



HAL
open science

Prédominance féminine des maladies auto-immunes

Charles-Henry Miquel, Ali Youness, Jean-Charles Guéry

► **To cite this version:**

Charles-Henry Miquel, Ali Youness, Jean-Charles Guéry. Prédominance féminine des maladies auto-immunes : les lymphocytes ont-ils un sexe?. *Revue du Rhumatisme monographies*, 2021, 88 (1), pp.3-7. 10.1016/j.monrhu.2020.10.002 . hal-03154504

HAL Id: hal-03154504

<https://ut3-toulouseinp.hal.science/hal-03154504>

Submitted on 13 Feb 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Prédominance féminine des maladies auto immunes : les lymphocytes ont-ils un sexe ?

Female predominance of autoimmune diseases: do lymphocytes have a sex?

Charles-Henry Miquel^{1,2}, Ali Youness¹, Jean-Charles Guéry¹

¹Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Université de Toulouse, INSERM, CNRS, UPS, 31300, France. ²Arthritis R&D, Neuilly-Sur-Seine, France.

Correspondance: Dr. Jean-Charles Guéry : INSERM UMR1043, Centre Hospitalier Universitaire Purpan, Place du Dr. Baylac, 31024 Toulouse Cedex 3, France. Tel: 33 5 62 74 83 78. FAX: 33 5 62 74 45 58.

E-mail: Jean-Charles.Guery@inserm.fr

Résumé :

Les femmes représentent 80 % des personnes affectées par les maladies auto-immunes. Le rôle des hormones sexuelles sur la réponse immune est bien documenté, résultant en particulier de la fixation des œstrogènes sur leurs récepteurs nucléaires exprimés par nombre de cellules immunitaires. En plus de l'action des hormones stéroïdes sexuelles, des preuves s'accumulent en faveur d'un rôle des facteurs génétiques liés au chromosome X. Chez la femme, suite aux mécanismes d'inactivation de l'X (ICX), un des deux chromosomes X est inactivé de manière aléatoire, générant ainsi une mosaïque de cellules exprimant des gènes de l'X hérités soit de la mère soit du père portés par l'X actif. Cependant, 15 à 23 % de gènes de l'X inactif (Xi) échappent à l'ICX, contribuant à l'émergence d'une autre population hétérogène de cellules exprimant le même gène à partir des deux chromosomes X. Parmi ces gènes, certains gènes de l'immunité ont été récemment identifiés. Si la contribution directe de ce mécanisme de dosage génétique dans la susceptibilité à l'auto-immunité reste encore à être explorée en profondeur, le mosaïsme cellulaire résultant de l'ICX et de l'échappement à l'ICX induit une plasticité fonctionnelle unique au sein des cellules immunitaires de femmes.

Mots clés: Maladies auto-immunes, différences liées au sexe, lupus érythémateux systémique, inactivation du chromosome X.

Abstract

Women represent 80 % of people affected by autoimmune diseases. Although, many studies have demonstrated a role for sex hormone receptor signaling, particularly estrogens, in the direct regulation of innate and adaptive components of the immune system involved in autoimmunity, recent data demonstrate that female sex hormones are not the only cause of the female predisposition. In addition to the action of sex steroid hormones, there is growing evidence for a role of genetic factors linked to the X chromosome. In female mammals, following the mechanisms of X chromosome inactivation (ICX), one of the two X chromosomes is randomly inactivated, resulting in a cellular mosaicism, where about one-half of the cells in a tissue express the maternal X chromosome and the other half the paternal one. However, 15-23 % of inactive X (Xi) genes escape XCI, contributing to the emergence of a female specific heterogeneous population of cells expressing the same gene from both X chromosomes. Among these genes, some immune-related genes have recently been identified. Although the direct contribution of this genetic mechanism in the female susceptibility to autoimmunity remains to be fully established, the cellular mosaicism resulting from XCI and escape from XCI is likely to create a unique functional plasticity within female immune cells.

Keywords : Autoimmune diseases, Sex bias, Systemic lupus erythematosus, X chromosome inactivation

1. Introduction

La diminution du niveau des maladies infectieuses dans les pays développés est associée à l'augmentation concomitante de la prévalence des maladies auto-immunes [1]. Bien que l'influence de facteurs environnementaux agissant sur des individus génétiquement prédisposés soit un élément important contribuant au développement de l'auto-immunité, les facteurs intrinsèques comme les prédispositions génétiques et le sexe jouent un rôle majeur dans la prévalence de ces troubles immunologiques [2]. En effet, les maladies auto-immunes (MAI) affectent différemment les femmes et les hommes. Environ 5 % de la population dans les pays industrialisés souffrent de MAI, soit environ 23 millions de sujets aux USA [3], parmi lesquels les femmes représentent de 70 % à plus de 80 % des personnes affectées. C'est le cas en particulier pour le syndrome de Goujerot-Sjögren, la sclérodémie systémique, le lupus érythémateux systémique (LES), les maladies auto-immunes thyroïdiennes (maladies de Grave et d'Hashimoto), la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde. Pourquoi ces différences de susceptibilité ? En général, les femmes développent des réponses immunitaires plus rapidement, de plus forte amplitude et de meilleure qualité que les hommes en réponse à différents types de pathogènes. Cela a été bien illustré dans la réponse aux infections virales ou à la vaccination [4]. Une immunité accrue chez les femelles, qui est un phénomène bien conservé au cours de l'évolution, serait en partie responsable de la prédominance féminine des MAI. Il est donc vraisemblable que les mécanismes immunologiques qui façonnent le biais sexuel dans les maladies infectieuses et l'immunité acquise contre les agents pathogènes soient également les mêmes que ceux qui contribuent à l'augmentation de l'incidence des MAI chez les femmes. La compréhension de ces voies peut donc avoir des implications non seulement pour le traitement de ces troubles immunopathologiques, mais également pour promouvoir une immunité protectrice optimale en réponse à des agents pathogènes ou pour améliorer l'efficacité des vaccins.

2. Biais de sexe dans les maladies auto-immunes: rôle du dosage des chromosomes X

Dans la plupart des espèces eucaryotes, le sexe de l'individu est déterminé à partir de la paire de chromosomes sexuels hétéromorphiques. Chez les mammifères, la femelle est homogamétique avec 2 chromosomes X et le mâle est hétérogamétique avec 1 chromosome X et 1 chromosome Y formant la paire de chromosomes sexuels. Le chromosome Y est un petit chromosome de 59 Mb comparé aux 154 Mb du chromosome X qui code pour plus de 1000 gènes. Le chromosome Y contient environ 70 gènes essentiellement impliqués dans la formation des gonades mâles (*Sry*) et la spermatogénèse. La présence de *Sry* détermine le développement des testicules, et en l'absence de *Sry*, le développement se fait par défaut vers le sexe femelle. Ce mécanisme a été utilisé dans le modèle des souris « Four core génotype » (FCG) pour étudier l'impact de l'expression des chromosomes sexuels XX ou XY indépendamment de la présence d'hormones mâles ou femelles. Ainsi, les souris mâles dépourvues du gène *Sry* (Y^{Sry^-}) se développent avec des ovaires au lieu de testicules et partagent un fond hormonal féminin similaire à celui des souris XX. Le rétrocroisement de ces femelles avec des mâles exprimant un transgène *Sry* sur un autosome donne des animaux porteurs de testicules $XX\ Sry^+$ et $XY^{Sry^-}\ Sry^+$. Ainsi, il a été possible de comparer les souris XX et XY^{Sry^-} indépendamment du sexe gonadique. Dans les deux modèles, les porteurs du chromosome sexuel XX ont développé une sensibilité accrue au syndrome lupique, par rapport aux souris XY, et ce quel que soit l'environnement hormonal mâle ou femelle [5, 6]. Cette observation est à rapprocher des données chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (47, XXY), porteurs d'un ou plusieurs chromosomes X supplémentaires mais considérés mâles par ailleurs, qui ont un risque équivalent aux femmes de développer un lupus ou un syndrome de Sjögren [7, 8]. Ceci suggère fortement que le nombre de chromosomes X, constitue en soi un facteur de risque pour ces MAI. Ces observations ont conduit à l'hypothèse que les gènes candidats sur le

chromosome X inactif (Figure 1) pourraient potentiellement contribuer au développement de l'auto-immunité, en particulier des syndromes de SLE et de Sjögren. Cependant bien que la force du modèle « FCG » soit de distinguer les effets des chromosomes sexuels de ceux des hormones sexuelles, une de ses limitations est l'incapacité de différencier entre l'ajout d'un Xi et la perte d'un chromosome Y.

3. Échappement à l'inactivation du chromosome X et susceptibilité aux maladies autoimmunes : les gènes candidats

Les régions pseudo autosomales du chromosome X, PAR1 et PAR2 (pseudoautosomal region 1 et 2), portent une minorité de gènes liés à l'X avec des homologues fonctionnels sur le chromosome Y, et ces gènes (par exemple CSF2RA, SLC25A6 et IL3RA sur PAR1 ou IL9R sur PAR2) ne sont pas soumis à l'ICX (Figure 1). En effet, ces régions télomériques sont la seule partie des chromosomes sexuels qui peuvent se recombiner lors de la méiose masculine [9]. La plupart des gènes situés en dehors des régions pseudo-autosomiques, cependant, sont uniques au chromosome X avec deux exemplaires chez la femme et un seul chez l'homme. Une grande partie de ces gènes codent pour des protéines et des micro-ARN connus pour réguler directement ou indirectement la réponse immunitaire [10-12]. Des mutations de perte de fonction dans certains de ces gènes (par exemple BTK, WAS, IL2RG, FOXP3) provoquent des déficits immunitaires primaires liés à l'X [11]. Les gènes de deux TLR endosomaux, *TLR7* et *TLR8*, sont portés sur une région non pseudo-autosomique de Xp et sont maintenus sous une forte sélection purificatrice, qui atteste de fonctions vitales non redondantes [13] (Figure 1). En support du rôle clé de TLR7 dans certaines infections, une étude récente vient d'identifier des mutations perte-de-fonction de *TLR7* associées à des formes sévères de COVID-19 chez des hommes jeunes, suggérant un rôle clé de TLR7 dans la réponse protectrice anti-SARS-CoV2 [14]. Chez les mammifères femelles, l'un des deux chromosomes X est inactivé aléatoirement

pour équilibrer le dosage de l'expression génique entre les sexes. Le processus d'inactivation du chromosome X (XCI) entraîne un mosaïsme cellulaire, où environ la moitié des cellules d'un tissu expriment le chromosome X maternel et l'autre moitié le chromosome paternel. L'inactivation de l'X est établie à un stade précoce de l'embryogenèse féminine mais 15 à 23 % des gènes humains liés à l'X échappent à XCI et sont ainsi exprimés à la fois à partir du chromosome X actif (Xa) et inactif (Xi) dans certains tissus ou individus [15, 16]. Le chromosome X code de nombreux gènes associés directement ou indirectement à l'immunité (Figure 1), certains d'entre eux échappent à l'ICX à des niveaux variables et pourraient contribuer au biais de sexe dans les MAI. Nous résumerons ici les connaissances concernant les gènes les plus prometteurs.

TLR7 & TLR8. Parmi les gènes de l'immunité liés à l'X, *TLR7* et *TLR8*, qui reconnaissent des produits de dégradation de l'ARN simple brin, représentent très probablement des gènes candidats majeurs. Plusieurs études ont démontré que l'expression de deux copies de *Tlr7* ou *Tlr8* seul était suffisante pour induire l'auto-immunité chez la souris [17, 18, 19], alors que les souris déficientes pour *Tlr7* d'un fond génétique prédisposant au lupus sont significativement protégées contre l'auto-immunité [20]. TLR7 joue un rôle clé dans la réponse B dans le lupus, la production d'autoanticorps anti-RNP, ainsi que dans la production d'IFN-I par les pDCs [21]. Nous avons montré que *TLR7* échappe à l'ICX dans les pDCs, les cellules B et les monocytes de femmes, ainsi que des hommes Klinefeleter (47, XXY) [22]. En plus des cellules présentant, comme attendu, une expression mono-allélique du gène porté par l'X d'origine paternel ou maternel, nous avons détecté chez tous les sujets, une proportion de cellules présentant une expression biallélique de *TLR7* avec des fréquences allant de 7 à 45 % en fonction des sujets (Figure 1B). Nous avons montré que l'expression de la protéine TLR7 était plus élevée dans les leucocytes de femmes comparés aux hommes, et établi un lien de causalité entre lymphocytes B bialléliques et différenciation en plasmocytes CD27^{hi} ou la

commutation de classe IgG⁺ des cellules B naïves suite à l'engagement de TLR7 [22]. Ces résultats suggèrent un avantage fonctionnel des lymphocytes B alléliques [2]. Bien que *TLR8* soit localisé sur la même région génomique que *TLR7*, leurs profils d'expression cellulaire sont très différents [19]. TLR8 est exprimé par les monocytes et les neutrophiles, alors que TLR7 est principalement retrouvé dans les lymphocytes B, les pDCs, les monocytes et à un degré moindre dans les lymphocytes T [23]. *TLR8*, comme *TLR7*, échappe à l'ICX chez la souris, mais les conséquences fonctionnelles ne sont pas connues [24].

CXorf21/TASL. Un polymorphisme génétique dans la région Xp21.2 dans l'exon codant pour le gène *CXorf21* a été mis en évidence comme fortement associé au LES dans des populations Européennes [25]. La fonction de ce gène dont l'expression est induite par les IFN-I vient d'être récemment identifiée. Il s'agit de la protéine TASL (TLR adaptor interacting with SLC15A4 on the lysosome), une molécule adaptatrice requise pour le recrutement et l'activation de la voie IRF-5 suite à l'engagement des récepteurs TLR endosomaux TLR7, 8 et 9 [26]. TASL partage une homologie fonctionnelle avec les protéines adaptatrices STING, MAVS et TRIF, et joue un rôle pivot dans l'activation de la voie TLR7/8/9-IRF5 [26]. Du fait de ce rôle central dans l'activation des TLRs spécifique de l'ADN double brin (TLR9) et des ARN simple brins (TLR7 et TLR8), il est possible que le contrôle de l'expression de *TASL* contribuerait au biais de sexe observé dans certaines MAI comme le LES, sans qu'il existe à ce jour de données solides montrant que *CXorf21/TASL* échappe à l'ICX.

CXCR3 & CD40L. L'analyse de l'expression de l'ARN XIST/Xist par RNA FISH dans les lymphocytes quiescents et activés à l'échelle unicellulaire a mis en évidence un défaut de localisation du Xist sur le Xi dans les cellules T et B matures quiescentes [27]. La relocalisation du RNA Xist sur le Xi est retrouvée lors de l'activation lymphocytaire suggérant que l'absence de Xist pourrait contribuer à la réactivation de gènes de l'Xi dans les lymphocytes quiescents [27, 28]. L'expression biallélique de gènes de l'X liés à l'immunité tels que *CXCR3* et *CD40LG*

a été documentée respectivement dans les cellules T et dans les cellules B transformées par EBV avec des fréquences allant de 4 % à 5 % [27]. L'échappement à l'ICX a été récemment confirmé de manière élégante dans un modèle murin de souris double rapporteur pour l'expression de *CXCR3* [29]. Dans un modèle d'infection à *L. mexicana*, des cellules T bi-alléliques pour *CXCR3* ont ainsi pu être identifiées et présentaient des différences fonctionnelles comparées aux cellules mono-alléliques [29]. *CD40L* est un autre gène de l'X suspecté d'échapper à l'ICX dans les lymphocytes T [27]. Une étude récente a montré qu'une duplication de *CD40LG* était associée à des manifestations auto-immunes, une augmentation de l'expression de *CD40LG* et de la capacité fonctionnelles des lymphocytes T à promouvoir l'activation et la différenciation des lymphocytes B in vitro [30].

KDM6a. *Kdm6a* (lysine déméthylase 6A), également connue sous le nom d'Utx) est un gène lié à l'X, qui échappe à l'ICX chez l'Homme et la souris [31]. *KDM6a* retire les marques répressives associées à la triple méthylation de la lysine 27 de l'histone H3 (H3K27me3) et peut s'associer avec la méthyltransférase *KMT2D* qui peut ajouter les marques activatrices sur la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4me3), rendant la chromatine permissive. Les cellules T de souris femelles expriment davantage le gène *Kdm6a* que celles des mâles. Le rôle de *Kdm6a* dans l'auto-immunité est montré par le phénotype des souris déficientes pour ce gène dans les lymphocytes T qui présentent un maintien du pool de lymphocytes T naïfs et un défaut de différenciation des lymphocytes T pathogènes dans un modèle de Sclérose en plaques chez la souris [32]. Cette observation pourrait expliquer l'effet protecteur de la Metformine, qui bloque l'activité déméthylase de *KDM6a*, dans le diabète de type 1 [33].

Cependant même si l'ensemble de ces gènes représentent des candidats certains, le lien de causalité entre échappement à l'ICX de ces gènes et la plus grande susceptibilité des femmes à développer des maladies auto-immunes reste à démontrer et nécessitera la mise en place de nouveaux outils génétiques appropriés chez la souris.

4. Interactions entre sexe et polymorphisme génétique: le cas du polymorphisme rs179008 de *TLR7*. Certains polymorphismes génétiques sont responsables de différences d'expression fonctionnelles en fonction du sexe, c'est-à-dire que l'effet du génotype est différent entre les mâles et les femelles [34]. Nous avons récemment identifié un polymorphisme de *TLR7* (rs179008) causant une différence d'expression fonctionnelle entre les hommes et les femmes [23]. Il existe en effet un fort biais de sexe dans la production d'IFN-I par les pDCs humaines, les pDC des femmes présentant une capacité accrue à produire des IFN-I en réponse à une stimulation par TLR7 [35]. Ce biais de sexe très robuste dans la production d'IFN- α par les pDCs met en jeu l'activation intrinsèque du récepteur aux œstrogènes dans les pDCs [36 , 37], et également un mécanisme dépendant du dosage des chromosomes X [38]. Nous avons mis en évidence que la présence de l'allèle « T » de rs179008, porté par 30 à 50 % des femmes européennes, diminue l'expression de la protéine TLR7 et la production d'IFN-I par les pDC chez les femmes, mais pas chez les hommes [23]. La présence de ce polymorphisme pourrait jouer un rôle important dans les infections virales sélectivement chez les femmes comme nous l'avons montré chez des personnes infectées par le VIH-1 en phase aiguë [23], mais également dans la susceptibilité au LES comme le suggère une étude [39]. En augmentant la susceptibilité des femmes à certaines infections virales, un défaut de contrôle des infections virales pourrait promouvoir le déclenchement du LES [40, 41].

5. Conclusion

Les hormones sexuelles jouent un rôle incontestable dans la plus grande susceptibilité des femmes à développer des MAI. Plus récemment, il a été montré que des facteurs génétiques liés à l'X contribuent à modifier la plasticité fonctionnelle des cellules immunitaires femelles. En effet, un nombre restreint de gènes contrôlant directement ou indirectement l'immunité ont

été identifiés comme échappant à l'ICX et exprimés de manière plus importante dans les cellules du système immunitaire inné et adaptatif. Nos résultats montrent que c'est le cas pour TLR7, conférant ainsi une plus grande plasticité fonctionnelle aux lymphocytes B. Cependant le lien de causalité direct entre l'échappement à l'ICX de TLR7, ou d'autres gènes liés à l'X, et la survenue de pathologies auto-inflammatoires comme le LES reste à démontrer.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Remerciements

Les recherches réalisées dans le laboratoire de JC Guéry bénéficient du soutien de l'ANRS, du SIDACTION, de la Fondation pour la Recherche Médicale (DEQ20180339187), du Fond de Dotation CSL Behring, de la Fondation Arthritis, de la Fondation ARSEP, de la Fondation FOREUM et de la Région Occitanie. Ali Youness bénéficie d'une aide aux études de la Fondation des Treilles.

Références

- [1] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12):911-20.
- [2] Laffont S, Guery JC. Deconstructing the sex bias in allergy and autoimmunity: From sex hormones and beyond. *Adv Immunol* 2019;142:35-64.
- [3] Committe TADC. Progress in autoimmune diseases research: Report to Congress. <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/adccfinalpdf> 2005.
- [4] Fink AL, Klein SL. The evolution of greater humoral immunity in females than males: implications for vaccine efficacy. *Current Opinion in Physiology* 2018;6:16-20.
- [5] Smith-Bouvier DL, Divekar AA, Sasidhar M, Du S, Tiwari-Woodruff SK, King JK, et al. A role for sex chromosome complement in the female bias in autoimmune disease. *J Exp Med* 2008;205(5):1099-108.
- [6] Sasidhar MV, Itoh N, Gold SM, Lawson GW, Voskuhl RR. The XX sex chromosome complement in mice is associated with increased spontaneous lupus compared with XY. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1418-22.
- [7] Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2511-7.
- [8] Harris VM, Sharma R, Cavett J, Kurien BT, Liu K, Koelsch KA, et al. Klinefelter's syndrome (47,XXY) is in excess among men with Sjögren's syndrome. *Clin Immunol* 2016;168:25-9.
- [9] Graves JA, Wakefield MJ, Toder R. The origin and evolution of the pseudoautosomal regions of human sex chromosomes. *Hum Mol Genet* 1998;7(13):1991-6.

- [10] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8(9):737-44.
- [11] Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010;10(8):594-604.
- [12] Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. *Bioessays* 2011;33(11):791-802.
- [13] Barreiro LB, Ben-Ali M, Quach H, Laval G, Patin E, Pickrell JK, et al. Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genet* 2009;5(7):e1000562.
- [14] van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19. *JAMA* 2020;324:1-11. doi: 10.1001/jama.2020.13719
- [15] Carrel L, Willard HF. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 2005;434(7031):400-4.
- [16] Tukiainen T, Villani AC, Yen A, Rivas MA, Marshall JL, Satija R, et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature* 2017;550(7675):244-8.
- [17] Pisitkun P, Deane JA, Difilippantonio MJ, Tarasenko T, Satterthwaite AB, Bolland S. Autoreactive B cell responses to RNA-related antigens due to TLR7 gene duplication. *Science* 2006;312(5780):1669-72.
- [18] Deane JA, Pisitkun P, Barrett RS, Feigenbaum L, Town T, Ward JM, et al. Control of toll-like receptor 7 expression is essential to restrict autoimmunity and dendritic cell proliferation. *Immunity* 2007;27(5):801-10.

- [19] Guiducci C, Gong M, Cepika AM, Xu Z, Tripodo C, Bennett L, et al. RNA recognition by human TLR8 can lead to autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2013;210(13):2903-19.
- [20] Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, Kashgarian M, Flavell RA, Shlomchik MJ. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity* 2006;25(3):417-28.
- [21] Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* 2017;18(7):716-24.
- [22] Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018;3(19):eaap8855.
- [23] Azar P, Mejía JE, Cenac C, Shaiykova A, Youness A, Laffont S, et al. TLR7 dosage polymorphism shapes interferogenesis and HIV-1 acute viremia in women. *JCI Insight* 2020;5(12).
- [24] Souyris M, Mejia JE, Chaumeil J, Guery JC. Female predisposition to TLR7-driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. *Semin Immunopathol* 2019;41(2):153-64.
- [25] Odhams CA, Roberts AL, Vester SK, Duarte CST, Beales CT, Clarke AJ, et al. Interferon inducible X-linked gene CXorf21 may contribute to sexual dimorphism in Systemic Lupus Erythematosus. *Nature communications* 2019;10(1):2164.
- [26] Heinz LX, Lee J, Kapoor U, Kartnig F, Sedlyarov V, Papakostas K, et al. TASL is the SLC15A4-associated adaptor for IRF5 activation by TLR7-9. *Nature* 2020;581(7808):316-22.
- [27] Wang J, Syrett CM, Kramer MC, Basu A, Atchison ML, Anguera MC. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for

increased expression from the inactive X. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113(14):E2029-38.

[28] Syrett CM, Paneru B, Sandoval-Heglund D, Wang J, Banerjee S, Sindhava V, et al. Altered X-chromosome inactivation in T cells may promote sex-biased autoimmune diseases. *JCI Insight* 2019;4(7):e126751

[29] Oghumu S, Varikuti S, Stock JC, Volpedo G, Saljoughian N, Terrazas CA, et al. Cutting Edge: CXCR3 Escapes X Chromosome Inactivation in T Cells during Infection: Potential Implications for Sex Differences in Immune Responses. *J Immunol* 2019;203(4):789-94.

[30] Le Coz C, Trofa M, Syrett CM, Martin A, Jyonouchi H, Jyonouchi S, et al. CD40LG duplication-associated autoimmune disease is silenced by nonrandom X-chromosome inactivation. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(6):2308-11 e7.

[31] Berletch JB, Ma W, Yang F, Shendure J, Noble WS, Disteche CM, et al. Escape from X inactivation varies in mouse tissues. *PLoS Genet* 2015;11(3):e1005079.

[32] Itoh Y, Golden LC, Itoh N, Matsukawa MA, Ren E, Tse V, et al. The X-linked histone demethylase Kdm6a in CD4+ T lymphocytes modulates autoimmunity. *J Clin Invest* 2019;130:3852-63.

[33] Cuyas E, Verdura S, Llorach-Pares L, Fernandez-Arroyo S, Luciano-Mateo F, Cabre N, et al. Metformin directly targets the H3K27me3 demethylase KDM6A/UTX. *Aging Cell* 2018;17(4):e12772.

[34] Ober C, Loisel DA, Gilad Y. Sex-specific genetic architecture of human disease. *Nat Rev Genet* 2008;9(12):911-22.

[35] Laffont S, Seillet C, Guery JC. Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function. *Front Immunol* 2017;8:108.

- [36] Seillet C, Laffont S, Tremollieres F, Rouquie N, Ribot C, Arnal JF, et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor alpha signaling. *Blood* 2012;119(2):454-64.
- [37] Griesbeck M, Ziegler S, Laffont S, Smith N, Chauveau L, Tomezsko P, et al. Sex Differences in Plasmacytoid Dendritic Cell Levels of IRF5 Drive Higher IFN-alpha Production in Women. *J Immunol* 2015;195(11):5327-36.
- [38] Laffont S, Rouquie N, Azar P, Seillet C, Plumas J, Aspod C, et al. X-Chromosome complement and estrogen receptor signaling independently contribute to the enhanced TLR7-mediated IFN-alpha production of plasmacytoid dendritic cells from women. *J Immunol* 2014;193(11):5444-52.
- [39] dos Santos BP, Valverde JV, Rohr P, Monticelo OA, Brenol JC, Xavier RM, et al. TLR7/8/9 polymorphisms and their associations in systemic lupus erythematosus patients from southern Brazil. *Lupus* 2012;21(3):302-9.
- [40] Pavlovic M, Kats A, Cavallo M, Shoenfeld Y. Clinical and molecular evidence for association of SLE with parvovirus B19. *Lupus* 2010;19(7):783-92.
- [41] Gonzalez-Quintial R, Nguyen A, Kono DH, Oldstone MBA, Theofilopoulos AN, Baccala R. Lupus acceleration by a MAVS-activating RNA virus requires endosomal TLR signaling and host genetic predisposition. *PLoS One* 2018;13(9):e0203118.

Figure 1. Gènes liés au chromosome X susceptibles de contribuer au dimorphisme sexuel dans les réponses immunitaires. (A) Le chromosome X humain, d'une taille de 154 MB, code pour environ 1100 gènes, parmi lesquels un grand nombre est impliqué dans les réponses immunitaires (TLR7/8, CXorf21/TASL, WAS, BTK, FOXP3, IL2RG, IRAK1...). Le gène TLR7, localisé sur le bras court du chromosome X, est capable d'échapper à l'inactivation du chromosome X. Les autres gènes dont l'échappement a été montré sont annotés par un astérisque (*). (B) Les femmes possèdent deux chromosomes X hérité de chacun des parents (X_m :X maternel en bleu et X_p :X paternel en rouge). Afin d'équilibrer le dosage des gènes porté par le chromosome X entre hommes et femmes, un mécanisme d'inactivation aléatoire de l'un des deux X se met en place au cours du développement embryonnaire chez la femme. Ce processus, est initié par le recouvrement en cis du long ARN non codant XIST (vert) entraînant la répression transcriptionnelle du futur chromosome inactif (Xi). Il en résulte alors un mosaïsme cellulaire où en théorie dans la moitié des cellules le chromosome actif (X_a) est d'origine maternelle et dans l'autre moitié d'origine paternelle. Cependant certains gènes peuvent échapper, dont TLR7, générant une hétérogénéité cellulaire dans l'expression des gènes liés à l'X. (C) Par une approche sur cellule unique (RT-PCR-KASP), développée par notre laboratoire, l'expression allélique de TLR7 au sein des pDC, LB et monocytes, a été analysée grâce à l'utilisation du polymorphisme G/C situé dans le 3'UTR des transcrits de TLR7. Comme attendu, chez les hommes hémizygote G0 ou C0, une seule population de cellules correspondant au génotype est détectée (vert : allèle G /bleu : allèle C). Cependant, chez les femmes de génotype G/C, en plus des deux populations cellulaires exprimant l'allèle G ou C, une troisième population exprimant les deux allèles de TLR7 (rouge) est également détectée, ce qui démontre que TLR7 échappe à l'inactivation, générant ainsi une hétérogénéité cellulaire propre à la femme.

