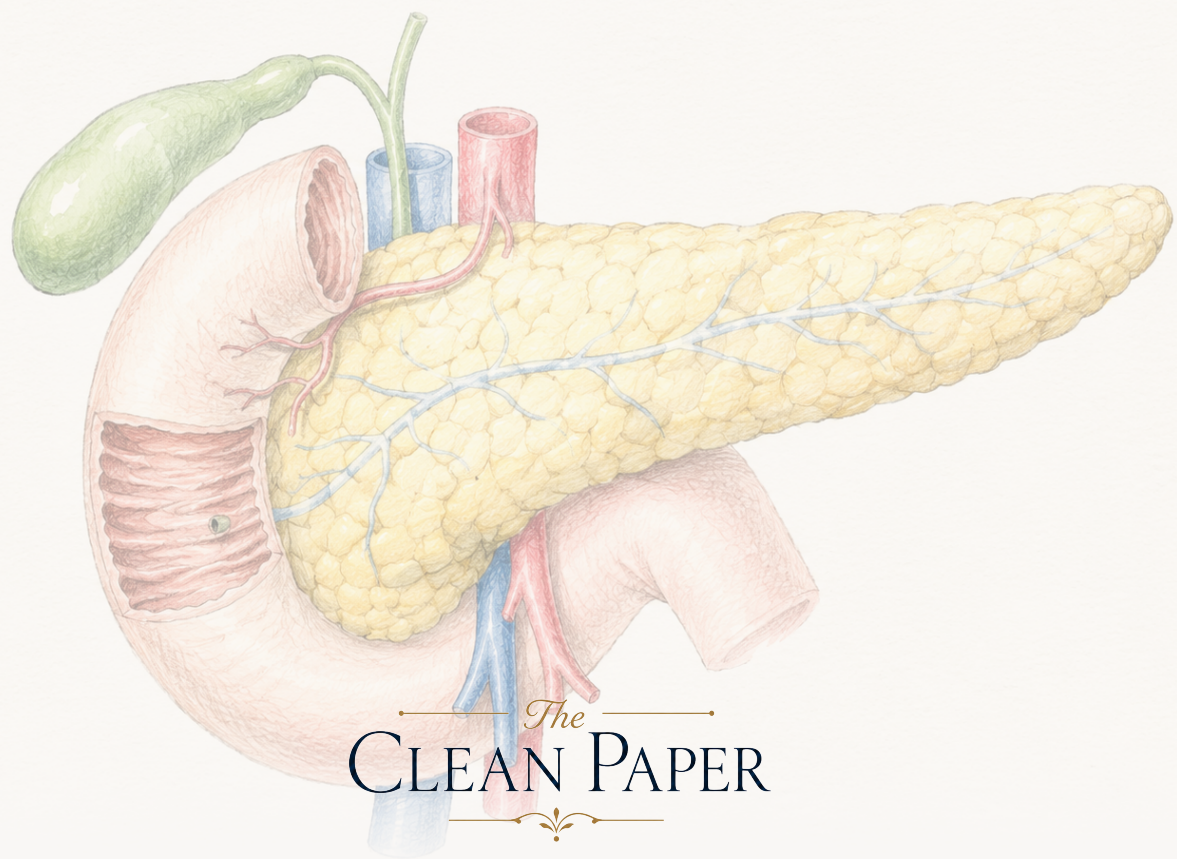




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Una vacuna contra KRAS desencadenó respuestas de células T en 18 de 20 participantes de alto riesgo — no demuestra que prevenga el cáncer de páncreas

Un ensayo de fase I realizado en un único centro probó una vacuna peptídica contra seis mutaciones de KRAS en 20 personas con riesgo hereditario o familiar de cáncer pancreático y anomalías quísticas del páncreas. Los acontecimientos adversos relacionados con la vacuna fueron de grado 1 o 2, 18 participantes cumplieron un criterio preespecificado de respuesta de células T en sangre y análisis de pequeños subconjuntos hallaron cierta persistencia inmunitaria hasta dos años. Ningún participante desarrolló cáncer pancreático durante una mediana de 16,5 meses, pero el estudio era abierto, no aleatorizado, de un solo brazo y no estaba diseñado para probar prevención. La vacuna es experimental; estos resultados justifican ensayos mayores de eficacia, no afirmar que se previno el cáncer.

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

La vacuna produjo una respuesta inmunitaria. La prevención sigue siendo una pregunta abierta

Una vacuna experimental dirigida contra seis formas mutantes comunes de **KRAS**, el gen alterado en la mayoría de los cánceres de páncreas, desencadenó una respuesta medible de células T en 18 de 20 personas con riesgo hereditario o familiar de la enfermedad. Los acontecimientos adversos relacionados con la vacuna comunicados en este estudio de fase I fueron de grado 1 o 2 en la escala CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer: el grado 1 suele significar leve y el grado 2 moderado; la escala continúa con grado 3 grave, grado 4 potencialmente mortal y grado 5 muerte relacionada con un acontecimiento adverso. Algunos clonotipos de células T inducidos por la vacuna aún podían detectarse uno o dos años después. Un clonotipo es un linaje de células T identificado por compartir una secuencia del receptor de células T, de modo que seguir clonotipos permite preguntar si los mismos linajes reactivos a la vacuna permanecen a lo largo del tiempo.

Son resultados tempranos significativos. También son mucho más limitados que «una vacuna previno el cáncer de páncreas». El ensayo era pequeño, de un solo brazo, abierto y diseñado en torno a la **seguridad y la inmunogenicidad**, no a la incidencia de cáncer. Ningún participante desarrolló adenocarcinoma ductal pancreático —PDAC— durante una mediana de seguimiento de 16,5 meses, pero con 20 participantes seleccionados, sin grupo de control aleatorizado y con seguimiento limitado, esa observación no puede establecer prevención.

La lectura correcta tiene, por tanto, dos partes: la vacuna parece suficientemente viable e inmunógena para justificar ensayos mayores, mientras que su beneficio clínico sigue siendo desconocido.

Quién entró en el ensayo

El ensayo de fase I de Johns Hopkins, registrado como **NCT05013216 Cohorte A**, incorporó a 20 personas entre abril de 2022 y febrero de 2026. Los participantes no procedían de una población general de cribado. Cumplían al menos un criterio predefinido de alto riesgo basado en antecedentes familiares o una variante **germinal** de predisposición al cáncer —un cambio hereditario del ADN presente en todo el cuerpo, no una mutación adquirida únicamente en un tumor—, y todos presentaban una anomalía pancreática radiográfica clasificada como neoplasia mucinosa papilar intraductal —IPMN—.

La mediana de edad de la cohorte era de 66,5 años. Diecisiete de los 20 tenían un familiar de primer grado con PDAC, 12 portaban una variante germinal y el mayor quiste pancreático tenía una mediana de diámetro de 0,7 centímetros. Nueve participantes presentaban quistes en más de una parte del páncreas.

Esa selección importa. El estudio pregunta si la vacunación es tolerable y puede entrenar células T dentro de un grupo vigilado y de riesgo inusualmente alto. No nos dice cómo funcionaría la vacuna en personas de riesgo medio, en pacientes que ya tienen cáncer pancreático o en una población más amplia y diversa: 19 de los 20 participantes eran blancos.

Qué es mKRAS-VAX

KRAS es una proteína de señalización. Las mutaciones que la dejan activada de forma permanente son acontecimientos impulsores tempranos en más del 90% de los PDAC y también son frecuentes en lesiones precursoras pancreáticas. **mKRAS-VAX** es una vacuna agrupada de péptidos sintéticos largos que cubre seis mutaciones recurrentes: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D y G13D. Los péptidos son cadenas de aminoácidos, los componentes básicos de las proteínas; aquí, cada péptido «largo» era un fragmento de KRAS de 21 aminoácidos que contenía un sitio mutante. **Agrupada** significa que los seis fragmentos prefabricados se mezclaron en una estrategia de vacuna lista para usar, en lugar de diseñar una secuencia específica para cada participante.

Los participantes recibieron cuatro rondas de vacunación en las semanas 1, 3, 5 y 13. Cada ronda combinó el conjunto de péptidos con el adyuvante inmunoestimulante poly-ICLC y se administró mediante varias inyecciones subcutáneas. Un **adyuvante** es un ingrediente auxiliar que refuerza u orienta la respuesta inmunitaria hacia el objetivo de la vacuna; poly-ICLC no era por sí mismo un objetivo de KRAS. La lección prevista para el sistema inmunitario no era «reconoce el tumor único de esta persona», sino «reconoce un conjunto de secuencias mutantes compartidas de KRAS que aparecen repetidamente en lesiones precancerosas pancreáticas».

La formulación prevista utilizaba el mismo conjunto no personalizado de seis mutaciones en cada ronda; no se rediseñaba para cada persona o visita. Hubo una salvedad de fabricación: el péptido G12A se omitió en algunas dosis, y el artículo no comunica una diferencia significativa en la respuesta a G12A entre quienes lo recibieron en al menos tres de las cuatro rondas y aquellos en cuyas dosis se eliminó.

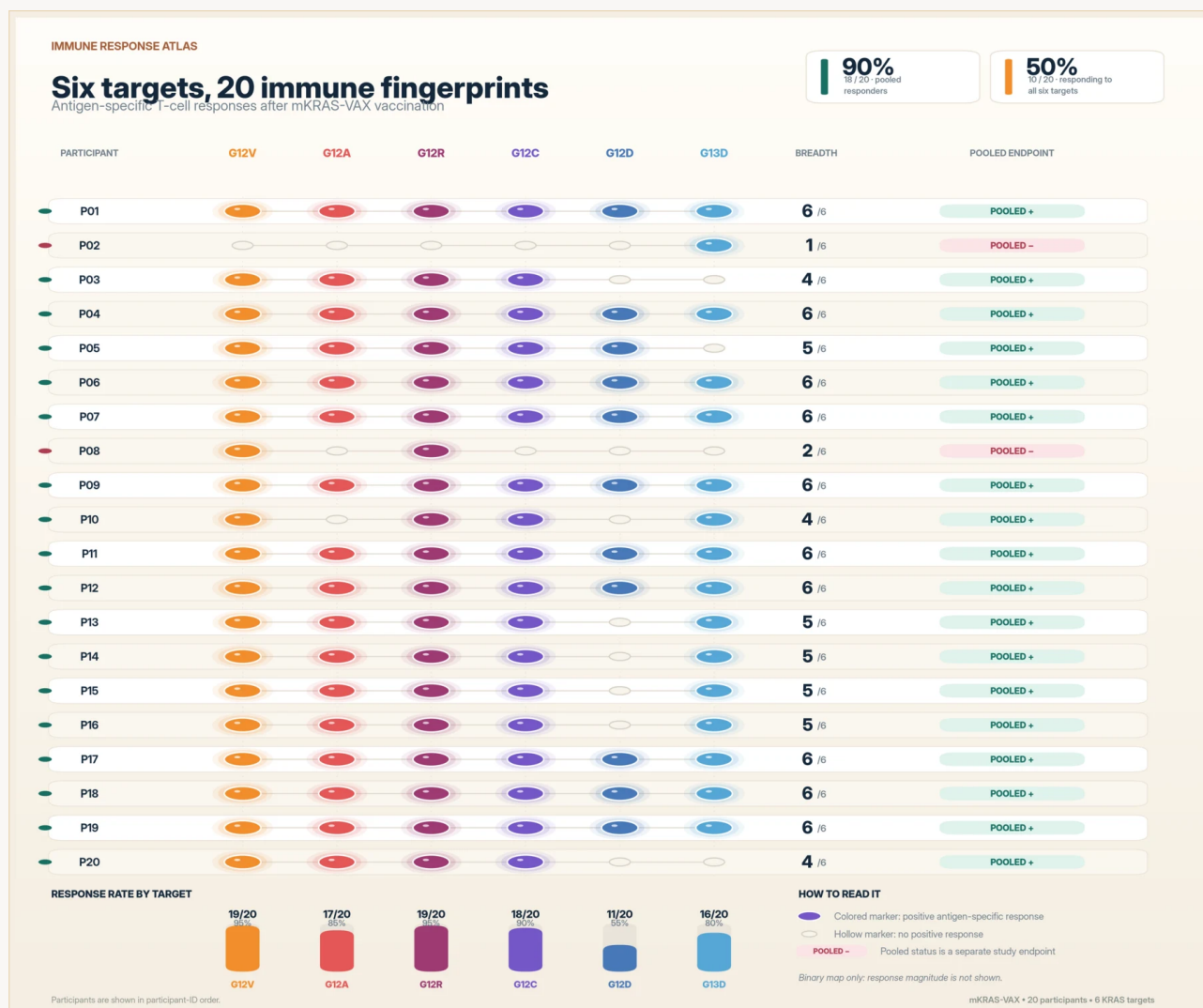
Los criterios de valoración coprimarios del ensayo eran la seguridad y el cambio de la actividad de células T específicas de KRAS mutante en sangre durante las primeras 17 semanas. No tenía potencia estadística ni diseño para probar si la vacunación reducía diagnósticos de cáncer o muertes.

Qué mostraron los resultados de seguridad e inmunidad

No se comunicó ningún acontecimiento relacionado con la vacuna por encima de grado 2 en estos 20 participantes. Las reacciones en el lugar de la inyección aparecieron en el 85%, la fatiga en el 70%, los escalofríos en el 40% y los síntomas seudogripales en el 40%; el artículo describe estos acontecimientos como autolimitados. Es una señal temprana favorable de seguridad, no un perfil completo. Un estudio de 20 personas no puede revelar de forma fiable daños infrecuentes o tardíos.

Para preguntar si la vacuna había entrenado las células T de la sangre para reconocer KRAS mutante, los investigadores expusieron células sanguíneas recogidas antes y después de la vacunación a los seis péptidos y utilizaron un ensayo ELISpot de IFN-gamma para contar las células que respondían. Dieciocho de los 20 participantes cumplieron el criterio preespecificado de respuesta inmunitaria del artículo: un aumento superior a 2,5 veces en la respuesta agrupada a los seis antígenos de KRAS. El aumento agrupado mediano fue de 18,2 veces, con un intervalo amplio de 1,8 a 167,1. Diez participantes desarrollaron una respuesta estadísticamente significativa frente a los seis antígenos, mientras que

incluso los dos situados por debajo del umbral de respuesta agrupada reaccionaron a mutaciones concretas.



Diez participantes mostraron respuestas significativas de células T frente a los seis antígenos específicos de mutación. Los dos participantes situados por debajo del umbral independiente de respuesta agrupada aun así reaccionaron a una o dos mutaciones concretas.

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

La respuesta no era idéntica para todas las mutaciones. G12A, G12V y G12R generalmente produjeron señales mayores que G12D y G13D. El estudio también halló respuestas en distintos tipos de HLA, lo que respalda —sin demostrarla— la idea de que un conjunto compartido de péptidos podría funcionar sin fabricar una vacuna a medida para cada persona.

La «durabilidad» se apoya en subconjuntos más pequeños

El resultado de persistencia del artículo es real, pero el denominador se estrecha a medida que se prolonga el seguimiento.

Dieciséis participantes regresaron para una extracción anual opcional de sangre y solo cinco habían alcanzado una visita a los dos años en el momento de corte de los datos. En pruebas directas *ex vivo*, 3 de esos 16 mantenían una respuesta agrupada significativa y 8 mantenían una respuesta significativa frente a al menos un antígeno de KRAS. Cuando los investigadores expandieron en el laboratorio las células sanguíneas con péptidos de KRAS, recuperaron respuestas en las cinco personas examinadas durante el seguimiento a largo plazo. Ese procedimiento puede revelar células de memoria poco frecuentes, pero no equivale a medir directamente una gran respuesta circulante.

La secuenciación del receptor de células T profundizó todavía más en subconjuntos aún menores. Para G12D y G12V, el equipo definió clonotipos **putativamente** inducidos por la vacuna mediante criterios estrictos de enriquecimiento y los siguió en tres participantes por antígeno. Aquí, putativo significa inferido por el momento de aparición y la expansión selectiva tras la estimulación con KRAS mutante, no demostrado mediante una prueba directa de que cada receptor se uniera a KRAS. Una mediana del 18,6% de los clonotipos de la fase de primado seguía siendo reactiva al cabo de uno o dos años. Esto respalda la persistencia de cierta memoria inmunitaria vinculada a la vacuna; no muestra que esas células llegaran al tejido precursor pancreático ni que impidieran que una lesión se transformara en cáncer.

La comparación de los quistes es exploratoria, no un resultado de eficacia

Tras una mediana de 16,5 meses, ninguno de los 20 participantes vacunados había desarrollado PDAC ni una lesión de alto riesgo que exigiera cirugía. Es una observación alentadora e insuficiente para interpretarla como prevención. El ensayo no tenía brazo de control aleatorizado, la cohorte era pequeña y el cáncer de páncreas puede desarrollarse durante muchos años.

Los investigadores también realizaron un análisis post hoc de imagen en los 16 participantes vacunados con exploraciones de seguimiento. Tres quistes pequeños parecían haberse resuelto y otros tres disminuyeron al menos 2 milímetros. La tasa resultante de reducción o resolución, del 37,5%, fue superior al 6,8% observado en una cohorte de vigilancia no vacunada reunida por separado, con un valor p comunicado de 0,01 mediante la prueba exacta de Fisher. La prueba exacta de Fisher compara proporciones en una pequeña tabla de recuentos; bajo su modelo de ausencia de diferencia, una distribución al menos tan desigual aparecería por azar aproximadamente el 1% de las veces. Esto no corrige la comparación post hoc y no aleatorizada ni convierte asociación en causalidad. Para una explicación sencilla de lo que un valor p puede y no puede decir, véase la guía para leer un resultado clínico.

Esta comparación genera una hipótesis; no establece eficacia de la vacuna. La asignación no fue

aleatoria, el análisis fue post hoc, no había imágenes de seguimiento de cuatro participantes vacunados y los quistes que desaparecieron medían unos 4 milímetros, lo bastante pequeños como para que importen la variabilidad de medición y de imagen. Los autores dicen explícitamente que no pueden excluir efectos técnicos de imagen y que la muestra y el seguimiento son demasiado limitados para relacionar las respuestas inmunitarias con la estabilidad de los quistes o la incidencia de PDAC. Las lesiones PanIN, los precursores más comunes, suelen ser invisibles en las imágenes rutinarias y no se midieron directamente.

Qué significan aquí fase I e inmunogenicidad

Fase I significa que el estudio es una prueba temprana en seres humanos centrada principalmente en tolerabilidad, viabilidad y actividad biológica. No es la fase del ensayo que establece prevención.

Inmunogenicidad significa que la vacuna causó una respuesta inmunitaria medible frente a sus objetivos. Una respuesta de células T es un paso necesario para esta estrategia, pero es un resultado indirecto de laboratorio, no una prueba de que disminuyera el riesgo de cáncer.

Intercepción significa intentar detener el cáncer durante un estado de alto riesgo o precanceroso. Aquí es el objetivo del programa de investigación, no un resultado demostrado por este ensayo.

Lo que esto no demuestra

- **No** demuestra que mKRAS-VAX prevenga el cáncer de páncreas. No se estableció ningún criterio de valoración de eficacia, no había brazo de control aleatorizado y 16,5 meses son pocos frente a la historia natural del PDAC.
- **No** demuestra que «ningún participante desarrolló PDAC» fuera consecuencia de la vacunación. Con 20 participantes de alto riesgo, el número de cánceres esperado en un intervalo tan corto es incierto y podría ser pequeño incluso sin tratamiento.
- **No** demuestra que la vacuna redujera o resolviera quistes precancerosos. La comparación de quistes fue post hoc y no aleatorizada, se realizó frente a una cohorte de vigilancia reunida por separado y no frente a un control emparejado, carecía de imágenes de seguimiento para cuatro participantes vacunados y dependía de quistes lo bastante pequeños —unos 4 milímetros— como para que importaran la variabilidad de medición y de imagen.
- **No** convierte esto en una vacuna aprobada. mKRAS-VAX sigue siendo experimental y se probó en un único centro dentro de una cohorte muy seleccionada.
- **No** establece beneficio para personas de riesgo medio, pacientes con PDAC activo ni todos los grupos de riesgo hereditario.
- **No** muestra que las células T de la sangre entraran en el páncreas, reconocieran células precursoras en el tejido o causaran cambios en los quistes. Una cohorte independiente de oportunidad antes de cirugía pretende responder preguntas a escala tisular.
- **No** resuelve la seguridad o la durabilidad a largo plazo. Los daños raros exigen cohortes mayores, y los análisis inmunitarios más sólidos a uno o dos años utilizaron subconjuntos pequeños y expansión en laboratorio.

¿Qué solidez tienen las pruebas?

Las pruebas son razonablemente sólidas para las conclusiones estrechas de fase I: el artículo comunica datos de seguridad a corto plazo para la cohorte de 20 participantes, 18 cumplieron un criterio preespecificado de respuesta inmunitaria en sangre y varios tipos de ensayo respaldaron la presencia y persistencia de células T reactivas a KRAS mutante.

Las pruebas son débiles para el beneficio clínico porque el diseño no estaba construido para estimarlo. Los criterios de éxito del ensayo eran la seguridad y un cambio en un marcador inmunitario sanguíneo. El criterio de seguridad aborda la tolerabilidad a corto plazo, mientras que la inmunogenicidad es un indicador indirecto del beneficio clínico; ninguno establece que se previniera el cáncer. La ausencia de PDAC, la comparación de quistes y el lenguaje de «intercepción» deben tratarse como motivos para realizar estudios controlados y más largos, no como sustitutos de ellos. El estudio también fue iniciado por investigadores en un único centro, y algunos experimentos inmunológicos utilizaron solo entre tres y cinco participantes.

Los conflictos relevantes deben seguir visibles. Varios autores declaran patentes presentadas relacionadas con péptidos de KRAS o receptores de células T, y se comunican actividades de consultoría, investigación u otros vínculos con empresas biotecnológicas y farmacéuticas, incluida Adventris. Estas declaraciones no invalidan las mediciones, pero aumentan la importancia de la replicación independiente y de ensayos controlados de eficacia.

Por qué importa

El cáncer de páncreas a menudo se detecta demasiado tarde para un tratamiento curativo. Las mutaciones de KRAS aparecen pronto y se repiten en muchas lesiones precursoras, lo que crea un objetivo atractivo para una estrategia inmunitaria «lista para usar» antes de que exista cáncer invasivo. Este ensayo supera un obstáculo inicial: en una pequeña cohorte de alto riesgo, el conjunto de péptidos no produjo toxicidad grave relacionada con la vacuna y generó por lo general la señal de células T prevista.

El siguiente obstáculo es mucho mayor. Los investigadores deben mostrar que la respuesta llega al tejido pancreático relevante, persiste de forma segura y modifica resultados clínicamente significativos en poblaciones mayores y adecuadamente controladas. Hasta entonces, es un resultado prometedor de ingeniería inmunitaria, no un resultado de prevención.

En pocas palabras

Un ensayo de fase I realizado en un único centro administró una vacuna peptídica contra seis mutaciones de KRAS a 20 personas con riesgo familiar o germinal de cáncer pancreático y anomalías quísticas del páncreas. Los acontecimientos adversos relacionados con la vacuna fueron de grado 1

o 2, y 18 participantes cumplieron un criterio preespecificado de respuesta de células T específica de KRAS mutante. Análisis de seguimiento más pequeños hallaron respuestas persistentes o clonotipos putativamente inducidos por la vacuna en algunos participantes hasta dos años después. Ningún participante desarrolló PDAC durante una mediana de 16,5 meses, pero el ensayo era de un solo brazo, no aleatorizado y no estaba diseñado para probar prevención. La vacuna es experimental; el estudio respalda ensayos mayores de eficacia, no la afirmación de que se haya prevenido el cáncer de páncreas.

Sin rodeos

Lo que muestra el artículo: en 20 participantes seleccionados de alto riesgo, mKRAS-VAX no tuvo ningún acontecimiento relacionado con la vacuna por encima de grado 2 y produjo una respuesta preespecificada de células T en sangre en 18 de 20. Algunas respuestas inmunitarias y clonotipos putativamente inducidos por la vacuna siguieron siendo detectables en visitas posteriores.

Lo que es prometedor, pero no está demostrado: que esas células T puedan proporcionar vigilancia inmunitaria útil frente a lesiones precursoras pancreáticas y acabar reduciendo la incidencia de PDAC.

Lo que no muestra: prevención del cáncer de páncreas; eficacia clínica; aprobación; beneficio en la población general; destrucción de células precancerosas a escala tisular; ni seguridad a largo plazo en una población grande.

Limitaciones principales: 20 participantes; un solo centro; diseño abierto, no aleatorizado, de un solo brazo; mediana de seguimiento corta; ausencia de criterio de eficacia; análisis post hoc de quistes con comparador no aleatorizado; visitas a largo plazo opcionales y pequeños subconjuntos para análisis inmunitarios; mediciones limitadas principalmente a sangre periférica.

¿Cuánta confianza debería tener un lector general? Confianza moderada en que la vacuna fue tolerable e inmunógena dentro de esta pequeña cohorte. Confianza muy baja en que prevenga el cáncer de páncreas, porque este estudio no puso a prueba esa pregunta de una forma capaz de responderla.

Fuentes

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>