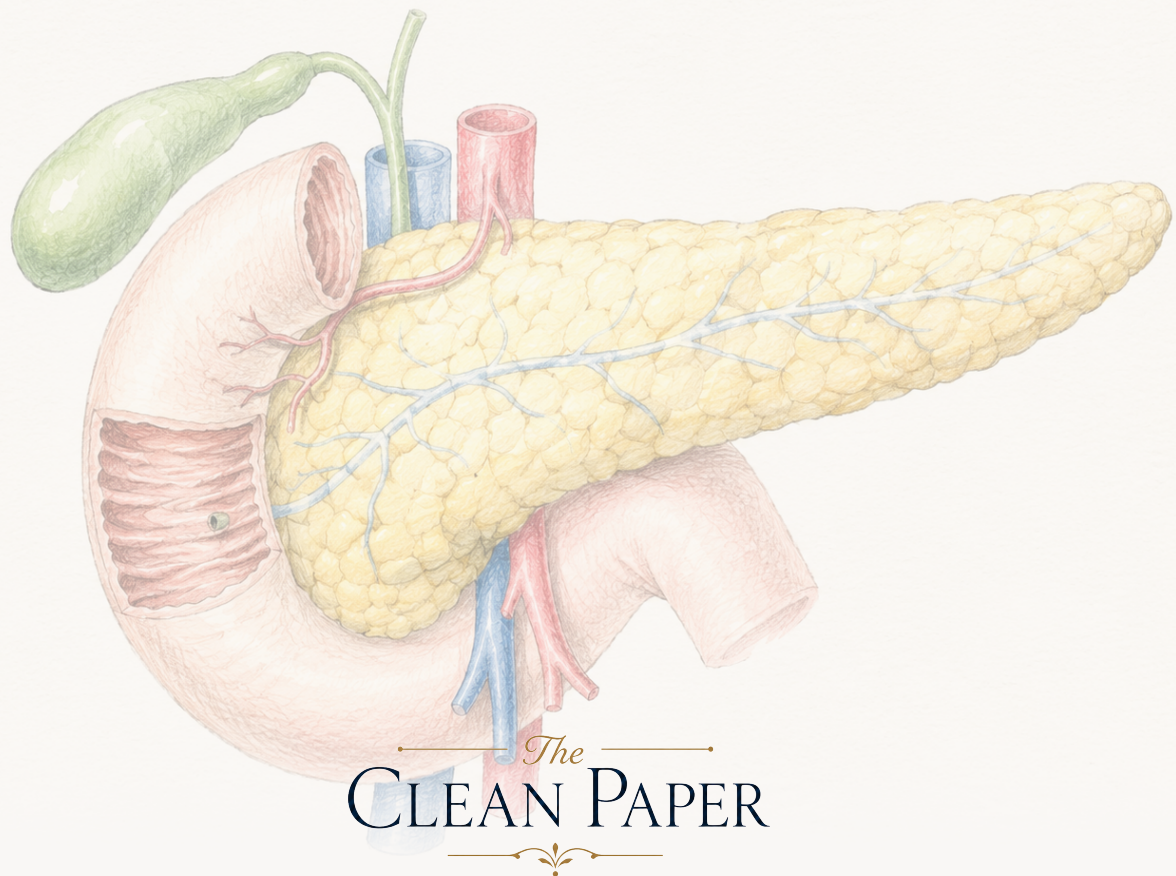




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vakcina protiv KRAS-a izazvala je odgovor T-ćelija kod 18 od 20 visokorizičnih učesnika — to nije dokaz da sprečava rak gušterače

Jednocentrično ispitivanje faze I testiralo je peptidnu vakcinu protiv šest mutacija KRAS-a kod 20 osoba s nasljednim ili porodičnim rizikom za rak gušterače i cističnim abnormalnostima gušterače. Nuspojave povezane s vakcinom bile su stepena 1 ili 2, 18 učesnika ispunilo je unaprijed definirani kriterij odgovora T-ćelija u krvi, a analize malih podgrupa pokazale su određenu postojanost imunološkog odgovora do dvije godine. Nijedan učesnik nije razvio rak gušterače tokom medijana praćenja od 16,5 mjeseci, ali studija je bila otvorena, nerandomizirana, s jednom grupom i nije bila osmišljena za ispitivanje prevencije. Vakcina je eksperimentalna; ovi rezultati opravdavaju veća ispitivanja efikasnosti, a ne tvrdnju da je rak spriječen.

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

Vakcina je izazvala imunološki odgovor. Prevencija je još otvoreno pitanje

Eksperimentalna vakcina usmjerena na šest čestih mutiranih oblika gena **KRAS**, promijenjenog u većini karcinoma gušterače, izazvala je mjerljiv odgovor T ćelija u 18 od 20 osoba s nasljednim ili porodičnim rizikom za bolest. Nuspojave povezane s vakcinom prijavljene u ovom ispitivanju faze I bile su stepena 1 ili 2 prema CTCAE skali američkog Nacionalnog instituta za rak: stepen 1 općenito znači blago, stepen 2 umjereno, a skala se nastavlja preko stepena 3, teško, stepena 4, životno ugrožavajuće, do stepena 5, smrti povezane s nuspojavom. Neki klonotipovi T ćelija inducirani vakcinom mogli su se pronaći i jednu ili dvije godine kasnije. Klonotip je loza T ćelija prepoznata po zajedničkoj sekvenci receptora T ćelija, pa praćenje klonotipova omogućava istraživačima da pitaju ostaju li iste loze reaktivne na vakcinu prisutne kroz vrijeme.

To su značajni rani rezultati. Također su mnogo uži od tvrdnje „vakcina je spriječila rak gušterače”. Ispitivanje je bilo malo, s jednom grupom, otvoreno i osmišljeno oko **sigurnosti i imunogenosti**, a ne pojavnosti raka. Nijedan učesnik nije razvio duktalni adenokarcinom gušterače (PDAC) tokom medijana praćenja od 16,5 mjeseci, ali s 20 odabranih učesnika, bez randomizirane kontrolne grupe i uz ograničeno praćenje to opažanje ne može utvrditi prevenciju.

Ispravno čitanje zato ima dva dijela: vakcina se čini dovoljno izvedivom i imunogenom da opravda veća ispitivanja, dok klinička korist ostaje nepoznata.

Ko je ušao u ispitivanje

Ispitivanje faze I na Johns Hopkinsu, registrirano kao **NCT05013216 Cohort A**, uključilo je 20 osoba između aprila 2022. i februara 2026. Učesnici nisu bili opća populacija za probir. Zadovoljavali su najmanje jedan unaprijed definirani kriterij visokog rizika temeljen na porodičnoj anamnezi ili **zametnoj** varijanti predispozicije za rak — naslijeđenoj promjeni DNA prisutnoj u cijelom tijelu, a ne mutaciji stečenoj samo u tumoru — i svi su imali radiološku abnormalnost gušterače klasificiranu kao intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN).

Medijan dobi grupe bio je 66,5 godina. Sedamnaest od 20 imalo je srodnika prvog stepena s PDAC-om, 12 je nosilo zametnu varijantu, a najveća cista gušterače imala je medijan prečnika 0,7 centimetara. Devet učesnika imalo je ciste u više od jednog dijela gušterače.

Taj odabir je važan. Studija pita je li vakcinacija podnošljiva i može li istrenirati T ćelije u praćenju grupi neuobičajeno visokog rizika. Ne govori nam kako bi vakcina djelovala kod osoba prosječnog rizika, bolesnika koji već imaju rak gušterače ili šire i raznolikije populacije: 19 od 20 učesnika bili su bijelci.

Šta je mKRAS-VAX

KRAS je signalni protein. Mutacije koje ga ostavljaju trajno uključenim rani su pokretački događaji u više od 90% PDAC-a, a česte su i u prekanceroznim lezijama gušterače. **mKRAS-VAX** je kombinovana sintetska vakcina sastavljena od dugih peptida koja pokriva šest ponavljajućih mutacija: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D i G13D. Peptidi su lanci aminokiselina, građevnih jedinica proteina; ovdje je svaki „dugi” peptid bio 21-aminokiselinski ulomak KRAS-a koji sadrži jedno mutirano mjesto. **Združeno** znači da je šest unaprijed proizvedenih fragmenata pomiješano u jednu standardiziranu vakcinu umjesto da se za svakog učesnika zasebno izrađuje prilagođena sekvenca.

Učesnici su primili četiri kruga vakcinacije u 1., 3., 5. i 13. sedmici. Svaki je krug kombinovao peptidni pool s imunostimulirajućim adjuvansom poly-ICLC i primjenjivao ga kroz nekoliko potkožnih mjesta injiciranja. **Adjuvans** je pomoćni sastojak koji pojačava ili usmjerava imunološki odgovor na cilj vakcine; poly-ICLC sam nije bio KRAS cilj. Namjera nije bila imunološkom sistemu reći „prepoznaj jedinstveni tumor ove osobe”, nego „prepoznaj skup zajedničkih mutiranih KRAS sekvenci koje se ponavljaju u prekanceroznim promjenama gušterače”.

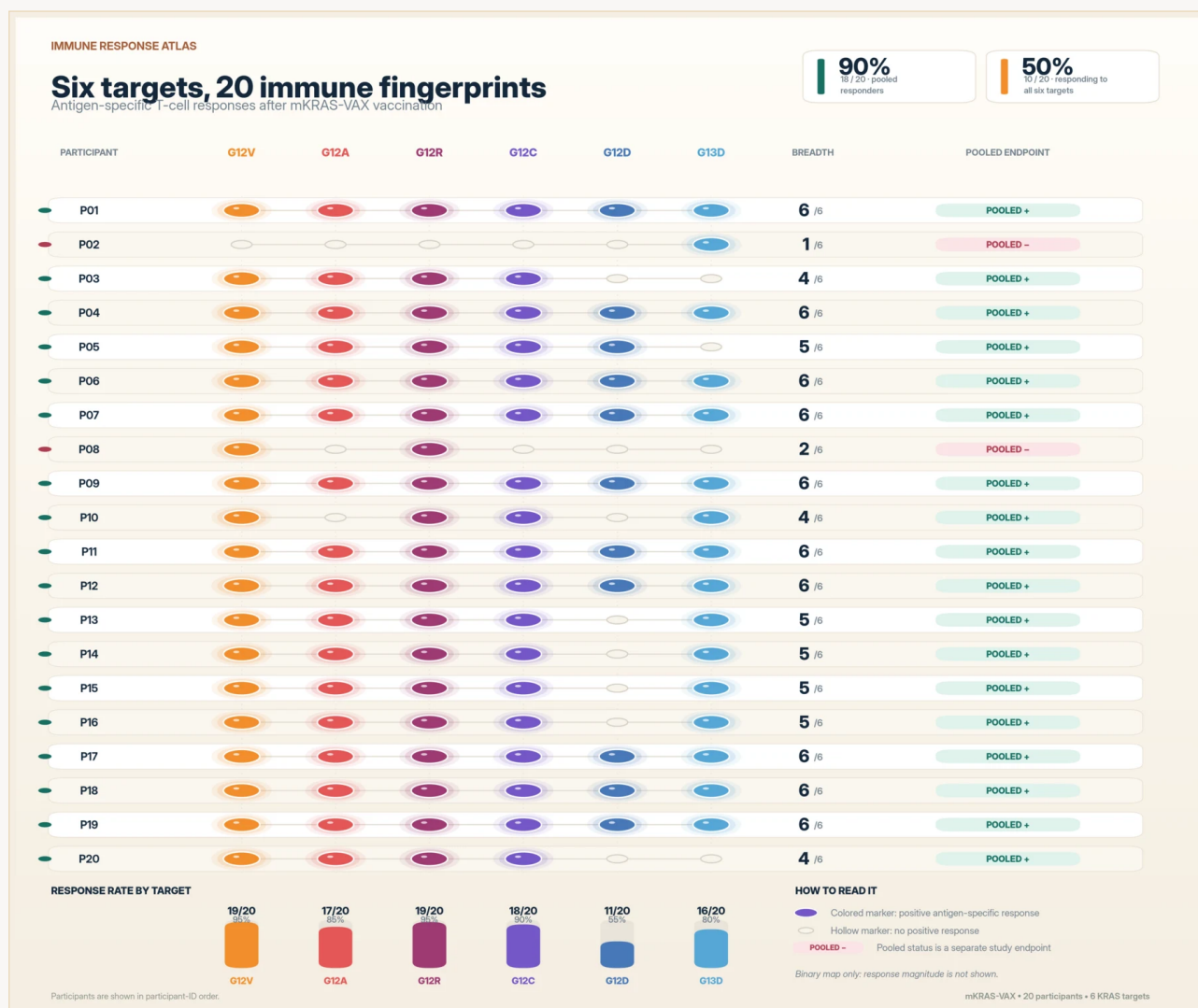
Planirana formulacija koristila je isti nepersonalizirani pool od šest mutacija u svakom krugu; nije se iznova dizajnirala za svaku osobu ili posjet. Postojao je jedan proizvodni problem: peptid G12A izostavljen je iz nekih doza, a rad navodi da nije bilo značajne razlike u odgovoru na G12A između učesnika koji su ga primili u najmanje tri od četiri kruga i onih kojima je izostavljen.

Dva primarna ishoda ispitivanja bila su sigurnost i promjena aktivnosti T ćelija specifičnih za mutirani KRAS u krvi unutar 17 sedmica. Studija nije imala statističku snagu niti dizajn za ispitivanje smanjuje li vakcinacija broj dijagnoza raka ili smrti.

Šta su pokazali rezultati sigurnosti i imunološkog odgovora

U ovih 20 učesnika nije prijavljen nijedan događaj povezan s vakcinom iznad stepena 2. Reakcije na mjestu injekcije javile su se u 85%, umor u 70%, zimica u 40%, a simptomi nalik gripi u 40%; rad ih opisuje kao samoograničavajuće. To je povoljan rani sigurnosni signal, a ne potpuni sigurnosni profil. Studija na 20 osoba ne može pouzdano otkriti rijetke ili odgođene štetne događaje.

Kako bi provjerili je li vakcina istrenirala T ćelije iz krvi da prepoznaju mutirani KRAS, istraživači su krvne ćelije uzete prije i nakon vakcinacije izložili šest peptida i IFN-gama ELISpot testom brojili ćelije koje reagiraju. Osamnaest od 20 učesnika zadovoljilo je unaprijed definirani kriterij imunološkog odgovora u radu: povećanje združenog odgovora na šest KRAS antigena za više od 2,5 puta. Medijan združenog povećanja bio je 18,2 puta, uz širok raspon od 1,8 do 167,1. Deset učesnika razvilo je statistički značajan odgovor na svih šest antigena, dok su i dva učesnika ispod združenog praga odgovora reagirala na odabrane mutacije.



Deset učesnika imalo je značajan odgovor T ćelija na svih šest mutacijski specifičnih antigena. Dva učesnika ispod zasebnog praga združenog odgovora ipak su reagirala na jednu ili dvije odabrane mutacije.

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

Odgovor nije bio jednak za sve mutacije. G12A, G12V i G12R općenito su davali veće signale od G12D i G13D. Studija je također pronašla odgovore preko različitih HLA tipova, što podržava — ali ne dokazuje — ideju da bi zajednički peptidni pool mogao djelovati bez izrade posebne vakcine za svaku osobu.

„Trajan” se oslanja na manje podgrupe

Rezultat o postojanosti stvaran je, ali nazivnik postaje sve manji kako se praćenje produbljuje.

Šesnaest učesnika vratilo se na neobavezno godišnje vađenje krvi, a do presjeka podataka samo ih je pet stiglo do dvogodišnjeg posjeta. U direktnom ex vivo testiranju 3 od tih 16 zadržalo je značajan združeni odgovor, a 8 značajan odgovor na najmanje jedan KRAS antigen. Kada su istraživači u laboratoriju proširili krvne ćelije KRAS peptidima, ponovno su pronašli odgovore u svih pet osoba

testiranih pri dugoročnom praćenju. Taj postupak može otkriti rijetke memorijske ćelije, ali nije isto što i direktno mjerenje velikog cirkulirajućeg odgovora.

Sekvenciranje receptora T ćelija išlo je dublje u još manjim podgrupama. Za G12D i G12V tim je definirao **pretpostavljene** klonotipove inducirane vakcinom pomoću strogih kriterija obogaćenja i pratio ih u po tri učesnika za svaki antigen. „Pretpostavljeni” ovdje znači zaključeni iz vremena pojave i selektivnog širenja nakon stimulacije mutiranim KRAS-om, a ne dokazani direktnim testom da svaki receptor veže KRAS. Medijan od 18,6% klonotipova iz primarne faze ostao je reaktivan nakon jedne ili dvije godine. To podržava postojanost dijela imunološke memorije povezane s vakcinom; ne pokazuje da su te ćelije stigle u prekancerozno tkivo gušterače ili spriječile leziju da postane rak.

Poređenje cista je istraživačka, a ne rezultat efikasnosti

Nakon medijana od 16,5 mjeseci nijedan od 20 vakcinisanih učesnika nije razvio PDAC niti visokorizičnu leziju koja bi zahtijevala operaciju. To je ohrabrujuće opažanje i nedovoljno za tumačenje kao prevencija. Ispitivanje nije imalo randomiziranu kontrolnu grupu, kohorta je bila mala, a rak gušterače može se razvijati godinama.

Istraživači su također proveli post hoc analizu snimanja u 16 vakcinisanih učesnika s kontrolnim snimkama. Tri male ciste više se nisu vidjele, a tri su se smanjile za najmanje 2 milimetra. Dobijena stopa smanjenja ili nestanka od 37,5% bila je viša od 6,8% u zasebno sastavljenoj nevakcinisanoj kohorti pod nadzorom, uz prijavljenu Fisherovu egzaktnu p-vrijednost 0,01. Fisherov egzaktni test upoređuje udjele u maloj tablici brojnosti; pod modelom bez razlike, podjela barem toliko neravnomjerna dogodila bi se slučajno oko 1% vremena. To ne ispravlja post hoc, nerandomiziranu uporedbu niti pretvara povezanost u uzročnost. Za jednostavno objašnjenje što p-vrijednost može, a što ne može reći pogledajte vodič za čitanje kliničkog rezultata.

Ta uporedba stvara hipotezu; ne utvrđuje efikasnost vakcine. Raspodjela nije bila randomizirana, analiza je bila post hoc, snimke praćenja nedostajale su za četvero vakcinisanih učesnika, a ciste koje su nestale bile su velike oko 4 milimetra — dovoljno male da su važne greške mjerenja i varijabilnost snimanja. Autori izričito kažu da ne mogu isključiti tehničke učinke snimanja te da su uzorak i praćenje previše ograničeni za povezivanje imunoloških odgovora sa stabilnošću cista ili pojavnnošću PDAC-a. PanIN lezije, najčešće preteče, obično su nevidljive na rutinskim snimkama i nisu direktno mjerene.

Šta ovdje znače faza I i imunogenost

Faza I znači da je studija rano ispitivanje na ljudima usmjereno prvenstveno na podnošljivost, izvedivost i biološku aktivnost. To nije faza ispitivanja koja utvrđuje prevenciju.

Imunogenost znači da je vakcina izazvala mjerljiv imunološki odgovor na svoje ciljeve. Odgovor T ćelija nužan je korak za ovu strategiju, ali je zamjenski laboratorijski rezultat, a ne dokaz da se rizik raka smanjio.

Intercepcija znači pokušaj zaustavljanja raka u visokorizičnom ili prekanceroznom stanju.

Ovdje je to cilj istraživačkog programa, a ne ishod koji je ovo ispitivanje dokazalo.

Šta ovo ne dokazuje

- **Ne** pokazuje da mKRAS-VAX sprečava rak gušterače. Nije utvrđen ishod efikasnosti, nije bilo randomizirane kontrolne grupe, a 16,5 mjeseci kratko je period u odnosu na prirodnu historija PDAC-a.
- **Ne** pokazuje da je činjenica da „nijedan učesnik nije razvio PDAC” posljedica vakcinacije. Kod 20 visokorizičnih učesnika broj karcinoma koji bi se očekivao u tako kratkom periodu nesiguran je i može biti malen čak i bez liječenja.
- **Ne** pokazuje da je vakcina smanjila ili uklonila prekancerozne ciste. Poređenje cista bilo je post hoc i nerandomizirano, provedeno prema zasebno sastavljenoj nadzornoj kohorti, a ne uparenoj kontroli, bez kontrolnih snimki za četvero vakcinisanih učesnika i oslanjalo se na ciste dovoljno male (oko 4 milimetra) da su varijabilnost mjerenja i snimanja važni.
- **Ne** čini ovo odobrenim vakcinom. mKRAS-VAX ostaje eksperimentalan i testiran je u jednom centru u usko odabranoj kohorti.
- **Ne** utvrđuje korist za osobe prosječnog rizika, bolesnike s aktivnim PDAC-om ili sve grupe nasljednog rizika.
- **Ne** pokazuje da su T ćelije iz krvi ušle u gušteraču, prepoznale prekancerozne ćelije u tkivu ili izazvale promjene cista. Zasebna kohorta s terapijom u prozoru prije operacije namijenjena je pitanjima na razini tkiva.
- **Ne** utvrđuje dugoročnu sigurnost ni trajnost. Rijetke štete zahtijevaju veće kohorte, a najjače jednogodišnje i dvogodišnje imunološke analize koristile su male podgrupe i laboratorijsko proširenje ćelija.

Koliko su jaki dokazi?

Dokazi su razumno jaki za uske zaključke faze I: rad navodi kratkoročne sigurnosne podatke za kohortu od 20 učesnika, 18 ih je zadovoljilo unaprijed definirani kriterij imunološkog odgovora u krvi, a nekoliko vrsta testova podržalo je prisutnost i postojanost T ćelija reaktivnih na mutirani KRAS.

Dokazi za kliničku korist slabi su jer dizajn nije bio napravljen da je procijeni. Kriteriji uspjeha ispitivanja bili su sigurnost i promjena imunološkog markera u krvi. Sigurnosni ishod govori o kratkoročnoj podnošljivosti, dok je imunogenost zamjenski pokazatelj za kliničku korist; nijedno ne utvrđuje da je rak spriječen. Odsutnost PDAC-a, uporedba cista i jezik „intercepcije” treba tretirati kao razloge za provođenje kontroliranih, dužih studija — ne kao njihove zamjene. Studiju su također pokrenuli istraživači u jednom centru, a neki imunološki eksperimenti uključivali su samo tri do pet učesnika.

Relevantni sukobi interesa trebaju ostati vidljivi. Nekoliko autora prijavljuje podnesene patente

povezane s KRAS peptidima ili receptorima T ćelija, a autori navode savjetničke, istraživačke ili druge veze s biotehnološkim i farmaceutskim kompanijama, uključujući Adventris. Te izjave ne poništavaju mjerenja, ali povećavaju važnost nezavisne replikacije i kontroliranih ispitivanja efikasnosti.

Zašto je važno

Rak gušterače često se otkrije prekasno za kurativno liječenje. KRAS mutacije nastaju rano i ponavljaju se u mnogim prekanceroznim lezijama, pa su privlačna meta za standardiziranu imunološku strategiju prije pojave invazivnog raka. Ovo ispitivanje prelazi jednu ranu prepreku: u maloj visokorizičnoj kohorti peptidni pool nije proizveo tešku toksičnost povezanu s vakcinom i obično je izazvao željeni signal T ćelija.

Sljedeća je prepreka mnogo viša. Istraživači moraju pokazati da odgovor dolazi do relevantnog tkiva gušterače, sigurno traje i mijenja klinički važne ishode u većim i prikladno kontroliranim populacijama. Do tada je ovo obećavajući rezultat imunološkog inženjerstva, a ne rezultat prevencije.

Kratak sažetak

U jednocentričnom ispitivanju faze I peptidna vakcina protiv šest KRAS mutacija data je 20 osoba s porodičnim ili zametnim rizikom za rak gušterače i cističnim abnormalnostima gušterače. Nuspojave povezane s vakcinom bile su stepena 1 ili 2, a 18 učesnika zadovoljilo je unaprijed definirani kriterij odgovora T ćelija specifičnih za mutirani KRAS. Manje analize praćenja pronašle su postojane odgovore ili pretpostavljene klonotipove inducirane vakcinom u dijela učesnika do dvije godine. Nijedan učesnik nije razvio PDAC tokom medijana od 16,5 mjeseci, ali ispitivanje je bilo s jednom grupom, nerandomizirano i nije bilo dizajnirano za testiranje prevencije. Vakcina je eksperimentalna; studija podržava veća ispitivanja efikasnosti, a ne tvrdnju da je rak gušterače spriječen.

Provjera bez uljepšavanja

Šta rad pokazuje: U 20 odabranih visokorizičnih učesnika za mKRAS-VAX nije prijavljena nijedna nuspojava povezana s vakcinom iznad stepena 2, a 18 od 20 razvilo je unaprijed definirani odgovor T ćelija u krvi. Neki imunološki odgovori i pretpostavljeni klonotipovi inducirani vakcinom ostali su mjerljivi pri kasnijim posjetima.

Šta je obećavajuće, ali nedokazano: Da bi te T ćelije mogle pružiti korisni imunološki nadzor prekanceroznih lezija gušterače i na kraju smanjiti pojavnost PDAC-a.

Šta rad ne pokazuje: Prevenciju raka gušterače; kliničku efikasnost; odobrenje; korist u općoj populaciji; ubijanje prekanceroznih ćelija na razini tkiva; ili dugoročnu sigurnost u velikoj populaciji.

Glavna ograničenja: Dvadeset učesnika; jedan centar; otvorena, nerandomizirana studija s jednom grupom; kratak medijan praćenja; bez ishoda efikasnosti; post hoc analiza cista s nerandomiziranim uporednim uzorkom; neobavezni dugoročni posjeti i male podgrupe za imunološke analize; mjerenja uglavnom ograničena na perifernu krv.

Koliko povjerenja treba imati opći čitalac? Umjereno povjerenje da je vakcina bila podnošljiva i imunogena u ovoj maloj kohorti. Vrlo nisko povjerenje da sprečava rak gušterače jer ova studija to pitanje nije testirala na način koji može dati odgovor.

Izvori

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>