



The CLEAN PAPER

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

Երեք երիտասարդ հիվանդ փորձարարական T բջիջներ ստանալուց տարիներ անց ողջ էին և առանց հիվանդության: Փուլ 1 փորձարկումը չի կարող ցույց տալ, թե ինչն է առաջացրել այդ արդյունքները

ReMIND-ը յուրաքանչյուր հիվանդի սեփական արյունից լաբորատորիայում աճեցված T բջիջներ ներարկեց բարձր ռիսկով ուղեղի ուռուցքներ ունեցող 33 երեխայի և երիտասարդի: Բջիջները բազմացվել էին քաղցկեղային բջիջներում հնարավոր երեք սպիտակուցների նկատմամբ արձագանքելու համար: Երեք հիվանդ առաջին ներարկումից հետո ունեցել են ավելի քան 31.8, 41.2 և 51.6 ամիս առանց հիվանդության միջակայքեր, այդ թվում՝ մեկ ամբողջական պատասխան պատկերային չափանիշներով: Ագրեսիվ ուղեղաբնային ուռուցքի խմբում ոչ մի սկան բավարար փոքրացում կամ անհետացում ցույց չտվեց փորձարկման նախապես սահմանված պատասխանային շեմին հասնելու համար: Նույն վաղ անվտանգության և դոզայի փորձարկումը գրանցեց մեկ մահ, որը իր կանոններով բավական լուրջ էր դոզան բարձրացնելու դեմ հաշվելու համար: Առանց համեմատական խմբի ուսումնասիրությունը չի կարող ցույց տալ, թե արդյոք T բջիջներն են առաջացրել երեք արդյունքները:

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda · Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Author Correction

Nature Medicine-ը 2026 թվականի հուլիսի 22-ին հրապարակել է Author Correction` շահերի բախման հայտարարության ձևակերպումը հստակեցնելու համար: Այստեղ օգտագործվում է ուղղված հոդվածը. կլինիկական տվյալներն ու եզրակացությունները չեն փոխվել:

Author Correction →

Երեք երիտասարդ հիվանդ փորձարարական T բջիջներ ստանալուց տարիներ անց ողջ էին և առանց հիվանդության: Փուլ 1 փորձարկում չի կարող ցույց տալ, թե ինչն է առաջացրել այդ արդյունքները

Ավելի քան 31.8 ամիս: Ավելի քան 41.2 ամիս: Ավելի քան 51.6 ամիս:

Սրանք փորձարարական T բջջային բուժման առաջին ներարկումից հետո փաստագրված երեք առանց հիվանդության միջակայքեր են: Առաջինը վերաբերում էր 14-ամյա հիվանդի, որի մեղուլորյաստոման մի քանի անգամ վերադարձել էր. դիտարկումն ավարտվեց, երբ հիվանդը դուրս եկավ ուսումնասիրությունից: Երկրորդը վերաբերում էր հազվադեպ աստրոբլաստոմայով 8-ամյա հիվանդի և հոդվածի տվյալների փակման պահին դեռ շարունակվում էր: Երրորդը վերաբերում էր վերադարձած գլիոբլաստոմայով 14-ամյա հիվանդի և նույնպես շարունակվում էր:

Ամիսների թիվը կարող է կլինիկական ու հեռավոր հնչել: Այստեղ դա մարդկային փաստը տեսադաշտում պահելու միակ ազնիվ ձևն է: Հոդվածը չի ասում, թե այդ տարիներն ինչպես են զգացվել: Այն ասում է, որ բարձր ռիսկով ուղեղի ուռուցքներ ունեցող երեք երիտասարդ հիվանդ բջիջները ստանալուց հետո տարիներով ողջ էին` առանց փաստագրված հիվանդության:

Այն **չի** ասում, որ այդ արդյունքները բջիջներն են առաջացրել:

Այս տարբերակումը պատմության ողնաշարն է: ReMIND-ը բաց պիտակով էր, այսինքն` ընտանիքներն ու բժիշկները գիտեին, թե ինչ բուժում է տրվել: Այն նաև պատահականացված չէր. նշանակված համեմատական խումբ չկար: Եվ դա փուլ 1 ուսումնասիրություն էր` վաղ փուլ, որի առաջին նպատակն էր ստուգել, թե արդյոք բազմաթիրախ T բջիջները կարելի է արտադրել, տալ և ուսումնասիրել տանելի դոզայով, ոչ թե արդյոք դրանք երկարացնում են գոյատևումը: Այն գրանցեց երեք բացառիկ կլինիկական պատմություն: Բայց նաև գրանցեց, որ ագրեսիվ ուղեղաբնային ուռուցքների խմբում ոչ մի սկան բավարար փոքրացում կամ անհետացում ցույց չտվեց փորձարկման նախապես սահմանված պատասխանային շեմին հասնելու

համար, արձանագրվեցին ուռուցքի այտուցի հետ կապված երկու լուրջ դեպքեր, որոնք հնարավոր է կապված էին բուժման հետ, և մեկ մահացու դեպք, որը փորձարկման կանոններով բավական լուրջ էր դոզան այլևս չբարձրացնելու համար:

Տարիներն իրական են: Պատճառային վերագրումը՝ անորոշ: Երկու ճշմարտություններն էլ արժանի են պատմության կենտրոնում մնալու:

Յուրաքանչյուր հիվանդի սեփական արյունից պատրաստված բուժում

Բուժումը կոչվում է **TAA-T թերապիա**՝ tumor-associated-antigen-կոնկրետ T բջիջներ, այսինքն՝ ուռուցքաստացված հակաժիններին հատուկ T բջիջներ: T բջիջները իմունային բջիջներ են, որոնք կարող են ճանաչել որոշակի մոլեկուլային բեկորներ: Հետազոտողները յուրաքանչյուր մասնակցից արյուն էին վերցնում, ապա լաբորատորիայում բազմացնում տվյալ մարդու սեփական T բջիջները՝ դրանք միաժամանակ ներկայացնելով ուռուցքների հետ կապված երեք սպիտակուցների բեկորների՝ **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) և **survivin**, որը մասնակցում է բջջի գոյատևմանն ու բաժանմանը: Այս սպիտակուցները կարող են առկա լինել մանկական ուղեղի ուռուցքներում և ծառայել որպես իմունային բջիջների նշաններ, բայց միայն քաղցկեղին հատուկ չեն:

Սրանք **CAR-T բջիջներ** չէին, որոնց գենետիկորեն ձևափոխում են՝ լաբորատորիայում նախագծված նոր ընկալիչ կրելու համար: ReMIND-ը կիրառեց այլ մոտեցում՝ ընտրեց և բազմացրեց բնականաբար գոյություն ունեցող T բջիջներ, որոնք արձագանքում էին այդ երեք սպիտակուցային թիրախներին՝ առանց գենետիկ ինժեներիայի: Բջիջները փորձարկվեցին, սառեցվեցին և հետո ներարկվեցին երակի մեջ: Մեկի փոխարեն երեք թիրախ ընտրելով՝ հետազոտողները հույս ունեին նվազեցնել այն հավանականությունը, որ տարբեր տեսակի բջիջներից կազմված ուռուցքը կխուսափի բուժումից, որովհետև միայն բջիջների մի մասն է կրում որևէ մեկ թիրախը:

Ինչո՞վ է սա տարբերվում CAR-T-ից

CAR-T արտադրության ժամանակ T բջիջներին տրվում է նոր, արհեստական ընկալիչ, որպեսզի դրանք ուղղակի ճանաչեն ընտրված նշիչը: TAA-T արտադրությունը ընկալիչ չի ավելացնում: Այն բազմացնում է չձևափոխված T բջիջների խառը պոպուլյացիա, որոնց արդեն գոյություն ունեցող ընկալիչները արձագանքում են WT1-ի, PRAME-ի կամ survivin-ի հետ կապված սպիտակուցային բեկորներին: Սրանք իմունաբջջային բուժում պատրաստելու տարբեր եղանակներ են. այն ապացույցը, որ մեկը աշխատում է որևէ քաղցկեղի դեպքում, չի կարող ավտոմատ փոխանցվել մյուսին:

Սա հավանական ռազմավարություն է, ոչ ցուցադրված կլինիկական մեխանիզմ: Փորձարկումը չի ցույց տվել, որ ներարկված բջիջները մտել են որոշակի ուռուցք, այնտեղ երկար պահպանվել կամ սպանել այն: Գլխավոր հարցերն ավելի հիմնարար էին՝ կարելի՞ է ստանալ օգտագործելի արտադրանք, կարելի՞ է այն տալ, ի՞նչ դոզայով պետք է շարունակել և ի՞նչ թունավորություններ են ի հայտ գալիս:

ReMIND-ը Children's National Hospital-ում ներառեց երեք խումբ: **Arm A**-ում ընդգրկվել էին նոր ախտորոշված **diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)** ունեցող հիվանդներ՝ ագրեսիվ ուռուցք, որը տարածվում է պոնսի՝ ուղեղաբնի մի մասի միջով և դժվար է վիրահատությամբ հեռացնել: **Arm B**-ում ընդգրկված էին ուղեղաբնից դուրս գլխուղեղի և ողնուղեղի ուռուցքներ, որոնք վերադարձել էին, դիմակայել բուժմանը կամ վատացել: Այս երկու խմբերից ոչ մեկը lymphodepletion չէր ստացել՝ կարճատև քիմիաթերապիա, որը իմունաբջջային ներարկումից առաջ ժամանակավորապես նվազեցնում է օրգանիզմի որոշ առկա իմունային բջիջները: **Arm C**-ն չորս հիվանդով ընդլայնում էր վերադարձած ոչ ուղեղաբնային ուռուցքներում և ներարկումից առաջ ավելացնում էր այս քիմիաթերապիան՝ fludarabine և cyclophosphamide կիրառմամբ:

Three arms, two disease settings, two starting points for survival

The groups provide different kinds of information.

ARM A | 11 infused

Newly diagnosed aggressive
brainstem tumor (DIPG)

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from diagnosis

ARM B | 18 infused

Returned / resisted treatment /
worsened outside the brainstem

No pre-infusion
immune-cell-reducing chemo
Survival counted
from first infusion

ARM C | 4 infused

Returned outside
the brainstem

Immune-cell-reducing
chemo before first infusion
Survival counted
from first infusion

DO NOT COMPARE THE SURVIVAL ESTIMATES DIRECTLY

- arm A starts at diagnosis; arms B/C start at first infusion

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

ReMIND-ը օգտագործեց երեք ճյուղ՝ տարբեր հիվանդություններով և ներարկումից առաջ քիմիաթերապիայի տարբեր կիրառմամբ: Arm A-ի գոյատևումը հաշվվում էր ախտորոշումից, իսկ B և C ճյուղերինը՝ առաջին TAA-T ներարկումից, ուստի գնահատականները ուղղակիորեն համեմատելի չեն:

The Clean Paper CC BY 4.0

Հիսունմեկը համաձայնություն տվեց, երեսուներեքը ստացավ ներարկում

Հիվանդների թիվը նվազում էր յուրաքանչյուր գործնական քայլում:

Հիսունմեկ հիվանդ համաձայնություն տվեց: Քառասունութից արյուն վերցվեց: Այդ 48-ից քառասունմեկի՝ 85.4%-ի համար TAA-T արտադրանք ստացվեց փորձարկման առաջին պլանավորված դոզայով կամ ավելի բարձր: Երեսուներեքը ստացավ առնվազն մեկ ներարկում՝ 11-ը թև A-ում, 18-ը թև B-ում և 4-ը թև C-ում:

Որոշ հիվանդներ բուժումից առաջ այլևս չէին համապատասխանում պայմաններին կամ մահացան: Արյուն վերցված յոթ հիվանդների մոտ չհաջողվեց ստանալ օգտագործելի արտադրանք առաջին պլանավորված դոզայի մակարդակով՝ վեց դեպքում բջիջները լաբորատորիայում բավականաչափ չբազմացան, մեկ դեպքում արտադրանքը չանցավ պարտադիր որակի ստուգումը: Ինը հիվանդ, որոնց առաջին բջջային ելքը անբավարար էր, պետք է տեղափոխվեին ավելի ցածր դոզայի:

Գործընթացը ուսումնասիրության ընթացքում բարելավվեց: Ավելի մեծ ծավալի արյան հավաքումից և բջիջների աճեցման եղանակի փոփոխություններից հետո բոլոր 14 հիվանդները, որոնց արյունը վերցվեց այդ փոփոխություններից հետո, տվեցին առնվազն մեկ բուժման դոզա՝ առաջին պլանավորված մակարդակով կամ ավելի բարձր: Սա իրական ապացույց է բուժումը արտադրելու հնարավորության մասին: Սա հիվանդի արդյունքի ապացույց չէ:

The treated group was smaller than the consented group

Every step tests whether the treatment can be made and delivered.



WHAT THE NARROWING MEANS

- making the treatment, still meeting the trial's rules and worsening health affected who reached infusion
- 33 treated patients cannot silently replace the 51 who consented

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Փորձարկումը սկսվեց 51 համաձայնություն տված հիվանդից և ներարկում տվեց 33-ին:

Բացակայող 18-ը նույնպես ապացույցի մաս են. արյան հավաքումը, բուժման արտադրությունը, փորձարկման կանոններին շարունակ համապատասխանելը և առողջության վատացումը բոլորը որոշեցին, թե ով հասավ բուժման փուլին:

The Clean Paper CC BY 4.0

Իր վիճակագրական դոզա-անվտանգությունն մոդելով ուսումնասիրությունն ընտրեց **80 միլիոն բջիջ մեկ դոզայի համար՝ մարմնի գնահատված մակերեսի յուրաքանչյուր քառակուսի մետրի հաշվով (8×10^7 բջիջներ/ m^2)**: Մարմնի մակերեսը ընդհանուր մարմնի չափի կլինիկական գնահատական է, որը հաշվվում է հասակից ու քաշից. դա չի նշանակում, որ բժիշկները չափում էին մաշկի մի հատվածը, ուղեղը կամ ուռուցքը: Ուռուցքաբանության և մանկաբուժական փորձարկումները դա օգտագործում են տարբեր չափերի հիվանդների համար պլանավորված դոզան մասշտաբելու նպատակով. օրինակ՝ $1.2 m^2$ գնահատված մարմնի մակերեսով հիվանդի մեկ ներարկման նպատակային դոզան կլինի 96 միլիոն բջիջ: Մոդելը նաև 80 միլիոն բջիջ/ m^2 դոզան անվանեց գնահատված առավելագույն տանելի դոզա՝ ամենաբարձր դոզան, որը սպասվում էր փորձարկման անընդունելի թունավորության շեմից ցածր պահել: Ձևակերպումը կարևոր է. իրականում բուժված հիվանդները դիտարկված թունավորության սահմանագծի չհասան: Սա մոդելի վրա հիմնված առաջարկ էր փուլ 2 ուսումնասիրության համար, ոչ ապացույց, որ դոզան ընդհանուր առմամբ անվտանգ է:

Գրանցված կողմնակի ազդեցությունների մեծ մասը թեթև կամ միջին էր: Մեկ մահացու դեպք բավարարեց դոզան սահմանափակող թունավորության կանոնին

Անբարենպաստ իրադարձությունը ուսումնասիրության ընթացքում գրանցված ցանկացած առողջական խնդիր է. այն ինքնաբերաբար չի նշանակում, որ պատճառը բուժումն է: 1-ին և 2-րդ աստիճանները նշանակում են թեթև կամ միջին, 3-րդը՝ ծանր, 4-րդը՝ կյանքին վտանգ սպառնացող, 5-րդը՝ մահ: ReMIND-ում գրանցված 332 անբարենպաստ իրադարձություններից 293-ը՝ 88%-ը, եղել են 1-ին կամ 2-րդ աստիճանի: Հաճախակի էին գլխացավը, հոգնածությունը կամ թուլությունը, սրտխառնոցն ու փսխումը: Ներարկում ստացած 33 հիվանդներից երեքի մոտ բուժումից հետո առաջացան կամ վատացան 3-րդ կամ ավելի բարձր աստիճանի դեպքեր, որոնք համարվեցին առնվազն հնարավոր կապ ունեցող TAA-T թերապիայի հետ: Երկու հիվանդ ունեցավ հնարավոր կապ ունեցող լուրջ դեպքեր՝ այտուցով՝ ուղեղի կամ ուռուցքի ներսում կամ շուրջը առաջացած ուռչեցմամբ:

Նրանցից մեկը **P27**-ն էր՝ DIPG ունեցող հիվանդ: Ներարկումից տասը օր անց P27-ի մոտ առաջացավ հիդրոցեֆալիա՝ ուղեղի ներսում հեղուկի վտանգավոր կուտակում, ուռուցքի այտուցի և շնչառական ծանրության հետ միասին: Հիվանդը չբարելավվեց

այն բանից հետո, երբ բժիշկները տեղադրեցին շունտ կոչվող արտահոսքի խողովակ և ավելացրին ստերոիդային բուժումը՝ այտուցը նվազեցնելու համար: Մահացու դեպքը դասակարգվեց որպես **5-րդ աստիճանի դոզան սահմանափակող թունավորություն**. ըստ արձանագրության՝ այն բավական լուրջ էր հետագա դոզայի բարձրացման դեմ հաշվելու համար:

Փորձարկման անվտանգության սեփական գրառումը միաժամանակ պահպանում է երկու պատճառային գնահատական՝ դեպքը համարվել է հնարավոր կապ ունեցող TAA-T թերապիայի հետ և հավանական կապ ունեցող հիմքում ընկած հիվանդության հետ: Պատկերային հետազոտությունները համապատասխանում էին ուռուցքի առաջընթացին: Ուսումնասիրությունը չի կարող ընտրել մեկ պատճառ, և դրա մասին հողվածն էլ չպետք է ընտրի:

Մահը հանգեցրեց ներգրավման ժամանակավոր դադարեցման: Արձանագրությունը փոխվեց՝ պահանջելով նյարդաբանական կայունության ավելի երկար շրջան և ճառագայթային բուժման ու առաջին ներարկման միջև ավելի կարճ միջակայք: Դրանից հետո թև A-ի ևս հինգ հիվանդ բուժվեցին նույն կամ ավելի բարձր պլանավորված դոզաներով՝ առանց մեկ այլ դեպքի, որը բավարարեր դոզան սահմանափակող կանոնին:

Երկրորդ լուրջ դեպքը տեղի ունեցավ **P42**-ի մոտ, որն ուներ թալամուսում՝ ուղեղի խորքային հատվածում, վատացող դիֆուզ միջգծային գլխոմա: Ներարկումից տասնվեց օր անց մագնիսառեզոնանսային պատկերումը (MRI) ցույց տվեց ուղեղի այտուց՝ գլխացավով և այլ նյարդաբանական ախտանիշներով: Ախտանիշները վերադարձան նախորդ մակարդակին bevacizumab-ից հետո՝ դեղ, որը կարող է նվազեցնել ուռուցքի հետ կապված այտուցը: Այս դեպքը չբավարարեց դոզան սահմանափակող կանոնին:

Arm C-ի բոլոր չորս հիվանդների մոտ առաջացան ժամանակավոր 3-րդ աստիճանի ցիտոպենիաներ՝ արյան բջիջների ցածր քանակներ, որոնք սպասվում էին ներարկումից առաջ տրված քիմիաթերապիայից. այդ դեպքերը բացառվեցին համակցված TAA-T անվտանգության վերլուծությունից: Ամբողջ ուսումնասիրության ընթացքում մեկ մասնակից հետադարձ գնահատմամբ բավարարեց թեթև cytokine թողարկում syndrome-ի չափանիշներին՝ ամբողջ մարմնի բորբոքային արձագանք, որը կարող է առաջանալ իմունային բջիջների ակտիվացման ժամանակ:

Հավասարակշռված եզրակացությունն այն է, որ այս փոքր փուլ 1 խմբում TAA-T բուժումը ընդհանուր առմամբ տանելի էր: Անսահմանափակ **անվտանգ** բառը կջնջեր ուսումնասիրության փոքր չափը, երկու լուրջ այտուցային դեպքերը և մահացու դոզան սահմանափակող թունավորությունը:

Ի՞նչ տեղի ունեցավ խմբերում

Երկու կլինիկական պոպուլյացիաները պետք է առանձին պահել:

Arm A-ում՝ DIPG խմբում, առանց առաջընթացի գոյատևման մեդիանը՝ մինչև ուռուցքի վատացումը կամ հիվանդի մահը, եղել է **10.5 ամիս ախտորոշումից**: Ընդհանուր գոյատևման մեդիանը՝ որքան ժամանակ հիվանդները մնացել են ողջ, եղել է **13.7 ամիս ախտորոշումից**: Տասը հիվանդ ունեցել է սկաներ, որոնք հնարավոր էր գնահատել արձանագրության նախապես սահմանված պատասխանային կանոններով. վեցն ունեցել է կայուն հիվանդություն՝ ոչ բավարար փոքրացում պատասխան համարվելու համար և ոչ բավարար աճ առաջընթաց համարվելու համար, իսկ չորսը՝ առաջադիմող հիվանդություն: **Ոչ մի սկան բավարար փոքրացում կամ անհետացում ցույց չտվեց փորձարկման նախապես սահմանված օբյեկտիվ պատասխանի շեմին հասնելու համար**:

Arms B և C-ն միավորել էին մի քանի ոչ ուղեղաբնային ուռուցքներ, որոնք վերադարձել, դիմակայել բուժմանը կամ վատացել էին, որովհետև թեև C-ն ինքնուրույն իմաստային համեմատության համար չափազանց փոքր էր: Այստեղ գոյատևումը հաշվվում էր **առաջին ներարկումից**, ոչ թե ախտորոշումից: Ուռուցքի վատացումից կամ մահից առաջ մեդիան ժամանակը եղել է **5.0 ամիս**, իսկ մեդիան կենդանի մնալու ժամանակը՝ **12.7 ամիս**, երկուսն էլ ներարկումից հաշված: Այս գնահատականները ուղղակիորեն համեմատելի չեն թեև A-ի՝ ախտորոշումից հաշվվող թվերի հետ:

Arms B և C-ի չափելի հիվանդությունն ունեցող տասը հիվանդներից՝ առնվազն մեկ ուռուցքային հատված, որի չափը կարելի էր վստահորեն չափել սկաներով, հինգը ունեցել են կայուն հիվանդություն և հինգը՝ առաջադիմող հիվանդություն: Կայուն հիվանդություն դասակարգված հինգ հիվանդներից մեկը՝ P37-ը, ունեցել է օջախի ավելի քան 90% փոքրացում, բայց վատացել է մինչև երկրորդ սկանը կարող էր հաստատել արդյունքը: Մասնակի պատասխանը պահանջում էր բավարար փոքրացում՝ արձանագրության նախապես սահմանված շեմը անցնելու համար, և հետագա սկան՝ հաստատման համար, ուստի արձանագրությունը P37-ի արդյունքը մասնակի պատասխան չի դասակարգել:

Եվս հինգ հիվանդ ունեցել են ոչ չափելի, բայց գնահատելի հիվանդություն. բժիշկները կարող էին սկաներով դատել փոփոխությունը, բայց ոչ մի ուռուցքային հատված չէր համապատասխանում հուսալի չափման չափանիշներին: Նրանց լավագույն պատասխաններն էին մեկ ամբողջական պատասխան, երեք կայուն հիվանդություն և մեկ առաջադիմող հիվանդություն: Ամբողջական պատասխանը P41-ին էր: Արձանագրության պատկերային կանոններով «ամբողջական պատասխան» նշանակում էր, որ տեսանելի ոչ թիրախային հիվանդությունն անհետացել է. դա բուժված լինելու ապացույց չէր: Այն չափելի թիրախային օջախի հուսալի տոկոսային փոքրացում չէր և չի պատկանում չափելի հիվանդությունն ունեցող տասը հիվանդների հաշվարկին:

Ինչպե՞ս են ռադիոլոգները դասակարգում պատասխանը

Բուժումից առաջ ռադիոլոգները որոշում են «թիրախային» օջախները, որոնք բավական մեծ և հստակ են բազմիցս չափելու համար: Մյուս տեսանելի հիվանդությունը կարելի է հետևել որպես «ոչ թիրախային»՝ առանց հուսալի տոկոսային փոփոխություն նշանակելու: Մասնակի պատասխանը

պահանջում է չափված թիրախային օջախների բավարար փոքրացում և սովորաբար ավելի ուշ սկան՝ հաստատման համար: Ամբողջական պատասխանը պահանջում է անհետացում կիրառելի պատկերային չափանիշներով: Այս պիտակները նկարագրում են պատկերները որոշակի ժամանակներում: Ինքնուրույն դրանք չեն ապացուցում բուժումը և չեն նույնականացնում, թե որ բուժումն է առաջացրել փոփոխությունը:

Երեք կյանք, ապացույցների երեք տարբեր պատմություն

Երեք երկար միջակայքերը ամենահեշտն է սխալ հասկանալ, երբ դրանք սեղմվում են մեկ նախադասության մեջ: Նրանց բուժման պատմություններն ու չափման սահմանները նույնը չէին:

Three documented intervals, three different histories

Not to scale. Sequence is shown; attribution is not.

P41 | age 8 | rare astroblastoma

Before: surgery, radiation, re-irradiation, low-dose chemo

3 TAA-T infusions + pre-infusion chemo

Complete response on scan ~1 year after final infusion

>41.2 months disease-free
ONGOING at cutoff

P35 | age 14 | medulloblastoma returned 3 times

Before: tumor returned 3 times, 17 disease-directed treatments

TAA-T infusion

No later antitumor treatment reported

>31.8 months disease-free
FOLLOW-UP ENDED off-study

P36 | age 14 | pediatric glioblastoma that returned

Before: repeat surgery + temozolomide

TAA-T infusion

After: 7 months of a CDK4/6 cell-division blocker

>51.6 months disease-free
ONGOING at cutoff

No line here says the infused cells caused an outcome

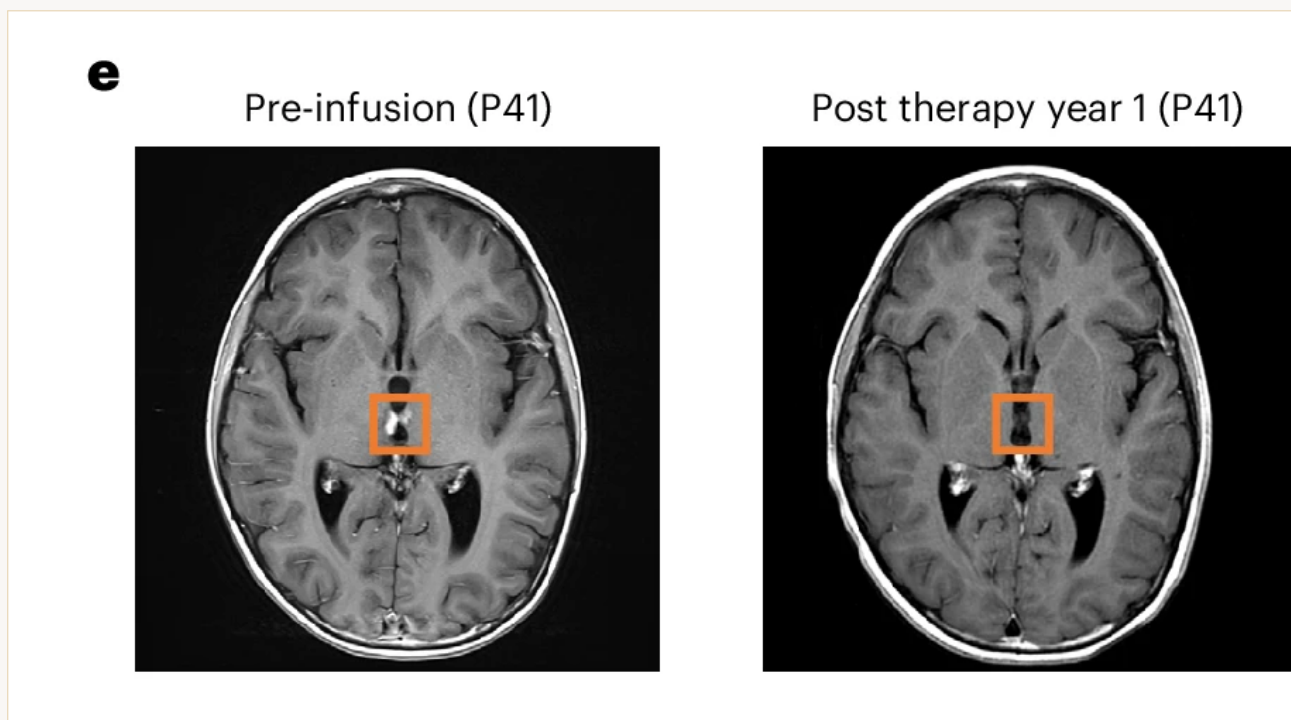
Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

P41-ը, P35-ը և P36-ը առաջին ներարկումից հետո ունեցել են երկար փաստագրված առանց հիվանդության միջակայքեր, բայց նրանց նախորդ բուժումները, հետագա բուժումները, սկզբնական չափելիությունն ու հետևման վիճակը տարբեր էին: Ժամանակագծերը ցույց են տալիս հաջորդականությունը, ոչ պատճառականությունը:

P41. ամբողջական պատասխան՝ դժվար գնահատվող մեկնարկային վիճակով

P41-ը փորձարկում մտավ 8 տարեկանում՝ **վերադարձած աստրոբլաստոմայով և EWSR1-BEND2 գենային վերադասավորմամբ**, հազվադեպ ուռուցքային հատկանիշ, որտեղ երկու գեն միացել էին: Այն ներգրավում էր երրորդ փորձը՝ ուղեղի խորքում հեղուկով լցված տարածություններից մեկը: Երեխան անցել էր վիրահատական հեռացում և թիրախային ճառագայթում, ապա TAA-T-ից մոտ յոթ ամիս առաջ՝ երկրորդ ճառագայթային կուրս, և ներարկումից մոտ երկու ամիս առաջ ավարտել էր ցածր դոզայի քիմիաթերապիան: P41-ը ընդգրկվեց թև C-ում, ստացավ ներարկումից առաջ իմունային բջիջները նվազեցնող քիմիաթերապիան և հետո երեք TAA-T ներարկում:

Մասնագետների կողմից ուղեղի սկաները կրկին կարդալուց հետո սկզբնական հիվանդությունը դասակարգվեց որպես **ոչ չափելի, բայց գնահատելի**՝ բավական տեսանելի դատելու համար, բայց ոչ հարմար հուսալի չափման համար: Վերջին ներարկումից մոտ մեկ տարի անց ոչ թիրախային օջախի անհետացումը հիմք տվեց հեղինակների՝ պատկերային ամբողջական պատասխանի դասակարգմանը: Սկզբնաղբյուր տվյալները ցույց են տալիս առաջին ներարկումից ավելի քան **41.2 ամիս** առանց հիվանդության միջակայք, որը շարունակվում էր 2026 թվականի հունվարի 1-ի տվյալների փակման պահին:



Այս կոնտրաստից հետո T1-կշռված MRI պատկերները ցույց են տալիս P41-ի ուղեղը ներարկումից առաջ և վերջին ներարկումից մեկ տարի անց: Ուսումնասիրության հեղինակների ավելացրած նարնջագույն քառակուսիները նշում են այն շրջանը, որտեղ ներարկումից առաջ առկա էր կոնտրաստավորվող օջախ և մեկ տարի անց այն բացակայում էր. հեղինակները սա դասակարգել են որպես ամբողջական պատասխան:

Անհետացումը իրական և հուսադրող դիտարկում է, բայց այս մեկ դեպքը չի կարող ասել, թե ինչն է այն առաջացրել. P41-ի սկզբնական հիվանդությունը գնահատելի էր, բայց հուսալիորեն չափելի չէր, երեխան TAA-T-ից առաջ ստացել էր կրկնակի ճառագայթում և քիմիաթերապիա, պատասխանը ուշացած էր, և փորձարկումը վերահսկիչ խումբ չուներ:

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

Սա փորձարկման ամենատպալորիչ դիտարկումն է և պատճառական առումով ամենափխրուն պատմությունը: Ուռուցքի բնական ընթացքը ամբողջությամբ սահմանված չէ: Սկզբում կենսունակ ուռուցքի քանակը դժվար էր հաստատել: Կրկնակի ճառագայթումն ու քիմիաթերապիան նախորդել էին բջիջներին: Պատասխանը ուշացել էր, և վերահսկիչ խումբ չկար:

Իմունաբանական ապացույցը չի փակում այդ բացը: Ուսումնասիրությունը կիրառեց **ELISpot assay**՝ լաբորատոր փորձ, որը հայտնաբերում է առանձին T բջիջների արձակած ազդանշանները, երբ դրանք արձագանքում են ընտրված թիրախին: P41-ի արտադրած բջիջները ուսումնասիրության սկզբնական վերլուծության կանոններով բացասական արդյունք տվեցին: Դրական արդյունք հայտնվեց միայն ավելի քիչ խիստ վերավերլուծության ժամանակ և հետո հետաքննվեց կեղծ դրական արդյունքի մտահոգության պատճառով. փորձարկման թիրեղը ճաքած էր, հնարավոր էր արտահոսք, և կրկնակի ստուգման համար արտադրանք չէր մնացել: Հետազոտողները նաև չկարողացան ներարկված բջիջներին հետևել նրանց յուրահատուկ T-բջջային ընկալիչների «մատնահետքերով»՝ **կլոնոտիպերով**: Արտադրանք չէր մնացել հաստատելու, թե որ մատնահետքերն էին պատկանում ներարկված բջիջներին, իսկ ավելի ուշ արյան խառը իմունաբջջային նմուշներն օգտագործվեցին միայն լայն վերլուծության համար, ոչ արտադրանք-արյուն ուղղակի համընկնման: Հետևաբար հասանելի նմուշները չէին կարող ուղղակիորեն հաստատել ներարկման արտադրանքից բջիջների երկարատև պահպանումը կամ ընդլայնումը:

Ի՞նչ կարող են ցույց տալ այս իմունային փորձերը

ELISpot-ը հարցնում է՝ արդյոք T բջիջները լաբորատորիայում ընտրված թիրախի հետ հանդիպելիս ազդանշան են արձակում: Ընկալիչի մատնահետքերի հետևումը հարցնում է՝ արդյոք ներարկման արտադրանքում գտնվող նույն T բջջային ընտանիքները հետագայում կարելի է գտնել և չափել արյան կամ հյուսվածքի մեջ: Համոզիչ արդյունքը կարող էր աջակցել թիրախի ճանաչումից մինչև պահպանման պատճառական շղթային, բայց նույնիսկ դա չէր ապացուցի, որ բջիջներն են առաջացրել կլինիկական պատասխանը: Այստեղ տեխնիկական խնդիրներն ու համապատասխան գույգ նմուշների բացակայությունը նույնիսկ այդ աջակցող շղթան անավարտ թողեցին:

Ուստի ուսումնասիրությունը չցուցադրեց, որ P41-ի ներարկված բջիջները ճանաչել են նախատեսված թիրախները, մնացել օրգանիզմում կամ առաջացրել ամբողջական պատասխանը:

P35. ավելի քան 31.8 ամիս, ապա հետևումն ավարտվեց

P35-ը փորձարկում մտավ 14 տարեկանում՝ 4-րդ աստիճանի մեդուլոբլաստոմայով՝ բարձր աստիճանի ուղեղի քաղցկեղ, որն առաջին անգամ ախտորոշվել էր 7 տարեկանում: Ներգրավման պահին հիվանդությունը վերադարձել էր երեք անգամ, իսկ հիվանդը ստացել էր **17 հիվանդության դեմ ուղղված բուժում**:

TAA-T-ից հետո աշխատանքը հայտնում է սկաներով երկարատև կայունություն՝ առանց լրացուցիչ հակաուռուցքային բուժման: Սկզբնաղբյուր տվյալները փաստագրում են առաջին ներարկումից ավելի քան **31.8 ամիս** առանց հիվանդության միջակայք: Այդ պահին P35-ը դուրս եկավ ուսումնասիրությունից: Վիճակագրությունում դիտարկումը **ցենզավորվեց**, հետևումն ավարտվեց՝ առանց ենթադրելու, թե հետո ինչ է տեղի ունեցել: Այն չպետք է երկարացվի մինչև հոդվածի վերջնական տվյալների փակման պահը:

Սկզբում հիվանդությունը հնարավոր չէր վստահորեն չափել կամ սկաներով բավական լավ գնահատել պատասխանը դասակարգելու համար: Բուժումների լայն պատմությունն ու պատահականացված համեմատիչի բացակայությունը անհնար են դարձնում միջակայքը մեկ միջամտության վերագրելը:

P36. վիրահատություն և քիմիաթերապիա՝ առաջ, թիրախային բուժում՝ հետո

P36-ը փորձարկում մտավ 14 տարեկանում՝ վերադարձած մանկական գլիոբլաստոմայով, որը առաջադիմել էր ստանդարտ քիմիաթերապիայի և ճառագայթման, ինչպես նաև հետազոտական **PARP inhibitor**-ի պայմաններում՝ դեղ, որը նախատեսված է արգելափակել այն ուղիներից մեկը, որով ուռուցքային բջիջները վերականգնում են վնասված ԴՆԹ: Ուռուցքը առաջադիմել էր առաջին ներարկումից մոտ երեք ամիս առաջ. մինչև TAA-T կատարվեցին կրկնակի վիրահատություն և temozolomide քիմիաթերապիա:

Ակտիվ TAA-T բուժման ընթացքում հիվանդության դեմ ուղղված այլ բուժում չտրվեց, բայց վերջին ներարկումից հետո P36-ը յոթ ամիս ստացավ **CDK4/6 inhibitor**՝ թիրախային դեղ, որը նախատեսված է բջջային բաժանումը դանդաղեցնելու համար: Սկզբնաղբյուր տվյալները փաստագրում են առաջին ներարկումից ավելի քան **51.6 ամիս** առանց հիվանդության միջակայք, որը շարունակվում էր ուսումնասիրության տվյալների փակման պահին:

Այս միջակայքը երեքից ամենաերկարն է: Բայց այն նաև տեղավորված է վիրահատություն, քիմիաթերապիա, TAA-T և ավելի ուշ թիրախային բուժում ներառող հաջորդականության մեջ: Փորձարկումը չի կարող տարանջատել դրանց ազդեցությունները:

Ինչո՞ւ «հետո»-ն չի կարող դառնալ «դրա պատճառով»

Այս դեպքերն արժեքավոր են հենց այն պատճառով, որ սահմանափակումները պահվում են նրանց կողքին:

ReMIND-ը պատահականացված չէր, չունեի միաժամանակյա վերահսկիչ խումբ և բավական մեծ չէր ու նախագծված չէր ստուգելու համար, թե արդյոք բուժումն աշխատում է: Arms B և C-ն միավորել էին տարբեր ախտորոշումներ, հիվանդության տարբեր ծավալներ, նախորդ բուժումներ և սպասվող ընթացքներ. դրանց համատեղումը նկարագրական ընտրություն էր, որը կատարվեց տվյալները տեսնելուց հետո: Arm C-ն ներարկումից առաջ ավելացնում էր իմունային բջիջները նվազեցնող քիմիաթերապիա, թե B-ն՝ ոչ: Որոշ հիվանդներ TAA-T-ից հետո ստացել են լրացուցիչ բուժումներ: Առանց առաջընթացի մնացած հիվանդների մոտ մեկնարկին տեսանելի ուռուցքը շատ քիչ էր, ինչը ինքնին կարող է ազդել ելքի վրա:

ClinicalTrials.gov-ն ու հոդվածը մասնակցությունը տարբեր ձևով են հաշվում: Գրանցամատյանը ներկայումս նշում է 33 մարդու որպես ներգրավված և անվտանգության հիմնական չափումը կենտրոնացնում առաջին 42 օրվա վրա: Հոդվածն ու արձանագրությունը սկսում են համաձայնություն տված 51 մարդուց, հայտնում են ներարկում ստացած 33-ի մասին և հիմնական հարցերը ձևակերպում որպես անվտանգություն, բուժումը արտադրելու ու տալու հնարավորությունը և այն դոզան, որով պետք է շարունակել: Այս հոդվածը օգտագործում է հոդվածի և արձանագրության սահմանումները՝ երկու հաշվարկման համակարգերը չխառնելով:

Այս վերապահումներից ոչ մեկը երեք միջակայքերը անկարևոր չի դարձնում: Դրանք որոշում են, թե ապացույցը ինչ տեսակի կարևորություն կարող է կրել:

Արդյունքը **նախնական ազդանշան** է՝ պատճառ ուղղմամբությունը փորձարկելու ուսումնասիրությունում, որը նախագծված է օգուտը գնահատելու համար՝ ավելի հստակ կենսաբանական չափումներով և համեմատական խմբով, որը կարող է բուժման ազդեցությունը առանձնացնել ընտրությունից, ժամանակավորումից և այլ խնամքից: Սա ապացույց չէ, որ T բջիջները երեք երեխայի բուժել են: Սա ապացույց չէ, որ բջիջներն անցել են արյուն-ուղեղ պատնեշը՝ շրջանառվող արյան և ուղեղի հյուսվածքի միջև պաշտպանիչ սահմանը, և սպանել ուռուցքները: Եվ սա բուժում չէ, որը ընտանիքները ներկայումս կարող են պահանջել հետազոտությունից դուրս:

Ի՞նչ է հաջորդում

ReMIND-ի գործնական հարցը՝ կարելի՞ է բուժումը արտադրել և տալ, պահանջում է երկու թիվ: Առաջին պլանավորված դոզայով կամ ավելի բարձր TAA-T արտադրանք պատրաստվեց արյուն վերցված 48 հիվանդներից 41-ի համար, մինչդեռ համաձայնություն տված 51-ից 33-ը ստացան առնվազն մեկ ներարկում: Բուժման արտադրության

գործընթացն էլ ուսումնասիրության ընթացքում բարելավվեց: Կլինիկական պատմությունները արդարացնում են հետագա աշխատանքը, բայց հաջորդ ուսումնասիրությունը պետք է այլ հարց տա:

Հետազոտողները պետք է պարզեն՝ արդյոք բջիջները վստահորեն ճանաչում են նախատեսված թիրախները, ուր են գնում, որքան երկար են պահպանվում և արդյոք ելքերը բարելավվում են այլ խնամքի համեմատ: Ավելի մեծ ուսումնասիրություններ պետք կգան նաև հազվադեպ վնասները բնութագրելու համար: Օգուտը ստուգելու համար նախագծված ապագա փորձարկումը պետք է պահպանի այն տարբերակումները, որոնք այս փուլ 1 ուսումնասիրությունը չկարողացավ լուծել՝ ուռուցքի տեսակ, հիվանդության ծավալ, ներարկումից առաջ քիմիաթերապիա, նախորդ բուժում և հետո տրված բուժում:

Մանկական ուղեղի ուռուցքների հետ առերեսվող ընտանիքների համար անորոշությունը դատարկություն չէ: Երեք երկար միջակայքերը կարող են ուշադրության արժանի լինել՝ առանց խոստման վերածվելու: Հույսի ամենահարգալից տարբերակն այն է, որը ճշմարտությունն է ասում այն մասին, թե որքան բան դեռ անհայտ է:

Խմբագրական նշում. ինչ չեն կարող իրենց վրա կրել թվերը

Բնական է ցանկանալ, որ այս պատմությունն ավարտվեր յուրաքանչյուր երեխայի բուժմամբ: Այդպես չէ: ReMIND-ը կատարվել է հիվանդությունների դեպքում, որոնց ժամանակ ընտանիքները կարող են բախվել սարսափելի ընտրությունների, իսկ բժիշկները պետք է գործեն՝ չիմանալով՝ փորձարարական բուժումը կօգնի, ազդեցություն չի ունենա, թե վնաս կհասցնի:

Ուսումնասիրությունը գրանցեց առանց հիվանդության երկար միջակայքեր: Այն նաև գրանցեց ծանր անբարենպաստ դեպքեր և P27-ի մահը: Հետազոտողները մահացու դեպքը գնահատել են որպես հնարավոր կապ ունեցող TAA-T-ի հետ և հավանական կապ ունեցող հիմքում ընկած հիվանդության հետ. պատկերումը համապատասխանում էր առաջընթացին: Այդ անորոշությունը հետագայում հնարավոր չէ լուծել և այն չպետք է վերածել մեղադրանքի:

P27 կողք պաշտպանում է երեխայի գաղտնիությունը: Այն չպետք է երեխային վերացական դարձնի: Յուրաքանչյուր հիվանդի համարի հետևում եղել է երիտասարդ մարդ, ճնշման տակ որոշումներ ընդունող ընտանիք և կլինիկական թիմ, որը պատասխանատու էր խնամքի համար այնպիսի պայմաններում, երբ ոչ մի տարբերակ վստահություն չէր տալիս: Մասնակցությունը նրանցից ոչ մեկին չէր պարտադրում տալ հուսադրող կամ «հերոսական» ելք, և մահը ընդունելի գին չի դառնում պարզապես այն պատճառով, որ հետագա հետազոտությունը կարող է դրանից ինչոր բան սովորել:

Բժշկական առաջընթացը միայն բուժող թերապիաներից չի կազմվում: Փուլ 1 ուսումնասիրությունը կարող է նաև պարզել, թե ինչ կարելի է արտադրել և տալ, ընտրել հետագա ստուգման դոզա, ցույց տալ՝ որ վնասներն են պահանջում

ուշադրություն, և մատնանշել՝ ինչպես պետք է փոխվի արձանագրությունը: Այդ գիտելիքը չի չեղարկում տառապանքը: Այն ստեղծում է պարտավորություն՝ ազնվորեն հաղորդել այն, օգտագործել ավելի ուշ ուսումնասիրությունները ավելի անվտանգ դարձնելու համար և հիշել մարդկանց, ովքեր դա հնարավոր դարձրին:

Կարճ ամփոփում

ReMIND-ը վաղ փուլ 1 փորձարկում էր, որտեղ յուրաքանչյուր մասնակցի սեփական արյունից անցված T բջիջները լաբորատորիայում բազմացվում էին՝ արձագանքելու քաղցկեղային բջիջներում հնարավոր երեք սպիտակուցներին: Բարձր ռիսկով ուղեղի կամ ողնուղեղի ուռուցքներ ունեցող և համաձայնություն տված 51 երեխաներից ու երիտասարդներից 48-ից արյուն վերցվեց, 41-ի համար արտադրանք պատրաստվեց առաջին պլանավորված դոզայով կամ ավելի բարձր, իսկ 33-ը ստացան առնվազն մեկ ներարկում: Գրանցված առողջական խնդիրների մեծ մասը թեթև կամ միջին էր, բայց ներարկում ստացած երեք հիվանդ ունեցան ծանր կամ ավելի վատ դեպքեր, որոնք համարվել էին առնվազն հնարավոր կապ ունեցող բուժման հետ. երկուսն ունեցել են հնարավոր կապ ունեցող ուղեղային կամ ուռուցքային այտուցի լուրջ դեպքեր, այդ թվում՝ մեկ մահ, որը բավարարել է փորձարկման դոզան սահմանափակող կանոնին: Ագրեսիվ ուղեղաբնային ուռուցքների խմբում ոչ մի սկան բավարար փոքրացում կամ անհետացում ցույց չտվեց փորձարկման նախապես սահմանված պատասխանային շեմին հասնելու համար: Ոչ ուղեղաբնային խմբերում երեք երիտասարդ հիվանդ ունեցել են առաջին ներարկումից ավելի քան 31.8, 41.2 և 51.6 ամիս առանց հիվանդության միջակայքեր, այդ թվում՝ մեկ ամբողջական պատասխան պատկերային չափանիշներով: Մեկ հիվանդի հետևումն ավարտվել է ուսումնասիրությունից դուրս գալու պահին, մյուս երկու միջակայքերը տվյալների փակման պահին շարունակվում էին: Փորձարկումը վերահսկիչ խումբ չունեւ, օգուտ հաստատելու համար չէր նախագծված և չի կարող ցույց տալ, որ այս արդյունքները փորձարարական T-բջջային թերապիան է առաջացրել:

Առանց չափազանցության

Ի՞նչ է ցույց տալիս աշխատանքը. երեք ուռուցքաւոցացված սպիտակուցների դեմ ուղղված անհատականացված T-բջջային արտադրանք պատրաստվեց առաջին պլանավորված դոզայով կամ ավելի բարձր արյուն վերցված 48 հիվանդներից 41-ի համար, իսկ համաձայնություն տված 51-ից 33-ը ստացան առնվազն մեկ ներարկում: Վիճակագրական մոդելը ընտրեց հետագա փորձարկման դոզա: Փորձարկումը փաստագրեց առաջացած առողջական խնդիրները և ներարկումից հետո գրանցեց երեք երկար առանց հիվանդության միջակայք:

Ի՞նչն է խոստումնալից, բայց ապացուցված չէ. որ փորձարարական T բջիջները որոշ հիվանդների մոտ նպաստել են հիվանդության վերահսկմանը, հատկապես նրանց մոտ, ում մեկնարկին շատ քիչ տեսանելի ուռուցք էր մնացել, և վերահսկվող փորձարկումներից հետո կարող են կլինիկապես օգտակար դառնալ:

Ի՞նչ չի ցույց տալիս. որ բուժումը բուժել է երեք երեխայի, որ այն առաջացրել է ամբողջական պատասխանը կամ երկար միջակայքերը, որ P41-ի ներարկված բջիջները ցուցադրված կերպով ճանաչել են նախատեսված թիրախները կամ մնացել օրգանիզմում, որ մոտեցումն աշխատում է այս ագրեսիվ ուղեղաբնային ուռուցքի դեպքում, կամ որ բուժումը հասանելի է կամ ընդհանուր առմամբ անվտանգ:

Գլխավոր սահմանափակումները. սա վաղ անվտանգության և դոզայի ուսումնասիրություն էր, որտեղ բոլորը գիտեին բուժումը և ոչ ոք պատահականորեն չէր նշանակվել համեմատական խմբի, ներարկում ստացան տարբեր ախտորոշումներով 33 հիվանդներ, օգուտի վաղ նշանները հիմնական հարցը չէին, խմբերում գոյատևումը հաշվվում էր տարբեր մեկնարկային պահերից, թե C-ում ներարկում ստացավ միայն չորս հիվանդ և կիրառվեց ներարկումից առաջ իմունային բջիջները նվազեցնող քիմիաթերապիա, որոշ հիվանդներ ստացել են այլ բուժումներ, երեք բացառիկ դեպքերը չէին սկսվում սկաներով հուսալիորեն չափելի ուռուցքային հատվածով՝ P41-ի մոտ դեռ տեսանելի հիվանդություն կար, որը բժիշկները կարող էին հետևել, իսկ P35-ի և P36-ի մոտ պատասխանը դասակարգելու համար բավարար գնահատում հնարավոր չէր, լաբորատոր ապացույցը չէր կարող ուղղակիորեն կապել ներարկված բջիջները հետագա արդյունքների հետ, և մեկ մահացու դեպք բավարարեց փորձարկման ամենախիստ թունավորության կանոնին:

Որքա՞ն վստահություն պետք է ունենա ընդհանուր ընթերցողը. բարձր վստահություն այս խմբում բուժումը պատրաստելու և տալու, ինչպես նաև գրանցված առողջական խնդիրների մասին նեղ եզրակացությունների նկատմամբ: Բարձր վստահություն, որ երեք փաստագրված միջակայքերը տեղի են ունեցել ներարկումից հետո: Ցածր վստահություն, որ այդ արդյունքների պատճառը փորձարարական T-բջջային թերապիան էր, որովհետև փորձարկումը այդ հարցին պատասխանելու համար նախագծված չէր:

Աղբյուրներ

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)

<https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9>

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2

<https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2>

ClinicalTrials.gov, NCT03652545

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545>