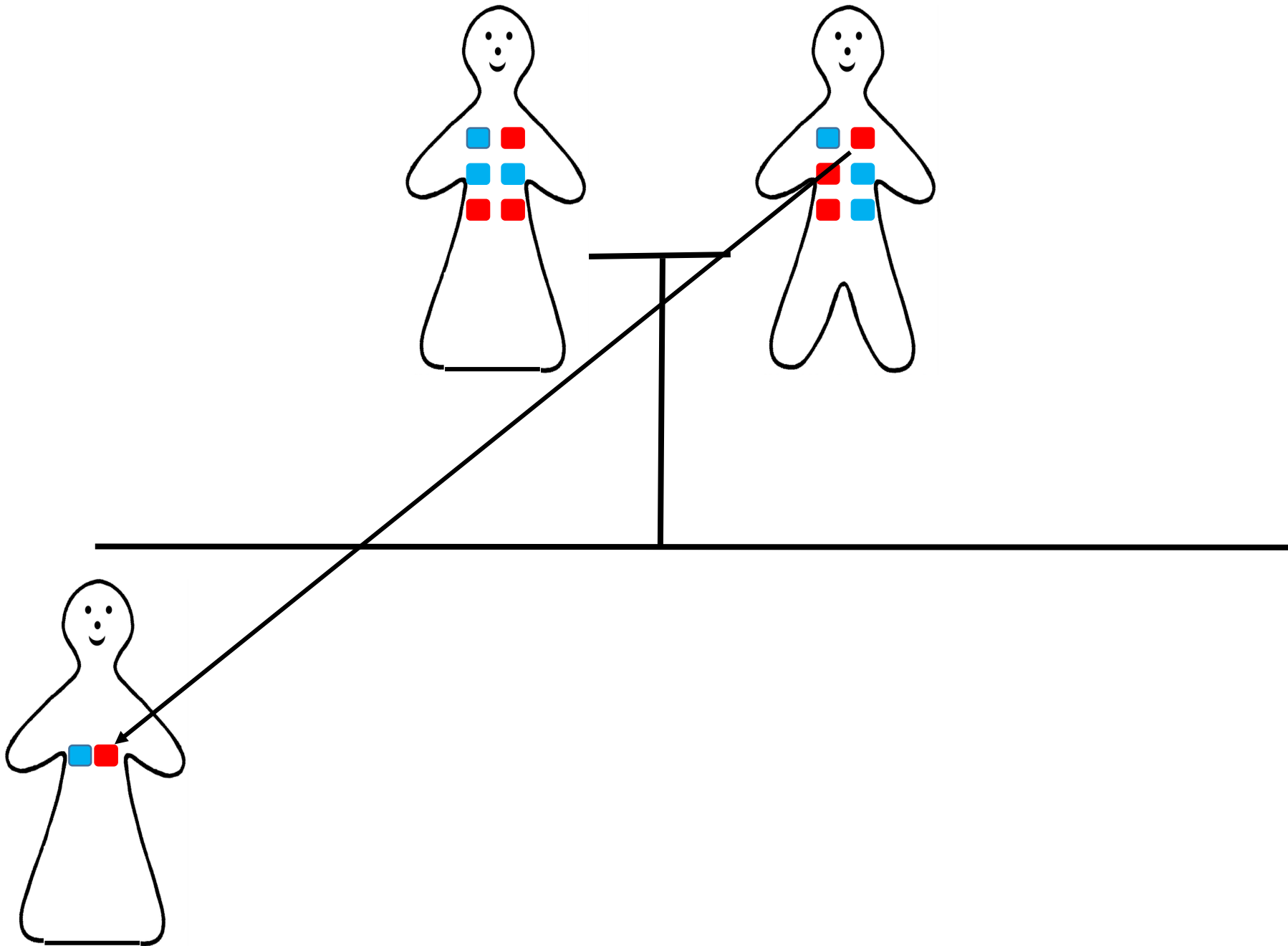
Plusieurs Millions de Polymorphismes

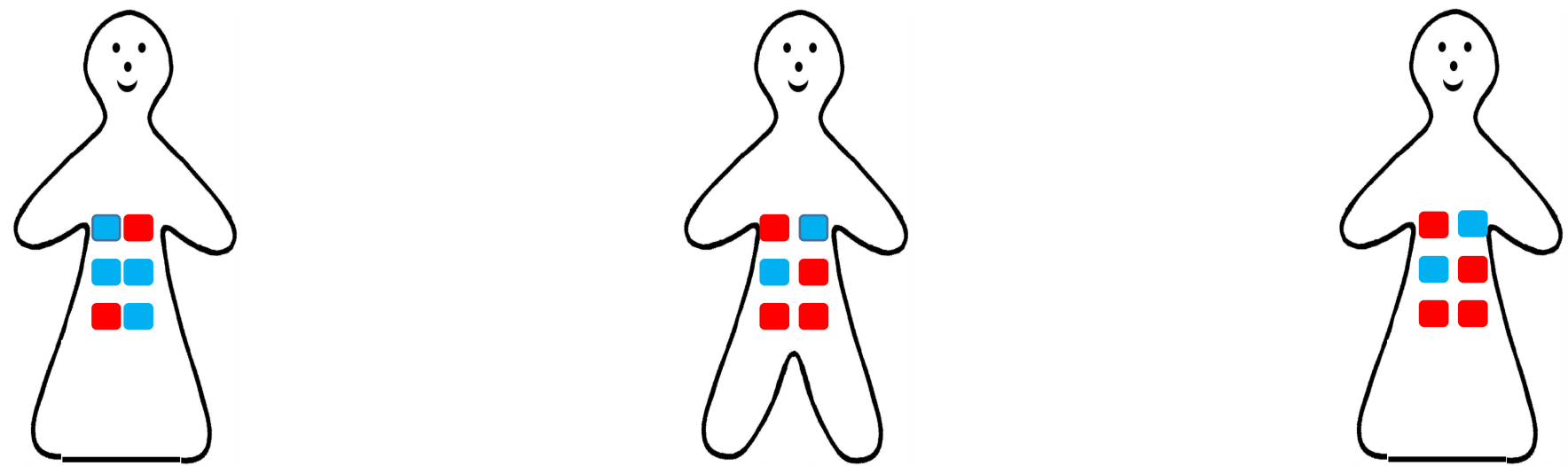
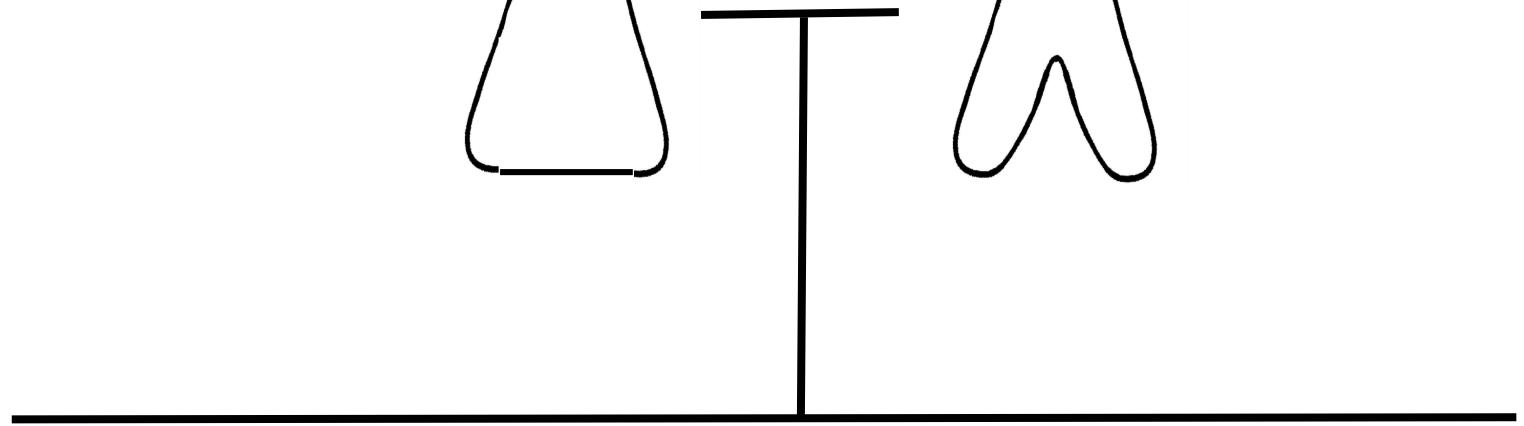
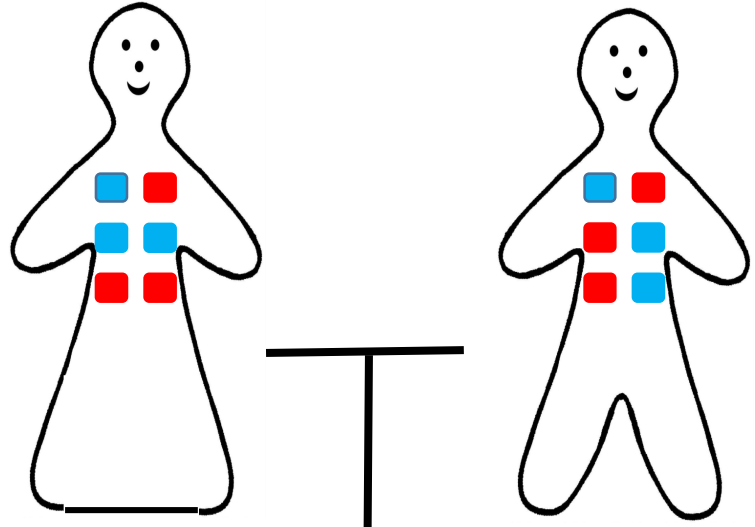


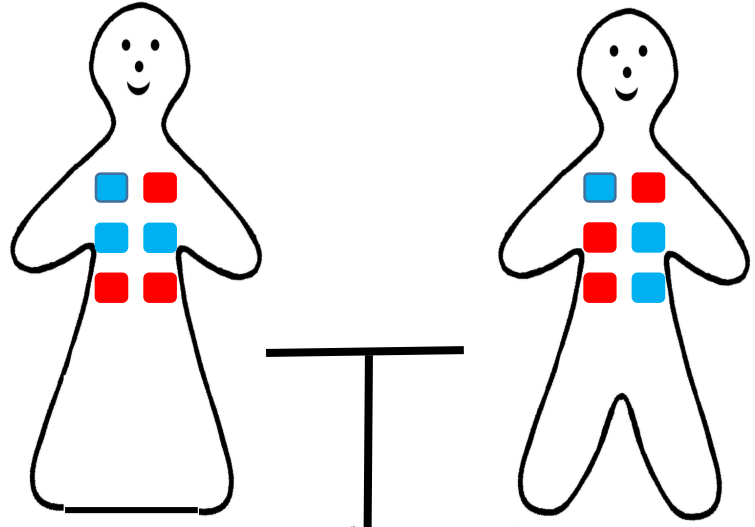
Plusieurs Millions de Polymorphismes



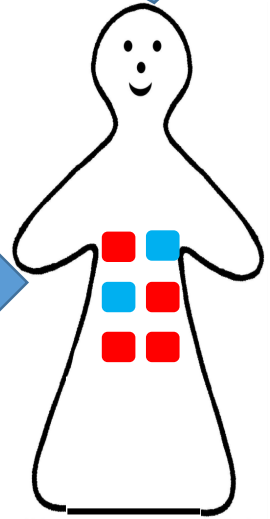
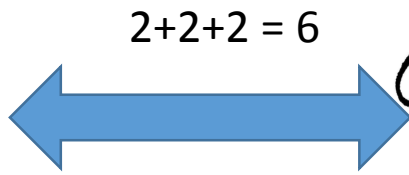
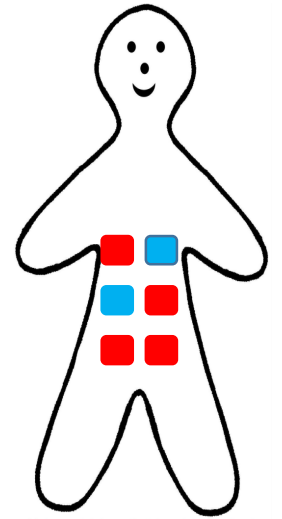
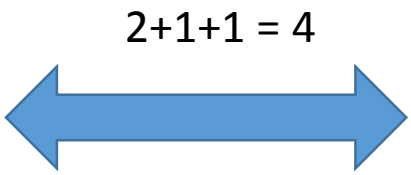
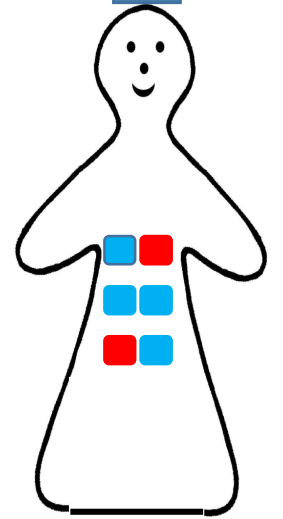
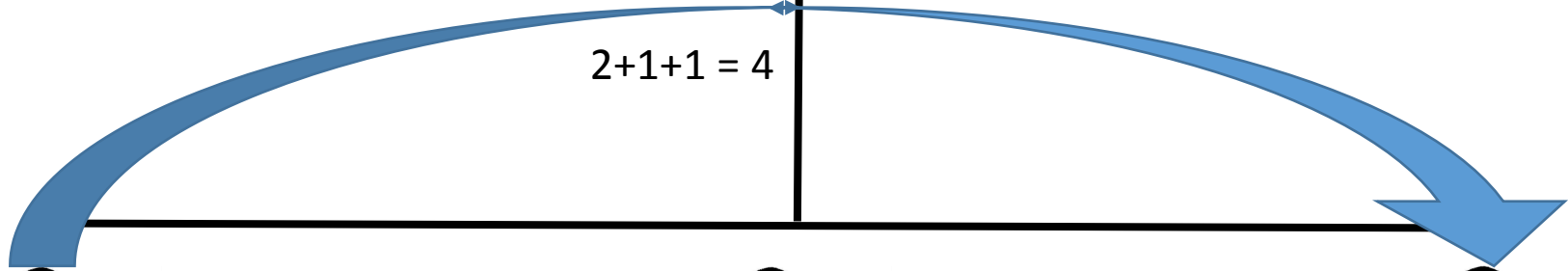


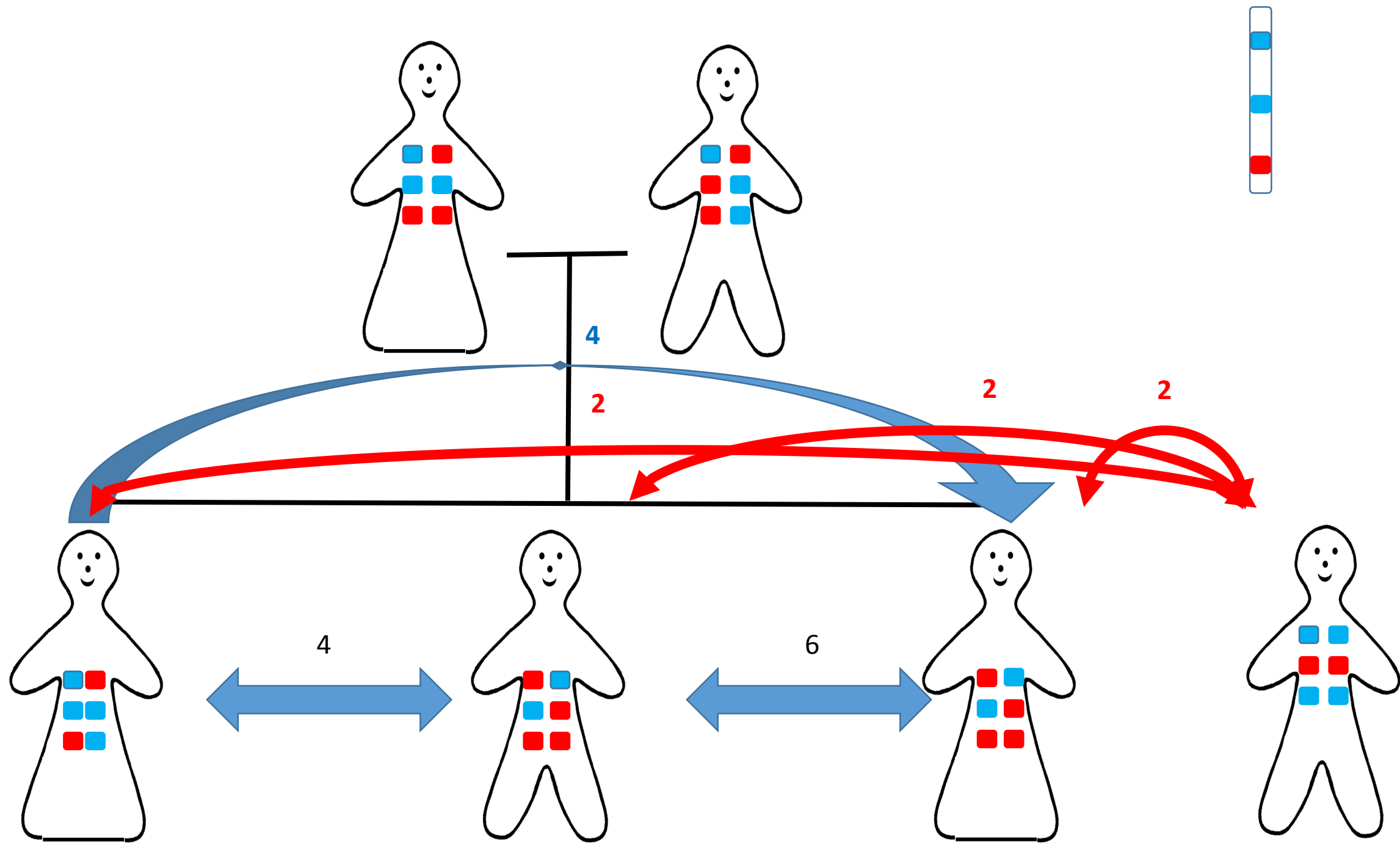




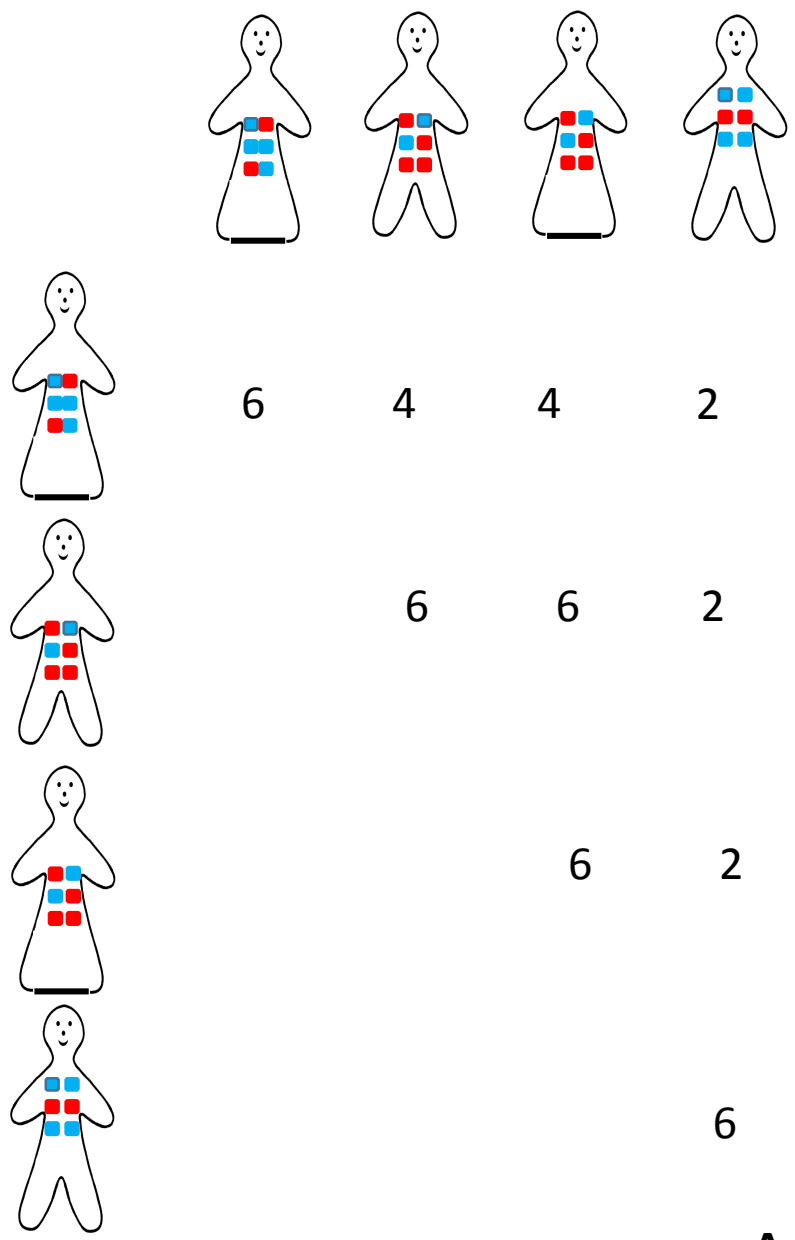


$$2+1+1 = 4$$

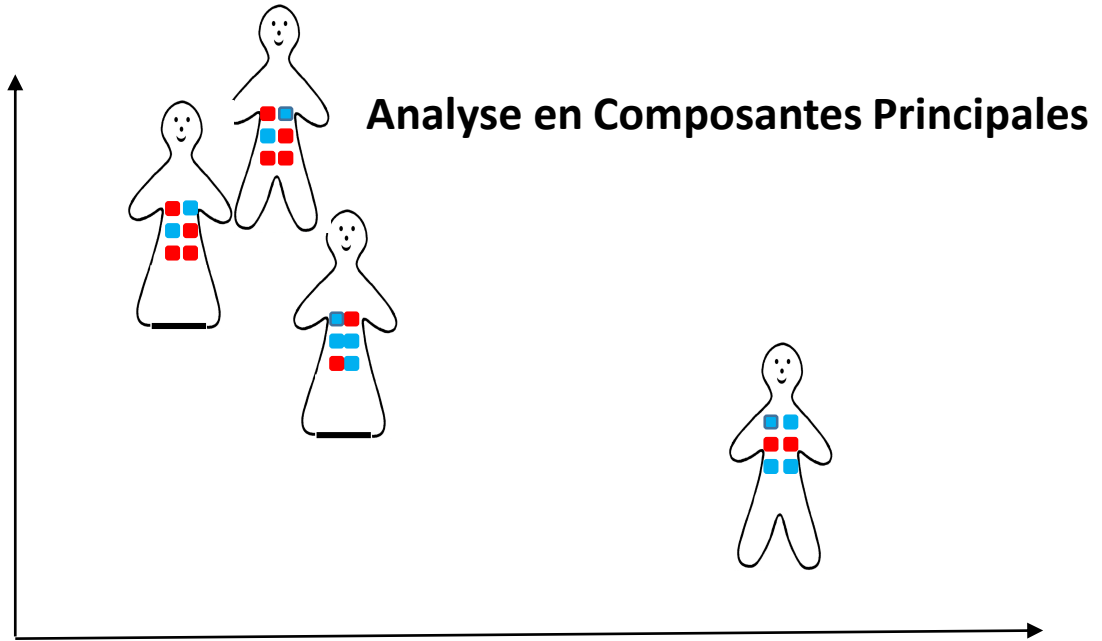






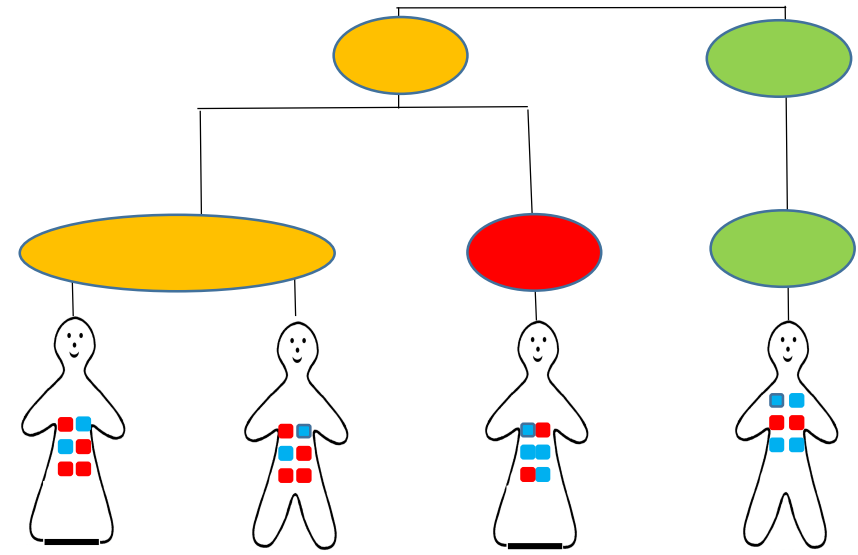


Applicable sur des populations

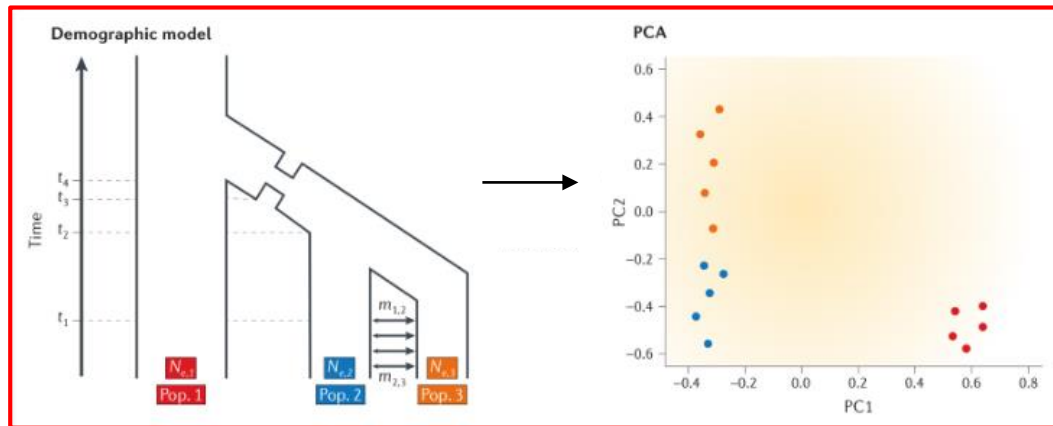


2 groupes

3 groupes



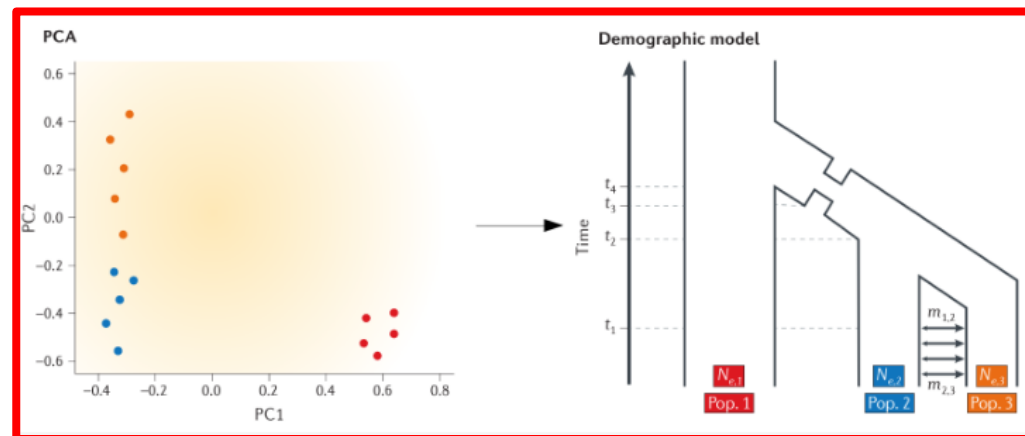
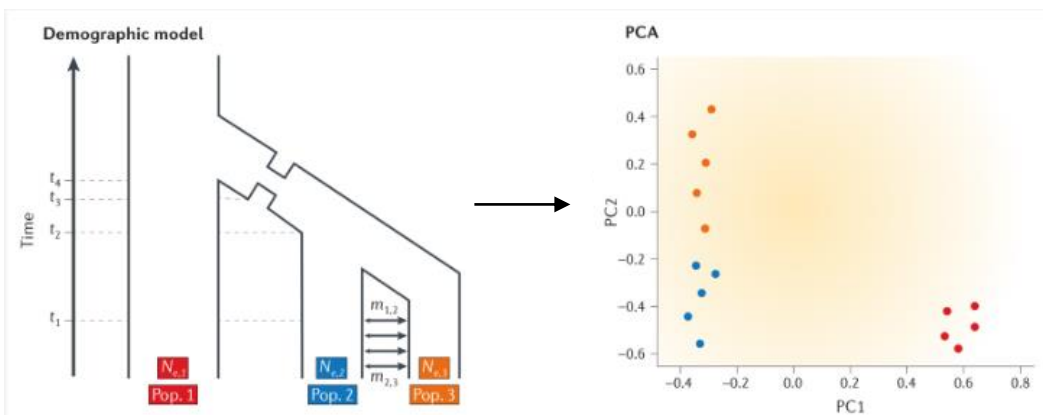
# Génétique des populations



**Un modèle démographique entraine une distribution des polymorphismes génétiques**

**Deux populations séparées depuis moins longtemps et avec échange génétique sont plus proches sur l'ACP**

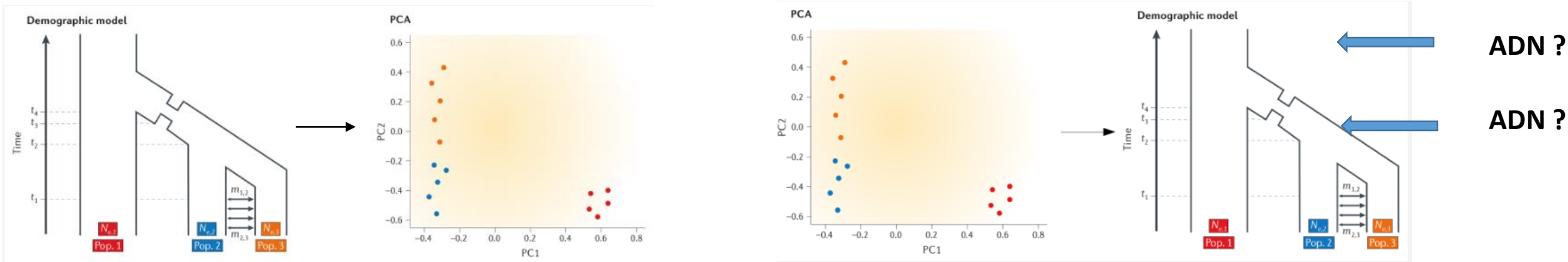
# Inférence



**Nous avons des données génétiques actuelles et nous voulons retrouver le processus démographique**

**Or plusieurs modèles peuvent entraîner les mêmes ACP, ou toute distribution des polymorphismes**

# Inférence



**Nous avons des données génétiques actuelles et nous voulons retrouver le processus démographique**

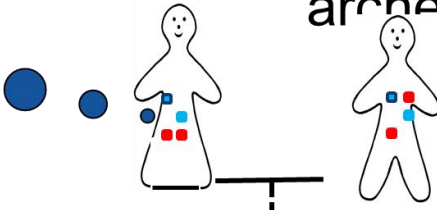
**Or plusieurs modèles peuvent entraîner les mêmes ACP, ou toute distribution des polymorphismes**

**Si on pouvait avoir les valeurs des polymorphismes génétiques « dans le passé »**

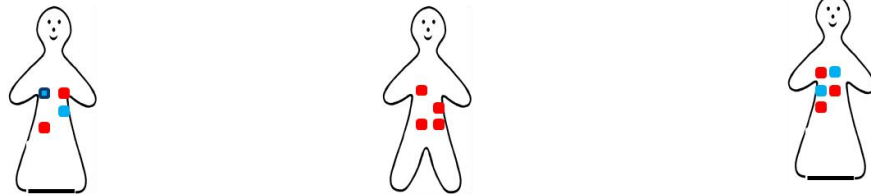
-15000

Les générations futures ne sauront pas si j'étais rouge ou bleu. Ah la dégradation

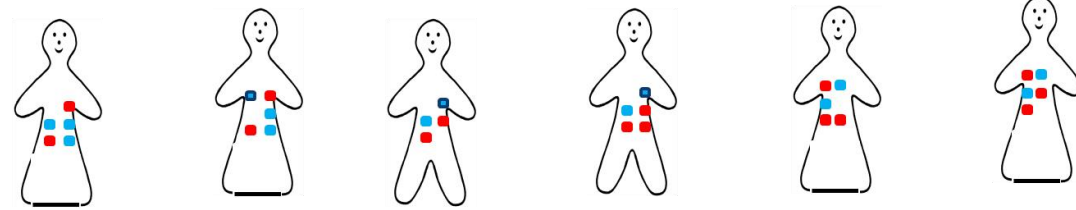
Collaboration entre généticiens et archéologues



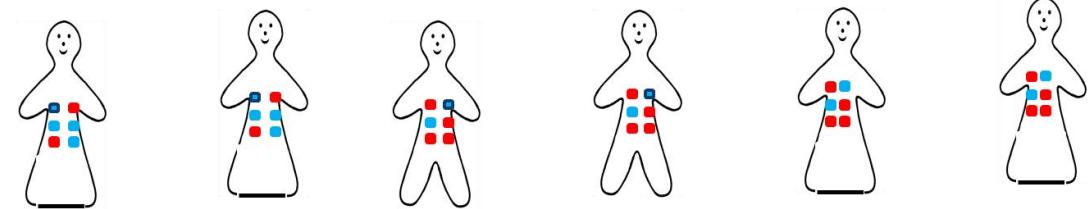
-5000



VI<sup>e</sup> siècle

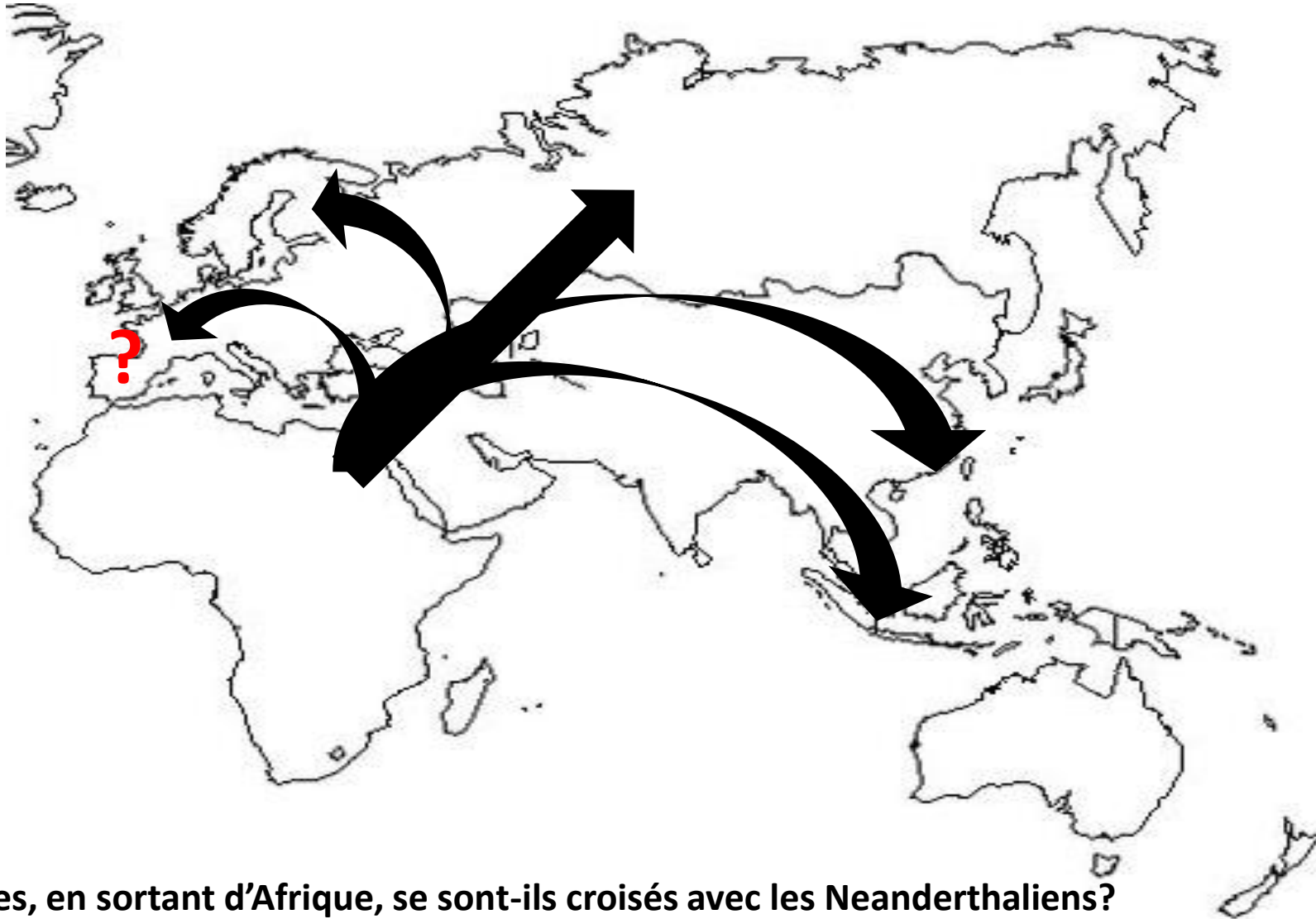


2018



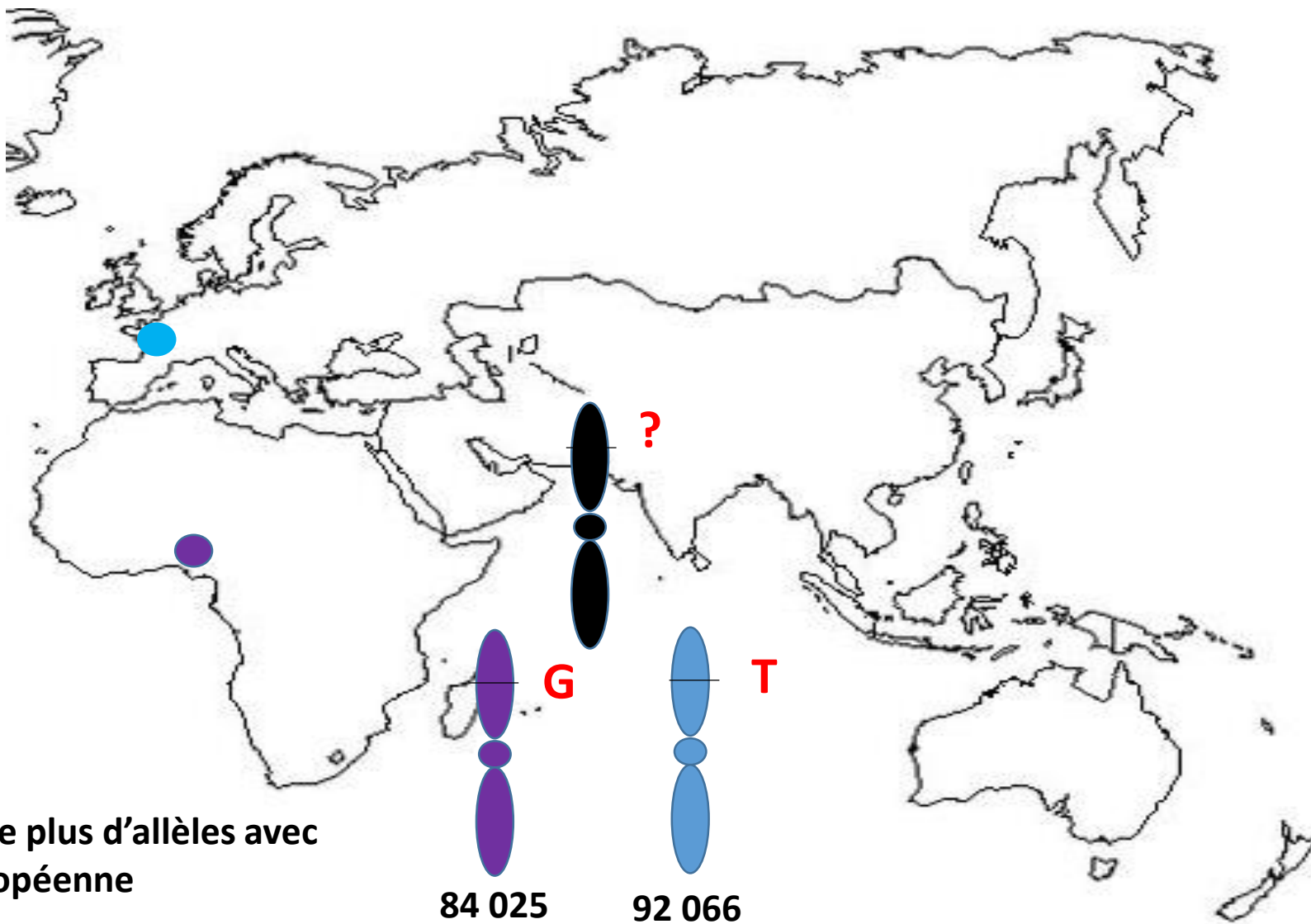
# Rencontres entre Neanderthal et l'Homme moderne

# 1<sup>er</sup> Génome complet de Neanderthal



Les Humains modernes, en sortant d'Afrique, se sont-ils croisés avec les Neanderthaliens?

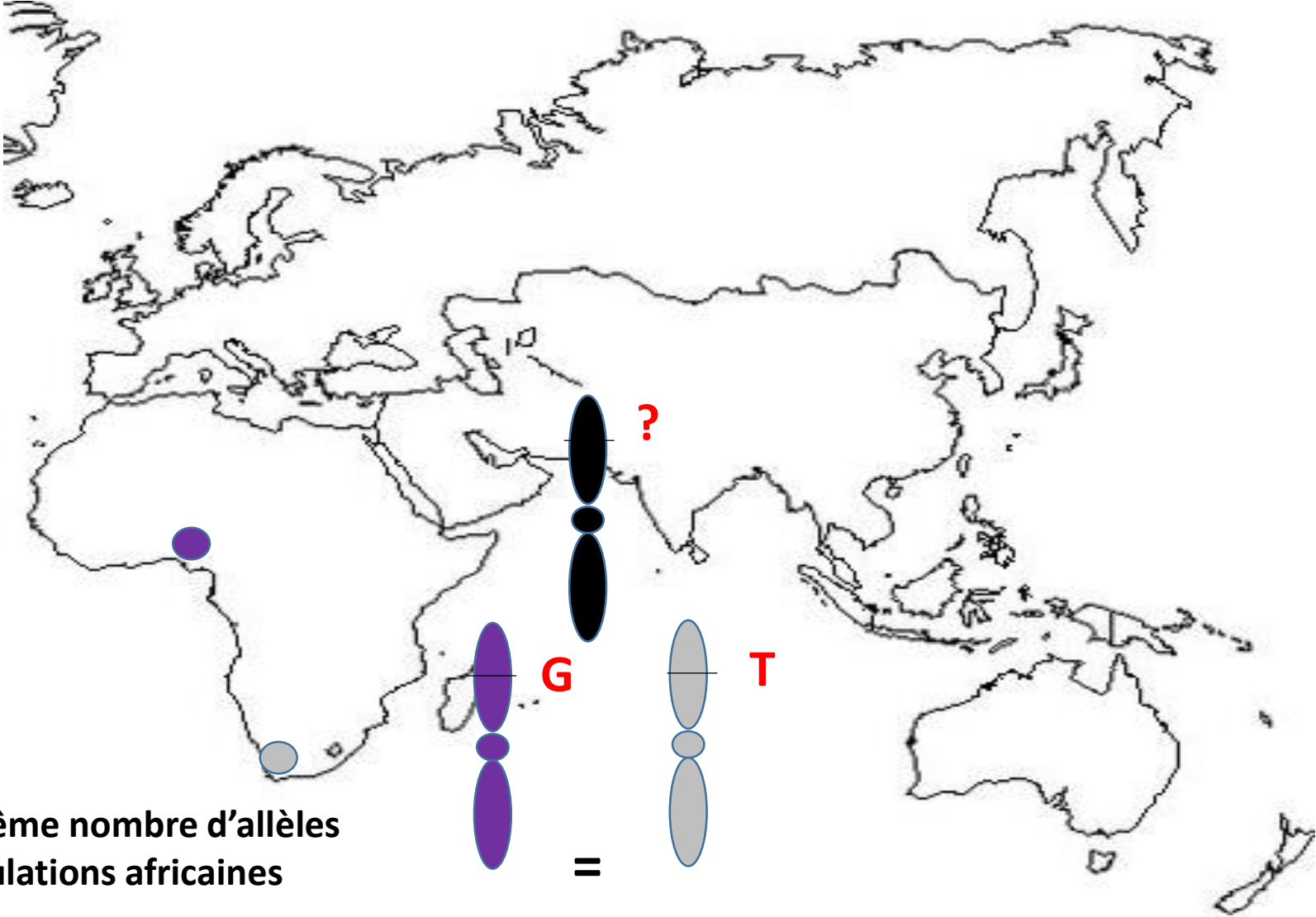
# Test de mélange des populations



Neanderthal partage plus d'allèles avec une population Européenne

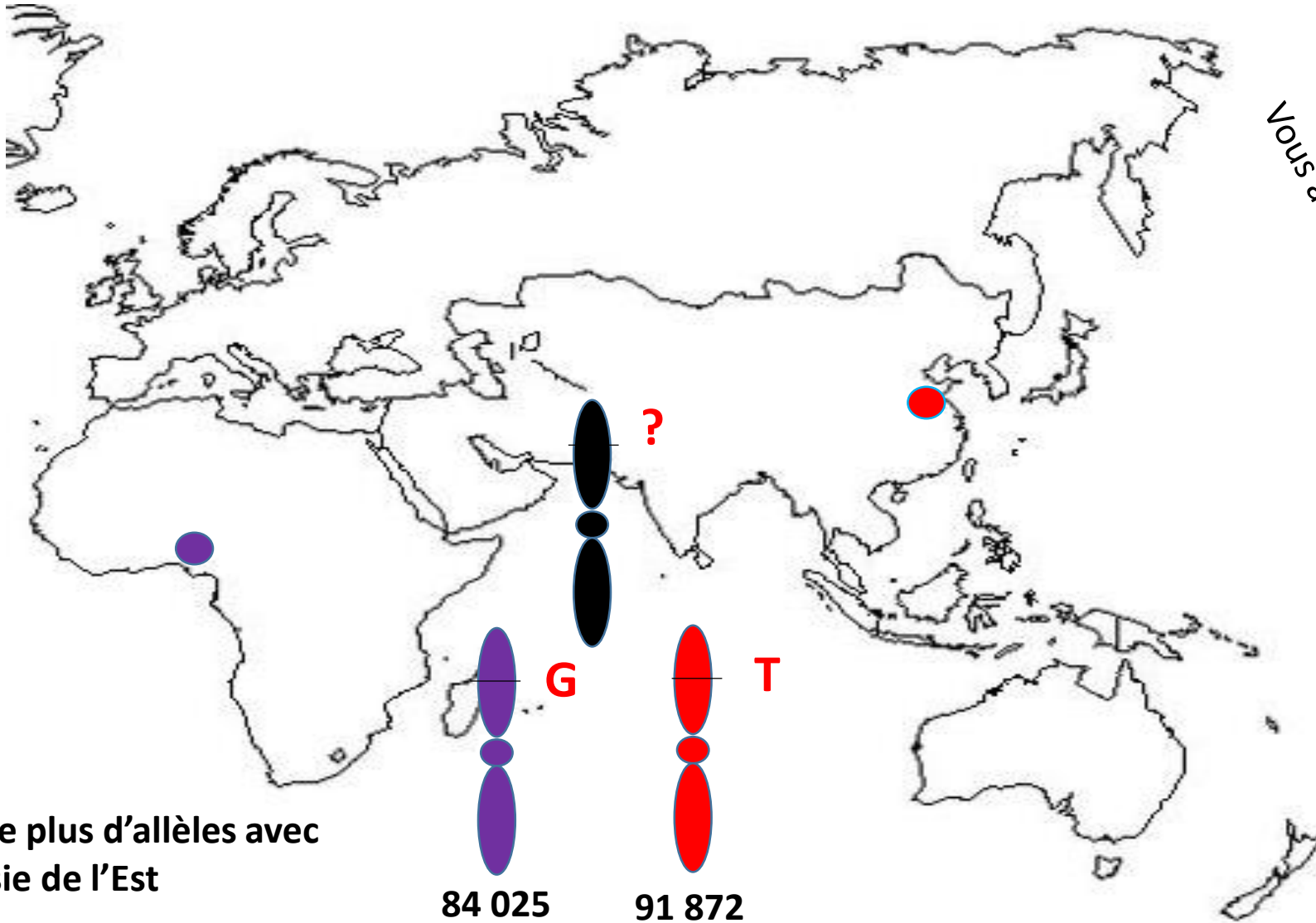


# Test de mélange des populations



Neanderthal a le même nombre d'allèles partagés entre populations africaines

# Test de mélange des populations



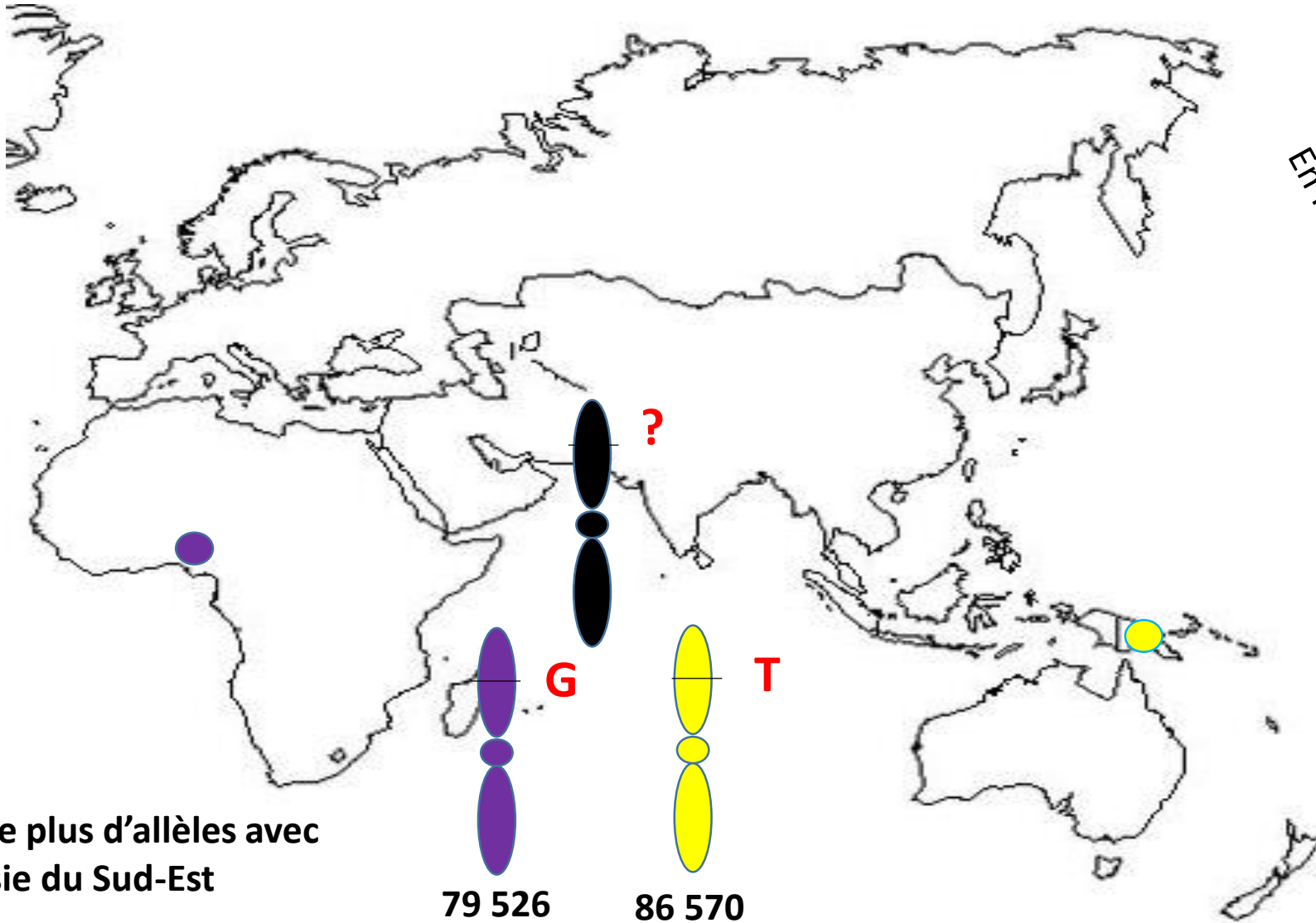
*Vous avez vu des os de Neanderthal en Chine, vous ?*

**Neanderthal partage plus d'allèles avec une population d'Asie de l'Est**

**84 025**

**91 872**

# Test de mélange des populations



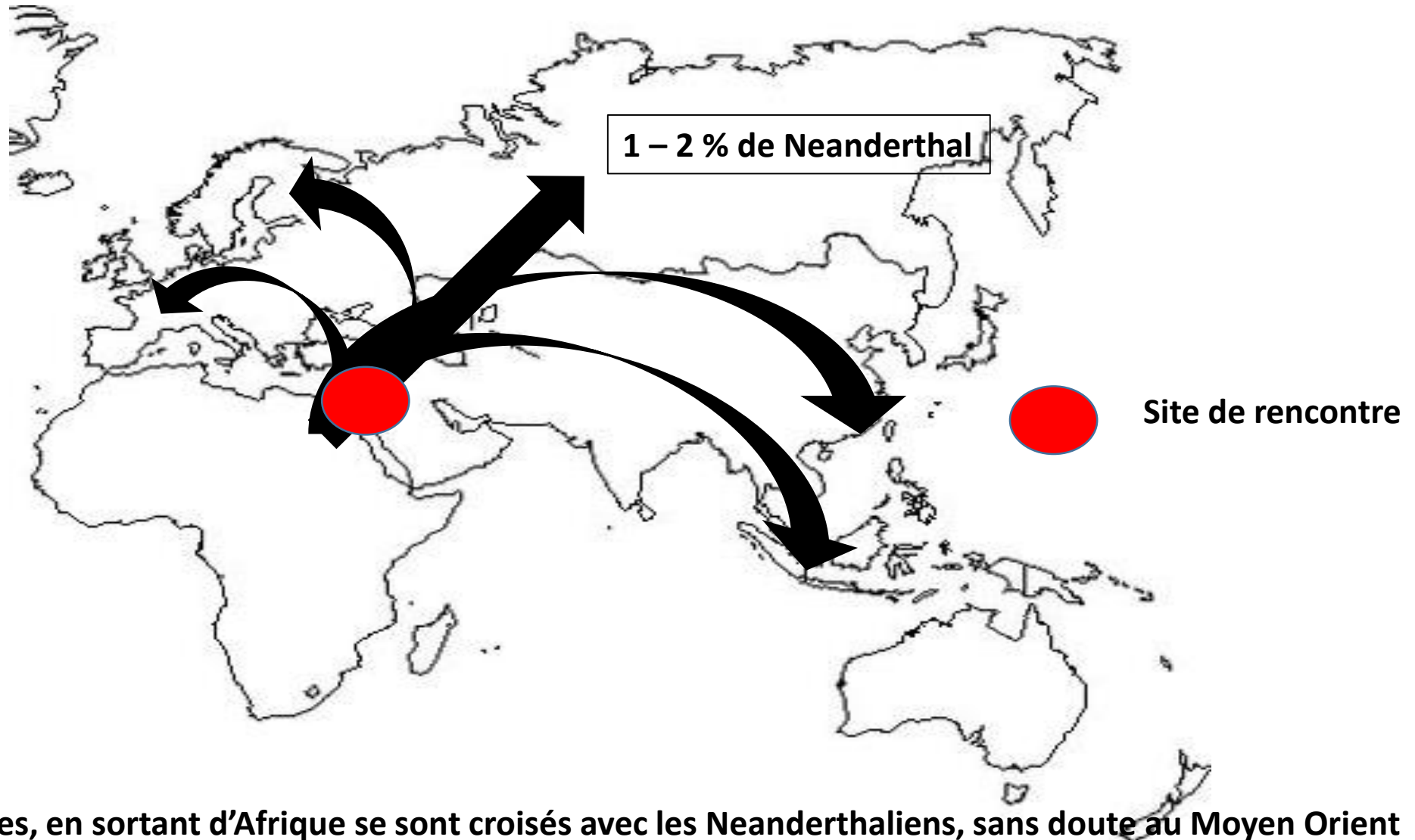
Neanderthal partage plus d'allèles avec une population d'Asie du Sud-Est

79 526

86 570

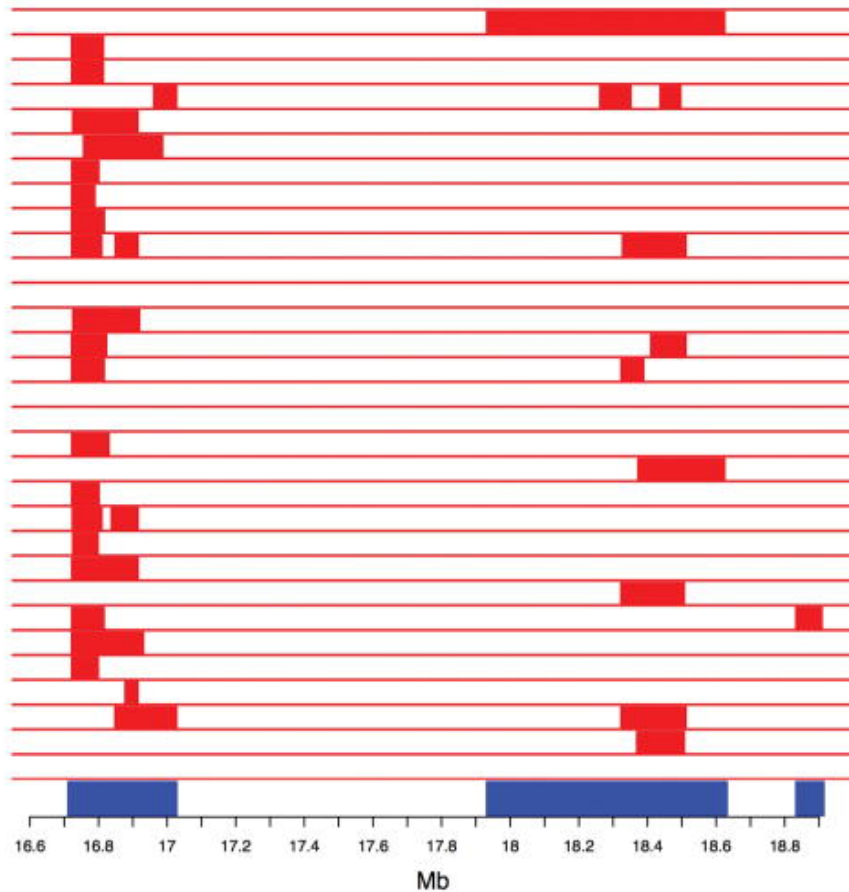
En Papouasie Nouvelle-Guinée non plus, non ?

# On a tous en nous un peu ...



Les Humains modernes, en sortant d'Afrique se sont croisés avec les Neanderthaliens, sans doute au Moyen Orient

# ADN Neanderthal chez les humains modernes



locus BNC2 sur le chromosome 9 (*Sankaraman, 2014*)

1-2 % par personne

~ 40 % union des régions chez tous les individus

Le répartition n'est pas homogène

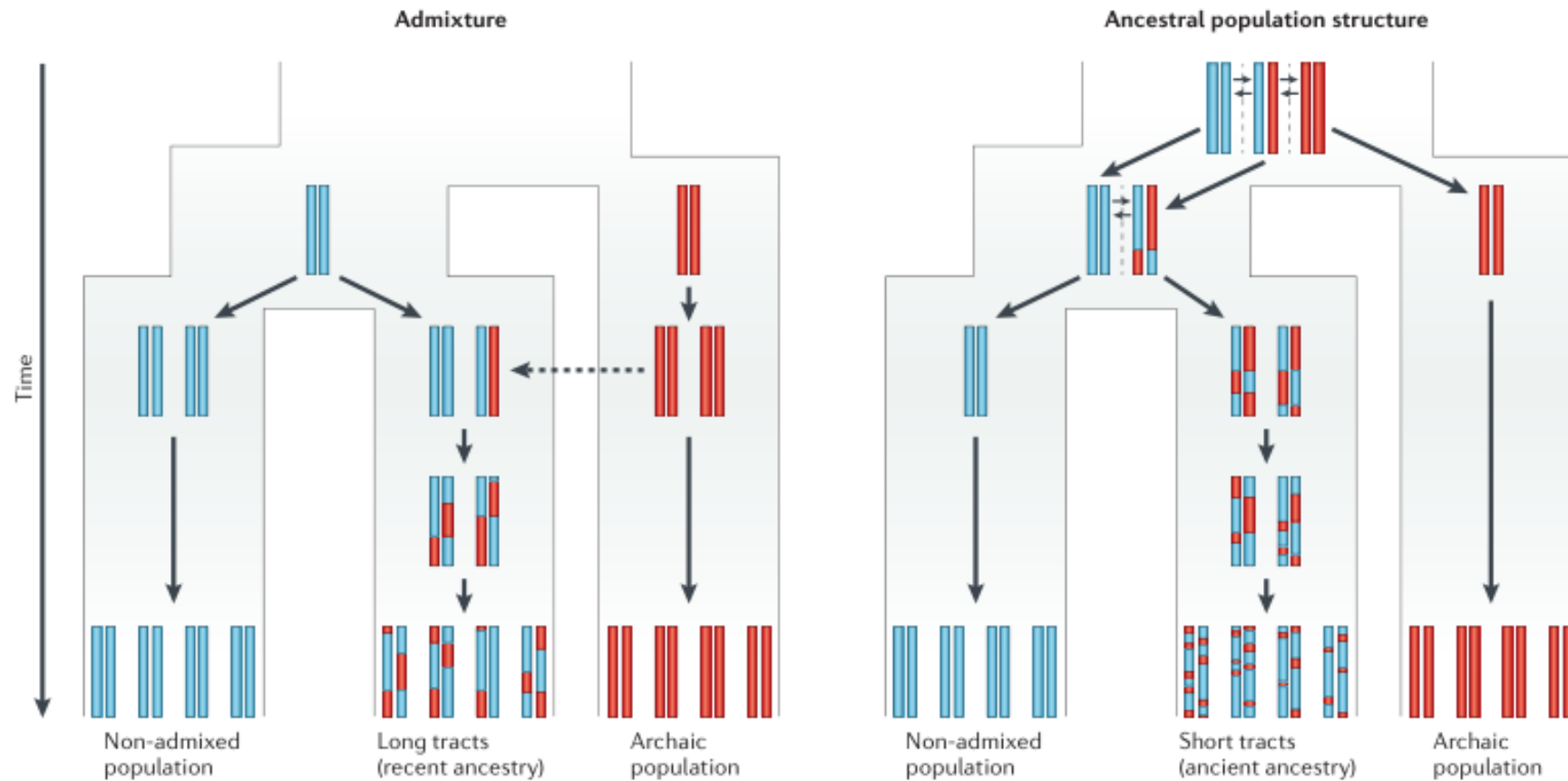
Il existe des régions déplétées en allèles Neanderthal (chromosome X – impliqué dans la fertilité masculine)

Test d'enrichissement génique dans ces régions

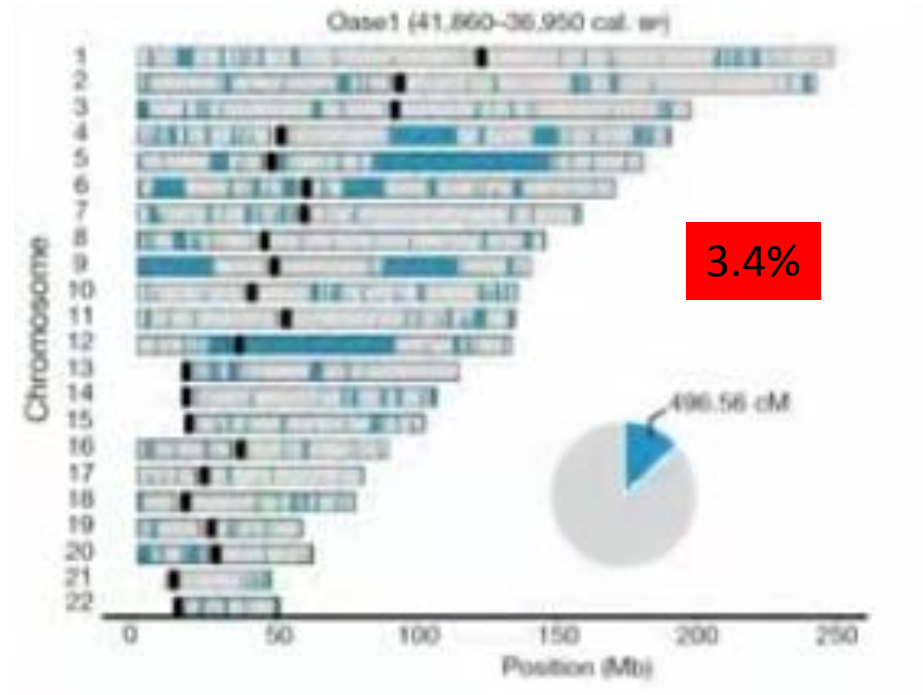
Tissue	Europeans			East Asians		
	Genome	Chr. X	Autosomes	Genome	Chr. X	Autosomes
muscle	0.95	0.7	0.95	0.83	0.1	0.88
<b>testes</b>	<b>0.0095</b>	<b>0.13</b>	<b>0.016</b>	<b>0.018</b>	<b>0.039</b>	<b>0.055</b>
thyroid	0.86	0.62	0.88	0.87	0.94	0.86

Fertilité réduite pour la 1ere génération

# Inférence à partir des longueurs d'haplotypes

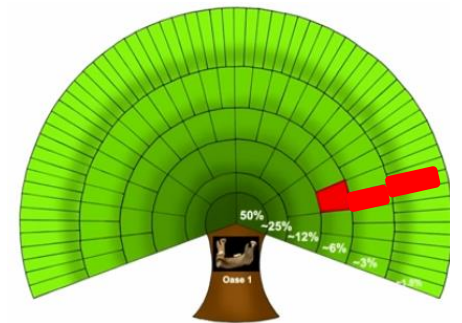


# Rencontres Humains Neanderthal - Oase

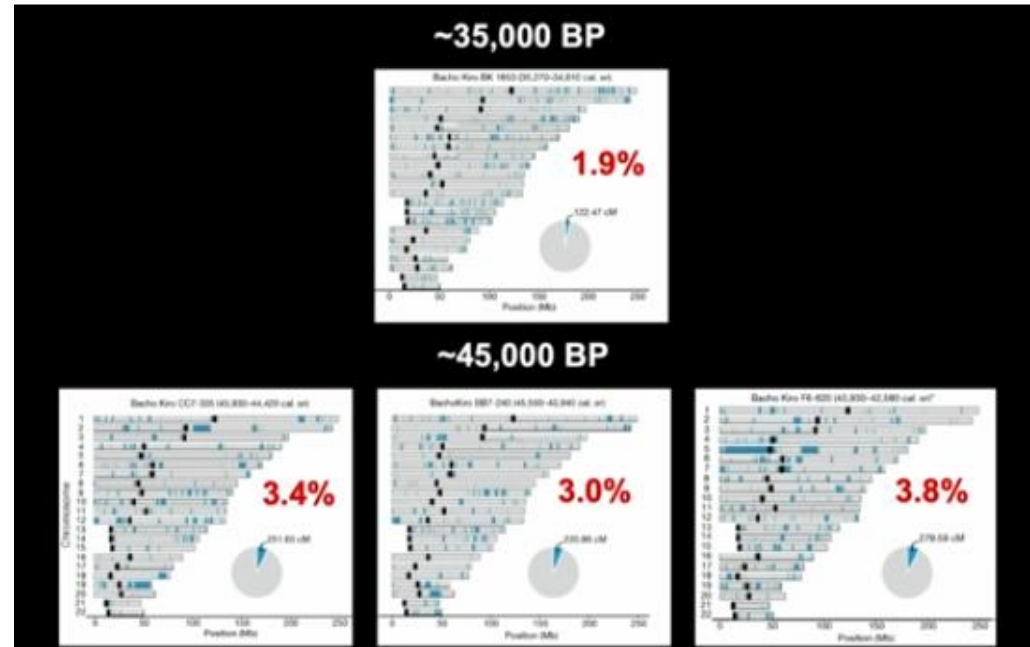
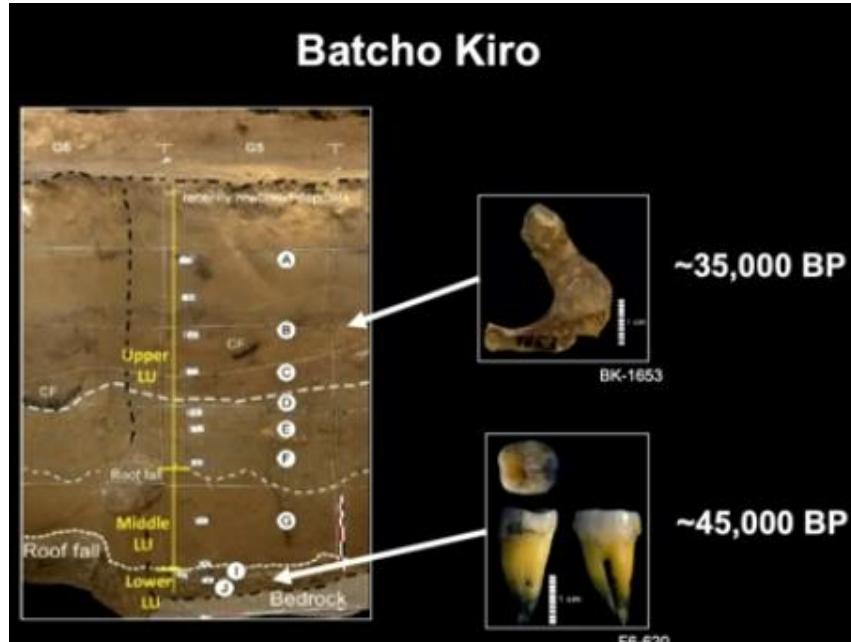


Ancêtre Neanderthal entre 4 et 6 générations précédent

Partage les régions de déplétion en allèles Neanderthal



# Rencontres Humains Neanderthal – Bacho Kiro



7 générations

12 générations

4 générations

Métissage Humains modernes et Neanderthal plus fréquents qu'on pouvait le penser

Mêmes région déplétées que les humaine modernes – sélection négative très rapide



# Les Denisoviens

# Denisoviens



**En rechercher d'autres restes de Neanderthaliens, l'équipe de Svante Paabo tombe sur**

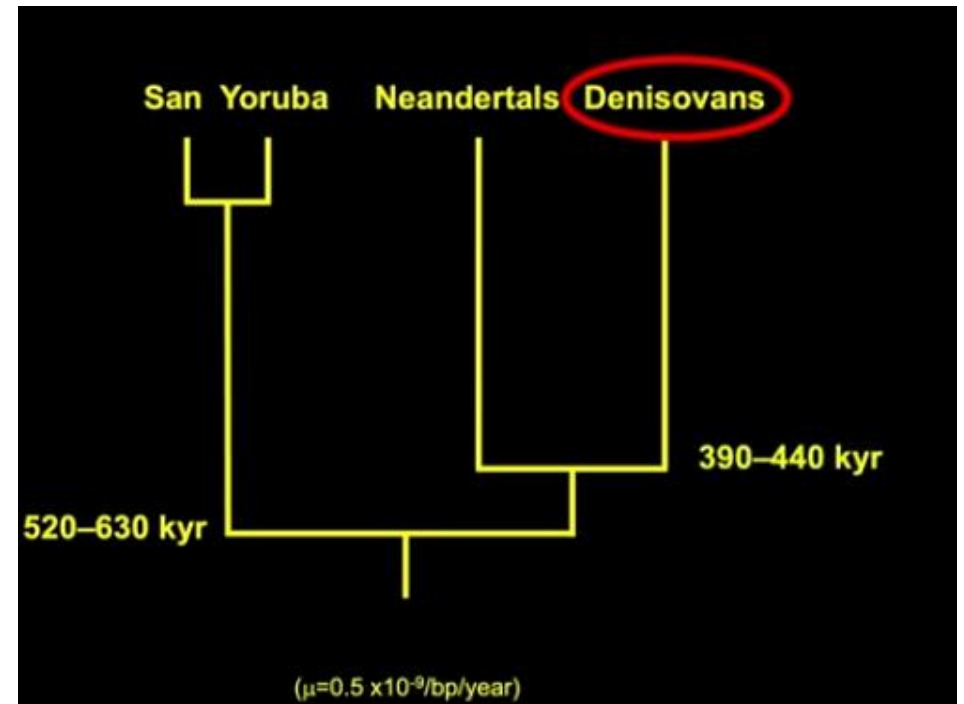
# Denisoviens



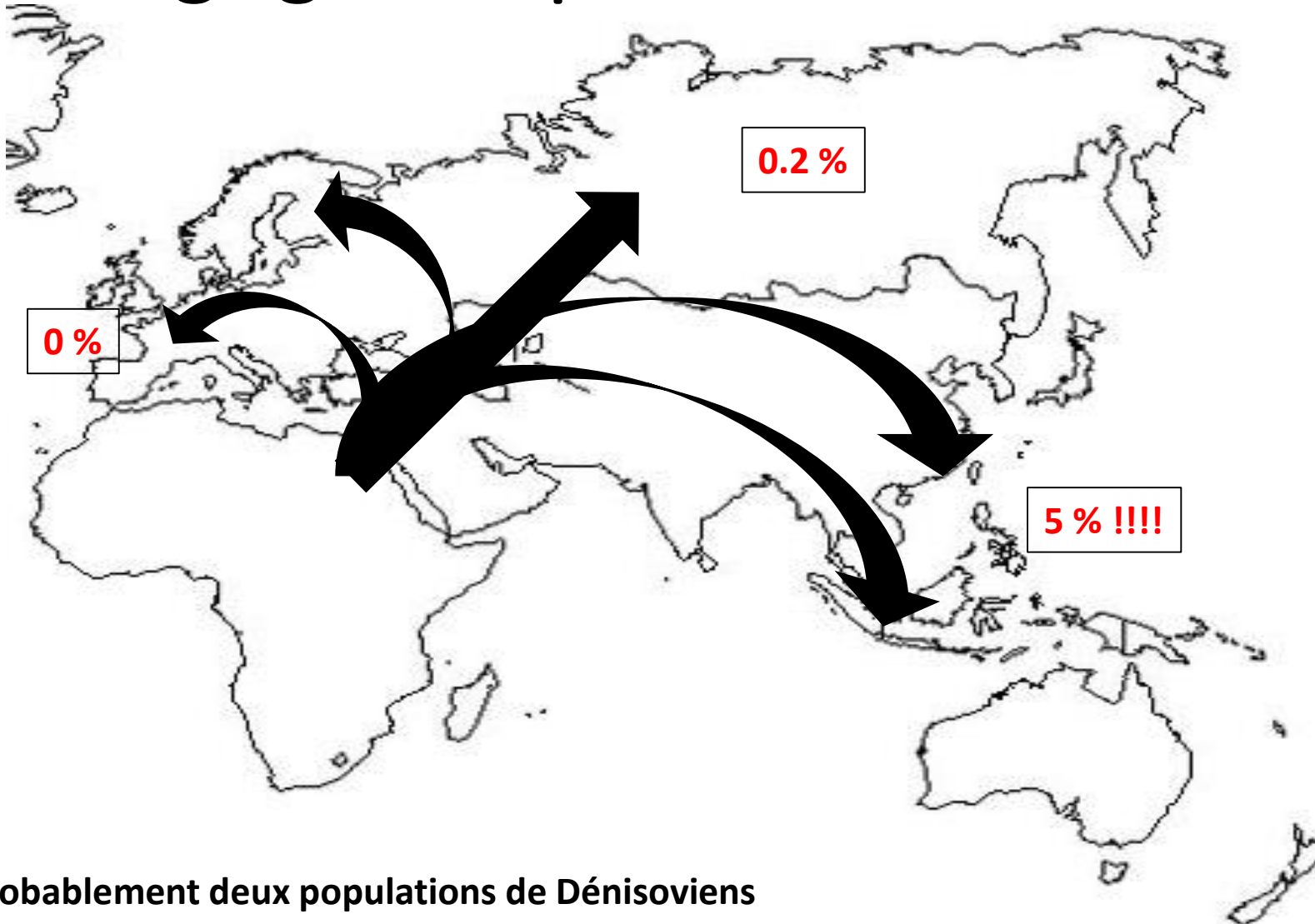
En rechercher d'autres restes de Neanderthaliens, l'équipe de Svante Paabo tombe sur



une nouvelle branche d'hominidés (à partir d'un phalange !!!!)

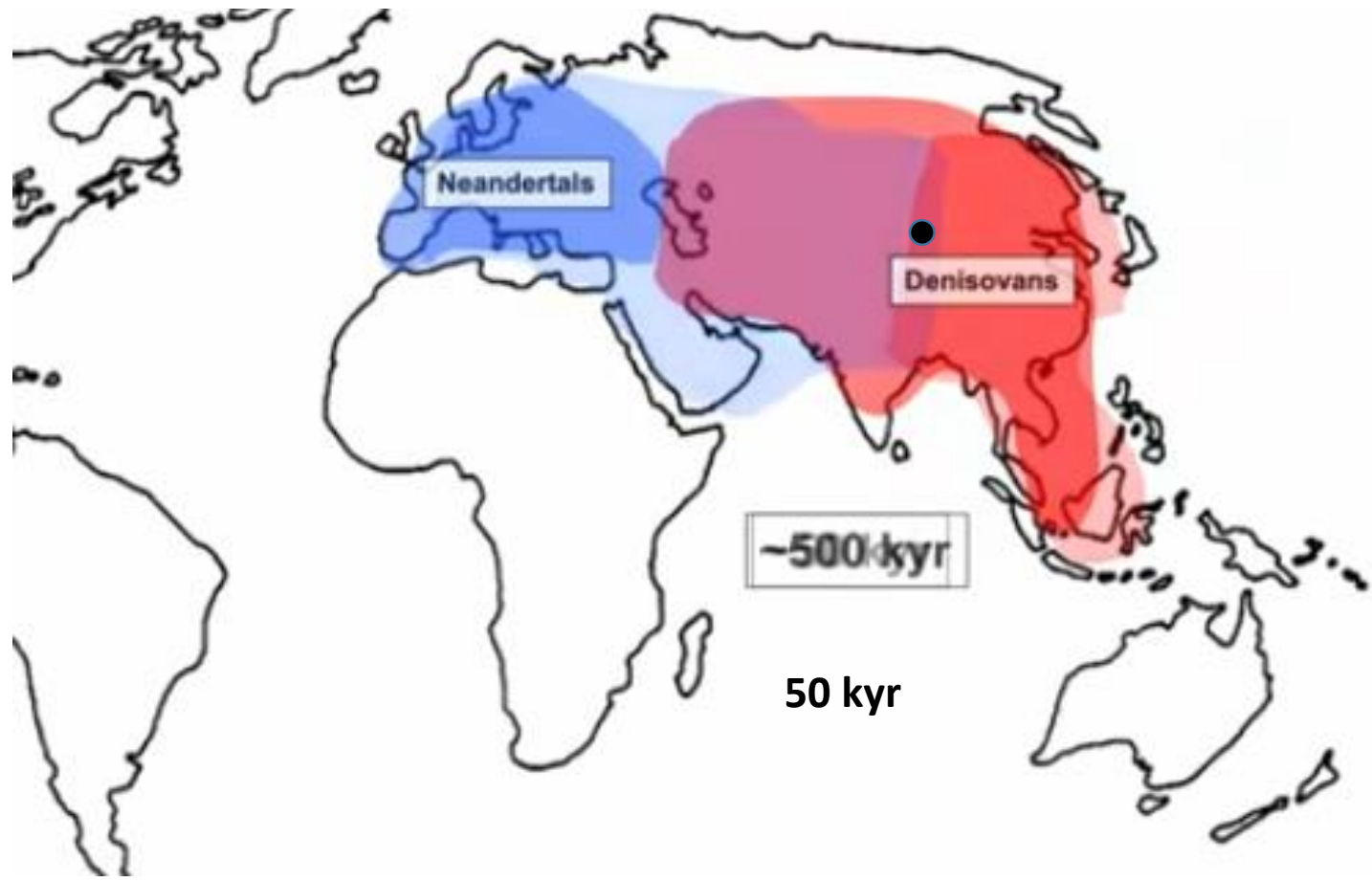


# Legs génétique des Denisoviens

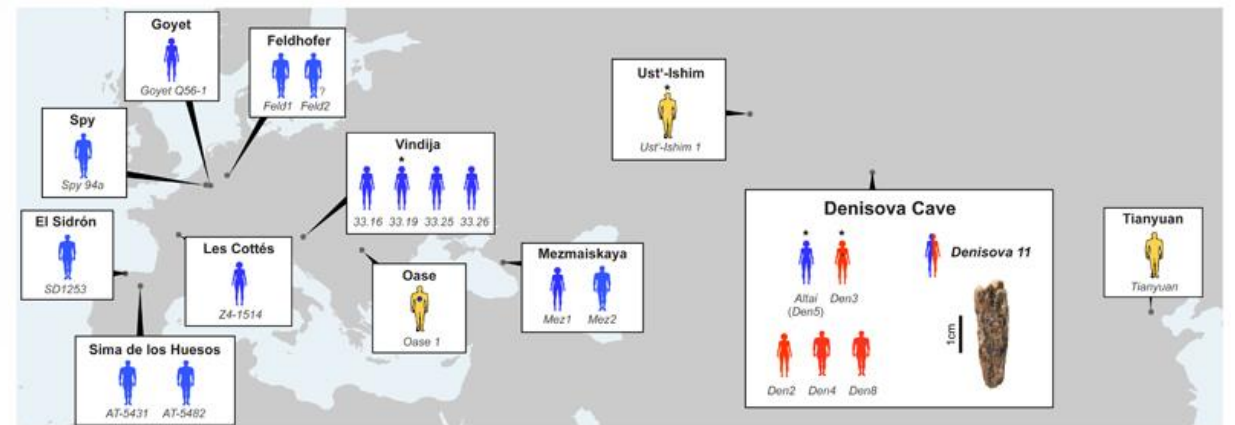
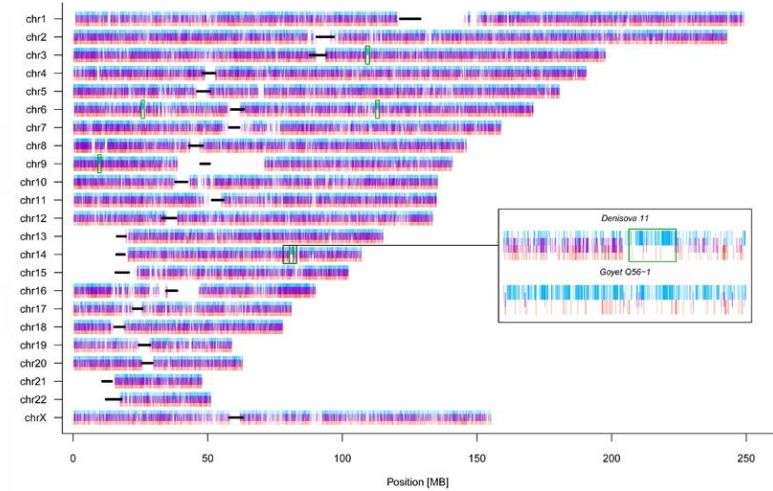
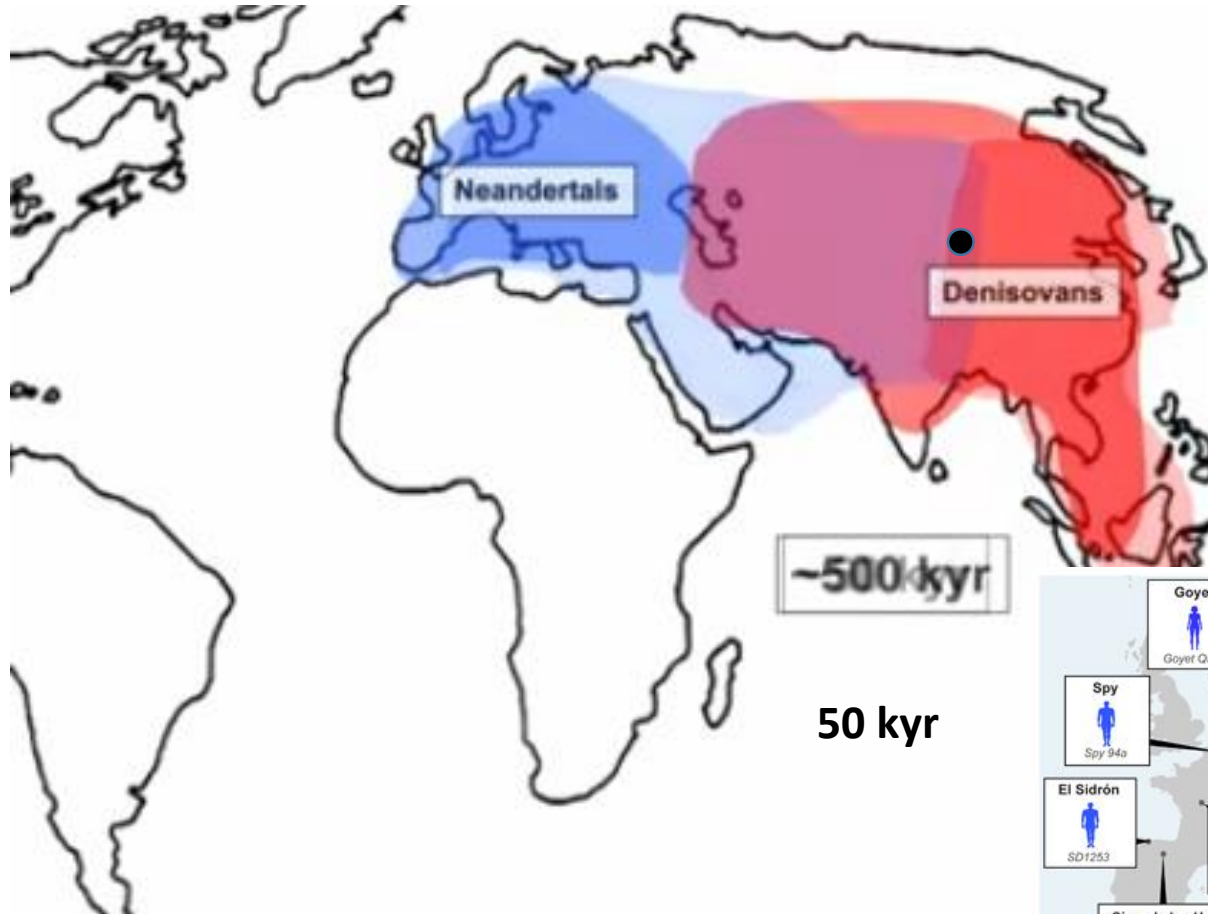


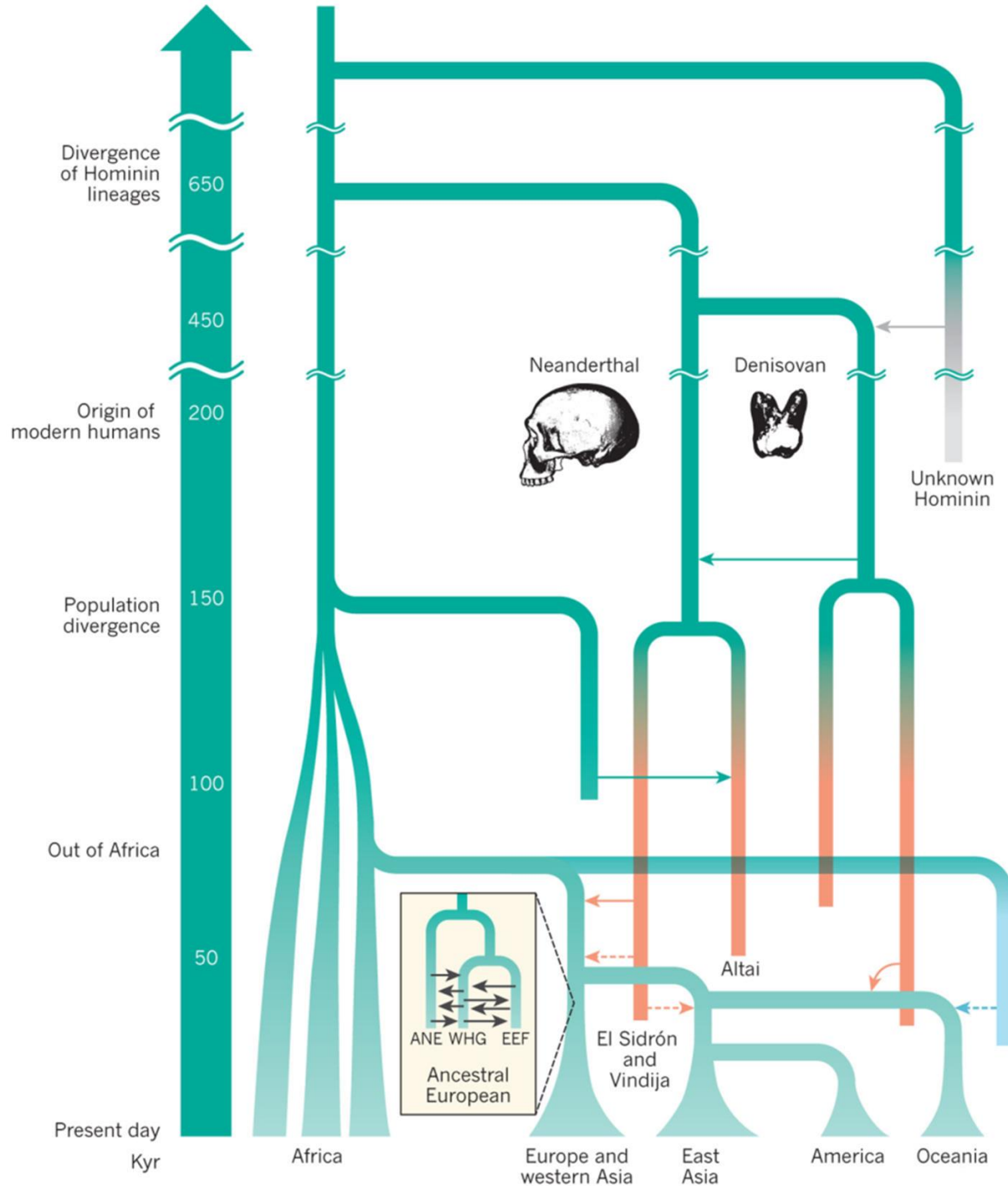
Probablement deux populations de Dénisoviens

# Humains Archaiques



# Humains Archaiques

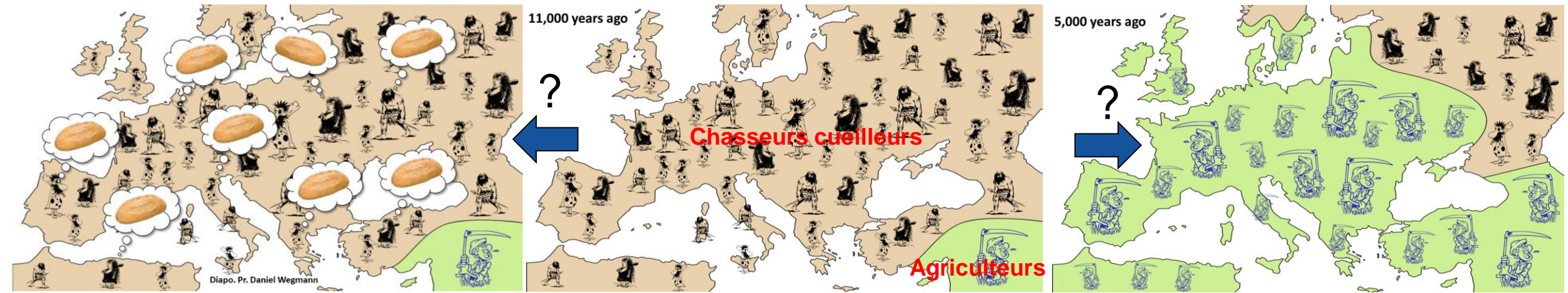




L'analyse de l'ADN ancien a permis de se faire une idée précise de l'histoire humaine, des migrations et des mélanges. Il est maintenant clair qu'homo-sapiens n'a pas vécu seul et des rencontres ont eu lieu. Plusieurs départs ont eu lieu à partir de l'Afrique et la population humaine s'est étendue sur les autres continents.

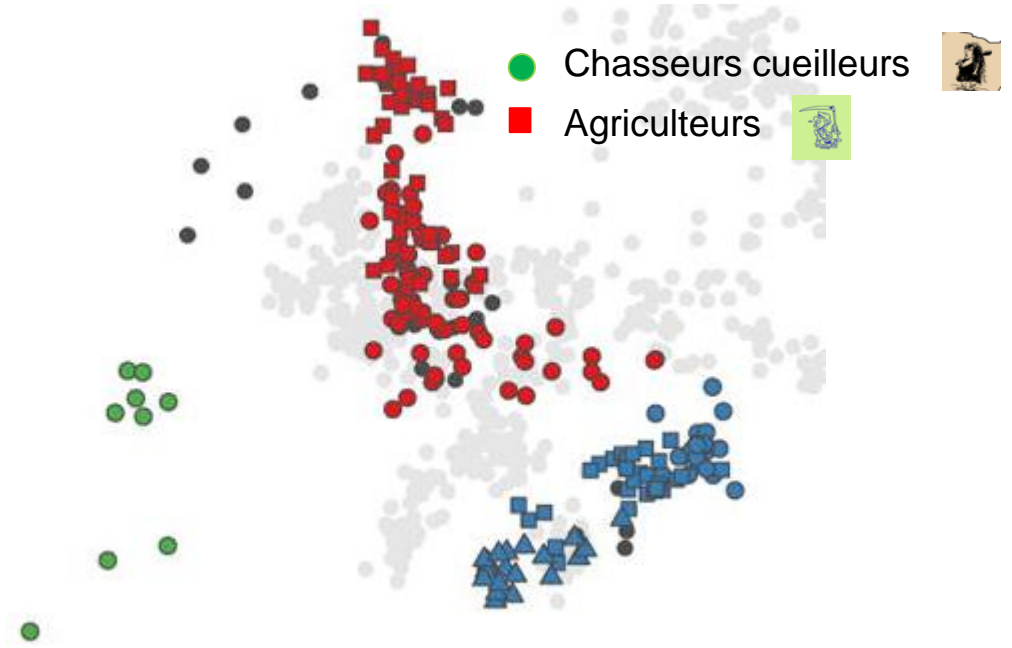
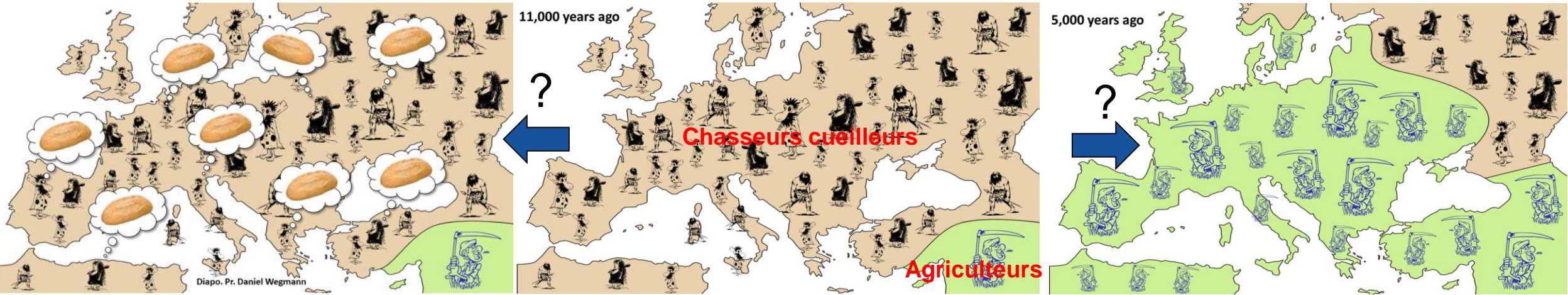
# Un petit jeu : le néolithique





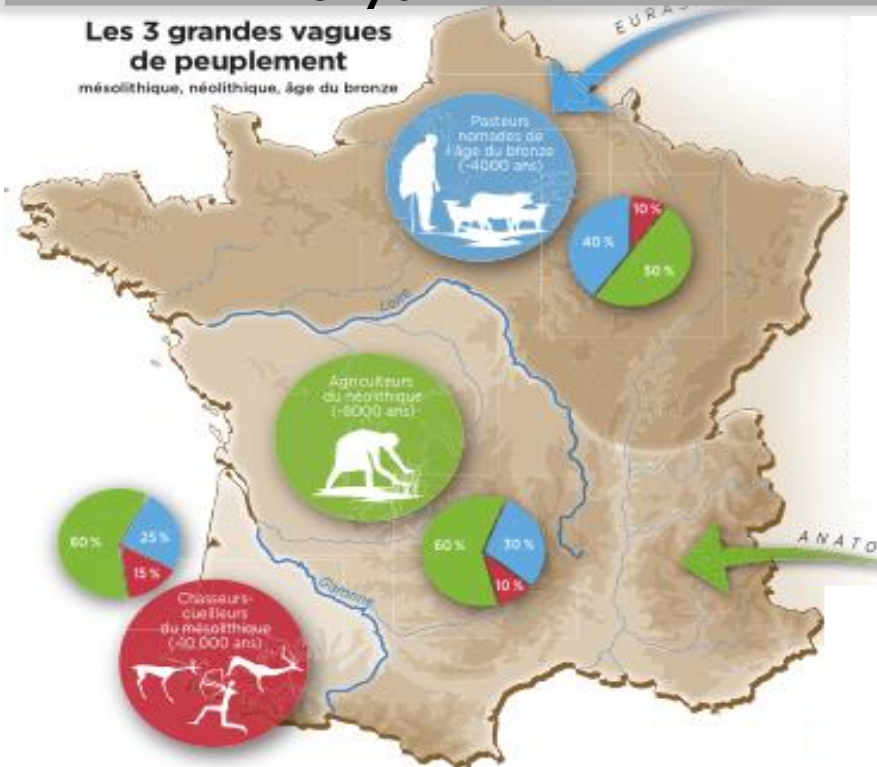
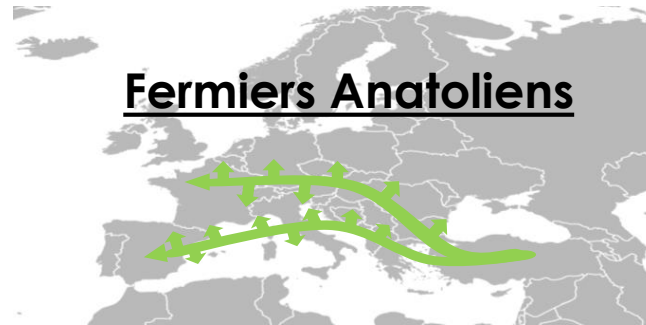
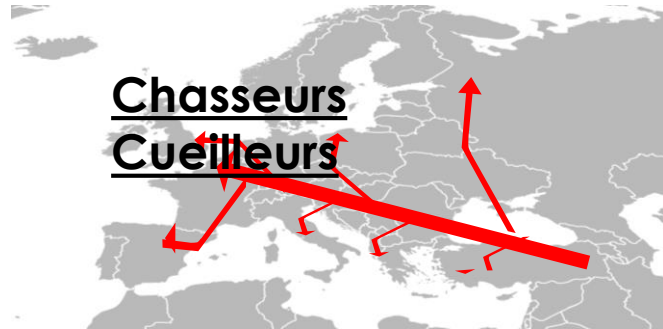
## La Révolution Néolithique :

Les historiens se sont longtemps demandé si la transition entre le mode de vie reposant sur une économie de chasse et cueillette et un mode de vie agricole (Néolithique) était due à la propagation culturelle (←) ou bien à l'arrivée d'une nouvelle population (→). L'ACP à gauche donne la solution.

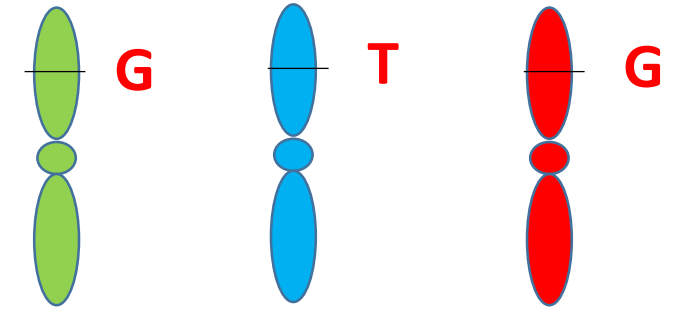


Et vous, vous en pensez quoi ?

# Mélange des populations – En France

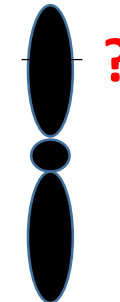


Isabel Alves  
Joanna Gierma  
Aude Saint Pierre



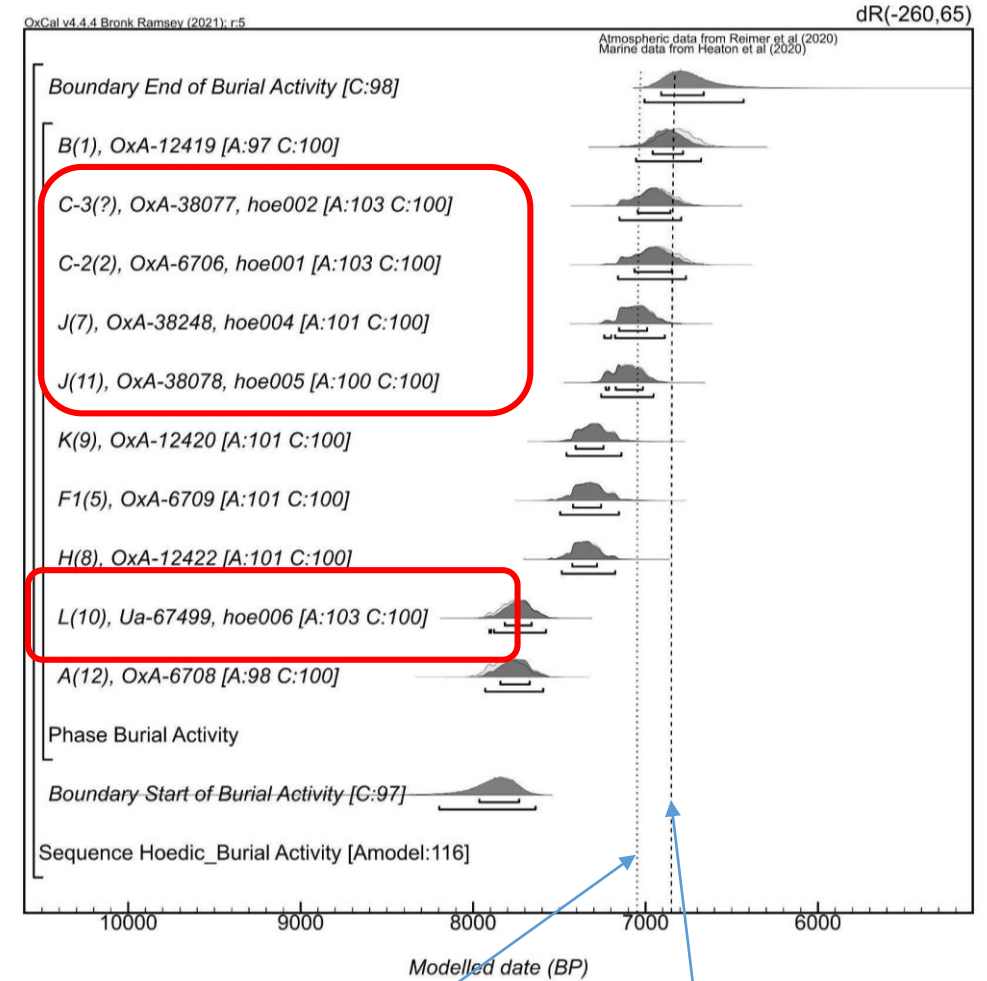
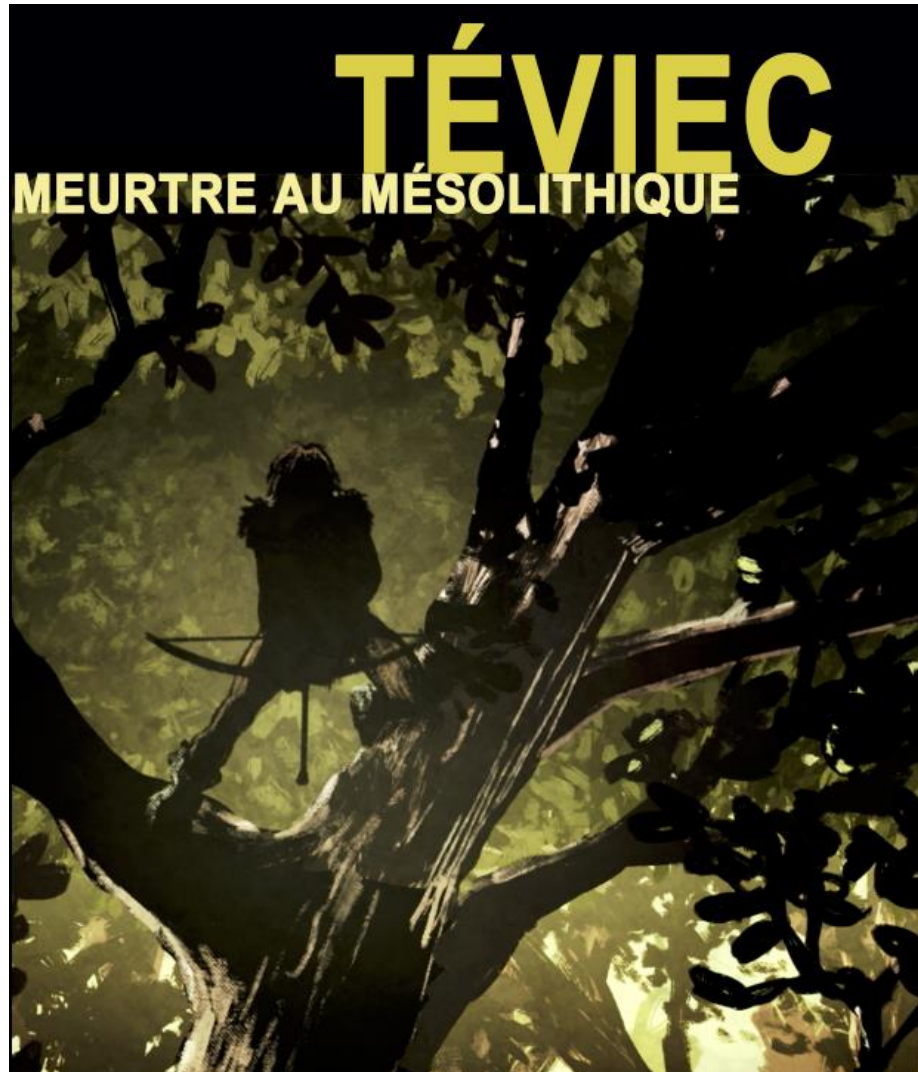
## The genetic history of France

Aude Saint Pierre<sup>1</sup> · Joanna Gierma<sup>2</sup> · Isabel Alves<sup>2</sup> · Matilde Karakachoff<sup>2</sup> · Marina Gaudin<sup>2</sup> · Philippe Amouyel<sup>2</sup> · Jean-François Dartigues<sup>4</sup> · Christophe Tzourio<sup>4</sup> · Martial Monteil<sup>5</sup> · Pilar Galan<sup>6</sup> · Serge Hercberg<sup>6</sup> · Iain Mathieson<sup>7</sup> · Richard Redon<sup>2</sup> · Emmanuelle Génin<sup>1</sup> · Christian Dina<sup>2</sup>



L'ADN ancien dans le Grand Ouest ?

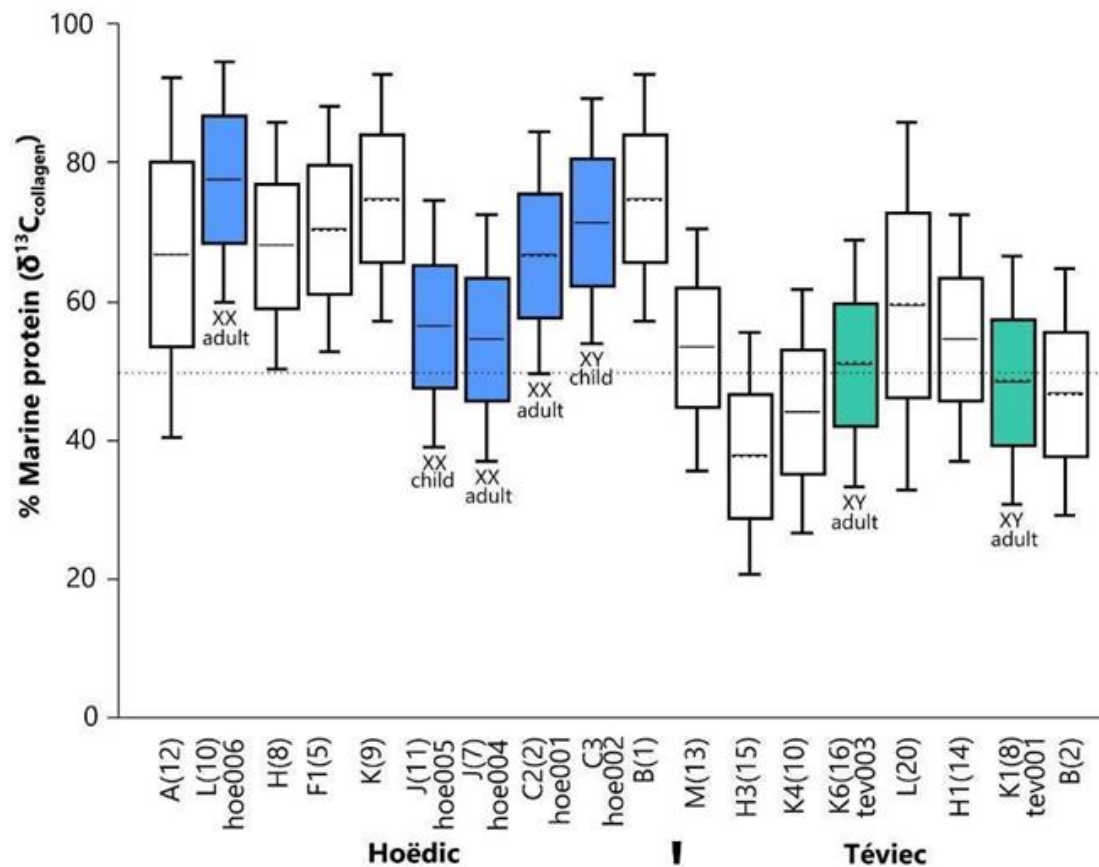
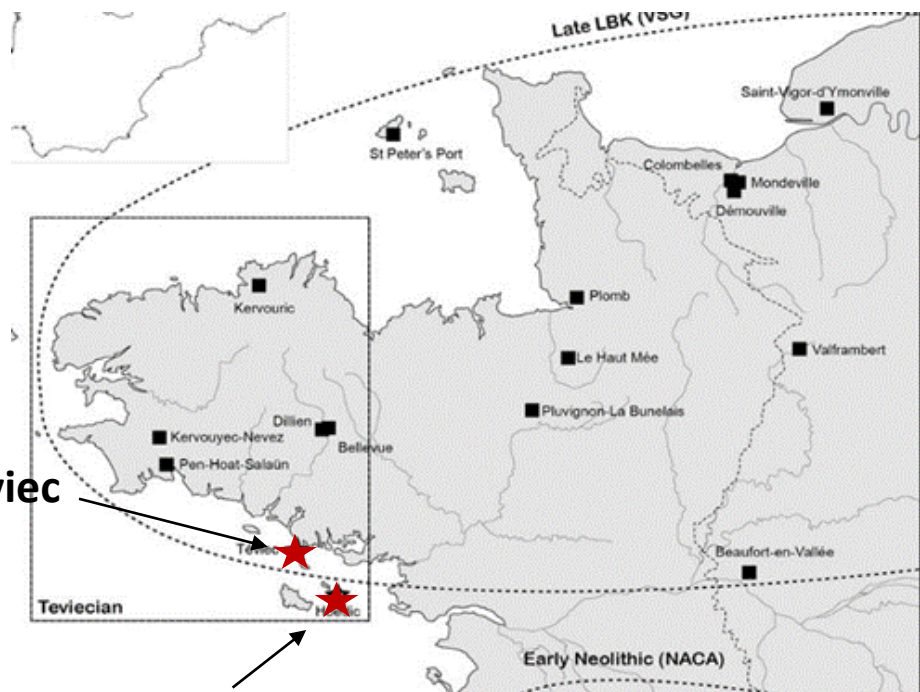
# Meurtre au Mésolithique – qui à tué Kassisse ?



Néolithisation en Normandie

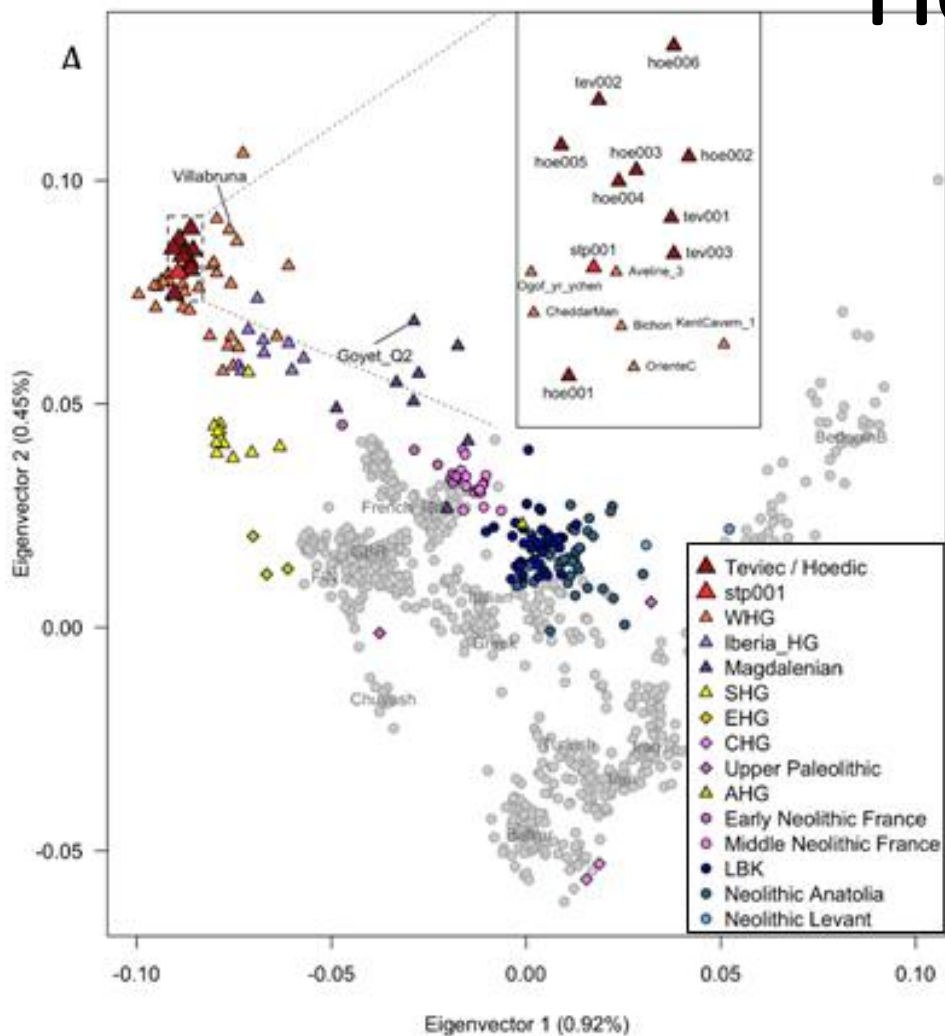
Néolithisation en Bretagne

# Nourriture mésolithique

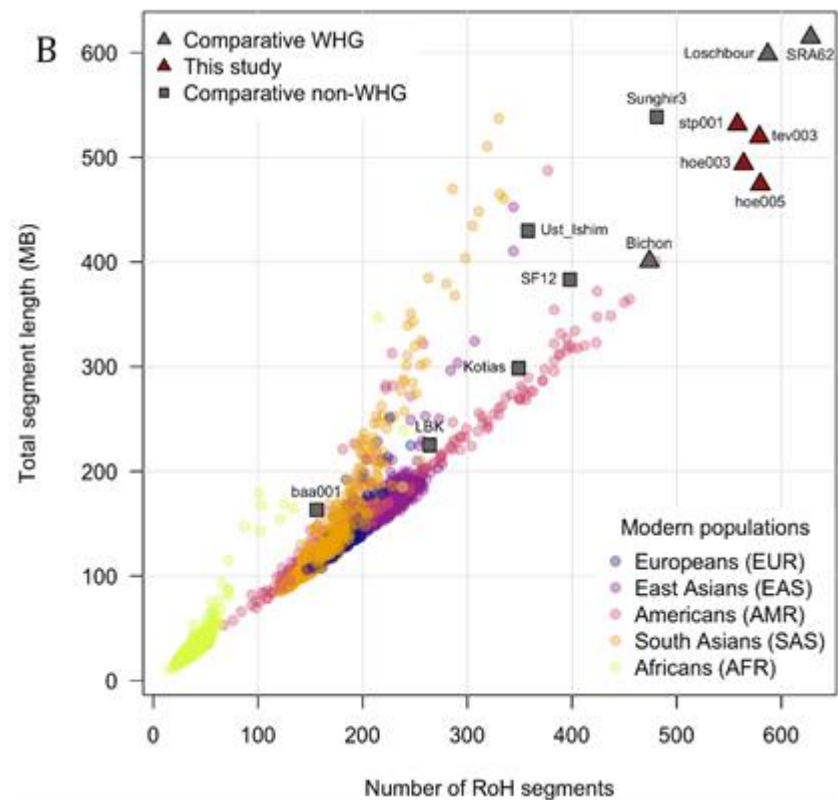


Grande dépendance à la mer

# Hoedic et Teviec



Se placent dans les chasseurs cueilleurs  
Mais proches génétiquement

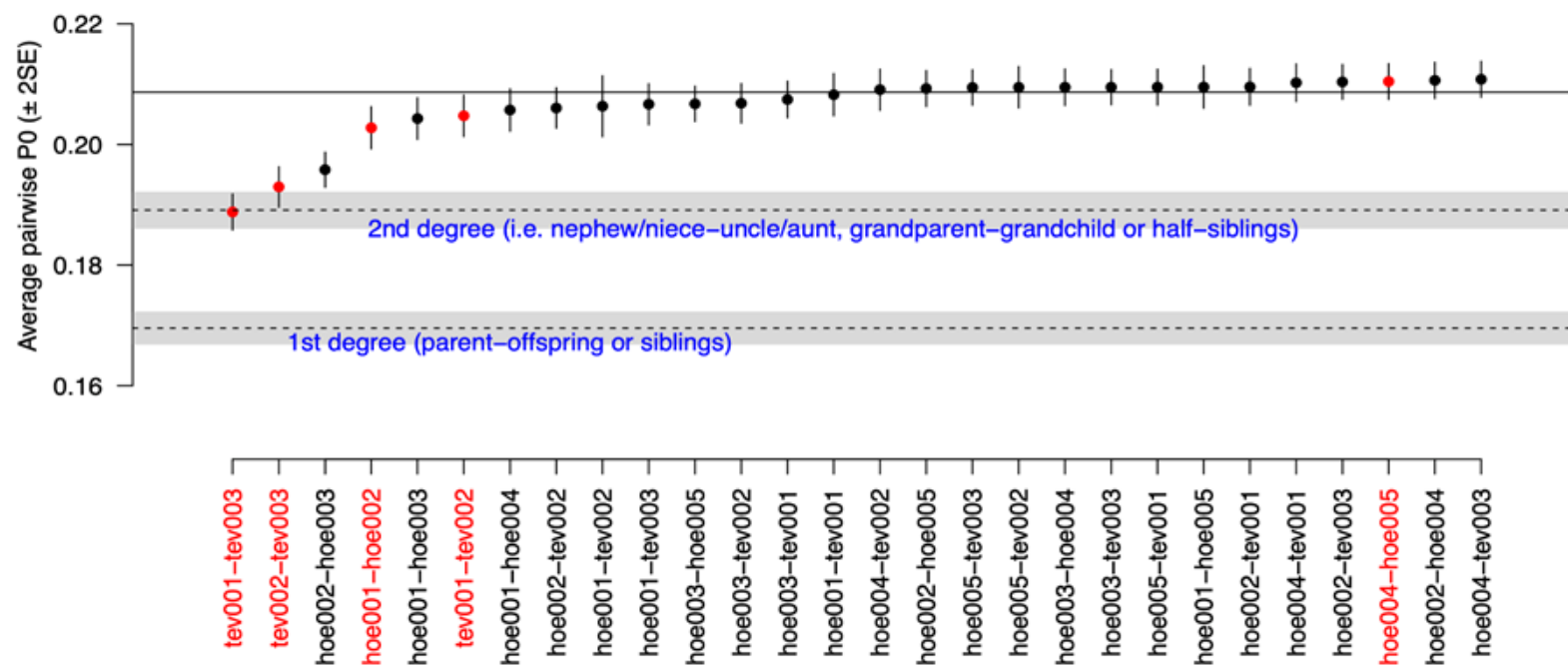


Homozygotie longue mais se placent dans la moyenne des HG

Populations de petite taille – mais peu de consanguinité

# Liens familiaux – Sociologie au Mésolithique Breton

READ kinship estimates



Pas de consanguinité – sauf pour certains individus enterrés ensemble

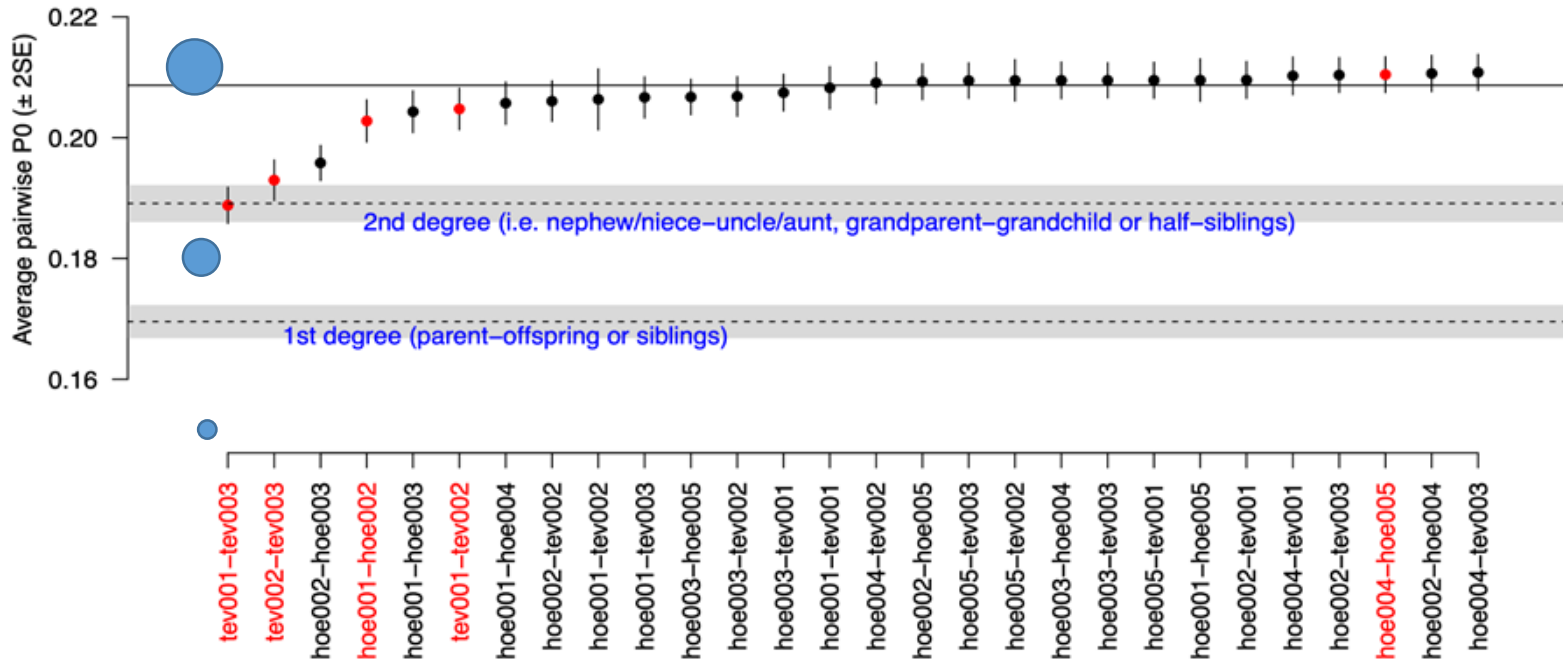


# Devenir de notre leader

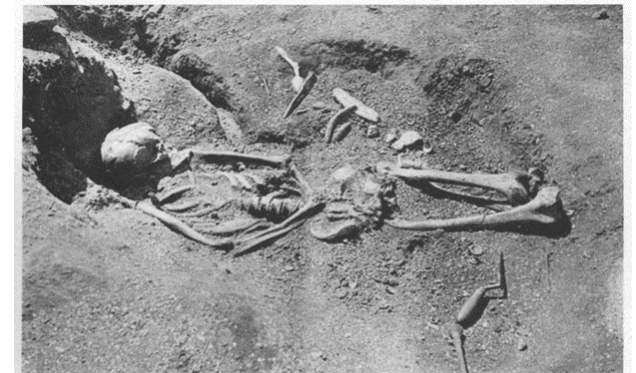
C'est moi  
qui suis  
passé à la  
télé



READ kinship estimates



Traces de blessures  
Mort violente – pointe de flèche  
Position inhabituelle  
Apparemment à plusieurs individus



2

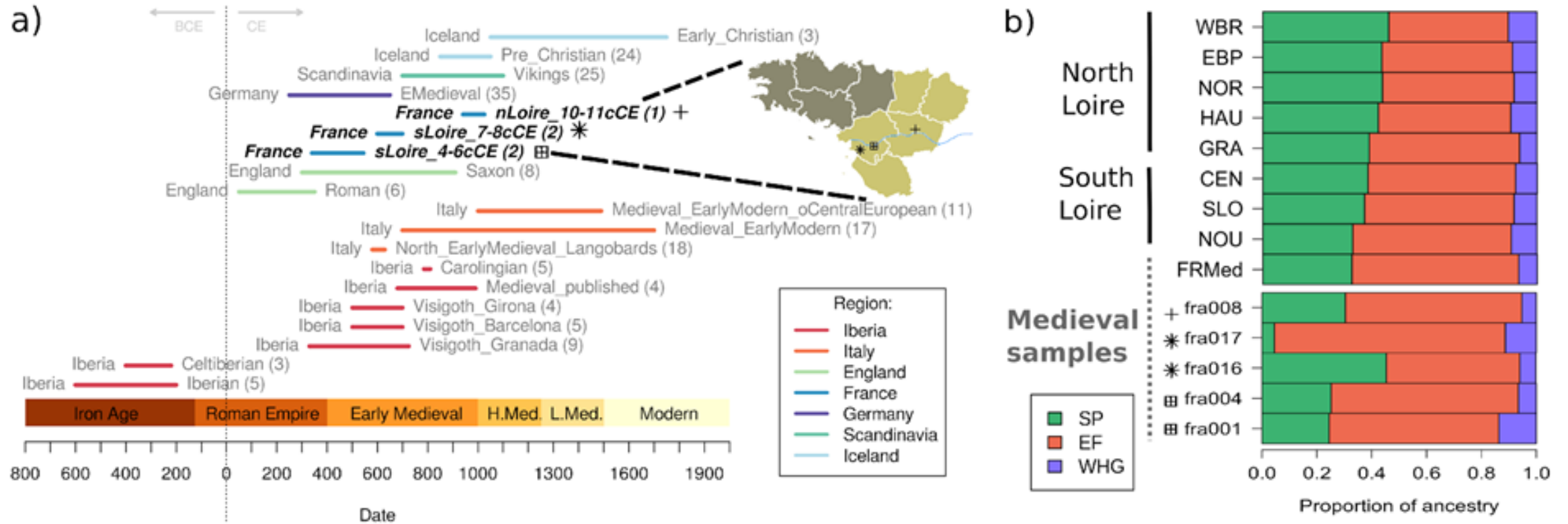
Phototypie G. Boëan, Paris.

TÉVIEC

# Conclusions

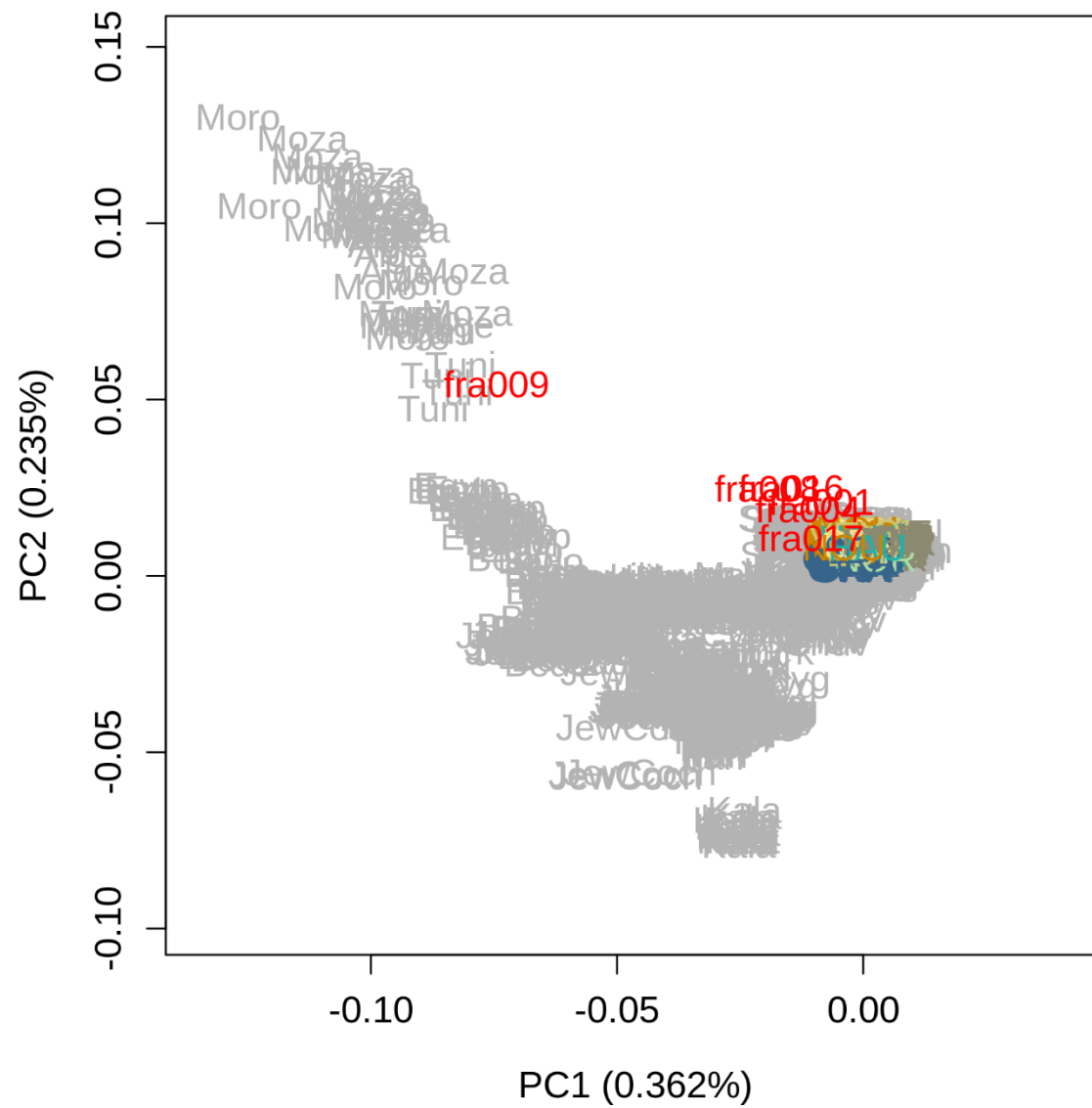
- Petites tailles de populations
- Stratégie pour éviter la consanguinité
- Système patrilocal
- Pas de métissage avec les populations d'agriculteurs
- Papier soumis Simões & Rita Peyroteo-Stjerna et al.

# Plus récents



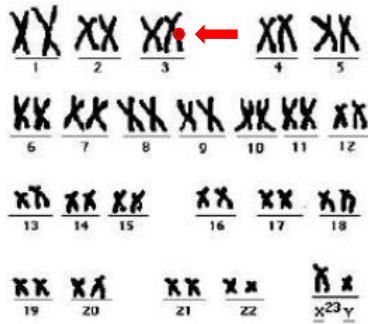
Genetic population structure across Brittany and the downstream Loire basin provides new insights on the demographic history of Western Europe

Isabel Alves \*, Joanna Giemza \*, ..... Richard Redon\*, Christian Dina\*

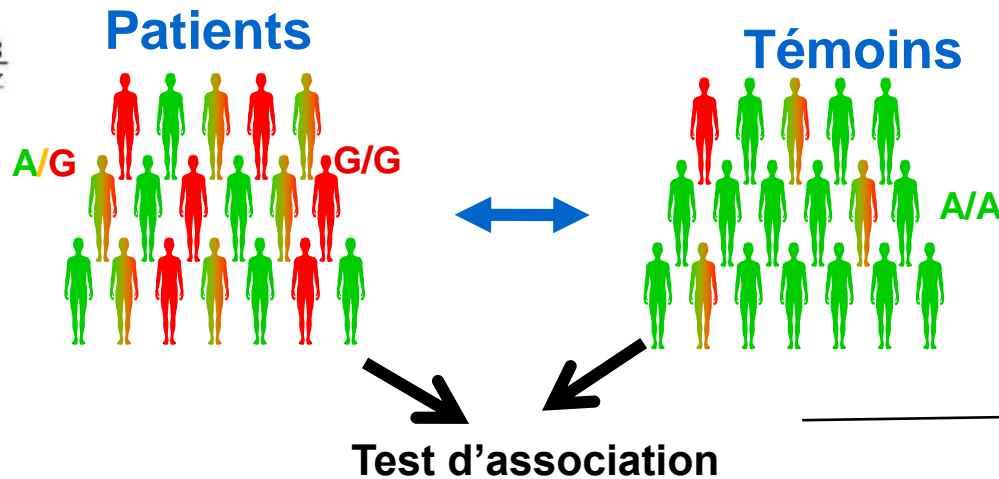


Pourquoi Prix de Médecine ou de Pysiologie ?

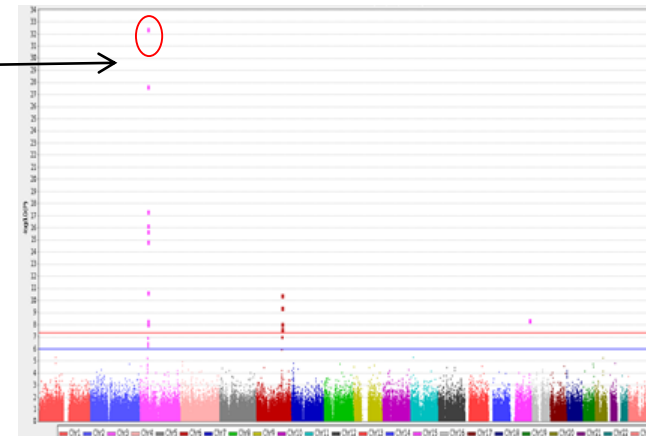
# Test d'association - GWAS



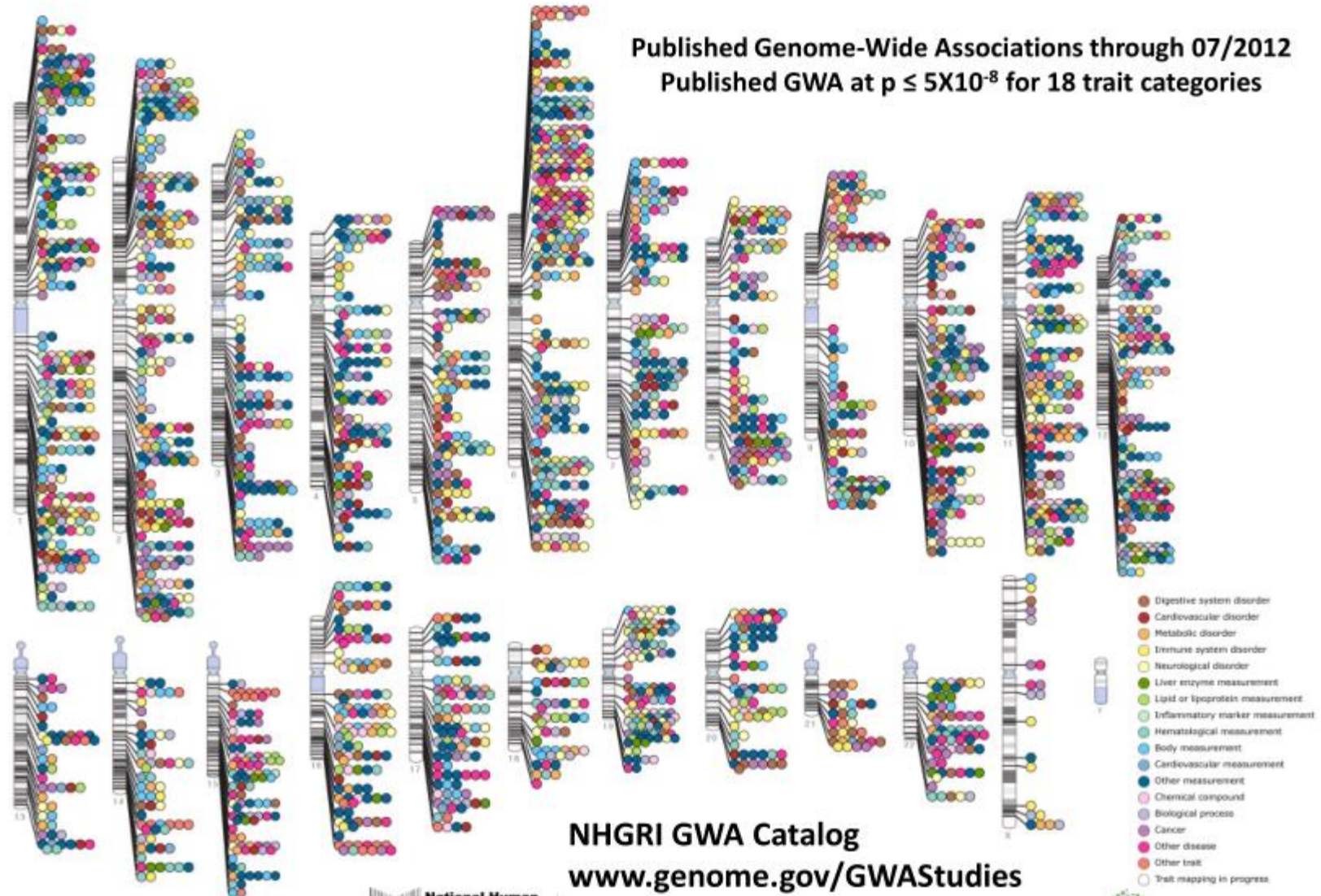
GWAS = Genome-Wide Association Study



Les études d'association génome entier permettent d'évaluer l'effet de chaque polymorphisme du génome (moderne) sur des phénotypes, soit binaires (pathologies), soit quantitatifs.



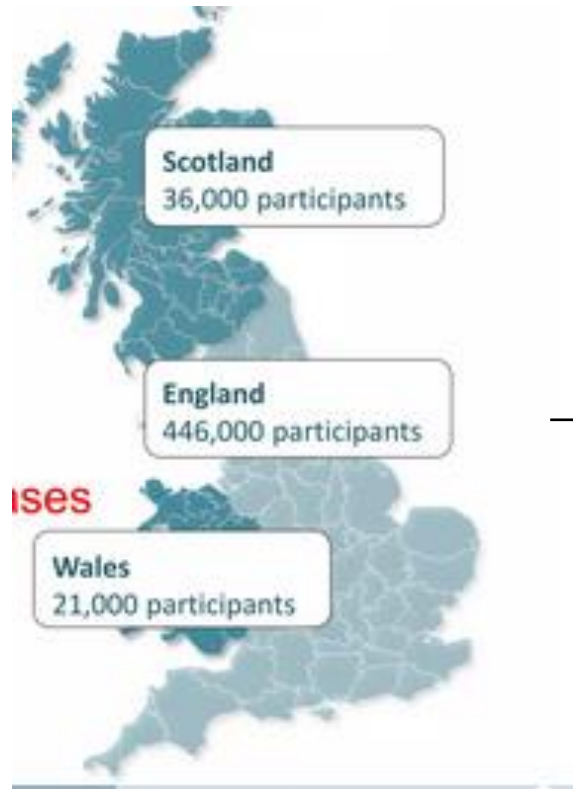
# GWAS et catalogues



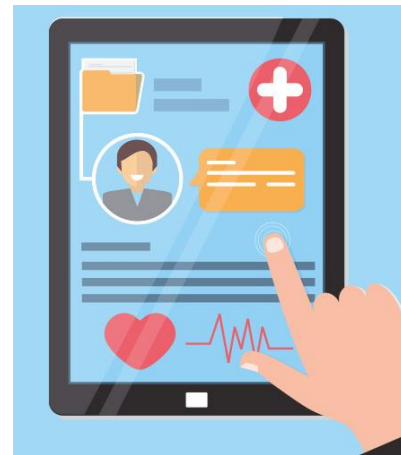
NHGRI GWA Catalog  
[www.genome.gov/GWASudies](http://www.genome.gov/GWASudies)  
[www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/](http://www.ebi.ac.uk/fgpt/gwas/)



# Biobanques – UK Biobank



0.5 millions d'individus



Dossier  
Médical  
Électronique

biobank™

## Different types of genetic analyses using DNA material

### Genotyping

Genotyping uses a special 'chip' to measure specific points along the DNA chain where variations (SNPs) are commonly known to occur



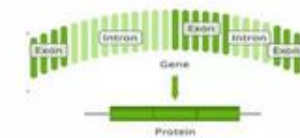
UKB has looked at around 850,000 SNPs across the genome

From this (and based on how genes pass between parents and children) it has been possible to determine around 92M base-pair positions

Data are now available for research

### Exome Sequencing

Exome sequencing looks at the part of the genome that provides instructions for coding proteins



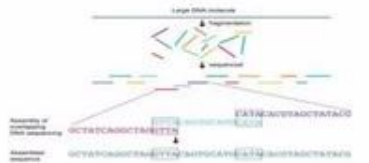
The exome represents ~2% of the genome

It was thought that non-coding regions (i.e. the other 98%) wasn't important (aka 'junk' DNA) – this may not be true

Regeneron (and a consortium of pharma) are exome sequencing the whole UKB cohort and will complete in early 2020

### Whole Genome Sequencing

Whole genome sequences every one of the 3 billion base pairs of the human genome

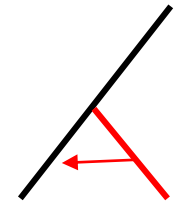


The process is complex, splitting the DNA molecule into small fragments, generating reads of each fragment, and then putting them back together (almost like a jigsaw puzzle)

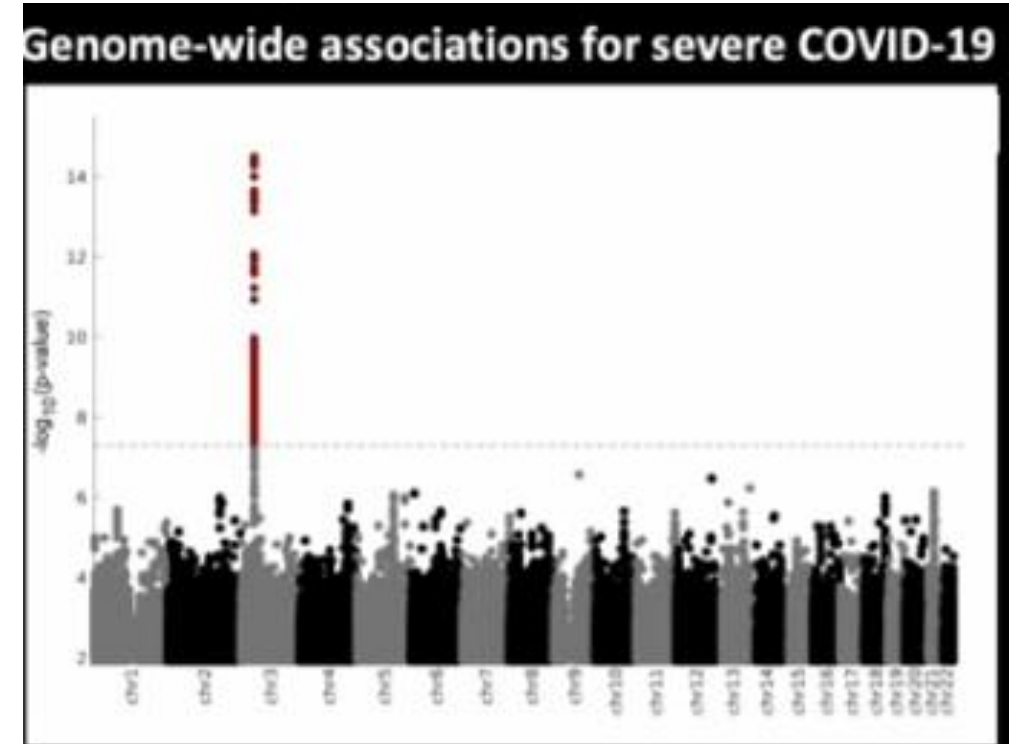
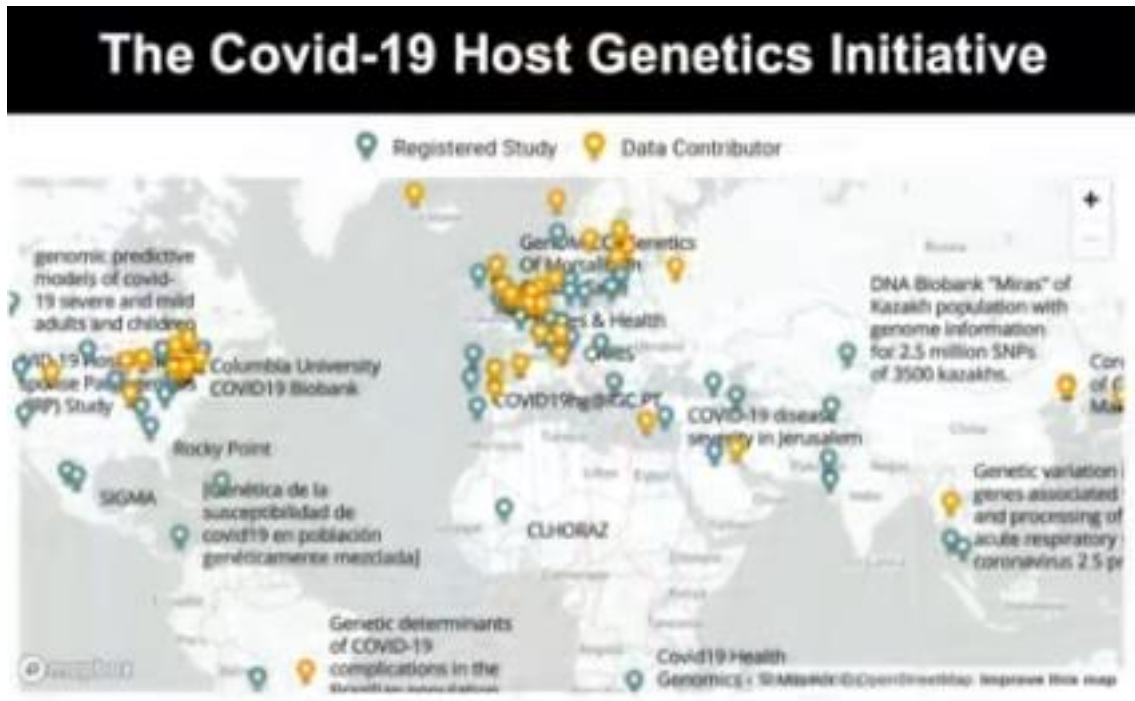
UK Biobank has started to whole genome sequence an initial 50,000 participants to assess the influence of the other 98%



# COVID & Neanderthal

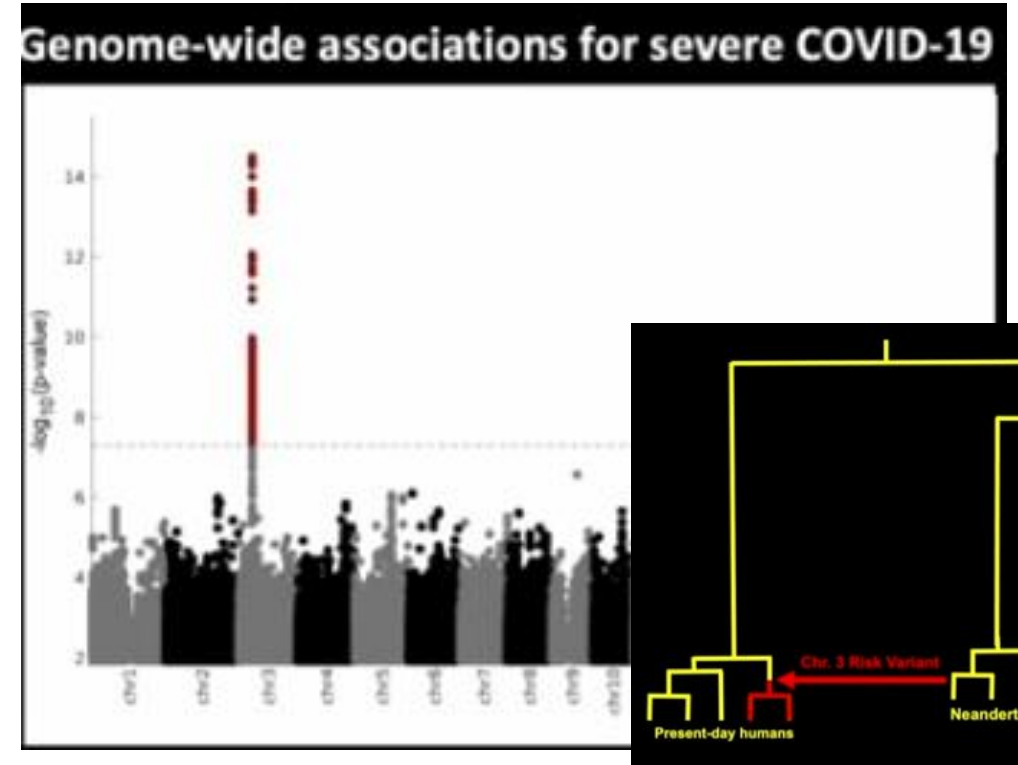
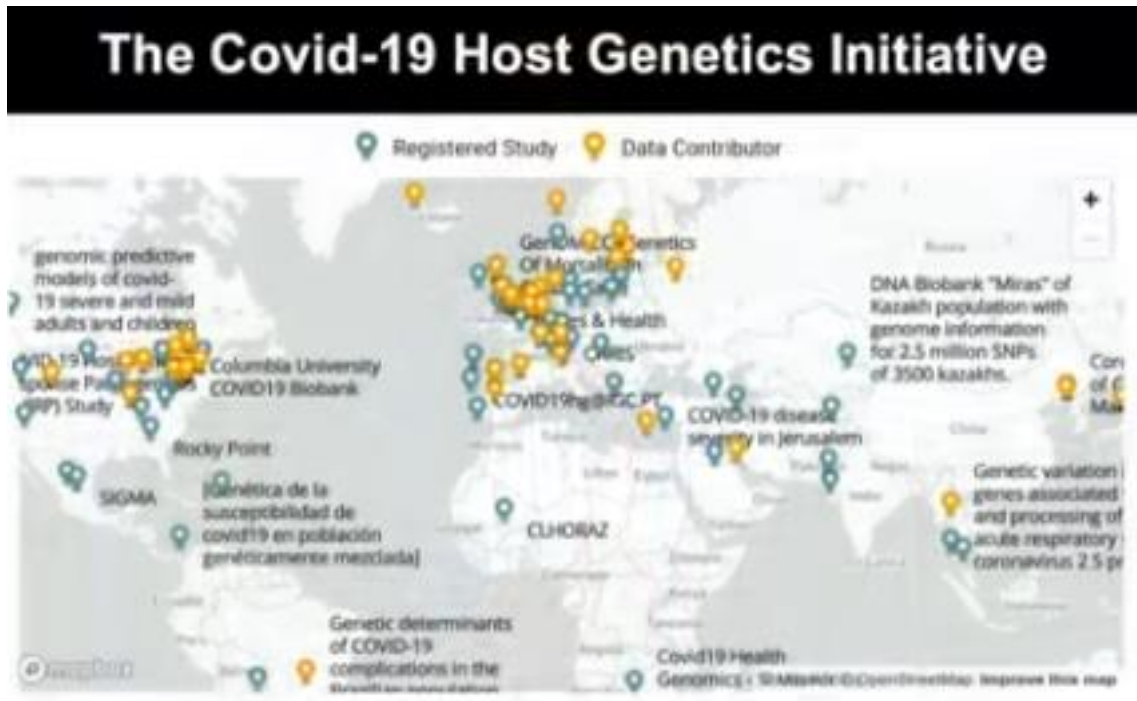


Moderne Néanderthal



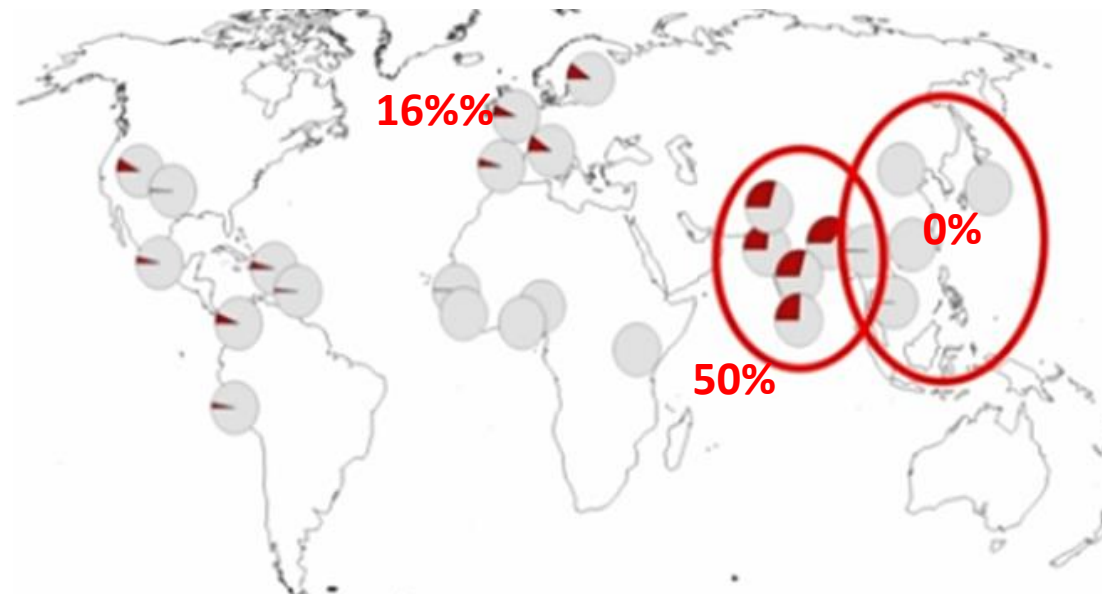
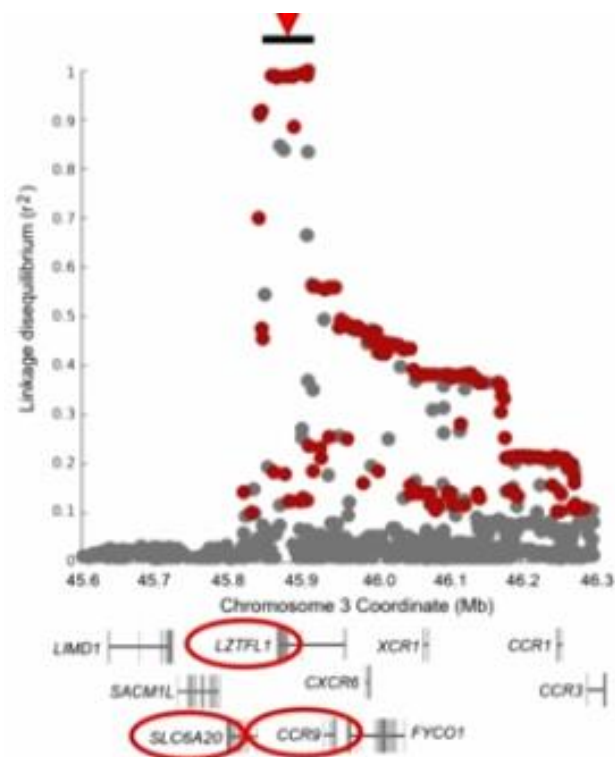
Haplotype augmentant le risque de décès après infection – introgression de Neanderthal

# COVID & Neanderthal



Haplotype augmentant le risque de décès après infection – introgression de Neanderthal

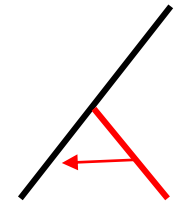
# Haplotype à risque et sélection



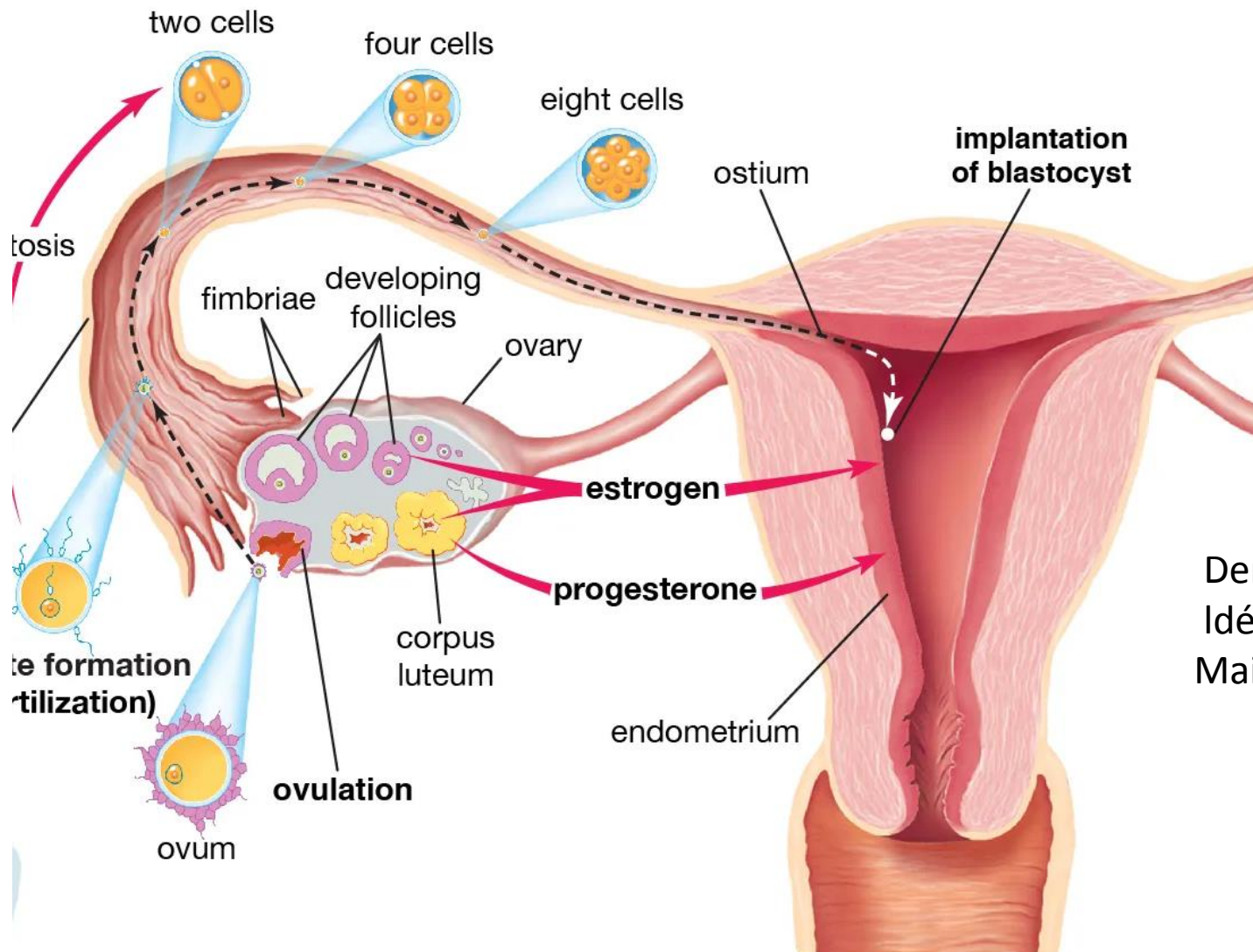
Risque de décès augmente de 7 à 14%

Sélection naturelle après introgression

# Récepteur à la Progesterone



Moderne Néanderthal



**Action de la progesterone sur l'endomètre:**

- Densification de la muqueuse utérine
- Idéveloppement de la vascularisation de l'endomètre
- Maintien de l'endomètre en début de grossesse

# Mutation du récepteur à la progésterone

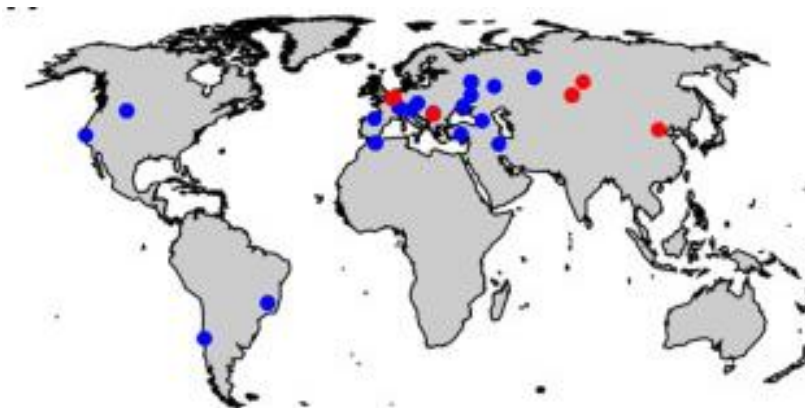


Associée à naissance prématurée

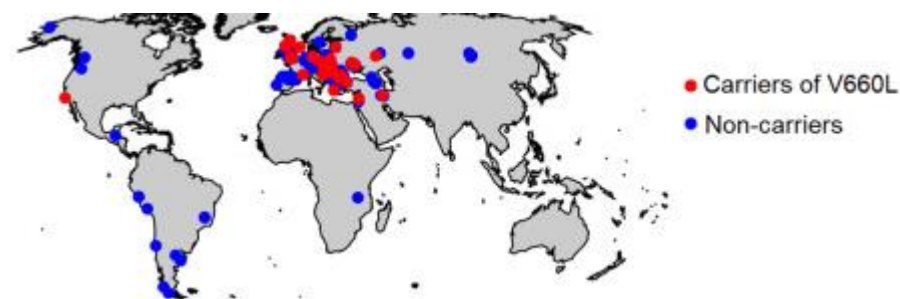
# Mutation du récepteur à la progesterone



Associée à naissance prématurée



- 10 000 ans



- 5 000ans

Comment un désavantage sélectif entraine-t-il une augmentation de la fréquence ?

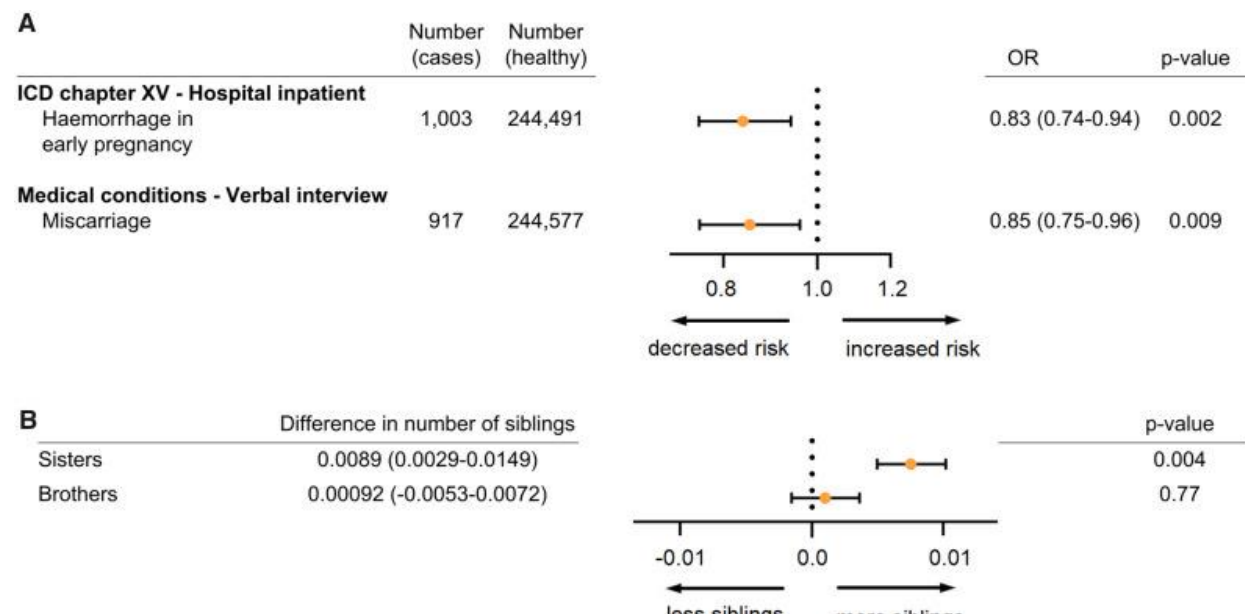
# Mutation du récepteur à la progesterone

Dans UK Biobank, l'allèle « moderne » est associé à :

- saignements pendant la grossesse
- risque de fausse-couche
- nombre diminué d'enfants

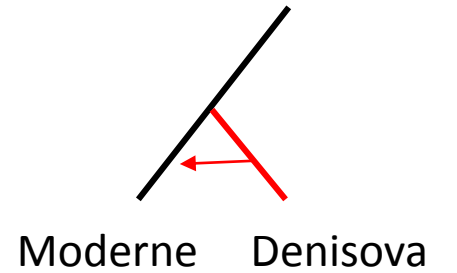


Associée à naissance prématurée



L'allèles « neanderthal » a ainsi un avantage sélectif en dépit de son risque de naissance prématurée.

# Gène EPAS1/HIF2A et Denisova

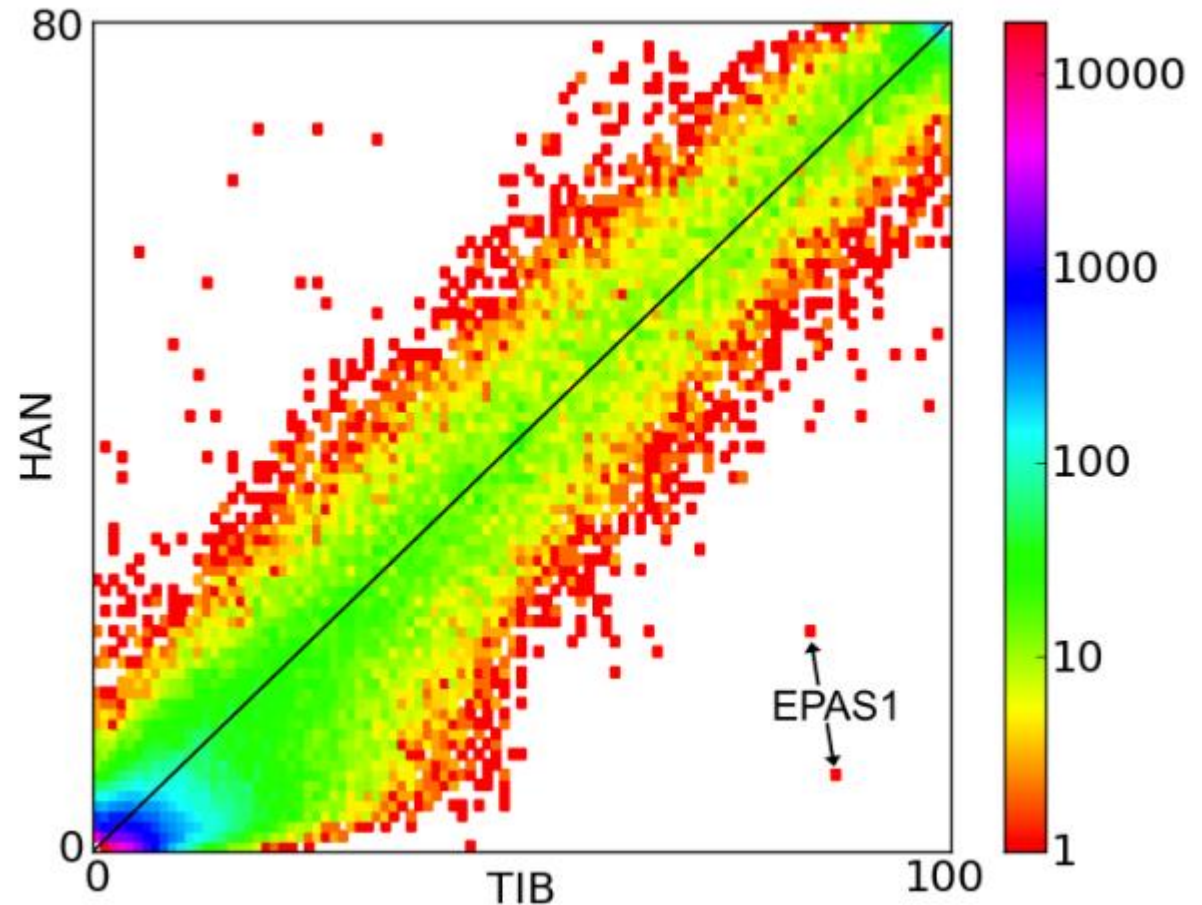


- The exomes of 50 Tibetan individuals at an average coverage of 18X.
- Compared to 40 Han Chinese individuals sequenced at an average of 6X (1000G).
- and 200 Danish exome sequenced individuals (8X)
- Estimated joint allele frequencies for each SNP using Bayesian approach.



# Gène EPAS1 et Denisova

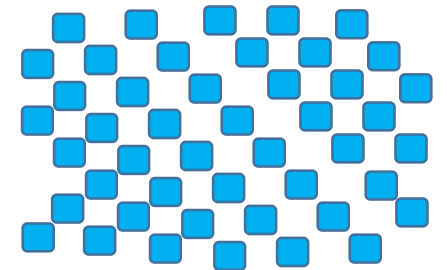
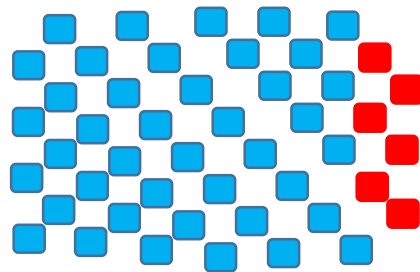
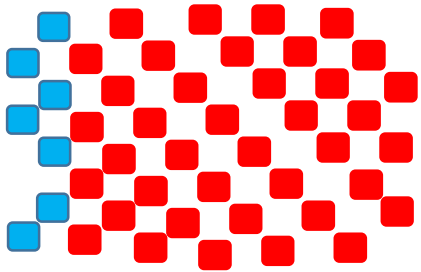
- The exomes of 50 Tibetan individuals of 18X.
- Compared to 40 Han Chinese individuals average of 6X (1000G).
- and 200 Danish exome sequenced individuals.
- Estimated joint allele frequencies for each SNP using the EM approach.



# Gène EPAS1 et Denisova

## EPAS1 SNP allele frequencies

Allele	Tibetan	Han	Danish
C	0.13	0.9125	1
G	0.87	0.0875	0

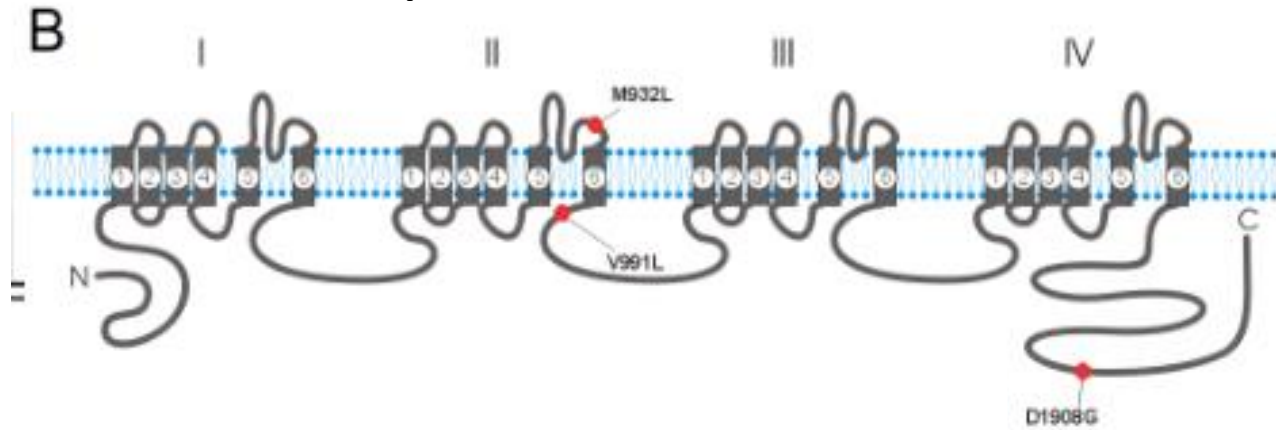


**Allèle permettant la survie en altitude provient d'une introgression depuis Denisova**

**Mise en évidence d'allèles délétères à l'institut du thorax**

# Nav 1.7 (SC9A)

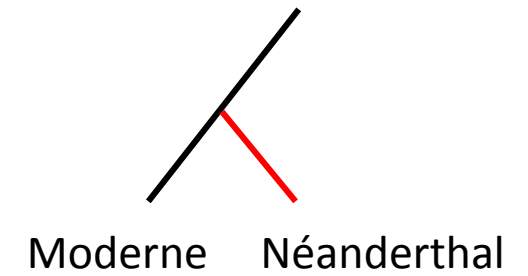
3 mutations présentes chez tous les Neanderthal



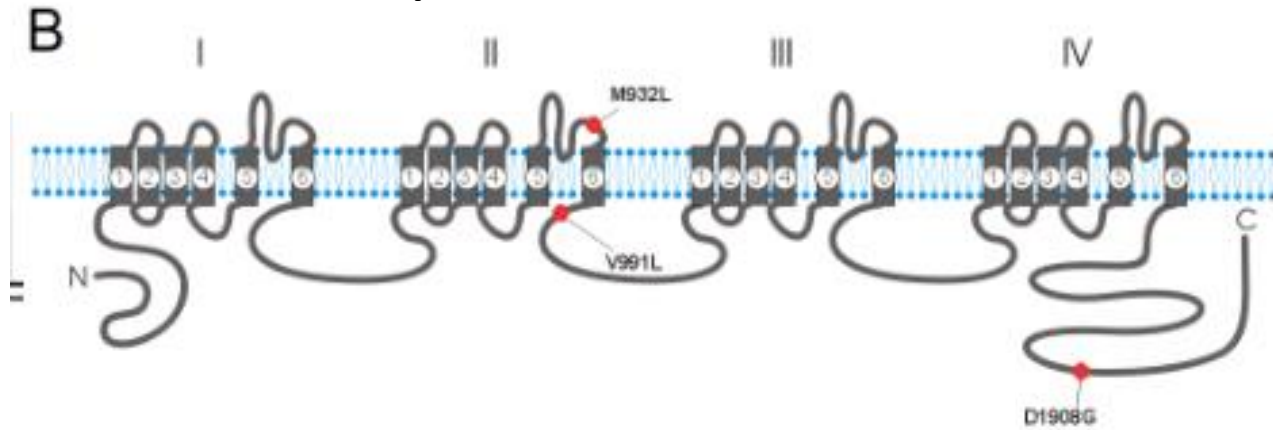
Impliqué dans la sensibilité à la douleur

Positionné en terminaison de nerf périphéral

# Nav 1.7 (SC9A)

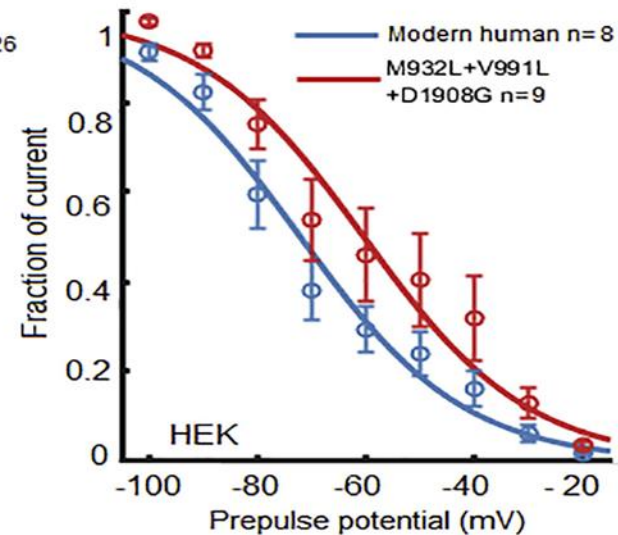
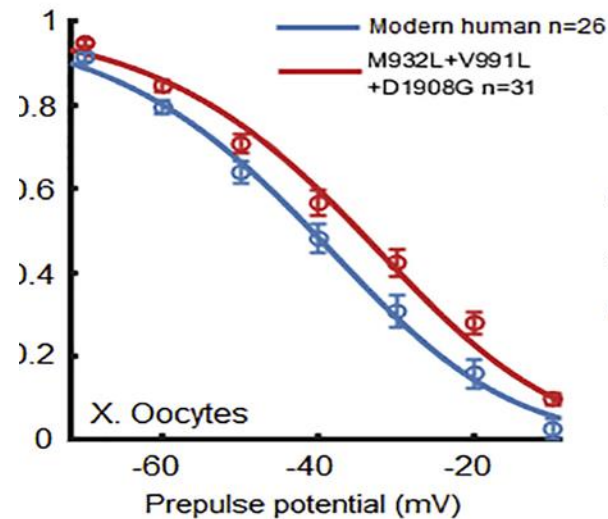


3 mutations présentes chez tous les Neanderthal



Impliqué dans la sensibilité à la douleur

Positionné en terminaison de nerf périphéral



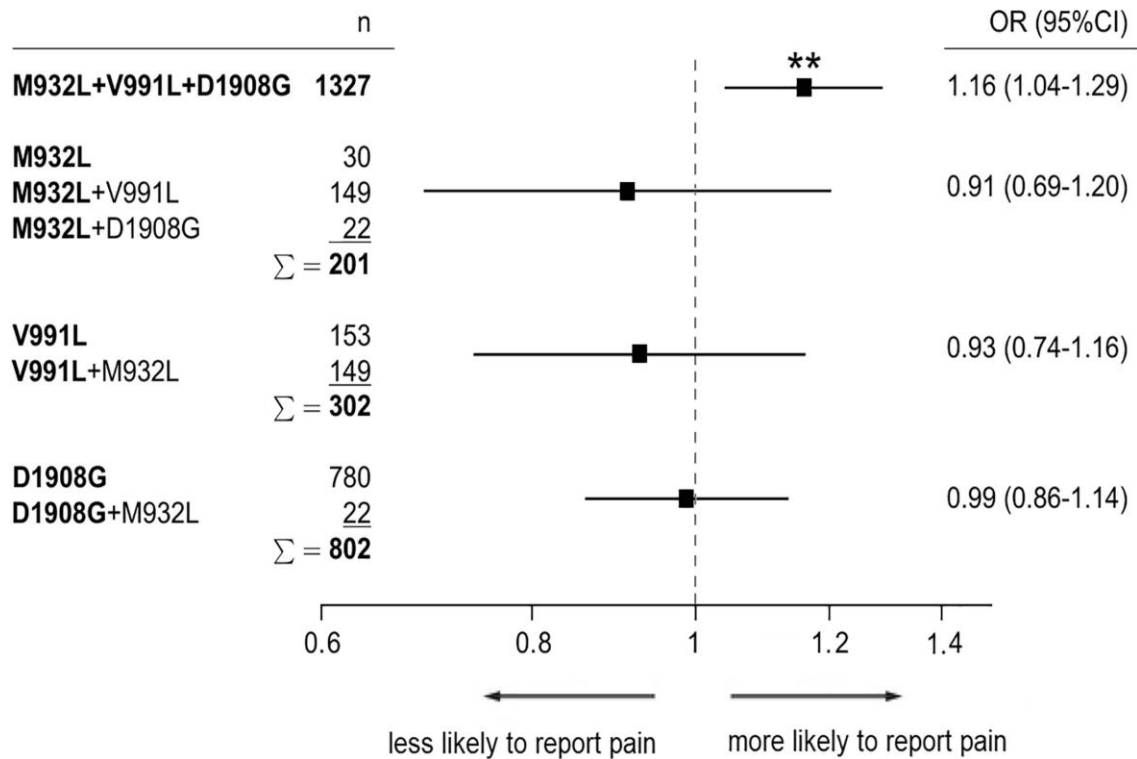
Différence de sensibilité si on exprime la version Neand.

- dans les ovocytes de Xenope

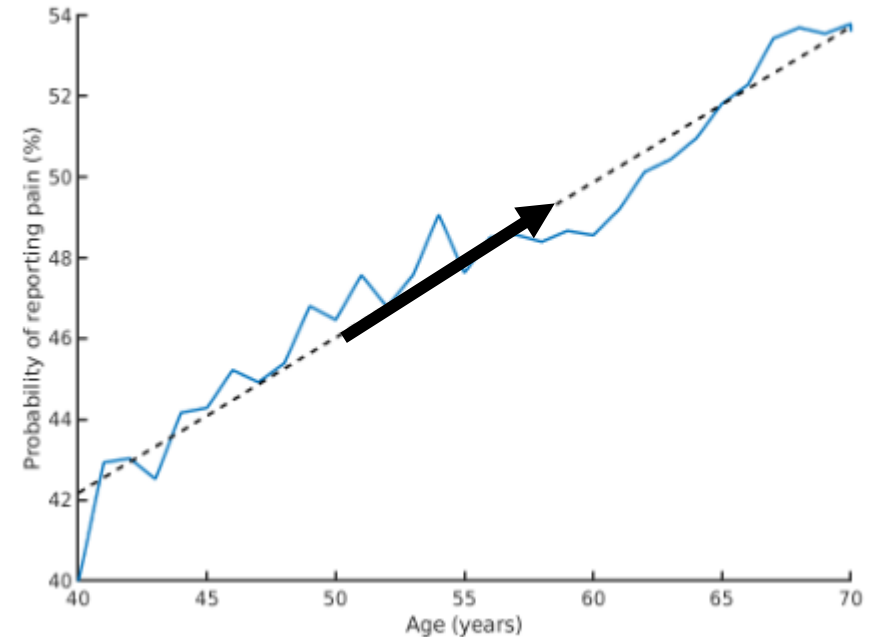
- dans des cellules humaines (HEK)

# SCN9A Neanderthalien chez les humains modernes

1,327 (0.4%) porteurs hétérozygotes de l'haplotype Neanderthal dans UKBiobank

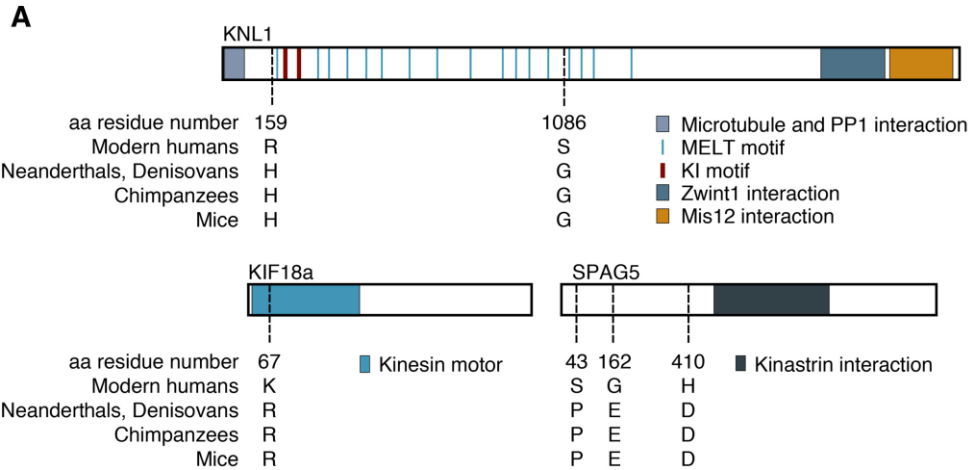


Questionnaire de rapport à la douleur



**Neanderthaliens plus sensibles à la douleur**

# Métaphase des progéniteurs neuronaux



Human embryonic stem cell (ESC) line (H9)

↓ CRISPR-Cas9

2 control lines  
2 ancestralized aKIF18a-aKNL1 lines

ESCs

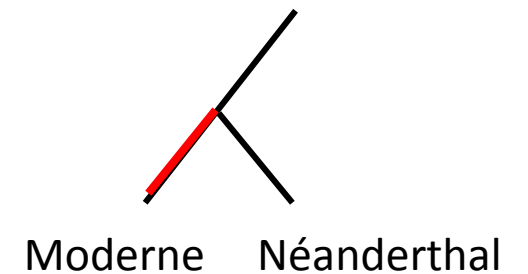
ESC-derived cerebral organoids



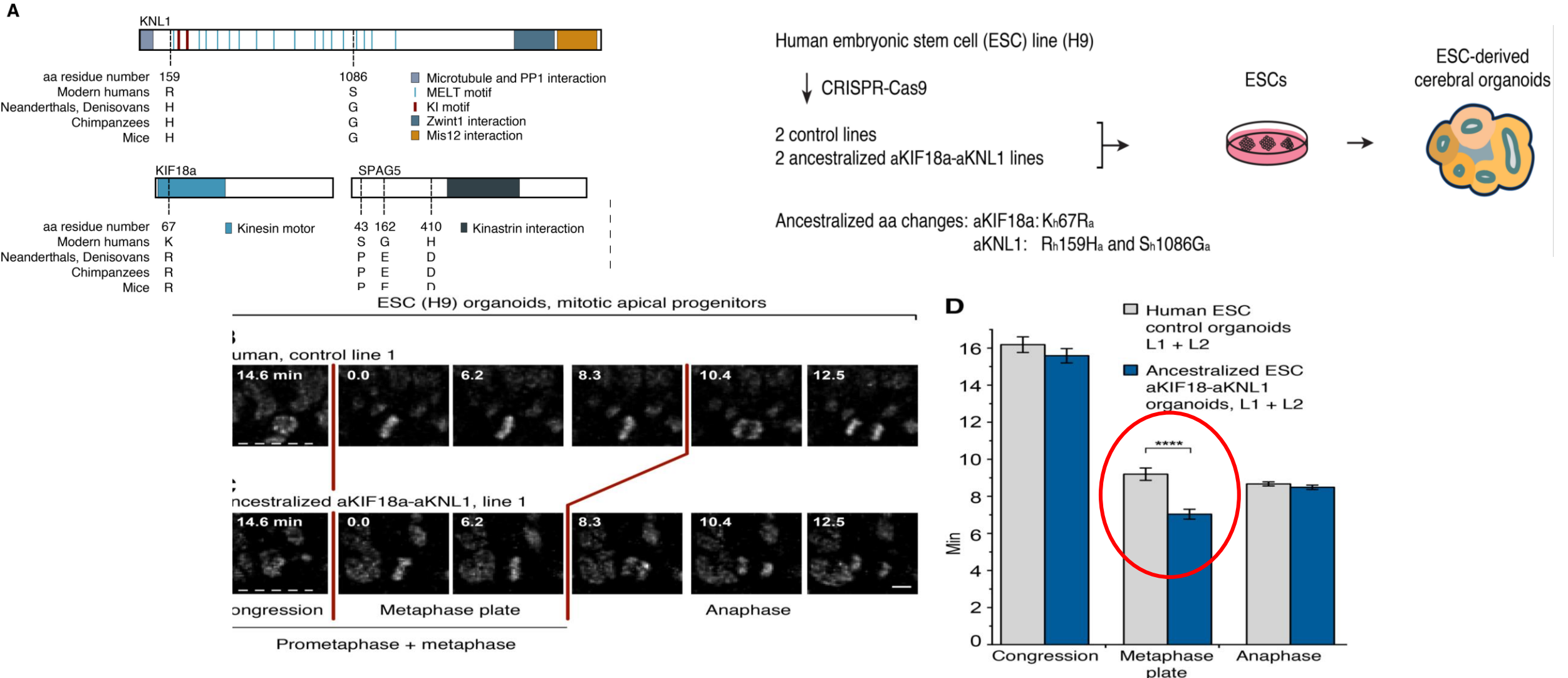
Ancestralized aa changes: aKIF18a: K<sub>h</sub>67R<sub>a</sub>  
aKNL1: R<sub>h</sub>159H<sub>a</sub> and S<sub>h</sub>1086G<sub>a</sub>

Gènes impliqués dans le fuseau mitotique et le kinétochore ....

Très exprimés dans les précurseurs neuronaux



# Métaphase des progéniteurs neuronaux



Réduction du nombre d'erreurs dans les cellules impliquées dans le développement du cerveau

# De quoi est fait un Prix Nobel

- Persévérance – exemple de quelques contaminations ADN moderne
- Exigence et rigueur dans les procédures du laboratoire
- Capacité à bien s'entourer:
  - Biochimie
  - Bio-informatique
  - Technologie
- Parler russe ? Pour l'accès à la grotte de Denisova ?
- Curiosité et caractère inter-disciplinaire (de Svante Paabo).



l'institut du thorax, Nantes  
(Inserm UMR 1087

CNRS UMR 6291)

Isabel Alves

Joanna Giemza

Richard REDON

Jean-Jacques SCHOTT

Stéphanie CHATEL

Hervé LE MAREC

Matilde KARAKACHOFF

Eric CHARPENTIER

Floriane SIMONET

Simon LECOINTE

Estelle Baron

Pierre LINDENBAUM

Romain Bourcier

Inserm UMR 1087, Brest

Emmanuelle GÉNIN

Claude FÉREC

Karen ROUAULT

Aude SAINT-PIERRE

Institut Jacques Monod

Eva-Maria Geigl

Thierry Grange

Université d'Uppsala

Mattias Jakobsson

Emma Svensson

Archéologie

CREAAH-LARA Université de  
Nantes

Martial Monteil

Institut National d'Archéologie  
Préventive

Véronique Gallien

Elodie Cabot

Rozen Colleter

CREAAH Rennes

Gregor Marchand

Morgan Ollivier (diapos)

Centre National de Génomique

SUVIMAX

CREAAH-LARA Université de Nantes

Pilar Galan

Serge Hercberg

<http://www.umn1087.univ-nantes.fr/>

[www.umn1087@univ-nantes.fr](mailto:www.umn1087@univ-nantes.fr)

**Christian Dina**

[Christian.dina@univ-nantes.fr](mailto:Christian.dina@univ-nantes.fr)

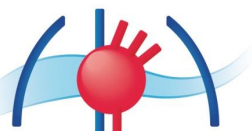


[@institut\\_thorax](https://twitter.com/institut_thorax)

L'unité de recherche de l'institut du thorax

Inserm UMR 1087 / CNRS UMR 6291

Nantes, France



l'institut  
du thorax

