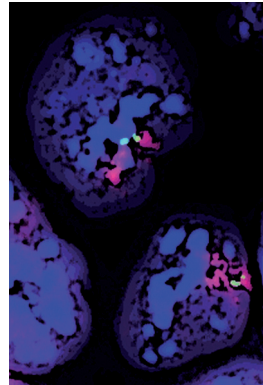


> L'inactivation d'un des deux chromosomes X des femelles mammifères est un processus vital et emblématique des régulations épigénétiques. Elle est déclenchée par l'accumulation d'un ARN non codant, XIST, qui isole le chromosome concerné de la machinerie transcriptionnelle ; l'état inactif persiste ensuite de manière stable au cours des divisions cellulaires successives. Cependant, des découvertes récentes conduisent à revisiter certains principes généraux de l'inactivation du chromosome X initialement établis. Ainsi le chercheur, tout comme le poète¹, est-il invité à « vingt fois sur le métier remettre son ouvrage ». <

Dernières nouvelles du chromosome X

Des principes généraux nuancés

Madeleine Moscatelli, Claire Rougeulle



Université de Paris,
Épigénétique et Destin Cellulaire,
CNRS, F-75006 Paris, France.
claire.rougeulle@u-paris.fr

l'ICX. Ces nouvelles données nous conduisent aujourd'hui à revisiter et nuancer certains des principes généraux initialement établis.

Principe n° 1 : en présence de XIST, l'inactivation se déclenche

XIST, l'ARN aux multiples facettes, chef d'orchestre de l'inactivation du X

L'inactivation du chromosome X est sous le contrôle d'une région du chromosome X, le centre d'inactivation (*X inactivation center, XIC*), dont l'une des particularités est d'inclure de nombreux gènes ne codant pas des protéines (*Figure 1A*). Parmi ceux-ci, *XIST* (*X-inactive specific transcript*) est l'acteur principal de ce processus ; sa transcription conduit à la synthèse d'un long ARN non-codant (l'ARNnc) qui s'accumule dans le noyau autour du chromosome X dont il est issu. *XIST* est présent uniquement chez les eutheriens (ou mammifères placentaires) et sa séquence est peu conservée d'une espèce à l'autre, à l'exception des régions A à F, riches en répétitions en tandem (*Figure 1A*), et qui jouent chacune un rôle dans la localisation de l'ARN *XIST* ou dans l'extinction des gènes. *Via* de multiples interactions ribonucléoprotéiques, notamment au niveau de ces régions [2-4] (*Figure 1A*), *XIST* est à l'origine de la série de bouleversements, dont la cinétique et les mécanismes sont progressivement élucidés, qui mènent à la formation d'un compartiment chromosomique réprimé.

Parmi les premiers changements, l'interaction entre la région A de *XIST* et le co-répresseur SPEN (*split-ends*), un effecteur majeur de l'inactivation, conduit, successivement, au recrutement de SPEN sur les promoteurs actifs et les séquences *enhancers* du chromosome X ciblé, puis à l'exclusion de la machinerie de transcription (ARN polymérase II et facteurs généraux) et donc à l'extinction de la transcription des

Chez les mammifères, l'unique différence entre les mâles et les femelles d'un point de vue génétique se situe au niveau de la 23^e paire de chromosomes, les chromosomes sexuels X et Y. Chez les femelles, la présence de deux copies du chromosome X (XX) par rapport au mâle (XY) est compensée, très tôt au cours du développement de l'embryon, par l'inactivation d'un des deux X – c'est-à-dire que la quasi-totalité des gènes du chromosome ainsi inactivé ne s'exprime plus. Cet état silencieux est ensuite maintenu, de manière stable et pourtant réversible, dans toutes les cellules de l'organisme (à l'exception des cellules sexuelles qui ne seront pas discutées ici). Ce processus d'inactivation du chromosome X (ICX) constitue un paradigme de régulation épigénétique qui implique un traitement différent de deux chromosomes homologues au sein d'un même noyau cellulaire. L'hypothèse de l'inactivation du X a été proposée au début des années 1960 par Mary Lyon, une éminente généticienne britannique [1] (→). L'étude de ce processus, principalement chez la souris, a, depuis, permis d'en comprendre les principes généraux mais aussi les mécanismes moléculaires. Plus récemment, les progrès techniques et l'analyse d'autres espèces, l'homme en particulier, ont contribué à compléter et préciser nos connaissances sur

(→) Voir le Forum de J. L. Guenet et al., *m/s* n° 6-7, juin-juillet 2015, page 687

Vignette (Photo © Inserm/Heard, Edith/Institut Curie).

¹ Nicolas Boileau (1636-1711), *L'art poétique, Chant 1*.

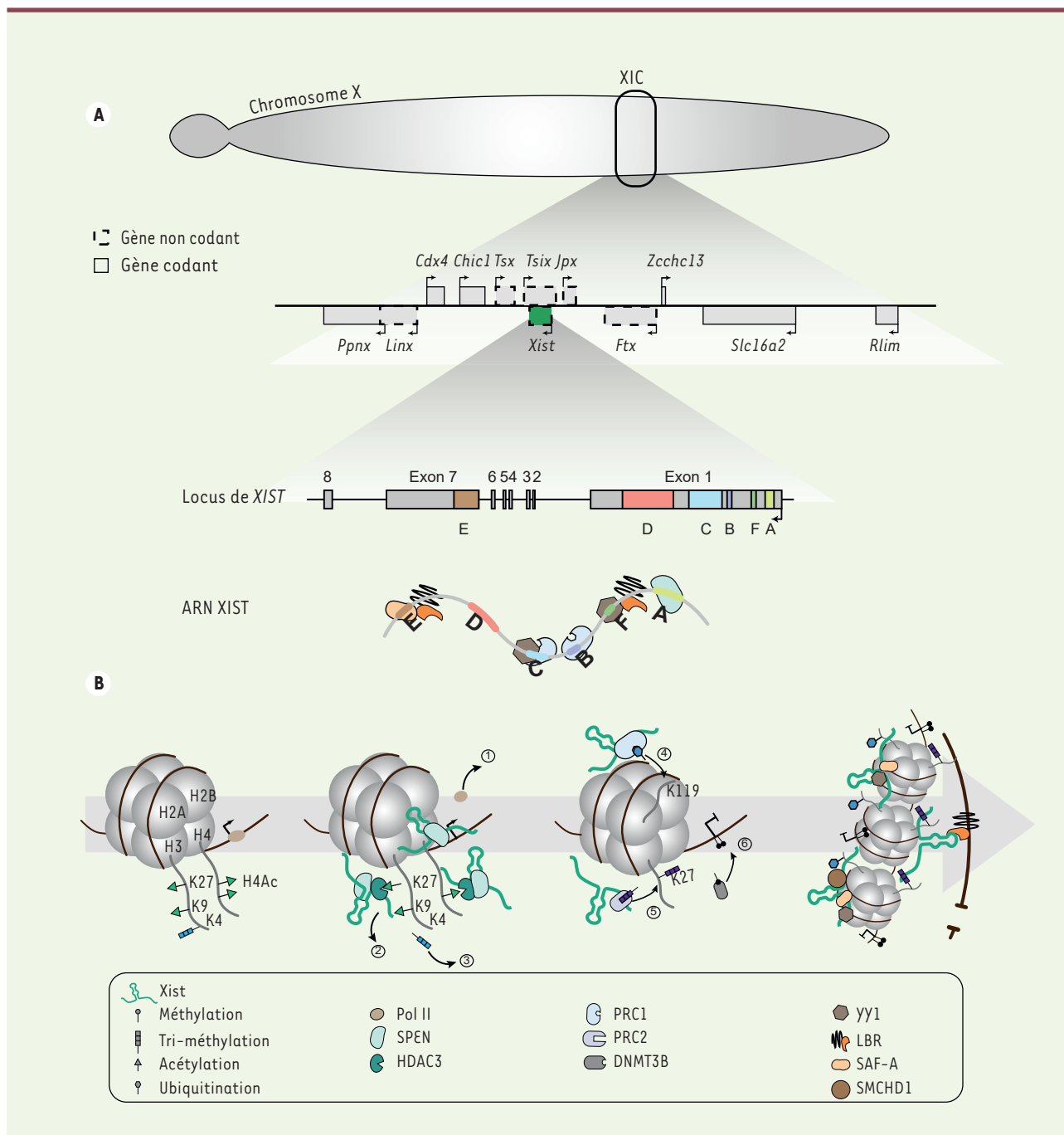


Figure 1. XIST et la mise en place de l'inactivation d'un des deux chromosomes X chez la souris. **A.** Panneau du haut : zoom sur le centre d'inactivation du chromosome X de la souris, où sont représentés les gènes codants (traits pleins) et les gènes non codants (pointillés) dont *XIST* (en vert). Panel du milieu : zoom sur la structure du gène de *XIST* chez la souris, avec les exons (de 1 à 8) représentés par les rectangles gris et les introns par une ligne noire. Les éléments répétés annotés de A à F sont représentés en couleurs. Panneau du bas : représentation schématique de l'ARN *XIST* avec ses partenaires protéiques. **B.** Représentation schématique, au niveau d'un nucléosome, de la cinétique d'inactivation du chromosome X. Avant l'inactivation, les marques activatrices H3K27ac, H3K9ac, H3K4me3, H4ac ainsi que l'ARN polymérase II (Pol II) sont présentes sur le chromosome X. L'expression de *XIST* et son interaction avec SPEN conduit à (1) l'expulsion de la Pol II, (2) au recrutement de HDAC3 et à la déacétylation des histones 3 et 4, (3) la perte de la marque H3K4me3. (4) L'interaction de *XIST* avec PRC1 permet l'apposition de la marque répressive H2AK119ub, (5) puis de la marque H3K27me3 par PRC2 ; (6) enfin, DNMT3B catalyse la méthylation de l'ADN. La localisation de *XIST* au niveau du X inactif se fait par le biais des protéines SAF-A et YY1. Enfin, les protéines SMCHD1 et LBR entraînent, respectivement, une réorganisation topologique du X inactif et sa localisation en périphérie du noyau cellulaire.

gènes du chromosome [3, 5, 6]. Par ailleurs, SPEN, formant un complexe avec HDAC3 (histone déacétylase 3), entraîne la déacétylation des histones 3 (H3) et 4 (H4), puis la perte d'autres marques de chromatine active, telles que la di- ou triméthylation de la lysine 4 de l'histone H3 (H3K4me2/3) [6, 7]. Le recrutement successif de deux autres complexes chromatinien répresseurs de type Polycomb, PRC1 (*polycomb repressive complex*) par les régions B et C de XIST [8, 9] puis PRC2, conduit respectivement à l'apposition des marques répressives H2AK119ub (monoubiquitination de l'histone H2A sur la lysine 119) et H3K27me3 (triméthylation de la lysine 27 de l'histone H3) [7, 10]. Plus tardivement, les îlots CpG des promoteurs des gènes du X inactif (Xi) sont méthylés par l'ADN méthyltransférase DNMT3B (*DNA méthyltransférase 3 B*) [11] (Figure 1B).

L'inactivation du X s'accompagne également d'une réorganisation globale de l'architecture du chromosome dans l'espace nucléaire qui fait intervenir la protéine structurale SMCHD1 (*structural maintenance of chromosomes flexible hinge domain containing 1*) [12], aussi impliquée dans la méthylation de certaines régions du Xi [11]. De plus, l'interaction de la protéine LBR (*lamina B receptor*) avec l'ARN XIST pourrait permettre d'ancrer le chromosome Xi à la périphérie du noyau et ainsi contribuer à sa répression [3, 13], mais cela est encore débattu [14]. Par ailleurs, la localisation de l'ARN XIST sur le chromosome impliquerait à la fois des interactions entre les régions C et F de XIST, d'une part, et E, d'autre part, avec, respectivement, le facteur de transcription YY1 [15] et la protéine de matrice nucléaire SAF-A (*scaffold attachment factor A*) [16] (Figure 1B).

Par les remaniements qu'il engendre, XIST est l'initiateur principal de l'PICX lors de l'embryogénèse précoce. Des éléments régulateurs, en particulier au sein du *XIC*, assurent une expression correcte de XIST, c'est-à-dire chez les femelles exclusivement, à partir d'un seul des deux chromosomes X et à une période précise du développement embryonnaire. Cette régulation fine de l'expression et de la localisation de XIST est fondamentale puisque l'absence d'expression de XIST au cours du développement entraîne la létalité des embryons femelles [17], et dans la mesure où XIST est potentiellement capable d'inactiver, avec plus ou moins d'efficacité, n'importe quel chromosome dans lequel il a été introduit artificiellement. Cette « propriété » a été élégamment exploitée pour rendre non-fonctionnel un des trois chromosomes 21 dans des cellules issues de patients atteints de trisomie, atténuant ainsi, *in vitro*, certains phénotypes moléculaires associés au syndrome de Down [18]. Cependant, le contexte est important, l'inactivation ne pouvant se mettre en place que dans certaines situations développementales ou de différenciation cellulaire [19].

Découplage entre accumulation de XIST et inactivation chromosomique : le cas du développement précoce humain

L'analyse de la cinétique d'inactivation du X et du rôle de XIST chez la souris montrent que l'accumulation de XIST lors du développement embryonnaire précoce entraîne l'inactivation du chromosome concerné. Ce couplage ne semble cependant pas systématiquement transposable aux autres espèces de mammifères chez lesquels différentes stratégies semblent à l'œuvre, dans l'espèce humaine notamment (Figure 2). Si, comme chez la souris, l'expression de XIST chez l'homme est initiée très rapidement après la

fécondation, dès l'activation du génome zygotique, cette expression est détectable chez les embryons mâles [20] et l'ARN XIST s'accumule au niveau des deux chromosomes X chez les femelles [21]. Plus surprenant encore, ces chromosomes couverts par XIST restent actifs [21-23]. Ainsi, durant le développement pré-implantatoire humain, l'accumulation de XIST n'entraîne ni l'apposition de marques répressives (H3K27me3), ni l'inactivation massive des chromosomes (Figure 2). L'hypothèse d'un mécanisme alternatif et transitoire de compensation de dose, faisant intervenir une atténuation globale du niveau d'expression des gènes des deux chromosomes X, a été proposée [22]. Ce modèle controversé s'oppose à celui d'une initiation partielle de l'inactivation de certains gènes entre le jour 5 et le jour 6 du développement embryonnaire [23, 24]. La limitation de l'accès aux stades péri- et post-implantatoires empêche, pour l'instant, de répondre à l'ensemble des questions concernant la mise en place de l'inactivation du X chez l'homme. Le développement de procédures pour cultiver des embryons jusqu'au jour 14 du développement devrait permettre de lever ces interrogations, au moins partiellement. Les premières analyses suggèrent une mise en place tardive et graduelle [25], confirmant ainsi l'important décalage entre la présence de XIST et la répression du chromosome X lors de l'embryogenèse humaine.

Qui pour contrecarrer l'action de XIST ?

Plusieurs hypothèses peuvent être proposées pour expliquer l'absence d'inactivation des chromosomes X en présence de XIST durant le développement précoce humain. L'une implique les effecteurs de XIST, dont on connaît peu de choses chez l'homme, mais qui pourraient être absents, non fonctionnels ou incapables d'interagir avec XIST. Selon une hypothèse alternative, un mécanisme antagoniste empêcherait XIST d'inactiver les chromosomes X. En accord avec ce modèle, le nuage que forme XIST à ces stades paraît plus dispersé que dans les cellules somatiques présentant un chromosome Xi [23] (Figure 2). Ceci suggère que l'ARN XIST ne peut, à ce stade, interagir avec le chromosome X et/ou que celui-ci est réfractaire à l'action de XIST. XACT (*X active coating transcript*), un lARNnc également codé par le chromosome X, pourrait entrer en compétition avec XIST lors des premiers stades du développement. D'évolution récente puisque présent uniquement chez les hominoïdes¹, XACT est exprimé principalement dans les embryons préimplantatoires et dans les cellules souches embryonnaires humaines (CSEh) qui en dérivent [23, 26, 27] (→).

(→) Voir la Dernière heure de C. Vallot et C. Rougeulle, *m/s* n° 2, février 2013, page 253

¹ Primate supérieur dépourvu de queue.

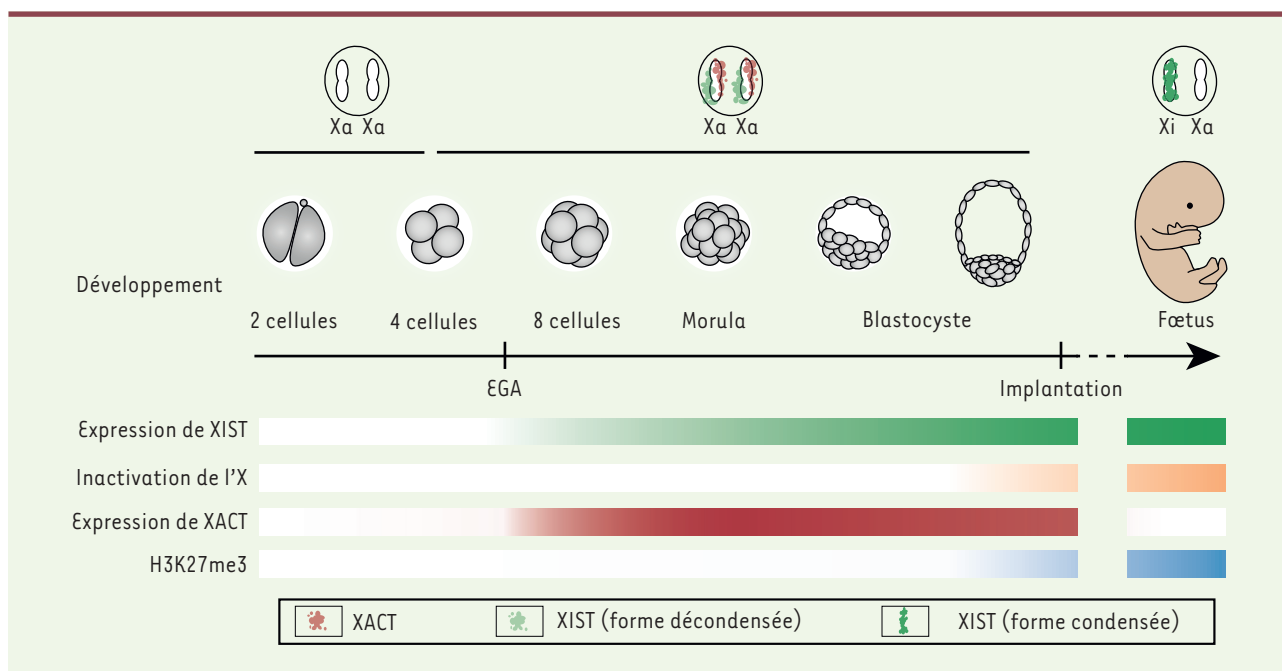


Figure 2. Inactivation du chromosome X au cours du développement humain. Aux stades 4-8 cellules, XIST (en vert) et XACT (en rouge) sont exprimés simultanément et recouvrent les deux chromosomes X sur des territoires bien distincts ; cependant, les deux chromosomes X sont toujours actifs (Xa). L'inactivation du chromosome X se met en place plus tardivement lors du développement embryonnaire (en orange), concomitamment à l'enrichissement de la marque épigénétique répressive H3K27me3 (en bleu). Notons que les cinétiques exactes qui aboutissent, dans le fœtus, à l'accumulation de XIST et à l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosome X restent à préciser.

L'expression de *XACT*, qui débute de manière concomitante à celle de *XIST* après la fécondation, est régulée par les facteurs de pluripotence (*SOX2* [*sex-determining region Y-box2*], *NANOG* [*Nanog homeobox*], *OCT4* [*octamer-binding protein*]) [28]. Propriété la plus marquante, l'ARN *XACT* s'accumule simultanément à *XIST* au niveau des deux chromosomes X actifs (Xa) durant les premiers stades du développement [26, 27]. Les molécules *XIST* et *XACT* occupent cependant des territoires bien distincts qui ne se chevauchent pas [23] (Figure 2). Dans une première étude fonctionnelle de *XACT* utilisant des cellules souches embryonnaires de souris qui modélisent la mise en place de l'inactivation lors de la différenciation, le locus *XACT* a été artificiellement intégré sur l'un des deux chromosomes X murins. Alors que l'inactivation du X est normalement aléatoire (touchant l'un ou l'autre des chromosomes X avec une égale probabilité), dans ces cellules transgéniques, la présence de *XACT* tend à empêcher l'accumulation de *XIST* sur le chromosome modifié et donc son inactivation [23]. Cette expérience renforce l'hypothèse selon laquelle *XACT* pourrait avoir un rôle antagoniste à *XIST* en affectant son accumulation et/ou sa fonction. Cette hypothèse nécessite désormais d'être testée dans un contexte plus physiologique.

Principe n° 2 : l'inactivation du chromosome X, chez l'adulte, stable, elle sera

Stabilité et maintien de l'état inactif

L'état inactif du chromosome X, qui s'installe avant que l'embryon ne soit totalement formé, persiste tout au long de la vie intra-utér-

rine et post-natale. C'est donc un état extrêmement stable qui, en théorie, est maintenu indépendamment du signal de départ, donc de la présence de l'ARN *XIST* [19, 29]. Cependant, des données récentes conduisent à remettre en question ce principe et à s'interroger sur le rôle de *XIST* dans le maintien de l'inactivation, notamment dans le système hématopoïétique et dans certains cancers.

Par ailleurs, environ 20 % des gènes du X (5 % chez la souris) échappent à l'inactivation, soit de façon constitutive, dans l'ensemble des tissus, soit, de façon spécifique, dans certains types cellulaires [30]. L'impact de ce processus d'échappement n'est pas encore établi, mais il pourrait contribuer au dimorphisme sexuel [30].

Le système immunitaire : l'exception qui confirme la règle ?

Le lignage hématopoïétique est un système bien caractérisé dans lequel des cellules souches adultes assurent, par différentes voies de différenciation, la genèse de l'ensemble des cellules sanguines. Il joue un rôle essentiel, aussi bien dans le transport de l'oxygène que dans l'immunité et dans la distinction entre le soi et le non-soi. Mais une observation est intrigante : les femmes ont une réponse immunitaire

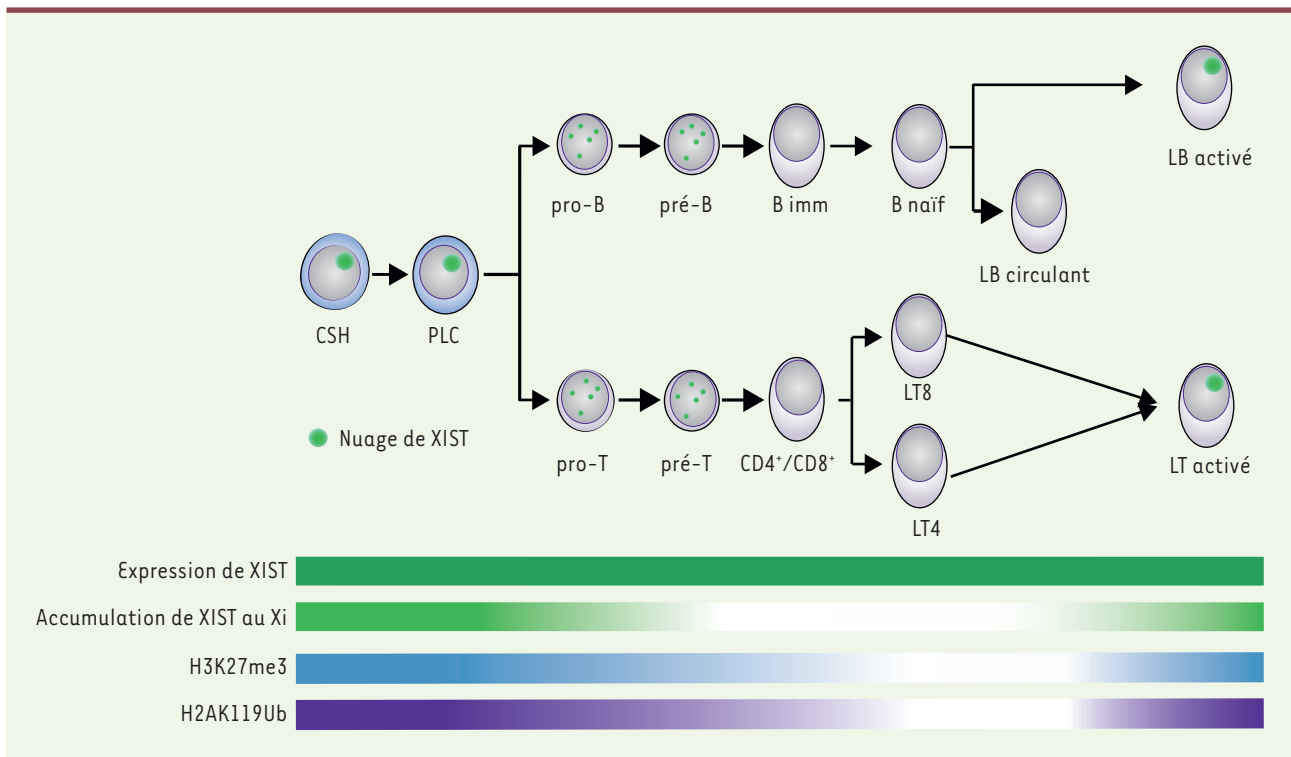


Figure 3. Dynamique de l'inactivation du chromosome X dans le lignage lymphoïde. Au cours de la différenciation des progéniteurs lymphoïdes communs (PLC) en lymphocytes B et T, le nuage que forme XIST au Xi (en vert clair), ainsi que les marques répressives H3K27me3 (en bleu) et H2AK119ub (en violet) associées sont progressivement perdus, cependant l'expression de XIST reste inchangée (vert foncé). Lorsque les lymphocytes B et T sont activés, le nuage de XIST et les marques épigénétiques répressives sont à nouveau localisés au niveau du Xi. CSH : Cellule souche hématopoïétique ; pro-B/T : lymphocyte pro-B/T ; pré-B/T : lymphocyte pré-B/T ; B imm : lymphocyte B immature ; B naïf : lymphocyte B naïf ; LB circulant : lymphocyte B circulant ; CD4⁺/CD8⁺ : précurseur lymphocytaire double positif ; LT4/8 : lymphocytes T CD4⁺/CD8⁺.

accrue à certaines infections² par rapport aux hommes. Elles sont aussi plus susceptibles de développer des maladies auto-immunes, suggérant un système immunitaire globalement plus réactif [31]. Le chromosome X est porteur de nombreux gènes aux fonctions cruciales dans la régulation des mécanismes immunitaires [31]. Le processus d'inactivation du X pourrait donc participer à ce dimorphisme sexuel immunitaire.

Le chromosome Xi présente en effet des caractéristiques particulières dans certaines cellules du lignage hématopoïétique qui suggèrent une dynamique de régulation de l'état inactif spécifique de ce lignage adulte (Figure 3) [32]. Lors de la différenciation des lymphocytes B et T, l'ARN XIST se délocalise progressivement et transitoirement du Xi, tout en restant présent dans le noyau. Le paysage chromatinien du Xi est également modifié : la perte de XIST est associée à la disparition des marques chromatinienne répressives H3K27me3 et H2AK119ub. Cependant, lorsque les lymphocytes sont activés, XIST recouvre à nouveau le Xi (Figure 3) [32]. Ces changements n'entraînent pas de réactivation globale du Xi, mais certains gènes, notamment des gènes jouant un rôle dans l'immunité, sont ré-exprimés [32]. Le gène codant le récepteur *Toll-like*

TLR7 (*Toll-like receptor 7*), par exemple, échappe à l'ICX durant la différenciation des lymphocytes B. Il en est de même dans les macrophages et les cellules dendritiques qui l'expriment [32-34]. TLR7 est impliqué dans la détection d'ARN viral, et constitue l'un des facteurs clés du lupus érythémateux, une maladie auto-immune qui touche préférentiellement les femmes (80 % des cas). Ainsi, cette plasticité atypique de l'état inactif pourrait avoir des conséquences physiologiques à l'origine de dimorphismes sexuels.

Inactivation du X et cancers

Des anomalies du Xi ont été mises en évidence dans certains contextes cancéreux. Par exemple, la perte de l'expression de XIST et de marques d'hétérochromatine associées au Xi est observée dans le cancer du sein [35]. Une perte totale du Xi, souvent accompagnée d'une duplication du Xa, est également décrite dans de nombreux types de cancers (cancer du sein, des ovaires) [36, 37]. De ces processus résulte une expression accrue de gènes liés à l'X [35], en particulier des facteurs de croissance ou des oncogènes, dont la

² Telles que par : les virus MERS-CoV, de l'Hépatite B, Ebola ou les bactéries *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* ou *Lesptospira* spp.



surexpression pourrait mener à une croissance cellulaire anormale. Cependant, il n'existe actuellement aucune preuve d'un lien causal entre anomalie d'inactivation du X et tumorigenèse, notamment dans l'espèce humaine. Chez la souris, la délétion de *XIST* dans les cellules souches hématopoïétiques entraîne, chez les femelles uniquement, le développement d'hémopathies malignes très agressives et associées à une surexpression de certains gènes du chromosome X [38]. Dans ce contexte, *XIST* a donc un rôle de suppresseur de tumeur. Cependant, le statut d'inactivation du X n'ayant pas été étudié en détail dans ces souris mutantes, la question de l'action de *XIST* sur le maintien de l'état inactif du chromosome X reste ouverte.

Conclusion

Des avancées majeures ont récemment révélé l'extraordinaire plasticité du processus d'inactivation du X et les particularités d'espèce et de contexte qui y sont associées. Les divers mécanismes d'action de *XIST* sont encore à explorer en détail, tant dans la mise en place du processus d'inactivation du X que dans son maintien, et plus généralement dans l'homéostasie cellulaire.

La découverte que, loin d'être figé, l'état du X inactif reste modulable, ouvre des perspectives d'étude du dimorphisme sexuel et des maladies qui y sont associées. Si la stabilité de l'inactivation a jusqu'alors été principalement étudiée dans le système immunitaire, il est intéressant de noter que le chromosome X porte un nombre important de gènes jouant un rôle dans des fonctions cérébrales et que des gènes échappant à l'inactivation sont impliqués dans des maladies, telles que l'autisme et l'épilepsie [39]. L'approfondissement de notre connaissance de la régulation et de la stabilité de l'inactivation du X chez l'adulte pourrait donc révéler de nouveaux mécanismes à l'origine de ces diverses maladies (cancer, autisme, épilepsie et maladies du système immunitaire) et, idéalement, nous permettre d'identifier des biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques. ♦

SUMMARY

Latest insights on X-chromosome inactivation: When general principles should be revisited

The inactivation of one of the two X chromosomes of female mammals is a vital process and a paradigm for epigenetic regulations. X-inactivation is triggered, early during embryo development, by the accumulation of a peculiar noncoding RNA, *XIST*, which interacts with a plethora of molecular complexes and ultimately protects the coated chromosome from the expression machinery. Once installed, the inactive state is locked by multiple layers of chromatin modifications, ensuring its stable perpetuation across cell divisions. However, recent discoveries made in various model organisms urge us to revisit some of the general principles of the X-inactivation process. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions Pauline Andreu, Project Manager du Labex Who Am I?, ainsi que Céline Morey pour leurs relectures avisées du manuscrit. Nous remercions également la Ligue contre le Cancer qui soutient ce travail.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Guénet JL, Panthier JJ, Avner P, et al. L'héritage de Mary F. Lyon (1925–2014). *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 687–9.
- Chu C, Zhang QC, da Rocha ST, et al. Systematic discovery of *Xist* RNA binding proteins. *Cell* 2015 ; 161 : 404–16.
- McHugh CA, Chen CK, Chow A, et al. The *Xist* lncRNA interacts directly with SHARP to silence transcription through HDAC3. *Nature* 2015 ; 521 : 232–6.
- Minajigi A, Froberg J, Wei C, et al. Chromosomes. A comprehensive *Xist* interactome reveals cohesin repulsion and an RNA-directed chromosome conformation. *Science* 2015 ; 349 : 10.1126/science.aab2276 aab2276.
- Monfort A, Di Minin G, Postlmayr A, et al. Identification of *spen* as a crucial factor for *Xist* function through forward genetic screening in haploid embryonic stem cells. *Cell Rep* 2015 ; 12 : 554–61.
- Dossin F, Pinheiro I, Żylicz JJ, et al. SPEN integrates transcriptional and epigenetic control of X-inactivation. *Nature* 2020 ; 578 : 455–60.
- Żylicz JJ, Bousard A, Žumer K, et al. The implication of early chromatin changes in X chromosome inactivation. *Cell* 2019 ; 176 : 182–97.e23.
- Bousard A, Raposo AC, Żylicz JJ, et al. The role of *Xist*-mediated Polycomb recruitment in the initiation of X-chromosome inactivation. *EMBO Rep* 2019 ; 20 : e48019.
- Pintacuda G, Wei G, Roustan C, et al. hnRNP K recruits PCGF3/5-PRC1 to the *Xist* RNA B-repeat to establish polycomb-mediated chromosomal silencing. *Mol Cell* 2017 ; 68 : 955–969.e10.
- Almeida M, Pintacuda G, Masui O, et al. PCGF3/5-PRC1 initiates Polycomb recruitment in X chromosome inactivation. *Science* 2017 ; 356 : 1081–4.
- Gendrel AV, Apedaile A, Coker H, et al. SmcH1-dependent and independent pathways determine developmental dynamics of CpG island methylation on the inactive X chromosome. *Dev Cell* 2012 ; 23 : 265–79.
- Gdula MR, Nesterova TB, Pintacuda G, et al. The non-canonical SMC protein SmcH1 antagonises TAD formation and compartmentalisation on the inactive X chromosome. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 30.
- Chen CK, Blanco M, Jackson C, et al. *Xist* recruits the X chromosome to the nuclear lamina to enable chromosome-wide silencing. *Science* 2016 ; 354 : 468–72.
- Nesterova TB, Wei G, Coker H, et al. Systematic allelic analysis defines the interplay of key pathways in X chromosome inactivation. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 1–15.
- Jeon Y, Lee JT. YY1 Tethers *Xist* RNA to the inactive X nucleation center. *Cell* 2011 ; 146 : 119–33.
- Yamada N, Hasegawa Y, Yue M, et al. *Xist* exon 7 contributes to the stable localization of *Xist* RNA on the inactive X-chromosome. *PLoS Genet* 2015 ; 11 : e1005430.
- Marahrens Y, Panning B, Dausman J, et al. *Xist*-deficient mice are defective in dosage compensation but not spermatogenesis. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 156–66.
- Czerwiński JT, Lawrence JB. Silencing trisomy 21 with *XIST* in neural stem cells promotes neuronal differentiation. *Dev Cell* 2020 ; 52 : 294–308.e3.
- Wutz A, Jaenisch R. A shift from reversible to irreversible X inactivation is triggered during ES cell differentiation. *Mol Cell* 2000 ; 5 : 695–705.
- Briggs SF, Dominguez AA, Chavez SL, et al. Single-cell *XIST* expression in human preimplantation embryos and newly reprogrammed female induced pluripotent stem cells: *XIST* in human preimplantation embryos and iPSCs. *Stem Cells* 2015 ; 33 : 1771–81.
- Okamoto I, Patrat C, Thépot D, et al. Eutherian mammals use diverse strategies to initiate X-chromosome inactivation during development. *Nature* 2011 ; 472 : 370–4.
- Petropoulos S, Edsgård D, Reinius B, et al. Single-cell RNA-Seq reveals lineage and X chromosome dynamics in human preimplantation embryos. *Cell* 2016 ; 165 : 1012–26.
- Vallot C, Patrat C, Collier AJ, et al. XACT noncoding RNA competes with *XIST* in the control of X chromosome activity during human early development. *Cell Stem Cell* 2017 ; 20 : 102–11.
- Moreira de Mello JC, Fernandes GR, Vbranovski MD, et al. Early X chromosome inactivation during human preimplantation development revealed by single-cell RNA-sequencing. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 1–12.
- Zhou F, Wang R, Yuan P, et al. Reconstituting the transcriptome and DNA methylome landscapes of human implantation. *Nature* 2019 ; 572 : 660–4.

RÉFÉRENCES

26. Vallot C, Rougeulle C. Inactivation du chromosome X chez l'humain: XACT et XIST, à chacun son chromosome. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 223-5.
27. Vallot C, Huret C, Leseque Y, et al. XACT, a long noncoding transcript coating the active X chromosome in human pluripotent cells. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 239-41.
28. Casanova M, Moscatelli M, Chauvière LÉ, et al. A primate-specific retroviral enhancer wires the XACT lncRNA into the core pluripotency network in humans. *Nat Commun* 2019 ; 10 : 5652.
29. Sankovszki G, Panning B, Bates B, et al. Conditional deletion of Xist disrupts histone macroH2A localization but not maintenance of X inactivation. *Nat Genet* 1999 ; 22 : 323-4.
30. Carrel L, Brown CJ. When the Lyon(ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017 ; 372.
31. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nat Rev Immunol* 2010 ; 10 : 594-604.
32. Syrett CM, Anguera MC. When the balance is broken: X-linked gene dosage from two X chromosomes and female-biased autoimmunity. *J Leukoc Biol* 2019 ; 106 : 919-32.
33. Souyris M, Cenac C, Azar P, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018 ; 3 : eaap8855.
34. Souyris M, Mejía JE, Chaumeil J, et al. Female predisposition to TLR7-driven autoimmunity: gene dosage and the escape from X chromosome inactivation. *Semin Immunopathol* 2019 ; 41 : 153-64.
35. Chaligné R, Popova T, Mendoza-Parra M-A, et al. The inactive X chromosome is epigenetically unstable and transcriptionally labile in breast cancer. *Genome Res* 2015 ; 25 : 488-503.
36. Sirchia SM, Tabano S, Monti L, et al. Misbehaviour of XIST RNA in breast cancer cells. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5559.
37. Kawakami T, Zhang C, Taniguchi T, et al. Characterization of loss-of-inactive X in Klinefelter syndrome and female-derived cancer cells. *Oncogene* 2004 ; 23 : 6163-9.
38. Yildirim E, Kirby JE, Brown DE, et al. Xist RNA is a potent suppressor of hematologic cancer in mice. *Cell* 2013 ; 152 : 727-42.
39. Fang H, Distche CM, Berleth JB. X inactivation and escape: epigenetic and structural features. *Front Cell Dev Biol* 2019 ; 7 : 219.

TIRÉS À PART

C. Rougeulle

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médicaux-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Historique

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

▶ PUBLICATIONS AFM-Téléthon

▶ BRÈVES

▶ DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

▶ INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"



- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)
- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**
- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**
- Abonnez-vous aux **flux RSS**