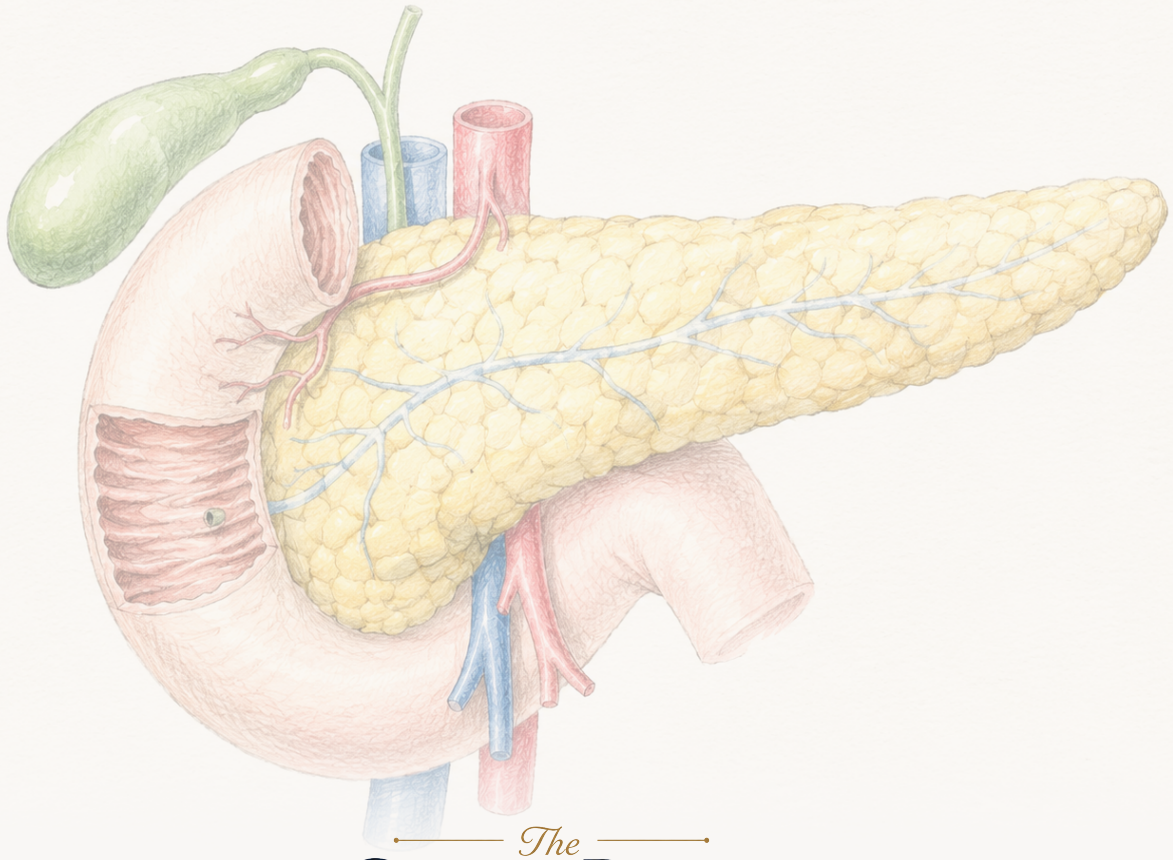


The CLEAN PAPER

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

لقاح KRAS أثار استجابات خلايا تائية لدى 18 من 20 مشاركاً مرتفعي الخطر — وليس دليلاً على أنه يمنع سرطان البنكرياس

اختبرت تجربة مرحلة أولى في مركز واحد لقاح ببتيدات *KRAS* يغطي ست طفرات لدى 20 شخصاً لديهم خطر وراثي أو عائلي لسرطان البنكرياس وشذوذات كيسية في البنكرياس. كانت الأحداث الضارة المرتبطة باللقاح من الدرجة 1 أو 2، واستوفى 18 مشاركاً معياراً محدداً مسبقاً لاستجابة الخلايا التائية في الدم، ووجدت تحليلات لمجموعات صغيرة بعض الاستمرار المناعي حتى سنتين. لم يُصب أي مشارك بسرطان البنكرياس خلال متابعة وسطية 5.16 شهراً، لكن الدراسة كانت مفتوحة وغير عشوائية وبذراع واحدة ولم تُصمم لاختبار الوقاية. اللقاح تجريبي؛ وهذه النتائج تبرر تجارب فعالية أكبر، لا ادعاء أن السرطان قد مُنع.

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: -1158/2159.10 2245-25-CD.8290

اللقاح أحدث استجابة مناعية. أما الوقاية فما تزال سؤالاً مفتوحاً

أثار لقاح تجريبي يستهدف ستة أشكال متحورة شائعة من **KRAS**، وهو الجين المتغير في معظم سرطانات البنكرياس، استجابة قابلة للقياس من الخلايا التائية لدى 18 من أصل 20 شخصاً لديهم خطر وراثي أو عائلي للإصابة بالمرض. وكانت الأحداث الضارة المرتبطة باللقاح المبلغ عنها في دراسة المرحلة الأولى هذه من الدرجة 1 أو 2 على مقياس CTCAE التابع للمعهد الوطني للسرطان: الدرجة 1 تعني عموماً خفيفة، والدرجة 2 متوسطة؛ ويمتد المقياس إلى الدرجة 3 الشديدة، والدرجة 4 المهددة للحياة، والدرجة 5 وهي وفاة مرتبطة بحدث ضار. كما أمكن العثور على بعض الأنماط النسيلية للخلايا التائية التي حفزها اللقاح بعد سنة أو سنتين. والنمط النسيلي هو سلالة من الخلايا التائية تُعرّف بتسلسل مشترك لمستقبل الخلية التائية، ولذلك يتيح تتبع هذه الأنماط سؤال ما إذا كانت السلالات المستجيبة للقاح نفسها تبقى مع الزمن.

هذه نتائج مبكرة ذات معنى. لكنها أضيق بكثير من عبارة «لقاح منع سرطان البنكرياس». كانت التجربة صغيرة، بذراع واحدة، مفتوحة التسمية، ومصممة حول **السلامة والمناعية**، لا حول حدوث السرطان. لم يُصب أي مشارك بسرطان الغدة البنكرياسية القنوي (PDAC) خلال متابعة وسطية بلغت 5.16 شهراً، لكن مع 20 مشاركاً مختاراً فقط، ومن دون مجموعة ضابطة عشوائية، ومع متابعة محدودة، لا يمكن لهذه الملاحظة إثبات الوقاية.

لذلك فالقراءة الصحيحة ذات شقين: يبدو أن اللقاح قابل للتطبيق ومناعي بما يكفي لتبرير تجارب أكبر، بينما تظل فائدته السريرية مجهولة.

من دخل التجربة؟

سجلت تجربة المرحلة الأولى في Johns Hopkins، المسجلة باسم **A Cohort NCT05013216**، عشرين شخصاً بين أبريل 2022 وفبراير 2026. لم يكن المشاركون من مجموعة فحص عامة. بل استوفوا معيار خطر مرتفع محدداً مسبقاً استناداً إلى التاريخ العائلي أو متغير **جرثومي موروث** مهيئ للسرطان — أي تغير DNA موروث موجود في الجسم كله، لا طفرة مكتسبة داخل الورم فقط — وكان لدى الجميع شذوذ بنكرياسي في التصوير صُنّف كأورام حليمية مخاطية داخل القنوات (IPMN).

كان العمر الوسطي للمجموعة 66.5 عاماً. وكان لدى 17 من أصل 20 قريب من الدرجة الأولى مصاب بـPDAC، وحمل 12 متغيراً جرثومياً موروثاً، وكان القطر الوسطي لأكبر كيسة بنكرياسية 7.0 سنتيمتر. وكان لدى تسعة مشاركين أكياس في أكثر من جزء من البنكرياس.

هذا الاختيار مهم. تسأل الدراسة هل التطعيم محتمل وهل يستطيع تدريب الخلايا التائية في مجموعة مراقبة مرتفعة الخطر بصورة غير عادية. ولا تخبرنا كيف سيؤدي اللقاح لدى أشخاص بمتوسط خطر عادي، أو لدى مرضى لديهم بالفعل سرطان بنكرياس، أو في مجموعة أوسع وأكثر تنوعاً: كان 19 من أصل 20 مشاركاً من البيض.

ما هو mKRAS-VAX؟

بروتين KRAS إشارات. الطفرات التي تتركه في وضع «تشغيل» دائم أحداث دافعة مبكرة في أكثر من 90% من حالات PDAC، وهي شائعة أيضاً في الآفات البنكرياسية السابقة للسرطان. **mKRAS-VAX** لقاح مجمع من ببتيدات طويلة اصطناعية يغطي ست طفرات متكررة: G12V وG12A وG12R وG12C وG12D وG13D. الببتيدات سلاسل من الأحماض الأمينية، وهي لبنات بناء البروتينات؛ وهنا كان كل ببتيد «طويل» قطعة KRAS بطول 21 حمضاً أمينياً تحتوي موضعاً متحوراً واحداً. **ومجمع** تعني أن القطع الست المصنوعة مسبقاً خُلطت

في استراتيجية لقاح جاهزة للاستخدام بدلاً من بناء تسلسل مخصص لكل مشارك.

تلقى المشاركون أربع جولات تطعيم في الأسابيع 1 و3 و5 و13. جمعت كل جولة خليط الببتيدات مع المادة المساعدة المحفزة للمناعة poly-ICLC وأُعطيت عبر عدة مواقع حقن تحت الجلد. **المادة المساعدة** مكوّن داعم يقوي أو يوجه الاستجابة المناعية نحو هدف اللقاح؛ ولم يكن poly-ICLC نفسه هدفاً من أهداف KRAS. لم تكن الرسالة المقصودة للجهاز المناعي «تعرف على ورم هذا الشخص الفريد»، بل «تعرف على مجموعة من تسلسلات KRAS المتحورة المشتركة التي تتكرر في الآفات البنكرياسية السابقة للسرطان».

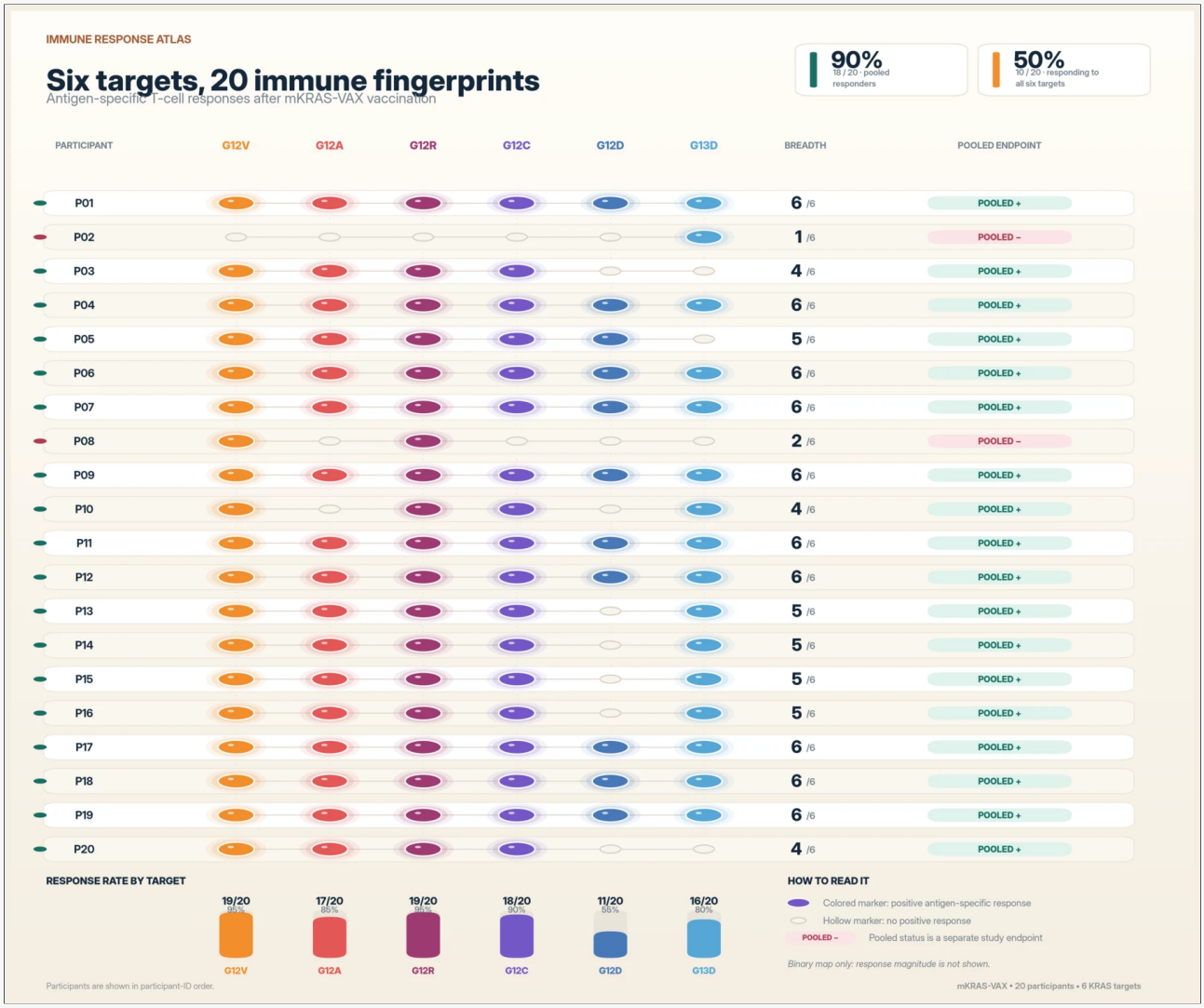
استخدمت الصيغة المخططة الخليط نفسه غير الشخصي ذي الطفرات الست في كل جولة؛ ولم يُعد تصميمه لكل شخص أو زيارة. وكانت هناك ملاحظة تصنيع واحدة: حُذف ببتيد G12A من بعض الجرعات، وتفيد الورقة بعدم وجود فرق مهم في استجابة G12A بين المشاركين الذين تلقوه في ثلاث من أربع جولات على الأقل وأولئك الذين حُذف لديهم.

كانت النقطتان النهائيتان الرئيسيتان المشتركتان هما السلامة والتغير في نشاط الخلايا التائية النوعي لKRAS المتحور في الدم خلال 17 أسبوعاً. ولم تكن الدراسة ذات قدرة إحصائية أو تصميم يسمحان باختبار ما إذا كان التطعيم يقلل تشخيصات السرطان أو الوفيات.

ماذا أظهرت نتائج السلامة والمناعة؟

لم يُبلغ عن أي حدث مرتبط باللقاح فوق الدرجة 2 لدى هؤلاء المشاركين العشرين. حدثت تفاعلات موضع الحقن لدى 85%، والتعب لدى 70%، والقشعريرة لدى 40%، وأعراض شبيهة بالإنفلونزا لدى 40%؛ وتصف الورقة هذه الأحداث بأنها محدودة ذاتياً. هذه إشارة سلامة مبكرة مواتية، لا ملف سلامة كاملاً. فلا تستطيع دراسة على 20 شخصاً كشف الأضرار غير الشائعة أو المتأخرة بصورة موثوقة.

ولسؤال ما إذا كان اللقاح قد درّب الخلايا التائية في الدم على التعرف على KRAS المتحور، عرض الباحثون خلايا الدم المأخوذة قبل التطعيم وبعده للببتيدات الستة، واستخدموا اختبار ELISpot IFN-gamma لعد الخلايا المستجيبة. استوفى 18 من أصل 20 مشاركاً معيار الاستجابة المناعية المحدد مسبقاً في الورقة: زيادة أكبر من 5.2 ضعف في الاستجابة المجمعة عبر مستضدات KRAS الستة. كان وسيط الزيادة المجمعة 2.18 ضعفاً، مع مجال واسع من 8.1 إلى 1.167. وأظهر عشرة مشاركين استجابة ذات دلالة إحصائية لكل المستضدات الستة، بينما استجاب حتى المشاركان اللذان كانا دون عتبة الاستجابة المجمعة لطفرات مختارة.



أظهر عشرة مشاركين استجابات مهمة من الخلايا التائية لجميع المستضدات الستة الخاصة بالطفرات. أما المشاركان اللذان كانا دون عتبة الاستجابة المجمعة المنفصلة، فقد استجابا مع ذلك لطفرة أو طفرتين مختارتين.

Original chart — The Clean Paper; counts transcribed from Haldar et al., Cancer Discovery ,2026 Figure 1f CC BY 0.4

لم تكن الاستجابة متطابقة بين الطفرات. أعطت G12A وG12V وG12R عموماً إشارات أكبر من G12D وG13D. كما وجدت الدراسة استجابات عبر أنواع متنوعة من HLA، وهو ما يدعم — من دون أن يثبت — فكرة أن خليط ببتيدات مشتركاً قد يعمل من دون بناء لقاح مخصص لكل شخص.

صفة «الدوام» تعتمد على مجموعات أصغر

نتيجة الاستمرار في الورقة حقيقية، لكن المقام يصغر كلما تعمقت المتابعة.

عاد ستة عشر مشاركاً لجمع دم سنوي اختياري، ولم يكن سوى خمسة قد وصلوا إلى زيارة السنتين عند قطع البيانات. في الاختبار المباشر خارج الجسم، حافظ 3 من هؤلاء الـ16 على استجابة مجمعة ذات دلالة، وحافظ 8 على استجابة ذات دلالة لمستضد KRAS واحد على الأقل. وعندما وسع الباحثون خلايا الدم ببتيدات KRAS في المختبر، استعادوا استجابات لدى الأشخاص الخمسة جميعاً الذين اختبروا في المتابعة طويلة

الأمد. يمكن لهذا الإجراء كشف خلايا ذاكرة منخفضة التواتر، لكنه ليس مساوياً لقياس استجابة كبيرة متداولة مباشرة.

ذهب تسلسل مستقبلات الخلايا التائية إلى عمق أكبر في مجموعات أصغر أيضاً. بالنسبة إلى G12D وG12V، عرّف الفريق أنماطاً نسيلية **مفترضة** حفزها اللقاح باستخدام معايير إثراء صارمة وتتبعها لدى ثلاثة مشاركين لكل مستضد. «مفترضة» هنا تعني مستنتجة من توقيتها وتوسعها الانتقائي بعد تحفيز KRAS المتحور، لا مثبتة باختبار مباشر يبين أن كل مستقبل ارتبط بـKRAS. ظل وسيط 6%.18 من الأنماط النسيلية في مرحلة التهيئة متفاعلاً بعد سنة أو سنتين. يدعم ذلك استمرار بعض الذاكرة المناعية المرتبطة باللقاح؛ لكنه لا يثبت أن تلك الخلايا وصلت إلى نسيج السلائف البنكرياسية أو أوقفت آفة من التحول إلى سرطان.

مقارنة الأكياس استكشافية، لا نتيجة فعالية

بعد متابعة وسطية بلغت 5.16 شهراً، لم يُصب أي من المشاركين العشرين المطعمين بـPDAC أو آفة عالية الخطورة تتطلب الجراحة. هذه ملاحظة مشجعة وغير كافية لتفسيرها كوقاية. لم يكن للتجربة ذراع ضابطة عشوائية، وكانت المجموعة صغيرة، ويمكن أن يتطور سرطان البنكرياس على مدى سنوات كثيرة.

وأجرى الباحثون أيضاً تحليلاً تصويرياً بعدياً لدى 16 مشاركاً مطعماً لديهم صور متابعة. بدت ثلاث أكياس صغيرة وكأنها اختفت، وانخفضت ثلاثة أخرى بمقدار 2 مليمتر على الأقل. كانت نسبة الانخفاض أو الاختفاء الناتجة 5%.37، أعلى من 8%.6 في مجموعة مراقبة غير مطعمة جُمعت بصورة منفصلة، مع قيمة p معلنة لاختبار Fisher الدقيق قدرها 01.0. يقارن اختبار Fisher الدقيق النسب في جدول صغير من الأعداد، وتحت نموذج عدم وجود فرق، يظهر انقسام غير متوازن بهذا القدر أو أكثر في نحو 1% من المرات بسبب الصدفة. لكن ذلك لا يصلح المقارنة البعدية غير العشوائية ولا يحول الارتباط إلى سببية. ولشرح مبسط لما تستطيع قيمة p قوله وما لا تستطيع، انظر دليل قراءة نتيجة سريرية.

هذه المقارنة تولد فرضية، ولا تثبت فعالية اللقاح. لم يكن التخصيص عشوائياً، وكان التحليل بعدياً، ولم تتوفر صور متابعة لأربعة من المشاركين المطعمين، وكانت الأكياس التي اختفت في حدود 4 مليمترات — صغيرة بما يكفي لأن يكون لتباين القياس والتصوير أثر. ويقول المؤلفون صراحة إنهم لا يستطيعون استبعاد تأثيرات تقنية للتصوير وإن العينة والمتابعة محدودتان جداً لربط الاستجابات المناعية بثبات الأكياس أو حدوث PDAC. أما آفات PanIN، وهي أكثر السلائف شيوعاً، فعادة لا تُرى في التصوير الروتيني ولم تُقَس مباشرة.

ماذا تعني المرحلة الأولى والمناعية هنا؟

التجارب مرحلة وليست البيولوجي. والنشاط التنفيذ وقابلية التحمل على أساساً يركز مبكر بشري اختبار الدراسة أن تعني **الأولى المرحلة** الوقاية. تثبت التي

المناعية تعني أن اللقاح سبب استجابة مناعية قابلة للقياس نحو أهدافه. استجابة الخلايا التائية خطوة ضرورية لهذه الاستراتيجية، لكنها نتيجة مخبرية بديلة، لا دليلاً على انخفاض خطر السرطان.

الاعتراض المبكر للسرطان يعني محاولة وقف السرطان خلال حالة عالية الخطورة أو سابقة للسرطان. هنا هو هدف برنامج البحث، لا نتيجة أثبتتها هذه التجربة.

ما الذي لا تثبته هذه الدراسة؟

- إنها لا تُظهر أن mKRAS-VAX يمنع سرطان البنكرياس. لم تُثبت نقطة نهاية للفعالية، ولم يكن هناك ذراع ضابط عشوائي، و5.16 شهراً مدة قصيرة مقارنة بالتاريخ الطبيعي لـPDAC.
- إنها لا تُظهر أن «عدم إصابة أي مشارك بـPDAC» كان سببه التطعيم. مع 20 مشاركاً مرتفعي الخطر فقط وخلال هذه المدة القصيرة، عدد السرطانات المتوقعة من دون علاج غير مؤكد وقد يكون صغيراً أصلاً.
- إنها لا تُظهر أن اللقاح صغّر أو أزال الأكياس السابقة للسرطان. كانت مقارنة الأكياس بعدية وغير عشوائية، واستخدمت مجموعة مراقبة جُمعت بصورة منفصلة لا ضابطاً مطابقاً، ولم تتوفر صور متابعة لأربعة مشاركين مطعمين، واعتمدت على أكياس صغيرة بما يكفي (نحو 4 مليمترات) لأن يؤثر تباين القياس والتصوير.
- إنها لا تجعل هذا لقاحاً معتمداً. ما يزال mKRAS-VAX تجريبياً واختُبر في مركز واحد ضمن مجموعة مختارة بدقة.
- إنها لا تثبت فائدة للأشخاص ذوي الخطر المتوسط، أو للمرضى المصابين بـPDAC النشط، أو لكل مجموعات الخطر الوراثي.
- إنها لا تُظهر أن الخلايا التائية في الدم دخلت البنكرياس، أو تعرفت على الخلايا السابقة للسرطان داخل النسيج، أو سببت تغيرات الأكياس. وهناك مجموعة منفصلة قبل الجراحة مصممة لطرح أسئلة على مستوى النسيج.
- إنها لا تحسم السلامة طويلة الأمد أو دوام الاستجابة. تتطلب الأضرار النادرة مجموعات أكبر، كما استخدمت أقوى تحليلات المناعة بعد سنة أو سنتين مجموعات صغيرة وتوسيعاً مخبرياً.

ما مدى قوة الأدلة؟

الأدلة قوية بدرجة معقولة بالنسبة إلى الاستنتاجات الضيقة لمرحلة أولى: تبلغ الورقة عن بيانات سلامة قصيرة الأمد لمجموعة من 20 مشاركاً، واستوفى 18 معياراً محدداً مسبقاً لاستجابة مناعية في الدم، ودعمت عدة أنواع من الاختبارات وجود خلايا تائية متفاعلة مع KRAS المتحور واستمرار بعضها.

أما الدليل على الفائدة السريرية فضعيف لأن التصميم لم يُبنَ لتقديرها. كانت معايير نجاح التجربة السلامة وتغير علامة مناعية في الدم. تعالج نقطة السلامة التحمل قصير الأمد، بينما المناعية علامة بديلة للفائدة السريرية؛ ولا يثبت أي منهما أن السرطان مُنع. يجب التعامل مع غياب PDAC، ومقارنة الأكياس، ولغة «الاعتراض المبكر» كأسباب لإجراء دراسات أطول ومضبوطة — لا كبدائل عنها. وكانت الدراسة أيضاً بمبادرة الباحثين وفي مركز واحد، وبعض التجارب المناعية استخدمت ثلاثة إلى خمسة مشاركين فقط.

ينبغي أن تبقى تضاربات المصالح ذات الصلة ظاهرة. يبلغ عدة مؤلفين عن براءات مودعة مرتبطة ببتيدات KRAS أو مستقبلات الخلايا التائية، كما يبلغ مؤلفون عن استشارات أو أبحاث أو علاقات أخرى مع شركات تقانة حيوية وأدوية، منها Adventris. لا تبطل هذه الإفصاحات القياسات، لكنها تزيد أهمية التكرار المستقل وتجارب الفعالية المضبوطة.

لماذا يهم هذا؟

غالباً ما يُكتشف سرطان البنكرياس متأخراً جداً للعلاج الشافي. تظهر طفرات KRAS مبكراً وتتكرر عبر كثير من الآفات السابقة للسرطان، ما يجعلها هدفاً جذاباً لاستراتيجية مناعية «جاهزة للاستخدام» قبل وجود سرطان غازٍ. تجتاز هذه التجربة عقبة مبكرة: في مجموعة صغيرة مرتفعة الخطر، لم ينتج خليط الببتيدات سمية شديدة مرتبطة باللقاح، وأحدث عادة إشارة الخلايا التائية المقصودة.

العقبة التالية أعلى بكثير. يجب على الباحثين إظهار أن الاستجابة تصل إلى نسيج البنكرياس المعني، وتستمر بأمان، وتغير نتائج ذات معنى سريري في مجموعات أكبر ومضبوطة بصورة مناسبة. وحتى ذلك الحين، هذه نتيجة واعدة في هندسة المناعة، لا نتيجة وقاية.

الخلاصة الواضحة

أعطت تجربة مرحلة أولى في مركز واحد لقاح ببتيدات KRAS يغطي ست طفرات إلى 20 شخصاً لديهم خطر عائلي أو جرثومي موروث لسرطان البنكرياس وشذوذات كيسية في البنكرياس. كانت الأحداث الضارة المرتبطة باللقاح من الدرجة 1 أو 2، واستوفى 18 مشاركاً معياراً محدداً مسبقاً لاستجابة الخلايا التائية الخاصة بـKRAS المتحور. ووجدت تحليلات متابعة أصغر استجابات مستمرة أو أنماطاً نسيلية مفترضة حفزها اللقاح لدى بعض المشاركين حتى سنتين. لم يُصب أي مشارك بـPDAC خلال متابعة وسطية قدرها 5.16 شهراً، لكن التجربة كانت بذراع واحدة وغير عشوائية ولم تُصمم لاختبار الوقاية. اللقاح تجريبي؛ وتدعم الدراسة تجارب فعالية أكبر، لا القول إن سرطان البنكرياس قد مُنع.

مراجعة بلا تهويل

ما الذي تُظهره الورقة: لدى 20 مشاركاً مختاراً مرتفع الخطر، لم يُبلغ عن حدث مرتبط بـmKRAS-VAX فوق الدرجة 2، وأنتج اللقاح استجابة محددة مسبقاً للخلايا التائية في الدم لدى 18 من أصل 20. وظلت بعض الاستجابات المناعية والأنماط النسيلية المفترضة المرتبطة باللقاح قابلة للكشف في زيارات لاحقة.

ما هو واعد لكنه غير مثبت: أن تستطيع هذه الخلايا التائية توفير مراقبة مناعية مفيدة ضد الآفات البنكرياسية السابقة للسرطان وأن تقلل في النهاية حدوث PDAC.

ما الذي لا تُظهره: الوقاية من سرطان البنكرياس، الفعالية السريرية، الاعتماد التنظيمي، الفائدة في عموم السكان، قتل الخلايا السابقة للسرطان على مستوى النسيج، أو السلامة طويلة الأمد في مجموعة كبيرة.

القيود الرئيسية: عشرون مشاركاً، مركز واحد، دراسة مفتوحة وغير عشوائية وبذراع واحدة، متابعة وسطية قصيرة، لا نقطة نهاية للفعالية، تحليل بعدي للأكياس مع مجموعة مقارنة غير عشوائية، زيارات طويلة الأمد اختيارية ومجموعات صغيرة في التحليلات المناعية، والقياسات محصورة إلى حد كبير في الدم المحيطي.

ما مقدار الثقة المناسبة للقارئ العام؟ ثقة متوسطة بأن اللقاح كان محتملاً ومناعياً في هذه المجموعة الصغيرة. وثقة منخفضة جداً بأنه يمنع سرطان البنكرياس، لأن هذه الدراسة لم تختبر هذا السؤال بطريقة تستطيع الإجابة عنه.

المصادر

Haldar et al., First-in-human testing of a KRAS mutant pancreatic cancer vaccine for high-risk interception cohorts, Discovery Cancer (2026) https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-25-2245

ClinicalTrials.gov, NCT05013216 https://clinicaltrials.gov/study/NCT05013216