



Ваксина срещу KRAS предизвика Т-клетъчни отговори при 18 от 20 високорискови участници — не доказателство, че предотвратява рак на панкреаса

Едноцентрово изпитване от фаза I тества пептидна ваксина срещу шест мутации на KRAS при 20 души с наследствен или фамилен риск от рак на панкреаса и кистозни аномалии на панкреаса. Свързаните с ваксината нежелани събития са степен 1 или 2, 18 участници покриват предварително определен критерий за Т-клетъчен отговор в кръвта, а анализи в малки подгрупи откриват известна имунна устойчивост до две години. Нито един участник не развива рак на панкреаса при медианно проследяване 16,5 месеца, но изследването е открито, нерандомизирано, с едно рамо и не е проектирано да проверява профилактика. Ваксината е експериментална; резултатите оправдават по-големи изпитвания за ефикасност, а не твърдения, че ракът е предотвратен.

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

Ваксината предизвиква имунен отговор. Предотвратяването все още е отворен въпрос

Експериментална ваксина, насочена към шест чести мутантни форми на **KRAS** — гена, променен в повечето случаи на рак на панкреаса — предизвиква измерим Т-клетъчен отговор при 18 от 20 души с наследствен или фамилен риск от заболяването. Свързаните с ваксината нежелани събития, съобщени в това проучване от фаза I, са степен 1 или 2 по скалата CTCAE на Националния институт по рака: степен 1 обикновено означава лека, а степен 2 — умерена реакция; скалата продължава със степен 3 — тежка, степен 4 — животозастрашаваща, и степен 5 — смърт, свързана с нежелано събитие. Някои предизвикани от ваксината Т-клетъчни клонотипове все още могат да бъдат открити една или две години по-късно. Клонотипът е линия от Т-клетки, идентифицирана чрез обща последователност на Т-клетъчния рецептор, така че проследяването на клонотиповете позволява да се попита дали същите реагиращи на ваксината линии се запазват във времето.

Това са значими ранни резултати. Те са и много по-тесни от „ваксина предотврати рак на панкреаса“. Изпитването е малко, с едно рамо, открито и проектирано около **безопасността и имуногенността**, а не честотата на рака. Нито един участник не развива панкреатичен дуктален аденокарцином (PDAC) при медианно проследяване 16,5 месеца, но при 20 подобрани участници, без рандомизирана контролна група и с ограничено проследяване това наблюдение не може да установи профилактика.

Правилното прочитане има две части: ваксината изглежда достатъчно осъществима и имуногенна, за да оправдае по-големи изпитвания, докато клиничната ѝ полза остава неизвестна.

Кой участва в изпитването

Изпитването от фаза I в Johns Hopkins, регистрирано като **NCT05013216 Cohort A**, включва 20 души между април 2022 г. и февруари 2026 г. Участниците не са обща скринингова популация. Те покриват поне един предварително определен критерий за висок риск въз основа на фамилна анамнеза или **герминативен** вариант, предразполагащ към рак — наследена промяна в ДНК, присъстваща в цялото тяло, а не мутация, придобита само в тумора — и всички имат образно установена аномалия на панкреаса, класифицирана като интрадуктална папиларна муцинозна неоплазия (IPMN).

Медианната възраст на кохортата е 66,5 години. Седемнадесет от 20 имат роднина от първа степен с PDAC, 12 носят герминативен вариант, а най-голямата панкреасна киста има медианен диаметър 0,7 сантиметра. Девет участници имат кисти в повече от една част на панкреаса.

Този подбор е важен. Изследването пита дали ваксинацията се понася и може да обучи Т клетки в наблюдавана група с необичайно висок риск. То не казва как би се представила ваксината при хора със среден риск, при пациенти, които вече имат рак на панкреаса, или в по-широка и разнообразна популация: 19 от 20-те участници са бели.

Какво е mKRAS-VAX

KRAS е сигнален белтък. Мутации, които го оставят постоянно включен, са ранни двигателни събития в повече от 90% от PDAC и са чести и в прекурсорните лезии на панкреаса. **mKRAS-VAX** е смесена ваксина от синтетични дълги пептиди, покриваща шест повтарящи се мутации: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D и G13D. Пептидите са вериги от аминокиселини — градивните елементи на белтъците; тук всеки „дълъг“ пептид е 21-аминокиселинен фрагмент на KRAS, съдържащ едно мутантно място. **Смесена** означава, че шестте предварително произведени фрагмента са комбинирани в една готова за употреба стратегия, вместо за всеки участник да се изработва персонализирана последователност.

Участниците получават четири ваксинационни кръга през седмици 1, 3, 5 и 13. Всеки кръг съчетава пептидната смес с имуностимулиращия адювант poly-ICLC и се прилага на няколко подкожни места. **Адювантът** е помощна съставка, която усилва или насочва имунния отговор към мишената на ваксината; самият poly-ICLC не е мишена на KRAS. Предвиденият урок за имунната система не е „разпознай уникалния тумор на този човек“, а „разпознавай набор от общи мутантни последователности на KRAS, които се повтарят в предраковите изменения на панкреаса“.

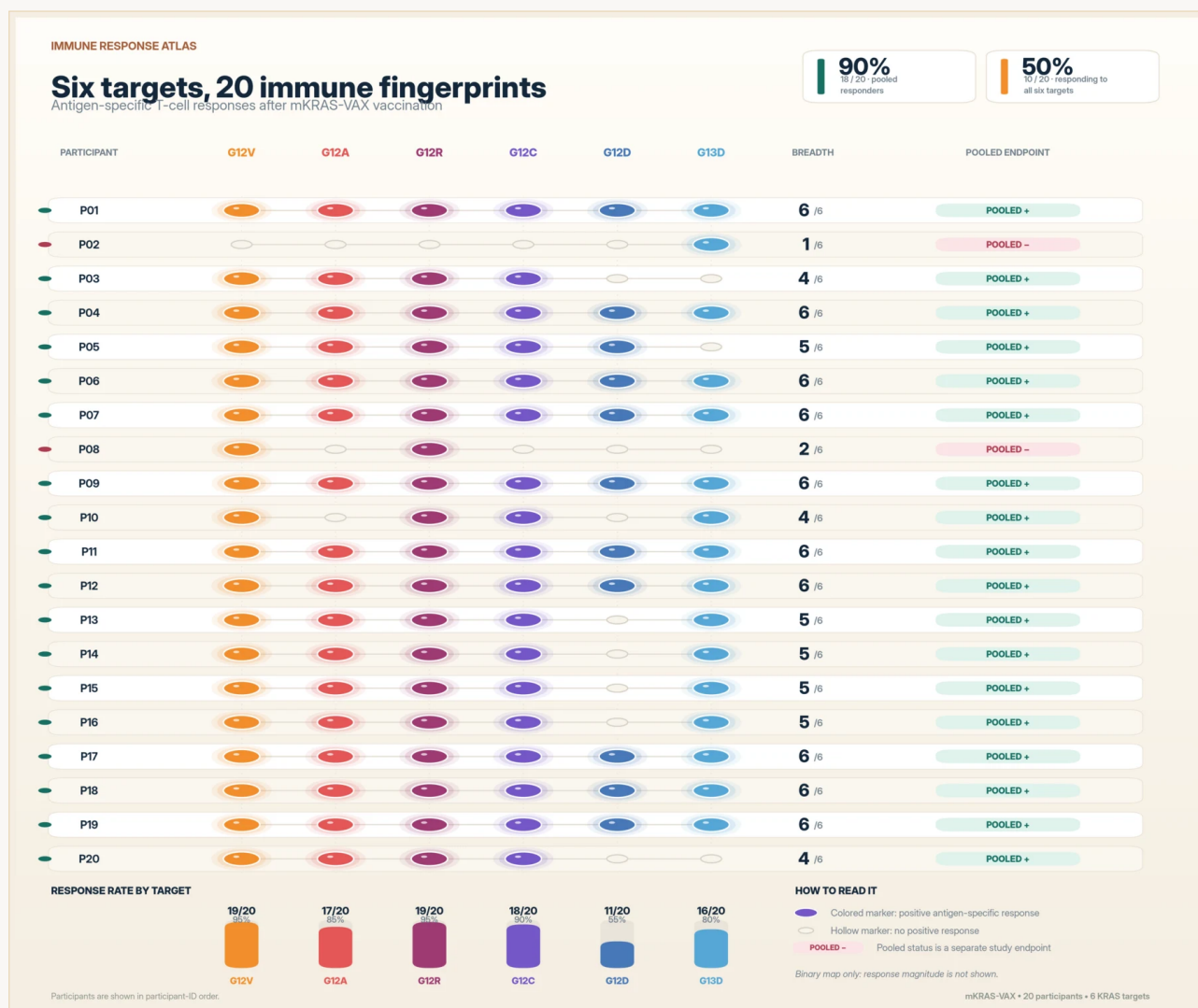
Планираната формула използва една и съща неперсонализирана смес от шест мутации във всеки кръг; тя не е преработвана за всеки човек или посещение. Има една производствена уговорка: пептидът G12A е пропуснат в някои дози, а статията не съобщава значима разлика в отговора към G12A между участници, които са го получили в поне три от четирите кръга, и тези, при които е бил изключен.

Двете съвместни първични крайни точки са безопасността и промяната в специфичната към мутантен KRAS активност на Т клетките в кръвта до 17 седмици. Изпитването не е оразмерено или проектирано да провери дали ваксинацията намалява диагнозите или смъртните случаи от рак.

Какво показаха резултатите за безопасността и имунния отговор

При тези 20 участници не е съобщено свързано с ваксината събитие над степен 2. Реакции на мястото на инжектиране се появяват при 85%, умора при 70%, втрисане при 40% и грипоподобни симптоми при 40%; статията описва тези събития като самоограничаващи се. Това е благоприятен ранен сигнал за безопасност, не пълен профил. Проучване с 20 души не може надеждно да разкрие редки или забавени вреди.

За да попитат дали ваксината е обучила кръвните Т клетки да разпознават мутантен KRAS, изследователите излагат кръвни клетки, събрани преди и след ваксинацията, на шестте пептида и използват IFN-гама ELISpot анализ за преброяване на реагиращите клетки. Осемнадесет от 20 участници покриват предварително определения критерий за имунен отговор в статията — повече от 2,5-кратно увеличение на обединения отговор към шестте KRAS антигена. Медианното обединено увеличение е 18,2 пъти, с широк диапазон от 1,8 до 167,1. Десет участници развиват статистически значим отговор към всичките шест антигена, а дори двамата под обединения праг реагират към отделни мутации.



Десет участници имат значими Т-клетъчни отговори към всичките шест мутационно специфични антигена. Двамата участници под отделния обединен праг все пак реагират към една или две избрани мутации.

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

Отговорът не е еднакъв между мутациите. G12A, G12V и G12R обикновено предизвикват по-големи сигнали от G12D и G13D. Изследването открива отговори и при разнообразни HLA типове, което подкрепя — без да доказва — идеята, че обща пептидна смес може да работи без персонално изработване на ваксина за всеки човек.

„Траен“ се основава на по-малки подгрупи

Резултатът за устойчивостта на отговора е реален, но знаменателят се стеснява с по-дълбокото проследяване.

Шестнадесет участници се връщат за незадължително годишно вземане на кръв, а до крайния момент на данните само пет са достигнали двугодишно посещение. При пряк

ex vivo тест 3 от тези 16 запазват значим обединен отговор, а 8 — значим отговор към поне един KRAS антиген. Когато изследователите разширяват кръвните клетки с KRAS пептиди в лабораторията, възстановяват отговори при всичките пет души, изпитани при дългосрочно проследяване. Тази процедура може да разкрие редки клетки на паметта, но не е същото като пряко измерване на голям циркулиращ отговор.

Секвенирането на Т-клетъчните рецептори навлиза по-дълбоко в още по-малки подгрупи. За G12D и G12V екипът определя **предполагаеми** клонотипове, предизвикани от ваксината, чрез строги критерии за обогатяване и ги проследява при по трима участници за всеки антиген. Тук „предполагаеми“ означава изведени от времето им на поява и селективното им разширяване след стимулиране с мутантен KRAS, а не доказани чрез пряк тест, че всеки рецептор се свързва с KRAS. Медианно 18,6% от клонотиповете от началната фаза остават реактивни след една или две години. Това подкрепя устойчивостта на част от свързаната с ваксината имунна памет; не показва, че тези клетки са достигнали прекурсорната тъкан на панкреаса или са спрели превръщането на лезия в рак.

Сравнението на кистите е изследователско, не резултат за ефикасност

След медианно проследяване 16,5 месеца нито един от 20-те ваксинирани участници не развива PDAC или високорискова лезия, изискваща операция. Това е окуражаващо наблюдение и недостатъчно основание да се тълкува като превенция. Изпитването няма рандомизирано контролно рамо, кохортата е малка, а ракът на панкреаса може да се развива в продължение на много години.

Изследователите правят и постхок образен анализ при 16-те ваксинирани участници с последващи сканирания. Три малки кисти изглежда изчезват, а три намаляват с поне 2 милиметра. Полученият дял на намаляване или изчезване — 37,5% — е по-висок от 6,8% в отделно съставена неваксинирана кохорта за наблюдение, с отчетена точна р-стойност на Фишър 0,01. Точният тест на Фишър сравнява пропорции в малка таблица с броеве; при модел без разлика разделение поне толкова неравномерно би възникнало по случайност в около 1% от случаите. Това не поправя постхок, нерандомизираното сравнение и не превръща асоциацията в причинност. За обяснение на разбираем език какво може и какво не може да каже една р-стойност вижте ръководството за четене на клиничен резултат.

Това сравнение поражда хипотеза; не установява ефикасност на ваксината. Разпределението не е рандомизирано, анализът е постхок, за четирима ваксинирани участници няма последващо изобразяване, а изчезналите кисти са около 4 милиметра — достатъчно малки, за да имат значение вариациите на измерването и образната техника. Авторите изрично казват, че не могат да изключат технически образни ефекти и че извадката и проследяването са твърде ограничени, за да свържат имунните отговори със

стабилността на кистите или честотата на PDAC. Лезиите PanIN, най-честите прекурсори, обикновено не се виждат при рутинно изобразяване и не са измервани пряко.

Какво означават тук фаза I и имуногенност

Фаза I означава, че изследването е ранно изпитване при хора, съсредоточено основно върху поносимостта, осъществимостта и биологичната активност. Това не е етапът, който установява профилактика.

Имуногенност означава, че ваксината е предизвикала измерим имунен отговор към мишените си. Т-клетъчният отговор е необходима стъпка за тази стратегия, но е сурогатен лабораторен резултат, не доказателство, че рискът от рак е намалял.

Интерцепция означава опит ракът да бъде спряен във високорисково или предраково състояние. Тук това е целта на изследователската програма, а не резултат, демонстриран от изпитването.

Какво не доказва това

- **Не показва, че mKRAS-VAX предотвратява рак на панкреаса.** Не е установена крайна точка за ефикасност, няма рандомизирано контролно рамо, а 16,5 месеца са кратки спрямо естествения ход на PDAC.
- **Не показва, че „нито един участник не развива PDAC“ е причинено от ваксината.** При 20 високорискови участници очакваният брой ракови случаи за този кратък интервал е несигурен и може да е малък дори без лечение.
- **Не показва, че ваксината е свила или премахнала предракови кисти.** Сравнението на кистите е постхок и нерандомизирано, направено спрямо отделно съставена наблюдавана кохорта, а не съпоставена контрола, няма последващо изобразяване при четирима ваксинирани участници и резултатът зависи от кисти, достатъчно малки — около 4 милиметра — за да имат значение вариациите на измерването и образната техника.
- **Не прави ваксината одобрена.** mKRAS-VAX остава експериментална и е изпитана в един център при тясно подбрана кохорта.
- **Не установява полза за хора със среден риск, пациенти с активен PDAC или всички групи с наследствен риск.**
- **Не показва, че кръвните Т клетки са навлезли в панкреаса, разпознали са прекурсорни клетки в тъканта или са причинили промени в кистите.** Отделна кохорта с кратък предоперативен прозорец е предназначена да постави въпроси на тъканно ниво.
- **Не установява дългосрочна безопасност или трайност.** Редките вреди изискват по-големи кохорти, а най-силните едно- до двугодишни имунни анализи използват малки подгрупи и лабораторно разширяване.

Колко силни са доказателствата?

Доказателствата са сравнително силни за тесните заключения от фаза I: статията съобщава краткосрочни данни за безопасност за кохортата от 20 участници, 18 покриват предварително определен критерий за имунен отговор в кръвта, а няколко вида анализ подкрепят наличието и устойчивостта на Т клетки, реагиращи към мутантен KRAS.

Доказателствата за клинична полза са слаби, защото дизайнът не е изграден да я оценява. Критериите за успех са безопасност и промяна в имунен маркер в кръвта. Крайната точка за безопасност разглежда краткосрочната поносимост, а имуногенността е сурогат за клинична полза; нито едното не установява, че ракът е предотвратен. Липсата на PDAC, сравнението на кистите и езикът на „интерцепцията“ трябва да се третират като причини за провеждане на контролирани, по-дълги изследвания — не като техни заместители. Изследването е инициентирано от изследователи в един център, а някои имунологични експерименти използват само от трима до петима участници.

Съответните конфликти трябва да останат видими. Няколко автори съобщават подадени патенти, свързани с KRAS пептиди или Т-клетъчни рецептори, а автори посочват консултантски, изследователски или други отношения с биотехнологични и фармацевтични компании, включително Adventris. Тези декларации не обезсилват измерванията, но увеличават значението на независимото възпроизвеждане и контролираните изпитвания за ефикасност.

Защо е важно

Ракът на панкреаса често се открива твърде късно за лечебно лечение. KRAS мутациите възникват рано и се повтарят в много прекурсорни лезии, което ги прави привлекателна мишена за готова имуностратегия преди да съществува инвазивен рак. Това изпитване преминава ранно препятствие: при малка високорискова кохорта пептидната смес не причинява тежка свързана с ваксината токсичност и обикновено поражда предвидения Т-клетъчен сигнал.

Следващото препятствие е много по-високо. Изследователите трябва да покажат, че отговорът достига съответната тъкан на панкреаса, запазва се безопасно и променя клинично значими резултати в по-големи и подходящо контролирани популации. Дотогава това е обещаващ резултат от имунното инженерство, не резултат за профилактика.

Накратко

Едноцентрово изпитване от фаза I прилага пептидна ваксина срещу шест мутации на KRAS на 20 души с фамилен или герминативен риск от рак на панкреаса и кистозни аномалии на панкреаса. Свързаните с ваксината нежелани събития са степен 1 или 2, а 18 участници покриват предварително определен критерий за специфичен Т-клетъчен отговор към мутантен KRAS. По-малки последващи анализи откриват устойчиви отговори или предполагаеми предизвикани от ваксината клонотипове при някои участници до две години. Нито един участник не развива PDAC при медианно проследяване 16,5 месеца, но изпитването е с едно рамо, нерандомизирано и не е проектирано да проверява профилактика. Ваксината е експериментална; изследването подкрепя по-големи изпитвания за ефикасност, а не твърдението, че ракът на панкреаса е предотвратен.

Проверка без увъртане

Какво показва статията: При 20 подбрани високорискови участници mKRAS-VAX няма съобщено свързано с ваксината събитие над степен 2 и предизвиква предварително определения Т-клетъчен отговор в кръвта при 18 от 20. Някои имунни отговори и предполагаеми предизвикани от ваксината клонотипове остават откриваеми при по-късни посещения.

Какво е обещаващо, но недоказано: Че тези Т клетки могат да осигурят полезен имунен надзор срещу прекурсорни лезии на панкреаса и в крайна сметка да намалят честотата на PDAC.

Какво не показва: Предотвратяване на рак на панкреаса; клинична ефикасност; одобрение; полза в общата популация; убиване на предракови клетки на тъканно ниво; или дългосрочна безопасност в голяма популация.

Основни ограничения: Двадесет участници; един център; открито, нерандомизирано изпитване с едно рамо; кратко медианно проследяване; липса на крайна точка за ефикасност; постхок анализ на кистите с нерандомизиран сравнител; незадължителни дългосрочни посещения и малки подгрупи за имунни анализи; измервания, ограничени главно до периферната кръв.

Колко доверие трябва да има един неспециалист? Умерено доверие, че ваксината е била поносима и имуногенна в тази малка кохорта. Много ниско доверие, че предотвратява рак на панкреаса, защото това изследване не е изпитало въпроса по начин, способен да му отговори.

Источники

Halder 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>