

Le Prix scientifique 2007, doté de 500 000 euros,

Fondation Lefoulon-Delalande
(créée en 2000)

récompense les professeurs

Christine et Jonathan Seidman



*Le professeur
Christine
Edry Seidman*

Née le 4 décembre 1952,
Kalamazoo, Michigan, États-Unis
Harvard Medical School
Dept of Genetics, NRB-256
77 Avenue Louis Pasteur
Boston, MA 02115
Tél. (617) 432-7871 (secrétariat) - Fax (617) 432-7832
Courriel : cseidman@genetics.med.harvard.edu

Formation

Septembre 1970 - Juin 1974
B.S. (biochimie), université Harvard
Septembre 1974 - Juin 1978
Doctorat en médecine, université George Washington

Expérience postdoctorale

Internat et résidanat :
Juillet 1978 - Juin 1979
Internat en Médecine Interne, Johns Hopkins Hospital
Juillet 1979 - Juin 1981
Résidanat en Médecine Interne, Johns Hopkins Hospital
Bourses de recherche :
Juillet 1981 - Juin 1982
Chercheur invité, Biologie Humaine et de la Reproduction
Keiko Ozato, Ph.D., NICHD, National Institute of Health
Juillet 1982 - Juin 1986
Bourse de recherche clinique en Médecine, unité
de cardiologie, Massachusetts General Hospital, Boston
Bourse de recherche en Médecine,
Harvard Medical School, Boston

Permis d'exercice et certificats

1981 American Board of Internal Medicine, Certificat
Permis d'exercice, Maryland
1986 Permis d'exercice, Massachusetts
American College of Cardiology, Certificat

Fonctions académiques

1986-1987 Chargée de cours en Génétique, Harvard Medical School
1987-1991 Professeur assistant de Médecine, Harvard Medical School
1991-1997 Professeur associé de Médecine, Harvard Medical School
Depuis 1997 Professeur de Médecine, Harvard Medical School
et Brigham and Women's Hospital
Depuis 1998 Professeur de Génétique, Harvard Medical School
Depuis 2005 Professeur Thomas W. Smith en Médecine et Génétique,
Harvard Medical School et Brigham and Women's Hospital

Fonctions hospitalières ou institutions affiliées

Juillet 1987 - Décembre 1991
Médecin associé, Brigham and Women's Hospital
Depuis 1992 Médecin, Brigham and Women's Hospital
1994-1999 Investigateur associé, Howard Hughes Medical Institute,
Brigham and Women's Hospital
Depuis 1995 Membre du Harvard Institute of Human Genetics
Depuis 1999 Investigateur, Howard Hughes Medical Institute,
Brigham and Women's Hospital
Depuis 2003 Directeur associé, Harvard Partners Center for Genetics and Genomics
Depuis 2004 Associé, Broad Institute
Depuis 2006 Associé principal, Broad Institute

Responsabilités hospitalières et dans les services de centres de soins

Depuis 1987 Médecin traitant, Division Cardiovasculaire,
Brigham and Women's Hospital
Depuis 1992 Directeur, Centre de Génétique Cardiovasculaire,
Brigham and Women's Hospital
Depuis 1998 Spécialiste de la lecture d'ECG,
personnel de la Division Cardiovasculaire
ReaderCore Curriculum Lecture series Division Cardiovasculaire

Principales responsabilités administratives depuis 2000

2000-2004 Comité mixte sur le Statut des femmes, Harvard Medical School
2003-2005 Membre de la commission du projet pilote Core, HSCI
de l'institut Harvard sur les cellules souches
Commission de thérapie génique humaine d'Harvard
2005 Membre du groupe de travail sur la faculté des femmes,
université Harvard
Depuis 2005 Membre du comité consultatif auprès du directeur,
National Institutes of Health
Membre du groupe de travail sur le séquençage médical, NHGRI
Depuis 2006 Membre du groupe de travail cardiovasculaire du Brigham
Research Institute
Présidence du groupe de travail sur la génétique
du Brigham Research Institute
2007 Membre du groupe de travail dGAP, NHGRI

Sociétés savantes

2000 Membre du Heart Failure Society of America
2001 Membre du Comité de Sélection des bourses dans le domaine
Cardiovasculaire, Brigham and Women's Hospital
Depuis 2002 Président du NIH Cardiovascular Sciences IRS Study Section
Boundaries
Membre du Comité des bourses nommées, Brigham
and Women's Hospital
Commission consultative des dons, National Marfan Society
Depuis 2003 Membre de l'American Physiological Society
Membre du comité consultatif, BurroughsWellcome Fund
Transitional Research



- 2003-2005 Membre du Comité scientifique d'Édition, American Heart Association
- Depuis 2004 Membre du Comité de pilotage des Partners en Génétique et Génomique
Membre du Comité consultatif cardiovasculaire global de GlaxoSmithKline
- Depuis 2005 Membre du Comité consultatif scientifique du Programme Sandler pour la recherche sur l'Asthme
- Depuis 2006 Membre de la Genetics Society of America
Membre de l'American Society of Human Genetics

Comités de rédaction

- Depuis 2001 *Circulation*, éditeur consultant
Circulation Research, membre du comité de rédaction,
Congenital Heart Disease Miniseries
- 2002 *Circulation Research*, éditeur invité

Prix et distinctions

- 2000 Prix de l'American Society for Clinical Investigation
Prix de la conférence Louis F. Bishop de l'American College of Cardiology
Prix du Gill Heart Institute pour contributions exceptionnelles à la recherche dans le domaine cardiovasculaire
- 2002 12^e prix annuel Bristol-Myers Squibb réalisations remarquables en recherche cardiovasculaire (conjointement avec Jonathan Seidman, PhD)
Bourse, International Society Heart Research
Conférence Robert L. Frye, Mayo Clinic, Division des maladies cardiovasculaires
- 2003 Chercheur distingué, Conseil en Sciences Cardiovasculaires de base, American Heart Association
- 2004 Conférence Walter B. Cannon, American Physiological Society
- 2005 Association des Cardiologues d'université
Prix pour réalisations remarquables d'anciens élèves, université George Washington
Membre de la National Academy of Sciences
Fondation Lefoulon-Delalande, Grand Prix scientifique 2007 (remis conjointement à Jonathan Seidman, PhD)
- 2007



*Le professeur
Jonathan
G. Seidman*

Né le 22 avril 1950 à New York City, États-Unis
Harvard Medical School
Dept of Genetics, NRB-256
77 Avenue Louis Pasteur
Boston, MA 02115
Tél. (617) 432-7871 (secrétariat), (617) 432-7830 (direct)
Fax (617) 432-7832
Courriel : seidman@genetics.med.harvard.edu

Formation

- 1975 Doctorat (Ph.D) université du Wisconsin, Madison, Wisconsin
(Titre de la thèse : Biosynthèse des ARN de transfert : Conversion d'un grand ARN Précurseur en ARNs de transfert Proline et Serine de Bactériophage)
- 1972 B.S. université Harvard, Cambridge, Massachusetts,
Mention bien (Biochimie)

Expérience postdoctorale

- 1975-1976 Boursier Postdoctoral, avec le docteur Philip Leder, Laboratoire de Génétique Moléculaire, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
- 1976-1979 Chargé de recherches, avec le docteur Philip Leder, NICHD, Laboratoire de Génétique Moléculaire, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Fonctions académiques

- 1979-1981 Investigateur, Laboratoire de Génétique Moléculaire, NICHD, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
- 1981-1984 Professeur adjoint, Département de Génétique, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
- 1984-1988 Professeur agrégé, Département de Génétique, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
- 1988-2005 Investigateur, Howard Hughes Medical Institute, Département de Génétique, Harvard Medical School, Boston, MA
- Depuis 1988 Professeur, Département de Génétique, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts
- Depuis 1995 Professeur de Génétique Cardiovasculaire Henrietta B. and Frederick H. Bugher, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Principales responsabilités administratives

- Depuis 2005 Membre du Comité permanent IACUC sur les animaux, Harvard Medical School

Principales nominations à des commissions

- 1999-2002 Conseil de Faculté de la Harvard Medical School
- Depuis 2003 Senior Faculty, Harvard Partners Center for Genetics and Genomics
- Depuis 2004 Section d'étude CDD, National Institutes of Health
Attaché, Harvard-MIT Broad Institute



Depuis 2005 Membre du Groupe de travail sur le séquençage Médical, NHGRI
Conseil de Faculté de la Harvard Medical School

Sociétés savantes

Depuis 2000 Sigma Xi, Association des Immunologistes américains
Society for Developmental Biology
2000-2004 Membre de l'International Society Heart Research
Depuis 2006 Membre de la Genetics Society of America
Membre de l'American Society of Human Genetics

Comités de rédaction

Depuis 1986 Membre Fondateur, *Current Protocols Series*
Depuis 1987 Membre du comité de rédaction, *Current Protocols in Molecular Biology*
Depuis 1992 Membre du comité de rédaction, *Current Protocols in Human Genetics*
Depuis 1995 *Circulation Research*

Prix et distinctions

2000 Prix du Gill Heart Institute pour contributions exceptionnelles à la recherche cardiovasculaire
2002 12^e prix Annuel Bristol-Myers Squibb pour réalisations remarquables en recherche Cardiovasculaire (remis conjointement à Christine Seidman, MD)
2007 Membre, National Academy of Sciences
Fondation Lefoulon-Delalande, Grand Prix scientifique 2007 (remis conjointement à Christine Seidman, MD)

Recherche, enseignement et contribution clinique

Depuis 2000 Précepteur HMS Cannon Society
2003-2004 Directeur d'études, Épidémiologie en Génomique et Génétique
Depuis 2005 Directeur d'études, HPCGG Génétique en Médecine

Résumé des recherches des professeurs Christine et Jonathan Seidman

Les docteurs Jonathan et Christine Seidman se sont distingués par leurs contributions fondamentales à la compréhension des bases moléculaires des maladies cardiaques humaines. Ils ont découvert les mutations génétiques responsables des cardiomyopathies hypertrophique, métabolique et dilatée et des maladies congénitales du cœur. En construisant des mutations humaines dans des organismes modèles, les Seidman ont déterminé des signaux pathogéniques importants pour ces maladies. Leur travail améliore le diagnostic des maladies cardiaques, fournit des connaissances mécanistiques et permet de nouvelles opportunités de traitement.

Les études génétiques des Seidman ont commencé avec la cardiomyopathie hypertrophique (CMH), une

maladie énigmatique caractérisée par une croissance inexplicquée du muscle cardiaque qui survient chez un individu sur cinq cents et explique la mort par arrêt cardiaque chez les athlètes.

En 1989, ils ont cartographié le premier gène de la CMH et ont ensuite mis en évidence les mutations responsables de la maladie dans le gène de la chaîne lourde bêta de la myosine cardiaque. Cette découverte a conduit les Seidman à identifier d'autres gènes humains de la CMH, comme la troponine T cardiaque, l'alpha tropomyosine, la protéine-C de liaison de la myosine et la chaîne lourde alpha de la myosine cardiaque. Collectivement, leur travail a établi la CMH comme une maladie du sarcomère.

En reproduisant des mutations du sarcomère humain chez la souris, les Seidman ont découvert des aspects inattendus de la physiopathologie de la CMH. Ils ont trouvé que les mutations CMH dans la myosine augmentaient les fonctions biophysiques - et ne les diminuaient pas -, un résultat qui allait à l'encontre de l'idée classique selon laquelle l'hypertrophie était une réponse compensatoire à une fonction contractile réduite.

Les Seidman ont aussi découvert les causes génétiques des formes atypiques d'hypertrophie cardiaque, telles que des mutations dans la sous-unité gamma-2 régulatrice de la protéine kinase activée par l'AMP (PRKAG2) et dans la protéine de membrane 2 associée au lysosome (MP-2).

Leurs études ont révélé des manifestations physiopathologiques distinctes par lesquelles ces mutations provoquaient l'hypertrophie qui a expliqué les arythmies accompagnant ces défauts génétiques et mettant en jeu le pronostic vital.

Les causes génétiques de l'insuffisance cardiaque ont été largement étudiées par les Seidman. Ils ont identifié des mutations chez l'homme dans la lamine A, protéine d'enveloppe nucléaire, la cause génétique la plus courante de cardiomyopathie dilatée accompagnée d'anomalies électrophysiologiques, et dans le phospholamban, qui perturbe la recapture du calcium dans le réticulum sarcoplasmique. Les Seidman ont

aussi décrit des mutations dans les gènes des protéines du sarcomère et ont montré qu'elles avaient des conséquences réciproques sur les fonctions biophysiques modifiées par les mutations hypertrophiques.

Les études des Seidman sur les causes génétiques de la maladie congénitale du cœur a conduit à la découverte de mutations dans les gènes des facteurs de transcription NKX2.5 et TBX5. Leur travail a établi le paradigme que des taux inadaptes de facteurs de transcription cardiaques pendant le développement sont la cause de la survenue de malformations cardiaques. Leur groupe a produit des modèles de maladie cardiaque congénitale et a défini les cibles en aval des facteurs de transcription qui sont critiques pour la morphogenèse cardiaque, la septation et la formation du système électrophysiologique cardiaque.

Les études génétiques cardiovasculaires des Seidman permettent le diagnostic moderne, basé sur les gènes, de plusieurs maladies humaines, elles ont fourni un cadre moléculaire à la compréhension de situations cardiaques complexes et ont montré le bénéfice de l'information génotypique pour l'amélioration de la prise en charge des malades.

Principales publications communes aux deux lauréats

- ◆ 1989 Jarcho J-J., McKenna WJ., Pare J.A.P., Solomon S.D., Holcombe R.F., Dickie S., Levi T., Seidman J.G., Seidman C.E. "Mapping a Gene for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy to Chromosome 14q1", *N. Eng. J. Med.*, 321(20) :1372-8.
- ◆ 1990 Geisterfer-Lowrance AAT., Kass S., Tanigawa G., Vosberg H.P., McKenna, Seidman J.G. and Seidman C.E. "A Molecular Basis for Familial Hypertrophic Cardiomyopathy : A β Cardiac Myosin Heavy Chain Gene Missense Mutation", *Cell*, 62: 999-1006.
- ◆ 1991 Rosenzweig A., Watkins H., Hwang D-S., Miri M., McKenna W., Traill T.A., Seidman J.G., Seidman C.E. "Hematologic identification of myosin mutations permits pre-clinical diagnosis of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy", *N. Eng. J. Med.*, 325(25) : 1753-60.
- ◆ 1992 Watkins H., Rosenzweig A., Hwang D-S, Levi T., McKenna W., Seidman C.E., Seidman J.G. "Distribution and clinical implications of myosin missense mutations that cause familial hypertrophic cardiomyopathy", *N. Eng. J. Med.*, 326(17) : 1108-14.
- ◆ 1994 Basson C.T., Cowley G.S., Solomon S., Weissman B., Stern A., Poznanski A.K., Traill T.A., Seidman J.G. and Seidman C.E. "The clinical and genetic spectrum of Holt-Oram Syndrome", *N. Eng. J. Med.*, 330 : 885-891.

- ◆ Thierfelder L., Watkins H., MacRae C., Lamas R., McKenna W., Vosberg H-P, Seidman J.G. and Seidman C.E. "A-Tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: A disease of the sarcomere", *Cell*, 77 : 1-20.
- ◆ 1996 Geisterfer-Lowrance A.A.T., Christe M., Conner D.A., Ingwall J.S., Schoen F.J., Seidman C.E., Seidman J.G. "A murine model of familial hypertrophic cardiomyopathy", *Science*, 272 : 731-734.
- ◆ 1997 Basson C.T., Bachinsky D.R., Lin R.C., Levi T., Elkins J.A., Soultz J., Grayzel D., Kroumpouzou E., Traill T.A., Leblanc-Straceski J., Renault B., Kucherlapati R., Seidman J.G., Seidman C.E. "Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome", *Nat Genet*, 15 : 30-35.
- ◆ 1998 Schott, J.J., Benson D.W., Basson C.T., Pease W., Silberbach M., Moak J.P., Maron B.J., Seidman C.E., and Seidman J.G., "Congenital Heart Disease caused by Mutations in the Transcription Factor Nkx2.5", *Science*, 281 : 108-111.
- ◆ 1999 Fatkin D., MacRae C., Sasaki T., Wolff M.R., Porcu M., Frenneaux M., Atherton J., Vidaillet H.J., Spudich S., DeGirolami U., Muntoni F., Johnson W., McDonough B., Seidman J.G., Seidman C.E., "Missense mutations in the lamin A/C rod cause dilated cardiomyopathy and conduction system disease", *N. Eng. J. Med.*, 341(23) :1715-1724.
- ◆ 2000 Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, Solomon S, Sharma P, McDonough B, Jarcho J, Smoot L, Mullen MP, Shapiro LR, Woolf PK, Wigle ED, Seidman JG, Seidman CE., "Sarcomere protein gene mutations cause dilated cardiomyopathy", *N. Eng. J. Med.*, 343 : 1688-1695.
- ◆ 2001 Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP, Charron F, Robitaille L, Caron S, Conner DA, Gessler M, Nemer M, Seidman CE, Seidman JG., "A Murine Model of Holt-Oram Syndrome Defines Roles of the T-Box Transcription Factor Tbx5 in Cardiogenesis and Disease", *Cell*, 106 : 709-721.
- ◆ 2003 Schmitt J., Kamisago M., Asahi M., Li G.H., Ahmad F., Mende U., Kranias E.G., MacLennan D.H., Seidman J.G. and Seidman, C.E. "Inactivation of Protein Kinase A by Phospholamban Arg9Cys Causes Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure in Mice and Man", *Science*, 299 : 1410-1413.
- ◆ 2005 Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH, Saul JP, Perez-Atayde AR, Spirito P, Wright, GB, Kanter RJ, Seidman CE and Seidman JG., "Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy". *N. Engl. J. Med.*, 352(4) : 362-372.
- ◆ 2007 Kim J.B., Porreca G., Song L., Greenway S., Gorham J.M., Church G.M., Seidman C.E., Seidman J.G. "Polony multiplex analysis of gene expression (PMAGE) of the adult mouse heart", *Science*, in press.