



Bernard Roques

Élu Membre le 14 novembre 1994, dans la section de Biologie moléculaire et cellulaire, génomique

Bernard Roques, né en 1935, est professeur émérite à l'université René Descartes et Directeur scientifique de la Société Pharmaleads.

Formation et carrière

1962	Docteur en pharmacie
1963	Diplôme de l'Institut de pharmacotechnie et pharmacodynamie
1968	Docteur ès sciences physiques
1968-1975	Chargé de cours à l'École polytechnique
1974-2002	Professeur agrégé de chimie organique à l'université René Descartes
1977-2001	Fondateur et directeur du laboratoire de pharmacochimie moléculaire et structurale (Inserm/CNRS)
1980-1996	Fondateur et directeur du DEA de pharmacochimie moléculaire, pharmacologie expérimentale et métabolisme de l'université René Descartes (Paris 5)
1996-2001	Fondateur et directeur de l'Institut fédératif de recherche (IFR), sciences du médicament
1996-2000	Fondateur et directeur de l'École doctorale du médicament
Depuis 2002	Professeur émérite à l'université Paris-Descartes
Depuis 2002	Fondateur et directeur scientifique de Pharmaleads SAS

Autres fonctions

1981-1991	Membre du Comité scientifique de l'Inserm
1985-1990	Vice-président du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur
1989-1992	Membre du Conseil scientifique de l'université Paris-Descartes
1991-1997	Président du Conseil scientifique de l'Institut de biologie physico-chimique de la Fondation Rothschild
1992-1998	Membre du Conseil scientifique de l'École normale supérieure, département de biologie
1984-2002	Membre du Conseil scientifique de l'Institut Gustave Roussy

1996-2000	Membre du Conseil scientifique du Commissariat à l'énergie atomique, département de biologie
1988-2002	Membre du Conseil scientifique de la Fondation française pour la recherche médicale
Depuis 1999	Membre du Conseil scientifique de l'Agence nationale pour la recherche contre le sida
2005-2006	Membre du Conseil scientifique de l'Institut National du Cancer
2006-2007	Expert nommé par le ministère de la Recherche et le ministère de l'Industrie dans les Pôles de compétitivité et les Réseaux de recherche thématique avancée (RTRA)
Depuis 2007	Membre du Conseil scientifique des Chaires internationales de recherche Blaise Pascal, Fondation de l'École Normale Supérieure
Depuis 2007	Membre du Conseil scientifique de la Fondation Bettencourt Schueller
Depuis 2007	Membre de la Commission Alzheimer

Œuvre scientifique

Bernard Roques a consacré ses recherches à l'étude à l'échelle moléculaire des phénomènes de reconnaissance de cibles biologiques (par exemple, l'ADN, les peptidases, les protéines rétrovirales...) par des agents endogènes (par exemple, les enképhalines, les neuropeptides...) ou exogènes et sa possible extension thérapeutique. Dans ce but, il a développé des outils chimiques et des techniques d'analyse structurale.

En 1970, démonstration de l'extension de l'effet Overhauser en RMN à l'analyse structurale des systèmes en échange.

En 1975, Bernard Roques et ses collaborateurs développent les premiers polyintercalants de l'ADN (exemple dimère d'éthidium) capable grâce à des affinités de 10⁹ à 10¹⁴ M, de rivaliser avec les enzymes ADN-dépendantes.

À partir de 1975, Bernard Roques s'oriente vers les neurosciences avec la synthèse et l'analyse conformationnelle par RMN des enképhalines conduisant au développement rationnel des premiers agonistes sélectifs du récepteur opioïde delta et à la démonstration de son rôle majeur dans la régulation de l'humeur (agonistes antidépresseurs).

De 1976 à 1980, démonstration de l'inactivation in vivo des enképhalines par deux métallopeptidases à zinc et développement du Tiorfan® inhibiteur sélectif désormais sur le marché comme antiseurotroïre puis proposition et réalisation du concept d'inhibiteurs mixtes des deux peptidases possédant de puissantes propriétés antinociceptives. Extension du concept à d'autres métallopeptidases impliquées dans l'hypertension et développement clinique de plusieurs molécules avec des sociétés pharmaceutiques.

Le développement de ces outils a permis outre leur intérêt thérapeutique, d'analyser en détail le fonctionnement physiologique des systèmes neuropeptidergiques (enképhalines, CCK) et cannabinoïdes et leurs relations.

L'utilisation de souris à inactivation de gène (KO) effectuée en collaboration avec plusieurs groupes (1992-2002) a permis de conforter les résultats précédents. Le développement récent appuyé sur la cristallographie et la modélisation d'inhibiteurs d'autres métallopeptidases (APA, APN etc...) a conduit

à démontrer le rôle de l'angiotensine III dans la régulation centrale de la pression artérielle. L'ensemble de ces résultats a conduit à plusieurs applications thérapeutiques dont certaines encore en cours d'étude.

L'autre facette des travaux de Bernard Roques est l'étude structure-fonction de petites protéines du virus VIH-1 en particulier la protéine de nucléocapside Ncp7 et Vpr. Ces structures établies par RMN, ont permis d'analyser à l'échelle moléculaire le rôle de ces protéines dans le cycle rétro-viral et d'ouvrir des pistes dans l'utilisation d'analogues (apoptose, cancer, antiviraux ...). Pharmaleads, société créée en 2002 par Bernard Roques, a développé des méthodes de détection et dosages des toxines botuliques et des techniques originales de tri à haut débit par fluorimétrie. Ces méthodes sont utilisées dans des perspectives thérapeutiques (analgésie, dépression, maladies neurodégénératives). Ainsi en 2008, le premier inhibiteur mixte (PL37), développé au sein de Pharmaleads, offrant une protection totale des enképhalines, est très actif par voie orale sur les douleurs neuropathiques et sa licence à été acquise par une société pharmaceutique suisse. Les essais cliniques sont en cours avec l'espoir d'obtenir la première réelle avancée dans le traitement de la douleur.

Distinctions et Prix

Membre élu de l'American College of Neuropsychopharmacology

Membre de la Société de pharmacologie

Membre de la Société de biophysique

Membre de la Société de biologie moléculaire

Member of the European Academy of Sciences (1999)

Membre de l'Académie européenne des sciences, des arts et des lettres (1997)

Membre de l'Académie nationale de pharmacie (2002)

Docteur Honoris causa de l'université de Bucarest (1998)

Prix Demarle de l'Académie nationale de médecine (1977)

Prix fondé par l'État de l'Académie des sciences (sciences chimiques et naturelles) (1983)

International Award "Research on drug abuse" (1983)

Prix de la Ligue nationale française contre le cancer (1986)

Prix Léon Velluz de l'Académie des sciences (1989)

Prix du Conseil national de l'ordre des pharmaciens (1990)

Charles Mentzer Award of Medical Chemistry (1994)

Prix Inserm/Académie des sciences (1994)

Prix recherche et santé de l'Institut des sciences de la santé (1995)

Prix "Georg Wittig - Victor Grignard", Gesellschaft Deutscher Chemiker (1996)

Prix Galien de la recherche pharmaceutique (1997)

Joseph Rudinger Award de l'European Peptide Society (2000)

Grand prix de la Fondation pour la recherche médicale (2001)

Founder's Award Lecturer de l'International Narcotics Research Committee (2003)

Chevalier de la Légion d'honneur

Publications les plus représentatives

- J.B. LE PECQ, M. LE BRET, J. BARRET, B.P. ROQUES
DNA polyintercalating drugs: DNA binding of diacridine derivatives
Proc. Natl. Acad. Sci., 72, 2915-2919 (1975)
- B.P. ROQUES, C. GARBAY-JAUREGUIBERRY, R. OBERLIN, M. ANTEUNIS and
A.K. LALA
Conformation of the endogenous opiate-like pentapeptide Met-enkephalin determined
by high field NMR spectroscopy
Nature, 262, 778-779 (1976)
- B.P. ROQUES, M.C. FOURNIE-ZALUSKI, E. SOROCA, J.M. LECOMTE, B.
MALFROY, C. LLORENS and J.C. SCHWARTZ
"The enkephalinase inhibitor thiorphan shows antinociceptive activity in mice".
Nature, 288, 286-288 (1980)
- B.P. ROQUES, E. LUCAS-SOROCA, P. CHAILLET, J. COSTENTIN AND M.C.
FOURNIE-ZALUSKI
Complete differentiation between "enkephalinase" and angiotensin converting enzyme
inhibition by retro-thiorphan
Proc. Natl. Acad. Sci., 80, 3178-3182 (1983)
- G. WAKSMAN, E. HAMEL, P. DELAY-GOYET and B.P. ROQUES
Neuronal localization of the neutral endopeptidase "enkephalinase" in rat brain
revealed by lesions and autoradiography
EMBO J., 5(12), 3163-3166 (1986)
- A. DEVAULT, C. LAZURE, C. NAULT, H. LE MOUAL, N.G. SEIDAH, M. CHRETIEN,
P. KAHN, J. POWELL, J. MALLET, A. BEAUMONT, B.P. ROQUES, P. CRINE and G.
BOILEAU
Amino acid sequence of rabbit kidney neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase)
deduced from a complementary DNA
EMBO J., 6, 1317-1322 (1987)
- B. CHARPENTIER, D. PELAPRAT, C. DURIEUX, A. DOR, M. REIBAUD, J.C.
BLANCHARD and B.P. ROQUES.
Cyclic cholecystokinin analogues highly selective towards central receptors
Proc. Natl. Acad. Sci., 85, 1968-1972 (1988)
- N. MORELLET, N. JULLIAN, H. DE ROCQUIGNY, B. MAIGRET, J.L. DARLIX and
B.P. ROQUES.
Determination of the structure of the nucleocapsid protein NCp7 from the human
immunodeficiency virus type 1 by ¹H NMR
EMBO J., 1992, 11, 3059-3065 (1992)

- H. de ROCQUIGNY, C. GABUS, A. VINCENT, M.C. FOURNIE-ZALUSKI, B.P. ROQUES and J.L. DARLIX
"Viral RNA annealing activities of human immunodeficiency virus type 1 nucleocapsid protein require only peptide domains outside the zinc fingers
Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 6472-6476 (1992)
- Y.S. YANG, C. GARBAY, M. DUCHESNE, F. CORNILLE, N. JULLIAN, N. FROMAGE, B. TOCQUE and B.P. ROQUES
Solution structure of GAP SH3 domain by 1H NMR and spatial arrangement of essential Ras-signaling involved sequence
EMBO J., 13(6), 1270-1279 (1994)
- N. GOUDREAU, J.H. WENG and B.P. ROQUES
Conformational analysis of CCK-B agonists using 1H-NMR and restrained molecular dynamics: comparison of biologically active Boc-Trp-(N-Me)Nle-Asp-Phe-NH₂ and inactive Boc-Trp-(N-Me)Phe-Asp-Phe-NH₂
Biopolymers, 34, 155-169 (1994)
- H.W.D. MATTHES, R. MALDONADO, F. SIMONIN, O. VALVERDE, S. SLOWE, I. KITCHEN, K. BEFORT, A. DIERICH, M. LE MEUR, P. DOLLE, E. TZAVARA, J. HANOUNE, B.P. ROQUES and B.L. KIEFFER.
Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene
Nature, 383, 819-823 (1996)
- R. MALDONADO, A. SAIARDI, O. VALVERDE, T.A. SAMAD, B.P. ROQUES and E. BORRELLI.
Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors
Nature, 388, 586-589 (1997)
- H. CHEN, F. NOBLE, P. CORIC, M.C. FOURNIE-ZALUSKI and B.P. ROQUES
Aminophosphinic inhibitors as transition state analogues of enkephalin-degrading enzymes : A new class of central analgesics
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(20), 12082-12033 (1998)
- D. CUSSAC, M. VIDAL, C. LEPRINCE, W.-Q. LIU, F. CORNILLE, G. TIRABOSCHI, B.P. ROQUES, & C. GARBAY
A Sos-derived peptidimer blocks the Ras signalling pathway by binding both Grb2 SH3 domains and displays antiproliferative activity
FASEB J., 13(1), 31-38 (1999)
- M. MOCK, & B.P. ROQUES
Progress in rapid screening of Bacillus anthracis lethal factor activity
Proc. Natl. Acad. Sci., 99(10), 6527-6529 (2002)
- M.C. FOURNIE-ZALUSKI, C. FASSOT, B. VALENTIN, D. DJORDJJEVIC, A. REAUX LE GOAZIGO, P. CORVOL, B.P. ROQUES and C. LLORENS-CORTES

Brain renin angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors: a potential treatment of salt-dependent hypertension
Proc. Natl. Acad. Sci. 2004, 101(20), 7775-7780 (2004)

O. RAGUIN, M.C. FOURNIE-ZALUSKI, A. ROMIEU, A. PELEGRIN, F. CHATELET, J. BARBET, B.P. ROQUES and A. GUYON-GRUAZ
A labeled neutral endopeptidase inhibitor as a potential tool for tumor diagnosis and prognosis
Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 44(26), 4058-4061 (2005)

S. SIDDIQUI, L. DEL VALLE, N. MORELLET, J. CUI, M. GHAFOURI, R. MUKERJEE, K. URBANSKA, S. FAN, C.B. PATTILLO, S.L. DESHMANE, M.F. KIANI, A. ANSARI, K. KHALILI, B.P. ROQUES, K. REISS, S. BOUAZIZ, S. AMINI, A. SRINIVASAN and B.E. SAWAYA
Molecular mimicry in inducing DNA damage between HIV-1 Vpr and the anticancer agent, cisplatin
Oncogene, 27(1), 32-43 (2008)

Ouvrages et revues

B.P. ROQUES, F. NOBLE, V. DAUGE, M.C. FOURNIE-ZALUSKI and A. BEAUMONT
Neutral endopeptidase 24.11. Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology
In Pharmacological Review, 45(1), 87-146 (1993)

B.P. ROQUES
La Dangersité des Drogues
Éd. Odile Jacob (1998)

B.P. ROQUES
Novel approaches to targeting neuropeptide systems
In Trends Pharmacol. Sci., 21, 475-483 (2000)

B.P. ROQUES
Neuropeptide Metabolism : Pharmacological Implications
In New Encyclopedia of Neuroscience, 6, 789-799 (2009)

Le 14 avril 2009