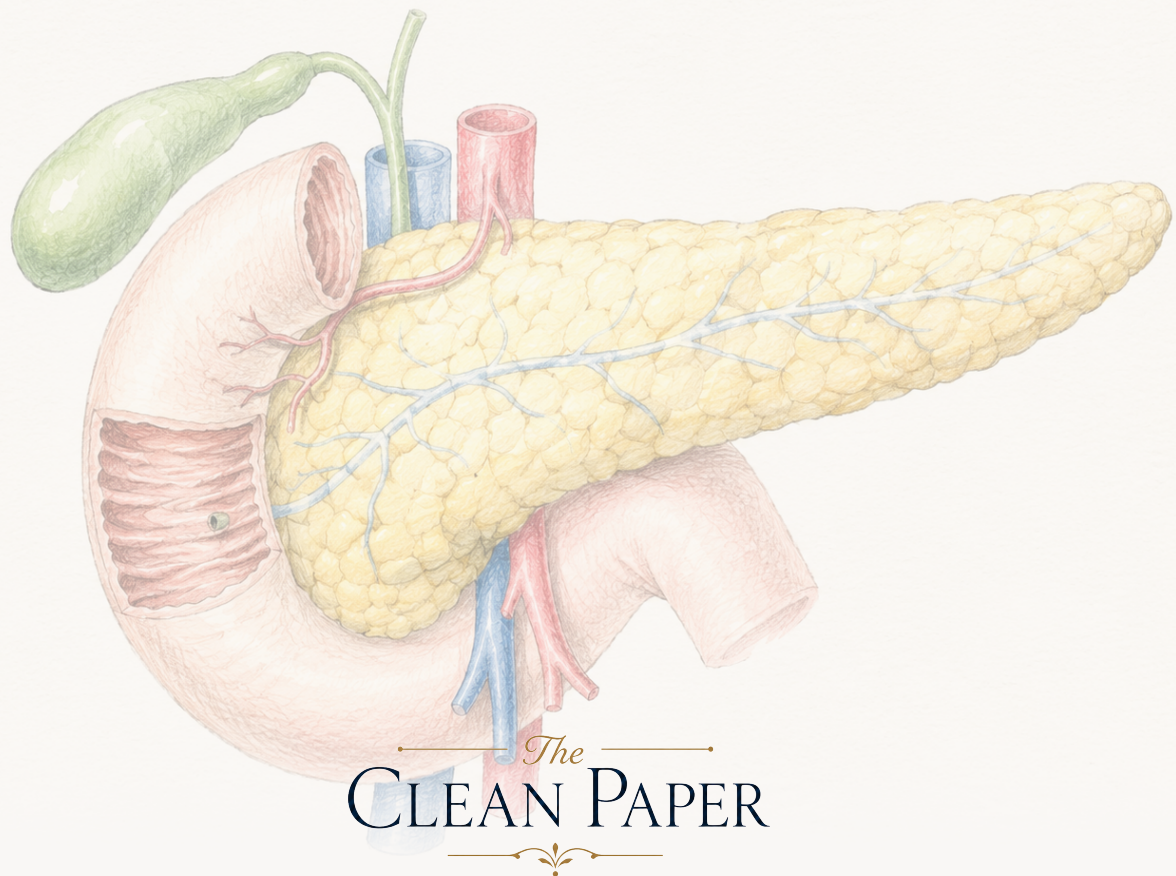




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

'n KRAS-entstof het T-selreaksies in 18 van 20 hoërisikodeelnemers veroorsaak—nie bewys dat dit pankreaskanker voorkom nie

'n Enkelsentrum-fase I-proef het 'n sesmutasie-KRAS-peptiedentstof in 20 mense met oorerflike of familiële pankreaskankerrisiko en sistiese pankreasafwykings getoets. Entstofverwante nadelige gebeurtenisse was graad 1 of 2, 18 deelnemers het aan 'n voorafbepaalde bloed-T-selreaksie-kriterium voldoen, en kleinsubgroeponttledings het 'n mate van immuunvolharding tot twee jaar gevind. Geen deelnemer het pankreaskanker gedurende 'n mediaan van 16,5 maande ontwikkel nie, maar die studie was oop-etiket, nie-gerandomiseer, enkelarmig en nie ontwerp om voorkoming te toets nie. Die entstof is eksperimenteel; hierdie resultate regverdig groter doeltreffendheidsproewe eerder as bewerings dat kanker voorkom is.

Written by Laura Nesso and Vera Rubin · Cross-checked by Matteo · Edited by Michele Renda · Figures by Matteo and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts*, S. Daniel Haldar, Amanda L. Huff, Hejia Henry Wang, Zirui Zhu, Maureen Berg, Jiayun Lu, Nancy Sun, Elizabeth Abou Diwan, Hassan Sinan, Christopher J. Thoburn, Matthew Z. Guo, Takeichi Yoshida, Linda C. Chu, Anna K. Ferguson, Dimitrios N. Sidiropoulos, Luciane T. Kagohara, Won Jin Ho, Katherine M. Bever, Marina Baretti, Mark Yarchoan, Daniel A. Laheru, Julie M. Nauroth, Amy M. Thomas, Hao Wang, Nilofer S. Azad, Michael G. Goggins, Elizabeth M. Jaffee, Neeha Zaidi, *Cancer Discovery* (2026), online ahead of print · DOI: 10.1158/2159-8290.CD-25-2245

Die entstof het 'n immuunreaksie veroorsaak. Voorkoming bly 'n oop vraag

'n Eksperimentele entstof wat op ses algemene mutante vorme van **KRAS** gemik is, die geen wat in die meeste pankreaskankers verander is, het 'n meetbare T-selreaksie in 18 van 20 mense met oorerflike of familiële risiko vir die siekte veroorsaak. Die entstofverwante nadelige gebeurtenisse wat in hierdie fase I-studie gerapporteer is, was graad 1 of 2 op die National Cancer Institute se CTCAE-skaal: graad 1 beteken gewoonlik lig en graad 2 matig; die skaal gaan voort deur graad 3 ernstig, graad 4 lewensbedreigend en graad 5 dood wat met 'n nadelige gebeurtenis verband hou. Sommige entstofgeïnduseerde T-selklonotipes kon een of twee jaar later steeds gevind word. 'n Klontipe is 'n afstammingslyn van T-selle wat deur 'n gedeelde T-selreseptorvolgorde geïdentifiseer word; deur klontipes te volg, kan navorsers vra of dieselfde entstofreaktiewe lyne oor tyd bly bestaan.

Dit is betekenisvolle vroeë resultate. Hulle is ook veel nouer as “'n entstof het pankreaskanker voorkom”. Die proef was klein, enkelarmig, oop-etiket en ontwerp rondom **veiligheid en immunogenisiteit**, nie kankerinsidensie nie. Geen deelnemer het pankreasduktale adenokarsinoom (PDAC) gedurende 'n mediaanopvolg van 16,5 maande ontwikkel nie, maar met 20 geselekteerde deelnemers, geen gerandomiseerde kontrolegroep en beperkte opvolg kan daardie waarneming nie voorkoming vasstel nie.

Die regte lees is dus tweeledig: die entstof lyk uitvoerbaar genoeg en immunogeen genoeg om groter proewe te regverdig, terwyl die kliniese voordeel onbekend bly.

Wie die proef betree het

Die Johns Hopkins-fase I-proef, geregistreer as **NCT05013216 Kohort A**, het tussen April 2022 en Februarie 2026 twintig mense ingeskryf. Deelnemers was nie 'n algemene siftingsbevolking nie. Hulle het aan minstens een voorafbepaalde hoërisikokriterium voldoen op grond van familiegeskiedenis of 'n **kiemlyn**-kankervoorbestemmingsvariant—'n oorgeërfde DNS-verandering wat deur die hele liggaam teenwoordig is, eerder as 'n mutasie wat slegs in 'n gewas opgedoen word—en almal het 'n radiografiese pankreasafwyking gehad wat as 'n intraduktale papillêre musineuse neoplasma (IPMN) geklassifiseer is.

Die kohort se mediaanouderdom was 66,5 jaar. Sewentien van 20 het 'n eerstegraadse familielid met PDAC gehad, 12 het 'n kiemlynvariant gedra, en die grootste pankreassiste het 'n mediaandeursnee van 0,7 sentimeter gehad. Nege deelnemers het siste in meer as een deel van die pankreas gehad.

Daardie seleksie maak saak. Die studie vra of inenting verdraaglik is en T-selle in 'n gemonitorde, buitengewoon hoërisikogroep kan oplei. Dit vertel nie hoe die entstof by mense met gemiddelde risiko, by pasiënte wat reeds pankreaskanker het, of in 'n breër en meer diverse bevolking sou presteer nie: 19 van die 20 deelnemers was Wit.

Wat mKRAS-VAX is

KRAS is 'n seinproteïen. Mutasies wat dit aangeskakel laat, is vroeë drywergebeure in meer as 90% van PDAC's en kom ook algemeen in pankreasvoorloperletsels voor. **mKRAS-VAX** is 'n saamgevoegde sintetiese langpeptiedentstof wat ses herhalende mutasies dek: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D en G13D. Peptiede is kettings van aminosure, die boustene van proteïene; hier was elke “lang” peptied 'n KRAS-fragment van 21 aminosure wat een mutante plek bevat het. **Saamgevoeg** beteken dat die ses voorafvervaardigde fragmente in een gereed-vir-gebruik-entstofstrategie gemeng is, eerder as om vir elke deelnemer 'n persoonlike volgorde te bou.

Deelnemers het vier inentingsrondes in week 1, 3, 5 en 13 ontvang. Elke ronde het die peptiedmengsel met die immuunstimulerende bymiddel poly-ICLC gekombineer en dit deur verskeie onderhuidse inspuitplekke toegedien. 'n **Bymiddel** is 'n hulpbestanddeel wat die immuunreaksie op die entstof se teiken versterk of rig; poly-ICLC was nie self 'n KRAS-teiken nie. Die beoogde les vir die immuunstelsel was nie “herken een persoon se unieke gewas” nie, maar “herken 'n stel gedeelde mutante KRAS-volgordes wat oor pankreasvoorstadia herhaal”.

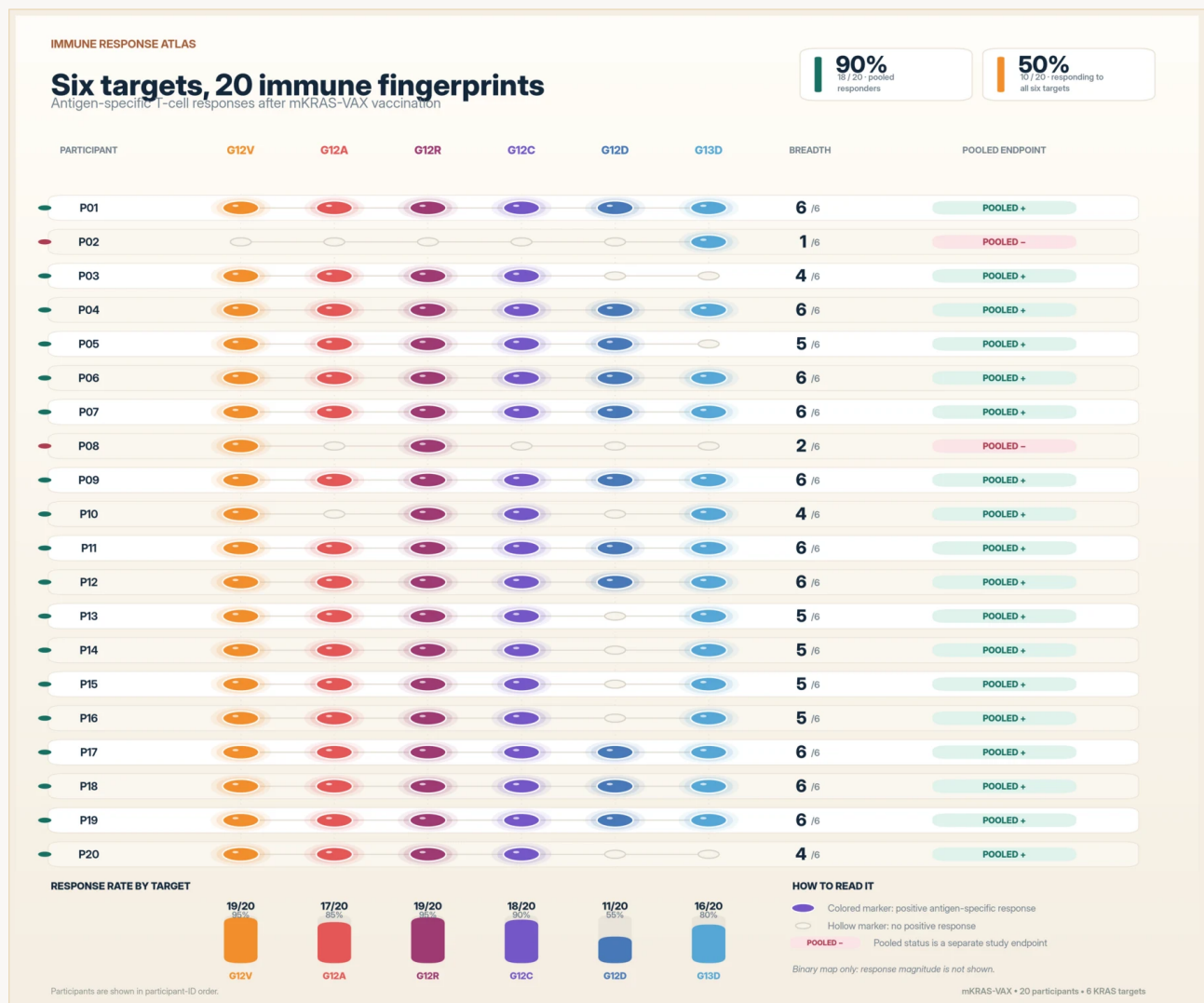
Die beplande formulering het by elke ronde dieselfde nie-gepersonaliseerde sesmutasie-mengsel gebruik; dit is nie vir elke persoon of besoek herontwerp nie. Daar was een vervaardigingsvoorbehoud: die G12A-peptied is uit sommige dosisse weggelaat, en die artikel rapporteer geen beduidende verskil in die G12A-reaksie tussen deelnemers wat dit in minstens drie van vier rondes ontvang het en dié vir wie dit weggelaat is nie.

Die proef se medeprimêre eindpunte was veiligheid en die verandering in mutante-KRAS-spesifieke T-selaktiwiteit in bloed binne 17 weke. Dit was nie bemagtig of ontwerp om te toets of inenting kankerdiagnoses of sterftes verminder het nie.

Wat die veiligheids- en immuunresultate getoon het

Geen entstofverwante gebeurtenis bo graad 2 is in hierdie 20 deelnemers gerapporteer nie. Reaksies by die inspuitplek het by 85% voorgekom, moegheid by 70%, kouekoors by 40% en griepagtige simptome by 40%; die artikel beskryf hierdie gebeurtenisse as selfbeperkend. Dit is 'n gunstige vroeë veiligheidssein, nie 'n volledige veiligheidsprofiel nie. 'n Studie van 20 mense kan ongewone of vertraagde skade nie betroubaar onthul nie.

Om te vra of die entstof bloed-T-selle opgelei het om mutante KRAS te herken, het die navorsers bloed-selle wat voor en ná inenting versamel is aan die ses peptiede blootgestel en 'n IFN-gamma-ELISpot-toets gebruik om reagerende selle te tel. Agtien van 20 deelnemers het aan die artikel se voorafbepaalde immuunreaksie-kriterium voldoen: 'n meer as 2,5-voudige toename in die saamgevoegde reaksie oor die ses KRAS-antigene. Die mediaan saamgevoegde toename was 18,2-voudig, met 'n wye reeks van 1,8 tot 167,1. Tien deelnemers het 'n statisties beduidende reaksie op al ses antigene ontwikkel, terwyl selfs die twee deelnemers onder die saamgevoegde reaksiedrempel op geselekteerde mutasies gereageer het.



Tien deelnemers het beduidende T-selreaksies op al ses mutasiespesifieke antigene gehad. Die twee deelnemers onder die afsonderlike saamgevoegde reaksiedrempel het steeds op een of twee geselekteerde mutasies gereageer.

Original chart — The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery 2026, Figure 1f CC BY 4.0

Die reaksie was nie oor mutasies identies nie. G12A, G12V en G12R het oor die algemeen groter seine as G12D en G13D gelewer. Die studie het ook reaksies oor verskillende HLA-tipes gevind, wat die idee ondersteun—maar nie bewys nie—dat 'n gedeelde peptiedmengsel kan werk sonder om vir elke persoon 'n persoonlike entstof te bou.

“Duursaam” berus op kleiner subgroepe

Die artikel se volhardingsresultaat is werklik, maar die noemer vernou soos die opvolg verdiep.

Sestien deelnemers het vir opsionele jaarlikse bloedinsameling teruggekeer, en slegs vyf het teen die data-afsnypunt 'n tweejaarbesoek bereik. In direkte ex vivo-toetsing het 3 van daardie 16 'n beduidende saamgevoegde reaksie behou en 8 'n beduidende reaksie op minstens een KRAS-

antigeen. Toe navorsers bloedselle met KRAS-peptiede in die laboratorium uitgebrei het, het hulle reaksies in al vyf mense wat by langtermynopvolg getoets is, herwin. Daardie prosedure kan laefrekwensie-geheueselle onthul, maar is nie dieselfde as om 'n groot sirkulerende reaksie direk te meet nie.

T-selreseptorvolgordebepaling het nog dieper in nóg kleiner subgroepe gegaan. Vir G12D en G12V het die span **vermoedelike** entstofgeïnduseerde klonotipes met streng verrykingskriteria gedefinieer en dit in drie deelnemers per antigeen gevolg. Hier beteken vermoedelik: afgelei uit hul tydsberekening en selektiewe uitbreiding ná mutante-KRAS-stimulasie, nie bewys deur 'n direkte toets dat elke reseptor aan KRAS gebind het nie. 'n Mediaan van 18,6% van die klonotipes uit die primêre fase het op een of twee jaar reaktief gebly. Dit ondersteun die volharding van 'n mate van entstofgekoppelde immuungeheue; dit toon nie dat daardie selle pankreasvoorloperweefsel bereik of 'n letsel gekeer het om kanker te word nie.

Die sistvergelyking is verkennend, nie 'n doeltreffendheidsresultaat nie

Ná 'n mediaan van 16,5 maande het geen van die 20 ingeënte deelnemers PDAC of 'n hoërisikoletsel ontwikkel wat chirurgie vereis het nie. Dit is bemoedigend om waar te neem en onvoldoende om as voorkoming te interpreteer. Die proef het geen gerandomiseerde kontrolearm gehad nie, die kohort was klein en pankreaskanker kan oor baie jare ontwikkel.

Die ondersoekers het ook 'n post hoc-beeldvormingsontleding in die 16 ingeënte deelnemers met opvolgskanderings uitgevoer. Drie klein siste het blykbaar verdwyn en drie het met minstens 2 millimeter gekrimp. Die gevolglike koers van 37,5% vermindering of verdwyning was hoër as die 6,8% in 'n afsonderlik saamgestelde ongeënte waarnemingskohort, met 'n gerapporteerde Fisher-presiese p-waarde van 0,01. Fisher se presiese toets vergelyk verhoudings in 'n klein teltabel; onder sy model van geen verskil nie sou 'n verdeling minstens so ongelyk ongeveer 1% van die tyd toevallig voorkom. Dit herstel nie die post hoc, nie-gerandomiseerde vergelyking of verander assosiasie in oorsaaklikheid nie. Vir 'n verduideliking in gewone taal van wat 'n p-waarde kan en nie kan sê nie, sien die gids om 'n kliniese resultaat te lees.

Hierdie vergelyking genereer 'n hipotese; dit stel nie entstofdoeltreffendheid vas nie. Toewysing was nie gerandomiseer nie, die ontleding was post hoc, beeldvorming was vir vier ingeënte deelnemers nie beskikbaar nie, en die siste wat verdwyn het was ongeveer 4 millimeter—klein genoeg dat meet- en beeldvormingsvariasie saak maak. Die outeurs sê uitdruklik dat hulle tegniese beeldeffekte nie kan uitsluit nie en dat die steekproef en opvolg te beperk is om immuunreaksies met siststabiliteit of PDAC-insidensie te verbind. PanIN-lersels, die algemeenste voorlopers, is gewoonlik onsigbaar op roetinebeeldvorming en is nie direk gemeet nie.

Wat fase I en immunogenisiteit hier beteken

Fase I beteken die studie is 'n vroeë menslike toets wat hoofsaaklik op verdraaglikheid, uitvoerbaarheid en biologiese aktiwiteit fokus. Dit is nie die proeffase wat voorkoming vasstel nie.

Immunogenisiteit beteken die entstof het 'n meetbare immuunreaksie op sy teikens veroorsaak. 'n T-selreaksie is 'n noodsaaklike stap vir hierdie strategie, maar is 'n surrogaat-laboratoriumresultaat, nie bewys dat die kankerrisiko gedaal het nie.

Intersepsie beteken om kanker tydens 'n hoërisiko- of voorkankertoestand te probeer stop. Hier is dit die doel van die navorsingsprogram, nie 'n uitkoms wat deur hierdie proef gedemonstreer is nie.

Wat dit nie bewys nie

- Dit toon **nie** dat mKRAS-VAX pankreaskanker voorkom nie. Geen doeltreffendheidseindpunt is vasgestel nie, daar was geen gerandomiseerde kontrolearm nie, en 16,5 maande is kort teenoor die natuurlike geskiedenis van PDAC.
- Dit toon **nie** dat “geen deelnemer het PDAC ontwikkel” deur die inenting veroorsaak is nie. Met 20 hoërisikodeelnemers is die aantal kankers wat in hierdie kort interval verwag sou word onseker en moontlik selfs sonder behandeling klein.
- Dit toon **nie** dat die entstof voorkankersiste laat krimp of verdwyn het nie. Die sistvergelyking was post hoc en nie-gerandomiseer, het 'n afsonderlik saamgestelde waarnemingskohort eerder as 'n gepaarde kontrole gebruik, het opvolgbeeldvorming vir vier ingeënte deelnemers ontbreek, en het gedraai om siste klein genoeg (ongeveer 4 millimeter) dat meet- en beeldvormingsvariasie saak maak.
- Dit maak dit **nie** 'n goedgekeurde entstof nie. mKRAS-VAX bly eksperimenteel en is by een sentrum in 'n eng geselekteerde kohort getoets.
- Dit stel **nie** voordeel vir mense met gemiddelde risiko, pasiënte met aktiewe PDAC of alle erflike-risikogroepe vas nie.
- Dit toon **nie** dat bloed-T-selle die pankreas binnegegaan, voorloperselle in weefsel herken of sistveranderinge veroorsaak het nie. 'n Afsonderlike venster-van-geleentheid-kohort is bedoel om vrae op weefselvlak te stel.
- Dit beslis **nie** langtermynveiligheid of -duursaamheid nie. Skaars skade vereis groter kohorte, en die sterkste een- tot tweejaar-immuunontledings het klein subgroepe en laboratoriumuitbreiding gebruik.

Hoe sterk is die bewys?

Die bewys is redelik sterk vir die nou fase I-gevolgtrekkings: die artikel rapporteer korttermyn-veiligheidsdata vir die kohort van 20 deelnemers, 18 het aan 'n voorafbepaalde bloedgebaseerde

immuunreaksie-kriterium voldoen, en verskeie toetssoorte het die teenwoordigheid en volharding van mutante-KRAS-reaktiewe T-selle ondersteun.

Die bewys vir kliniese voordeel is swak omdat die ontwerp nie daarvoor gebou is om dit te skat nie. Die proef se suksesmaatstawwe was veiligheid en 'n verandering in 'n bloedimmuunmerker. Die veiligheidseindpunt behandel korttermynverdraaglikheid, terwyl immunogenisiteit 'n surrogaat vir kliniese voordeel is; nie een stel vas dat kanker voorkom is nie. Die afwesigheid van PDAC, die sistvergelyking en die taal van “intersepsie” moet as redes behandel word om beheerde, langer studies uit te voer—nie as plaasvervangers daarvoor nie. Die studie was ook ondersoekergestuurd by een sentrum, en sommige immunologiese eksperimente het slegs drie tot vyf deelnemers gebruik.

Relevante belangebotsings moet sigbaar bly. Verskeie outeurs rapporteer ingediende patente wat met KRAS-peptiede of T-selreseptore verband hou, en outeurs rapporteer konsultasie-, navorsings- of ander bande met biotegnologie- en farmaseutiese maatskappye, waaronder Adventris. Hierdie openbaarmakings maak die metings nie ongeldig nie, maar verhoog die belang van onafhanklike herhaling en beheerde doeltreffendheidsproewe.

Waarom dit saak maak

Pankreaskanker word dikwels te laat vir genesende behandeling gevind. KRAS-mutasies ontstaan vroeg en herhaal oor baie voorloperletsels, wat 'n aantreklike teiken vir 'n gereed-vir-gebruik-immuunstrategie skep voordat indringende kanker bestaan. Hierdie proef ruim 'n vroeë hekkie uit die weg: in 'n klein hoërisikokohort het die peptiedmengsel nie ernstige entstofverwante toksisiteit veroorsaak nie en gewoonlik die beoogde T-selsein gelever.

Die volgende hekkie is veel hoër. Navorsers moet toon dat die reaksie relevante pankreasweefsel bereik, veilig volhou en klinies betekenisvolle uitkomst in groter en toepaslik beheerde bevolkings verander. Tot dan is dit 'n belowende immuuningenieursresultaat, nie 'n voorkomingsresultaat nie.

Kortliks

'n Enkelsentrum-fase I-proef het 'n sesmutasie-KRAS-peptiedentstof aan 20 mense met familiële of kiemlyn-pankreaskankerrisiko en sistiese pankreasafwykings gegee. Entstofverwante nadelige gebeurtenisse was graad 1 of 2, en 18 deelnemers het aan 'n voorafbepaalde mutante-KRAS-spesifieke T-selreaksie-kriterium voldoen. Kleiner opvolgontledings het volgehoue reaksies of vermoedelik entstofgeïnduseerde klonotipes in sommige deelnemers tot twee jaar gevind. Geen deelnemer het PDAC gedurende 'n mediaan van 16,5 maande ontwikkel nie, maar die proef was enkelarmig, nie-gerandomiseer en nie ontwerp om voorkoming te toets nie. Die entstof is eksperimenteel; die studie ondersteun groter doeltreffendheidsproewe, nie die bewering dat pankreaskanker voorkom is nie.

Nugtere beoordeling

Wat die artikel toon: In 20 geselekteerde hoërisikodeelnemers het mKRAS-VAX geen gerapporteerde entstofverwante gebeurtenis bo graad 2 gehad nie en 'n voorafbepaalde bloed-T-selreaksie in 18 van 20 veroorsaak. Sommige immuunreaksies en vermoedelik entstofgeïnduseerde klonotipes het by latere besoeke waarneembaar gebly.

Wat belowend maar onbewys is: Dat hierdie T-selle nuttige immuunbewaking teen pankreasvoorloperletsels kan bied en uiteindelik PDAC-insidensie kan verminder.

Wat dit nie toon nie: Voorkoming van pankreaskanker; kliniese doeltreffendheid; goedkeuring; voordeel in die algemene bevolking; doodmaak van voorkankerselle op weefselvlak; of langtermynveiligheid in 'n groot bevolking.

Belangrikste beperkings: Twintig deelnemers; een sentrum; oop-etiket, nie-gerandomiseerd en enkelarmig; kort mediaanopvolg; geen doeltreffendheidseindpunt nie; post hoc-sistontleding met 'n nie-gerandomiseerde vergelyker; opsionele langtermynbesoeke en klein subgroepe vir immuunontleding; metings hoofsaaklik tot perifere bloed beperk.

Hoeveel vertroue behoort 'n algemene leser te hê? Matige vertroue dat die entstof in hierdie klein kohort verdraaglik en immunogeen was. Baie lae vertroue dat dit pankreaskanker voorkom, omdat hierdie studie nie daardie vraag op 'n manier getoets het wat dit kan beantwoord nie.

Bronne

Haldar et al., First-in-human testing of a mutant KRAS vaccine for pancreatic cancer interception in high-risk cohorts, Cancer Discovery (2026)

<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245>

ClinicalTrials.gov, NCT05013216

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216>