



KRAS պատվաստանյութը T քջջային պատասխան առաջացրեց բարձր ռիսկ ունեցող 20 մասնակիցներից 18-ի մոտ — սա դեռ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի կանխարգելման ապացույց չէ

Մեկ կենտրոնում անցկացված I փուլի փորձարկումը վեց KRAS մոլտացիայի պեպտիդային պատվաստանյութ է ստուգել ժառանգական կամ ընտանեկան ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի ռիսկ և կիստոզ փոփոխություններ ունեցող 20 մարդու մոտ: Պատվաստանյութին վերագրված անցանկալի երևույթները եղել են 1-ին կամ 2-րդ աստիճանի, 18 մասնակիցներ բավարարել են արյան T քջիջների պատասխանի նախապես սահմանված չափանիշը, իսկ փոքր ենթախմբերի վերլուծություններում որոշ իմունային արձագանքներ պահպանվել են մինչև երկու տարի: Միջին 16.5 ամսվա ընթացքում ոչ մի մասնակցի մոտ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ չի զարգացել, բայց ուսումնասիրությունը եղել է բաց, ոչ պատահականացված, մեկ թևով և նախատեսված չի եղել կանխարգելումը ստուգելու համար: Պատվաստանյութը փորձարարական է. արդյունքները հիմնավորում են ավելի մեծ արդյունավետության փորձեր, ոչ պնդում, որ քաղցկեղը կանխվել է:

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

Պատվաստանյութը իմունային պատասխան առաջացրեց: Կանխարգելումը դեռ բաց հարց է

Փորձարարական պատվաստանյութը, որն ուղղված է **KRAS** գենի վեց տարածված մուտանտ ձևերի դեմ՝ գեն, որը փոփոխված է ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղների մեծ մասում, չափելի T բջջային պատասխան է առաջացրել հիվանդության ժառանգական կամ ընտանեկան բարձր ռիսկ ունեցող 20 մարդկանցից 18-ի մոտ: Այս I փուլի ուսումնասիրությունում պատվաստանյութին վերագրված անցանկալի երևույթները National Cancer Institute-ի CTCAE սանդղակով եղել են 1-ին կամ 2-րդ աստիճանի. 1-ին աստիճանը սովորաբար նշանակում է թերթ, 2-րդը՝ միջին, իսկ սանդղակը շարունակվում է մինչև 3-րդ՝ ծանր, 4-րդ՝ կյանքին սպառնացող, և 5-րդ՝ անցանկալի երևույթի հետ կապված մահ: Պատվաստանյութով առաջացած որոշ T բջջային կլոնոտիպեր դեռ հայտնաբերվել են մեկ կամ երկու տարի անց: Կլոնոտիպը T բջջիջների գիծ է, որը նույնականացվում է ընդհանուր T բջջային ռեցեպտորի հաջորդականությամբ, ուստի կլոնոտիպերին հետևելը թույլ է տալիս հարցնել՝ նույն պատվաստանյութարձագանքող գծերը պահպանվո՞ւմ են ժամանակի ընթացքում:

Մրանք նշանակալի վաղ արդյունքներ են: Բայց դրանք շատ ավելի նեղ են, քան «պատվաստանյութը կանխեց ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը»: Փորձարկումը փոքր էր, մեկ թևով, բաց և նախագծված **անվտանգության ու իմունոգենության** շուրջ, ոչ քաղցկեղի դեպքերի հաճախականության: Միջին 16.5 ամսվա հետևման ընթացքում ոչ մի մասնակցի մոտ pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) չի զարգացել, բայց ընտրված 20 մասնակցով, պատահականացված վերահսկիչ խմբի բացակայությամբ և սահմանափակ հետևմամբ այս դիտարկումը կանխարգելում հաստատել չի կարող:

Այսպիսով ճիշտ ընթերցումը երկմաս է. պատվաստանյութը բավական իրագործելի և բավական իմունոգեն է թվում ավելի մեծ փորձարկումներ արդարացնելու համար, մինչև կլինիկական օգուտը մնում է անհայտ:

Ովքեր են մտել փորձարկման մեջ

Johns Hopkins-ի I փուլի փորձարկումը՝ գրանցված որպես **NCT05013216 Cohort A**, 2022 թ. ապրիլից մինչև 2026 թ. փետրվար ընդգրկել է 20 մարդ: Մասնակիցները ընդհանուր սկրինինգային պոպուլյացիա չէին: Նրանք բավարարել են ընտանեկան պատմության կամ **գերմիկային** քաղցկեղային նախատրամադրվածության տարբերակի հիման վրա առնվազն մեկ նախապես սահմանված բարձր ռիսկի չափանիշ՝ ժառանգական ԴՆԹ փոփոխություն, որը ներկա է ամբողջ մարմնում, ոչ միայն ուռուցքում ձեռք բերված մուտացիա, և բոլորի մոտ պատկերային հետազոտությամբ ենթաստամոքսային գեղձի փոփոխություն էր դասակարգվել որպես intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN):

Կոհորտի մեդիան տարիքը 66.5 էր: 20-ից 17-ը PDAC ունեցող առաջին աստիճանի ազգական ունեին, 12-ը կրում էին գերմիլնային տարբերակ, իսկ ամենամեծ ենթաստամոքսային կիստայի մեդիան տրամագիծը 0.7 սանտիմետր էր: Ինք մասնակից կիստաներ ունեին ենթաստամոքսային գեղձի մեկից ավելի հատվածներում:

Այս ընտրությունն Էական է: Ուսումնասիրությունը հարցնում է՝ պատվաստումը տանելի՞ է և կարո՞ղ է T բջիջներ «ուսուցանել» վերահսկվող, անսովոր բարձր ռիսկով խմբում: Այն չի ասում, թե պատվաստանյութը ինչպես կաշխատեր միջին ռիսկի մարդկանց, արդեն ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղ ունեցող հիվանդների կամ ավելի լայն ու բազմազան պոպուլյացիայի մոտ. 20 մասնակիցներից 19-ը սպիտակամորթ էին:

Ինչ է mKRAS-VAX-ը

KRAS-ը ազդանշանային սպիտակուց է: Մուտացիաները, որոնք այն «միացված» են թողնում, PDAC-ների ավելի քան 90%-ում վաղ driver իրադարձություններ են և տարածված են նաև ենթաստամոքսային գեղձի նախաքաղցկեղային ախտահարումների մեջ: **mKRAS-VAX**-ը pooled սինթետիկ երկար պեպտիդային պատվաստանյութ է, որը ընդգրկում է վեց կրկնվող մուտացիա՝ G12V, G12A, G12R, G12C, G12D և G13D: Պեպտիդները ամինաթթուների շղթաներ են՝ սպիտակուցների կառուցման բլոկները: Այստեղ յուրաքանչյուր «երկար» պեպտիդ 21-ամինաթթվանոց KRAS հատված էր, որը պարունակում էր մեկ մուտանտ տեղ: **Pooled** նշանակում է, որ նախապես պատրաստված վեց հատվածները խառնվել էին մեկ պատրաստի ընդհանուր ռազմավարության մեջ՝ յուրաքանչյուր մասնակցի համար առանձին հաջորդականություն պատրաստելու փոխարեն:

Մասնակիցները պատվաստման չորս փուլ են ստացել 1, 3, 5 և 13 շաբաթներին: Յուրաքանչյուր փուլ պեպտիդային խառնուրդը միավորել է իմունային համակարգը խթանող poly-ICLC ադյուվանտի հետ և ներմուծվել մի քանի ենթամաշկային ներարկման տեղերով: **Ադյուվանտը** օժանդակ բաղադրիչ է, որը ուժեղացնում կամ ուղղորդում է իմունային պատասխանը պատվաստանյութի թիրախի նկատմամբ. poly-ICLC-ն ինքնին KRAS թիրախ չէր: Իմունային համակարգին նախատեսված «դասը» ոչ թե «ճանաչիր մեկ մարդու եզակի ուռուցքը» էր, այլ «ճանաչիր մուտանտ KRAS-ի այն ընդհանուր հաջորդականությունները, որոնք կրկնվում են ենթաստամոքսային նախաքաղցկեղներում»:

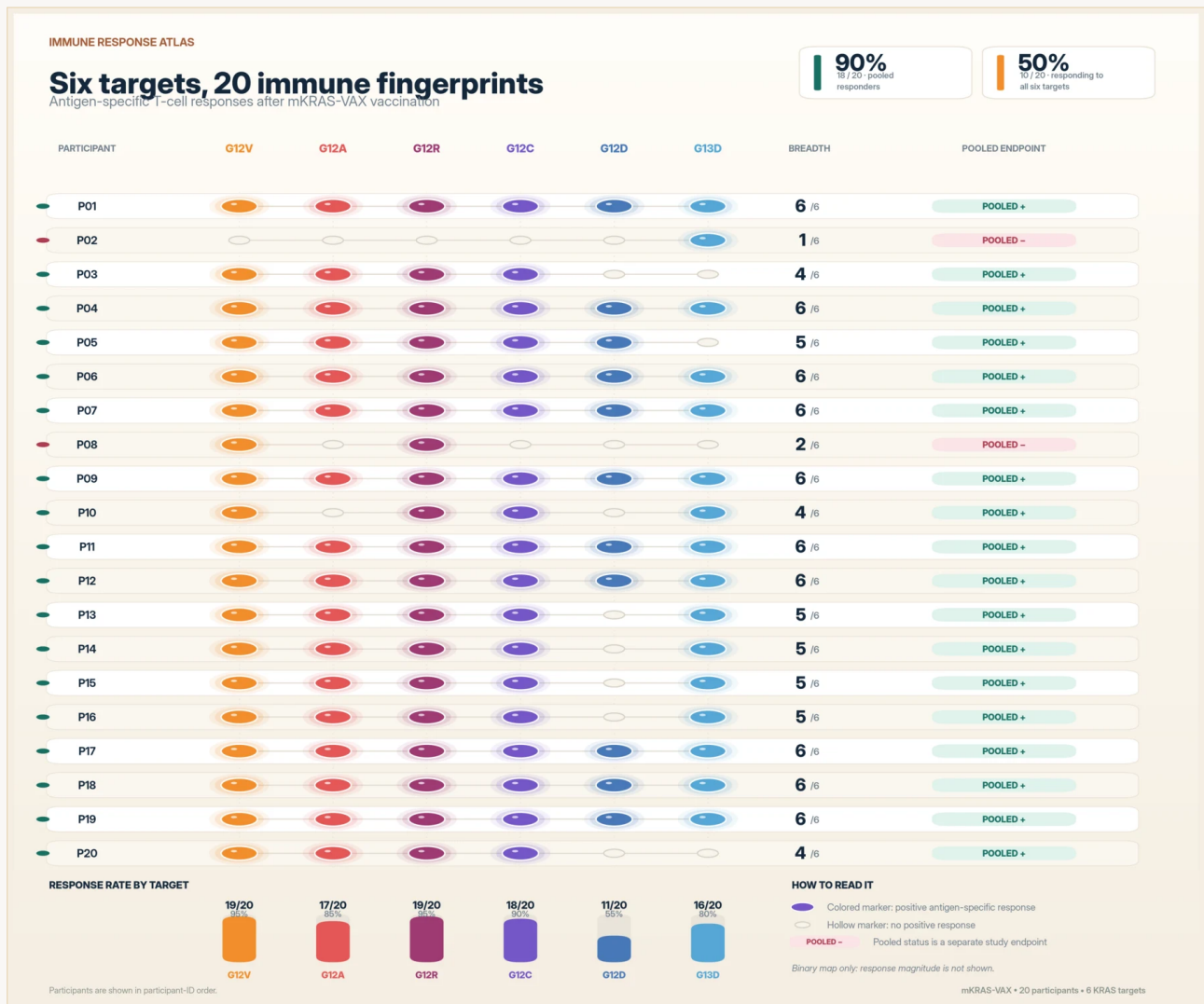
Պլանավորված ձևակերպումը յուրաքանչյուր փուլում օգտագործել է նույն վեց մուտացիայից բաղկացած ոչ անհատականացված խառնուրդը. այն յուրաքանչյուր անձի կամ այցելության համար նորից չի նախագծվել: Կար մեկ արտադրական սահմանափակում. G12A պեպտիդը որոշ դեղաչափերից բացակայել է, և հոդվածը G12A պատասխանի նշանակալի տարբերություն չի հաղորդում այն մասնակիցների միջև, ովքեր այն ստացել են առնվազն չորս փուլերից երեքում, և նրանց, ում դեպքում այն դուրս է մնացել:

Փորձարկման համաառաջնային վերջնակետերն էին անվտանգությունը և 17 շաբաթվա ընթացքում արյան մեջ մուտանտ-KRAS-հատուկ T բջջային ակտիվության փոփոխությունը: Այն վիճակագրական հզորություն կամ դիզայն չունեն ստուգելու՝ պատվաստումը նվազեցնո՞ւմ է քաղցկեղի ախտորոշումները կամ մահերը:

Ինչ ցույց տվեցին անվտանգության և իմունային արդյունքները

Այս 20 մասնակիցների մոտ պատվաստանյութին վերագրված 2-րդ աստիճանից բարձր որևէ երևույթ չի հադորդվել: Ներարկման տեղային արձագանքներ եղել են 85%-ի մոտ, հոգնածություն՝ 70%-ի, դող՝ 40%-ի և գրիպանման ախտանիշներ՝ 40%-ի մոտ: Հոդվածը դրանք նկարագրում է որպես ինքնասահմանափակվող: Սա բարենպաստ վաղ անվտանգության ազդանշան է, ոչ ամբողջական անվտանգության պրոֆիլ: 20 մարդու ուսումնասիրությունը չի կարող հուսալիորեն բացահայտել հազվադեպ կամ ուշացած վնասները:

Ստուգելու համար՝ պատվաստանյութը սովորեցրե՞լ է արյան T բջիջներին ճանաչել մուտանտ KRAS-ը, հետազոտողները պատվաստումից առաջ և հետո հավաքված արյան բջիջները ենթարկել են վեց պեպտիդների և IFN-gamma ELISpot փորձով հաշվել արձագանքող բջիջները: 20 մասնակիցներից 18-ը բավարարել են հոդվածի նախապես սահմանված իմունային responder չափանիշը՝ վեց KRAS հակաժինների pooled պատասխանի ավելի քան 2.5-ապատիկ աճ: Մեդիան pooled աճը 18.2-ապատիկ էր՝ լայն 1.8–167.1 միջակայքով: Տասը մասնակից բոլոր վեց հակաժինների նկատմամբ վիճակագրորեն նշանակալի պատասխան են ունեցել, իսկ նույնիսկ pooled responder շեմից ցածր երկու մասնակիցները արձագանքել են ընտրված մուտացիաների:



Տասը մասնակից նշանակալի T րջջային պատասխան են ունեցել բոլոր վեց մուտացիահատուկ հակածինների նկատմամբ: Առանձին pooled-պատասխան շեմից ցածր երկու մասնակիցները միևնույն է արձագանքել են մեկ կամ երկու ընտրված մուտացիայի:

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

Պատասխանը բոլոր մուտացիաների համար նույնը չէր: G12A, G12V և G12R-ը ընդհանուր առմամբ ավելի մեծ ազդանշաններ են տվել, քան G12D-ն և G13D-ն: Ուսումնասիրությունը նաև տարբեր HLA տեսակների միջով արձագանքներ է գտել՝ աջակցելով, բայց չապացուցելով այն գաղափարը, որ ընդհանուր պեպտիդային խառնուրդը կարող է աշխատել առանց յուրաքանչյուր անձի համար պատվաստանյութը անհատականացնելու:

«Տևական» արդյունքը հենվում է ավելի փոքր ենթախմբերի վրա

Հոդվածի պահպանման արդյունքը իրական է, բայց հետևումը խորանալուն գուգրնթաց հայտարարն փոքրանում է:

Տասնվեց մասնակից վերադարձել են տարեկան կամքնոտի արյան հավաքման համար, իսկ տվյալների cutoff-ի պահին միայն հինգն էին հասել երկամյա այցին: Ուղիղ ex vivo փորձարկման մեջ այդ 16-ից 3-ը պահպանել են նշանակալի pooled պատասխան, իսկ 8-ը՝ առնվազն մեկ KRAS հակածնի նկատմամբ նշանակալի պատասխան: Երբ հետազոտողները լաբորատորիայում KRAS պեպտիդներով ընդլայնել են արյան բջիջները, երկարաժամկետ հետևման համար փորձարկված բոլոր հինգ մարդկանց մոտ պատասխաններ են վերականգնել: Այդ ընթացակարգը կարող է բացահայտել ցածր հաճախականությամբ հիշողության բջիջներ, բայց նույնը չէ, ինչ անմիջապես մեծ շրջանառվող պատասխան չափելը:

Ի բջջային ռեցեպտորի sequencing-ը ավելի խոր է գնացել՝ էլ ավելի փոքր ենթախմբերում: G12D-ի և G12V-ի համար թիմը խիստ հարստացման չափանիշներով սահմանել է **ենթադրյալ** պատվաստանյութով առաջացած կլոնոտիպեր և հետևել դրանց յուրաքանչյուր հակածնի համար երեք մասնակցի մոտ: Այստեղ «ենթադրյալ» նշանակում է՝ եզրակացված դրանց ժամանակից և մուտանտ-KRAS խթանումից հետո ընտրողական ընդլայնումից, ոչ ուղղակի փորձով ապացուցված, որ յուրաքանչյուր ռեցեպտոր KRAS է կապում: Prime փուլում եղած կլոնոտիպերի մեդիան 18.6%-ը մեկ կամ երկու տարի անց մնացել է արձագանքող: Սա աջակցում է պատվաստանյութի հետ կապված որոշ իմունային հիշողության պահպանմանը, բայց չի ցույց տալիս, որ այդ բջիջները հասել են ենթաստամոքսային նախաքաղցկեղային հյուսվածք կամ կանխել են ախտահարման քաղցկեղ դառնալը:

Կիստաների համեմատությունը հետախուզական է, ոչ արդյունավետության արդյունք

Միջին 16.5 ամսվա ընթացքում 20 պատվաստված մասնակիցներից ոչ մեկի մոտ PDAC կամ վիրահատություն պահանջող բարձր ռիսկի ախտահարում չի զարգացել: Սա հաճելի դիտարկում է և անբավարար՝ որպես կանխարգելում մեկնաբանելու համար: Փորձարկումը պատահականացված վերահսկիչ թև չունեւ, կոհորտը փոքր էր, իսկ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը կարող է տարիներով զարգանալ:

Հետազոտողները նաև post hoc պատկերային վերլուծություն են կատարել այն 16 պատվաստված մասնակիցների մոտ, ովքեր հետագա սկաններ ունեին: Երեք փոքր կիստա կարծես անհետացել է, իսկ երեքը նվազել են առնվազն 2 միլիմետրով: Ստացված 37.5% նվազեցման կամ անհետացման հաճախականությունն ավելի բարձր էր, քան առանձին հավաքված չպատվաստված հսկողության կոհորտի 6.8%-ը՝

հաղորդված Fisher ճշգրիտ p-արժեք = 0.01: Fisher-ի ճշգրիտ թեստը համեմատում է համամասնությունները փոքր թվերի աղյուսակում. նրա «տարբերություն չկա» մոդելի ներքո առնվազն այսքան անհավասար բաժանումը պատահականորեն տեղի կունենար մոտ 1% դեպքերում: Դա չի վերացնում post hoc, ոչ պատահականացված համեմատության խնդիրը և կապը չի դարձնում պատճառականություն: p-արժեքի իմաստի ու սահմանների պարզ բացատրության համար տես կլինիկական արդյունք կարդալու ուղեցույցը:

Այս համեմատությունը հիպոթեզ է ստեղծում, ոչ պատվաստանյութի արդյունավետությունն հաստատում: Բաշխումը պատահականացված չէր, վերլուծությունը post hoc էր, պատվաստված չորս մասնակցի համար հետագա պատկերում չկար, իսկ անհետացած կիստաները մոտ 4 միլիմետր էին՝ այնքան փոքր, որ չափման և պատկերման փոփոխականությունը կարևոր է: Հեղինակները բացահայտ ասում են, որ չեն կարող բացառել տեխնիկական պատկերային ազդեցությունները և որ նմուշն ու հետևումը չափազանց սահմանափակ են իմունային պատասխանները կիստաների կայունության կամ PDAC-ի հաճախականության հետ կապելու համար: PanIN ախտահարումները՝ ամենատարածված նախաքաղցկեղները, սովորական պատկերումով սովորաբար անտեսանելի են և ուղղակիորեն չեն չափվել:

Ինչ են այստեղ նշանակում I փուլը և իմունոգենությունը

I փուլը նշանակում է, որ սա մարդկանց վրա վաղ փորձարկում է, որը հիմնականում կենտրոնացած է տանելիության, իրազործելիության և կենսաբանական ակտիվության վրա: Մա այն փորձարկման փուլը չէ, որը հաստատում է կանխարգելումը:

Իմունոգենությունը նշանակում է, որ պատվաստանյութը չափելի իմունային պատասխան է առաջացրել իր թիրախների նկատմամբ: T բջջային պատասխանը այս ռազմավարության համար անհրաժեշտ քայլ է, բայց փոխարինող լաբորատոր արդյունք է, ոչ ապացույց, որ քաղցկեղի ռիսկը նվազել է:

Interception-ը նշանակում է փորձել կանգնեցնել քաղցկեղը բարձր ռիսկի կամ նախաքաղցկեղային վիճակում: Այստեղ դա հետազոտական ծրագրի նպատակն է, ոչ այս փորձարկումով ցուցադրված արդյունք:

Ինչ սա չի ապացուցում

- Այն **չի** ցույց տալիս, որ mKRAS-VAX-ը կանխում է ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը: Արդյունավետության վերջնական չի հաստատվել, պատահականացված վերահսկիչ թև չի եղել, իսկ 16.5 ամիսը կարճ է PDAC-ի բնական պատմության համեմատ:
- Այն **չի** ցույց տալիս, որ «ոչ մի մասնակցի մոտ PDAC չզարգացավ» փաստը պատվաստման հետևանք էր: 20 բարձր ռիսկի մասնակցի դեպքում այս կարճ միջակայքում առանց բուժման սպասվող քաղցկեղների թիվը անորոշ է և կարող

Է փոքր լինել:

- Այն **չի** ցույց տալիս, որ պատվաստանյութը փոքրացրել կամ անհետացրել է նախաքաղցկեղային կիստաները: Կիստաների համեմատությունը post hoc և ոչ պատահականացված էր, կատարվել է առանձին հավաքված հսկողության կոհորտի, ոչ համապատասխանեցված վերահսկիչի դեմ, պատվաստված չորս մասնակցի մոտ հետագա պատկերում չկար, իսկ որոշիչ կիստաները այնքան փոքր էին՝ մոտ 4 միլիմետր, որ չափման ու պատկերման փոփոխականությունը կարևոր է:
- Այն **չի** դարձնում սա հաստատված պատվաստանյութ: mKRAS-VAX-ը շարունակում է փորձարարական մնալ և փորձարկվել է մեկ կենտրոնում՝ նեղ ընտրված կոհորտի մեջ:
- Այն **չի** հաստատում օգուտ միջին ռիսկի մարդկանց, ակտիվ PDAC ունեցող հիվանդների կամ բոլոր ժառանգական ռիսկի խմբերի համար:
- Այն **չի** ցույց տալիս, որ արյան T բջիջները մտել են ենթաստամոքսային գեղձ, հյուսվածքում ճանաչել նախաքաղցկեղային բջիջները կամ կիստաների փոփոխությունն առաջացրել: Առանձին վիրահատությունից առաջ դիտարկման կոհորտը նախատեսված է հյուսվածքային մակարդակի հարցերի համար:
- Այն **չի** լուծում երկարաժամկետ անվտանգությունն ու տևականությունը: Հազվադեպ վնասները մեծ կոհորտներ են պահանջում, իսկ մեկերկու տարվա ամենաուժեղ իմունային վերլուծությունները փոքր ենթախմբեր և լաբորատոր ընդլայնում են օգտագործել:

Որքան ուժեղ են ապացույցները

Նեղ I փուլի եզրակացությունների համար ապացույցները բավական ուժեղ են. հոդվածը 20 մասնակցի կոհորտի կարճաժամկետ անվտանգության տվյալներ է հաղորդում, 18-ը բավարարել են նախապես սահմանված արյան իմունային պատասխանի չափանիշը, իսկ մի քանի փորձի տեսակներ աջակցել են մուտանտ-KRAS-արձագանքող T բջիջների ներկայությանն ու որոշ պահպանմանը:

Կլինիկական օգուտի համար ապացույցները թույլ են, որովհետև դիզայնը նախատեսված չէր այն գնահատելու համար: Փորձարկման հաջողության չափանիշները անվտանգությունն ու արյան իմունային մարկերի փոփոխությունն էին: Անվտանգության վերջնակետը վերաբերում է կարճաժամկետ տանելիությանը, իսկ իմունոգենությունը կլինիկական օգուտի surrogate է. ոչ մեկը չի հաստատում, որ քաղցկեղը կանխվել է: PDAC-ի բացակայությունը, կիստաների համեմատությունը և «interception» բառապաշարը պետք է դիտարկել որպես պատճառներ ավելի երկար վերահսկվող ուսումնասիրություններ վարելու համար, ոչ դրանց փոխարինող: Ուսումնասիրությունը նաև հետազոտողի նախաձեռնությամբ էր, մեկ կենտրոնում, իսկ որոշ իմունաբանական փորձեր օգտագործել են ընդամենը երեքից հինգ մասնակից:

Կարևոր շահերի բախումները պետք է տեսանելի մնան: Մի քանի հեղինակներ հայտնում են KRAS պեպտիդների կամ T բջջային ռեցեպտորների հետ կապված արտոնագրային հայտեր, իսկ հեղինակները հաղորդում են խորհրդատվական,

հետազոտական կամ այլ կապեր կենսատեխնոլոգիական և դեղագործական ընկերություններին այդ թվում Adventris-ի հետ: Այս հայտարարագրերը չափումները չեն անվավերացնում, բայց բարձրացնում են անկախ կրկնման և վերահսկվող արդյունավետության փորձերի կարևորությունը:

Ինչու է սա կարևոր

Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը հաճախ հայտնաբերվում է չափազանց ուշ՝ բուժիչ միջամտության համար: KRAS մուտացիաները առաջանում են վաղ և կրկնվում են բազմաթիվ նախաքաղցկեղային ախտահարումների մեջ՝ ստեղծելով գրավիչ թիրախ պատրաստի ընդհանուր իմունային ռազմավարության համար՝ մինչև ինվազիվ քաղցկեղի առաջացումը: Այս փորձարկումը հաղթահարում է վաղ խոչընդոտը. փոքր բարձր ռիսկի կոհորտում պեպտիդային խառնուրդը ծանր պատվաստանյութային թունավորություն չի առաջացրել և սովորաբար ստեղծել է նախատեսված T բջջային ազդանշանը:

Հաջորդ խոչընդոտը շատ ավելի բարձր է: Հետազոտողները պետք է ցույց տան, որ պատասխանը հասնում է համապատասխան ենթաստամոքսային հյուսվածքին, անվտանգ պահպանվում է և ավելի մեծ ու ճիշտ վերահսկվող պոպուլյացիաներում փոխում է կլինիկապես նշանակալի արդյունքները: Մինչ այդ սա խոստումնալից իմունային ինժեներական արդյունք է, ոչ կանխարգելման արդյունք:

Կարճ ամփոփում

Մեկ կենտրոնի I փուլի փորձարկումը վեց մուտացիայի KRAS պեպտիդային պատվաստանյութ է տվել ընտանեկան կամ գերմիլինային ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի ռիսկ և կիստոգ փոփոխություններ ունեցող 20 մարդու: Պատվաստանյութին վերագրված անցանկալի երևույթները եղել են 1-ին կամ 2-րդ աստիճանի, և 18 մասնակից բավարարել են նախապես սահմանված մուտանտ-KRAS-հատուկ T բջջային պատասխանի չափանիշը: Ավելի փոքր երկարաժամկետ վերլուծություններում որոշ մասնակիցների մոտ պատասխաններ կամ ենթադրյալ պատվաստանյութով առաջացած կլոնոտիպեր պահպանվել են մինչև երկու տարի: Միջին 16.5 ամսվա ընթացքում ոչ մի մասնակցի մոտ PDAC չի զարգացել, բայց փորձարկումը մեկ թևով, ոչ պատահականացված էր և նախատեսված չէր կանխարգելումը ստուգելու համար: Պատվաստանյութը փորձարարական է. ուսումնասիրությունը աջակցում է ավելի մեծ արդյունավետության փորձերին, ոչ պնդմանը, որ ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը կանխվել է:

Առանց չափազանցության

Ինչ է ցույց տալիս հոդվածը. Ընտրված 20 բարձր ռիսկի մասնակիցների մոտ mKRAS-VAX-ին վերագրված 2-րդ աստիճանից բարձր երևույթ չի հադորդվել և 20-ից 18-ի մոտ առաջացրել է նախապես սահմանված արյան T բջջային պատասխան: Որոշ իմունային պատասխաններ և ենթադրյալ պատվաստանյութով առաջացած կլոնոտիպեր ավելի ուշ այցելությունների ժամանակ դեռ հայտնաբերվել են:

Ինչն է խոստումնալից, բայց ապացուցված չէ. Որ այս T բջիջները կարող են օգտակար իմունային հսկողություն ապահովել ենթաստամոքսային գեղձի նախաքաղցկեղային ախտահարումների դեմ և ի վերջո նվազեցնել PDAC-ի հաճախականություն:

Ինչ չի ցույց տալիս. Ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղի կանխարգելում, կլինիկական արդյունավետություն, հաստատում, օգուտ ընդհանուր պոպուլյացիայում, հյուսվածքային մակարդակով նախաքաղցկեղային բջիջների սպանություն կամ մեծ պոպուլյացիայում երկարաժամկետ անվտանգություն:

Հիմնական սահմանափակումները. Քսան մասնակից, մեկ կենտրոն, բաց, ոչ պատահականացված և մեկ թևով դիզայն, կարճ մեդիան հետևում, արդյունավետության վերջնակետի բացակայություն, post hoc կիստաների վերլուծություն ոչ պատահականացված համեմատիչով, կամքնտիր երկարաժամկետ այցեր ու փոքր իմունային ենթախմբեր, և չափումների մեծ մասը սահմանափակված է ծայրամասային արյամբ:

Որքան վստահություն պետք է ունենա սովորական ընթերցողը. Միջին վստահություն, որ այս փոքր կոհորտում պատվաստանյութը տանելի և իմունոգեն էր: Շատ ցածր վստահություն, որ այն կանխում է ենթաստամոքսային գեղձի քաղցկեղը, որովհետև այս ուսումնասիրությունը այդ հարցը պատասխանելու ձևով չի ստուգել:

Աղբյուրներ

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>