

STRATÉGIE RECHERCHE DE LA GRADUATE SCHOOL LIFE SCIENCES AND HEALTH
**« Sciences du Vivant : de la compréhension des mécanismes
fondamentaux aux applications en biotechnologie et en médecine »**

1 Introduction

La GS LSH regroupe 1360 chercheurs et enseignants-chercheurs et 680 ITA appartenant à plus de 330 équipes de recherche travaillant au sein d'environ 70 Unités et Instituts. Ces équipes couvrent un champ de recherche très large allant de la biologie moléculaire et cellulaire la plus fondamentale jusqu'à la recherche médicale en passant par des recherches plus appliquées dans le domaine des biotechnologies. Par son positionnement généraliste, multidisciplinaire, portant sur l'ensemble des sciences du vivant et de la santé, ainsi que par le nombre d'équipes impliquées, la GS LSH fédère la plus large communauté scientifique concernée par les sciences du Vivant de l'Université Paris Saclay.

Le caractère multidisciplinaire ainsi que la taille de LSH offrent l'opportunité, peut-être unique en France, de développer plusieurs champs de recherche transversale d'excellence allant du fondamental au biomédical avec une forte composante innovation. La diversité des approches techniques et des concepts développés par les équipes de la GS est un atout permettant la création de synergies par des partages de compétences et d'expertise.

L'adossement fort des UFR de Médecine Paris-Saclay et VSQ à la GS LSH offre l'opportunité de renforcer cette recherche translationnelle dans le domaine des sciences de la vie et de la santé. L'UFR de Médecine Paris-Saclay est la première Faculté de Médecine française au classement de Shanghai. Les équipes des UFR de médecine participant à la GS LSH sont fortement impliquées dans différents domaines de recherche biomédicale avec des concrétisations menées par différentes structures hospitalo-universitaires (3 IHU, 2 DHU, 3 FHU et 6 RHU dont la mission est de créer du lien avec l'industrie).

Enfin, la richesse de ses thématiques et les nombreuses collaborations déjà établies avec des équipes (de Paris-Saclay ou d'ailleurs) travaillant dans les domaines de la chimie, de la physique ou de l'informatique positionnent la GS LSH à l'interface avec d'autres disciplines portées par d'autres GS.

2 Grands thèmes scientifiques et médicaux au sein de la GS

Au sein de la GS, on recense douze thématiques majeures de recherche portées par les graduate programmes liant formation et recherche. L'ensemble contribue à une vision multi-échelle des Sciences de la Vie allant de la compréhension des mécanismes intimes du fonctionnement des systèmes biologiques et de leurs interactions, jusqu'à leur intégration au sein de l'organisme et des populations. Cette recherche inclut les dimensions évolutives, physiopathologiques et biotechnologiques (Fig. 1). De nombreuses équipes de la GS LSH contribuent au projet de plusieurs objets interdisciplinaires (OI, Fig. 1) soutenant une recherche qui se développe au plus près d'enjeux scientifiques et sociétaux majeurs.

Ainsi, les thèmes du vieillissement de la population (à travers les maladies neurodégénératives et inflammatoires), du cancer, de l'alimentation, des maladies infectieuses, avec le lien microbiote-santé et les questions de résistance aux antibiotiques sont directement ou indirectement au cœur de l'activité de nombreuses équipes rattachées à la

GS. Le développement d'une médecine personnalisée est l'un des objectifs phares de la GS à l'interface avec la GS HeaDS, en parallèle avec l'amélioration de la santé globale.

Par ailleurs, à l'interface avec la GS Biosphera, les équipes de la GS s'intéressant à la santé globale (One Health), aux communautés microbiennes et aux sciences du végétal, contribuent à la compréhension de l'impact du changement climatique sur les écosystèmes (et peuvent proposer des solutions pour la préservation de la biodiversité).

Enfin, à l'interface avec la chimie, le développement de nouvelles sources d'énergie verte et de biotechnologies décarbonées sont dans les objectifs de nombreuses équipes impliquées en biologie synthétique.

A partir de ces 12 thèmes de recherche, 5 axes de force structurés et 2 axes émergents à consolider se dégagent.

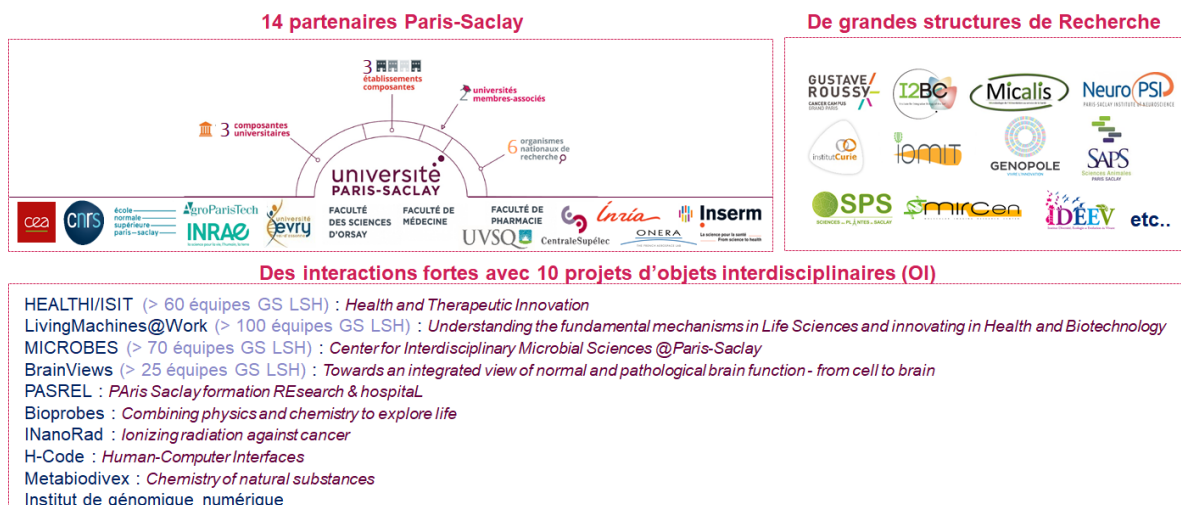
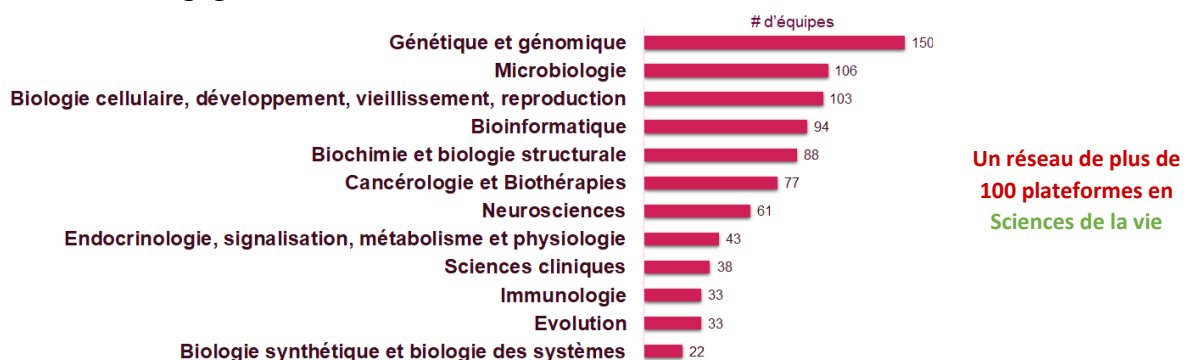


Figure 1 : Les forces de recherche de la GS LSH. Le nombre d'équipes est supérieur à 330, certaines équipes se reconnaissant dans plusieurs disciplines.

2.1 Le socle de la biologie moléculaire, structurale et cellulaire

La recherche fondamentale en biologie moléculaire et cellulaire est bien implantée sur le campus de Paris-Saclay depuis de nombreuses années et engage près de la moitié des équipes de la GS LSH avec des regroupements de forces importants, notamment au sein de l'I2BC (dont 65 équipes et plateformes sont rattachées à la GS LSH). L'originalité de cette biologie repose sur la diversité de ses modèles : mammifères, insectes, nématodes, microorganismes (incluant microorganismes eucaryotes – ciliés, champignons, apicomplexes, etc. - bactéries, archées, virus) et bien sûr plantes au travers de Saclay Plant Science (SPS). Cette biologie qui vise à

décrypter les mécanismes intimes du vivant peut s'appuyer sur des plateformes technologiques de grande qualité en imagerie optique, spectrométrie de masse, séquençage haut débit, biophysique. La biologie structurale bénéficie bien évidemment de la proximité du Synchrotron Soleil qui va se doter d'un cryo-microscope électronique de dernière génération, un appareil indispensable à la communauté travaillant en biologie structurale.

Cette communauté, renforcée par la création récente de l'OI Livingmachines@work, constitue le socle de recherche amont et apporte les concepts indispensables aux futurs développements en biotechnologie et biologie médicale pour répondre aux défis du 21^{ème} siècle.

2.2 Des forces importantes sur la microbiologie et les maladies infectieuses

La microbiologie est historiquement ancrée sur Paris Saclay. C'est un thème transverse au sein de la GS porté par plus de 100 équipes (Figure 1) avec des regroupements, notamment au sein de l'UMR MICALIS (25 équipes et plateformes rattachées à la GS LSH), du département de Microbiologie de l'I2BC (11 équipes), et des forces en virologie fondamentale (au sein de la VIM, de l'I2BC, des UMR-S 996 et 1173). Dans LSH, la microbiologie couvre un champ très vaste allant de l'étude des machineries des micro-organismes et de leur métabolisme, jusqu'à la caractérisation des communautés microbiennes et des microbiotes, en passant par la caractérisation des interactions entre les microbes et leurs hôtes (qu'elles soient pathogènes ou symbiotiques).

La recherche médicale sur les maladies infectieuses est aussi très présente dans la GS. On mentionnera le centre de recherche IMVA et la plateforme IDMIT, première plateforme pour l'études de modèles primates de maladies infectieuses du CEA, et les équipes de microbiologie des hôpitaux Paris Saclay.

La recherche clinique en infectiologie est impliquée dans le développement d'essais thérapeutiques et de tests diagnostiques. Elle se décline autour de quatre grands thèmes :

2.2.1 *Les infections virales*

Cette recherche s'est illustrée lors de la pandémie de la COVID 19 à travers l'exploitation du modèle macaque pour tester de nombreux médicaments candidats et la réalisation d'essais thérapeutiques par les équipes cliniques (Bicêtre, Garches). Elle porte aussi sur les infections virales aiguës comme la bronchiolite causée par le VRS (UVSQ) et chroniques comme celle par le VIH (Equipes de IMVA en lien avec l'ANRS). Ces équipes ont su construire de nombreux partenariats industriels.

2.2.2 *Les microbiotes de l'homme*

Les recherches sur les écosystèmes microbiens associés à l'homme et leurs rôles dans la santé sont portées par un nombre croissant d'équipes académiques (par exemple MICALIS et Métagénopolis sur le microbiote intestinal) et d'équipes cliniques qui s'intéressent aux interactions entre thérapies et microbiote (par exemple les équipes de Gustave Roussy ou des équipes de gastroentérologie de l'AP-HP...). Une forte recherche translationnelle est associée à ce domaine notamment sur les outils de diagnostic, de modulation du microbiote et d'intervention couplés à des essais cliniques.

2.2.3 *Les bactéries multirésistantes*

Concernant cet enjeu majeur de santé publique, les équipes de la GS (I2BC, MICALIS, IMVA), étudient les mécanismes de multi-résistance, de transmission, identifient de nouvelles cibles et développent des tests diagnostiques ainsi que des outils thérapeutiques.

2.2.4 Compréhension et traitement du sepsis

L'expertise des équipes de la GS LSH dans ce domaine a conduit à la création d'une FHU et d'un RHU avec le développement de tests diagnostiques et d'essais thérapeutiques. Un projet d'IHU est en construction, fédérant les communautés.

La création de l'OI Microbes renforcera cette communauté de chercheurs au niveau de Paris-Saclay et favorisera les échanges entre les nombreuses équipes impliquées. Cet ensemble a le potentiel de faire de Paris-Saclay le premier pôle national, voire européen de microbiologie associant pleinement la recherche biomédicale pour permettre une valorisation encore accrue de la recherche transversale.

2.3 Neurosciences

Les neurosciences constituent un axe très fort de l'Université Paris-Saclay (Figure 1). Les deux Instituts NeuroPSI (neurosciences fondamentales) et NeuroSpin (neurosciences cognitives et imagerie) ainsi que le Laboratoire des maladies neurodégénératives (LMN) font pleinement partie de la GS LSH. Ils contribuent beaucoup à la visibilité de l'Université au-delà de la discipline. Ses équipes qui ont souvent une forte réputation internationale développent une recherche intégrative qui caractérise le fonctionnement cérébral depuis l'échelle des molécules jusqu'à celle des réseaux neuronaux avec des axes forts et bien identifiés dans les domaines du développement, de l'évolution, et de la variabilité individuelle du système nerveux. Au niveau d'intégration supérieur, le thème de la perception et de l'intégration sensorielles ainsi que celui des comportements individuels et sociaux sont aussi bien implantés. Ces thématiques et ces instituts se trouvent au sein de l'OI BrainViews.

L'exploration du système nerveux est complexe. Elle a besoin du développement d'outils d'imagerie uniques qui impliquent des interactions entre physiciens, biologistes et médecins.

La recherche médicale au sein de la GS s'intéresse particulièrement au développement du cerveau chez l'enfant. Elle vise aussi à établir de nouvelles approches diagnostiques, grâce à des techniques d'imagerie fonctionnelle (exemple des épilepsies complexes), et des approches thérapeutiques, via l'utilisation de cellules souches par exemple (pathologies rétiniennes) dans des perspectives de régénération neuronales.

Les outils disponibles et les expériences acquises depuis des années sont mises au service de la recherche clinique pour explorer également le champ de séquelles neurocognitives soit avec des modèles animaux, ou chez des patients (séquelles covid par exemple).

2.4 Le cancer

La cancérologie est un axe de force majeur grâce en particulier aux équipes de Gustave Roussy, premier centre anticancéreux Européen et aux liens avec des équipes de Curie dont certaines équipes de recherche sont installées sur Orsay. Plusieurs équipes font ainsi partie des leaders mondiaux dans les domaines des immunothérapies, de l'approche personnalisée du cancer ou de la radiothérapie. Les domaines de forces cités sont valorisés par des essais thérapeutiques, des publications de haut niveau et des collaborations croissantes et riches avec des composantes de Paris Saclay présentes dans la GS. On peut ainsi citer les travaux sur

les liens efficacité et toxicité des immunothérapies anti cancéreuses et le microbiote (avec MICALIS), les liens entre réponse thérapeutique et les progrès en imagerie et intelligence artificielles (équipe BIOMAPS de la GS et collaboration avec la GS SIS), et les projets autour des toxicités des nouveaux anticancéreux développés dans le cadre de la FHU Care (UMR 1184), la recherche en cancérologie pédiatrique. L'ensemble de ces recherches bénéficie des RHU cancers labellisés récemment, du lancement du Paris-Saclay Cancer Campus confortant la position de Gustave Roussy comme leader européen. Enfin, à côté de l'OI INanoTheRad dont un des objectifs est de développer des thérapies innovantes, un OI cancer est en préparation qui aura des liens étroits avec la GS.

2.5 Les maladies hépatiques

L'exploration des maladies hépatiques est l'un des axes de force dans la recherche médicale de la GS LSH. Le Centre Hépato-Biliaire basé à Paul Brousse a une visibilité internationale dans ce domaine et explore les différentes pathologies du foie. Cette recherche va d'études fondamentales jusqu'à la recherche clinique portant sur le traitement des hépatites virales en lien avec l'ANRS, la greffe hépatique (premier centre de greffe hépatique français), le traitement de maladies rares du foie et la chirurgie hépatique. Une valorisation forte est portée par le RHU iLITE (développement d'organoïdes et de cellules souches pour de la médecine régénérative du foie), et la FHU HEPATINOV dont l'objectif de développer des approches thérapeutiques et diagnostiques innovantes pour les pathologies hépatiques. Il faut noter les liens avec des structures de mathématiques, d'IA et d'ingénierie pour la chaire BOPA, visant à simuler la chirurgie du foie, structure unique en son genre.

2.6 Des domaines scientifiques en pleine expansion

2.6.1 Santé globale (One Health)

Le concept One Health repose sur le principe que la santé de l'homme dépend de celle de l'animal, du végétal, de l'environnement et de leurs interconnexions à différentes échelles. L'approche santé globale requiert la collaboration de multiples disciplines scientifiques (biologie bien sûr, mais aussi écologie, chimie, sciences de la terre, sciences humaines). Au sein de la GS LSH, la santé globale est identifiée comme un enjeu transverse reliant les recherches fondamentales sur les maladies et les recherches translationnelles et cliniques en santé humaine. Des forces importantes sont positionnées en santé globale, notamment dans le contexte du PEPR PREZODE - Prévenir les risques d'émergences zoonotiques et de pandémies. Cependant, pour mieux s'appropriier le thème « santé globale », des liens sont à construire à plusieurs échelles : (i) avec les GS du domaine sciences de la vie, comme Biosphera mais aussi Santé Publique, (ii) une implication dans l'alliance EUGLOH au niveau recherche et formation.

2.6.2 Biologie synthétique et bio-ingénierie

La biologie de synthèse est une science émergente qui allie la biologie, les mathématiques, l'informatique, la physique et la chimie afin de concevoir des applications nouvelles dans les secteurs des biotechnologies, de la santé, de la chimie, de l'alimentation, de l'agronomie et de l'environnement. Au sein de la GS LSH, les forces en biologie de synthèse sont principalement réparties dans MICALIS, l'I2BC, le Génoscope et SPS. Ces équipes

travaillant dans la conception d'outils de design et d'apprentissage machine actif, de molécules bioactives innovantes, de châssis microbiens et de plantes pour la bio-production sont reconnues internationalement. Ces forces participent activement aux OI LivingMachines@Work et Microbes, ainsi qu'au PEPR « Produits Biosourcés et Biotechnologies Industrielles-Carburants durables » et au DRIM BioConvS (BioConvergence pour la Santé) de la région IdF. Malgré des succès substantiels, ces forces devront être consolidées en une communauté scientifique de biologie de synthèse bien visible nationalement, structurée autour de grands outils tels que les bio-fonderies, et ayant des liens forts avec les communautés biomédicales et de recherche de la GS LSH pour favoriser des applications dans des domaines clés tels que la médecine personnalisée, le bio-manufacturing, et l'ingénierie des plantes et des microbiomes.

3 Stratégie scientifique de la GS LSH

3.1 Soutenir la recherche amont en biologie moléculaire cellulaire et structurale

3.1.1 De nouvelles frontières en recherche fondamentale

A côté de thèmes toujours en plein essor (organisation fonctionnelle du génome, épigénétique, ARN non codants, etc.), de nouveaux champs de recherche émergent dans ce domaine de la biologie moléculaire et cellulaire : ils concernent l'épitranscriptomique et les nouvelles compartimentations cellulaires non membranaires.

Il faudra aussi répondre aux questions de l'hétérogénéité des populations de cellules et de leur comportement stochastique. Ceci devrait permettre d'appréhender les phénomènes d'émergence en biologie (apparition de propriétés nouvelles qui ne s'expliquent pas par la somme simple des propriétés des entités qui la composent), notamment l'émergence d'organisation et de fonctions complexes. Pour cela, il faudra relever le défi des approches sur cellule unique et molécule unique. Ces questions sont particulièrement importantes dans les champs des maladies infectieuses, de la neurologie et du cancer.

Enfin, les nouveaux défis en biologie structurale portent d'une part sur la détermination de la structure de machineries multiprotéiques très dynamiques ayant des tailles de plus en plus grandes et une complexité de plus en plus importante et d'autre part sur la visualisation de ces machineries dans la cellule.

3.1.2 Forces et faiblesses

Forces et opportunités

- Nombreuses équipes très visibles au niveau national et international regroupées maintenant dans de grands Instituts (I2BC, MICALIS, VIM, I Curie, G Roussy, instituts du CEA...)
- Richesse des modèles d'études.
- Nombreuses plateformes en imagerie cellulaire, spectrométrie de masse, séquençage haut débit.
- Présence du synchrotron Soleil où sera bientôt installé un Cryo-microscope de type Titan (associé à l'arrivée d'un Glacios sur la plateforme de l'I2BC) qui est une force pour la biologie structurale.

Faiblesses et craintes

- La biologie moléculaire fondamentale a peu de liens avec la recherche aval et la recherche clinique alors qu'elle peut répondre à des questions cliniques.
- Les interactions avec la physique (à la fois pourvoyeuse de modèles et indispensable pour le développement de l'instrumentation, en particulier en imagerie à travers l'Institut des Sciences de la Lumière) et avec la chimie (synthèse de nouvelles sondes permettant de caractériser compartiments et fonctions biologiques, modélisation des interactions, identification de molécules interférant avec des machineries cellulaires) restent encore limitées.
- Financement des équipes très hétérogène.
- L'expertise en bioinformatique et le soutien technique nécessaire à la gestion, l'annotation et l'analyse de grandes quantités de données ne sont pas suffisamment présents. Le développement de plateformes intégrées dans le réseau national et une meilleure intégration avec le méso-centre de calcul de l'université Paris-Saclay sont à envisager.
- L'accès aux outils d'intelligence artificielle et l'expertise associée restent limités. La participation des équipes aux AAP à projets DATAIA devra être encouragée afin que se développent des synergies dans ce domaine.
- Les nouvelles imageries à super-résolution sont encore insuffisamment développées.

3.1.3 *Actions de la GS LSH*

- Renforcement du lien entre recherche fondamentale, recherche translationnelle et recherche médicale à travers la programmation de journées thématiques transverses. Ces journées permettront d'identifier les communautés et promouvoir les synergies.
- Lancement d'appels d'offre permettant l'amorçage du financement de projets collaboratifs impliquant des équipes appartenant à des structures différentes et des domaines de recherche différents.
- Soutien des plateformes avec préservation des compétences associées.
- Soutien au développement de la biologie aux interfaces avec la Chimie et la Physique en s'appuyant sur les OI Livingmachines@work, Microbes, Bioprobes, INanoTheRad et HEALTHI.

3.2 Renforcer la recherche translationnelle et clinique

3.2.1 *De nouveaux défis en recherche médicale et clinique*

Maladies infectieuses

La crise COVID a souligné l'importance de pouvoir disposer rapidement d'outils diagnostiques et de traitements potentiels. Elle a aussi montré que notre connaissance des interactions entre un pathogène et l'immunité restait très incomplète. Cette compréhension est d'autant plus importante que nous ne sommes pas à l'abri de nouvelles (ré)émergences virales voire bactériennes avec la montée en puissance des résistances aux antibiotiques. L'identification, la compréhension, le traitement des maladies infectieuses émergentes sont cruciaux. Les défis sont la mise au point de nouveaux tests diagnostiques « point of care » rapides et de nouvelles armes thérapeutiques. Les propriétés des communautés microbiennes commencent à peine à être étudiées. La caractérisation des microbiotes et de leur impact en

santé humaine devrait permettre d'aller vers une nouvelle médecine des maladies infectieuses via l'utilisation du microbiote.

Le Cancer

Identifier et traiter le cancer reste un des axes de développement biomédical majeur de la GS. Les perspectives impliquent le diagnostic précoce via les biopsies liquides et le renforcement du traitement via les thérapies cellulaires (CAR-T...), les thérapies ciblées, les immunothérapies. Le défi est leur utilisation optimale dans un cadre de médecine personnalisée. Une collaboration forte avec des structures de mathématiques et d'IA est cruciale.

La neurologie et les maladies hépatiques

La compréhension des maladies neurologiques doit conduire à pouvoir agir en réparant les neurones. Les défis sont nombreux allant de la compréhension fine des mécanismes physiopathologiques des maladies neurologiques, leur diagnostic jusqu'à des traitements innovants. La GS grâce à ces forces en biologie, imagerie, recherche clinique et technologique (cellules souches) est capable de relever ces défis.

De façon assez comparable, le défi pour les maladies hépatiques est la capacité de développer des organoïdes qui permettraient de ne plus avoir besoin de greffe de foie. Là encore, la recherche sur les cellules souches est importante aidée par la recherche technologique d'organes sur puce par exemple.

3.2.2 Forces et faiblesses

Forces et opportunités

- Création du PEPR Maladies Infectieuses Emergentes.
- Liens existants entre structures de recherche préclinique (IMVA/IDMIT), clinique (hôpitaux Paris Saclay APHP) et l'INRAE (MICALIS, Métagénopolis) pour les études autour des microbiotes.
- Création de l'OI Cancer qui renforcera les liens entre équipes de biologie cellulaire en amont et équipes de cancérologie médicale.
- Présence forte des équipes de la GS dans les structures G. Roussy et Curie.
- Création du Biocluster "Paris-Saclay Cancer Campus".
- Regroupement des forces en neurosciences sur le plateau et le développement de l'hôpital du plateau de Saclay avec la création d'un nouvel écosystème hospitalier interfacé avec la recherche technologique est un atout et une opportunité forte pour la GS (cf. projet PASREL et liens objet interdisciplinaire Hub Pasrel).
- Forces importantes en imagerie (BIOMAPS) offrant des opportunités d'imageries nouvelles (imagerie fonctionnelles, lien avec le développement de l'intelligence artificielle dans la gestion des big data) qui renforcent chaque axe de force en particulier la cancérologie, les maladies infectieuses, la neurologie.
- La collaboration avec la GS Heads et l'OI Healthi qui permet une synergie pour l'identification de nouveaux médicaments

Faiblesses et craintes

- Dispersion des forces en santé dans plusieurs GS et sur plusieurs sites hospitaliers pour les équipes cliniques.

- Sur certaines thématiques, les forces fondamentales sont présentes sans recherche clinique dans le domaine sur le site de Paris-Saclay (et inversement).
- Insuffisance du soutien et de support technique pour les structures de bioinformatique et de modélisation.
- La valorisation des actions de la GS est à développer. Les résultats publiés par les équipes de recherche fondamentale ou translationnelle gagnent à être mieux propagés au sein des équipes de recherche clinique de la GS.

3.2.3 *Actions de la GS LSH*

- Renforcement des liens entre recherche fondamentale et recherche translationnelle à travers la programmation de journées thématiques transverses.
- Favoriser les projets de recherche translationnels rassemblant des équipes de recherche fondamentale, translationnelle et clinique.
- Renforcement des liens avec les structures capables de gérer des Big Data et de les exploiter.
- Collaborations avec les GS SIS et santé publique à renforcer.
- Amélioration de la communication entre communautés.

3.3 Développer la dimension santé globale

3.3.1 *De forts enjeux sociétaux*

La santé globale ou écosystémique est clairement un enjeu prioritaire du 21ème siècle. Pour que les recherches de la GS LSH contribuent à mieux comprendre les interconnexions entre le réchauffement climatique, l'anthropisation des milieux naturels, l'effondrement de la biodiversité, la dégradation des écosystèmes et des sols et les maladies des plantes, des animaux et des hommes, elles doivent être intégrées dans un réseau beaucoup plus vaste allant au-delà du périmètre de LSH. Ces défis impliquent des liens renforcés avec les GS Biosphera, HEADS et Chimie, et une implication substantielle dans l'alliance EUGLOH, notamment avec le développement de partenariats recherches avec les laboratoires des universités membres de l'alliance.

3.3.2 *Forces et faiblesses*

Forces et opportunités

- Création du PEPR PREZODE.
- Le thème « santé globale » associe fortement les recherches fondamentales sur les maladies et les recherches biomédicales au sein de LSH.
- De nombreuses équipes de LSH affichent la « santé globale » dans leurs mots-clefs.

Faiblesses et craintes

- « Santé globale » n'est pas compris par tous de la même façon.
- « Santé globale » est extrêmement vaste.

3.3.3 *Actions de la GS LSH*

- Construire une réflexion stratégique avec Biosphera pour identifier un ou deux points de convergence pour permettre de relier concrètement les thèmes

Agriculture/Alimentation, Environnement/Ecosystèmes et recherches fondamentales sur les maladies et recherches cliniques.

- S'impliquer dans l'alliance EUGLOH et s'engager dans le groupe de travail « Santé globale » piloté à l'échelle de l'université Paris-Saclay
- Favoriser le recrutement de chercheurs et enseignants chercheurs capables de fédérer et de dynamiser les communautés

3.4 Renforcer la biologie de synthèse et la bio-ingénierie.

3.4.1 Un enjeu socioéconomique majeur

En biologie de synthèse, les défis socio-économiques majeurs à relever concernent les applications en : (i) Santé, notamment la médecine programmable avec une interface vivant/électronique pour le diagnostic et le traitement, la synthèse de nouveaux composés, et la conception de bio-senseurs innovants pour la détection de maladies ; (ii) Bio-manufacturing, incluant les interfaces vivant/matériaux (e.g. matériaux vivants qui se réparent), l'ingénierie de plateformes microbiennes et plantes pour la bio-production de composés à haute valeur, et l'ingénierie des systèmes acellulaires ; (iii) Outils numériques pour un changement d'échelle dans la bio-ingénierie de circuits biologiques, incluant les outils de design, l'apprentissage machine, et l'automatisation du cycle Design-Build-Test-Learn (DBTL) ; et à plus long terme (iv) Conception artificielle de microbiomes pour le bénéfice (protection contre des maladies, nutrition, etc.) de l'organisme hôte (plante, animal, homme).

Une vision plus globale de la biologie de synthèse doit permettre de faire face à ces défis. Une telle fédération pourra émerger au sein de LSH si Paris-Saclay accompagne le développement d'infrastructure telle que la biofonderie envisagée par le GIP Genopole sur le site d'Evry.

3.4.2 Forces et faiblesses

Forces et opportunités

- Création du PEPR « Produits Biosourcés ».
- Projet DRIM IdF BioConvS (BioConvergence pour la Santé).
- Un programme de master établi depuis plus de 10 ans et 2 équipes iGEM.
- Le contexte de la GS LSH avec médecins, chercheurs, ingénieurs et entrepreneurs offre un écrin idéal pour traduire les avancées de la biologie de synthèse en innovations, particulièrement dans le domaine biomédical (biosenseurs, microbiotes, médicaments innovants) et des biotechnologies (bioproduction cellulaire et acellulaire, ingénierie du vivant).

Faiblesses et craintes

- Communauté scientifique encore peu fédérée.
- Manque d'infrastructures critiques telles que les bio-fonderies au niveau de l'UPSaclay.
- Financement très hétérogène des équipes.
- Liens encore trop ponctuels avec la communauté biomédicale.

3.4.3 Actions de la GS LSH

- Renforcer la cohésion interne de la communauté par des journées thématiques sur la biologie synthétique et bio-ingénierie incluant les plantes, mammifères et microbes.

- Favoriser l’amorçage de projets collaboratifs impliquant la biologie synthétique et la recherche biomédicale au travers d’appels à projets pour le développement de preuve de concepts.
- Soutien aux plateformes technologiques et futures bio-fonderies.
- Favoriser le recrutement de chercheurs et enseignants chercheurs capables de fédérer et de dynamiser les communautés
- Développement de la biologie synthétique aux interfaces avec les GS Biosphera, HEADS, Computer Science, Chimie et Physique en s’appuyant sur les OI Livingmachines@work, Microbes, Bioprobes et HEALTHI.

3.5 D’importants efforts de valorisation

Avec, en 5 ans (enquête de novembre 2019), ~260 brevets déposés, ~75 brevets licenciés, ~60 licences libres, 30 start-up, ~60 projets SATT et plus d’une centaine de partenaires industriels, certaines équipes de la GS LSH ont des liens forts avec le monde socio-économique. Cet aspect ne concerne pas de la même façon toutes les équipes mais surtout celles liées aux organismes comme l’INRAE ou le CEA qui ont une tradition forte de collaboration avec le monde industriel. C’est une force sur laquelle la GS pourra s’appuyer pour favoriser l’implication des équipes peu habituées à travailler avec le monde industriel. La présence d’une direction adjointe dédiée au partenariat et à la valorisation dans la GS LSH est un atout sur lequel nous voulons compter.

Enfin, la GS LSH veillera à promouvoir le libre accès aux résultats de la recherche pour l’ensemble de la communauté scientifique, voire du grand public. Ainsi, dans le cadre de la charte pour la science ouverte, la GS se concertera avec les autres GS afin que soit favorisées les publications en *open access* gratuites et accessibles à tous.

3.6 Des défis technologiques à relever

3.6.1 Des besoins croissants en bioinformatique et IA

Sans surprise, avec l’explosion des approches « omiques », les équipes rattachées à la GS LSH sont confrontées aux défis des Big Data (acquisition, stockage et exploitation optimale des données, IA). Les questions sont multiples. Elles portent sur les corrélations entre ces données, les problèmes de mise à l’échelle, l’intégration de données hétérogènes, la capacité à en extraire le maximum d’information. La solution passe par un accès à des capacités de stockage et de calcul. Trop souvent les équipes ou Instituts cherchent à développer pour elle-même leurs ressources informatiques. Il faudra favoriser le plus possible des solutions pérennes et collectives (type méso-centre de Calcul de l’université Paris-Saclay ou nœud du réseau national de plateformes avec du personnel dédié et réactif). Les initiatives dans ce domaine seront donc bienvenues. Elles devront néanmoins intégrer l’ensemble des besoins de la communauté en plus d’effectuer une prospective indispensable.

3.6.2 Un indispensable développement de nouvelles imageries

Dans les technologies pour la santé, il y a un besoin de développer de nouvelles méthodes de diagnostic s’appuyant sur de nouvelles imageries (en particulier non invasives) et l’identification de nouveaux biomarqueurs. Ce développement s’appuie bien sûr sur les

équipes de la GS mais aussi sur des équipes de physiciens (pour tout ce qui est de l'imagerie), de chimistes (pour la création de nouvelles sondes), de bioinformaticiens (identification de biomarqueurs complexes) et les équipes médicales, utilisatrices.

Par ailleurs, les nouvelles imageries à super-résolution sont encore insuffisamment développées et/ou accessibles. Il en va de même des nouvelles imageries sur systèmes vivants qui devront être installées dans des environnements permettant le travail avec des agents pathogènes de niveau 2 voire 3.

Enfin, les modèles tissulaires 3D (organoïdes) devront aussi être développés ainsi que les imageries nécessaires pour en tirer le meilleur parti.

4 Perspectives et conclusions

La GS LSH regroupe une très large communauté de chercheurs et enseignants chercheurs appartenant aux principaux instituts et organismes de recherche du périmètre de Paris Saclay dans le champ des sciences du vivant. C'est à la fois une grande force de par la transversalité possible des programmes de recherche et une faiblesse car il peut être difficile d'animer un tel ensemble. La stratégie recherche de la GS vise à soutenir les 5 axes de force identifiés (décrits dans les parties 2.1 à 2.5) en renforçant la communication et les échanges entre les équipes de recherche fondamentale et celles de recherche translationnelle et clinique impliquées. En parallèle, nous souhaitons d'une part mieux structurer et renforcer la biologie de synthèse et la bio-ingénierie et, d'autre part, être plus visible sur les questions de Santé Globale.

La recherche au sein de la GS passe évidemment par des interactions avec les autres GS du périmètre des sciences du vivant mais aussi avec celles liées au développement de technologie nouvelles et par les interactions aux interfaces avec les OI. Pour atteindre ces objectifs, nous allons continuer de mettre en œuvre des actions de communication et de proposer des financements pour des projets de recherche basés sur des collaborations entre équipes et/ou axés sur des programmes translationnels.

Tout cela ne sera pas suffisant si nos axes de recherche ne peuvent s'appuyer sur des plateformes renforcées, sur une aide de l'université pour participer à des demandes de financement européens, et sur le recrutement de chercheurs et enseignants chercheurs qui peuvent apporter des compétences dans des domaines transversaux et dans nos axes de développement. En conséquence, si notre budget le permet, nous contribuerons au package d'accueil de chercheurs ou enseignants-chercheurs nouvellement recrutés ou arrivant dans le périmètre de Paris-Saclay pour créer leur équipe sur les orientations scientifiques soutenues par la GS. Nous contribuerons aussi à l'achat d'équipement par les plateformes en amorçant le plan de financement.