



The CLEAN PAPER

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

Üç gənc xəstə eksperimental T hüceyrələrini aldıqdan illər sonra xəstəliksiz sağ idi. I faza sınağı bu nəticələrin nədən qaynaqlandığını göstərə bilməz

ReMIND hər xəstənin öz qanından laboratoriyada yetişdirilmiş T hüceyrələrini yüksək riskli beyin şişləri olan 33 uşaq və gəncə infuziya etdi. Hüceyrələr xərçəng hüceyrələrində ola bilən üç zülalə reaksiya vermək üçün çoxaldılmışdı. Üç xəstənin ilk infuziyadan 31,8, 41,2 və 51,6 aydan çox xəstəliksiz intervalı oldu; bunlardan biri skan meyarlarına görə tam cavab idi. Aqressiv beyin-kötüyü şişi qrupunda heç bir skan sınağın əvvəlcədən müəyyən etdiyi cavab həddinə çatacaq qədər kiçilmə və ya yoxolma göstərmədi. Eyni erkən təhlükəsizlik və doza sınağında protokol qaydalarına görə dozanın artırılmasına qarşı hesablanacaq qədər ciddi bir ölüm də qeydə alındı. Müqayisə qrupu olmadığından tədqiqat üç nəticəyə T hüceyrələrinin səbəb olub-olmadığını göstərə bilməz.

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

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

Nature Medicine 22 iyul 2026-da maraqların toqquşması açıqlamasındakı ifadəni dəqiqləşdirmək üçün Author Correction dərc edib. Burada düzəldilmiş məqalədən istifadə olunur; klinik məlumatlar və nəticələr dəyişməyib.

Author Correction →

Üç gənc xəstə eksperimental T hüceyrələrini aldıqdan illər sonra xəstəliksiz sağ idi. I faza sınağı bu nəticələrin nədən qaynaqlandığını göstərə bilməz

31,8 aydan çox. 41,2 aydan çox. 51,6 aydan çox.

Bunlar eksperimental T-hüceyrə müalicəsinin ilk infuziyasından hesablanan üç sənədləşdirilmiş xəstəliksiz intervaldır. Birincisi medulloblastoması dəfələrlə qayıtmış 14 yaşlı xəstəyə aid idi; xəstə tədqiqatdan çıxdıqda müşahidə bitdi. İkincisi nadir astroblastoması olan 8 yaşlı xəstəyə aid idi və məqalənin məlumat-kəsilmə tarixində hələ davam edirdi. Üçüncüsü glioblastoması qayıtmış 14 yaşlı xəstəyə aid idi və o da davam edirdi.

Ayların sayı klinik və uzaq səslənə bilər. Burada insan faktını dürüst şəkildə göz önündə saxlamağın yeganə yolu budur. Məqalə həmin illərin necə yaşandığını bizə demir. Amma yüksək riskli beyin şişləri olan üç gənc xəstənin hüceyrələri aldıqdan sonra illərlə ölçülən müddətlər ərzində sənədləşdirilmiş xəstəlik olmadan sağ qaldığını bildirir.

Məqalə həmin nəticələrə hüceyrələrin səbəb olduğunu **demir**.

Bu fərq hekayənin onurğa sütunudur. ReMIND açıq etiketli idi: ailələr və klinisistlər hansı müalicənin verildiyini bilirdilər. O, həm də randomizə olunmamışdı: təyin edilmiş müqayisə qrupu yox idi. Və I faza idi — ilk növbədə çoxhədəfli T hüceyrələrinin hazırlanıb verilə biləcəyini və dözümlü dozada öyrənilə biləcəyini yoxlamaq üçün qurulmuş erkən tədqiqat; sağqalımı yaxşılaşdırıb-yaxşılaşdırmadığını yoxlamaq üçün deyil. Tədqiqat üç qeyri-adi klinik tarixçəni qeyd etdi. Eyni zamanda aqressiv beyin kötüyü şişi qrupunda sınağın əvvəlcədən müəyyən etdiyi cavab həddinə çatacaq qədər kiçilmə və ya yoxolma göstərən heç bir skan, şiş şişkinliyi ilə bağlı müalicə ilə mümkün əlaqəli iki ciddi hadisə və protokol qaydalarına görə dozanın artırılmasına qarşı hesablanacaq qədər ciddi bir ölüm hadisəsi də qeydə alındı.

İllər gerçəkdir. Səbəbin kimə aid edilməsi qeyri-müəyyəndir. Hər iki həqiqət əsas hekayədə yer almalıdır.

Hər xəstənin öz qanından hazırlanan müalicə

Müalicə **TAA-T terapiyası** adlanır; bu, şişlə əlaqəli antigenlərə spesifik T hüceyrələrinin qısaltmasıdır. T hüceyrələri müəyyən molekulyar fraqmentləri tanıya bilən immun hüceyrələridir. Tədqiqatçılar hər iştirakçıdan qan götürdülər, sonra həmin şəxsin öz T hüceyrələrini laboratoriyada üç şişlə əlaqəli zülaldan götürülmüş fraqmentlərə məruz qoyaraq çoxaltdılar: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) və hüceyrənin yaşaması və bölünməsində iştirak edən **survivin**. Bu zülallar uşaq beyin şişlərində ola bilər və immun hüceyrələrinə işarə rolunu oynaya bilər, amma yalnız xərçəngə xas deyil.

Bunlar laboratoriyada hazırlanmış yeni reseptor — seçilmiş hədəf üçün yeni sensor — daşımaq üçün genetik dəyişdirilən T hüceyrələri olan **CAR-T hüceyrələri** deyildi. ReMIND başqa yanaşmadan istifadə etdi: genetik mühəndislik etmədən üç zülal-fraqment hədəfinə reaksiya verən təbii T hüceyrələrini seçib çoxaltdı. Hüceyrələr yoxlandı, donduruldu və sonradan venaya verildi. Tək hədəf əvəzinə üç hədəfə yönəlməklə tədqiqatçılar müxtəlif tip hüceyrələrdən ibarət şişin yalnız bəzi hüceyrələrinin bir hədəfi daşması səbəbindən qaçma ehtimalını azaltmağa ümid edirdilər.

Bu CAR-T-dən nə ilə fərqlənir?

CAR-T hazırlanmasında T hüceyrələrinə seçilmiş markeri birbaşa tanımağa imkan verən yeni, süni reseptor verilir. TAA-T hazırlanmasında reseptor əlavə edilmir. WT1, PRAME və ya survivinlə əlaqəli zülal fraqmentlərinə mövcud reseptorları ilə cavab verən dəyişdirilməmiş T hüceyrələrinin qarışıq populyasiyası çoxaldılır. Bunlar immun-hüceyrə müalicəsi hazırlamağın fərqli yollarıdır; bir yanaşmanın müəyyən xərçəngdə işləməsinə dair sübut digərinə avtomatik köçürülə bilməz.

Bu, məntiqli strategiyadır, nümayiş etdirilmiş klinik mexanizm deyil. Sınaq infuziya edilən hüceyrələrin konkret şişə daxil olduğunu, orada qaldığını və ya onu öldürdüyünü göstərmədi. Əsas suallar daha sadə idi: istifadəyə yararlı məhsul hazırlamaq mümkündürmü, onu vermək mümkündürmü, hansı doza növbəti mərhələyə keçirilməlidir və hansı toksikliklər yaranır?

ReMIND Children's National Hospital-da üç qrupa xəstə daxil etdi. **Arm A** yeni diaqnoz qoyulmuş **diffuz intrinsik pontin qliomanı (DIPG)** əhatə edirdi; bu, beyin kötüyünün bir hissəsi olan pons boyunca yayılan və cərrahiyyə ilə çıxarılması çətin aqressiv şişdir. **Arm B** beyin kötüyündən kənarda yerləşən, qayıtmış, müalicəyə müqavimət göstərmiş və ya pisləşmiş beyin və onurğa-beyni şişlərini əhatə edirdi. Bu iki qrupun heç biri immun-hüceyrə infuziyasından əvvəl bədənin mövcud immun hüceyrələrinin bir hissəsini müvəqqəti azaldan qısa kimyaterapiya kursu — limfodeplesiya — almadı. **Arm C** qayıtmış, beyin kötüyündən kənar şişləri olan dörd xəstədən ibarət genişləndirmə qrupu idi və ilk infuziyadan əvvəl fludarabin və siklofosfamidlə bu kimyaterapiyanı əlavə edirdi.

Three arms, two disease settings, two starting points for survival

The groups provide different kinds of information.

ARM A | 11 infused

Newly diagnosed aggressive
brainstem tumor (DIPG)

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from diagnosis

ARM B | 18 infused

Returned / resisted treatment /
worsened outside the brainstem

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from first infusion

ARM C | 4 infused

Returned outside
the brainstem

Immune-cell-reducing
chemo before first infusion
Survival counted
from first infusion

DO NOT COMPARE THE SURVIVAL ESTIMATES DIRECTLY

- arm A starts at diagnosis; arms B/C start at first infusion

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

ReMIND müxtəlif xəstəlikləri və infuziyadan əvvəl kimyoterapiyadan fərqli istifadəni olan üç qoldan ibarət idi. Arm A-da sağqalım diaqnozdan; B və C qollarında isə ilk TAA-T infuziyasından hesablanırdı, buna görə göstəricilər birbaşa müqayisə edilə bilməz.

The Clean Paper CC BY 4.0

Əlli bir nəfər razılıq verdi; otuz üç nəfərə infuziya edildi

Praktik prosesin hər addımında xəstə sayı azalırdı.

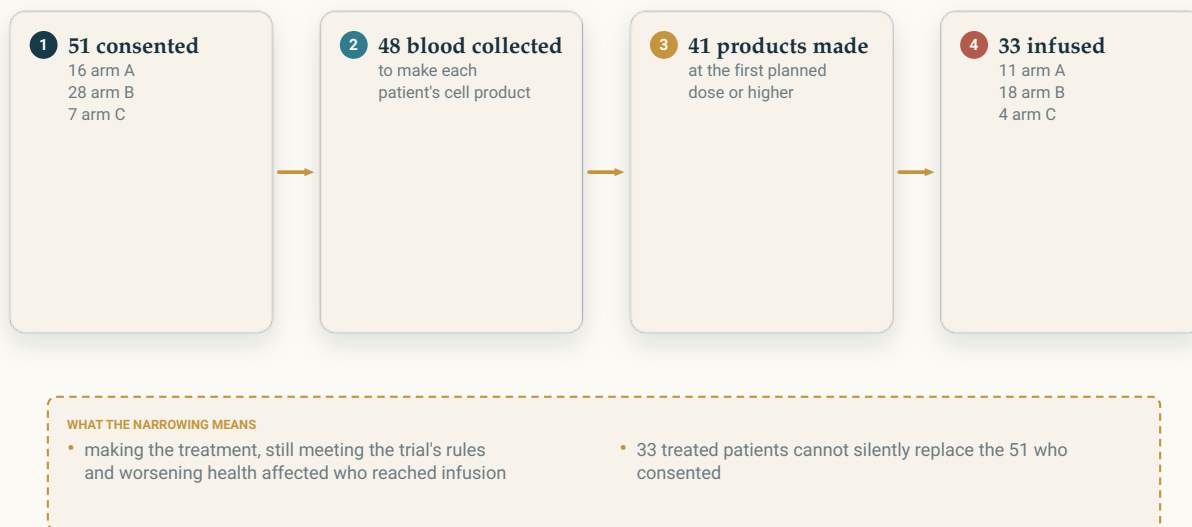
Əlli bir xəstə razılıq verdi. Qırx səkkizindən qan götürüldü. Həmin 48 nəfərin 41-i, yəni 85,4%-i üçün sınağın ilk planlaşdırılan dozasında və ya daha yüksək səviyyədə TAA-T məhsulu hazırlandı. Otuz üç nəfər ən az bir infuziya aldı: Arm A-da 11, Arm B-də 18 və Arm C-də 4 nəfər.

Bəzi xəstələr müalicədən əvvəl uyğunluğunu itirdi və ya öldü. Qanı götürülmüş yeddi xəstə sınağın ilk planlaşdırılan doza səviyyəsində istifadəyə yararlı məhsula çatıb bilmədi: altısında hüceyrələr laboratoriyada kifayət qədər çoxalmadı, birində isə məhsul tələb olunan keyfiyyət yoxlamasından keçmədi. İlk hüceyrə məhsuldarlığı yetərsiz olan doqquz xəstə daha aşağı dozaya keçirilməli oldu.

Proses tədqiqat zamanı yaxşılaşdı. Daha böyük qan götürülməsindən və hüceyrələrin yetişdirilmə üsulundakı dəyişikliklərdən sonra, həmin dəyişikliklərdən sonra qanı götürülən 14 xəstənin hamısı sınağın ilk planlaşdırılan dozasında və ya daha yüksək səviyyədə ən az bir müalicə dozası hazırlaya bildi. Bu, müalicənin hazırlana bilməsi haqqında real sübutdur. Xəstə nəticəsi deyil.

The treated group was smaller than the consented group

Every step tests whether the treatment can be made and delivered.



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Sınaq razılıq verən 51 xəstə ilə başladı və 33 nəfərə infuziya edildi. Aradakı 18 nəfər də sübutun bir hissəsidir: qan götürülməsi, müalicənin hazırlanması, sınaq qaydalarına uyğunluğun davam etməsi və sağlamlığın pisləşməsi kimin müalicəyə çatdığını formalaşdırdı.

The Clean Paper CC BY 4.0

Statistik doza–təhlükəsizlik modelindən istifadə edən tədqiqat **təxmini bədən səthi sahəsinin hər kvadrat metri üçün hər dozada 80 milyon hüceyrə (8×10^7 cells/m²)** hədəfi seçdi. Bədən səthi sahəsi boy və çəkiddən hesablanan, ümumi bədən ölçüsünü təxmini göstərən klinik göstəricidir; bu, həkimlərin dərinin bir hissəsini, beyni və ya şişi ölçməsi demək deyil. Onkologiya və pediatriya sınaqları fərqli ölçülü xəstələrdə planlaşdırılmış dozaları miqyaslamaq üçün bundan istifadə edir — məsələn, bədən səthi sahəsi 1,2 m² hesablanan xəstə üçün bir infuziyanın hədəf dozası 96 milyon hüceyrə olardı. Model həmçinin hər m² üçün 80 milyon hüceyrə dozasını təxmini maksimum dözümlü doza — sınağın qəbuledilməz toksiklik həddindən aşağı qalacağı gözlənilən ən yüksək doza — adlandırdı. İfadə vacibdir: faktiki müalicə olunan xəstələr müşahidə edilmiş toksiklik tavanına çatmadılar. Bu, II faza tədqiqatı üçün modelə əsaslanan tövsiyə idi, dozanın geniş şəkildə təhlükəsiz olduğuna sübut deyil.

Qeydə alınmış əlavə təsirlərin çoxu yüngül və ya orta idi. Bir ölüm hadisəsi dozanı məhdudlaşdıran toksiklik qaydasına düşdü

Əlavə hadisə tədqiqat zamanı qeydə alınan istənilən sağlamlıq problemidir; onun avtomatik olaraq müalicədən qaynaqlandığı demək deyil. 1-ci və 2-ci dərəcə yüngül və ya orta, 3-cü dərəcə ağır, 4-cü dərəcə həyati təhlükəli, 5-ci dərəcə isə ölüm deməkdir. ReMIND boyunca qeydə alınmış 332 əlavə hadisənin 293-ü, yəni 88%-i 1-ci və ya 2-ci dərəcə idi. Tez-tez rast gəlinən hadisələrə baş ağrısı, yorğunluq və ya sütlük, ürəkbulanma və qusma daxil idi. İnfüziya edilən 33 xəstənin üçündə müalicədən sonra başlayan və ya pisləşən, TAA-T terapiyası ilə ən azı mümkün əlaqəli hesab edilən 3-cü və ya daha yüksək dərəcəli hadisələr oldu. İki xəstədə ödem — beyin və ya şiş daxilində və ya ətrafında şişkinlik — ilə bağlı, müalicə ilə mümkün əlaqəli ciddi hadisələr oldu.

Onlardan biri DIPG olan **P27** idi. İnfuziyadan on gün sonra P27-də hidrosefaliya — beyində mayenin təhlükəli yığılması — şiş şişkinliyi və tənəffüs çətinliyi ilə birlikdə yarandı. Həkimlər şunt adlanan drenaj borusu yerləşdirib şişkinliyi azaltmaq üçün steroid müalicəsini artırırdıqdan sonra da xəstə yaxşılaşmadı. Ölüm hadisəsi **5-ci dərəcəli dozanı məhdudlaşdıran toksiklik** kimi təsnif edildi: protokola görə o, dozanın daha da artırılmasına qarşı hesablanacaq qədər ciddi idi.

Sınağın öz təhlükəsizlik qeydləri hadisənin səbəbə aid edilməsinə dair iki qiymətləndirməni eyni anda saxlayır: hadisə TAA-T terapiyası ilə mümkün əlaqəli və əsas xəstəliklə ehtimalən əlaqəli hesab edildi. Görüntülmə şişin progressiyası ilə uyğun idi. Tədqiqat bir səbəbi seçə bilmir və onun haqqında məqalə də seçməməlidir.

Ölüm xəstə qəbulunun dayandırılmasına səbəb oldu. Protokol daha uzun nevroloji sabitlik müddəti və şüa terapiyası ilə ilk infuziya arasında daha qısa interval tələb edəcək şəkildə dəyişdirildi. Sonra Arm A-da daha beş xəstə eyni və ya daha yüksək planlaşdırılmış dozalarda müalicə olundu və dozanı məhdudlaşdıran qaydaya düşən başqa hadisə baş vermədi.

İkinci ciddi hadisə beyin dərin hissəsi olan talamusda pisləşən diffuz orta-xətt qlioması olan **P42**-də baş verdi. İnfuziyadan on altı gün sonra maqnit-rezonans tomoqrafiya (MRT) baş ağrısı və digər nevroloji simptomlarla müşayiət olunan beyin şişkinliyini göstərdi. Şişlə əlaqəli şişkinliyi azalda bilən bevacizumab verildikdən sonra simptomlar əvvəlki səviyyəyə qayıtdı. Bu hadisə dozanı məhdudlaşdıran qaydaya düşmədi.

Arm C-dəki dörd xəstənin hamısında infuziyaöncəsi kimyaterapiyadan gözlənilən müvəqqəti 3-cü dərəcəli sitopeniyalar — qan hüceyrələrinin sayının azalması — yarandı; bu hadisələr birləşdirilmiş TAA-T təhlükəsizlik analizindən çıxarıldı. Bütün tədqiqat üzrə bir iştirakçı geriye baxdıqda yüngül sitokin-ifrazı sindromu meyarlarına uyğun gəldi; bu, immun hüceyrələri aktivləşəndə baş verə bilən bütün bədəni əhatə edən iltihabi reaksiyadır.

Dəqiq nəticə budur ki, bu kiçik I faza qrupunda TAA-T müalicəsi ümumiyyətlə dözümlü görünürdü. Məhdudiyyətsiz **təhlükəsiz** sözü tədqiqatın kiçikliyini, iki ciddi şişkinlik hadis-

əsini və ölümcül doza-məhdudlaşdırıcı toksikliyi görünməz edərdi.

Qruplarda nə baş verdi

İki klinik populyasiyanı ayrı saxlamaq lazımdır.

Arm A-da, yəni DIPG qrupunda median proqressiyasız sağqalım — şişin pisləşməsinə və ya xəstənin ölümünə qədər olan vaxt — **diaqnozdan 10,5 ay** idi. Median ümumi sağqalım — xəstələrin sağ qaldığı müddət — **diaqnozdan 13,7 ay** idi. On xəstənin skanları protokolun əvvəlcədən müəyyən edilmiş cavab qaydaları ilə qiymətləndirilə bilirdi: altısında stabil xəstəlik var idi — nə cavab sayılacaq qədər kiçilmə, nə də proqressiya sayılacaq qədər böyümə — dördündə isə proqressiv xəstəlik. **Heç bir skan sınağın obyektiv cavab üçün əvvəlcədən müəyyən etdiyi həddə çatacaq qədər kiçilmə və ya yoxolma göstərmədi.**

Arm B və C, Arm C təkbəşinə mənalı müqayisə üçün çox kiçik olduğu üçün, qayıtmış, müalicəyə müqavimət göstərmiş və ya pisləşmiş müxtəlif beyin-kötüyündən kənar şişləri birləşdirdi. Burada sağqalım diaqnozdan yox, **ilk infuziyadan** hesablanırdı. Şişin pisləşməsinə və ya ölümə qədər median vaxt **5,0 ay**, median sağqalım isə **12,7 ay** idi; hər ikisi infuziyadan hesablanıb. Bu göstəriciləri Arm A-nın diaqnozdan hesablanan rəqəmləri ilə birbaşa müqayisə etmək olmaz.

Arm B və C-də ölçülə bilən xəstəliyi — skanlarda etibarlı ölçüsü götürülə bilən ən az bir şiş sahəsi — olan on xəstədən beşində stabil, beşində proqressiv xəstəlik var idi. Stabil xəstəlik kimi təsnif edilən beş xəstədən biri, P37, lezyonda 90%-dən çox azalma göstərdi, amma bunu təsdiqləyəcək ikinci skandan əvvəl vəziyyəti pisləşdi. Qismən cavab üçün kiçilmənin protokolun əvvəlcədən müəyyən etdiyi həddi keçməsi və sonrakı skanda təsdiqlənməsi tələb olunurdu; buna görə protokol P37-nin nəticəsini qismən cavab kimi təsnif etmədi.

Daha beş xəstədə xəstəlik ölçülə bilən deyildi, amma yenə də qiymətləndirilə bilirdi: həkimlər skanlarda dəyişiklikləri görə bilirdilər, lakin heç bir şiş sahəsi etibarlı ölçü götürmək üçün uyğun deyildi. Onların ən yaxşı cavabları bir tam cavab, üç stabil xəstəlik və bir proqressiv xəstəlik idi. Tam cavab P41-ə aid idi. Protokolun skan qaydalarına görə “tam cavab” görünən qeyri-hədəf xəstəliyin yoxa çıxması demək idi; sağalma sübutu demək deyildi. Bu, ölçülə bilən hədəf lezyonda etibarlı faiz azalması deyildi və ölçülə bilən xəstəliyi olan on nəfərlik hesaba daxil deyil.

Radioloqlar cavabı necə təsnif edirlər?

Müalicədən əvvəl radioloqlar təkrar-təkrar ölçmək üçün kifayət qədər böyük və aydın olan “hədəf” lezyonları müəyyən edirlər. Başqa görünən xəstəlik etibarlı faiz dəyişikliyi verilmədən “qeyri-hədəf” xəstəlik kimi izlənə bilər. Qismən cavab ölçülmüş hədəf lezyonlarda kifayət qədər kiçilmə və adətən bunu təsdiqləyən sonrakı skan tələb edir. Tam cavab tətbiq olunan skan meyarlarına görə yoxolma tələb edir. Bu etikətlər

müəyyən vaxtlardakı görüntüləri təsvir edir; özləri-özlüyündə sağlamanı sübut etmir və dəyişikliyə hansı müalicənin səbəb olduğunu müəyyənləşdirmir.

Üç həyat, üç fərqli sübut hekayəsi

Üç uzun interval bir cümləyə sıxışdırılanda onları yanlış anlamaq ən asandır. Müalicə tarixçələri və ölçmə məhdudiyyətləri eyni deyildi.

Three documented intervals, three different histories

Not to scale. Sequence is shown; attribution is not.

P41 | age 8 | rare astroblastoma

Before: surgery, radiation, re-irradiation, low-dose chemo

3 TAA-T infusions + pre-infusion chemo

Complete response on scan ~1 year after final infusion

>41.2 months disease-free ONGOING at cutoff

P35 | age 14 | medulloblastoma returned 3 times

Before: tumor returned 3 times, 17 disease-directed treatments

TAA-T infusion

No later antitumor treatment reported

>31.8 months disease-free FOLLOW-UP ENDED off-study

P36 | age 14 | pediatric glioblastoma that returned

Before: repeat surgery + temozolomide

TAA-T infusion

After: 7 months of a CDK4/6 cell-division blocker

>51.6 months disease-free ONGOING at cutoff

No line here says the infused cells caused an outcome

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41, P35 və P36-nın hər birində ilk infuziyadan sonra uzun sənədləşdirilmiş xəstəliksiz interval oldu, lakin əvvəlki müalicələri, sonrakı müalicələri, başlanğıcda ölçülə bilmə vəziyyəti və izləmə statusu fərqlənirdi. Zaman xətləri ardıcılığı göstərir, səbəbiyyəti yox.

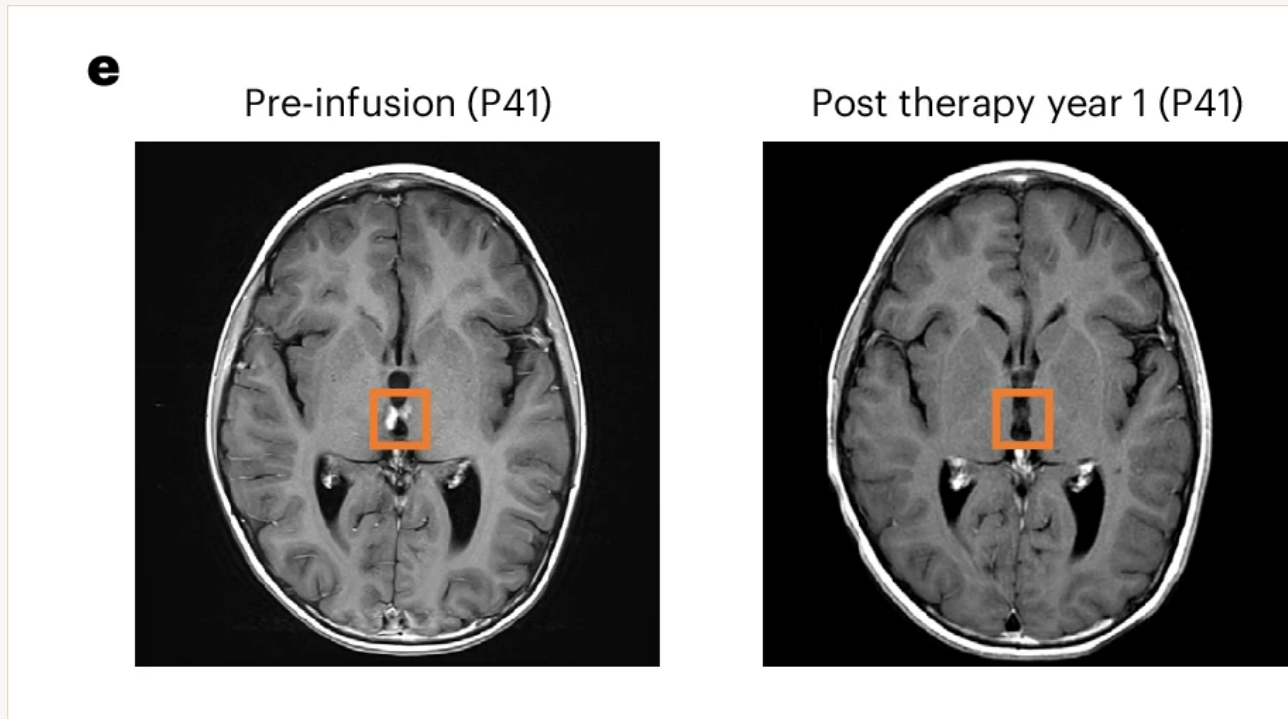
The Clean Paper CC BY 4.0

P41: çətin başlanğıc fonunda tam cavab

P41 sınağa 8 yaşında, **qayıtmış və EWSR1-BEND2 gen yenidənqurulması daşıyan astroblastoma** ilə daxil oldu; bu, iki genin birləşdiyi nadir şiş xüsusiyyətidir. Şiş beyin dərin hissəsində maye ilə dolu boşluqlardan biri olan üçüncü mədəciyi əhatə edirdi. Uşaq cərrahi çıxarılma və fokuslanmış şüa terapiyası almış, sonra TAA-T-dən təxminən yeddi ay əvvəl ikinci şüa terapiyası kursu keçmiş və aşağı dozalı kimyaterapiyanı infuziyadan

təxminən iki ay əvvəl bitirmişdi. P41 Arm C-yə daxil oldu, infuziyaöncəsi immun-hüceyrə-azaldan kimyaterapiya aldı və sonra üç TAA-T infuziyası keçirdi.

Mütəxəssislər beyin skanlarını yenidən oxuduqdan sonra başlanğıc xəstəlik **ölçülə bilməyən, amma qiymətləndirilə bilən** kimi təsnif edildi: dəyişiklik haqqında hökm vermək üçün kifayət qədər görünürdü, amma etibarlı ölçü götürmək üçün uyğun deyildi. Son infuziyadan təxminən bir il sonra qeyri-hədəf lezyonun yoxa çıxması müəlliflərin görüntüləmə üzrə tam-cavab təsnifatını dəstəklədi. Mənbə məlumatları ilk infuziyadan **41,2 aydan çox** xəstəliksiz interval göstərir və bu, 1 yanvar 2026 məlumat-kəsilmə tarixində davam edirdi.



Kontrastdan sonrakı T1-çəki MRT görüntüləri P41-i infuziyadan əvvəl və son infuziyadan bir il sonra göstərir. Tədqiqat müəlliflərinin əlavə etdiyi narıncı kvadratlar infuziyadan əvvəl kontrast tutan lezyonun olduğu və birinci ildə artıq görünmədiyi eyni beyin bölgəsini işarələyir; müəlliflər bunu tam cavab kimi təsnif ediblər. Yoxolma real və ümidverici müşahidədir, amma bu tək hal onun nədən qaynaqlandığını deyə bilməz: P41-in başlanğıc xəstəliyi qiymətləndirilə bilirdi, amma etibarlı ölçülə bilmirdi; uşaq TAA-T-dən əvvəl təkrar şüa terapiyası və kimyaterapiya almışdı; cavab gecikmişdi və sınaqda nəzarət qrupu yox idi.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

Bu, sınağın ən diqqətçəkən müşahidəsi və səbəbiyyət baxımından ən kövrək hekayəsidir. Şişin təbii gedişi tam müəyyən edilməyib. Başlanğıcda canlı şiş toxumasının miqdarını təsdiqləmək çətin idi. Hüceyrələrdən əvvəl təkrar şüalanma və kimyaterapiya verilmişdi. Cavab gecikmişdi və nəzarət qrupu yox idi.

İmmun sübut bu boşluğu bağlamır. Tədqiqat **ELISpot analizindən** — T hüceyrələri seçilmiş hədəfə reaksiya verdikdə ayrı-ayrı hüceyrələrin buraxdığı siqnalları aşkar edən laboratoriya testindən — istifadə etdi. P41 üçün hazırlanmış hüceyrələr tədqiqatın ilkin analiz qaydaları ilə mənfi nəticə verdi. Müsbət nəticə yalnız daha az sərt təkrar analizdə ortaya çıxdı və sonra yanlış-müsbət narahatlıqlarına görə çıxarıldı; test lövhəsi çatlamışdı, sızma mümkün

idi və təkrar sınaq üçün məhsul qalmamışdı. Tədqiqatçılar infuziya edilən hüceyrələri onların **klonotip** adlanan unikal T-hüceyrə-reseptoru barmaq izləri ilə də izləyə bilmədilər. Hansı barmaq izlərinin infuziya məhsuluna aid olduğunu müəyyən etmək üçün məhsul qalmamışdı; sonrakı qan nümunələrində qarışıq immun hüceyrələri yalnız geniş analizdə istifadə olundu, məhsulla qan arasında birbaşa uyğunlaşdırmada yox. Buna görə mövcud nümunələr infuziya məhsulundan gələn hüceyrələrin uzunmüddətli davamlılığını və ya çoxalmasını birbaşa müəyyən edə bilmədi.

Bu immun testlər nə göstərə bilər?

ELISpot T hüceyrələrinin laboratoriyada seçilmiş hədəfə məruz qaldıqda signal buraxıb-buraxmadığını soruşur. Reseptor-barmaqizi izlənməsi isə infuziya məhsulundakı eyni T-hüceyrə ailələrinin sonradan qan və ya toxumada tapılıb ölçülə bilib-bilmədiyini soruşur. Güclü nəticə hədəfin tanınmasından hüceyrələrin davamlılığına qədər zənciri dəstəkləyə bilərdi, amma yenə də hüceyrələrin klinik cavaba səbəb olduğunu sübut etməzdi. Burada texniki problemlər və uyğunlaşdırılmış nümunələrin olmaması hətta bu dəstəkləyici zənciri də natamam qoydu.

Beləliklə, tədqiqat P41-in infuziya olunan hüceyrələrinin nəzərdə tutulan hədəfləri tanıdığını, bədəndə qaldığını və ya tam cavaba səbəb olduğunu nümayiş etdirmədi.

P35: 31,8 aydan çox, sonra izləmə bitdi

P35 sınağa 14 yaşında, ilk dəfə 7 yaşında diaqnoz qoyulmuş 4-cü dərəcəli medulloblastoma — yüksək dərəcəli beyin xərçəngi — ilə daxil oldu. Qəbul zamanı xəstəlik üç dəfə qayıtmışdı və xəstə **xəstəliyə yönəlmiş 17 müalicə** almışdı.

TAA-T-dən sonra məqalə əlavə şişləyhinə müalicə olmadan skanlarda uzunmüddətli sabitlik bildirir. Mənbə məlumatları ilk infuziyadan **31,8 aydan çox** xəstəliksiz interval sənədləşdirir. Həmin vaxt P35 tədqiqatdan çıxdı. Tədqiqat statistikasında müşahidə **senzurlandı**: sonrakı hadisələr haqqında fərziyyə etmədən izləmə burada dayandı. Bu interval məqalənin yekun məlumat-kəsilmə tarixinə qədər uzadılmamalıdır.

Başlanğıcda xəstəliyi skanlarda etibarlı ölçmək və ya cavabı təsnif etmək üçün kifayət qədər qiymətləndirmək mümkün deyildi. Geniş müalicə tarixçəsi və randomizə olunmuş müqayisə qrupunun olmaması intervalı tək bir müdaxiləyə aid etməyi mümkünsüz edir.

P36: əvvəl cərrahiyyə və kimyaterapiya, sonra hədəflənmiş müalicə

P36 sınağa 14 yaşında, standart kimyaterapiya və şüa terapiyasına, üstəlik tədqiqat mərhələsində olan **PARP inhibitoruna** baxmayaraq proqressiya etdikdən sonra qayıtmış pediatrik glioblastoma ilə daxil oldu. PARP inhibitoru şiş hüceyrələrinin zədələnmiş DNT-ni bərpa etmək üçün istifadə etdiyi yollardan birini bloklamağı nəzərdə tutan dərmandır. Şiş ilk infuziyadan təxminən üç ay əvvəl proqressiya etdi; TAA-T-dən əvvəl təkrar cərrahiyyə və

temozolomid kimyaterapiyası aparıldı.

Aktiv TAA-T müalicəsi zamanı xəstəliyə yönəlmiş başqa terapiya verilmədi, amma son infuziyadan sonra P36 hüceyrə bölünməsinə yavaşlatmaq üçün hazırlanmış hədəflənmiş dərman olan **CDK4/6 inhibitorunu** yeddi ay aldı. Mənbə məlumatları ilk infuziyadan **51,6 aydan çox** xəstəliksiz interval sənədləşdirir və bu interval tədqiqatın məlumat-kəsilmə tarixində davam edirdi.

Bu, üç intervalın ən uzunudur. Amma cərrahiyyə, kimyaterapiya, TAA-T və sonrakı hədəflənmiş müalicəni ehtiva edən ardıcılığın içindədir. Sınaq onların təsirlərini bir-birindən ayıra bilmir.

Niyə “sonra” sözü “ona görə”yə çevrilə bilməz

Bu üç klinik hekayə məhz məhdudiyyətləri yanlarında saxlananda əhəmiyyətlidir.

ReMIND randomizə olunmamışdı, eyni vaxtlı nəzarət qrupu yox idi və müalicənin işləyib-ışləmədiyini yoxlamaq üçün nə kifayət qədər böyük, nə də bu məqsədlə dizayn edilmişdi. B və C qolları müxtəlif diaqnozları, xəstəlik miqdarlarını, əvvəlki müalicələri və gözlənilən xəstəlik gedişlərini birləşdirirdi; onları birləşdirmək tədqiqatçılar məlumatları gördükdən sonra verilmiş təsviri qərar idi. Arm C infuziyadan əvvəl immun-hüceyrə-azaldan kimyaterapiya əlavə etdi, Arm B isə etmədi. Bəzi xəstələr TAA-T-dən sonra əlavə müalicələr aldı. Proqressiyasız qalan insanların başlanğıcda görünən şiş miqdarı çox az idi və bunun özü nəticəyə təsir edə bilər.

ClinicalTrials.gov və məqalə iştirakı fərqli şəkildə sayır. Reyestr hazırda 33 nəfəri qeydiyyatda alınmış kimi göstərir və əsas təhlükəsizlik ölçüsünü ilk 42 günə yönəldir. Məqalə və protokol razılıq verən 51 nəfərdən başlayır, infuziya edilən 33 nəfəri bildirir və əsas sualları təhlükəsizlik, müalicənin hazırlanıb verilə bilməsi və hansı dozanın növbəti mərhələyə keçirilməsi kimi təsvir edir. Bu məqalə iki sayma sistemini qarışdırmaq əvəzinə məqalə və protokolun təriflərindən istifadə edir.

Bu məhdudiyyətlərin heç biri üç intervalı əhəmiyyətsiz etmir. Onlar sübutun hansı növ əhəmiyyət daşıya biləcəyini müəyyən edir.

Nəticə **ilkin signaldır**: strategiyayı faydanı qiymətləndirmək üçün hazırlanmış, daha aydın bioloji ölçmələr və müalicənin təsirini seçimdən, vaxtlamadan və digər qayğıdan ayıra bilən müqayisə qrupu olan tədqiqatda yoxlamaq üçün səbəbdır. Bu, üç uşağın T hüceyrələri ilə sağaldığına sübut deyil. Hüceyrələrin dövr edən qanla beyin toxuması arasındakı qoruyucu sərhəd olan qan–beyin baryerini keçib şişləri öldürdüyünə sübut deyil. Bu, hazırda ailələrin tədqiqatdan kənarda tələb edə biləcəyi müalicə deyil.

Növbəti addım nədir

ReMIND-in praktik sualı — müalicəni hazırlamaq və vermək mümkündürmü? — iki say tələb edir. Qanı götürülmüş 48 xəstənin 41-i üçün sınağın ilk planlaşdırılan dozasında və ya daha yüksək səviyyədə TAA-T məhsulu hazırlandı, razılıq verən 51 xəstənin isə 33-ü ən az bir infuziya aldı. Müalicənin hazırlanması prosesi də sınaq zamanı yaxşılaşdı. Klinik tarixçələr sonrakı işi əsaslandırır, amma növbəti tədqiqat başqa sual verməlidir.

Tədqiqatçılar hüceyrələrin nəzərdə tutulan hədəfləri etibarlı tanıyıb-tanımadığını, hara getdiyini, nə qədər qaldığını və başqa müalicələrlə müqayisədə nəticələri yaxşılaşdırıb-yaxşılaşdırmadığını müəyyən etməli olacaqlar. Nadir zərərləri xarakterizə etmək üçün daha böyük tədqiqatlar da lazım olacaq. Faydanı yoxlamaq üçün hazırlanmış gələcək sınaq bu I faza işinin ayıra bilmədiyi fərqləri qoruyub nəzərə almalıdır: şiş növü, xəstəlik miqdarı, infuziyaöncəsi kimyaterapiya, əvvəlki müalicələr və sonradan verilən müalicələr.

Pediatrik beyin şişləri ilə üzləşən ailələr üçün qeyri-müəyyənlik boşluq demək deyil. Üç uzun interval vədə çevrilmədən də diqqətə layiq ola bilər. Ümidin ən hörmətli forması nə qədər çox şeyin hələ naməlum olduğunu dürüst deyən formadır.

Redaksiya qeydi: rəqəmlərin daşıya bilmədiyi yük

Bu hekayənin hər uşağın sağlması ilə bitməsini istəmək təbiidir. Belə deyil. ReMIND ailələrin çox ağır seçimlərlə üzləşə bildiyi və klinisistlərin eksperimental müalicənin kömək edəcəyini, heç bir təsir göstərməyəcəyini və ya zərər verəcəyini bilmədən qərar verməli olduğu xəstəliklərdə aparılıb.

Tədqiqat uzun xəstəliksiz intervallar qeydə aldı. Ağır əlavə hadisələri və P27-nin ölümünü də qeydə aldı. Tədqiqatçılar həmin ölüm hadisəsini TAA-T ilə mümkün əlaqəli və əsas xəstəliklə ehtimalən əlaqəli hesab etdilər; görüntülmə proqressiya ilə uyğun idi. Bu qeyri-müəyyənlik sonradan həll edilə bilməz və günaha çevrilməməlidir.

P27 kodu uşağın məxfiliyini qoruyur. Uşağı abstrakt etməməlidir. Hər xəstə nömrəsinin arxasında gənc bir insan, təzyiq altında qərar verən ailə və heç bir seçimin qəti nəticə vəd etmədiyi şəraitdə qayğıya cavabdeh klinik komanda var idi. İştirak onların heç birini ümidverici və ya “qəhrəmancasına” nəticə verməyə borclu etməirdi və sonrakı tədqiqat nəşə öyrənə bilər deyə ölüm məqbul qiymətə çevrilir.

Tibbi tərəqqi yalnız sağaldan müalicələrdən yaranmır. I faza tədqiqatı nəyin hazırlanıb verilə biləcəyini müəyyən edə, sonrakı sınaq üçün doza seçə, hansı zərərlərin diqqət tələb etdiyini göstərə və protokolun necə dəyişməli olduğunu üzə çıxara bilər. Bu bilik əzabı əvəzləmir və ya haqq qazandırmır. Onu dürüst bildirmək, sonrakı tədqiqatları daha təhlükəsiz etmək üçün istifadə etmək və bunu mümkün edən insanları xatırlamaq öhdəliyi yaradır.

Təmiz xülasə

ReMIND hər iştirakçının öz qanından yetişdirilən və laboratoriyada xərcəng hüceyrələrində ola bilən üç zülalə reaksiya vermək üçün çoxaldılan T hüceyrələrinin erkən I faza sınağı idi. Razılıq verən yüksək riskli beyin və ya onurğa-beyni şişləri olan 51 uşaq və gəncdən 48-dən qan götürüldü, 41-i üçün ilk planlaşdırılan doza və ya daha yüksək səviyyədə məhsul hazırlandı və 33-ü ən az bir infuziya aldı. Qeydə alınmış sağlamlıq problemlərinin çoxu yüngül və ya orta idi, amma infuziya edilən üç xəstədə ən azı müalicə ilə mümkün əlaqəli hesab edilən ağır və ya daha ağır hadisələr oldu; ikisində beyin və ya şiş şişkinliyi ilə bağlı mümkün əlaqəli ciddi hadisə baş verdi, bunlardan biri sınağın dozanı məhdudlaşdıran qaydasına düşən ölüm idi. Aqressiv beyin-kötüyü şişi qrupunda heç bir skan sınağın əvvəlcədən müəyyən etdiyi cavab həddinə çatacaq qədər kiçilmə və ya yoxolma göstərmədi. Beyin kötüyündən kənar qruplarda üç gənc xəstənin ilk infuziyadan 31,8, 41,2 və 51,6 aydan çox xəstəliksiz intervalı oldu; bunlardan biri skan meyarlarına görə tam cavab idi. Bir xəstə tədqiqatdan çıxdıqda izləmə bitdi; digər iki interval məlumat-kəsilmə tarixində davam edirdi. Sınaqda nəzarət qrupu yox idi, faydanı müəyyən etmək üçün dizayn edilməmişdi və eksperimental T-hüceyrə terapiyasının bu nəticələrə səbəb olduğunu göstərə bilməz.

No-BS yoxlaması

Məqalə nəyi göstərir: Şişlə əlaqəli üç zülalə yönəlmiş fərdiləşdirilmiş T-hüceyrə məhsulu qanı götürülmüş 48 xəstənin 41-i üçün sınağın ilk planlaşdırılan dozasında və ya daha yüksək səviyyədə hazırlandı; razılıq verən 51 xəstənin 33-ü ən az bir infuziya aldı. Statistik model sonrakı sınaq üçün doza seçdi. Sınaq baş verən sağlamlıq problemlərini sənədləşdirdi və infuziyadan sonra üç uzun xəstəliksiz interval qeydə aldı.

Ümidverici, amma sübut olunmamış nədir: Eksperimental T hüceyrələrinin bəzi xəstələrdə, xüsusən başlanğıcda çox az görünən şişi olanlarda xəstəliyin nəzarətdə saxlanmasına töhfə verməsi və nəzarətli sınaqlardan sonra klinik cəhətdən faydalı ola bilməsi.

Nəyi göstərmir: Müalicənin üç uşağı sağaltmışını; tam cavaba və ya uzun intervallara səbəb olduğunu; P41-in infuziya edilmiş hüceyrələrinin nəzərdə tutulan hədəfləri tanıdığı və ya bədəndə qaldığının göstərildiyini; yanaşmanın bu aqressiv beyin-kötüyü şişində işlədiyini; yaxud müalicənin alçatan və ya geniş şəkildə təhlükəsiz olduğunu göstərmir.

Əsas məhdudiyyətlər: Bu, hər kəsin hansı müalicənin verildiyini bildiyi və heç kimin müqayisə qrupuna randomizə olunmadığı erkən təhlükəsizlik və doza tədqiqatı idi; müxtəlif diaqnozları olan 33 xəstəyə infuziya edildi; erkən fayda siqnalları əsas sual deyildi; sağqalım qrupları arasında fərqli başlanğıc nöqtələrindən hesablanırdı; Arm C-də yalnız dörd infuziya edilmiş xəstə var idi və infuziyaöncəsi immun-hüceyrə-azaldan kimyaterapiya istifadə olunurdu; bəzi xəstələr başqa müalicələr aldı; üç qeyri-adi halın heç biri başlanğıcda skanlarda etibarlı ölçülə bilən şiş sahəsi ilə başlamamışdı — P41-də həkimlərin izləyə biləcəyi görünən xəstəlik var idi, P35 və P36 isə cavab təsnifatı üçün kifayət qədər yaxşı qiymətləndirilə bilmirdi; laboratoriya

sübutu infuziya edilən hüceyrələri sonrakı nəticələrlə birbaşa bağlaya bilmədi; və bir ölüm hadisəsi sınağın toksiklik üçün ən ağır qaydasına düşdü.

Ümumi oxucu nə qədər əmin ola bilər? Müalicənin hazırlanıb verilməsi və bu qrupda qeydə alınmış sağlamlıq problemləri barədə dar nəticələrə yüksək əminlik. Üç sənədləşdirilmiş intervalın infuziyadan sonra baş verdiyinə yüksək əminlik. Eksperimental T-hüceyrə terapiyasının həmin nəticələrə səbəb olduğuna aşağı əminlik, çünki bu sınaq həmin sualı cavablandırmaq üçün dizayn edilməmişdi.

Mənbələr

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9>

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2

<https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2>

ClinicalTrials.gov, NCT03652545

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545>