



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

KRAS-bóluefni vakti T-frumusvar hjá 18 af 20 hááhættuþátttakendum — ekki sönnun þess að það komi í veg fyrir briskrabbamein

Fasa I rannsókn á einni miðstöð prófaði bóluefni úr sex stökkbreyttum KRAS-peptíðum hjá 20 einstaklingum með arfgenga eða fjölskyldubundna áhættu á briskrabbameini og blöðrufrávik í brisi. Bóluefnistengdar aukaverkanir voru af stigi 1 eða 2, 18 þátttakendur uppfylltu fyrirfram skilgreint viðmið um T-frumusvar í blóði og greiningar á litlum undirhópum sýndu nokkra viðvarandi ónæmissvörun í allt að tvö ár. Enginn þátttakandi fékk briskrabbamein á miðgildi 16,5 mánaða, en rannsóknin var opin, óslembiröðuð, með einum armi og ekki hönnuð til að prófa forvörn. Bóluefnið er tilraunameðferð; niðurstöðurnar réttlæta stærri virknirannsóknir en ekki fullyrðingar um að komið hafi verið í veg fyrir krabbamein.

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

Bóluefnið vakti ónæmissvar. Enn er óvíst hvort það fyrirbyggji krabbamein

Tilraunabóluefni sem beindist að sex algengum stökkbreyttum gerðum **KRAS**, gensins sem er breytt í flestum briskrabbameinum, vakti mælanlegt T-frumusvar hjá 18 af 20 einstaklingum með arfgenga eða fjölskyldubundna áhættu á sjúkdómnum. Aukaverkanir sem tengdar voru bóluefninu í þessari fasa I rannsókn voru af stigi 1 eða 2 á CTCAE-kvarða National Cancer Institute: stig 1 merkir almennt vægar aukaverkanir og stig 2 miðlungsalvarlegar; kvarðinn heldur áfram með stig 3 fyrir alvarlegar, stig 4 fyrir lífshættulegar og stig 5 fyrir dauða sem tengist aukaverkun. Sumar klónagerðir T-frumna sem bóluefnið hafði framkallað fundust enn einu eða tveimur árum síðar. Klónagerð er ættarlína T-frumna sem greind er með sameiginlegri röð í T-frumuviðtaka; með því að fylgja klónagerðum geta rannsakendur spurt hvort sömu bóluefnissvörunarlínur haldist til lengri tíma.

Þetta eru marktækar fyrstu niðurstöður. Þær eru þó mun þrengri en fullyrðingin „bóluefni kom í veg fyrir briskrabbamein“. Rannsóknin var lítil, með einum meðferðararmi og opinni meðferð, og var hönnuð í kringum **öryggi og ónæmisvekjandi áhrif**, ekki tíðni krabbameins. Enginn þátttakandi fékk kirtilkrabbamein í brisrásum (PDAC) á miðgildi 16,5 mánaða eftirfylgdar, en með aðeins 20 sérvöldum þátttakendum, engan slembiraðaðan samanburðarhóp og stutta eftirfylgd getur sú athugun ekki sýnt fram á forvörn.

Réttast er því að lesa niðurstöðurnar í tvennu lagi: bóluefnið virðist nægilega framkvæmanlegt og ónæmisvekjandi til að réttlæta stærri rannsóknir, en klíniskur ávinningur þess er enn óþekktur.

Hverjir tóku þátt í rannsókninni

Fasa I rannsókn Johns Hopkins, skráð sem **NCT05013216 Cohort A**, tók inn 20 einstaklinga frá apríl 2022 til febrúar 2026. Þátttakendurnir voru ekki almennt skimunarúrtak. Þeir uppfylltu að minnsta kosti eitt fyrirfram skilgreint hááhættuviðmið byggt á fjölskyldusögu eða **kímlínubreyti** sem eykur krabbameinsáhættu — arfgengri DNA-breytingu sem er til staðar um allan líkamann, ólíkt stökkbreytingu sem verður aðeins til í æxli — og allir höfðu myndgreiningarfrávik í brisi sem flokkað var sem intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).

Miðgildi aldurs í hópnum var 66,5 ár. Sautján af 20 áttu náninn fyrsta stigs ættingja með PDAC, 12 báru kímlínubreyti og stærsta blaðran í brisi hafði miðgildi þvermáls 0,7 sentímetra. Níu þátttakendur höfðu blöðrur í fleiri en einum hluta brissins.

Þetta val skiptir máli. Rannsóknin spyr hvort bólusetning sé þolanleg og geti þjálfað T-frumur í vel fylgdum hópi með óvenjulega mikla áhættu. Hún segir okkur ekki hvernig bóluefnið myndi virka hjá fólki í meðaláhættu, hjá sjúklingum sem þegar eru með briskrabbamein eða í breiðara og fjölbreyttara þýði: 19 af 20 þátttakendum voru hvítir.

Hvað mKRAS-VAX er

KRAS er boðprótein. Stökkbreytingar sem halda því virku eru snemma drifkraftar í meira en 90% PDAC-tilfella og eru einnig algengar í forstígsskemmdum í brisi. **mKRAS-VAX** er blandað bóluefni úr tilbúnum löngum peptíðum sem nær yfir sex endurteknar stökkbreytingar: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D og G13D. Peptíð eru keðjur amínósýra, byggingareininga próteina; hér var hvert „langt“ peptíð 21 amínósýru brot úr KRAS sem innihélt einn stökkbreyttan stað. **Blandað** merkir að sex fyrirfram gerðum brotum var blandað saman í eitt staðlað bóluefni, í stað þess að sérhanna röð fyrir hvern þátttakanda.

Þátttakendur fengu fjórar bólusetningarlotur í vikum 1, 3, 5 og 13. Í hverri lotu var peptíðblandan sameinuð ónæmisörvandi hjálparefninu poly-ICLC og gefin með nokkrum inndælingum undir húð. **Hjálparefni** er innihaldsefni sem styrkir eða stýrir ónæmissvari gegn markmiði bóluefnisins; poly-ICLC var ekki sjálft KRAS-markmið. Hugmyndin var ekki að kenna ónæmiskerfinu að „þekkja einstakt æxli eins einstaklings“, heldur að „þekkja safn sameiginlegra stökkbreyttra KRAS-raða sem koma endurtekið fyrir í forstígum brisrabbameins“.

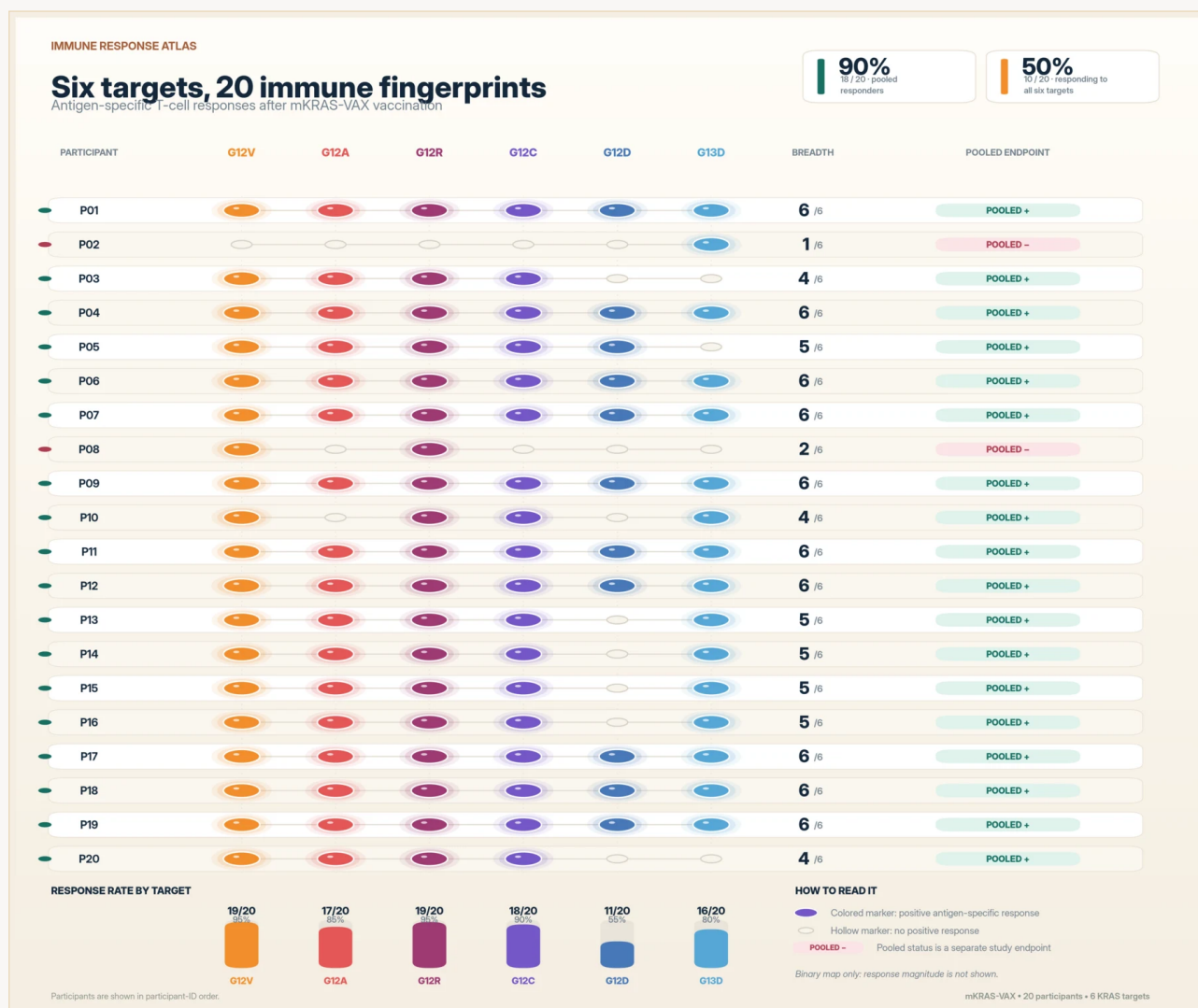
Fyrirhuguð samsetning notaði sömu ópersónusniðnu sex-stökkbreytinga blönduna í hverri lotu; hún var ekki endurhönnuð fyrir hvern einstakling eða hverja heimsókn. Ein framleiðslutakmörkun var þó til staðar: G12A-peptíðinu var sleppt úr sumum skömmtum, og greinin greinir frá engum marktækum mun á G12A-svari milli þeirra sem fengu það í að minnsta kosti þremur af fjórum lotum og þeirra sem það var fellt niður hjá.

Tveir samhliða aðalendapunktur rannsóknarinnar voru öryggi og breyting á virkni T-frumna í blóði sem þekktu sérstaklega stökkbreytt KRAS innan 17 vikna. Rannsóknin hafði hvorki tölfræðilegt afl né hönnun til að kanna hvort bólusetning fækkaði krabbameinsgreiningum eða dauðsföllum.

Hvað öryggis- og ónæmisniðurstöðurnar sýndu

Engin bóluefnistengd aukaverkun yfir stigi 2 var skráð hjá þessum 20 þátttakendum. Viðbrögð á stungustað komu fram hjá 85%, þreyta hjá 70%, kuldahrollur hjá 40% og flensulík einkenni hjá 40%; greinin lýsir þeim sem sjálfatakmarkandi. Þetta er hagstætt snemmmerki um öryggi, ekki fullkomið öryggissnið. Rannsókn á 20 einstaklingum getur ekki með áreiðanlegum hætti greint sjaldgæfar eða síðkomnar aukaverkanir.

Til að kanna hvort bóluefnið hefði þjálfað T-frumur í blóði til að þekkja stökkbreytt KRAS útsettu rannsakendur blóðfrumur, teknar fyrir og eftir bólusetningu, fyrir sex peptíðunum og notuðu IFN-gamma ELISpot-próf til að telja svarandi frumur. Átján af 20 þátttakendum uppfylltu fyrirfram skilgreint viðmið greinarinnar um ónæmissvar: meira en 2,5-falda aukningu í sameinuðu svari gegn sex KRAS-mótefnavökum. Miðgildi sameinaðrar aukningar var 18,2-falt, með vítt bil frá 1,8 upp í 167,1. Tíu þátttakendur sýndu tölfræðilega marktækt svar við öllum sex mótefnavökum, en jafnvel tveir þátttakendur sem voru undir sameinaða svörunarþröskuldinum brugðust við völdum stökkbreytingum.



Tíu þátttakendur sýndu marktækt T-frumusvar við öllum sex stökkbreytingasértæku mótefnavökunum. Þeir tveir sem voru undir sérstaka sameinaða svörunarþröskuldinum brugðust samt við einni eða tveimur völdum stökkbreytingum.

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

Svarið var ekki eins fyrir allar stökkbreytingar. G12A, G12V og G12R gáfu almennt sterkari merki en G12D og G13D. Rannsóknin fann einnig svör yfir fjölbreyttar HLA-gerðir, sem styður — en sannar ekki — hugmyndina um að sameiginleg peptíðblanda geti virkað án þess að sérhanna bóluefni fyrir hvern einstakling.

„Langvarandi“ niðurstaðan byggir á minni undirhópum

Niðurstaðan um viðvarandi ónæmissvar er raunveruleg, en nefnarinn minnkar eftir því sem eftirfylgdin verður lengri.

Sextán þátttakendur komu aftur í valfrjálsa árlega blóðsýnatöku og aðeins fimm höfðu náð tveggja ára heimsókn við gagnalok. Í beinum ex vivo-prófum héldu 3 af þessum 16 marktæku sameinuðu svari

og 8 marktæku svari við að minnsta kosti einum KRAS-mótefnavaka. Þegar rannsakendur fjölguðu blóðfrumum með KRAS-peptíðum á rannsóknarstofu gátu þeir endurheimt svör hjá öllum fimm sem voru prófaðir í langtímaeftirfylgd. Sú aðferð getur sýnt minni-frumur sem eru mjög fágætar, en hún er ekki það sama og að mæla stórt svar í blóðrásinni beint.

Raðgreining T-frumuviðtaka fór dýpra í enn minni undirhópum. Fyrir G12D og G12V skilgreindi teymið **líklegar** klónagerðir framkallaðar af bóluefninu með ströngum auðgunarviðmiðum og fylgdi þeim hjá þremur þátttakendum fyrir hvern mótefnavaka. Hér merkir líklegar að ályktunin byggðist á tímasetningu þeirra og sértækri fjölgun eftir örvun með stökkbreyttu KRAS, ekki á beinu prófi sem sannaði að hver viðtaki batt KRAS. Miðgildi 18,6% klónagerða úr frumörvunarfasanum voru enn viðbragðshæfar einu eða tveimur árum síðar. Þetta styður að hluti bóluefnistengds ónæmisminnis geti varað; það sýnir ekki að þessar frumur hafi komist í forstíggsskemmdir í brisi eða stöðvað skemmd í að verða að krabbameini.

Samanburðurinn á blöðrum er könnunarniðurstaða, ekki árangursmæling

Eftir miðgildi 16,5 mánaða hafði enginn af 20 bólusettu þátttakendum þróað PDAC eða hááhæt-tuskemmd sem krafðist skurðaðgerðar. Það er uppörvandi athugun en ekki nægileg til að túlka sem forvörn. Rannsóknin hafði engan slembiraðaðan samanburðararm, hópurinn var lítill og briskrab-bamein getur þróast á mörgum árum.

Rannsakendurnir gerðu einnig eftirá myndgreiningargreiningu hjá þeim 16 bólusettu þátttakendum sem áttu eftirfylgdarmyndir. Þrjár litlar blöðrur virtust hverfa og þrjár minnkuðu um að minnsta kosti 2 millímetra. Hlutfall minnkunar eða hvarfs var þannig 37,5%, hærra en 6,8% í sérstaklega sam-settum óbólusettum eftirlitshópi, með tilkynntu nákvæmu Fisher p-gildi 0,01. Nákvæmt Fisher-próf ber saman hlutföll í lítilli talnatöflu; samkvæmt líkani þess um engan mun myndi að minnsta kosti svona ójöfn skipting koma fram fyrir tilviljun um 1% tilvika. Það lagar ekki eftirá, óslembiraðaðan samanburð né breytir tengslum í orsakasamhengi. Fyrir einfaldari skýringu á því hvað p-gildi getur og getur ekki sagt, sjá leiðbeininguna um lestur klínískrar niðurstöðu.

Þessi samanburður myndar tilgátu; hann sýnir ekki fram á virkni bóluefnisins. Úthlutun var ekki slembiröðuð, greiningin var gerð eftirá, eftirfylgdarmyndgreining vantaði hjá fjórum bólusettum þátttakendum og blöðrurnar sem hurfu voru um 4 millímetrar — nógu litlar til að mælióvissa og breytileiki myndgreiningar skipti máli. Höfundarnir segja skýrt að þeir geti ekki útilokað tæknileg myndgreiningaráhrif og að úrtakið og eftirfylgdin séu of takmörkuð til að tengja ónæmissvör við stöðugleika blaðra eða tíðni PDAC. PanIN-skemmdir, algengustu forstíggsskemmdirnar, sjást yfirleitt ekki í venjulegri myndgreiningu og voru ekki mældar beint.

Hvað fasi I og ónæmisvekjandi áhrif merkja hér

Fasi I merkir að rannsóknin er snemmtílaun á mönnum sem beinist fyrst og fremst að

þolanleika, framkvæmanleika og líffræðilegri virkni. Þetta er ekki rannsóknarstigið sem sýnir fram á forvörn.

Ónæmisvekjandi áhrif merkja að bóluefnið olli mælanlegu ónæmissvari gegn markmiðum sínum. T-frumusvar er nauðsynlegt skref fyrir þessa nálgun, en það er staðgengilsniðurstaða á rannsóknarstofu, ekki sönnun fyrir því að krabbameinsáhætta hafi minnkað.

Íhlutun fyrir myndun krabbameins merkir hér tilraun til að stöðva krabbamein á hááhættu-eða forstigi. Það er markmið rannsóknaráætlunarinnar, ekki niðurstaða sem þessi rannsókn hefur sýnt fram á.

Hvað þetta sannar ekki

- Þetta sýnir **ekki** að mKRAS-VAX komi í veg fyrir briskrabbamein. Enginn virkniendapunktur var staðfestur, enginn slembiraðaður samanburðararmur var til staðar og 16,5 mánuðir eru stuttur tími miðað við náttúrulegt ferli PDAC.
- Þetta sýnir **ekki** að sú staðreynd að „enginn þátttakandi fékk PDAC“ hafi stafað af bólusetningunni. Með 20 hááhættuþátttakendum er óvíst hversu mörg krabbameinstilfelli mætti búast við á svo stuttu tímabili, og fjöldinn gæti verið lítill jafnvel án meðferðar.
- Þetta sýnir **ekki** að bóluefnið hafi minnkað eða látið forstigsblöðrur hverfa. Blöðrusamanburðurinn var eftirá og óslembiraðaður, notaði sérstaklega samsettan eftirlitshóp í stað paraðs samanburðarhóps, vantaði eftirfylgdarmyndir hjá fjórum bólusettum þátttakendum og byggðist að hluta á blöðrum sem voru nógu litlar (um 4 millímetrar) til að mæli- og myndgreiningar-breytileiki skipti máli.
- Þetta gerir bóluefnið **ekki** að samþykktu bóluefni. mKRAS-VAX er enn tilraunamedferð og var prófað á einni miðstöð í þröngt völdum hópi.
- Þetta sýnir **ekki** ávinning fyrir fólk í meðaláhættu, sjúklinga með virkt PDAC eða alla hópa með arfgenga áhættu.
- Þetta sýnir **ekki** að T-frumur úr blóði hafi komist inn í brisið, þekkt forstigsfrumur í vef eða valdið breytingum á blöðrum. Sérstakur „window-of-opportunity“ hópur á að kanna spurningar á vefjastigi.
- Þetta leysir **ekki** spurningar um langtímaöryggi eða endingu. Sjaldgæfar aukaverkanir krefjast stærri hópa og sterkustu eins til tveggja ára ónæmisgreiningarnar byggðust á litlum undirhópum og fjölgun frumna á rannsóknarstofu.

Hversu sterk eru gögnin?

Gögnin eru nokkuð sterk fyrir þröngu fasa I niðurstöðurnar: greinin skýrir frá skammtímaöryggis-gögnum fyrir 20 þátttakendum, 18 uppfylltu fyrirfram skilgreint viðmið um ónæmissvar í blóði og nokkrar ólíkar prófunaraðferðir studdu tilvist og viðhald T-frumna sem brugðust við stökkbreyttu KRAS.

Gögnin eru veik fyrir klínískan ávinning vegna þess að rannsóknarhönnunin var ekki gerð til að meta hann. Árangursviðmið rannsóknarinnar voru öryggi og breyting á ónæmismerki í blóði. Öryggisendapunkturinn fjallar um skammtímapólanleika, en ónæmisvekjandi áhrif eru staðgengill fyrir klínískan ávinning; hvorugt sýnir að komið hafi verið í veg fyrir krabbamein. Fjarvera PDAC, samamburðurinn á blöðrum og orðalag um „interception“ ætti að líta á sem ástæður til að gera stýrðar og lengri rannsóknir — ekki sem staðgengil fyrir þær. Rannsóknin var einnig rannsakendastýrð á einni miðstöð og sumar ónæmisfræðilegar tilraunir notuðu aðeins þrjá til fimm þátttakendur.

Hagsmunaárekstrar sem máli skipta eiga að vera sýnilegir. Nokkrir höfundar greina frá einkaleyfisumsóknum sem tengjast KRAS-peptíðum eða T-frumuviðtökum, og höfundar greina frá ráðgjöf, rannsóknarsamstarfi eða öðrum tengslum við líftækni- og lyfjafyrirtæki, þar á meðal Adventris. Þessar upplýsingar ógilda ekki mælingarnar, en þær auka mikilvægi óháðrar endurtekningar og stýrðra virknirannsókna.

Af hverju þetta skiptir máli

Briskrabbamein greinist oft of seint til læknaði meðferðar. KRAS-stökkbreytingar koma snemma fram og endurtaka sig í mörgum forstigsskemmdum, sem gerir þær að áhugaverðu marki fyrir staðlaða ónæmisnálgun áður en ífarandi krabbamein myndast. Þessi rannsókn kemst yfir eina fyrstu hindrun: í litlum hááhættuhópi olli peptíðblandan ekki alvarlegum bóluefnistengdum eitúráhrifum og framkallaði yfirleitt ætlaða T-frummerkið.

Næsta hindrun er miklu hærri. Rannsakendur þurfa að sýna að svarið nái til viðeigandi vefja í brisi, haldist á öruggan hátt og breyti klínískt mikilvægum niðurstöðum í stærri og viðeigandi stýrðum hópum. Þangað til er þetta lofandi niðurstaða í ónæmisverkfræði, ekki niðurstaða um forvörn.

Í stuttu máli

Fasa I rannsókn á einni miðstöð gaf 20 einstaklingum með fjölskyldubundna eða kímlínutengda áhættu á briskrabbameini og blöðrufrávik í brisi bóluefni úr sex stökkbreyttum KRAS-peptíðum. Bóluefnistengdar aukaverkanir voru af stigi 1 eða 2 og 18 þátttakendur uppfylltu fyrirfram skilgreint viðmið um T-frumusvar gegn stökkbreyttu KRAS. Minni eftirfylgdargreiningar fundu viðvarandi svör eða líklegar bóluefnisframkallaðar klónagerðir hjá sumum þátttakendum allt að tveimur árum síðar. Enginn þátttakandi fékk PDAC á miðgildi 16,5 mánaða, en rannsóknin hafði einn arm, var óslem-biröðuð og var ekki hönnuð til að prófa forvörn. Bóluefnið er tilraunamedferð; rannsóknin styður stærri virknirannsóknir, ekki fullyrðinguna að komið hafi verið í veg fyrir briskrabbamein.

Raunsætt mat

Það sem greinin sýnir: Hjá 20 sérvöldum hááhættuþátttakendum var engin bóluefnistengd aukaverkun yfir stigi 2 skráð og mKRAS-VAX framkallaði fyrirfram skilgreint T-frumusvar í blóði hjá 18 af 20. Sum ónæmissvör og líklegar bóluefnisframkallaðar klónagerðir voru enn greinanlegar við síðari heimsóknir.

Það sem er lofandi en ósannað: Að þessar T-frumur geti veitt gagnlegt ónæmiseftirlit gegn forstígsskemmdum í brisi og að lokum dregið úr tíðni PDAC.

Það sem þetta sýnir ekki: Forvörn gegn briskrabbameini; klíníská virkni; samþykki; ávinning í almenna þýðinu; eyðingu forstígsfrumna í vef; eða langtímaöryggi í stóru þýði.

Helstu takmarkanir: Tuttugu þátttakendur; ein miðstöð; opin, óslembiröðuð rannsókn með einum armi; stutt miðgildi eftirfylgdar; enginn virkniendapunktur; eftirá blöðrugreining með óslembiröðuðum samanburði; valfrjálsar langtímaheimsóknir og litlir undirhópar í ónæmisgreiningum; mælingar að mestu bundnar við útæðablóð.

Hversu mikið traust ætti almennur lesandi að hafa? Miðlungs traust á að bóluefnið hafi verið þolanlegt og ónæmisvekjandi í þessum litla hópi. Mjög lítið traust á að það komi í veg fyrir briskrabbamein, því rannsóknin prófaði þá spurningu ekki á þann hátt að hún gæti svarað henni.

Heimildir

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>