

**ULB**

UNIVERSITÉ  
LIBRE  
DE BRUXELLES



Hôpital Universitaire  
des Enfants Reine Fabiola

Universitair Kinderziekenhuis  
Koningin Fabiola

# Rôle potentiel des micro-ARNs liés au chromosome X dans le dimorphisme sexuel du COVID-19

Maud Deny

Laboratoire de Pédiatrie, ULB

Promoteur: Pr. **Mustapha Chamekh**

Co-promoteur: Pr. **Georges Casimir**

# Les hommes atteints du COVID-19 présentent une morbidité et une mortalité plus élevées que les femmes

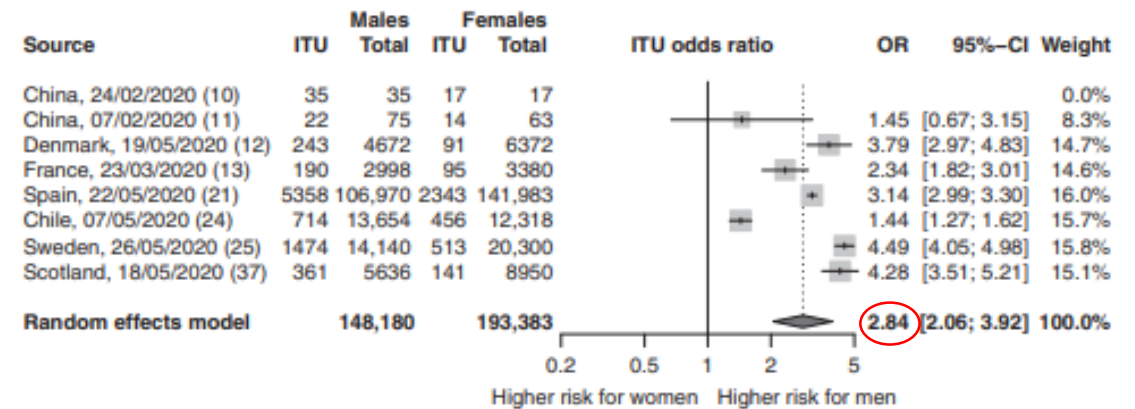
Meta-Analysis > Nat Commun. 2020 Dec 9;11(1):6317. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.

## Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission

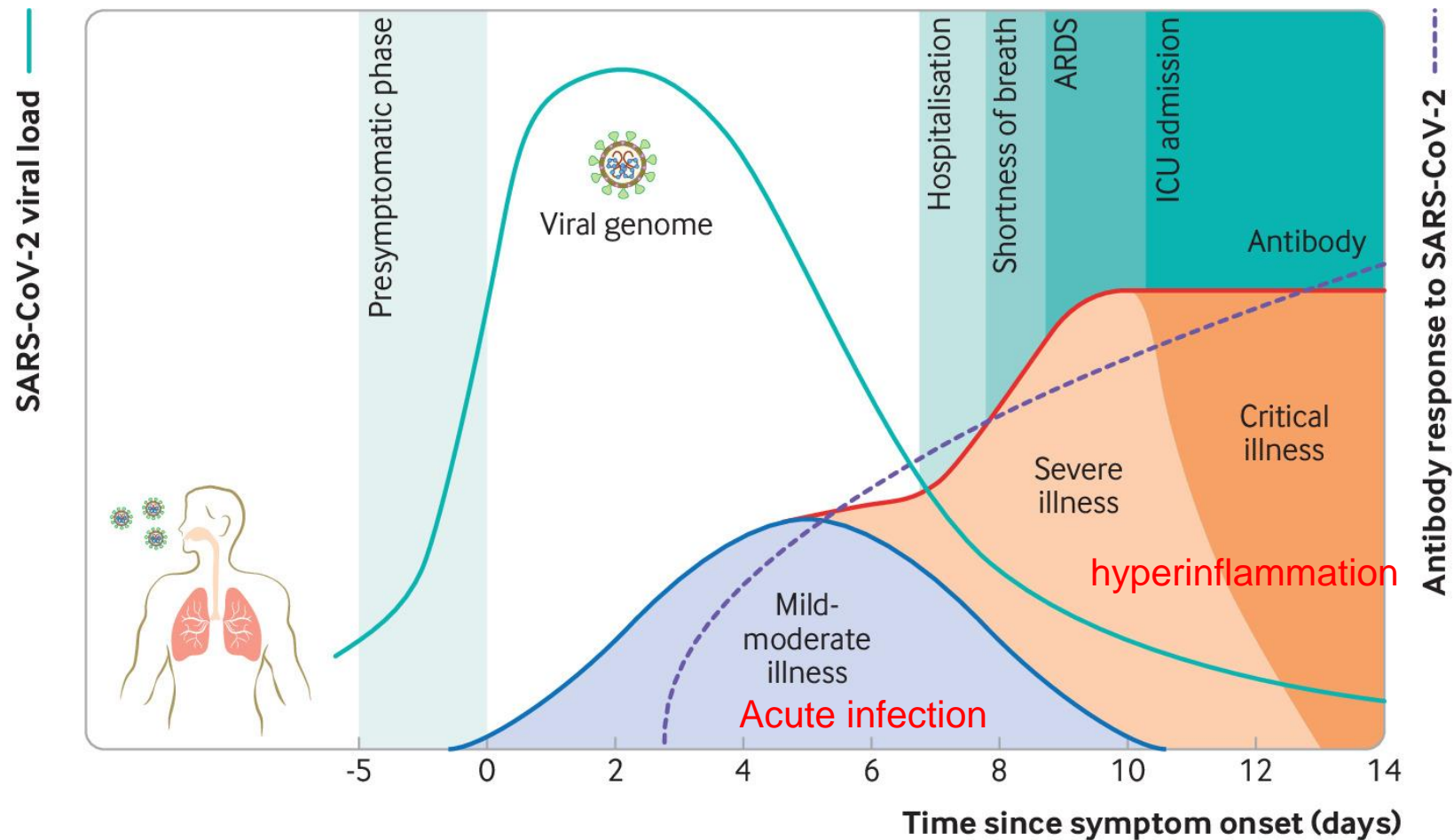
Hannah Peckham, Nina M. de Groot, Charles Raine, Anna Radziszewska, Coziana Ciurtin, Lucy R. Wedderburn, Elizabeth C. Rosser, Kate Webb & Claire T. Deakin

Anecdotal evidence suggests that Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the coronavirus SARS-CoV-2, exhibits differences in morbidity and mortality between sexes. Here, we present a meta-analysis of 3,111,714 reported global cases to demonstrate that, whilst there is no difference in the proportion of males and females with confirmed COVID-19, male patients have almost three times the odds of requiring intensive treatment unit (ITU) admission (OR = 2.84; 95% CI = 2.06, 3.92) and higher odds of death (OR = 1.39; 95% CI = 1.31, 1.47) compared to females. With few exceptions, the sex bias observed in COVID-19 is a worldwide phenomenon. An appreciation of how sex is influencing COVID-19 outcomes will have important implications for clinical management and mitigation strategies for this disease.

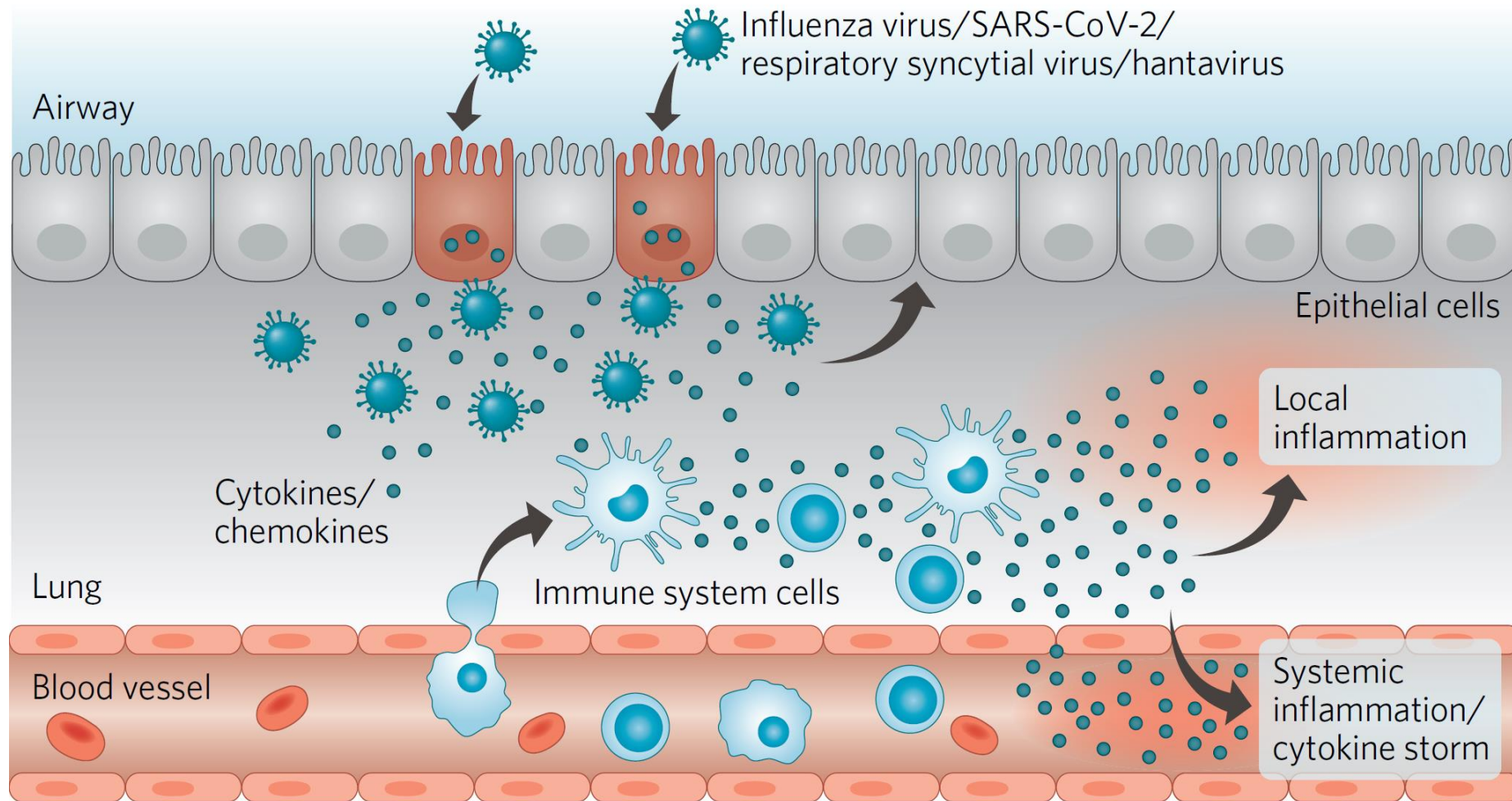
### Male sex is associated with a significantly increased risk of ITU admission within COVID-19 patients.



# La sévérité de la COVID-19 est liée à la réponse inflammatoire



# La réponse inflammatoire après infection au SARS-CoV-2



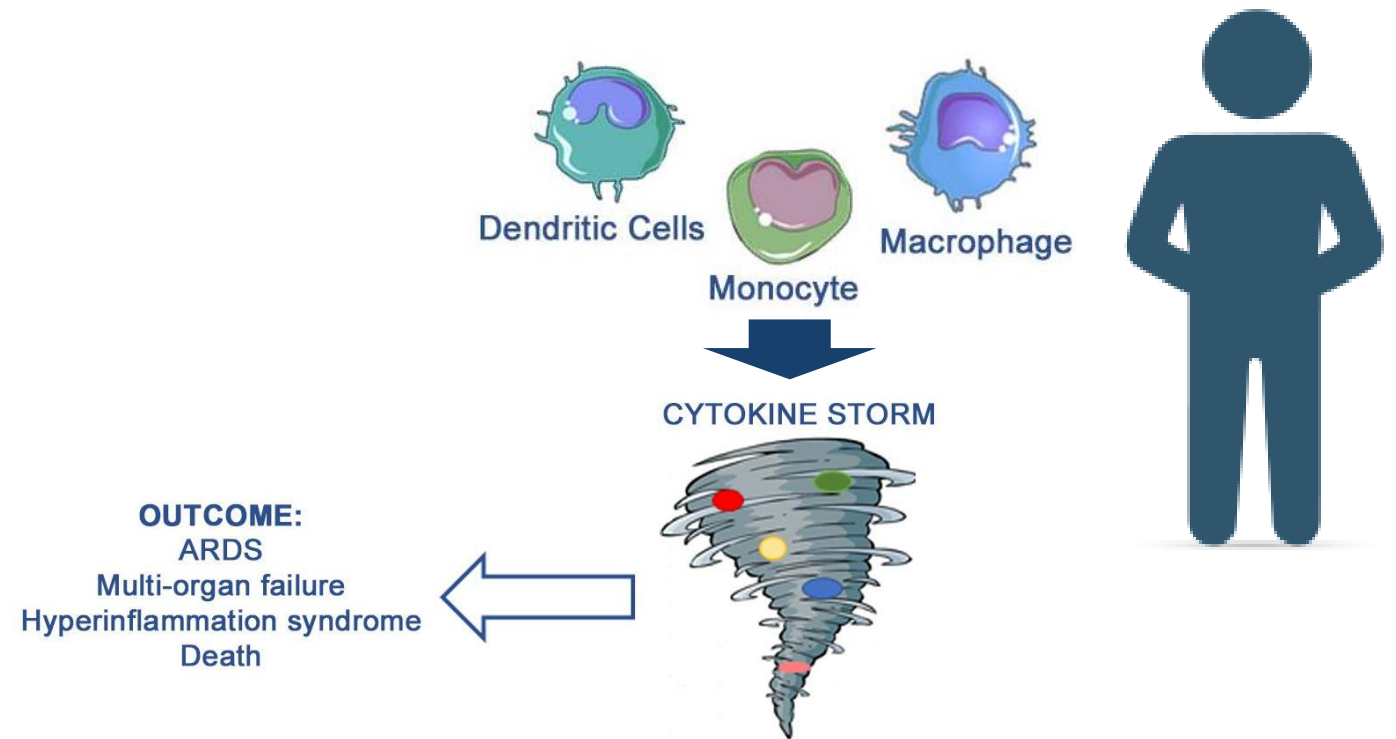
# Différences entre les sexes dans la réponse inflammatoire au SARS-CoV-2

Les hommes présentent des taux de cytokines plasmatiques plus élevés

Comparative Study > Nature. 2020 Dec;588(7837):315-320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.  
Epub 2020 Aug 26.

## Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes

Takehiro Takahashi, Mallory K. Ellingson, [...] Akiko Iwasaki 



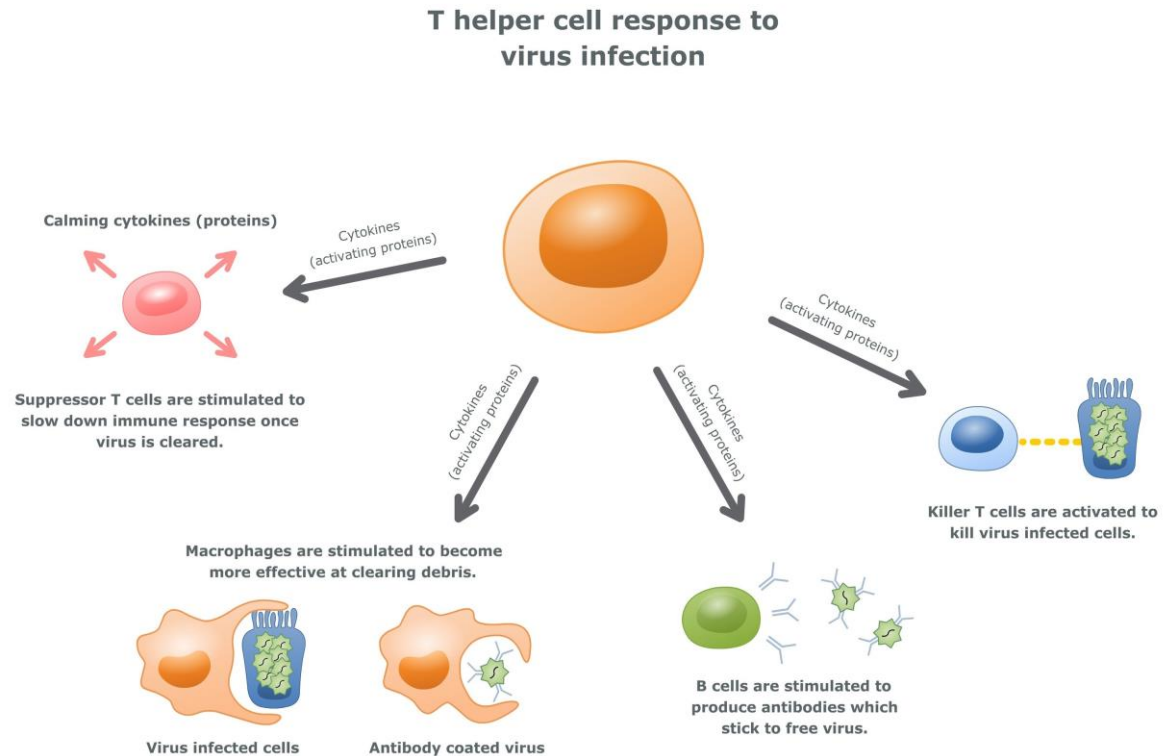
# Différences entre les sexes dans la réponse inflammatoire au SARS-CoV-2

Les femmes développent une réponse cellulaire protectrice plus forte et plus durable que les hommes

Comparative Study > Nature. 2020 Dec;588(7837):315-320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3. Epub 2020 Aug 26.

## Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes

Takehiro Takahashi, Mallory K. Ellingson, [...] Akiko Iwasaki



Note: Viruses are not to scale – they are much, much smaller.



# Les différences sexuelles dans les maladies inflammatoires ne concernent pas que le COVID-19

---

## Acute inflammation (poorer prognosis in males)

---

- Ebola
- MERS
- Hepatitis B
- Tuberculosis
- Leptospirosis
- Campylobacter
- Schistosomiasis
- Amebiasis
- Aspergillosis
- Streptococcus pneumoniae
- septic shock
- trauma
- burn injuries
- ...

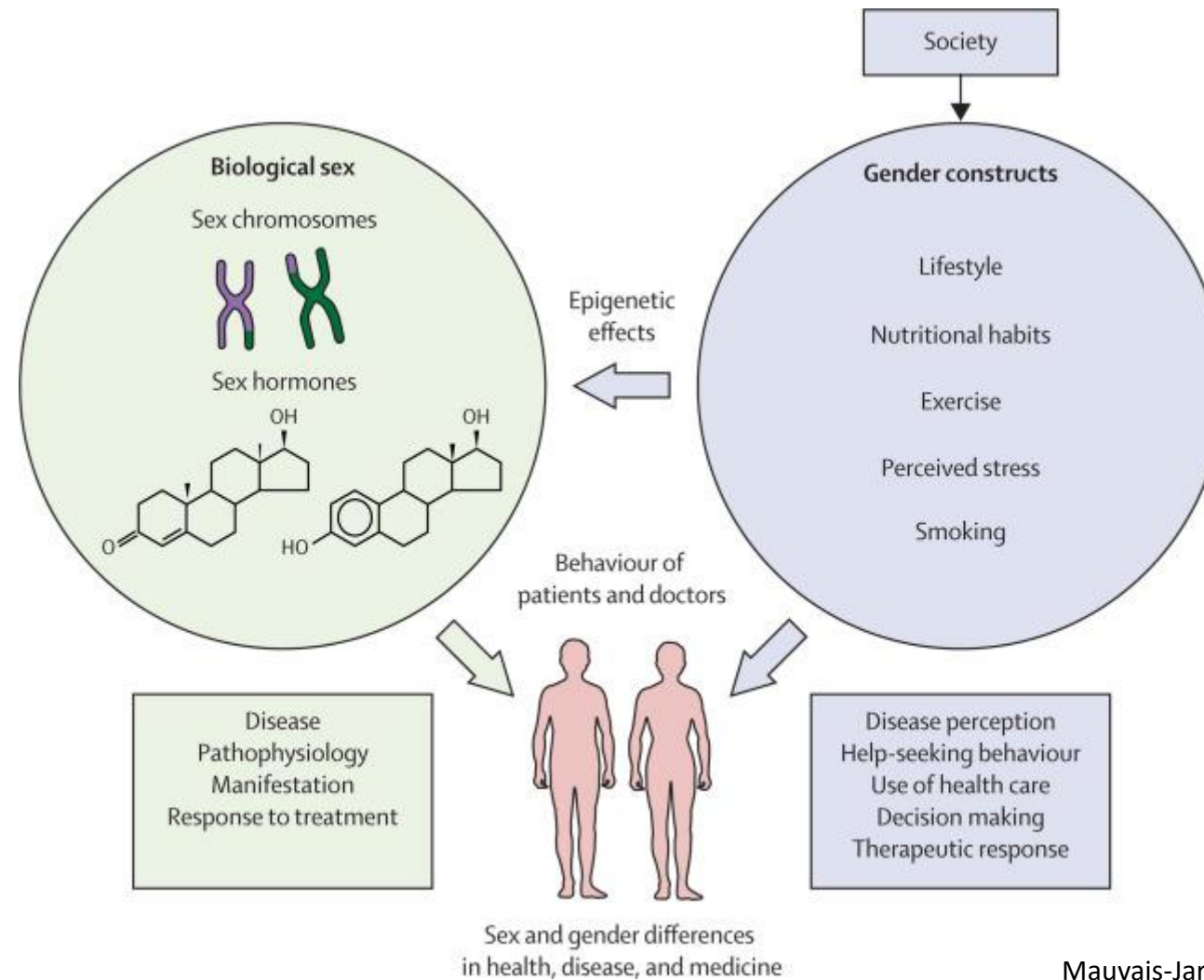


## Chronic inflammation (poorer prognosis in females)

---

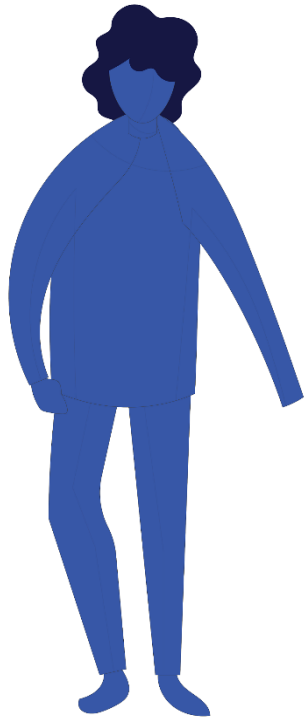
- Cystic fibrosis
- COPD
- Asthma
- Grave disease
- Hashimoto thyroiditis
- Multiple sclerosis
- Rheumatoid arthritis
- Systemic lupus erythematosus
- Sjogren disease
- ...

# Ce dimorphisme sexuel dans la réponse inflammatoire serait influencé par à la fois des facteurs “comportementaux” et “biologiques”

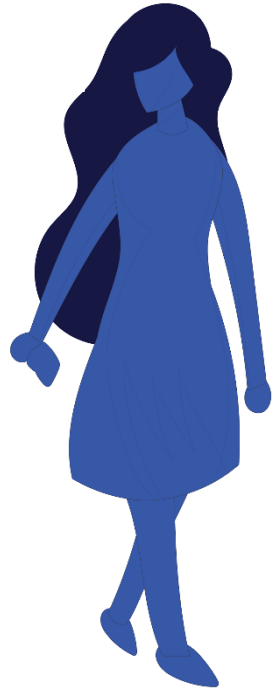




# Le chromosome X



XY



XX

Plus ou moins 15% des gènes liés au chromosome X échappent à l'inactivation

[Nature](#), 2005 Mar 17;434(7031):400-4.

**X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females.**

[Carrel L<sup>1</sup>](#), [Willard HF](#).

[Trends Genet](#), 2016 Jun;32(6):348-359. doi: 10.1016/j.tig.2016.03.007. Epub 2016 Apr 18.

**Escape Artists of the X Chromosome.**

[Balaton BP<sup>1</sup>](#), [Brown CJ<sup>2</sup>](#).

[Genome Biol](#), 2013 Nov 1;14(11):R122. doi: 10.1186/gb-2013-14-11-r122.

**Analysis of expressed SNPs identifies variable extents of expression from the human inactive X chromosome.**

[Cotton AM](#), [Ge B](#), [Light N](#), [Adoue V](#), [Pastinen T](#), [Brown CJ](#).

[Biol Sex Differ](#), 2015 Dec 30;6:35. doi: 10.1186/s13293-015-0053-7. eCollection 2015.

**Derivation of consensus inactivation status for X-linked genes from genome-wide studies.**

[Balaton BP<sup>1</sup>](#), [Cotton AM<sup>2</sup>](#), [Brown CJ<sup>1</sup>](#).

[Genome Res](#), 2011 Oct;21(10):1592-600. doi: 10.1101/gr.112680.110. Epub 2011 Aug 23.

**DNA methylation profiles of human active and inactive X chromosomes.**

[Sharp AJ<sup>1</sup>](#), [Stathaki E](#), [Migliavacca E](#), [Brahmachary M](#), [Montgomery SB](#), [Dupre Y](#), [Antonarakis SE](#).

[Nature](#), 2017 Oct 11;550(7675):244-248. doi: 10.1038/nature24265.

**Landscape of X chromosome inactivation across human tissues.**

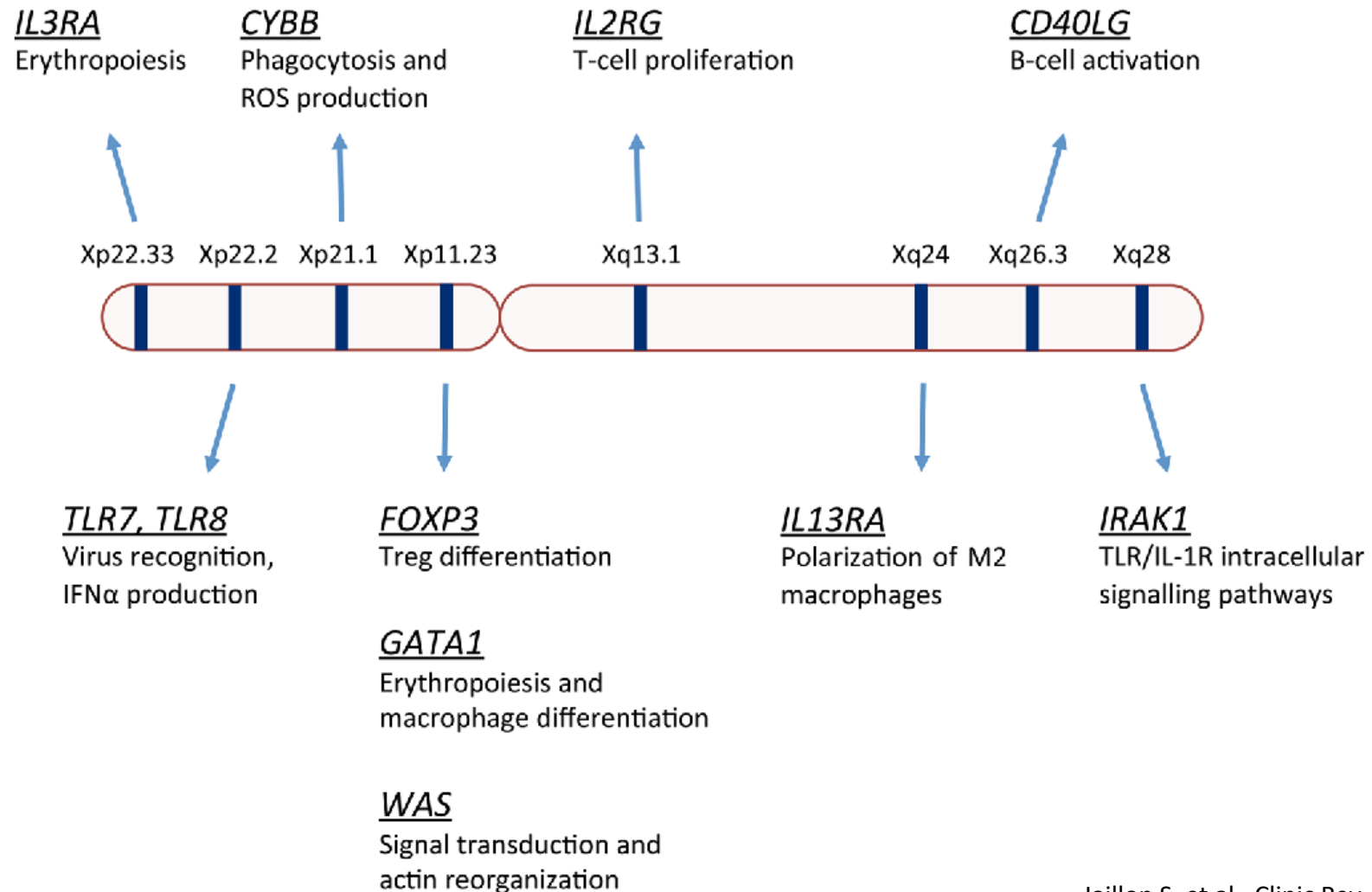
[Tukiainen T<sup>1,2</sup>](#), [Villani AC<sup>2,3</sup>](#), [Yen A<sup>2,4</sup>](#), [Rivas MA<sup>1,2,5</sup>](#), [Marshall JL<sup>1,2</sup>](#), [Satija R<sup>2,6,7</sup>](#), [Aguirre M<sup>1,2</sup>](#), [Gauthier L<sup>1,2</sup>](#), [Fleaharty M<sup>2</sup>](#), [Kirby A<sup>1,2</sup>](#), [Cummins BB<sup>1,2</sup>](#), [Castel SE<sup>8,9</sup>](#), [Karczewski KJ<sup>1,2</sup>](#), [Aquet E<sup>2</sup>](#), [Byrnes A<sup>1,2</sup>](#), [GTEx Consortium](#); [Laboratory Data Analysis & Coordinating Center \(LDACC\)—Analysis Working Group](#); [Statistical Methods groups—Analysis Working Group](#); [Enhancing GTEx \(eGTEx\) groups](#); [NIH Common Fund](#); [NIH/NCI](#); [NIH/NHGRI](#); [NIH/NIMH](#); [NIH/NIDA](#); [Biospecimen Collection Source Site—NDR1](#); [Biospecimen Collection Source Site—RPC1](#); [Biospecimen Core Resource—VARI](#); [Brain Bank Repository—University of Miami Brain Endowment Bank](#); [Leidos Biomedical—Project Management](#); [ELSI Study](#); [Genome Browser Data Integration & Visualization—EBI](#); [Genome Browser Data Integration & Visualization—UCSC Genomics Institute](#); [University of California Santa Cruz](#); [Lappalainen T<sup>6,8</sup>](#), [Regev A<sup>2,9</sup>](#), [Ardlie KG<sup>2</sup>](#), [Hacohen N<sup>2,3</sup>](#), [MacArthur DG<sup>1,2</sup>](#).

[Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci](#), 2017 Nov 5;372(1733). pii: 20160355. doi: 10.1098/rstb.2016.0355.

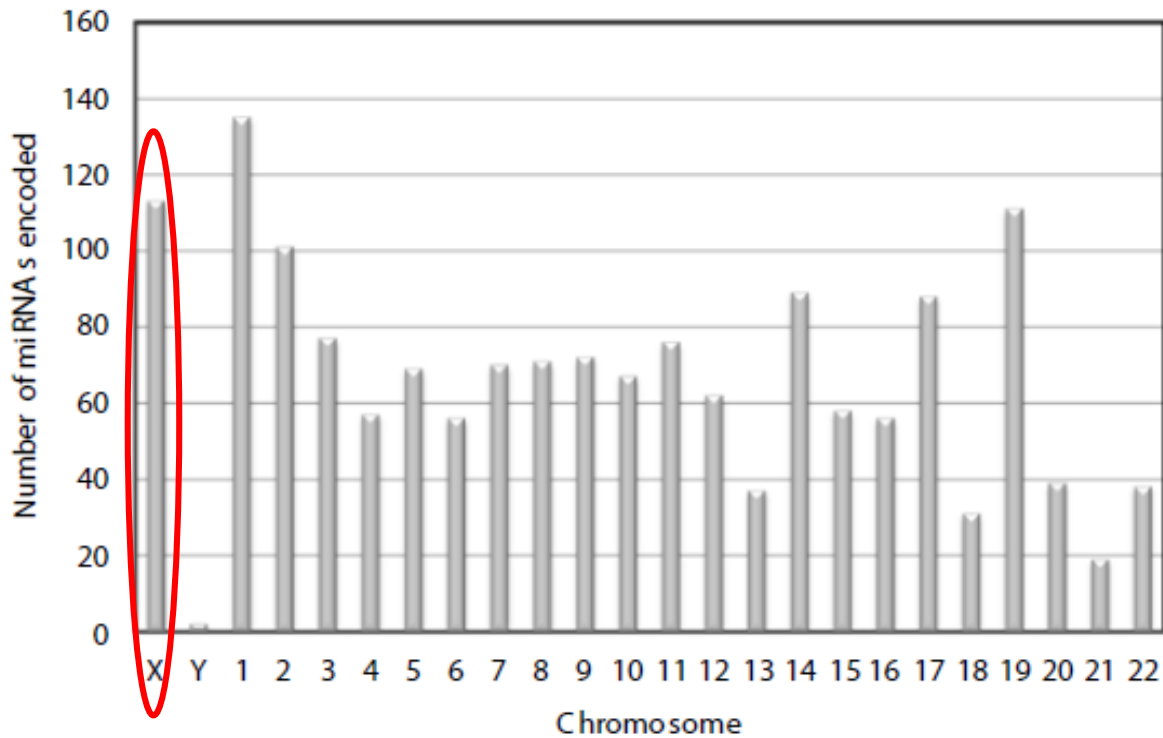
**When the Lyon(ized chromosome) roars: ongoing expression from an inactive X chromosome.**

[Carrel L<sup>1</sup>](#), [Brown CJ<sup>2</sup>](#).

# Le chromosome X contient plusieurs gènes impliqués dans la régulation des réponses inflammatoires

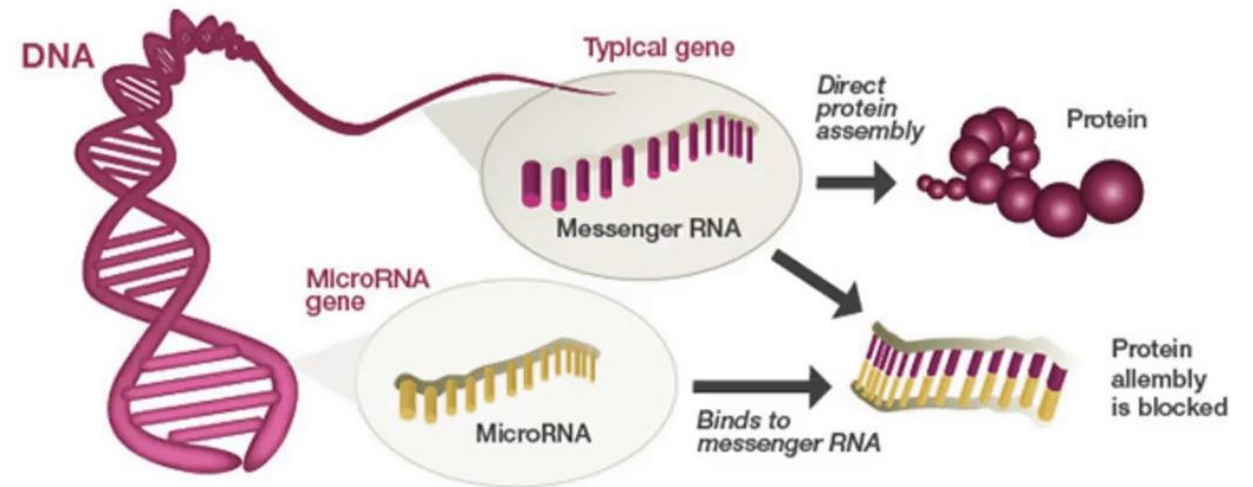


# Le chromosome X est enrichi en micro-ARNs



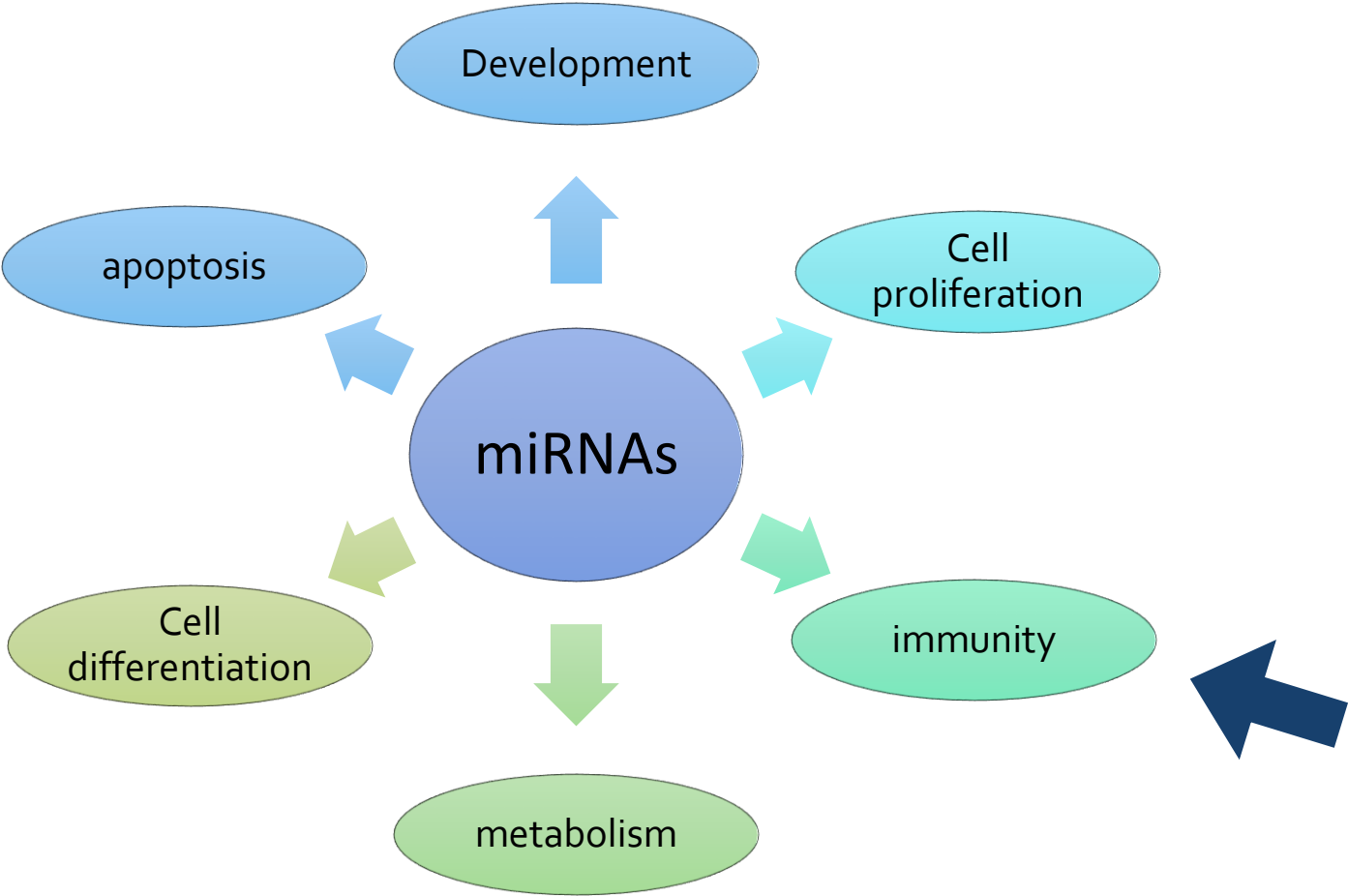
Hewagama A. Rheumatol Curr Res. 2013

Les micro-ARNs régulent l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel et bloquent la traduction en protéines



# Les micro-ARNs régulent les réponses inflammatoires

---



## But du projet

---

Quel est le rôle des micro-ARNs  
(particulièrement ceux liés au  
chromosome X) dans le  
dimorphisme sexuel de la  
réponse inflammatoire dans la  
COVID-19?

# Stratégie du projet

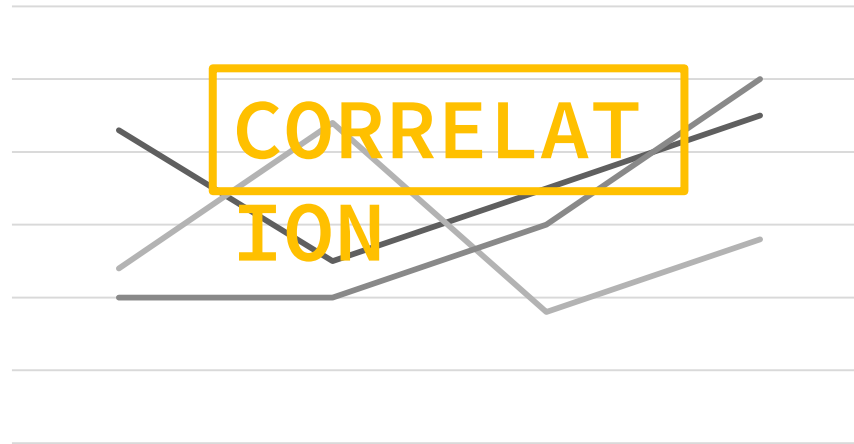
---

1



Comparer les profils d'**expression** des **miARNs** entre les hommes et les femmes souffrant de la COVID-19

2



Rechercher la corrélation entre la/les **miARNs** exprimés différemment entre les sexes, et les données **cliniques** et **inflammatoires**

3



Etudier le **rôle** potentiel et les **mécanismes d'action** des signatures de miRNAs candidats au niveau cellulaire

# Intérêts de cette étude

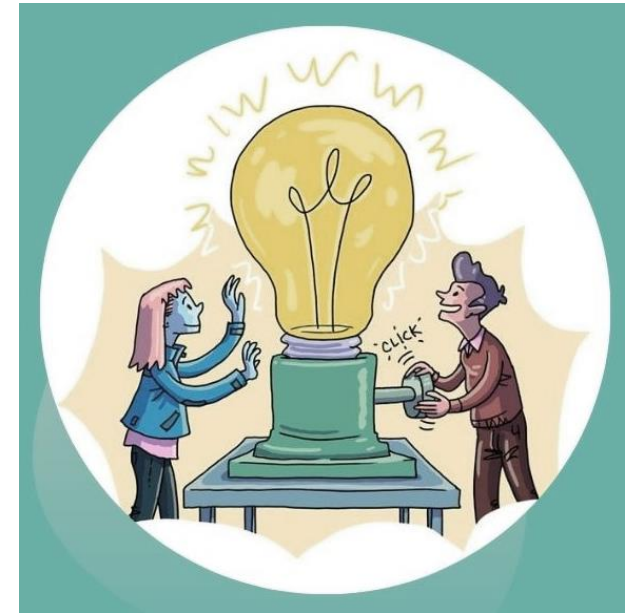


Contribuer à définir de nouveaux marqueurs biologiques pour le pronostic chez les patients hommes et femmes atteints de la COVID-19 et aider à optimiser la surveillance clinique fondée sur le sexe

Comprendre la contribution potentielle des miARNs dans le dimorphisme sexuel de la pathologie inflammatoire induite par COVID-19



Compte tenu de l'intérêt croissant pour l'utilisation des miARNs comme traitement, l'étude peut fournir des indices pour une approche thérapeutiques et peut également



Merci pour votre  
attention!