



Le projet SyStInn, au cœur d'une avancée prometteuse en immunothérapie

Lancé en 2024, SyStInn est un projet de Recherche Hospitalo-Universitaire, soutenu par l'Agence Nationale de la Recherche dans le cadre de France 2030. Il développe une approche innovante d'immunothérapie contre le cancer en ciblant la réponse immunitaire innée,

SyStInn est né d'une collaboration entre l'équipe de recherche de Charles Dumontet, hématologue aux Hospices Civils de Lyon et professeur/chercheur à l'UCBL, spécialisée dans le développement de formulations liposomales d'agonistes de TLR4 (un récepteur clé de la réponse immunitaire innée), et l'entreprise HEPHAISTOS-pharma, qui a mis au point un procédé innovant de détoxification chimique des lipopolysaccharides (LPS) en vue d'applications cliniques.

Connus depuis plusieurs décennies comme étant un immunostimulant puissant, les LPS n'avaient jusqu'ici pas pu être utilisés en clinique en raison d'une toxicité trop élevée aux doses efficaces. En associant ces deux expertises complémentaires, il a été possible de concevoir une nouvelle génération d'agoniste de TLR4 (HEPHA-440) à la fois

plus sûre et plus efficace. Prévu sur cinq ans, le projet SyStInn vise désormais à démontrer la sécurité et l'efficacité de cette approche chez l'humain.

Une vectorisation stratégique

SyStInn repose sur l'utilisation d'un LPS issu de la bactérie *Bordetella pertussis*, duquel un groupement phosphate et des acides gras sont retirés tout en conservant sa structure native. Ces modifications améliorent considérablement le profil de sureté de la molécule tout en conservant sa solubilité, sa stabilité, mais surtout son activité biologique.

Le LPS ainsi modifié est ensuite formulé en liposome, ce qui présente plusieurs avantages. Cela ralentit la pharmacocinétique et modifie la biodistribution, contribuant à réduire la toxicité et à prolonger l'effet thérapeutique. Cette formulation favorise également un ciblage plus direct de certaines cellules immunitaires. Enfin, elle favorise l'activation de la voie TLR4 alternative aux propriétés anticancéreuses, en limitant l'activation de la voie canonique, davantage associée à une réponse pro-inflammatoire.

Le lapin est considéré comme étant le seul modèle pertinent pour les études de toxicité.

Le développement du composé s'appuie sur des modèles *in vitro* et *in vivo*. Les



Extraction de l'ARN messager de cellules immunitaires, par Laury-Anne Leroy-Chatelain, postdoctorante au CRCL - © CRCL

études *in vivo* de preuves de concept sont principalement conduites chez la souris, et couvrent un large éventail de cancers, notamment les cancers du sein, du pancréas et colorectaux, ainsi que le mélanome, les lymphomes et différents sarcomes.

Les études de toxicité sont quant à elles effectuées chez le lapin, seule espèce présentant une sensibilité aux agonistes de TLR4 similaire à celle de l'Homme. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a validé le

recours exclusif au lapin pour les études de toxicologie

En raison de protocoles et règles éthiques spécifiques à l'hébergement et à la manipulation de chaque espèce, les études menées chez le lapin sont confiées à des prestataires spécialisés.

Une feuille de route en sept axes

Le projet SyStInn est organisé en sept Work Packages (WP), couvrant l'ensemble >>>

du développement, de la recherche fondamentale aux essais cliniques et à la valorisation.

→ WP0 : Gouvernance et coordination

Ce volet assure la gestion administrative et scientifique du projet, incluant le suivi des échéances, la coordination des partenaires, la rédaction des rapports pour l'Agence Nationale de la Recherche, l'organisation des comités de pilotage et stratégique.

→ WP1 : Recherche mécanistique fondamentale

L'objectif est d'élucider les mécanismes d'action du médicament et le rôle des cellules exprimant TLR4, notamment via l'analyse des cytokines et des populations immunitaires activées. Le composé cible en particulier les cellules immunitaires innées de la rate et du foie.

→ WP2 : Etudes précliniques

Ce WP comprend les études d'efficacité chez la souris et les études de toxicité chez le lapin. Ces dernières, réalisées selon les Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) par une CRO, évaluent la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et les effets sur l'ensemble de l'organisme.

→ WP3 : Production du composé

Piloté par HEPHAISTOS-pharma, ce volet concerne la fabrication à échelle industrielle du médicament pour les essais cliniques, conformément aux Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Il inclut l'ensemble des contrôles qualité, tels que les caractéristiques physicochimiques des liposomes par Diffusion Dynamique de Lumière, la pureté, l'activité biologique et le taux d'encapsulation.

→ WP4 : Essais cliniques

Ce WP porte sur l'évaluation clinique chez l'humain, conditionnée par les résultats des études précliniques (WP2) et la production d'un lot certifié (WP3). La phase I vise à établir la sécurité et la dose optimale par escalade de doses. La phase II évaluera l'efficacité d'HEPHA-440 en monothérapie dans l'ostéosarcome et en combinaison avec des anti-PD1 (immunothérapie empêchant l'épuisement du système immunitaire) pour des cancers solides ayant obtenu au mieux une stabilité de la réponse aux anti-PD1 seuls.

→ WP5 : Suivi clinique des patient-e-s

Mené en parallèle du WP4, ce volet assure le suivi des patients et patientes. Les données collectées (via des questionnaires, des prélèvements sanguins et des biopsies) permettront d'analyser la

pharmacocinétique, la pharmacodynamique et la réponse immunitaire. Les résultats de phase I définiront la dose recommandée pour la phase II.

→ WP6 : Dissémination et valorisation

Ce dernier axe comprend la gestion continue de la propriété intellectuelle, la communication scientifique (congrès, publications) et, à terme, la stratégie de commercialisation portée par le partenaire industriel, HEPHAISTOS-pharma.

Un profil préclinique prometteur pour l'ostéosarcome

Des résultats très encourageants ont été obtenus dans un modèle de rat d'ostéosarcome, avec une régression tumorale totale chez 80% des animaux et une diminution concomitante des métastases pulmonaires. Cette indication est un enjeu de santé majeur, car l'ostéosarcome affecte principalement les enfants et les adolescents, et n'a pas connu d'avancée thérapeutique significative depuis près de quarante ans.

Les données précliniques indiquent qu'il est possible d'administrer des doses significativement plus élevées que celles des agonistes de TLR4 précédemment développés, sans toxicité notable, tout en maintenant une activation contrôlée

des cytokines (fenêtre thérapeutique plus importante).

Des partenaires unis vers la clinique

SyStInn repose sur une collaboration étroite entre quatre partenaires : l'Université Claude Bernard Lyon 1, le Centre Léon Bérard, les Hospices Civils de Lyon et la société HEPHAISTOS-Pharma. Cette complémentarité entre acteurs académiques, hospitaliers et industriels constitue un atout majeur pour accélérer le développement du projet.

Le calendrier prévisionnel prévoit la conduite des études de toxicologie chez le lapin tout au long de l'année 2026, suivie du démarrage de la phase I chez l'humain à la mi-2027, et du lancement des deux études de phase II à la fin de l'année 2028. HEPHA-440 pourrait devenir le premier agoniste de TLR4 administrable par voie intraveineuse, avec un potentiel d'applications et de combinaisons thérapeutiques important.

Pour en savoir plus :

SyStInn

Juliette Humeau
juliette.humeau@univ-lyon1.fr
www.systinn-rhu.fr/