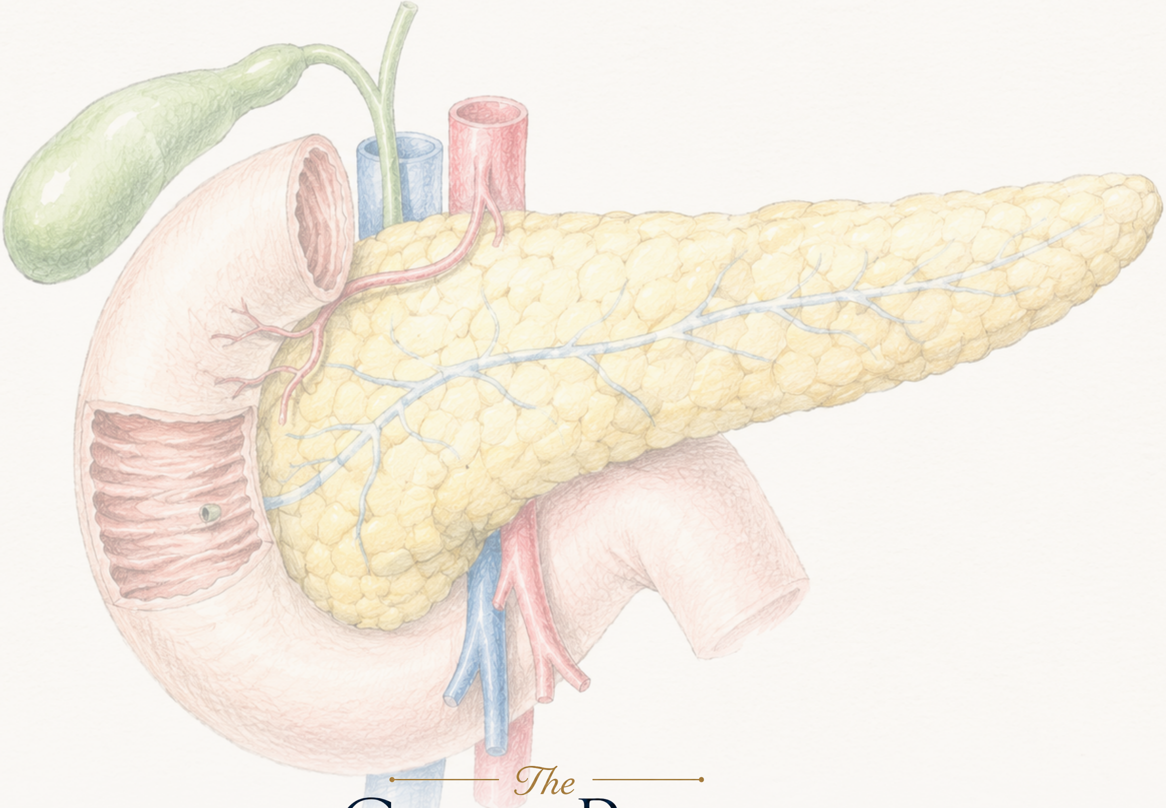


The Clean Paper

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

የKRAS ክትባት ከ20 ከፍተኛ-አደጋ ተሳታፊዎች 18 ውስጥ የT ሴል ምላሽ አስነስቷል — የጣፊያ ካንሰርን እንደሚከላከል ማስረጃ አይደለም

በአንድ ማዕከል የተደረገ phase I ሙከራ በዘር ወይም በቤተሰብ ምክንያት ለጣፊያ ካንሰር አደጋ ያላቸው እና የጣፊያ cystic ልዩነቶች ያሏቸው 20 ሰዎች ላይ ስድስት-ሙቴሽን KRAS peptide ክትባት ፈትኗል። ከክትባቱ ጋር የተያያዙ adverse events grade 1 ወይም 2 ነበሩ፣ 18 ተሳታፊዎች ቀድሞ የተወሰነ የደም T ሴል ምላሽ መስፈርት አሟልተዋል፣ እና በትንሽ ንዑስ ቡድኖች እስከ ሁለት ዓመት የቆዩ አንዳንድ የመከላከያ ምላሾች ታይተዋል። በmedian 16.5 ወራት አንድም ተሳታፊ የጣፊያ ካንሰር አላዳበረም፣ ግን ጥናቱ open-label፣ non-randomized፣ single-arm ነበር እና መከላከልን ለመፈተን አልተነደፈም። ክትባቱ የሙከራ ነው፤ እነዚህ ውጤቶች ካንሰር ተከልክሏል ከሚለው ይልቅ ትልቅ efficacy ሙከራዎችን ያስገባሉ።

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

ክትባቱ የመከላከያ ምላሽ አስነስቷል። ካንሰርን መከላከሉ ግን አሁንም ክፍት ጥያቄ ነው

በአብዛኞቹ የጣፊያ ካንሰሮች የሚለወጠው KRAS ጂን የተለመዱ ስድስት ሙታንት ቅርጾችን ዒላማ ያደረገ የሙከራ ክትባት፣ በዘር ወይም በቤተሰብ ምክንያት ለበሽታው ከፍተኛ አደጋ ካላቸው 20 ሰዎች 18 ውስጥ ሊለካ የሚችል የT ሴል ምላሽ አስነስቷል። በዚህ phase I ጥናት የተዘገቡ ከክትባቱ ጋር የተያያዙ adverse events በNational Cancer Institute CTCAE መለኪያ ደረጃ 1 ወይም 2 ነበሩ፤ ደረጃ 1 በአጠቃላይ ቀላል፣ ደረጃ 2 መካከለኛ ማለት ነው፣ መለኪያው ወደ ደረጃ 3 ከባድ፣ ደረጃ 4 ሕይወትን የሚያሰጋ እና ደረጃ 5 ከadverse event ጋር የተያያዘ ሞት ድረስ ይቀጥላል። በክትባቱ የተነሱ አንዳንድ T-ሴል clonotypes ከአንድ ወይም ሁለት ዓመት በኋላም ሊገኙ ችለዋል። Clonotype በአንድ የT-ሴል receptor ተከታታይ የሚታወቅ የT ሴሎች የዘር መስመር ነው፤ clonotypesን መከታተል ተመራማሪዎች ለክትባቱ ምላሽ የሰጡ ተመሳሳይ የሴል መስመሮች በጊዜ ሂደት እንደሚቆዩ እንዲጠይቁ ያስችላቸዋል።

እነዚህ ትርጉም ያላቸው የመጀመሪያ ውጤቶች ናቸው። ነገር ግን “ክትባቱ የጣፊያ ካንሰርን ከለከለ” ከሚለው በጣም ጠባብ ናቸው። ሙከራው ትንሽ፣ single-arm፣ ያልተፈታ-label ነበር እና የተነደፈው በደህንነት እና immunogenicity ዙሪያ ነበር፣ የካንሰር ክስተት መጠንን ለመለካት አልነበረም። በመካከለኛ እሴት 16.5 ወራት ክትትል ውስጥ አንድም ተሳታፊ pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) አላዳበረም፣ ግን 20 ተመርጠው የገቡ ተሳታፊዎች፣ በዘፈቀደ የተመደበ የቁጥጥር ቡድን አለመኖሩ እና አጭር ክትትል ስላለ፣ ይህ ምልከታ መከላከልን ሊያረጋግጥ አይችልም።

ስለዚህ ትክክለኛው ንባብ ሁለት ክፍል አለው፤ ክትባቱ ትልቅ ሙከራዎችን ለማስፈለግ በቂ ሊተገበር የሚችል እና በቂ የመከላከያ ምላሽ የሚያስነሳ ይመስላል፣ ክሊኒካዊ ጥቅሙ ግን አሁንም አይታወቅም።

ወደ ሙከራው ማን ገባ

በNCT05013216 Cohort A የተመዘገበው የJohns Hopkins phase I ሙከራ ከApril 2022 እስከ February 2026 20 ሰዎችን አስገብቷል። ተሳታፊዎቹ ከአጠቃላይ የscreening ህዝብ አልነበሩም። በቤተሰብ ታሪክ ወይም germline የካንሰር-ቅድመ-ዝንባሌ ቫሪያንት — በእጢ ውስጥ ብቻ በኋላ የተገኘ ሙቴሽን ሳይሆን በዘር የተወረሰ እና በመላ ሰውነት የሚገኝ የDNA ለውጥ — ላይ በመመርኮዝ ቢያንስ አንድ ቀድሞ የተወሰነ ከፍተኛ-አደጋ መስፈርት አሟልተዋል፣ እና ሁሉም intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) ተብሎ የተመደበ በራዲዮግራፊ የሚታይ የጣፊያ ልዩነት ነበራቸው።

የቡድኑ መካከለኛ እሴት ዕድሜ 66.5 ዓመት ነበር። ከ20ዎቹ 17 ከPDAC ጋር የመጀመሪያ-ደረጃ የዘመድ ግንኙነት ያለው ሰው ነበራቸው፣ 12 germline variant ይዘው ነበር፣ እና ትልቁ የጣፊያ cyst መካከለኛ እሴት ዲያሜትር 0.7 ሴንቲሜትር ነበር። ዘጠኝ ተሳታፊዎች በጣፊያው ከአንድ በላይ ክፍል ውስጥ cysts ነበሯቸው።

ይህ ምርጫ አስፈላጊ ነው። ጥናቱ ክትባቱ በቅርብ ክትትል ስር ባለ እና ከመደበኛው በጣም ከፍ ያለ አደጋ ባለው ቡድን ሊታገሥ እና T ሴሎችን ሊያሰለጥን እንደሚችል ይጠይቃል። በመካከለኛ አደጋ ያሉ ሰዎች፣ ቀድሞውኑ የጣፊያ ካንሰር ያላቸው ታካሚዎች ወይም የበለጠ ሰፊና የተለያየ ህዝብ ውስጥ ክትባቱ እንዴት እንደሚሠራ አይነግረንም፤ ከ20ዎቹ 19 White ነበሩ።

mKRAS-VAX ምንድን ነው

KRAS የምልክት ማስተላለፊያ ፕሮቲን ነው። እሱን ሁልጊዜ “በርቶ” እንዲቆይ የሚያደርጉ ሙቴሽኖች ከ90% በላይ በሆኑ PDACs ውስጥ የመጀመሪያ የdriver ክስተቶች ናቸው፣ እና በጣፊያ ቅድመ-ካንሰር ለውጦችም የተለመዱ ናቸው። mKRAS-VAX ስድስት ተደጋጋሚ ሙቴሽኖችን የሚሸፍን በአንድ ላይ የተቀላቀለ synthetic long-peptide ክትባት ነው፤ G12V፣ G12A፣ G12R፣ G12C፣ G12D እና G13D። Peptides ፕሮቲኖችን ከሚገነቡ አሚኖ አሲዶች የተሠሩ ሰንሰለቶች ናቸው፤ እዚህ እያንዳንዱ “long” peptide አንድ ሙታንት ቦታ የያዘ 21-amino-acid KRAS ቁርጥራጭ ነበር። Pooled ማለት ለእያንዳንዱ ተሳታፊ ልዩ ቅደም ተከተል ከመሥራት ይልቅ ስድስቱ ቀድሞ የተሠሩ ቁርጥራጮች በአንድ ላይ ተቀላቅለው እንደ off-the-shelf የክትባት ስትራቴጂ ተጠቅመዋል ማለት ነው።

ተሳታፊዎች በweeks 1፣ 3፣ 5 እና 13 አራት ዙር ክትባት ተቀብለዋል። እያንዳንዱ ዙር የpeptide ቅይጡን ከመከላከያ ሥርዓትን ከሚያነቃቃው adjuvant poly-ICLC ጋር አጣምሮ በብዙ subcutaneous የመርፌ ቦታዎች ተሰጥቷል። Adjuvant የመከላከያ ምላሹን ወደ ክትባቱ ዒላማ የሚያጠናክር ወይም የሚመራ ረዳት ንጥረ ነገር ነው፤ poly-ICLC ራሱ የKRAS ዒላማ አልነበረም። ለመከላከያ ሥርዓቱ የታሰበው ትምህርት “የአንድን ሰው ልዩ እጢ እወቅ” ሳይሆን “በብዙ የጣፊያ ቅድመ-ካንሰር ለውጦች ውስጥ የሚደጋገሙ የተጋሩ mutant-KRAS ቅደም ተከተሎችን እወቅ” የሚል ነበር።

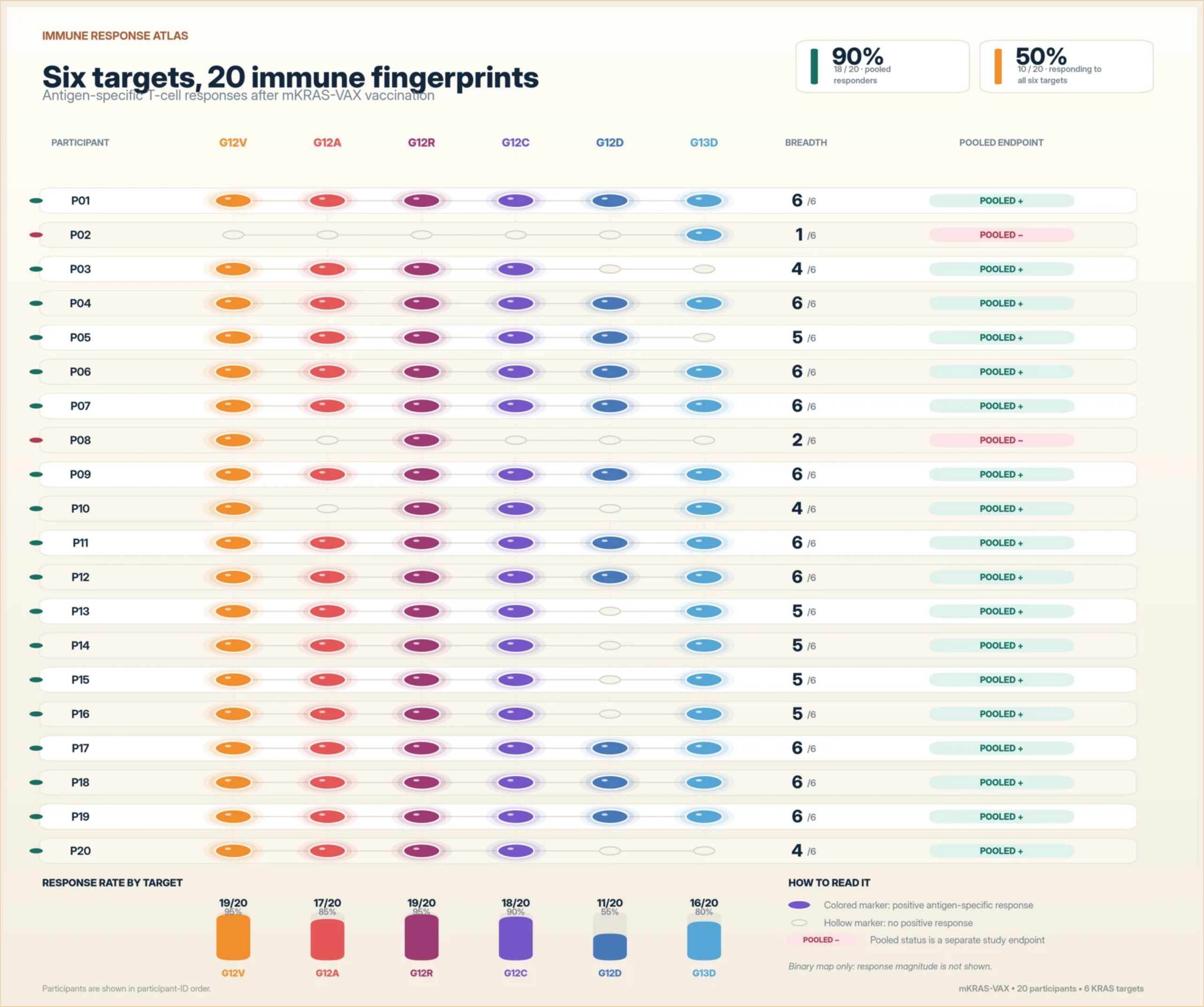
የታቀደው formulation በእያንዳንዱ ዙር ተመሳሳይ የስድስት-ሙቴሽን፣ ግላዊ ያልሆነ ቅይጥ ተጠቅሟል፤ ለእያንዳንዱ ሰው ወይም ጉብኝት እንደገና አልተነደፈም። አንድ የማምረቻ ጉዳይ ነበር፤ G12A peptide ከአንዳንድ ዶዞች ተወግዷል፣ እና ወረቀቱ ከአራቱ ዙሮች ቢያንስ ሦስት ውስጥ ያገኙት ተሳታፊዎች እና ከእነርሱ የተወገደባቸው ተሳታፊዎች መካከል በG12A ምላሽ ውስጥ ጠቃሚ ልዩነት እንዳልነበረ ዘግቧል።

የሙከራው co-primary endpoints ደህንነት እና በ17 ሳምንታት ውስጥ በደም ውስጥ ያለው mutant-KRAS-specific T ሴል እንቅስቃሴ ለውጥ ነበሩ። ክትባቱ የካንሰር ምርመራዎችን ወይም ሞቶችን እንደቀነሰ ለመፈተን በቂ ኃይል ያለው ወይም ለዚያ የተነደፈ አልነበረም።

የደህንነት እና የመከላከያ ውጤቶች ምን አሳዩ

በእነዚህ 20 ተሳታፊዎች ውስጥ ከደረጃ 2 በላይ ከክትባቱ ጋር የተያያዘ ክስተት አልተዘገበም። የመርፌ ቦታ ምላሾች በ85%፣ ድካም በ70%፣ ብርድ ብርድ ማለት በ40% እና እንደ ጉንፋን ያሉ ምልክቶች በ40% ተከስተዋል፤ ወረቀቱ እነዚህን ራሳቸው የሚያበቁ ክስተቶች ብሎ ይገልጻቸዋል። ይህ ጥሩ የመጀመሪያ የደህንነት ምልክት ነው፣ ሙሉ የደህንነት መገለጫ ግን አይደለም። 20 ሰዎች ያሉበት ጥናት ያልተለመዱ ወይም ዘግይተው የሚታዩ ጉዳቶችን በአስተማማኝ መንገድ ሊያሳይ አይችልም።

ክትባቱ በደም ያሉ T ሴሎች mutant KRASን እንዲያውቁ አሰልጥኗቸው እንደሆነ ለመጠየቅ፣ ተመራማሪዎቹ ከክትባት በፊትና በኋላ የተሰበሰቡ የደም ሴሎችን ለስድስቱ peptides አጋልጠው IFN-gamma ELISpot assay በመጠቀም ምላሽ የሰጡ ሴሎችን ቆጥረዋል። ከ20 ተሳታፊዎች 18 በወረቀቱ ቀድሞ የተወሰነ የበሽታ መከላከያ-responder መስፈርት አሟልተዋል፤ በስድስቱ KRAS antigens ላይ በአንድ ላይ የተለካው ምላሽ ከ2.5 እጥፍ በላይ ጨምሯል። መካከለኛ እሴት pooled ጭማሪ 18.2 እጥፍ ነበር፣ ከ1.8 እስከ 167.1 የሚደርስ ሰፊ ክልል ነበረው። 10 ተሳታፊዎች ለስድስቱም antigens በስታቲስቲክስ ጠቃሚ ምላሽ ሰጥተዋል፣ እና በpooled responder ገደብ በታች የነበሩት ሁለቱ ተሳታፊዎች እንኳን ለተወሰኑ ሙቴሽኖች ምላሽ ሰጥተዋል።



10 ተሳታፊዎች ለስድስቱም ሙቴሽን-ተኮር antigens ጠቃሚ የT ሴል ምላሾች ነበሯቸው። ከተለየው pooled-ምላሽ ገደብ በታች የነበሩት ሁለቱ ተሳታፊዎችም ለአንድ ወይም ሁለት የተመረጡ ሙቴሽኖች ምላሽ ሰጥተዋል።

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

ምላሹ በሁሉም ሙቴሽኖች ተመሳሳይ አልነበረም። G12A፣ G12V እና G12R በአጠቃላይ ከG12D እና G13D የበለጠ ትልቅ ምልክቶች አስገኝተዋል። ጥናቱ በተለያዩ HLA ዓይነቶች ውስጥም ምላሾችን አግኝቷል፣ ይህም ለእያንዳንዱ ሰው በተናጠል ክትባት ሳይሠራ የተጋራ peptide pool ሊሠራ ይችላል የሚለውን ሐሳብ ይደግፋል — ግን አያረጋግጠውም።

“ረጅም ጊዜ የቆየ” የሚለው በአነስተኛ ንዑስ ቡድኖች ላይ ይመረኮዛል

የወረቀቱ የመቆየት ውጤት እውነተኛ ነው፣ ግን ክትትሉ እየረዘመ ሲሄድ denominator እየጠበበ ይሄዳል።

16 ተሳታፊዎች ለአማራጭ ዓመታዊ የደም መሰብሰብ ተመልሰዋል፣ እና በመረጃ cutoff ወቅት የሁለት-ዓመት ጉብኝት ላይ የደረሱት 5 ብቻ ነበሩ። በቀጥታ ex vivo ፍተሻ ውስጥ ከ16ዎቹ 3 ጠቃሚ pooled ምላሽ ቀጥለው ነበር፣ 8 ደግሞ ቢያንስ ለአንድ KRAS antigen ጠቃሚ ምላሽ ጠብቀው ነበር። ተመራማሪዎቹ የደም ሴሎችን በላቦራቶሪ ከKRAS

peptides ጋር ካሳደጉ በኋላ፣ በረጅም ጊዜ ክትትል ከተፈተኑት 5 ሰዎች ሁሉ ምላሽ አግኝተዋል። ይህ ሂደት በጣም አነስተኛ ቁጥር ያላቸው ትውስታ ሴሎችን ሊያሳይ ይችላል፣ ግን በደም ውስጥ በቀጥታ ትልቅ የሚዞር ምላሽ ከመለካት ጋር ተመሳሳይ አይደለም።

T-ሴል receptor sequencing በከዚያም ያነሱ ንዑስ ቡድኖች ውስጥ በጥልቀት ሄዷል። ለG12D እና G12V ቡድኑ putative በክትባቱ የተነሱ clonotypesን በጥብቅ enrichment መስፈርቶች ተርጉሞ፣ ለእያንዳንዱ antigen በሦስት ተሳታፊዎች ውስጥ ተከታትሏቸዋል። እዚህ putative ማለት ከተከተለው ጊዜ እና mutant-KRAS ካነቃቃቸው በኋላ ከተመረጠው መስፋፋት ተነስቶ የተገመቱ እንጂ፣ እያንዳንዱ receptor KRASን እንደሚያያዝ በቀጥታ ፍተሻ የተረጋገጡ አይደሉም። በprime phase የነበሩ clonotypes 18.6% መካከለኛ እሴት በአንድ ወይም ሁለት ዓመት በኋላም reactive ሆነው ቀርተዋል። ይህ ከክትባቱ ጋር የተያያዘ አንዳንድ የመከላከያ ትውስታ እንደቆየ ይደግፋል፣ እነዚያ ሴሎች ወደ ጣፊያ ቅድመ-ካንሰር ቲሹ እንደደረሱ ወይም lesion ወደ ካንሰር እንዳይለወጥ እንዳቆሙ አያሳይም።

የcyst ንጽጽሩ ለመመርመር የተደረገ ነው፣ የefficacy ውጤት አይደለም

ከመካከለኛ እሴት 16.5 ወራት በኋላ ከ20 ክትባት የተቀበሉ ተሳታፊዎች አንዳቸውም PDAC ወይም ቀዶ ጥገና የሚፈልግ ከፍተኛ-አደጋ lesion አላዳበሩም። ይህ ማየቱ ተስፋ ሰጪ ነው፣ ግን እንደ መከላከል ለመተርጎም በቂ አይደለም። ሙከራው በዘፈቀደ የተመደበ የቁጥጥር arm አልነበረውም፣ ቡድኑ ትንሽ ነበር፣ እና የጣፊያ ካንሰር በብዙ ዓመታት ውስጥ ሊያድግ ይችላል።

መርማሪዎቹ ክትትል ስካን ባላቸው 16 ክትባት የተቀበሉ ተሳታፊዎች ውስጥ post hoc የምስል ትንታኔም አድርገዋል። ሦስት ትንንሽ cysts የጠፉ ይመስላሉ፣ ሦስቱ ደግሞ ቢያንስ 2 ሚሊሜትር ቀንሰዋል። የተገኘው 37.5% የመቀነስ-ወይም-መጥፋት ሬሾ በተለየ መንገድ ከተሰበሰበ ክትባት ካልተቀበለ የsurveillance ቡድን የታየው 6.8% በላይ ነበር፣ የተዘገበው Fisher's exact p-value 0.01 ነበር። Fisher's exact ሙከራ በትንሽ የቆጠራ ሰንጠረዥ ውስጥ proportionsን ያነጻጽራል፣ ልዩነት የለም በሚለው ሞዴሉ ስር፣ እንደዚህ ወይም ከዚያ የበለጠ ያልተመጣጠነ ክፍፍል በአጋጣሚ በግምት 1% ጊዜ ይከሰታል። ይህ post hoc፣ non-በዘፈቀደ የተመደበ ንጽጽሩን አያስተካክለውም ወይም ግንኙነትን ወደ ምክንያትነት አይቀይረውም። p-value ምን ሊናገር እና ምን ሊናገር እንደማይችል በቀላል ቋንቋ ለማወቅ የክሊኒካዊ ውጤት ንባብ መመሪያውን ይመልከቱ።

ይህ ንጽጽር ሐሳብ ይፈጥራል፤ የክትባት efficacyን አያረጋግጥም። ምደባው በዘፈቀደ የተመደበ አልነበረም፣ ትንታኔው post hoc ነበር፣ ለአራት ክትባት የተቀበሉ ተሳታፊዎች የክትትል ምስሎች አልነበሩም፣ እና የጠፉት cysts በግምት 4 ሚሊሜትር ነበሩ — መለኪያ እና የምስል ልዩነት ትርጉም የሚኖራቸው በቂ ትንሽ። ደራሲዎቹ ቴክኒካዊ የምስል ተፅዕኖዎችን ማስወገድ እንደማይችሉ እና ናሙናውና ክትትሉ የመከላከያ ምላሾችን ከcyst መረጋጋት ወይም PDAC incidence ጋር ለማያያዝ በጣም ውስን እንደሆኑ በግልጽ ይናገራሉ። PanIN lesions፣ በጣም የተለመዱት ቅድመ-ካንሰር ለውጦች፣ በመደበኛ ምስል ብዙውን ጊዜ አይታዩም እና በቀጥታ አልተለኩም።

> **Phase I እና immunogenicity እዚህ ምን ማለት ናቸው**
>
> Phase I ማለት ጥናቱ በዋነኝነት መታገሥን፣ ሊተገበር መቻልን እና ባዮሎጂያዊ እንቅስቃሴን የሚመለከት የመጀመሪያ የሰው ፍተሻ ነው። መከላከልን የሚያረጋግጥ የሙከራ ደረጃ አይደለም።
> Immunogenicity ማለት ክትባቱ ለዒላማዎቹ ሊለካ የሚችል የመከላከያ ምላሽ አስነስቷል ማለት ነው። የT ሴል ምላሽ ለዚህ ስትራቴጂ አስፈላጊ ደረጃ ነው፣ ግን የካንሰር አደጋ እንደቀነሰ የሚያረጋግጥ ማስረጃ ሳይሆን የላቦራቶሪ surrogate ውጤት ነው።

> Interception ማለት ካንሰር ከፍተኛ አደጋ ወይም ቅድመ-ካንሰር ሁኔታ ላይ እያለ ለማቆም መሞከር ነው። እዚህ የምርምር ፕሮግራሙ ግብ ነው፣ በዚህ ሙከራ የተረጋገጠ ውጤት አይደለም።

ይህ የማያረጋግጠው

- mKRAS-VAX የጣፊያ ካንሰርን እንደሚከላከል አያሳይም። ምንም efficacy የመጨረሻ መለኪያ አልተመሠረተም፣ በዘፈቀደ የተመደበ የቁጥጥር arm አልነበረም፣ እና 16.5 ወራት ከPDAC ተፈጥሯዊ ታሪክ ጋር ሲነጻጸር አጭር ነው።
- “አንድም ተሳታፊ PDAC አላዳበረም” የሚለው በክትባቱ ምክንያት እንደሆነ አያሳይም። 20 ከፍተኛ-አደጋ ተሳታፊዎች ብቻ ሲኖሩ፣ በዚህ አጭር ጊዜ ውስጥ የሚጠበቀው የካንሰር ቁጥር እርግጠኛ አይደለም እና ያለ ሕክምናም ትንሽ ሊሆን ይችላል።
- ክትባቱ ቅድመ-ካንሰር cystsን እንዳሳነሰ ወይም እንዳጠፋ አያሳይም። የcyst ንጽጽሩ post hoc እና non-በዘፈቀደ የተመደበ ነበር፣ ከተዛመደ የቁጥጥር ቡድን ይልቅ በተለየ መንገድ ከተሰበሰበ surveillance cohort ጋር ተነጻጽሯል፣ ክትባት ከተቀበሉት አራት ተሳታፊዎች የክትትል ምስል አልነበረም፣ እና ውጤቱ በመለኪያ እና በምስል ልዩነት ሊነኩ የሚችሉ በግምት 4 ሚሊሜትር ያሉ cysts ላይ ተመርክዟል።
- ይህ የተፈቀደ ክትባት አያደርገውም። mKRAS-VAX አሁንም የሙከራ ሕክምና ነው እና በአንድ ማዕከል በጠባብ ተመርጦ የገባ ቡድን ላይ ተፈትኗል።
- በመካከለኛ አደጋ ያሉ ሰዎች፣ ንቁ PDAC ያላቸው ታካሚዎች ወይም ሁሉም በዘር ከፍተኛ አደጋ ያላቸው ቡድኖች ላይ ጥቅም እንዳለው አያረጋግጥም።
- በደም ያሉ T ሴሎች ወደ ጣፊያ እንደገቡ፣ በቲሹ ውስጥ ያሉ ቅድመ-ካንሰር ሴሎችን እንዳወቁ ወይም የcyst ለውጦችን እንዳመጡ አያሳይም። የተለየ window-of-opportunity cohort በቲሹ ደረጃ ጥያቄዎችን ለመጠየቅ ታቅዷል።
- የረጅም ጊዜ ደህንነትን ወይም የመከላከያ ምላሹ ምን ያህል እንደሚቆይ አያረጋግጥም። ያልተለመዱ ጉዳቶች ትልቅ ቡድኖችን ይፈልጋሉ፣ እና በጣም ጠንካራዎቹ የአንድ-እስከ-ሁለት ዓመት የመከላከያ ትንታኔዎች ትንሽ ንዑስ ቡድኖችን እና የላቦራቶሪ ማስፋፋትን ተጠቅመዋል።

ማስረጃው ምን ያህል ጠንካራ ነው?

ማስረጃው ለጠባቡ phase I መደምደሚያዎች በተመጣጣኝ ሁኔታ ጠንካራ ነው፤ ወረቀቱ ለ20-ተሳታፊ ቡድኑ የአጭር ጊዜ የደህንነት መረጃ ይዘግባል፣ 18 ቀድሞ የተወሰነ በደም ላይ የተመሠረተ የበሽታ መከላከያ-ምላሽ መስፈርት አሟልተዋል፣ እና ብዙ ዓይነት assays ለmutant-KRAS ምላሽ የሚሰጡ T ሴሎች መኖርን እና መቆየትን ደግፈዋል።

ለክሊኒካዊ ጥቅም ግን ማስረጃው ደካማ ነው፣ ምክንያቱም ዲዛይኑ ያንን ለመገመት አልተሠራም። የሙከራው የስኬት መስፈርቶች ደህንነት እና በደም ውስጥ ያለ የመከላከያ ምልክት ለውጥ ነበሩ። የደህንነት የመጨረሻ መለኪያ የአጭር ጊዜ መታገሥን ይመለከታል፣ immunogenicity ግን ለክሊኒካዊ ጥቅም surrogate ነው፤ አንዳቸውም ካንሰር እንደተከለከለ አያረጋግጡም። PDAC አለመታየቱ፣ የcyst ንጽጽሩ እና “interception” የሚለው ቋንቋ በቁጥጥር ስር ያሉ ረዘም ያሉ ጥናቶችን ለማካሄድ ምክንያቶች ተደርገው መታየት አለባቸው — እነዚያን ጥናቶች የሚተኩ ማስረጃዎች ሳይሆኑ። ጥናቱ በአንድ ማዕከል በመርማሪዎች የተጀመረ ነበር፣ እና አንዳንድ immunologic ሙከራዎች 3 እስከ 5 ተሳታፊዎችን ብቻ ተጠቅመዋል።

አግባብ ያላቸው የጥቅም ግጭቶች የሚታዩ ሆነው መቆየት አለባቸው። በርካታ ደራሲዎች ከKRAS peptides ወይም T-ሴል

receptors ጋር የተያያዙ የተመዘገቡ patent applications እንዳሏቸው ይገልጻሉ፤ እና Adventrisን ጨምሮ ከbiotechnology እና pharmaceutical ኩባንያዎች ጋር consulting፣ research ወይም ሌሎች ግንኙነቶች እንዳሏቸው ዘግበዋል። እነዚህ disclosures መለኪያዎቹን ዋጋ አያሳጡም፣ ግን ነፃ የሆነ replication እና በቁጥጥር ስር የሚደረጉ efficacy ሙከራዎችን የበለጠ አስፈላጊ ያደርጋሉ።

ለምን አስፈላጊ ነው

የጣፊያ ካንሰር ብዙውን ጊዜ ለፈውስ የሚሆን ሕክምና እጅግ ከዘገየ በኋላ ይገኛል። KRAS ሙቴሽኖች ቀደም ብለው ይከሰታሉ እና በብዙ ቅድመ-ካንሰር ለውጦች ውስጥ ይደጋገማሉ፣ ስለዚህ invasive ካንሰር ከመፈጠሩ በፊት ለoff-the-shelf የመከላከያ ስትራቴጂ ማራኪ ዒላማ ይፈጥራሉ። ይህ ሙከራ የመጀመሪያ እንቅፋትን አልፏል፤ በትንሽ ከፍተኛ-አደጋ ቡድን ውስጥ peptide pool ከባድ ከክትባት ጋር የተያያዘ መርዛማነት አላስከተለም እና ብዙውን ጊዜ የታቀደውን የT ሴል ምልክት አስነስቷል።

ቀጣዩ እንቅፋት በጣም ከፍ ያለ ነው። ተመራማሪዎች ምላሹ አግባብ ያለውን የጣፊያ ቲሹ እንደሚደርስ፣ በደህንነት እንደሚቆይ እና በትልቅና ተገቢ ቁጥጥር ባለው ህዝብ ውስጥ ክሊኒካዊ ትርጉም ያላቸው ውጤቶችን እንደሚቀይር ማሳየት አለባቸው። እስከዚያ ድረስ ይህ ተስፋ ሰጪ የበሽታ መከላከያ engineering ውጤት ነው፣ የመከላከል ውጤት አይደለም።

ንጹህ ማጠቃለያ

በአንድ ማዕከል የተደረገ phase I ሙከራ በቤተሰብ ወይም germline ምክንያት ለጣፊያ ካንሰር አደጋ ያላቸው እና የጣፊያ cystic ልዩነቶች ያሏቸው 20 ሰዎች ስድስት-ሙቴሽን KRAS peptide ክትባት ሰጥቷል። ከክትባቱ ጋር የተያያዙ adverse events ደረጃ 1 ወይም 2 ነበሩ፣ 18 ተሳታፊዎች ቀድሞ የተወሰነ mutant-KRAS-specific T ሴል ምላሽ መስፈርት አሟልተዋል። በትንሽ ንዑስ ቡድኖች የተደረጉ የክትትል ትንታኔዎች በአንዳንድ ተሳታፊዎች እስከ ሁለት ዓመት ድረስ የቆዩ የመከላከያ ምላሾች ወይም putative በክትባቱ የተነሱ clonotypes አግኝተዋል። በመካከለኛ እሴት 16.5 ወራት አንድም ተሳታፊ PDAC አላዳበረም፣ ግን ሙከራው single-arm፣ non-በዘፈቀደ የተመደበ ነበር እና መከላከልን ለመፈተን አልተነደፈም። ክትባቱ የሙከራ ነው፤ ጥናቱ ትልቅ efficacy ሙከራዎችን ይደግፋል፣ የጣፊያ ካንሰር ተከልክሏል የሚለውን አይደግፍም።

ያለ ማጋነን ፍተሻ

ወረቀቱ የሚያሳየው: በ20 ተመርጠው ከፍተኛ-አደጋ ባላቸው ተሳታፊዎች ውስጥ mKRAS-VAX ከደረጃ 2 በላይ የተዘገበ ከክትባቱ ጋር የተያያዘ ክስተት አልነበረውም፣ እና ከ20ዎቹ 18 ውስጥ ቀድሞ የተወሰነ በደም የT ሴል ምላሽ አስነስቷል። አንዳንድ የመከላከያ ምላሾች እና putative በክትባቱ የተነሱ clonotypes በኋለኛ ጉብኝቶች ላይም ሊገኙ ችለዋል።

ተስፋ ሰጪ ግን ያልተረጋገጠው: እነዚህ T ሴሎች በጣፊያ ቅድመ-ካንሰር lesions ላይ ጠቃሚ የመከላከያ ክትትል ሊሰጡ እና በመጨረሻ PDAC incidenceን ሊቀንሱ ይችላሉ።

የማያሳየው: የጣፊያ ካንሰር መከላከል፤ ክሊኒካዊ efficacy፤ ፈቃድ ማግኘት፤ በአጠቃላይ ህዝብ ውስጥ ጥቅም፤ በቲሹ ደረጃ ቅድመ-ካንሰር ሴሎችን መግደል፤ ወይም በትልቅ ህዝብ ውስጥ የረጅም ጊዜ ደህንነት።

ዋና ገደቦች: 20 ተሳታፊዎች፤ አንድ ማዕከል፤ ያልተፈታ-label፣ non-በዘፈቀደ የተመደበ እና single-arm፤ አጭር መካከለኛ እሴት follow-up፤ efficacy የመጨረሻ መለኪያ የለም፤ post hoc cyst ትንታኔ ከnon-በዘፈቀደ የተመደበ comparator ጋር፤ አማራጭ የረጅም ጊዜ ጉብኝቶች እና ትንሽ የበሽታ መከላከያ-ትንተና ንዑስ ቡድኖች፤ መለኪያዎቹ በአብዛኛው በperipheral blood ላይ ተወስነዋል።

አጠቃላይ አንባቢ ምን ያህል እምነት ሊኖረው ይገባል? በዚህ ትንሽ ቡድን ውስጥ ክትባቱ ሊታገሥ የሚችል እና immunogenic እንደነበር መካከለኛ እምነት። የጣፊያ ካንሰርን እንደሚከላከል በጣም ዝቅተኛ እምነት፣ ምክንያቱም ይህ ጥናት ያንን ጥያቄ ሊመልስ በሚችል መንገድ አልፈተነውም።

ምንጮች

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