



Ένα εμβόλιο KRAS προκάλεσε αποκρίσεις T κυττάρων σε 18 από 20 συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου — όχι απόδειξη ότι προλαμβάνει τον καρκίνο του παγκρέατος

Μια μονοκεντρική δοκιμή φάσης I εξέτασε ένα εμβόλιο πεπτιδίων KRAS έξι μεταλλάξεων σε 20 άτομα με κληρονομικό ή οικογενειακό κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος και κυστικές ανωμαλίες του παγκρέατος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με το εμβόλιο ήταν βαθμού 1 ή 2, 18 συμμετέχοντες πληρούσαν προκαθορισμένο κριτήριο απόκρισης T κυττάρων στο αίμα και αναλύσεις μικρών υποσυνόλων βρήκαν κάποια ανοσολογική επιμονή έως δύο χρόνια. Κανένας συμμετέχων δεν εμφάνισε καρκίνο του παγκρέατος σε διάμεσο διάστημα 16,5 μηνών, αλλά η μελέτη ήταν ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη, μονού σκέλους και δεν σχεδιάστηκε για να ελέγξει την πρόληψη. Το εμβόλιο είναι πειραματικό· αυτά τα αποτελέσματα δικαιολογούν μεγαλύτερες δοκιμές αποτελεσματικότητας, όχι ισχυρισμούς ότι ο καρκίνος προλήφθηκε.

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

Το εμβόλιο προκάλεσε ανοσολογική απόκριση. Η πρόληψη παραμένει ανοιχτό ερώτημα

Ένα πειραματικό εμβόλιο που στοχεύει έξι συχνές μεταλλαγμένες μορφές του **KRAS**, του γονιδίου που είναι αλλοιωμένο στους περισσότερους καρκίνους του παγκρέατος, προκάλεσε μετρήσιμη απόκριση Τ κυττάρων σε 18 από 20 άτομα με κληρονομικό ή οικογενειακό κίνδυνο για τη νόσο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με το εμβόλιο και αναφέρθηκαν σε αυτή τη μελέτη φάσης Ι ήταν βαθμού 1 ή 2 στην κλίμακα CTCAE του National Cancer Institute: ο βαθμός 1 σημαίνει γενικά ήπια και ο βαθμός 2 μέτρια βαρύτητα· η κλίμακα συνεχίζεται με βαθμό 3 σοβαρό, βαθμό 4 απειλητικό για τη ζωή και βαθμό 5 θάνατο που σχετίζεται με ανεπιθύμητη ενέργεια. Ορισμένοι κλωνότυποι Τ κυττάρων που προκλήθηκαν από το εμβόλιο μπορούσαν ακόμη να ανιχνευθούν ένα ή δύο χρόνια αργότερα. Κλωνότυπος είναι μια γενεαλογική γραμμή Τ κυττάρων που αναγνωρίζεται από μια κοινή αλληλουχία υποδοχέα Τ κυττάρου, επομένως η παρακολούθηση κλωνοτύπων επιτρέπει στους ερευνητές να εξετάσουν αν οι ίδιες γραμμές που αντιδρούν στο εμβόλιο παραμένουν με τον χρόνο.

Αυτά είναι ουσιαστικά πρώιμα αποτελέσματα. Είναι επίσης πολύ στενότερα από το «ένα εμβόλιο απέτρεψε τον καρκίνο του παγκρέατος». Η δοκιμή ήταν μικρή, μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης και σχεδιασμένη γύρω από την ασφάλεια και την ανοσογονικότητα, όχι γύρω από την επίπτωση του καρκίνου. Κανένας συμμετέχων δεν εμφάνισε παγκρεατικό πορογενές αδενοκαρκίνωμα (PDAC) κατά διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, αλλά με 20 επιλεγμένους συμμετέχοντες, χωρίς τυχαιοποιημένη ομάδα ελέγχου και με περιορισμένη παρακολούθηση, αυτή η παρατήρηση δεν μπορεί να αποδείξει πρόληψη.

Η σωστή ανάγνωση είναι επομένως διπλή: το εμβόλιο φαίνεται αρκετά εφικτό και αρκετά ανοσογόνο ώστε να δικαιολογεί μεγαλύτερες δοκιμές, ενώ το κλινικό του όφελος παραμένει άγνωστο.

Ποιοι μπήκαν στη δοκιμή

Η δοκιμή φάσης Ι του Johns Hopkins, καταχωρισμένη ως **NCT05013216 Cohort A**, ενέταξε 20 άτομα μεταξύ Απριλίου 2022 και Φεβρουαρίου 2026. Οι συμμετέχοντες δεν αποτελούσαν γενικό πληθυσμό προσυμπτωματικού ελέγχου. Πληρούσαν τουλάχιστον ένα προκαθορισμένο κριτήριο υψηλού κινδύνου βάσει οικογενειακού ιστορικού ή βλαστικής παραλλαγής προδιάθεσης για καρκίνο — μια κληρονομική αλλαγή DNA που υπάρχει σε όλο το σώμα, αντί για μετάλλαξη που αποκτάται μόνο μέσα σε έναν όγκο — και όλοι είχαν ακτινολογική ανωμαλία του παγκρέατος ταξινομημένη ως ενδοπορικό θηλώδες βλεννώδες νεόπλασμα (IPMN).

Η διάμεση ηλικία της ομάδας ήταν 66,5 έτη. Δεκαεπτά από τους 20 είχαν συγγενή πρώτου βαθμού με PDAC, 12 έφεραν βλαστική παραλλαγή και η μεγαλύτερη παγκρεατική κύστη είχε διάμεση διάμετρο 0,7 εκατοστά. Εννέα συμμετέχοντες είχαν κύστεις σε περισσότερα από ένα τμήματα του παγκρέατος.

Αυτή η επιλογή έχει σημασία. Η μελέτη ρωτά αν ο εμβολιασμός είναι ανεκτός και μπορεί να εκπαιδεύσει T κύτταρα σε μια παρακολουθούμενη ομάδα ασυνηθιστά υψηλού κινδύνου. Δεν μας λέει πώς θα λειτουργούσε το εμβόλιο σε άτομα μέσου κινδύνου, σε ασθενείς που έχουν ήδη καρκίνο του παγκρέατος ή σε έναν ευρύτερο και πιο ποικιλόμορφο πληθυσμό: 19 από τους 20 συμμετέχοντες ήταν λευκοί.

Τι είναι το mKRAS-VAX

Το KRAS είναι πρωτεΐνη σηματοδότησης. Μεταλλάξεις που το αφήνουν μόνιμα ενεργό αποτελούν πρώιμα κινητήρια γεγονότα σε περισσότερο από 90% των PDAC και είναι επίσης συχνές σε πρόδρομες αλλοιώσεις του παγκρέατος. Το **mKRAS-VAX** είναι ένα συνδυαστικό εμβόλιο συνθετικών μακρών πεπτιδίων που καλύπτει έξι επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D και G13D. Τα πεπτίδια είναι αλυσίδες αμινοξέων, των δομικών μονάδων των πρωτεϊνών· εδώ κάθε «μακρύ» πεπτίδιο ήταν ένα τμήμα KRAS 21 αμινοξέων που περιείχε μία μεταλλαγμένη θέση. **Συνδυαστικό** σημαίνει ότι τα έξι προκατασκευασμένα τμήματα αναμίχθηκαν σε μια ενιαία, έτοιμη προς χρήση στρατηγική εμβολίου αντί να κατασκευάζεται εξατομικευμένη αλληλουχία για κάθε συμμετέχοντα.

Οι συμμετέχοντες έλαβαν τέσσερις κύκλους εμβολιασμού στις εβδομάδες 1, 3, 5 και 13. Κάθε κύκλος συνδύαζε το μείγμα πεπτιδίων με το ανοσοδιεγερτικό ανοσοενισχυτικό poly-ICLC και χορηγούνταν σε πολλαπλά υποδόρια σημεία ένεσης. Ένα **ανοσοενισχυτικό** είναι βοηθητικό συστατικό που ενισχύει ή κατευθύνει την ανοσολογική απόκριση προς τον στόχο του εμβολίου· το poly-ICLC δεν ήταν το ίδιο στόχος KRAS. Το μάθημα που προοριζόταν για το ανοσοποιητικό σύστημα δεν ήταν «αναγνώρισε τον μοναδικό όγκο αυτού του ατόμου», αλλά «αναγνώρισε ένα σύνολο κοινών μεταλλαγμένων αλληλουχιών KRAS που επανεμφανίζονται σε προκαρκινικές αλλοιώσεις του παγκρέατος».

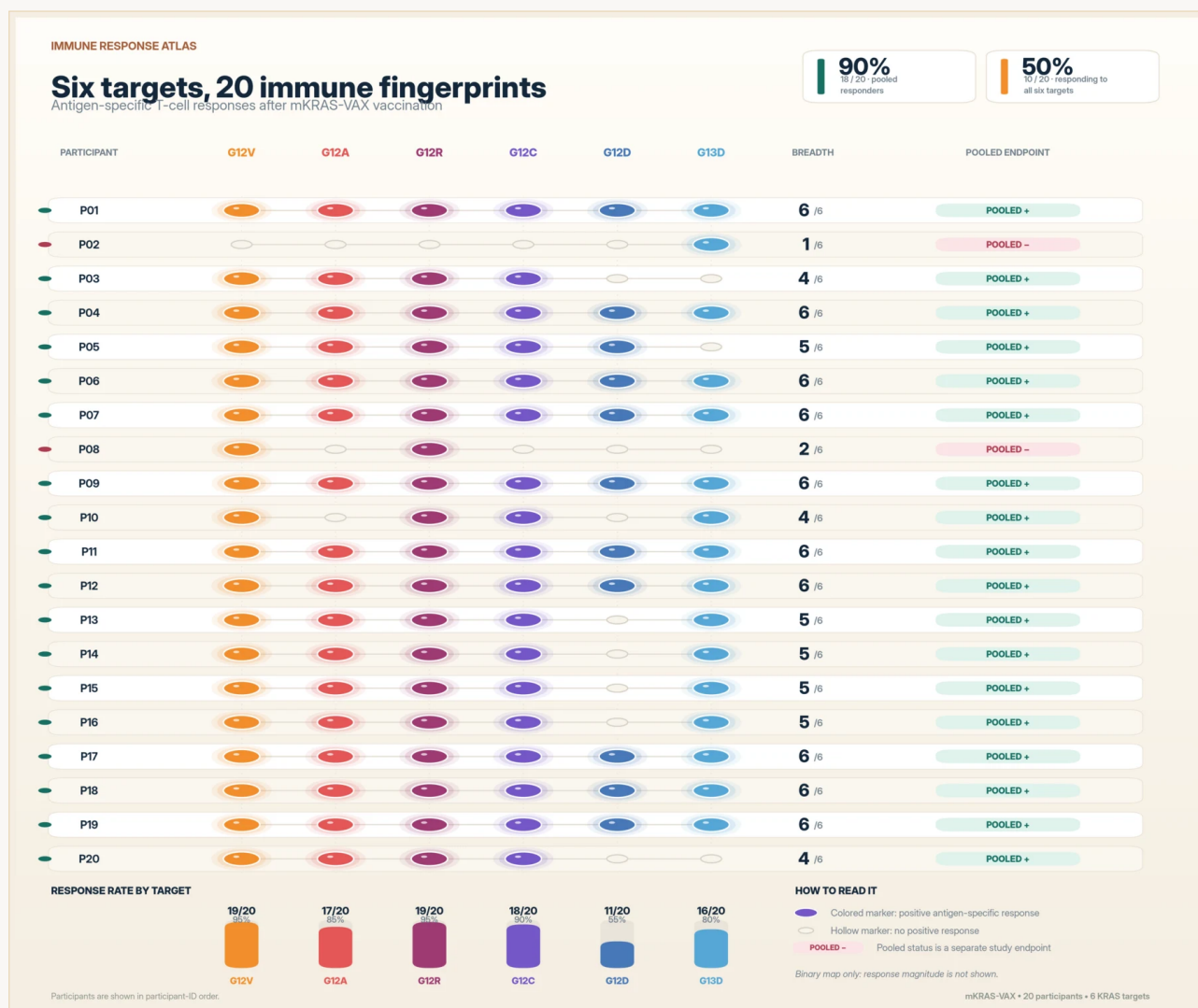
Η προγραμματισμένη σύνθεση χρησιμοποιούσε το ίδιο μη εξατομικευμένο μείγμα έξι μεταλλάξεων σε κάθε κύκλο· δεν επανασχεδιάζονταν για κάθε άτομο ή επίσκεψη. Υπήρξε μία κατασκευαστική επιφύλαξη: το πεπτίδιο G12A παραλείφθηκε από ορισμένες δόσεις, και η εργασία αναφέρει ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην απόκριση G12A ανάμεσα στους συμμετέχοντες που το έλαβαν σε τουλάχιστον τρεις από τους τέσσερις κύκλους και σε εκείνους για τους οποίους παραλείφθηκε.

Τα δύο κύρια καταληκτικά σημεία της δοκιμής ήταν η ασφάλεια και η μεταβολή της δραστηριότητας T κυττάρων ειδικών για μεταλλαγμένο KRAS στο αίμα μέσα σε 17 εβδομάδες. Η μελέτη δεν είχε τη στατιστική ισχύ ούτε τον σχεδιασμό για να ελέγξει αν ο εμβολιασμός μείωσε τις διαγνώσεις καρκίνου ή τους θανάτους.

Τι έδειξαν τα αποτελέσματα ασφάλειας και ανοσολογικής απόκρισης

Δεν αναφέρθηκε ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το εμβόλιο πάνω από βαθμό 2 σε αυτούς τους 20 συμμετέχοντες. Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης εμφανίστηκαν στο 85%, κόπωση στο 70%, ρίγη στο 40% και συμπτώματα τύπου γρίπης στο 40%. η εργασία τα περιγράφει ως αυτοπεριοριζόμενα. Αυτό είναι ευνοϊκό πρώιμο σήμα ασφάλειας, όχι πλήρες προφίλ ασφάλειας. Μελέτη 20 ατόμων δεν μπορεί να αποκαλύψει αξιόπιστα σπάνιες ή καθυστερημένες βλάβες.

Για να εξετάσουν αν το εμβόλιο είχε εκπαιδεύσει τα Τ κύτταρα του αίματος να αναγνωρίζουν μεταλλαγμένο KRAS, οι ερευνητές εξέθεσαν αιμοσφαίρια που συλλέχθηκαν πριν και μετά τον εμβολιασμό στα έξι πεπτίδια και χρησιμοποίησαν δοκιμασία IFN-gamma ELISpot για να μετρήσουν τα κύτταρα που ανταποκρίνονται. Δεκαοκτώ από τους 20 συμμετέχοντες πληρούσαν το προκαθορισμένο κριτήριο ανοσολογικού ανταποκριτή της εργασίας, αύξηση πάνω από 2,5 φορές στη συνδυασμένη απόκριση στα έξι αντιγόνα KRAS. Η διάμεση συνδυασμένη αύξηση ήταν 18,2 φορές, με ευρύ εύρος από 1,8 έως 167,1. Δέκα συμμετέχοντες εμφάνισαν στατιστικά σημαντική απόκριση και στα έξι αντιγόνα, ενώ ακόμη και οι δύο συμμετέχοντες κάτω από το συνδυασμένο όριο ανταπόκρισης αντέδρασαν σε επιλεγμένες μεταλλάξεις.



Δέκα συμμετέχοντες είχαν σημαντικές αποκρίσεις Τ κυττάρων και στα έξι ειδικά για μετάλλαξη αντιγόνα. Οι δύο συμμετέχοντες κάτω από το ξεχωριστό συνδυασμένο όριο ανταπόκρισης εξακολουθούσαν να αντιδρούν σε μία ή δύο επιλεγμένες μεταλλάξεις.

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

Η απόκριση δεν ήταν ίδια για όλες τις μεταλλάξεις. Οι G12A, G12V και G12R γενικά παρήγαγαν ισχυρότερα σήματα από τις G12D και G13D. Η μελέτη βρήκε επίσης αποκρίσεις σε διαφορετικούς τύπους HLA, κάτι που στηρίζει — αλλά δεν αποδεικνύει — την ιδέα ότι ένα κοινό μείγμα πεπτιδίων θα μπορούσε να λειτουργεί χωρίς να κατασκευάζεται εξατομικευμένο εμβόλιο για κάθε άτομο.

Η «διάρκεια» βασίζεται σε μικρότερα υποσύνολα

Το αποτέλεσμα για την επιμονή της απόκρισης είναι πραγματικό, αλλά ο παρονομαστής μικραίνει όσο βαθύνει η παρακολούθηση.

Δεκαέξι συμμετέχοντες επέστρεψαν για προαιρετική ετήσια αιμοληψία και μόνο πέντε είχαν

φτάσει σε επίσκεψη δύο ετών μέχρι το όριο δεδομένων. Σε άμεση ex vivo εξέταση, 3 από αυτούς τους 16 διατήρησαν σημαντική συνδυασμένη απόκριση και 8 διατήρησαν σημαντική απόκριση σε τουλάχιστον ένα αντιγόνο KRAS. Όταν οι ερευνητές επέκτειναν στο εργαστήριο κύτταρα αίματος με πεπτίδια KRAS, ανέκτησαν αποκρίσεις και στους πέντε ανθρώπους που εξετάστηκαν στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Αυτή η διαδικασία μπορεί να αποκαλύψει κύτταρα μνήμης χαμηλής συχνότητας, αλλά δεν είναι το ίδιο με το να μετράται άμεσα μια μεγάλη κυκλοφορούσα απόκριση.

Η αλληλούχηση υποδοχέα T κυττάρων προχώρησε βαθύτερα σε ακόμη μικρότερα υποσύνολα. Για G12D και G12V, η ομάδα όρισε **πιθανούς** κλωνότυπους που προκλήθηκαν από το εμβόλιο χρησιμοποιώντας αυστηρά κριτήρια εμπλουτισμού και τους παρακολούθησε σε τρεις συμμετέχοντες ανά αντιγόνο. Εδώ, «πιθανοί» σημαίνει ότι συμπεραίνονται από τον χρόνο εμφάνισης και την επιλεκτική επέκτασή τους μετά από διέγερση με μεταλλαγμένο KRAS, όχι ότι αποδείχθηκε με άμεση δοκιμή πως κάθε υποδοχέας δεσμεύει KRAS. Διάμεσο 18,6% των κλωνοτύπων της αρχικής φάσης παρέμενε αντιδραστικό ένα ή δύο χρόνια αργότερα. Αυτό στηρίζει την επιμονή μέρους της ανοσολογικής μνήμης που συνδέεται με το εμβόλιο· δεν δείχνει ότι αυτά τα κύτταρα έφτασαν σε πρόδρομο παγκρεατικό ιστό ή εμπόδισαν μια αλλοίωση να γίνει καρκίνος.

Η σύγκριση των κύστεων είναι διερευνητική, όχι αποτέλεσμα αποτελεσματικότητας

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 16,5 μηνών, κανένας από τους 20 εμβολιασμένους συμμετέχοντες δεν είχε αναπτύξει PDAC ή βλάβη υψηλού κινδύνου που να απαιτεί χειρουργείο. Είναι ενθαρρυντική παρατήρηση αλλά ανεπαρκής για να ερμηνευτεί ως πρόληψη. Η δοκιμή δεν είχε τυχαιοποιημένο σκέλος ελέγχου, η ομάδα ήταν μικρή και ο καρκίνος του παγκρέατος μπορεί να εξελίσσεται επί πολλά χρόνια.

Οι ερευνητές πραγματοποίησαν επίσης post hoc απεικονιστική ανάλυση στους 16 εμβολιασμένους συμμετέχοντες που είχαν επαναληπτικές εξετάσεις. Τρεις μικρές κύστες φάνηκε να εξαφανίζονται και τρεις μειώθηκαν κατά τουλάχιστον 2 χιλιοστά. Το ποσοστό μείωσης ή εξαφάνισης 37,5% ήταν υψηλότερο από το 6,8% σε ξεχωριστά συγκροτημένη μη εμβολιασμένη ομάδα παρακολούθησης, με αναφερόμενη ακριβή τιμή p του Fisher 0,01. Η ακριβής δοκιμασία του Fisher συγκρίνει αναλογίες σε έναν μικρό πίνακα μετρήσεων· υπό το μοντέλο μηδενικής διαφοράς, μια κατανομή τουλάχιστον τόσο άνιση θα εμφανιζόταν περίπου 1% των φορές μόνο από τύχη. Αυτό δεν διορθώνει τη post hoc, μη τυχαιοποιημένη σύγκριση ούτε μετατρέπει τη συσχέτιση σε αιτιότητα. Για μια απλή εξήγηση του τι μπορεί και τι δεν μπορεί να πει μια τιμή p, δείτε τον οδηγό για την ανάγνωση ενός κλινικού αποτελέσματος.

Αυτή η σύγκριση δημιουργεί υπόθεση· δεν αποδεικνύει αποτελεσματικότητα του εμβολίου. Η κατανομή δεν ήταν τυχαιοποιημένη, η ανάλυση ήταν post hoc, δεν υπήρχαν επαναληπτικές εικόνες για τέσσερις εμβολιασμένους συμμετέχοντες και οι κύστες που εξαφανίστηκαν ήταν περίπου 4 χιλιοστά — αρκετά μικρές ώστε να έχουν σημασία η μεταβλητότητα μέτρησης

και απεικόνισης. Οι συγγραφείς δηλώνουν ρητά ότι δεν μπορούν να αποκλείσουν τεχνικά αποτελέσματα απεικόνισης και ότι το δείγμα και η παρακολούθηση είναι πολύ περιορισμένα για να συνδεθούν οι ανοσολογικές αποκρίσεις με τη σταθερότητα των κύστεων ή την επίπτωση PDAC. Οι βλάβες PanIN, οι συχνότεροι πρόδρομοι, συνήθως δεν είναι ορατές στη συνήθη απεικόνιση και δεν μετρήθηκαν άμεσα.

Τι σημαίνουν εδώ φάση I και ανοσογονικότητα

Φάση I σημαίνει ότι η μελέτη είναι πρώτη δοκιμή σε ανθρώπους με κύρια έμφαση στην ανεκτικότητα, την εφικτότητα και τη βιολογική δραστηριότητα. Δεν είναι το στάδιο δοκιμής που αποδεικνύει πρόληψη.

Ανοσογονικότητα σημαίνει ότι το εμβόλιο προκάλεσε μετρήσιμη ανοσολογική απόκριση στους στόχους του. Η απόκριση T κυττάρων είναι απαραίτητο βήμα για αυτή τη στρατηγική, αλλά αποτελεί εργαστηριακό υποκατάστατο και όχι απόδειξη ότι μειώθηκε ο κίνδυνος καρκίνου.

Αναχαίτιση σημαίνει προσπάθεια να σταματήσει ο καρκίνος σε κατάσταση υψηλού κινδύνου ή προκαρκίνου. Εδώ είναι στόχος του ερευνητικού προγράμματος, όχι αποτέλεσμα που αποδείχθηκε από αυτή τη δοκιμή.

Τι δεν αποδεικνύει αυτό

- Δεν δείχνει ότι το mKRAS-VAX προλαμβάνει τον καρκίνο του παγκρέατος. Δεν αποδείχθηκε καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας, δεν υπήρχε τυχαίοποιημένο σκέλος ελέγχου και οι 16,5 μήνες είναι σύντομοι σε σχέση με τη φυσική ιστορία του PDAC.
- Δεν δείχνει ότι το «κανένας συμμετέχων δεν ανέπτυξε PDAC» οφειλόταν στον εμβολιασμό. Με 20 συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου, ο αριθμός καρκίνων που θα αναμένονταν σε αυτό το σύντομο διάστημα είναι αβέβαιος και μπορεί να είναι μικρός ακόμη και χωρίς θεραπεία.
- Δεν δείχνει ότι το εμβόλιο συρρίκνωσε ή εξαφάνισε προκαρκινικές κύστες. Η σύγκριση ήταν post hoc και μη τυχαίοποιημένη, έγινε με ξεχωριστά συγκροτημένη ομάδα παρακολούθησης αντί για αντιστοιχισμένο έλεγχο, δεν είχε απεικόνιση παρακολούθησης για τέσσερις εμβολιασμένους συμμετέχοντες και βασίστηκε σε κύστες αρκετά μικρές — περίπου 4 χιλιοστά — ώστε να έχουν σημασία οι διακυμάνσεις μέτρησης και απεικόνισης.
- Δεν κάνει αυτό εγκεκριμένο εμβόλιο. Το mKRAS-VAX παραμένει πειραματικό και δοκιμάστηκε σε ένα κέντρο, σε στενά επιλεγμένη ομάδα.
- Δεν αποδεικνύει όφελος για άτομα μέσου κινδύνου, για ασθενείς με ενεργό PDAC ή για όλες τις ομάδες κληρονομικού κινδύνου.
- Δεν δείχνει ότι τα T κύτταρα του αίματος εισήλθαν στο πάγκρεας, αναγνώρισαν πρόδρομα κύτταρα στον ιστό ή προκάλεσαν αλλαγές στις κύστες. Ξεχωριστή ομάδα «παραθύρου ευκαιρίας» προορίζεται να εξετάσει ερωτήματα σε επίπεδο ιστού.
- Δεν καθορίζει τη μακροχρόνια ασφάλεια ή διάρκεια. Οι σπάνιες βλάβες απαιτούν μεγαλύτερες ομάδες, και οι ισχυρότερες αναλύσεις ανοσίας ενός έως δύο ετών χρησιμοποίησαν μικρά υποσύνολα και εργαστηριακή επέκταση.

Πόσο ισχυρά είναι τα στοιχεία;

Τα στοιχεία είναι αρκετά ισχυρά για τα στενά συμπεράσματα φάσης I: η εργασία αναφέρει βραχυπρόθεσμα δεδομένα ασφάλειας για την ομάδα των 20 συμμετεχόντων, 18 πληρούσαν ένα προκαθορισμένο αιματολογικό κριτήριο ανοσολογικής απόκρισης και πολλοί τύποι δοκιμών υποστήριξαν την παρουσία και επιμονή T κυττάρων που αντιδρούν σε μεταλλαγμένο KRAS.

Τα στοιχεία είναι αδύναμα για κλινικό όφελος, επειδή ο σχεδιασμός δεν κατασκευάστηκε για να το εκτιμήσει. Τα κριτήρια επιτυχίας της δοκιμής ήταν η ασφάλεια και μια μεταβολή ανοσολογικού δείκτη στο αίμα. Το καταληκτικό σημείο ασφάλειας αφορά τη βραχυπρόθεσμη ανεκτικότητα, ενώ η ανοσογονικότητα είναι υποκατάστατο για κλινικό όφελος· κανένα από τα δύο δεν αποδεικνύει ότι προλήφθηκε καρκίνος. Η απουσία PDAC, η σύγκριση κύστεων και η γλώσσα της «αναχαίτισης» πρέπει να αντιμετωπίζονται ως λόγοι για ελεγχόμενες, μακρύτερες μελέτες — όχι ως υποκατάστατά τους. Η μελέτη ήταν επίσης ερευνητικά καθοδηγούμενη σε ένα μόνο κέντρο και ορισμένα ανοσολογικά πειράματα χρησιμοποίησαν μόνο τρεις έως πέντε συμμετέχοντες.

Σχετικές συγκρούσεις συμφερόντων πρέπει να παραμένουν ορατές. Αρκετοί συγγραφείς αναφέρουν κατατεθειμένες πατέντες σχετικά με πεπτίδια KRAS ή υποδοχείς T κυττάρων, ενώ συγγραφείς αναφέρουν συμβουλευτικές, ερευνητικές ή άλλες σχέσεις με βιοτεχνολογικές και φαρμακευτικές εταιρείες, συμπεριλαμβανομένης της Adventris. Αυτές οι γνωστοποιήσεις δεν ακυρώνουν τις μετρήσεις, αλλά αυξάνουν τη σημασία της ανεξάρτητης αναπαραγωγής και ελεγχόμενων δοκιμών αποτελεσματικότητας.

Γιατί έχει σημασία

Ο καρκίνος του παγκρέατος συχνά εντοπίζεται πολύ αργά για θεραπεία με προοπτική ίασης. Οι μεταλλάξεις KRAS εμφανίζονται νωρίς και επαναλαμβάνονται σε πολλές πρόδρομες βλάβες, δημιουργώντας ελκυστικό στόχο για μια «έτοιμη προς χρήση» ανοσολογική στρατηγική πριν υπάρξει διηθητικός καρκίνος. Αυτή η δοκιμή ξεπερνά ένα πρώιμο εμπόδιο: σε μια μικρή ομάδα υψηλού κινδύνου, το μείγμα πεπτιδίων δεν προκάλεσε σοβαρή τοξικότητα σχετιζόμενη με το εμβόλιο και συνήθως παρήγαγε το επιδιωκόμενο σήμα T κυττάρων.

Το επόμενο εμπόδιο είναι πολύ υψηλότερο. Οι ερευνητές πρέπει να δείξουν ότι η απόκριση φτάνει στον σχετικό παγκρεατικό ιστό, επιμένει με ασφάλεια και αλλάζει κλινικά σημαντικά αποτελέσματα σε μεγαλύτερους και κατάλληλα ελεγχόμενους πληθυσμούς. Μέχρι τότε, πρόκειται για υποσχόμενο αποτέλεσμα ανοσολογικής μηχανικής, όχι για αποτέλεσμα πρόληψης.

Καθαρή σύνοψη

Μια μονοκεντρική δοκιμή φάσης I χορήγησε εμβόλιο πεπτιδίων KRAS έξι μεταλλάξεων σε 20 άτομα με οικογενειακό ή βλαστικό κίνδυνο καρκίνου του παγκρέατος και κυστικές ανωμαλίες του παγκρέατος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με το εμβόλιο ήταν βαθμού 1 ή 2 και 18 συμμετέχοντες πληρούσαν προκαθορισμένο κριτήριο απόκρισης T κυττάρων ειδικών για μεταλλαγμένο KRAS. Μικρότερες αναλύσεις παρακολούθησης βρήκαν επίμονες αποκρίσεις ή πιθανούς κλωνότυπους που προκλήθηκαν από το εμβόλιο σε ορισμένους συμμετέχοντες έως και δύο χρόνια. Κανένας συμμετέχων δεν ανέπτυξε PDAC σε διάμεσο διάστημα 16,5 μηνών, αλλά η δοκιμή ήταν μονού σκέλους, μη τυχαιοποιημένη και δεν σχεδιάστηκε για να ελέγξει την πρόληψη. Το εμβόλιο είναι πειραματικό· η μελέτη στηρίζει μεγαλύτερες δοκιμές αποτελεσματικότητας, όχι τον ισχυρισμό ότι ο καρκίνος του παγκρέατος προλήφθηκε.

Έλεγχος χωρίς υπερβολές

Τι δείχνει η εργασία: Σε 20 επιλεγμένους συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου, το mKRAS-VAX δεν είχε αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με το εμβόλιο πάνω από βαθμό 2 και παρήγαγε προκαθορισμένη απόκριση T κυττάρων στο αίμα σε 18 από 20. Ορισμένες ανοσολογικές αποκρίσεις και πιθανοί κλωνότυποι που προκλήθηκαν από το εμβόλιο παρέμεναν ανιχνεύσιμοι σε μεταγενέστερες επισκέψεις.

Τι είναι υποσχόμενο αλλά μη αποδεδειγμένο: Ότι αυτά τα T κύτταρα θα μπορούσαν να παρέχουν χρήσιμη ανοσολογική επιτήρηση απέναντι σε πρόδρομες παγκρεατικές βλάβες και τελικά να μειώσουν την επίπτωση PDAC.

Τι δεν δείχνει: Πρόληψη καρκίνου του παγκρέατος· κλινική αποτελεσματικότητα· έγκριση· όφελος στον γενικό πληθυσμό· εξόντωση προκαρκινικών κυττάρων σε επίπεδο ιστού· ή μακροχρόνια ασφάλεια σε μεγάλο πληθυσμό.

Κύριοι περιορισμοί: Είκοσι συμμετέχοντες· ένα κέντρο· ανοικτή, μη τυχαιοποιημένη, μονού σκέλους μελέτη· σύντομη διάρκεια παρακολούθησης· κανένα καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας· post hoc ανάλυση κύστεων με μη τυχαιοποιημένο συγκριτικό δείγμα· προαιρετικές μακροχρόνιες επισκέψεις και μικρά υποσύνολα ανοσολογικής ανάλυσης· μετρήσεις σε μεγάλο βαθμό περιορισμένες στο περιφερικό αίμα.

Πόση εμπιστοσύνη πρέπει να έχει ένας γενικός αναγνώστης; Μέτρια εμπιστοσύνη ότι το εμβόλιο ήταν ανεκτό και ανοσογόνο σε αυτή τη μικρή ομάδα. Πολύ χαμηλή εμπιστοσύνη ότι προλαμβάνει τον καρκίνο του παγκρέατος, επειδή αυτή η μελέτη δεν εξέτασε το ερώτημα με τρόπο που να μπορεί να το απαντήσει.

Πηγές

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>