

Habilitation à Diriger des Recherches HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Physiologie

Ecole doctorale : Biologie santé

Par

Bodvaël FRAYSSE

**Calcium, plasticité et maturation du muscle : des modèles animaux
aux tissus humains d'ingénierie**

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 25 septembre 2026

Unité de recherche : INSERM UMR 1089 TaRGet - Translational Research in Gene Therapy

Rapporteurs avant soutenance :

Vincent MOULY	<i>Directeur de recherche émérite, Inserm, HDR, Sorbonne Université, Paris</i>
Jean-François DESAPHY	<i>Professeur d'université, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italie</i>
Marc BITOUN	<i>Directeur de recherche, Inserm, HDR, Sorbonne Université, Paris</i>

Composition du Jury :

Président :	Yann PEREON	<i>Professeur d'université-Praticien Hospitalier, Nantes Université</i>
Examineurs :	Isabelle MARTY	<i>Directeur de recherche, Inserm, HDR, Université Grenoble Alpes</i>
	Oumeya ADJALI	<i>Directeur de recherche, Inserm, HDR, Nantes Université</i>
	Caroline LE GUINER	<i>Ingénieur Principal, CHU, HDR, Nantes Université</i>
	Vincent MOULY	<i>Directeur de recherche émérite, Inserm, HDR, Sorbonne Université, Paris</i>
	Jean-François DESAPHY	<i>Professeur d'université, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari, Italie</i>
	Marc BITOUN	<i>Directeur de recherche, Inserm, HDR, Sorbonne Université, Paris</i>

Titre : Calcium, plasticité et maturation du muscle : des modèles animaux aux tissus humains d'ingénierie

Mots clés : muscle, calcium, myopathie, cardiomyopathie, Tissu musculaire bio-ingéniéré

Résumé : Mes travaux portent sur l'étude des régulations et altérations de l'homéostasie calcique dans le muscle sain et pathologique. Durant ma thèse à Nantes, j'ai exploré l'atrophie musculaire en microgravité chez le rat, puis approfondi à Bari (Italie) le rôle du calcium cytosolique dans ce processus. Mes recherches se sont ensuite élargies à la dystrophie musculaire de Duchenne dans un modèle murin. À l'Institut de Myologie (Paris), j'ai étudié un modèle murin de cardiomyopathie hypertrophique familiale liée à des mutations de la protéine C de liaison à la myosine, et démontrer l'implication de la surcharge calcique et du pore de transition de perméabilité mitochondriale dans la dégénérescence musculaire et la cardiomyopathie associées à l'absence d'expression de sarcoglycane. Ces résultats ont souligné le rôle central des désordres calciques et

mitochondriaux dans les myopathies et cardiomyopathies. De retour à Nantes, j'ai montré dans des modèles plus représentatifs (chien GRMD, rat DMDmdx) que le canal TRPC3 est une cible clé, dont l'inhibition par des approches pharmacologiques (pyrazole 10) ou géniques (vecteurs AAV) réduit la perméabilité calcique et améliore le phénotype dystrophique. Plus récemment, j'ai développé des tissus musculaires humains (EMT) à partir de myoblastes primaires et de cellules souches pluripotentes induites, soumis à des conditionnements mécaniques et électriques, pour étudier la maturation musculaire, modéliser les myopathies et tester de nouvelles thérapies. Ces recherches visent à relier mécanismes fondamentaux et perspectives translationnelles pour améliorer la prise en charge des dystrophies musculaires.

Title: Calcium, Plasticity, and Muscle Maturation: From Animal Models to Engineered Human Tissues

Keywords : Muscle, calcium, myopathy, cardiomyopathy, bioengineered muscle tissue

Abstract: My research focuses on the regulation and alterations of calcium homeostasis in healthy and diseased muscle. During my doctoral thesis in Nantes, I investigated muscle atrophy under microgravity conditions in rats, and then deepened this work in Bari (Italy) by specifically analyzing the role of cytosolic calcium in this process. My research later extended to Duchenne muscular dystrophy in a murine model. At the Institute of Myology (Paris), I studied a murine model of familial hypertrophic cardiomyopathy caused by mutations in myosin-binding protein C, demonstrating the involvement of calcium overload and the mitochondrial permeability transition pore in muscle degeneration and cardiomyopathy associated with the absence of sarcoglycan expression. These findings highlighted the central role of calcium and mitochondrial

dysregulation in myopathies and cardiomyopathies. Back in Nantes, I showed in more representative models (GRMD dog, DMDmdx rat) that the TRPC3 channel is a key target, and that its inhibition—via pharmacological approaches (pyrazole 10) or gene-based strategies (AAV vectors)—reduces calcium permeability and improves the dystrophic phenotype. More recently, I have developed human engineered muscle tissues (EMTs) from primary myoblasts and induced pluripotent stem cells, subjected to mechanical and electrical conditioning, to study muscle maturation, model myopathies, and test new therapies. Overall, this research aims to bridge fundamental mechanisms and translational perspectives to improve the management of muscular dystrophies.