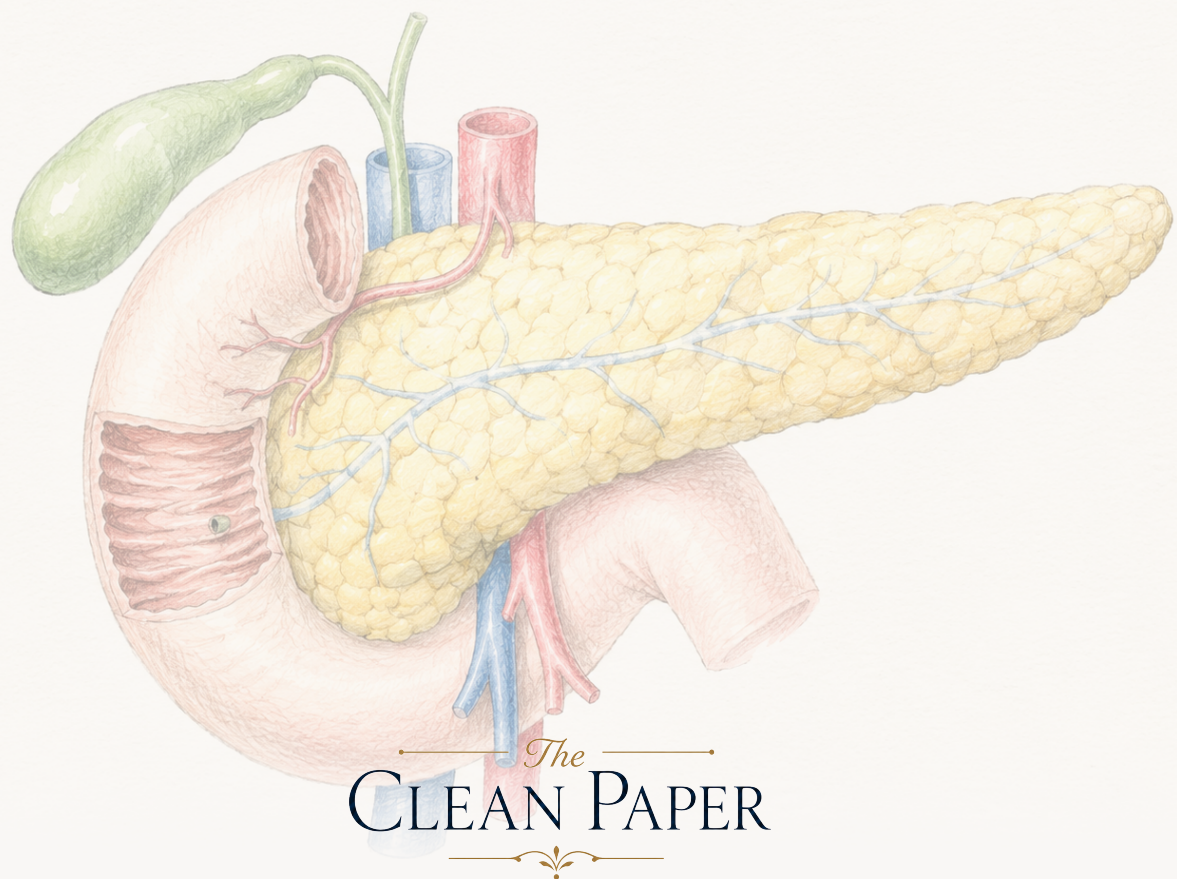




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

KRAS cjepivo izazvalo je odgovor T stanica u 18 od 20 visokorizičnih sudionika — nije dokaz da sprječava rak gušterače

Jednocentrično ispitivanje faze I testiralo je peptidno cjepivo protiv šest KRAS mutacija u 20 osoba s nasljednim ili obiteljskim rizikom za rak gušterače i cističnim abnormalnostima gušterače. Nuspojave povezane s cjepivom bile su stupnja 1 ili 2, 18 sudionika zadovoljilo je unaprijed definirani kriterij odgovora T stanica u krvi, a analize manjih podskupina pronašle su određenu imunološku postojanost do dvije godine. Nitko nije razvio rak gušterače tijekom medijana praćenja od 16,5 mjeseci, ali studija je bila otvorena, nerandomizirana, s jednom skupinom i nije bila dizajnirana za testiranje prevencije. Cjepivo je eksperimentalno; ovi rezultati opravdavaju veća ispitivanja učinkovitosti, 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

Cjepivo je izazvalo imunološki odgovor. Prevencija je još otvoreno pitanje

Eksperimentalno cjepivo usmjereno na šest čestih mutiranih oblika gena **KRAS**, promijenjenog u većini karcinoma gušterače, izazvalo je mjerljiv odgovor T stanica u 18 od 20 osoba s nasljednim ili obiteljskim rizikom za bolest. Nuspojave povezane s cjepivom prijavljene u ovom ispitivanju faze I bile su stupnja 1 ili 2 prema CTCAE ljestvici američkog Nacionalnog instituta za rak: stupanj 1 općenito znači blago, stupanj 2 umjereno, a ljestvica se nastavlja preko stupnja 3, teško, stupnja 4, životno ugrožavajuće, do stupnja 5, smrti povezane s nuspojavom. Neki klonotipovi T stanica inducirani cjepivom mogli su se pronaći i jednu ili dvije godine kasnije. Klonotip je loza T stanica prepoznata po zajedničkoj sekvenci receptora T stanica, pa praćenje klonotipova omogućuje istraživačima da pitaju ostaju li iste loze reaktivne na cjepivo prisutne kroz vrijeme.

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

Ispravno čitanje zato ima dva dijela: cjepivo se čini dovoljno izvedivim i imunogenim da opravda veća ispitivanja, dok klinička korist ostaje nepoznata.

Tko je ušao u ispitivanje

Ispitivanje faze I na Johns Hopkinsu, registrirano kao **NCT05013216 Cohort A**, uključilo je 20 osoba između travnja 2022. i veljače 2026. Sudionici nisu bili opća populacija za probir. Zadovoljavali su najmanje jedan unaprijed definirani kriterij visokog rizika temeljen na obiteljskoj 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 skupine bio je 66,5 godina. Sedamnaest od 20 imalo je srodnika prvog stupnja s PDAC-om, 12 je nosilo zametnu varijantu, a najveća cista gušterače imala je medijan promjera 0,7 centimetara. Devet sudionika imalo je ciste u više od jednog dijela gušterače.

Taj odabir je važan. Studija pita je li cijepljenje podnošljivo i može li istrenirati T stanice u praćenoj skupini neuobičajeno visokog rizika. Ne govori nam kako bi cjepivo djelovalo kod osoba prosječnog rizika, bolesnika koji već imaju rak gušterače ili šire i raznolikije populacije: 19 od 20 sudionika bili su bijelci.

Što 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 združeno sintetsko cjepivo dugih peptida koje 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 sadržava jedno mutirano mjesto. **Združeno** znači da je šest unaprijed proizvedenih fragmenata pomiješano u jedno standardizirano cjepivo umjesto da se za svakog sudionika zasebno izrađuje prilagođena sekvenca.

Sudionici su primili četiri kruga cijepljenja u 1., 3., 5. i 13. tjednu. Svaki je krug kombinirao 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 cjepiva; poly-ICLC sam nije bio KRAS cilj. Namjera nije bila imunološkom sustavu reći „prepoznaj jedinstveni tumor ove osobe”, nego „prepoznaj skup zajedničkih mutiranih KRAS sekvenci koje se ponavljaju u prekanceroznim promjenama gušterače”.

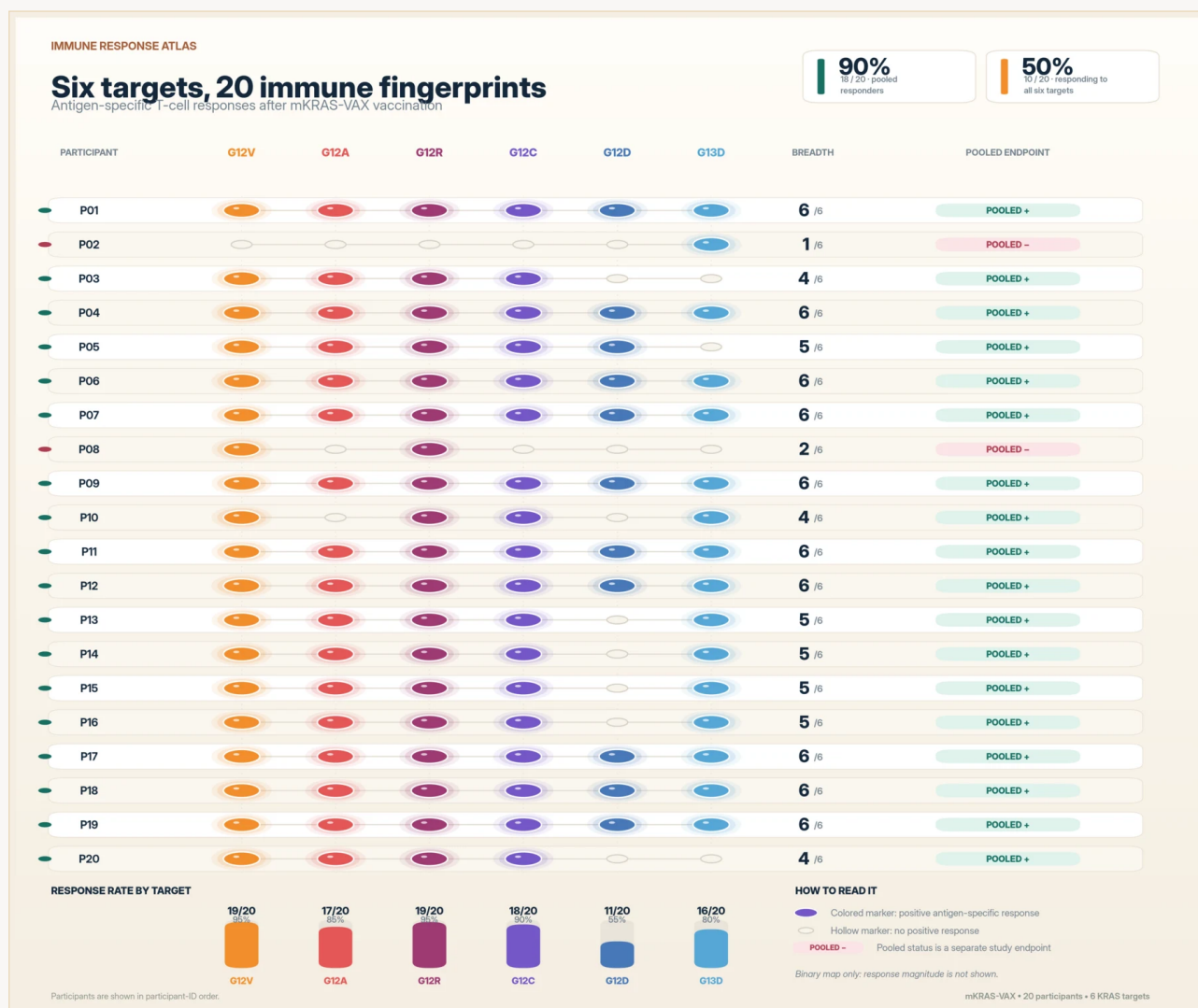
Planirana formulacija koristila je isti nepersonalizirani pool od šest mutacija u svakom krugu; nije se iznova dizajnirala za svaku osobu ili posjet. Postojao je jedan proizvodni problem: peptid G12A izostavljen je iz nekih doza, a rad navodi da nije bilo značajne razlike u odgovoru na G12A između sudionika 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 stanica specifičnih za mutirani KRAS u krvi unutar 17 tjedana. Studija nije imala statističku snagu niti dizajn za ispitivanje smanjuje li cijepljenje broj dijagnoza raka ili smrti.

Što su pokazali rezultati sigurnosti i imunološkog odgovora

U ovih 20 sudionika nije prijavljen nijedan događaj povezan s cjepivom iznad stupnja 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 cjepivo istreniralo T stanice iz krvi da prepoznaju mutirani KRAS, istraživači su krvne stanice uzete prije i nakon cijepljenja izložili šest peptida i IFN-gama ELISpot testom brojili stanice koje reagiraju. Osamnaest od 20 sudionika 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 sudionika razvilo je statistički značajan odgovor na svih šest antigena, dok su i dva sudionika ispod združenog praga odgovora reagirala na odabrane mutacije.



Deset sudionika imalo je značajan odgovor T stanica na svih šest mutacijski specifičnih antigena. Dva sudionika 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 podupire — ali ne dokazuje — ideju da bi zajednički peptidni pool mogao djelovati bez izrade posebnog cjepiva za svaku osobu.

„Trajan” se oslanja na manje podskupine

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

Šesnaest sudionika vratilo se na neobavezno godišnje vađenje krvi, a do presjeka podataka samo ih je pet stiglo do dvogodišnjeg posjeta. U izravnom 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 stanice KRAS peptidima, ponovno su pronašli odgovore u svih pet osoba

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

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

Usporedba cista je istraživačka, a ne rezultat učinkovitosti

Nakon medijana od 16,5 mjeseci nijedan od 20 cijepljenih sudionika 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 skupinu, kohorta je bila mala, a rak gušterače može se razvijati godinama.

Istraživači su također proveli post hoc analizu snimanja u 16 cijepljenih sudionika s kontrolnim snimkama. Tri male ciste više se nisu vidjele, a tri su se smanjile za najmanje 2 milimetra. Dobivena stopa smanjenja ili nestanka od 37,5% bila je viša od 6,8% u zasebno sastavljenoj necijepljenoj kohorti pod nadzorom, uz prijavljenu Fisherovu egzaktnu p-vrijednost 0,01. Fisherov egzaktni test uspoređuje 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 usporedbu niti pretvara povezanost u uzročnost. Za jednostavno objašnjenje što p-vrijednost može, a što ne može reći pogledajte vodič za čitanje kliničkog rezultata.

Ta usporedba stvara hipotezu; ne utvrđuje učinkovitost cjepiva. Raspodjela nije bila randomizirana, analiza je bila post hoc, snimke praćenja nedostajale su za četvero cijepljenih sudionika, a ciste koje su nestale bile su velike oko 4 milimetra — dovoljno male da su važne pogreške 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 izravno mjerene.

Što ovdje znače faza I i imunogenost

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

Imunogenost znači da je cjepivo izazvalo mjerljiv imunološki odgovor na svoje ciljeve. Odgovor T stanica 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.

Što ovo ne dokazuje

- **Ne** pokazuje da mKRAS-VAX sprječava rak gušterače. Nije utvrđen ishod učinkovitosti, nije bilo randomizirane kontrolne skupine, a 16,5 mjeseci kratko je razdoblje u odnosu na prirodnu povijest PDAC-a.
- **Ne** pokazuje da je činjenica da „nijedan sudionik nije razvio PDAC” posljedica cijepljenja. Kod 20 visokorizičnih sudionika broj karcinoma koji bi se očekivao u tako kratkom razdoblju nesiguran je i može biti malen čak i bez liječenja.
- **Ne** pokazuje da je cjepivo smanjilo ili uklonilo prekancerozne ciste. Usporedba cista bila je post hoc i nerandomizirana, provedena prema zasebno sastavljenoj nadzornoj kohorti, a ne uparenoj kontroli, bez kontrolnih snimki za četvero cijepljenih sudionika i oslanjala se na ciste dovoljno male (oko 4 milimetra) da su varijabilnost mjerenja i snimanja važni.
- **Ne** čini ovo odobrenim cjepivom. 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 skupine nasljednog rizika.
- **Ne** pokazuje da su T stanice iz krvi ušle u gušteraču, prepoznale prekancerozne stanice 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 podskupine i laboratorijsko proširenje stanica.

Koliko su jaki dokazi?

Dokazi su razumno jaki za uske zaključke faze I: rad navodi kratkoročne sigurnosne podatke za kohortu od 20 sudionika, 18 ih je zadovoljilo unaprijed definirani kriterij imunološkog odgovora u krvi, a nekoliko vrsta testova poduprlo je prisutnost i postojanost T stanica 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, usporedba cista i jezik „intercepcije” treba tretirati kao razloge za provođenje kontroliranih, duljih studija — ne kao njihove zamjene. Studiju su također pokrenuli istraživači u jednom centru, a neki imunološki pokusi uključivali su samo tri do pet sudionika.

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

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

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 cjepivom i obično je izazvao željeni signal T stanica.

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.

Sažetak bez uljepšavanja

Jednocentrično ispitivanje faze I dalo je peptidno cjepivo protiv šest KRAS mutacija 20 osoba s obiteljskim ili zametnim rizikom za rak gušterače i cističnim abnormalnostima gušterače. Nuspojave povezane s cjepivom bile su stupnja 1 ili 2, a 18 sudionika zadovoljilo je unaprijed definirani kriterij odgovora T stanica specifičnih za mutirani KRAS. Manje analize praćenja pronašle su postojane odgovore ili pretpostavljene klonotipove inducirane cjepivom u dijela sudionika do dvije godine. Nijedan sudionik nije razvio PDAC tijekom medijana od 16,5 mjeseci, ali ispitivanje je bilo s jednom skupinom, nerandomizirano i nije bilo dizajnirano za testiranje prevencije. Cjepivo je eksperimentalno; studija podupire veća ispitivanja učinkovitosti, a ne tvrdnju da je rak gušterače spriječen.

Provjera bez okolišanja

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

Što je obećavajuće, ali nedokazano: Da bi te T stanice mogle pružiti korisni imunološki nadzor prekanceroznih lezija gušterače i naposljetku smanjiti pojavnost PDAC-a.

Što rad ne pokazuje: Prevenciju raka gušterače; kliničku učinkovitost; odobrenje; korist u općoj pop-

ulaciji; ubijanje prekanceroznih stanica na razini tkiva; ili dugoročnu sigurnost u velikoj populaciji.

Glavna ograničenja: Dvadeset sudionika; jedan centar; otvorena, nerandomizirana studija s jednom skupinom; kratak medijan praćenja; bez ishoda učinkovitosti; post hoc analiza cista s nerandomiziranim usporednim uzorkom; neobavezni dugoročni posjeti i male podskupine za imunološke analize; mjerenja uglavnom ograničena na perifernu krv.

Koliko povjerenja treba imati opći čitatelj? Umjereno povjerenje da je cjepivo bilo podnošljivo i imunogeno u ovoj maloj kohorti. Vrlo nisko povjerenje da sprječava 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>