

## CURRICULUM VITAE

**Nom:** COUNILLON

**Prénom :** Laurent

**Date de naissance :** 01-07-1966

**Grade :** Professeur Université 2<sup>ème</sup> Classe

**Etablissement :** Université de Nice-Sophia Antipolis

**Section CNU :** 64 Biochimie et Biologie Moléculaire

- 1988-1989** - DEA de Pharmacologie Cellulaires et Moléculaire Mention Très Bien
- 1989-1992** - Allocataire du Ministère et Moniteur de l'Enseignement Supérieur. Travail de thèse réalisé dans le laboratoire dirigé par Jacques Pouysségur à l'Université de Nice Sophia Antipolis.
- 1992-1993** - Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.  
- Thèse soutenue le 20 Janvier 2003 (Mention Très Honorable, et Félicitations du Jury).  
- Recrutement sur un poste de Maître de Conférences en Octobre 1993 à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.
- 1994-1996** - Visiting Research Scientist dans le laboratoire dirigé par le professeur D. M. Engelman au Centre de Biologie Structurale de l'Université de Yale (USA). Bourses OTAN et HFSP. Enseignements assurés en périodes bloquées à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.
- 1996** - Responsable de l'équipe « Relations Structure Fonction des Canaux ioniques et des Transporteurs Membranaires », dans l'UMR 6548 à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.
- 1997** - HDR soutenue le 9 Septembre 1997.
- 2000-2004** - Membre du conseil Scientifique de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, collègue Maîtres de Conférences, habilités à diriger les recherches.
- 2004** - Recrutement sur le poste de Professeur Numéro 0748S 64<sup>ème</sup> section  
- Directeur du Master Recherche Sciences de la Vie et de la Santé pour le contrat quadriennal 2004-2008
- 2005** - Directeur Adjoint de l'Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé
- 2008** - Directeur du laboratoire « Transport Ioniques, aspects normaux et pathologiques ». CNRS FRE 3093, crée depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2008.  
- Membre élu du Conseil Scientifique de l'Université de Nice-Sophia Antipolis depuis Avril 2008

## PRINCIPALES CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

- Identification et caractérisation du site d'interaction du sodium extracellulaire avec l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  NHE-1, en utilisant la sélection et la caractérisation cinétique de mutants perte et gain de fonction pour la liaison du sodium extracellulaire. (Touret et al. 2001).
- Caractérisation pharmacocinétique de nouveaux inhibiteurs de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Ces inhibiteurs ont des effets persistants tout à fait originaux et possèdent des propriétés anti-ischémiques remarquables. Implications potentielles dans le traitement des insuffisances coronariennes (angor instable, infarctus du myocarde), et de différents problèmes où interviennent des phases d'ischémie-reperfusion (transplantations, angioplasties...). (Touret et al. 2003)
- Caractérisations des transporteur ioniques impliqués dans la sécrétion de l'humeur aqueuse de l'œil. Applications potentielles dans le traitement des glaucomes (Counillon et al. 2000).
- Etude des relations entre NHE-1, la régulation du pH intracellulaire et l'apoptose. (Barrière et al. 2000) (Rebillard et al., 2007 *Cancer Research*, en révision)
- Exploration de la topologie et des sites fonctionnels du pore ionique d'un des membres de la famille des dégénéérines (FaNaC). Il s'agit de la première étude apportant des informations structurales sur les canaux ioniques de la famille des dégénéérines, qui sont d'une importance physiologique fondamentale. (Poët et al. 2001)
- Caractérisation du mécanisme d'activation allostérique de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  par les protons intracellulaires. Nous avons pu montrer que contrairement au dogme en vigueur, il s'agit d'un mécanisme de type Monod-Wyman-Changeux, et nous avons déterminé de façon quantitative tous les paramètres cinétiques de ce mécanisme. Ceci nous a aussi permis de proposer un modèle unificateur pour l'action convergente des voies de signalisation mitogéniques et hormonales sur l'échangeur. (Lacroix et al. 2004).
- Construction de souris permettant l'invalidation tissu spécifique de gènes dans différents segments du néphron, dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe de Michel Tauc dans l'Unité (Rubera et al. 2004)
- Exploration des implications de ce mécanisme pour les effets de la composition lipidique membranaire dans la régulation du pH et du volume cellulaire. Localisation de NHE-1 dans des domaines riches en cholestérol (Huc et al. 2008, *J. Cell. Physiol.*) et importance dans la régulation de l'activité de ce transporteur
- Identification du mécanisme de régulation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  par les changements de tension membranaire. Mise en évidence que l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  NHE-1 est un transporteur mécanosensible, pour lequel la tension membranaire, un paramètre physique, est un effecteur allostérique (Lacroix et al, 2008, *Biochemistry* sous presse).

## PUBLICATIONS

- 1- C. Sardet, **L. Counillon**, A. Franchi and J. Pouysségur. (1990) Growth factors induce phosphorylation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter, a glycoprotein of 110kD. *Science* vol 247, pp. 723-726
- 2- C. Sardet, **L. Counillon**, A. Franchi and J. Pouysségur. (1990) Mitogens control the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter activity by phosphorylation. *Gastroenterology* vol 99, pp.565-566
- 3- C. Sardet, S. Wakabayashi, P. Fafournoux, **L. Counillon**, G. Pagès and J. Pouysségur. (1991) Molecular properties of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers. In *Acid Base Balance: Molecular, Cellular and Clinical aspects*. N. G. de Santo and G. Capasso Eds. Editoriale Bios publishers, pp. 13-20
- 4- R.T. Miller, **L. Counillon**, R.P. Lifton, G. Pagès, C. Sardet and J. Pouysségur. (1991) Structure of the 5' flanking regulatory region and gene for the human Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-1. *Journal of Biological Chemistry*, vol 266, pp. 10813-10819
- 5- S. Wakabayashi, C. Sardet, P. Fafournoux, **L. Counillon**, S. Meloche, G. Pagès and J. Pouysségur. (1992) Structure-Function of the growth factor-activatable Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, Vol 119, pp. 157-186
- 6- **L. Counillon** and J. Pouysségur. (1992) Structure-function and Growth factor activation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol2, pp. 138-149
- 7- **L. Counillon**, C. Sardet and J. Pouysségur. (1992) Molecular Biology of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger binding site. In *Amiloride and its analogs: Unique cation transport inhibitors*. Kleyman, Cragoe and Simchowicz Eds, VCH publishers, pp. 247-261
- 8- **L. Counillon**, A. Franchi and J. Pouysségur. (1993) A point mutation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger gene (NHE-1) confers amiloride resistance upon chronic acidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol 90, pp. 4508-4512
- 9- **L. Counillon** and J. Pouysségur. (1993) Nucleotide sequence of the chinese hamster Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter NHE-1. *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1172, pp. 343-345
- 10- **L. Counillon** and J. Pouysségur. (1993) Molecular properties and hormonal regulation of vertebrate Na/H isoforms. *Proceedings of the society of general physiologist's international symposium on ion transporters*. L. Reuss Ed. Rockefeller University Press, pp. 170-185
- 11- **L. Counillon**, W. Scholz, H. Lang and J. Pouysségur. (1993) Pharmacological characterization of transfected Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoforms using amiloride analogs and a new inhibitor exhibiting anti-ischemic properties. *Molecular Pharmacology*, vol. 44, pp. 1041-1045
- 12- M. Tse, S. Levine, C. Brant, **L. Counillon**, J. Pouysségur and M. Donowitz. (1993) Structure/function studies of the epithelial isoforms of the mammalian Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger gene family. *Journal of Membrane Biology*, vol. 135. pp93-108
- 13- C. Helmle-Kolb, **L. Counillon**, D. Roux, J. Pouysségur, B. Mrkic and Heini Mürer. (1993) NHE-1 expression in transfected OK cells: Polarity and regulation. *European Journal of Physiology*, section Molecular and Cellular Physiology, vol 184, pp. 1-18
- 14- **L. Counillon** and J. Pouysségur. Structure-function and regulation of the vertebrate Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers (NHE). (1993) *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, Vol 2, pp708-714

- 15- L. Counillon**, J. Pouysségur and R. Reithmeier. (1994) The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE-1) contains N- and O- linked glycosylation restricted to the first N-terminal extracellular domain. *Biochemistry*, vol. 33, pp 10463 - 10469 .
- 16- L. Counillon** and J. Pouysségur. (1995) Structure-function and molecular regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-1 isoform. *Cardiovascular Research*, vol 29, pp. 147-154
- 17 - Scholz W. , Albus U. , Counillon L. , Gogelein, H. , Lang H.J. , Linz W., Werchert A. , and Scholkens, B.A.** (1995) Protective effects of HOE642, a selective NHE subtype 1 inhibitor , in cardiac ischaemia and reperfusion. *Cardiovascular Research*, vol 29, pp 260-268.
- 18- L. Counillon**, J. Noël, R. Reithmeier and J. Pouysségur. (1997) Random mutagenesis reveals a novel site involved in inhibitor interaction within the fourth transmembrane domain of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-1. *Biochemistry*, Vol 36, pp 2951-2959.
- 19- L. Counillon** , N. Touret, H. Godart, and J. Pouysségur (1999) Molecular structure and regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers (1999), *European Heart Journal*, 1 K2-K10
- 20- N. Touret and L. Counillon** (1999) Molecular Biology of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchangers, *Proceedings of the XXI Congress of the European Society of Cardiology*. Monduzzi Editore, 331-335.
- 21- L. Counillon** and J. Pouysségur (2000) The expanding family of eucaryotic Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers. *Journal of Biological Chemistry*, 275 (1); 1-4.
- 22- L. Counillon** and J. Pouysségur (2000) The Members of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger gene family: their structure, function, expression and regulation. In *The Kidney, Physiology and Pathophysiology, Third Edition*, 223-234. Lippincott- Raven Publishers, G. Giebisch and D. Seldin editors.
- 23- L. Counillon**, N. Touret, M. Bidet, K. Peterson-Yantorno, M. Coca-Prados, A. Stuart Tilley, S. Wilhelm, S. L. Alper and M. M. Civan (2000). Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchangers and Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> antiporters of bovine pigmented ciliary epithelial cells. *European Journal of Physiology*; 440(5), 667-78.
- 24- L. Counillon** (2001) La régulation de l'acidité dans l'organisme. *Pour la Science Juin 2001*, pages 62-65
- 25- H. Barrière, C. Poujeol, M. Tauc, J. M. Blasi, L. Counillon** and P. Poujeol (2001) CFTR modulates programmed cell death by decreasing intracellular pH in chinese hamster lung fibroblasts. *American Journal of Physiology, Cell Physiol.* 2001 Sep;281(3):C810-24
- 26- N. Touret, P. Poujeol and L. Counillon** (2001) Second Site Revertants of a low Sodium Affinity Mutant of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Exchanger Reveal the Participation of TMIV into a Highly-Constrained Sodium Binding Site. *Biochemistry Apr 24;40(16):5095-101.*
- 27- M. Poët, M. Tauc, E. Lingueglia, P. Cance, P. Poujeol, M. Lazdunski and L. Counillon** (2001) Exploration of the Pore structure of a peptide-gated Na<sup>+</sup> channel. *EMBO Journal Oct 15;20(20):5595-602.*
- 28 M. Poët and L. Counillon** (2002) Les Canaux Ioniques, chapitre de *l'Encyclopaedia Universalis*.
- 29- N. Touret, V. Tanneur, H. Godart, R. Seidler, J. Daemmgen and L. Counillon** (2003). Characterization of Sabiporide, a New Specific NHE-1 Inhibitor Possessing Slow Dissociation Kinetics and Cardioprotective effects. *European Journal of Pharmacology*, Jan 17;459(2-3):151-158

- 30-** J. Lacroix, M. Poët, C. Maehrel and **L. Counillon** (2004) A mechanism for the activation of the Na/H exchanger NHE1 by intracellular acidifications and mitogens. *EMBO Reports*. 2004 Jan;5(1):91-96
- 31- L Counillon** (2004) Le Prix nobel de Chimie 2003. Encyclopaedia Universalis, Universalis 2004. p294
- 32 -** J. Lacroix, M. Poët, C. Maehrel and L. Counillon (2004) A mechanism for the activation of the Na/H exchanger NHE1 by intracellular acidifications and mitogens. *EMBO Reports*. 2004 Jan;5(1):91-96
- 33 -** I. Rubera, C. Poujeol, G. Bertin, L. Hasseine, **L. Counillon**, P. Poujeol, M. Tauc (2004) Specific Cre/lox recombination in the mouse proximal tubule. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2050-56.
- 34 -** Rebillard A, Tekpli X, Meurette O, Sergent O, LeMoigne-Muller G, Vernhet L, Gorria M, Chevanne M, Christmann M, Kaina B, **Counillon L**, Gulbins E, Lagadic-Gossmann D, Dimanche-Boitrel MT.(2007)Cisplatin-induced apoptosis involves membrane fluidification via inhibition of NHE1 in human colon cancer cells. *Cancer Res*. 2007 Aug 15;67(16):7865-74.
- 35-** Tekpli X, Huc L, Lacroix J, Rissel M, Poët M, Noël J, Dimanche-Boitrel MT, and Counillon L, Lagadic-Gossmann D.(co-last authors) (2008) Regulation of Na(+)/H(+) exchanger 1 allosteric balance by its localization in cholesterol- and caveolin-rich membrane microdomains. *J Cell Physiol*, Jul;216(1):207-20.
- 36-** Ségalen C, Longnus SL, Baetz D, **Counillon L**, Van Obberghen E. (2008) AICAR (5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside) reduces glucose uptake via the inhibition of NHE1 in isolated rat ventricular cardiomyocytes. *Endocrinology*. Sous presse [Epub ahead of print]
- 37 -** Lacroix, J., Poët M, and **Counillon L** The Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE-1, a multi-controlled cellular integrator. In *Proton homeostasis cell death and cancer*. D. Lagadic Editor. Research Signpost, sous presse
- 38 -** Lacroix, J. **Counillon L**, and Poët M The pH of intracellular compartments in physiological situations and diseases. In *Proton homeostasis cell death and cancer*. D. Lagadic Editor. Research Signpost, sous presse
- 39-** Jérôme Lacroix, Mallorie Poët, Laurence Huc, Vincent Morello, Michel Ragno, Mary Rissel, Pierre Gounon, Dominique Lagadic-Gossmann and Laurent Counillon. (2008) Kinetics of regulation of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger NHE1 by osmotic shocks. *Biochemistry* sous presse