

Marc Fellous (notice <http://www.histoire.inserm.fr>)

Marc Fellous est né le 19 août 1938 à la Marsa (Tunisie). Il a mené ses études secondaires aux lycées Montaigne puis Charlemagne, à Paris, et ses études supérieures aux facultés de médecine et des sciences de Paris.

Externe (1961-1963), puis interne (1963-1970) des hôpitaux de Paris.

Docteur en médecine, lauréat de la faculté de médecine de Paris (1967).

Chef de travaux hospitalo-universitaires (1971-1980) à l'hôpital Saint-Louis à Paris, dans l'unité de recherche Inserm 93 "Immunogénétique de la transplantation humaine", dirigée par Jean Dausset (prix Nobel de physiologie ou médecine, 1980) et à l'Institut Pasteur de Paris, dans l'unité de génétique dirigée par François Jacob (prix Nobel de physiologie ou médecine, 1965).

Séjour post-doctoral dans le département de génétique de Walter Bodmer, University of Oxford, Angleterre (1974).

Doctorat d'Etat ès sciences, section de génétique, faculté des sciences de Paris (1977).

Année sabbatique dans l'unité de génétique de Michel Revel, Institut Weizmann des sciences de Rehovot, Israël (1980-1981).

Professeur de génétique (1981), de classe exceptionnelle (1992), puis émérite (2006) à l'université Paris Diderot-Paris VII.

Chef de l'unité d'immunogénétique humaine à l'Institut Pasteur de Paris (1981-2003).

Responsable de l'équipe "Analyse moléculaire des chromosomes X et Y. Anomalies de la différenciation sexuelle" au sein de l'unité de recherche Inserm 276 "Expression des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité", dirigée par Tommaso Meo à l'Institut Pasteur (1990-1995).

Successeur de Tommaso Meo à la direction de l'unité, dont l'intitulé devient "Régulation de l'expression génétique et pathologie moléculaire" (1996-2000).

Directeur de l'unité Inserm 527 "Génomique fonctionnelle et développement" à l'Institut Pasteur, Paris (2001-2004).

Chercheur dans l'équipe "Génomique et épigénétique des pathologies du placenta" au sein de l'unité 567 (2005-2010), dirigée par Axel Kahn, puis dans l'équipe "Génomique, épigénétique et physiopathologie de la reproduction" au sein de l'unité mixte de recherche Inserm 1016/CNRS 8104/université Paris Descartes, dirigée par Pierre-Olivier Couraud à l'Institut Cochin (2010-2014).

scientifiques et de gestion de la recherche

Membre de la commission scientifique spécialisée (CSS) de l'Inserm "Biologie et pathologie moléculaire générale, coagulation, immunologie, génétique fondamentale, virologie générale, bactériologie, parasitologie" (1974-1979), du conseil scientifique (1982) et de la CSS "Génétique moléculaire et cellulaire, oncogène" (1991-1995).

Membre du conseil scientifique de biologie de l'Inra et du CEA.

Président du colloque Inserm d'animation de la recherche "Génétique moléculaire et pathologie" (1984-1985).

Responsable d'un programme de recherche Inserm réseau Nord/Sud sur les anomalies de la détermination du sexe, avec l'Algérie, la Tunisie, le Brésil, l'Argentine, l'Inde et l'Égypte (1987-1989, 1990-1992).

Coordinateur scientifique de la Fondation européenne pour la science et la culture (1993).

Responsable des programmes de recherche Inserm/Conycit avec le Brésil (1996-1998), ECOS avec le Chili (1996-1999) et avec la faculté de médecine de Sousse en Tunisie (1997-1999).

Président de la commission "Génie biomoléculaire", chargé de l'étude des risques liés aux OGM par le ministère de l'Agriculture et de l'Environnement (1998-2003), et de la commission "Génétique et biochimie" à l'université Paris VII (1998-2001).

Président du comité scientifique de l'Agence nationale de recherche (ANR) "Biotechnologie végétale" (2000-2008).

Sociétés savantes - Académies

Membre de la Genetics Society d'Angleterre, de la Société d'immunologie et de la reproduction (1978).

Membre de l'Human Genome Organisation - HUGO (1989).

Membre et trésorier de la Société française de génétique (1988-1997), dont il fut l'un des fondateurs avec Josué Feingold et Roland Berger, notamment.

Membre de l'American Society of Human Genetics (1990).

Initiateur de la collaboration de la Société française de génétique avec la revue *médecine/sciences*, qui publiait son Bulletin dans ses colonnes (1990-2000).

Président (2001-2004), puis vice-président (2005) de la Société française de génétique humaine.

Président de l'Association française des biotechnologies végétales depuis 2009).

Membre du conseil scientifique de l'Association française pour l'information scientifique.

Membre du comité scientifique de la Cité des sciences et de l'industrie de La Villette.

Prix - distinctions

Lauréat de la faculté de médecine de Paris (1967), prix de thèse - médaille d'argent (1970).

Grand prix d'Etat de l'Académie des sciences – Institut de France (1980), prix de l'hospitalisation privée (1981).

Grand prix de l'Académie de l'agriculture (2009).

Docteur honoris causa de la ville de Trujillo, Pérou (1993).

Officier dans l'Ordre national du mérite (2006).

Travaux scientifiques

Les travaux en génétique humaine de Marc Fellous concernent la régulation de l'expression de gènes du système HLA et des systèmes sanguins, et les mécanismes de détermination du sexe et de l'infertilité. Il a entamé sa carrière

scientifique au début des années 1970 dans l'unité Inserm récemment créée de Jean Dausset sur l'immunogénétique de la transplantation humaine à l'hôpital Saint-Louis. Jean Dausset travaillait sur le système HLA (human leukocyte antigen), dont la découverte lui valut le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1980. Ce système HLA est composé d'antigènes de leucocytes, qui forment le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme. Ces antigènes sont des molécules à la surface des cellules, qui permettent l'identification par le système immunitaire.

Marc Fellous a étudié les mécanismes qui contrôlent l'expression des gènes HLA et, notamment, le rôle joué par la bêta-2-microglobuline dans l'expression des gènes HLA de classe I. Il a démontré que dans certaines lignées cellulaires, la synthèse de bêta-2-microglobuline était empêchée par une mutation du codon d'initiation de ce gène, ce qui a permis de montrer son rôle dans la stabilisation et l'expression de molécules HLA à la surface cellulaire. En tirant parti de la méthodologie des hybrides de cellules somatiques, il a étudié également la biosynthèse des antigènes de groupe sanguin du système P, qui comprend les antigènes P, P1 et PK, le groupe PK étant très rare chez l'homme. Il a montré que les gènes contrôlant P, P1 et PK ne sont pas portés par les mêmes chromosomes et que l'antigène PK est le précurseur des antigènes P et P1. Ces travaux ont permis de proposer un nouveau schéma de biosynthèse de ce système, qui était cohérent avec les données biochimiques obtenues à la même période par Donald Marcus au centre Albert Einstein à New York.

En 1980, Marc Fellous effectue une année sabbatique dans l'unité de génétique de Michel Revel à l'Institut Weizmann des sciences à Rehovot (Israël). Il y explore avec succès le rôle des interférons alpha, bêta, gamma sur la régulation transcriptionnelle permettant l'expression des gènes du système HLA. Il a notamment montré que l'interféron-gamma induit efficacement l'expression d'antigènes HLA, ce qui a permis de mieux comprendre les fonctions biochimiques variées des interférons. A son retour à Paris, il développe une thématique de recherche sur la régulation transcriptionnelle des gènes du système HLA par les interférons. Son équipe découvre, par d'élégantes expériences de complémentarité fonctionnelle, des gènes clés, tel le gène *tyk2*, dans la voie de signalisation des interférons alpha et bêta, ouvrant ainsi de nouvelles voies de recherche. Il développe également une deuxième thématique sur la détermination du sexe chez l'homme et sur l'identification des anomalies génétiques, conduisant à des pathologies ; un nouveau domaine de génétique, initié en collaboration avec Jean Weissenbach. Grâce à la combinaison des approches de génétique somatique et de biologie moléculaire, ils vont isoler les premiers marqueurs du chromosome Y, qui fait partie du système XY de détermination sexuelle. Avec des pédiatres de l'hôpital Necker-Enfant malades, dont Raphaël Rappaport, il met en évidence le mécanisme moléculaire impliqué chez les hermaphrodites à caryotype 46, XX : il s'agit de la translocation d'un fragment du bras court du chromosome Y sur celui du chromosome X. En 1990, avec Peter Goodfellow, il identifie sur le chromosome Y, le gène *SRY*, qui joue un rôle-clé dans le déterminisme du sexe masculin.

Marc Fellous s'est intéressé aux mécanismes de l'infertilité féminine, en explorant l'implication du facteur de transcription FoxL2 dans la fonction ovarienne. En utilisant un modèle animal de réversion sexuelle (mutation *PIS*, chèvre sans cornes) et des approches de clonage positionnel, il identifie avec Daniel Vaiman,

une région du génome (région 1q42 chez la chèvre et région 3q23 chez l'homme) contenant le gène FoxL2, dont l'haplo-insuffisance est responsable du syndrome BPES (blépharophimosis-ptosis-*épicanthus inversus*). Ce syndrome est une affection génétique rare à transmission dominante, qui, dans certains cas, donne lieu à une insuffisance ovarienne prématurée. En collaboration avec une équipe de la faculté de médecine de Gand, les mutations du gène FoxL2 chez des patients BPES ont été analysées et ont conduit à démontrer l'association du syndrome BPES de type 1 avec des mutations produisant des protéines tronquées, alors que le syndrome BPES de type 2 est plutôt associé à des mutations induisant la synthèse de protéines allongées. Marc Fellous et ses collaborateurs ont également analysé la fonction normale de la protéine FoxL2 pour montrer son implication dans le développement des ovaires.

Marc Fellous est également un expert des OGM et président de l'Association française des biotechnologies végétales. Il a été président de la commission du génie biomoléculaire chargé de l'étude des risques liés aux OGM par les ministères de l'Agriculture et de l'Environnement.