

Curriculum Vitae

José Manuel CANCELA

Né le 16 Août 1966, Nationalité Française

Directeur de recherche 2ème classe – responsable de groupe

Neuroscience Paris-Saclay Institute (Neuro-PSI), UMR 9197, CNRS, Saclay, France

Directeur : François Rouyer

Tel : 01 69 15 64 80 - e-mail : jose-manuel.cancela@universite-paris-saclay.fr

Equipe : « Astrocytes et Cognition » (PI : Glenn Dallérac)

Groupe : « Signalisation Calcique dans le Système Nerveux Central »

Mots Clés : Neuroendocrinologie, Calcium, Imagerie, Signalisation, Astrocyte, comportement

Situation actuelle

Mes travaux de recherche s'inscrivent dans l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la sécrétion de neuropeptides contrôlant le comportement social. J'étudie en particulier le rôle du NAADP, un second messenger libérant du Ca^{2+} dont j'ai découvert l'action (Cancela et al., Nature 1999) et du rôle de sa cible, le canal endo-lysosomal appelé le « two-pore channel » (TPC) dans les processus de sécrétion de neuropeptides. Mes travaux ont été initialement financé dans le cadre du programme ATIP du CNRS (2002) et en 2005 « ATIP plus ». Puis poursuivit, en 2013-2016, dans le cadre d'un laboratoire Européen Associé que j'ai créé en collaboration avec Antony Galione (LEA, CNRS - Université d'Oxford, UK). J'ai été membre élu de la section 25 (neurosciences) du comité national (2013-2016). Depuis de nombreuses années, je travaille sur les mécanismes de la sécrétion de neuropeptides et sur le rôle de la voie du NAADP dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Janvier 2015 - Présent : Neuroscience Paris-Saclay Institute (Neuro-PSI) dirigé par François Rouyer.

-2022 – présent : Responsable projet avec un groupe, équipe de Glenn Dallérac « Astrocytes et Cognition »

-2015-2022 : Responsable projet avec un groupe, équipe Jean-Marc Edeline « Code neuronal & perception auditive »

-2013-2016 : Responsable de groupe et d'un laboratoire Européen Associé (LEA, CNRS - Université d'Oxford, UK).

Janvier 2011 : Responsable de groupe au Centre de Neurosciences Paris-Sud (CNPS), CNRS UMR 8195.

Directeur : S. Laroche

-Octobre 2001-Décembre 2010 : Responsable d'équipe au laboratoire de Neurobiologie cellulaire et Moléculaire (UPR9040) dirigé par Mr G Baux.

-Juin 2004 : Habilitation à Diriger la Recherche (HDR) de l'Université Paris-XI

Expériences postdoctorales

Septembre 1996 à Décembre 1997 et 1999-Septembre 2001 (Laboratoire de Physiologie du Pr Petersen à l'Université de Liverpool)

- Etude des mécanismes de transduction de l'hormone cholécystokinine dans les cellules exocrines du pancréas.

- Etude de la coopération des différents récepteurs intracellulaires (InsP₃, ryanodine et NAADP) dans la génération du signal calcique.

Janvier 1998 à Janvier 1999 (Lab. de Pharmacologie, Dr Anthony Galione à l'Université d'Oxford)

- Etude du nouveau second messenger libérant du calcium : le NAADP dans les cellules exocrines du pancréas. Etude utilisant des techniques d'électrophysiologie et de biochimie.

Période doctorale

Doctorat es Sciences de L'Université de Bourgogne **21 Décembre 1995**, mention très honorable, félicitations du Jury. Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, Dijon. **Directeur de thèse : Pr Beley**. Sujet : « Etude de la capture de choline à haute affinité dans les synaptosomes cérébraux de rat en relation avec la peroxydation lipidique, l'acidose et la régulation par des seconds messagers »

Résumé/Thématique

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) représentent une grande famille et leur activation conduit à la synthèse de seconds messagers dont certains mobilisent le Ca^{2+} intracellulaire pouvant ainsi moduler nombre de fonctions cellulaires comme la sécrétion. Cependant, leurs voies de transduction du signal sont loin d'être élucidées et représentent un enjeu important en neuroscience. Les RCPGs sont impliqués dans

de nombreux troubles du système nerveux (dépression, schizophrénie, autisme). J'étudie en particulier le rôle du NAADP, un second messenger libérant du Ca²⁺ dont j'ai découvert l'action (Cancela et al., Nature 1999). Je travaille en particulier sur les canaux endo-lysosomaux ciblés par le NAADP qu'est le récepteur-canal calcique endo-lysosomal (two-pore channel, TPC). Je me suis intéressé ces dernières années aux rôles de CD38 dont j'ai démontré qu'elle est l'enzyme de synthèse du NAADP *in vivo* (Cosker et al., 2010). J'ai également publié un article démontrant le rôle de CD38 dans le comportement social et dans le métabolisme des monoamines et de l'ocytocine (OT) (Martucci et al., 2019). Plus récemment, j'ai publié un article décrivant la découverte du rôle des canaux TPCs dans la sécrétion d'ocytocine et dans les comportements sociaux (Martucci et al., 2023 PNAS). Mes travaux sont centrés sur l'étude des mécanismes impliqués dans de nombreuses fonctions vitales contrôlées par l'hypothalamus. En particulier, j'étudie les mécanismes impliqués dans la sécrétion de neuropeptides en utilisant des approches novatrices de visualisation par fluorescence de la libération intracérébrale de neuropeptides ainsi qu'une nouvelle méthode d'analyse développée dans l'équipe.

Divers

-Obtention de nombreux financements en tant que PI : ANR, FRC, Fondation de France Association monégasque contre les myopathies, AFM (Association française contre les myopathies).
-Invité à de nombreuses conférences internationales

Publications récentes

Antoine de Zélicourt, Abdallah Fayssol, Arnaud Mansart, Faouzi Zarrouki, Ahmed Karoui, Jérôme Piquereau, Florence Lefebvre, Pascale Gerbaud, Delphine Mika, Mbarka Dakouane-Giudicelli, Erwan Lanchec, Miao Feng, Véronique Leblais, Régis Bobe, Jean-Marie Launay, Antony Galione, Ana Maria Gomez*, Sabine de la Porte* and **José-Manuel Cancela**#. "Two-pore channels (TPCs) acts as hub for excitation-contraction coupling, metabolism and cardiac hypertrophy signalling". 2024. *Cell Calcium*. 2024 Jan;117:102839 *Co-senior authors

LL Martucci, JM Launay, N Kawakami, C Sicard, N Desvignes, M Dakouane-Giudicelli, B Spix, M Têtu, FO Gilmaire, S Paulcan, J Callebert, C Vaillend, F Bracher, C Grimm, P Fossier, S de la Porte, H Sakamoto, J Morris, A Galione, S Granon and **JM Cancela**. Endolysosomal two-pore channels regulate social behavior by controlling oxytocin secretion. **2023**. *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. Feb 14;120(7).

Juliette Royer, **José-Manuel Cancela***, Jean-Marc Edeline*. Unexpected Motherhood-Triggered Hearing Loss in the Two-Pore Channel (TPC) Mutant Mouse. *Biomedicines*. **2022** Jul 15;10(7):1708. doi: 10.3390/biomedicines10071708. *Co-senior authors

Antoine de Zélicourt, Abdallah Fayssol, Mbarka Dakouane-Giudicelli, Isley De Jesus, Ahmed Karoui, Faouzi Zarrouki, Florence Lefebvre, Arnaud Mansart, Jean-Marie Launay, Jerome Piquereau, Mariana G. Tarragó, Marcel Bonay, Anne Forand, Sophie Moog, France Piétri-Rouxel, Elise Brisebard, Claudia C.S. Chini, Sonu Kashyap, Matthew J. Fogarty, Gary C. Sieck, Eduardo N. Chini, Ana Maria Gomez, **José-Manuel Cancela*** and Sabine de la Porte*. CD38-NADase is a new major contributor to Duchenne muscular dystrophic phenotype" **2022**. *EMBO Molecular Medicine*. 2022. Mar 17;e12860. PMID: 35298089. *Co-senior authors

Martucci Lora L and **José-Manuel Cancela**. The neurophysiological functions and pharmacological tools of the endolysosomal Two-Pore Channel. **2022**. *Cell Calcium*. Jun;104:102582. doi: 10.1016/j.ceca.2022.102582. Epub 2022 Apr 10. Review.

Juliette Royer, Chloé Huetz, Florian Occelli, **José-Manuel Cancela***, Jean-Marc Edeline*. Enhanced discriminative abilities of auditory cortex neurons for pup calls despite reduced evoked responses in C57BL/6 mother mice. *Neuroscience*. **2020** Nov 28;453:1-16. *Co-senior authors

Lora L. Martucci, Muriel Amar, Remi Chausse, Gabriel Benet, Oscar Bauer, Antoine de Zélicourt, Anne Nosjean, Jean-Marie Launay, Jacques Callebert, Catherine Sébrié, Antony Galione, Jean-Marc Edeline, Sabine de la Porte, Philippe Fossier, Sylvie Granon, Cyrille Vaillend and **José-Manuel Cancela** (2019). A multi-scale analysis in CD38-/- mice unveils major prefrontal cortex dysfunctions. *Faseb J May;33(5):5823-5835*

Brevet

« Composés et compositions comprenant de tels composés pour la prévention ou le traitement des myopathies et traumatismes musculaires. » Réf/CNRS: 08146-01 Inv. CANCELA –DE LA PORTE- DE ZELICOURT. N/REF:B2153PC00 - Extension de la demande de brevet prioritaire FR 15 62040 déposée le 09/12/2015: Publication internationale PCT/FR2016/053289 le 15/06/2017 n° WO 2017/098173 A2. Extension Europe No.16825807.7 (2024) et USA No. 16/060,895 (2022).