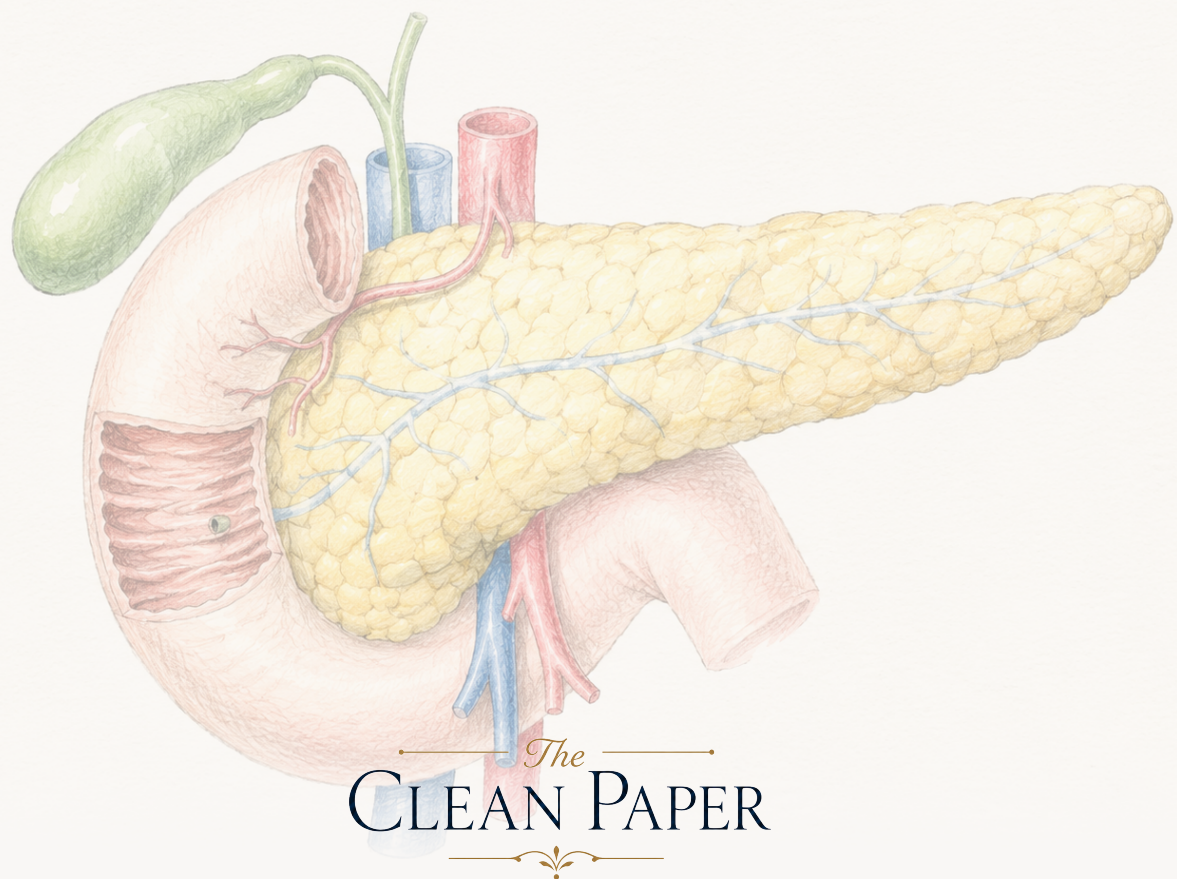




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vakcína proti KRAS vyvolala odpověď T buněk u 18 z 20 vysoce rizikových účastníků — není to důkaz prevence rakoviny slinivky

Jednocentrová studie fáze I testovala peptidovou vakcínu proti šesti mutacím KRAS u 20 lidí s dědičným nebo rodinným rizikem rakoviny slinivky a cystickými abnormalitami slinivky. Nežádoucí příhody související s vakcínou měly stupeň 1 nebo 2, 18 účastníků splnilo předem stanovené kritérium odpovědi T buněk v krvi a analýzy malých podskupin našly určité přetrvávání imunity až po dva roky. Během mediánu 16,5 měsíce se u žádného účastníka nerozvinula rakovina slinivky, ale studie byla otevřená, nerandomizovaná, jednoramenná a nebyla navržena k testování prevence. Vakcína je experimentální; výsledky odůvodňují větší studie účinnosti, nikoli tvrzení, že bylo rakovině zabráněno.

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

Vakcína vyvolala imunitní odpověď. Prevence zůstává otevřenou otázkou

Experimentální vakcína zaměřená na šest běžných mutovaných forem **KRAS**, genu změněného u většiny karcinomů slinivky břišní, vyvolala měřitelnou odpověď T buněk u 18 z 20 lidí s dědičným nebo rodinným rizikem tohoto onemocnění. Nežádoucí příhody související s vakcínou, které tato studie fáze I zaznamenala, měly stupeň 1 nebo 2 na stupnici CTCAE amerického National Cancer Institute: stupeň 1 obvykle znamená mírnou a stupeň 2 středně závažnou příhodu; stupnice pokračuje stupněm 3 pro závažnou, stupněm 4 pro život ohrožující a stupněm 5 pro úmrtí související s nežádoucí příhodou. Některé vakcínou navozené klonotypy T buněk bylo možné nalézt ještě po jednom či dvou letech. Klonotyp je linie T buněk určená společnou sekvencí receptoru T buňky, takže sledování klonotypů umožňuje zjišťovat, zda v čase přetrvávají stejné linie reagující na vakcínu.

To jsou významné časné výsledky. Jsou však mnohem užší než tvrzení „vakcína zabránila rakovině slinivky“. Studie byla malá, jednoramenná a otevřená a byla navržena kolem **bezpečnosti a imunogenicity**, nikoli kolem výskytu rakoviny. Během mediánu sledování 16,5 měsíce se u žádného účastníka nerozvinul duktální adenokarcinom pankreatu (PDAC), ale při 20 vybraných účastnících, bez randomizované kontrolní skupiny a s omezenou dobou sledování nelze toto pozorování považovat za důkaz prevence.

Správné čtení má tedy dvě části: vakcína se jeví dostatečně proveditelná a imunogenní na to, aby odůvodnila větší studie, zatímco její klinický přínos zůstává neznámý.

Kdo byl do studie zařazen

Studie fáze I na Johns Hopkins, registrovaná jako **NCT05013216 Cohort A**, zařadila mezi dubnem 2022 a únorem 2026 dvacet lidí. Nešlo o běžnou screeningovou populaci. Účastníci splňovali alespoň jedno předem stanovené kritérium vysokého rizika založené na rodinné anamnéze nebo na **zárodečné** variantě predisponující k nádorovému onemocnění — tedy dědičné změně DNA přítomné v celém těle, nikoli mutaci získané pouze v nádoru — a všichni měli na zobrazovacím vyšetření abnormalitu slinivky klasifikovanou jako intraduktální papilární mucinózní neoplazie (IPMN).

Medián věku souboru byl 66,5 roku. Sedmnáct z 20 účastníků mělo příbuzného prvního stupně s PDAC, 12 neslo zárodečnou variantu a největší cysta slinivky měla medián průměru 0,7 centimetru. Devět účastníků mělo cysty ve více než jedné části slinivky.

Tento výběr je důležitý. Studie zkoumá, zda je vakcinace snesitelná a zda dokáže vycvičit T buňky v pečlivě sledované skupině s neobvykle vysokým rizikem. Neříká, jak by vakcína fungovala u lidí s běžným rizikem, u pacientů, kteří již rakovinu slinivky mají, ani v širší a rozmanitější populaci: 19 z 20 účastníků byli běloši.

Co je mKRAS-VAX

KRAS je signální protein. Mutace, které jej udržují trvale zapnutý, patří mezi časně řídící události u více než 90 % PDAC a jsou běžné také v prekursorových lézích slinivky. **mKRAS-VAX** je směsná vakcína ze syntetických dlouhých peptidů pokrývajících šest opakovaně se vyskytujících mutací: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D a G13D. Peptidy jsou řetězce aminokyselin, základních stavebních jednotek proteinů; zde byl každý „dlouhý“ peptid úsekem KRAS o 21 aminokyselinách obsahujícím jedno mutované místo. **Směsná** znamená, že šest předem vyrobených fragmentů bylo smícháno do jedné hotové vakcinační strategie, namísto přípravy individuální sekvence pro každého účastníka.

Účastníci dostali čtyři kola vakcinace v 1., 3., 5. a 13. týdnu. Každé kolo spojovalo směs peptidů s imunostimulačním adjuvans poly-ICLC a podávalo ji do několika podkožních míst vpichu. **Adjuvans** je pomocná složka, která zesiluje nebo směřuje imunitní odpověď vůči cíli vakcíny; poly-ICLC samo nebylo cílem KRAS. Zamýšlená lekce pro imunitní systém nezněla „rozpoznej jedinečný nádor konkrétního člověka“, ale „rozpoznej soubor sdílených mutovaných sekvencí KRAS, které se opakují v prekancerózních lézích slinivky“.

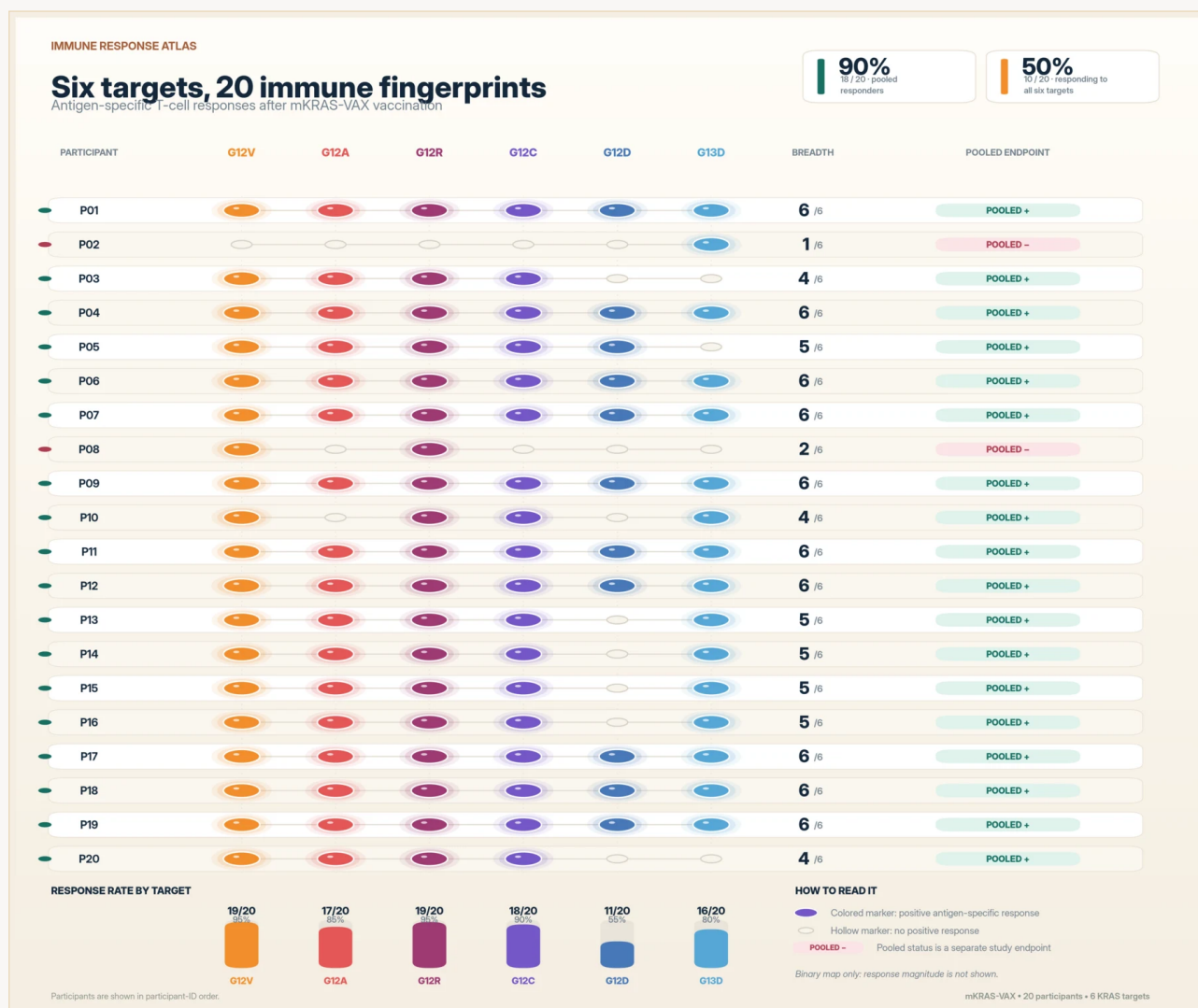
Plánovaná formulace používala v každém kole stejnou nepersonalizovanou směs šesti mutací; nebyla přepracovávána pro jednotlivé osoby ani návštěvy. Existovala jedna výrobní výhrada: peptid G12A byl z některých dávek vynechán a článek neuvádí významný rozdíl v odpovědi na G12A mezi účastníky, kteří jej dostali alespoň ve třech ze čtyř kol, a těmi, u nichž byl vypuštěn.

Společnými primárními cílovými ukazateli studie byly bezpečnost a změna aktivity T buněk specifických pro mutovaný KRAS v krvi během 17 týdnů. Studie neměla statistickou sílu ani návrh pro testování, zda vakcinace snížila počet diagnóz rakoviny nebo úmrtí.

Co ukázaly výsledky bezpečnosti a imunity

U těchto 20 účastníků nebyla hlášena žádná příhoda související s vakcínou vyšší než stupeň 2. Reakce v místě vpichu se objevily u 85 %, únava u 70 %, zimnice u 40 % a příznaky podobné chřipce u 40 %; článek je popisuje jako samovolně odeznívající. To je příznivý časný bezpečnostní signál, nikoli úplný bezpečnostní profil. Studie s 20 lidmi nemůže spolehlivě odhalit neobvyklé nebo opožděné škody.

Aby vědci zjistili, zda vakcína vycvičila T buňky v krvi k rozpoznávání mutovaného KRAS, vystavili krevní buňky odebrané před vakcinací a po ní šesti peptidům a pomocí testu IFN-gamma ELISpot spočítali reagující buňky. Osmnáct z 20 účastníků splnilo předem stanovené kritérium imunitního respondéra, tedy více než 2,5násobné zvýšení souhrnné odpovědi na šest antigenů KRAS. Medián souhrnného nárůstu činil 18,2násobek, se širokým rozmezím od 1,8 do 167,1. Deset účastníků vykázalo statisticky významnou odpověď na všech šesti antigenů, zatímco i dva účastníci pod souhrnným prahem respondéra reagovali na vybrané mutace.



Deset účastníků mělo významnou odpověď T buněk na všech šest antigenů specifických pro jednotlivé mutace. Dva účastníci pod odděleným prahem souhrnné odpovědi přesto reagovali na jednu nebo dvě vybrané mutace.

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

Odpověď nebyla u všech mutací stejná. G12A, G12V a G12R obecně vyvolávaly větší signály než G12D a G13D. Studie rovněž zjistila odpovědi napříč různými typy HLA, což podporuje — ale nedokazuje — představu, že by společná směs peptidů mohla fungovat bez výroby individuální vakcíny pro každého člověka.

„Dlouhodobost“ stojí na menších podskupinách

Výsledek týkající se přetrvávání je skutečný, ale jmenovatel se s prohlubováním sledování zmenšuje.

Šestnáct účastníků se vrátilo k dobrovolnému každoročnímu odběru krve a do okamžiku uzávěrky dat dosáhlo dvouleté návštěvy pouze pět. Při přímém testování ex vivo si 3 z těchto 16 udrželi významnou souhrnnou odpověď a 8 významnou odpověď na alespoň jeden antigen KRAS. Když vědci v laboratoři expandovali krevní buňky pomocí peptidů KRAS, obnovili odpovědi u všech pěti lidí testovaných při

dlouhodobém sledování. Tento postup může odhalit paměťové buňky s nízkou četností, ale není totéž jako přímé měření velké cirkulující odpovědi.

Sekvenování receptorů T buněk šlo hlouběji v ještě menších podskupinách. Pro G12D a G12V tým pomocí přísných kritérií obohacení definoval **předpokládané** vakcínou navozené klonotypy a sledoval je u tří účastníků na antigen. „Předpokládané“ zde znamená odvozené z jejich načasování a selektivní expanze po stimulaci mutovaným KRAS, nikoli prokázané přímým testem vazby každého receptoru na KRAS. Medián 18,6 % klonotypů z úvodní fáze zůstal reaktivní po jednom nebo dvou letech. To podporuje přetrvávání určité imunitní paměti spojené s vakcínou; neukazuje to, že tyto buňky dosáhly prekursorové tkáně slinivky nebo zastavily přeměnu léze v rakovinu.

Porovnání cyst je průzkumné, nikoli výsledek účinnosti

Po mediánu 16,5 měsíce se u žádného z 20 očkováných účastníků nerozvinul PDAC ani vysoce riziková léze vyžadující operaci. Je povzbudivé to pozorovat, ale nestačí to k výkladu jako prevence. Studie neměla randomizované kontrolní rameno, soubor byl malý a rakovina slinivky se může vyvíjet mnoho let.

Výzkumníci také provedli post hoc zobrazovací analýzu u 16 očkováných účastníků s následnými snímky. Tři malé cysty se zdály vymizet a tři se zmenšily alespoň o 2 milimetry. Výsledná míra zmenšení nebo vymizení 37,5 % byla vyšší než 6,8 % v odděleně sestavené neočkované sledované kohortě; uvedená přesná Fisherova p-hodnota byla 0,01. Fisherův exaktní test porovnává podíly v malé tabulce četností; při modelu bez rozdílu by se alespoň takto nerovnoměrné rozdělení objevilo náhodou přibližně v 1 % případů. To však nenapravuje post hoc, nerandomizované porovnání ani nemění asociaci v příčinnou souvislost. Srozumitelné vysvětlení toho, co p-hodnota může a nemůže říci, nabízí průvodce čtením klinického výsledku.

Toto porovnání vytváří hypotézu; neprokazuje účinnost vakcíny. Přidělení nebylo randomizované, analýza byla post hoc, u čtyř očkováných účastníků nebyly následné snímky k dispozici a cysty, které zmizely, měly přibližně 4 milimetry — dost málo na to, aby záleželo na variabilitě měření a zobrazování. Autoři výslovně uvádějí, že nemohou vyloučit technické zobrazovací vlivy a že vzorek i sledování jsou příliš omezené na propojení imunitních odpovědí se stabilitou cyst nebo výskytem PDAC. Léze PanIN, nejběžnější prekursor, obvykle nejsou na rutinním zobrazování viditelné a nebyly přímo měřeny.

Co zde znamenají fáze I a imunogenicita

Fáze I znamená, že studie je časným testem u lidí zaměřeným především na snášenlivost, proveditelnost a biologickou aktivitu. Nejde o fázi klinického hodnocení, která prokazuje prevenci.

Imunogenicita znamená, že vakcína vyvolala měřitelnou imunitní odpověď na své cíle. Odpověď T buněk je pro tuto strategii nezbytným krokem, ale jde o zástupný laboratorní výsledek, nikoli důkaz, že riziko rakoviny kleslo.

Intercepce znamená snahu zastavit rakovinu ve vysoce rizikovém nebo prekancerózním stavu. Zde je cílem výzkumného programu, nikoli výsledkem prokázaným touto studií.

Co tento výsledek nedokazuje

- **Neukazuje**, že mKRAS-VAX předchází rakovině slinivky. Nebyl stanoven žádný cílový ukazatel účinnosti, neexistovalo randomizované kontrolní rameno a 16,5 měsíce je ve srovnání s přirozeným vývojem PDAC krátká doba.
- **Neukazuje**, že tvrzení „u žádného účastníka se nerozvinul PDAC“ bylo způsobeno vakcinací. U 20 vysoce rizikových účastníků je počet rakovin očekávaných v tomto krátkém intervalu nejistý a může být nízký i bez léčby.
- **Neukazuje**, že vakcína zmenšila nebo odstranila prekancerózní cysty. Porovnání cyst bylo post hoc a nerandomizované, používalo odděleně sestavenou sledovanou kohortu namísto odpovídající kontrolní skupiny, postrádalo následné snímky u čtyř očkovanych účastníků a záviselo na cystách dost malých (kolem 4 milimetrů) na to, aby byla důležitá variabilita měření a zobrazování.
- **Nedělá** z přípravku schválenou vakcínu. mKRAS-VAX zůstává experimentální a byl testován v jednom centru na úzce vybrané kohortě.
- **Neprokuje** přínos pro lidi s běžným rizikem, pacienty s aktivním PDAC ani všechny skupiny s dědičným rizikem.
- **Neukazuje**, že T buňky z krve vstoupily do slinivky, rozpoznaly prekursorové buňky v tkáni nebo způsobily změny cyst. Samostatná kohorta typu „window of opportunity“ má zkoumat otázky na úrovni tkáně.
- **Neřeší** dlouhodobou bezpečnost ani trvalost. Vzácná poškození vyžadují větší soubory a nejsilnější jedno- až dvouleté imunitní analýzy používaly malé podskupiny a laboratorní expanzi.

Jak silné jsou důkazy?

Důkazy jsou přiměřeně silné pro úzké závěry fáze I: článek uvádí krátkodobá bezpečnostní data pro kohortu 20 účastníků, 18 splnilo předem stanovené kritérium imunitní odpovědi v krvi a několik typů testů podpořilo přítomnost a přetrvávání T buněk reagujících na mutovaný KRAS.

Pro klinický přínos jsou důkazy slabé, protože návrh studie nebyl určen k jeho odhadu. Kritérii úspěchu byly bezpečnost a změna krevního imunitního markeru. Bezpečnostní cílový ukazatel se týká krátkodobé snášenlivosti, zatímco imunogenicita je zástupným ukazatelem klinického přínosu; ani jedno neprokuje, že bylo rakovině zabráněno. Nepřítomnost PDAC, porovnání cyst a jazyk „intercepce“ je třeba chápat jako důvody k provedení delších kontrolovaných studií — nikoli jako jejich náhradu. Studie byla navíc iniciována výzkumníky v jediném centru a některé imunologické experimenty zahrnovaly pouze tři až pět účastníků.

Relevantní střety zájmů by měly zůstat viditelné. Několik autorů uvádí podané patentové přihlášky

týkající se peptidů KRAS nebo receptorů T buněk a autoři hlásí poradenské, výzkumné či jiné vazby na biotechnologické a farmaceutické společnosti včetně Adventris. Tato přiznání měření neznehodnocují, ale zvyšují význam nezávislé replikace a kontrolovaných studií účinnosti.

Proč na tom záleží

Rakovina slinivky bývá často odhalena příliš pozdě na kurativní léčbu. Mutace KRAS vznikají brzy a opakují se v mnoha prekursorových lézích, takže představují lákavý cíl pro hotovou imunitní strategii ještě před vznikem invazivní rakoviny. Tato studie překonává první překážku: v malé vysoce rizikové kohortě směs peptidů nezpůsobila závažnou toxicitu související s vakcínou a obvykle vytvořila zamýšlený signál T buněk.

Další překážka je mnohem vyšší. Výzkumníci musí ukázat, že odpověď dosáhne relevantní tkáně slinivky, bezpečně přetrvává a mění klinicky významné výsledky ve větších a vhodně kontrolovaných populacích. Do té doby jde o slibný výsledek imunitního inženýrství, nikoli o výsledek prevence.

Stručné shrnutí

Jednocentrová studie fáze I podala peptidovou vakcínu proti šesti mutacím KRAS dvaceti lidem s rodinným nebo zárodečným rizikem rakoviny slinivky a cystickými abnormalitami slinivky. Nežádoucí příhody související s vakcínou měly stupeň 1 nebo 2 a 18 účastníků splnilo předem stanovené kritérium odpovědi T buněk specifické pro mutovaný KRAS. Menší následné analýzy našly u některých účastníků přetrvávající odpovědi nebo předpokládané vakcínou navozené klonotypy až po dvou letech. Během mediánu 16,5 měsíce se u nikoho nerozvinul PDAC, ale studie byla jednoramenná, nerandomizovaná a nebyla navržena k testování prevence. Vakcína je experimentální; studie podporuje větší studie účinnosti, nikoli tvrzení, že bylo rakovině slinivky zabráněno.

Kontrola bez příkras

Co článek ukazuje: U 20 vybraných vysoce rizikových účastníků nebyla u mKRAS-VAX hlášena žádná příhoda související s vakcínou vyšší než stupeň 2 a u 18 z 20 vznikla předem stanovená odpověď T buněk v krvi. Některé imunitní odpovědi a předpokládané vakcínou navozené klonotypy zůstaly zjištěné při pozdějších návštěvách.

Co je slibné, ale neprokázané: Že by tyto T buňky mohly poskytovat užitečný imunitní dohled nad prekursorovými lézemi slinivky a časem snížit výskyt PDAC.

Co článek neukazuje: Prevenci rakoviny slinivky; klinickou účinnost; schválení; přínos v běžné populaci; ničení prekancerózních buněk na úrovni tkáně ani dlouhodobou bezpečnost ve velké populaci.

Hlavní omezení: Dvacet účastníků; jediné centrum; otevřený, nerandomizovaný a jednoramenný návrh; krátký medián sledování; žádný cílový ukazatel účinnosti; post hoc analýza cyst s nerandomizovaným srovnávacím souborem; dobrovolné dlouhodobé návštěvy a malé podskupiny v imunitních analýzách; měření převážně omezená na periferní krev.

Jak velkou důvěru by měl mít běžný čtenář? Střední důvěru, že vakcína byla v této malé kohortě snesitelná a imunogenní. Velmi nízkou důvěru, že zabraňuje rakovině slinivky, protože tato studie danou otázku netestovala způsobem, který by ji dokázal zodpovědět.

Zdroje

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>