



Вакцына супраць KRAS выклікала Т-клетачныя адказы ў 18 з 20 удзельнікаў высокай рызыкі — гэта не доказ прафілактыкі раку падстраўнікавай залозы

У аднацэнтравым даследаванні I фазы праверылі пептыдную вакцыну супраць шасці мутацый KRAS у 20 людзей са спадчыннай або сямейнай рызыкай раку падстраўнікавай залозы і кістознымі анамаліямі падстраўнікавай залозы. Звязаныя з вакцынай непажаданыя з'явы мелі 1-ю або 2-ю ступень, 18 удзельнікаў адпавядалі загадзя вызначанаму крытэрыю Т-клетачнага адказу ў крыві, а аналізы малых падгруп выявілі пэўнае захаванне імуннага адказу да двух гадоў. Пры медыянным назіранні 16,5 месяца ніхто не развіў рак падстраўнікавай залозы, але даследаванне было адкрытым, нерандомізаваным, аднагрупавым і не прызначалася для праверкі прафілактыкі. Вакцына эксперыментальная; вынікі апраўдваюць буйнейшыя даследаванні эфектыўнасці, а не сцвярджэнне, што рак удалося прадукціць.

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

Вакцына выклікала імунны адказ. Пытанне прафілактыкі застаецца адкрытым

Эксперыментальная вакцына, накіраваная на шэсць распаўсюджаных мутантных формаў **KRAS** — гена, змененага ў большасці выпадкаў раку падстраўнікавай залозы, — выклікала вымяральны адказ Т-клетак у 18 з 20 людзей са спадчыннай або сямейнай рызыкай гэтага захворвання. Звязаныя з вакцынай непажаданыя з’явы ў гэтым даследаванні I фазы мелі 1-ю або 2-ю ступень паводле шкалы СТСАЕ Нацыянальнага інстытута раку ЗША: 1-я ступень звычайна азначае лёгкі стан, 2-я — умераны; далей шкала ахоплівае 3-ю ступень — цяжкую, 4-ю — небяспечную для жыцця і 5-ю — смерць, звязаную з непажаданай з’явай. Некаторыя клонатыпы Т-клетак, індукаваныя вакцынай, можна было выявіць праз адзін або два гады. Клонатып — гэта лінія Т-клетак з агульнай паслядоўнасцю Т-клетачнага рэцэптара, таму адсочванне клонатыпаў дазваляе праверыць, ці захоўваюцца з часам тыя самыя рэактыўныя да вакцыны лініі.

Гэта важныя раннія вынікі. Але яны значна вузейшыя за сцвярджэнне «вакцына прадухіліла рак падстраўнікавай залозы». Даследаванне было невялікім, аднагрупавым, адкрытым і засяроджаным на **бяспецы і імунагеннасці**, а не на частаце раку. Пры медыянным назіранні 16,5 месяца ні ў аднаго ўдзельніка не развілася пратокавая адэнакарцынома падстраўнікавай залозы (PDAC), але пры 20 адабраных удзельніках, без рандомізаванай кантрольнай групы і з абмежаваным назіраннем гэта не даказвае прафілактыку.

Такім чынам, правільнае прачытанне складаецца з дзвюх частак: вакцына выглядае дастаткова ажыццяўляльнай і імунагеннай, каб апраўдаць буйнейшыя даследаванні, але яе клінічная карысць застаецца невядомай.

Хто ўзяў удзел у даследаванні

Даследаванне I фазы ў Johns Hopkins, зарэгістраванае як **NCT05013216 Cohort A**, уключыла 20 людзей у перыяд з красавіка 2022 года да лютага 2026 года. Гэта не была агульная скрынінгавая папуляцыя. Удзельнікі адпавядалі прынамсі аднаму загадзя вызначанаму крытэрыю высокай рызыкі на падставе сямейнага анамнезу або **гермінальнага** варыянта схільнасці да раку — спадчыннай змены ДНК, прысутнай ва ўсім целе, а не мутацыі, набытай толькі пухлінай. Ва ўсіх таксама была выяўленая на выявах анамалія падстраўнікавай залозы, класіфікаваная як унутрыпратокавае папілярнае муцынознае новаўтварэнне (IPMN).

Медыячны ўзрост кагорты складаў 66,5 года. Сямнаццаць з 20 удзельнікаў мелі сваяка першай ступені з PDAC, 12 былі носьбітамі гермінальнага варыянта, а медыячны дыяметр найбольшай кісты падстраўнікавай залозы складаў 0,7 сантыметра. У дзевяці ўдзельнікаў кісты былі больш чым у адной частцы падстраўнікавай залозы.

Такі адбор мае значэнне. Даследаванне пытаецца, ці пераносіцца вакцынацыя і ці можа яна навучыць Т-клеткі ў групе з незвычайна высокай рызыкай, за якой вядуць назіранне. Яно не паказвае, як вакцына будзе працаваць у людзей з сярэдняй рызыкай, у пацыентаў, якія ўжо маюць рак падстраўнікавай залозы, або ў шырэйшай і больш разнастайнай папуляцыі: 19 з 20 удзельнікаў былі белымі.

Што такое mKRAS-VAX

KRAS — сігнальны бялок. Мутацыі, якія пакідаюць яго пастаянна ўключаным, з'яўляюцца раннімі рухальнымі падзеямі больш чым у 90% выпадкаў PDAC і таксама часта сустракаюцца ў перадракавых пашкоджаннях падстраўнікавай залозы. **mKRAS-VAX** — гэта сумесь сінтэтычных доўгіх пептыдаў, якая ахоплівае шэсць паўторных мутацый: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D і G13D. Пептыды — ланцужкі амінакіслот, будаўнічых блокаў бялкоў; тут кожны «доўгі» пептыд быў фрагментам KRAS з 21 амінакіслаты, які змяшчаў адзін мутантны ўчастак. **Сумесь** азначае, што шэсць загадзя вырабленых фрагментаў спалучылі ў адну гатовую вакцынную стратэгію, а не стваралі асобную паслядоўнасць для кожнага ўдзельніка.

Удзельнікі атрымалі чатыры раўнды вакцынацыі на 1-м, 3-м, 5-м і 13-м тыднях. Кожны раўнд спалучаў пептыдную сумесь з імунастымулявальным ад'ювантам poly-ICLC і ўводзіўся ў некалькі падскурных участкаў. **Ад'ювант** — дапаможны кампанент, які ўзмацняе або накіроўвае імунны адказ на мішэнь вакцыны; сам poly-ICLC не быў мішэнню KRAS. Запланаваны «ўрок» для імуннай сістэмы быў не «распазнай унікальную пухліну канкрэтнага чалавека», а «распазнай набор агульных мутантных паслядоўнасцяў KRAS, якія паўтараюцца ў перадракавых пашкоджаннях падстраўнікавай залозы».

Запланаваная формула выкарыстоўвала ту самую неперсаналізаваную сумесь шасці мутацый у кожным раўндзе; яе не перараблялі для кожнага чалавека або візіту. Быў адзін вытворчы нюанс: пептыд G12A прапусцілі ў частцы доз, але артыкул не паведамляе пра значную розніцу ў адказе на G12A паміж удзельнікамі, якія атрымалі яго прынамсі ў трох з чатырох раўндаў, і тымі, для каго яго выключылі.

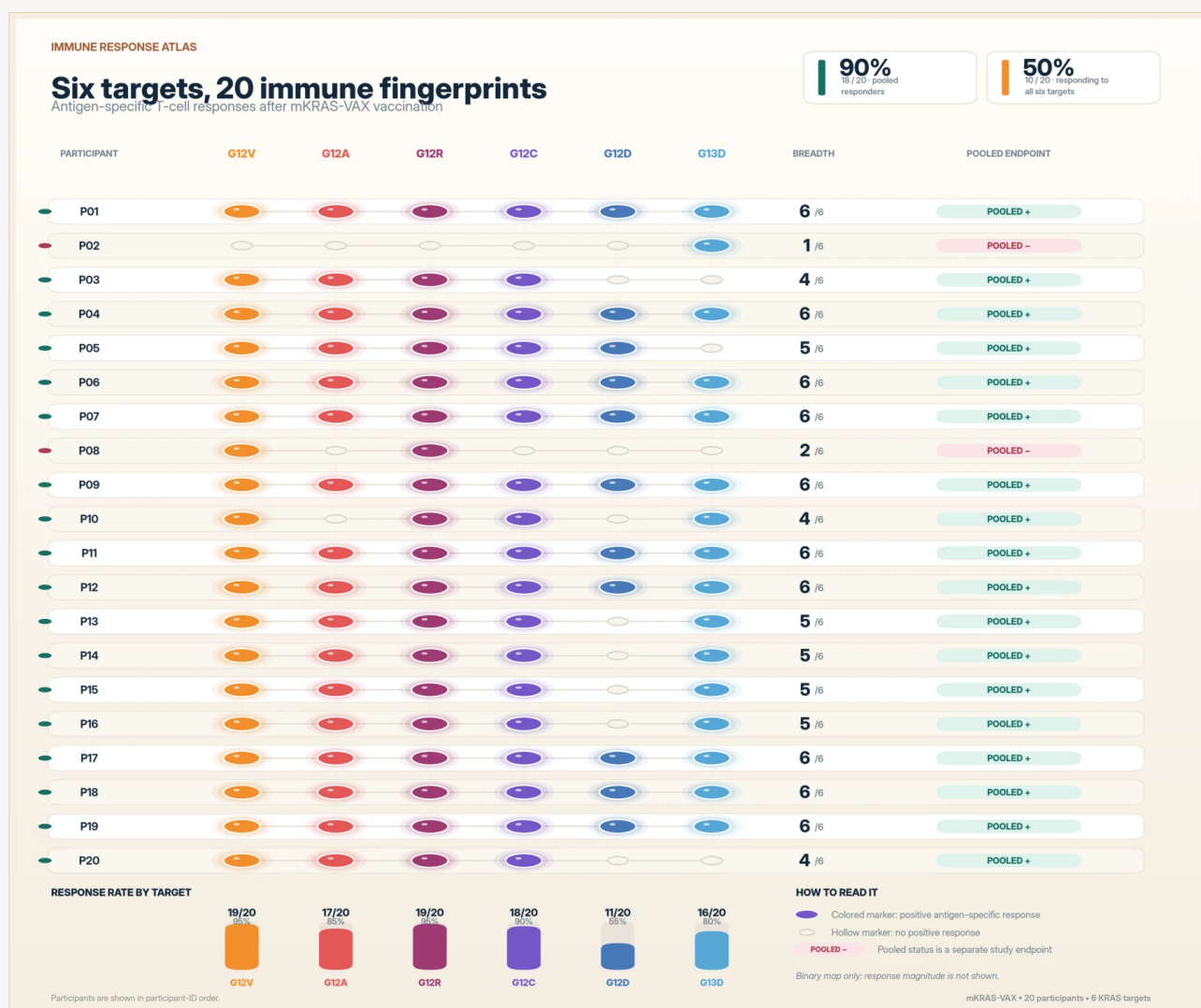
Супершаснымі канчатковымі пунктамі былі бяспека і змена актыўнасці Т-клетак у крыві, спецыфічнай да мутантнага KRAS, у межах 17 тыдняў. Даследаванне не мела дастатковай статыстычнай магутнасці і не было распрацавана для праверкі таго, ці памяншае вакцынацыя колькасць дыягназаў раку або смерцяў.

Што паказалі вынікі бяспекі і імуннага адказу

У гэтых 20 удзельнікаў не паведамлялі пра звязаныя з вакцынай з'явы вышэй за 2-ю ступень. Рэакцыі ў месцы ін'екцыі ўзніклі ў 85%, стомленасць — у 70%, дрыжыкі

— у 40%, gryпападобныя сімптомы — у 40%; у артыкуле гэтыя з’явы апісаныя як самаўмежавальныя. Гэта спрыяльны ранні сігнал бяспекі, а не поўны профіль бяспекі. Даследаванне з 20 людзей не можа надзейна выявіць рэдкую або адтэрмінаваную шкоду.

Каб праверыць, ці навучыла вакцына Т-клеткі крыві распазнаваць мутантны KRAS, даследчыкі падвяргалі клеткі крыві, сабраныя да і пасля вакцынацыі, удзеянню шасці пептыдаў і з дапамогай IFN-гама ELISpot падлічвалі клеткі, якія адказалі. Васемнаццаць з 20 удзельнікаў адпавядалі загадзя вызначанаму крытэрыю імуннага рэспандэра: павелічэнню сумарнага адказу на шэсць антыгенаў KRAS больш чым у 2,5 раза. Медыяннае сумарнае павелічэнне складала 18,2 раза, з шырокім дыяпазомам ад 1,8 да 167,1. Дзесяць удзельнікаў сфарміравалі статыстычна значны адказ на ўсе шэсць антыгенаў, а нават двое ўдзельнікаў ніжэй за сумарны парог рэспандэра рэагавалі на асобныя мутацыі.



Дзесяць удзельнікаў мелі значны адказ Т-клетак на ўсе шэсць мутацыйна-спецыфічных антыгенаў. Двое ўдзельнікаў, якія не дасягнулі асобнага парога сумарнага адказу, усё ж рэагавалі на адну або дзве выбраныя мутацыі.

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

Адказ быў неаднолькавым для розных мутацый. G12A, G12V і G12R у цэлым давалі большыя сігналы, чым G12D і G13D. Даследаванне таксама выявіла адказы пры розных тыпах HLA, што падтрымлівае — але не даказвае — ідэю, што агульная пептыдная сумесь можа працаваць без індывідуальнага канструявання вакцыны для кожнага чалавека.

«Працягласць» абпіраецца на меншыя падгрупы

Вынік адносна захавання адказу рэальны, але назойнік звужаецца з павелічэннем працягласці назірання.

Шаснаццаць удзельнікаў вярнуліся для неабавязковага штогадовага забору крыві, і толькі пяцёра на момант спынення збору даных дасягнулі двухгадовага візіту. У прамым тэставанні *ex vivo* 3 з гэтых 16 захоўвалі значны сумарны адказ, а 8 — значны адказ прынамсі на адзін антыген KRAS. Калі даследчыкі размнажалі клеткі крыві з пептыдамі KRAS у лабараторыі, адказы ўдалося аднавіць ва ўсіх пяці людзей, правярanych падчас доўгатэрміновага назірання. Такая працэдура можа выявіць рэдкія клеткі памяці, але гэта не тое самае, што непасрэдна вымераць вялікі цыркулявальны адказ.

Секвеніраванне Т-клетачных рэцэптараў пайшло глыбей у яшчэ меншых падгрупах. Для G12D і G12V каманда вызначыла **імаверныя** індукаваныя вакцынай клонатыпы паводле строгіх крытэрыяў узбагачэння і адсочвала іх у трох удзельнікаў для кожнага антыгена. «Імаверныя» тут азначае, што іх вывелі з часу з'яўлення і выбарачнага размнажэння пасля стымуляцыі мутантным KRAS, а не даказалі прамым тэстам, што кожны рэцэптар звязваў KRAS. Медыянна 18,6% клонатыпаў з фазы першаснай імунізацыі заставаліся рэактыўнымі праз адзін або два гады. Гэта падтрымлівае захаванне пэўнай звязанай з вакцынай імуннай памяці; але не паказвае, што гэтыя клеткі трапілі ў перадракавую тканку падстраўнікавай залозы або спынілі ператварэнне пашкоджання ў рак.

Параўнанне кіст — пошукавы аналіз, а не вынік эфектыўнасці

Пры медыянным назіранні 16,5 месяца ні ў аднаго з 20 вакцынаваных удзельнікаў не развілася PDAC або пашкоджанне высокай рызыкі, якое патрабавала аперацыі. Гэта абнадзейлівае назіранне, але яго недастаткова, каб трактаваць як прафілактыку. Даследаванне не мела рандомізаванай кантрольнай групы, кагорта была малой, а рак падстраўнікавай залозы можа развівацца гадамі.

Даследчыкі таксама правялі апастэрыёрны аналіз выяў у 16 вакцынаваных удзельнікаў

з кантрольнымі сканаваннямі. Тры невялікія кісты, падобна, зніклі, а яшчэ тры паменшыліся прынамсі на 2 міліметры. Доля памяншэння або знікнення 37,5% была вышэйшай за 6,8% у асобна сфарміраванай невакцынаванай кагорце назірання; паведамленае дакладнае р-значэнне Фішэра складала 0,01. Дакладны крытэрыі Фішэра параўноўвае долі ў невялікай табліцы частот; пры мадэлі адсутнасці розніцы размеркаванне прынамсі настолькі няроўнае ўзнікала б выпадкова прыкладна ў 1% выпадкаў. Гэта не выпраўляе апастэрыёрны, нерандомізаваны характар параўнання і не ператварае асацыяцыю ў прычыннасць. Простае тлумачэнне таго, што р-значэнне можа і чаго не можа сказаць, глядзіце ў дапаможніку па чытанні клінічнага выніку.

Гэта параўнанне спараджае гіпотэзу, а не ўстанаўлівае эфектыўнасць вакцыны. Размеркаванне не было рандомізаваным, аналіз быў апастэрыёрным, для чатырох вакцынаваных удзельнікаў не было кантрольных выяў, а кісты, якія зніклі, мелі каля 4 міліметраў — дастаткова мала, каб хібнасць вымярэння і варыябельнасць візуалізацыі мелі значэнне. Аўтары наўпрост адзначаюць, што не могуць выключыць тэхнічныя эфекты візуалізацыі і што выбарка і назіранне занадта абмежаваныя, каб звязаць імунны адказ са стабільнасцю кіст або частотой PDAC. Пашкоджанні PanIN, найбольш распаўсюджаныя папярэднікі, звычайна нябачныя на руцінных выявах і непасрэдна не вымяраліся.

Што тут азначаюць I фаза і імунагеннасць

I фаза азначае, што гэта ранняе выпрабаванне на людзях, засяроджанае найперш на пераноснасці, ажыццяўляльнасці і біялагічнай актыўнасці. Гэта не этап даследавання, які ўстанаўлівае прафілактыку.

Імунагеннасць азначае, што вакцына выклікала вымяральны імунны адказ на свае мішэні. Адказ Т-клетак — неабходны крок для гэтай стратэгіі, але гэта сурагатны лабараторны вынік, а не доказ змяншэння рызыкі раку.

Перахоп азначае спробу спыніць рак у стане высокай рызыкі або перадраку. Тут гэта мэта даследчай праграмы, а не вынік, даказаны гэтым выпрабаваннем.

Чаго гэта не даказвае

- Гэта **не** паказвае, што mKRAS-VAX прадухіляе рак падстраўнікавай залозы. Канчатковага пункта эфектыўнасці не ўстанаўлівалі, рандомізаванай кантрольнай групы не было, а 16,5 месяца — кароткі перыяд у параўнанні з натуральным ходам PDAC.
- Гэта **не** паказвае, што адсутнасць PDAC ва ўсіх удзельнікаў была выклікана вакцынацыяй. Для 20 удзельнікаў з высокай рызыкай чаканая колькасць выпадкаў раку за такія кароткія прамежкі невядомая і можа быць малой нават без лячэння.
- Гэта **не** паказвае, што вакцына паменшыла або ліквідавала перадракавыя кісты. Параўнанне было апастэрыёрным і нерандомізаваным, выкананым з асобна сфарміраванай кагортай назірання, а не супастаўленым кантролем; для чатырох вакцынаваных удзельнікаў не было кантрольнай візуалізацыі; выснова залежала

ад кіст памерам каля 4 міліметраў, для якіх важныя хібнасць вымярэння і варыябельнасць выяў.

- Гэта **не** робіць вакцыну зацверджанай. mKRAS-VAX застаецца эксперыментальнай і была выпрабаваная ў адным цэнтры на вузка адабранай кагорце.
- Гэта **не** ўстанаўлівае карысці для людзей з сярэдняй рызыкай, пацыентаў з актыўнай PDAC або ўсіх груп са спадчыннай рызыкай.
- Гэта **не** паказвае, што Т-клеткі крыві праніклі ў падстраўнікавую залозу, распазналі клеткі-папярэднікі ў тканцы або выклікалі змены кіст. Асобная кагорта «акна магчымасці» павінна праверыць пытанне на ўзроўні тканкі.
- Гэта **не** вызначае доўгатэрміновую бяспеку або працягласць адказу. Для выяўлення рэдкай шкоды патрэбныя буйнейшыя кагорты, а наймацнейшыя аналізы імуннага адказу праз адзін-два гады выкарыстоўвалі малыя падгрупы і лабараторнае размнажэнне клетак.

Наколькі моцныя доказы?

Доказы дастаткова моцныя для вузкіх высноў І фазы: артыкул паведамляе кароткатэрміновыя даныя бяспекі для кагорты з 20 удзельнікаў, 18 з іх адпавядалі загадзя вызначанаму крытэрыю імуннага адказу ў крыві, а некалькі тыпаў аналізаў падтрымалі наяўнасць і захаванне Т-клетак, рэактыўных да мутантнага KRAS.

Доказы клінічнай карысці слабыя, бо дызайн не быў створаны для яе ацэнкі. Крытэрыямі поспеху былі бяспека і змена імуннага маркера ў крыві. Канчатковы пункт бяспекі апісвае кароткатэрміновую пераноснасць, а імунагеннасць з'яўляецца сурагатам клінічнай карысці; ніводная не ўстанаўлівае, што рак удалося прадухіліць. Адсутнасць PDAC, параўнанне кіст і мову «перахопу» трэба разглядаць як падставы правесці кантраляваныя, даўжэйшыя даследаванні, а не як іх замену. Даследаванне таксама было ініцыявана даследчыкамі ў адным цэнтры, а ў некаторых імуналагічных эксперыментах удзельнічалі толькі тры-пяць людзей.

Адпаведныя канфлікты інтарэсаў павінны заставацца бачнымі. Некалькі аўтараў паведамляюць пра пададзеныя патэнтныя заяўкі, звязаныя з пептыдамі KRAS або Т-клетачнымі рэцэптарамі, а таксама пра кансультацыйныя, даследчыя або іншыя сувязі з біятэхналагічнымі і фармацэўтычнымі кампаніямі, у тым ліку Adventris. Гэтыя раскрыцці не робяць вымярэнні несапраўднымі, але павышаюць важнасць незалежнага ўзнаўлення і кантраляваных даследаванняў эфектыўнасці.

Чаму гэта важна

Рак падстраўнікавай залозы часта выяўляюць занадта позна для лячэння з шанцамі на выздараўленне. Мутацыі KRAS узнікаюць рана і паўтараюцца ў многіх перадракавых

пашкодджаннях, ствараючы прывабную мішэнь для гатовай імуннай стратэгіі яшчэ да з'яўлення інвазіўнага раку. Гэта даследаванне пераадоляе раннюю перашкоду: у невялікай групе высокай рызыкі пептыдная сумесь не выклікала цяжкай звязанай з вакцынай таксічнасці і звычайна выклікала запланаваны сігнал Т-клетак.

Наступная перашкода значна вышэйшая. Даследчыкі павінны паказаць, што адказ дасягае адпаведнай тканкі падстраўнікавай залозы, бяспечна захоўваецца і змяняе клінічна важныя вынікі ў буйнейшых і належна кантраляваных папуляцыях. Да таго часу гэта перспектывыны вынік імуннай інжынерыі, а не вынік прафілактыкі.

Коратка

У аднацэнтравым даследаванні I фазы 20 людзям з сямейнай або гермінальнай рызыкай раку падстраўнікавай залозы і кістознымі анамаліямі падстраўнікавай залозы ўвялі пептыдную вакцыну KRAS супраць шасці мутацый. Звязаныя з вакцынай непажаданыя з'явы мелі 1-ю або 2-ю ступень, а 18 удзельнікаў адпавядалі загадзя вызначанаму крытэрыю Т-клетачнага адказу, спецыфічнага да мутантнага KRAS. Меншыя аналізы назірання выявілі ў часткі ўдзельнікаў устойлівыя адказы або імаверныя індукаваныя вакцынай клонатыпы да двух гадоў. Пры медыянным назіранні 16,5 месяца ніхто не развіў PDAC, але даследаванне было аднагрупавым, нерандомізаваным і не прызначалася для праверкі прафілактыкі. Вакцына эксперыментальная; даследаванне падтрымлівае правядзенне буйнейшых выпрабаванняў эфектыўнасці, а не сцвярджэнне, што рак падстраўнікавай залозы ўдалося прадухіліць.

Праверка без прыкрас

Што паказвае артыкул: у 20 адабраных удзельнікаў з высокай рызыкай mKRAS-VAX не мела паведамленых звязаных з вакцынай з'яў вышэй за 2-ю ступень і выклікала загадзя вызначаны Т-клетачны адказ у крыві ў 18 з 20. Некаторыя імунныя адказы і імаверныя індукаваныя вакцынай клонатыпы заставаліся выяўляемымі на пазнейшых візітах.

Што перспектывае, але не даказана: што гэтыя Т-клеткі могуць забяспечыць карысны імунны нагляд за перадракавымі пашкодджаннямі падстраўнікавай залозы і ўрэшце паменшыць частату PDAC.

Чаго праца не паказвае: прафілактыку раку падстраўнікавай залозы; клінічную эфектыўнасць; зацвярджэнне; карысць для агульнай папуляцыі; знішчэнне перадракавых клетак у тканцы; або доўгатэрміновую бяспеку ў вялікай папуляцыі.

Галоўныя абмежаванні: 20 удзельнікаў; адзін цэнтр; адкрытае, нерандомізаванае, аднагрупаванае даследаванне; кароткае медыяннае назіранне; адсутнасць канчатковага пункта эфектыўнасці; апастэрыёрны аналіз кіст з нерандомізаванай групай параўнання;

неабавязковыя доўгатэрміновыя візіты і малыя падгрупы імуннага аналізу; вымярэнні пераважна абмяжоўваліся перыферычнай крывёй.

Якой павінна быць упэўненасць звычайнага чытача? Умеранай у тым, што вакцина пераносілася і была імунагеннай у гэтай малой кагорце. Вельмі нізкай у тым, што яна прадухіляе рак падстраўнікавай залозы, бо гэта даследаванне не правярала пытанне ў дызайне, здольным на яго адказаць.

Крыніцы

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>