



KRAS ვაქცინამ 20 მაღალი რისკის მონაწილიდან 18-ში T-უჯრედული პასუხი გამოიწვია — ეს არ ამტკიცებს, რომ პანკრეასის კიბოს თავიდან აცილებს

ერთცენტრიან I ფაზის კვლევაში ექვსმუტაციანი KRAS peptide vaccine გამოცადეს 20 ადამიანში, რომლებსაც პანკრეასის კიბოს მემკვიდრეობითი ან ოჯახური რისკი და პანკრეასის კისტური ცვლილებები ჰქონდა. ვაქცინასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები grade 1 ან 2 იყო, 18 მონაწილემ წინასწარ განსაზღვრული სისხლის T-უჯრედული პასუხის კრიტერიუმს მიაღწია, ხოლო მცირე ქვეჯგუფის ანალიზებმა ორი წლამდე გარკვეული იმუნური persistence აჩვენა. მედიანური 16.5 თვის განმავლობაში არც ერთ მონაწილეს პანკრეასის კიბო არ განუვითარდა, მაგრამ კვლევა open-label, არარანდომიზებული, single-arm იყო და პრევენციის შესამოწმებლად არ შექმნილა. ვაქცინა ექსპერიმენტულია; ეს შედეგები უფრო დიდი ეფექტიანობის კვლევებს ამართლებს და არა მტკიცებას, რომ კიბო თავიდან აიცილებს.

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

ვაქცინამ იმუნური პასუხი გამოიწვია. პრევენცია ჯერ კიდევ ღია კითხვაა

ექსპერიმენტულმა ვაქცინამ, რომელიც **KRAS**-ის — პანკრეასის კიბოების უმეტესობაში შეცვლილი გენის — ექვს გავრცელებულ მუტანტურ ფორმას უმიზნებს, დაავადების მემკვიდრეობითი ან ოჯახური რისკის მქონე 20 ადამიანიდან 18-ში გაზომვადი T-უჯრედული პასუხი გამოიწვია. ამ I ფაზის კვლევაში ვაქცინასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები National Cancer Institute-ის CTCAE სკალაზე 1-ლი ხარისხი ან 2 იყო: 1-ლი ხარისხი ჩვეულებრივ მსუბუქს ნიშნავს, მე-2 ხარისხი — ზომიერს; სკალა გრძელდება მე-3 ხარისხი მძიმე, მე-4 ხარისხი სიცოცხლისთვის საშიში და მე-5 ხარისხი არასასურველ მოვლენასთან დაკავშირებული სიკვდილით. ვაქცინით გამოწვეული ზოგი T-უჯრედული კლონოტიპი ერთი ან ორი წლის შემდეგაც იძებნებოდა. კლონოტიპი არის T-უჯრედების ხაზის იდენტიფიკაცია საერთო T-უჯრედი receptor-ის მიმდევრობით; ამიტომ კლონოტიპების მიყოლა საშუალებას იძლევა ვიკითხოთ, იგივე ვაქცინა-რეაქტიული ხაზები დროთა განმავლობაში რჩება თუ არა.

ეს მნიშვნელოვანი ადრეული შედეგებია. მაგრამ ისინი ბევრად ვიწროა, ვიდრე „ვაქცინამ პანკრეასის კიბო თავიდან აიცილა“. კვლევა მცირე, single-ჯგუფი, ღია-label იყო და შექმნილი იყო **უსაფრთხოებისა და იმუნოგენურობის** შესაფასებლად და არა კიბოს შემთხვევების სიხშირის დასადგენად. 16.5-თვიანი მედიანური დაკვირვების პერიოდში არც ერთ მონაწილეს არ განუვითარდა პანკრეასის სადინრის ადენოკარცინომა (PDAC), მაგრამ 20 შერჩეული მონაწილე, რანდომიზებული საკონტროლო ჯგუფის არარსებობა და შეზღუდული შემდგომი დაკვირვება პრევენციის დადგენის საშუალებას არ იძლევა.

ამიტომ სწორი წაკითხვა ორნაწილიანია: ვაქცინა საკმარისად განხორციელებადი და იმუნოგენური ჩანს იმისთვის, რომ უფრო დიდი კვლევები გამართლდეს, ხოლო მისი კლინიკური სარგებელი უცნობი რჩება.

ვინ მოხვდა კვლევაში

Johns Hopkins-ის I ფაზის კვლევამ, რეგისტრირებულმა როგორც **NCT05013216 Cohort A**, 2022 წლის აპრილიდან 2026 წლის თებერვლამდე 20 ადამიანი ჩართო. მონაწილეები ზოგადი სკრინინგის პოპულაცია არ იყო. მათ უნდა დაეკმაყოფილებინათ მინიმუმ ერთი წინასწარ განსაზღვრული მაღალი რისკის კრიტერიუმი ოჯახური ისტორიის ან **germline** კიბოს წინასწარგანწყობის ვარიანტის მიხედვით — მემკვიდრეობითი დნმ-ის ცვლილება, რომელიც მთელ სხეულშია და არა მხოლოდ სიმსივნეში მოგვიანებით შეძენილი მუტაცია — და ყველას ჰქონდა რადიოლოგიურად დაფიქსირებული პანკრეასის ცვლილება, კლასიფიცირებული როგორც intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).

კოჰორტის მედიანური ასაკი 66.5 წელი იყო. 20-დან 17-ს პირველი ხარისხის ნათესავი ჰყავდა PDAC-ით, 12-ს germline ვარიანტი ჰქონდა, ხოლო ყველაზე დიდი პანკრეასის

კისტის მედიაური დიამეტრი 0.7 სანტიმეტრი იყო. ცხრა მონაწილეს კისტები პანკრეასის ერთზე მეტ უბანში ჰქონდა.

ეს შერჩევა მნიშვნელოვანია. კვლევა კითხულობს, არის თუ არა ვაქცინაცია ასატანი და შეუძლია თუ არა მას T უჯრედების გაწვრთნა მონიტორინგის ქვეშ მყოფ, უჩვეულოდ მაღალი რისკის ჯგუფში. ის არ გვეუბნება, როგორ იმუშავებდა ვაქცინა საშუალო რისკის ადამიანებში, უკვე არსებული პანკრეასის კიბოს მქონე პაციენტებში ან უფრო ფართო და მრავალფეროვან პოპულაციაში: 20 მონაწილიდან 19 White იყო.

რა არის mKRAS-VAX

KRAS სასიგნალო ცილაა. მუტაციები, რომლებიც მას მუდმივად ჩართულ მდგომარეობაში ტოვებს, PDAC-ების 90%-ზე მეტში ადრეული driver მოვლენებია და ასევე გავრცელებულია პანკრეასის წინამორბედ დაზიანებებში. **mKRAS-VAX** არის pooled სინთეზური long-peptide ვაქცინა, რომელიც ექვს განმეორებად მუტაციას ფარავს: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D და G13D. პეპტიდები ამინომჟავების ჯაჭვებია — ცილების სამშენებლო ერთეულები; აქ თითოეული „გრძელი“ პეპტიდი იყო 21-ამინომჟავიანი KRAS ფრაგმენტი, რომელიც ერთ მუტანტურ ადგილს შეიცავდა. **Pooled** ნიშნავს, რომ ექვსი წინასწარ დამზადებული ფრაგმენტი ერთ off-the-shelf ვაქცინურ სტრატეგიად აურიეს და თითოეული მონაწილისთვის ცალკე მიმდევრობა არ ააწყვეს.

მონაწილეებმა ოთხი ვაქცინაციის რაუნდი მიიღეს 1, 3, 5 და 13 კვირაზე. თითოეული რაუნდი პეპტიდების ნარევს იმუნომასტიმულირებელ ადიუვანტ პოლი-ICLC-ს უთავსებდა და რამდენიმე კანქვეშა ინექციის ადგილზე შეჰქონდათ. **ადიუვანტი** დამხმარე ინგრედიენტია, რომელიც ვაქცინის სამიზნის მიმართ იმუნურ პასუხს აძლიერებს ან მიმართულებას აძლევს; poly-ICLC თვითონ KRAS-ის სამიზნე არ იყო. იმუნური სისტემისთვის მიზანი არ იყო „ამოიცანი კონკრეტული ადამიანის უნიკალური სიმსივნე“, არამედ „ამოიცანი საერთო მუტანტური KRAS-ის მიმდევრობები, რომლებიც პანკრეასის წინასიმსივნურ დაზიანებებში ხშირად მეორდება“.

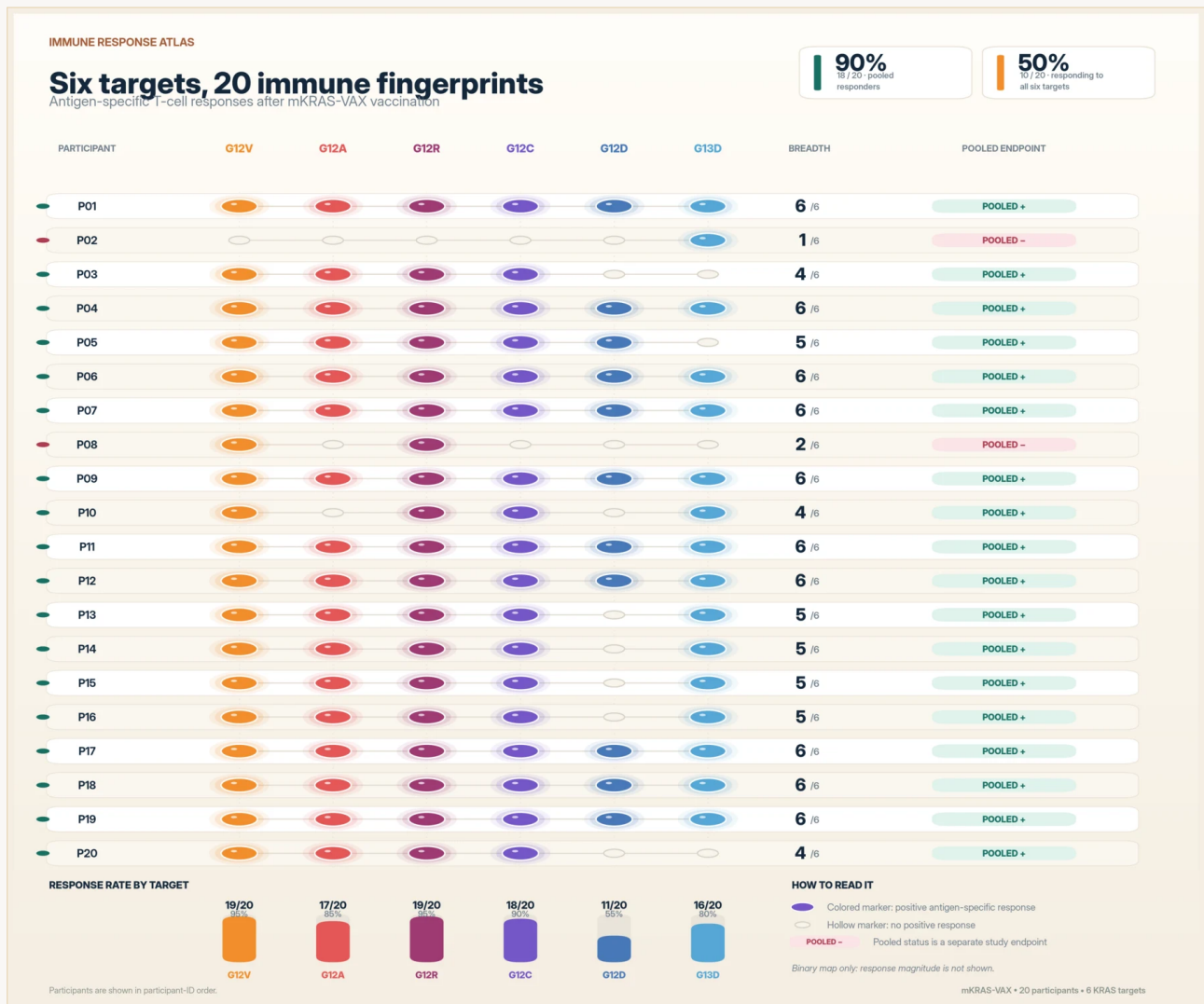
გეგმიური ფორმულა ყოველ რაუნდში იგივე ექვსმუტაციან, არაპერსონალიზებულ ნარევს იყენებდა; ის თითოეული ადამიანის ან ვიზიტისთვის თავიდან არ იყო შექმნილი. ერთი საწარმოო შენიშვნა იყო: G12A პეპტიდი ზოგი დოზიდან ამოიღეს, ხოლო ნაშრომი არ აღწერს მნიშვნელოვან განსხვავებას G12A-ს პასუხში იმ მონაწილეებს შორის, რომლებმაც ის ოთხიდან მინიმუმ სამ რაუნდში მიიღეს, და მათ შორის, ვის დოზაშიც ის გამოტოვებული იყო.

კვლევის თანა-პირველადი საბოლოო მაჩვენებლები იყო უსაფრთხოება და სისხლში მუტანტური KRAS-ის სპეციფიკური T-უჯრედული აქტივობის ცვლილება 17 კვირის განმავლობაში. კვლევა არ იყო არც სტატისტიკურად გამოთვლილი და არც შექმნილი იმის შესამოწმებლად, ამცირებდა თუ არა ვაქცინაცია კიბოს დიაგნოზებს ან სიკვდილიანობას.

რას აჩვენებდა უსაფრთხოებისა და იმუნური პასუხის შედეგები

ამ 20 მონაწილეში ვაქცინასთან დაკავშირებული მე-2 ხარისხი-ზე მაღალი მოვლენა არ დაფიქსირდა. ინექციის ადგილის რეაქცია იყო 85%-ში, დაღლილობა 70%-ში, შემცივნება 40%-ში და გრიპისმაგვარი სიმპტომები 40%-ში; ნაშრომი მათ თვითშეზღუდვად აღწერს. ეს ხელსაყრელი ადრეული უსაფრთხოების სიგნალია და არა სრული უსაფრთხოების პროფილი. 20-კაციანი კვლევა იშვიათ ან დაგვიანებულ ზიანს საიმედოდ ვერ გამოავლენს.

იმის შესამოწმებლად, გაწვრთნა თუ არა ვაქცინამ სისხლის T უჯრედები მუტანტური KRAS-ის ამოსაცნობად, მკვლევრებმა ვაქცინაციამდე და შემდეგ აღებული სისხლის უჯრედები ექვს პეპტიდს დაუქვემდებარეს და IFN-gamma ELISpot ანალიზით მოპასუხე უჯრედები დათვალეს. 20 მონაწილიდან 18-მა დააკმაყოფილა ნაშრომის წინასწარ განსაზღვრული იმუნური responder-ის კრიტერიუმი — ექვს KRAS ანტიგენზე გაერთიანებული პასუხის 2.5-ჯერ მეტი ზრდა. გაერთიანებული ზრდის მედიანა 18.2-ჯერ იყო, ფართო დიაპაზონით 1.8-დან 167.1-მდე. ათ მონაწილეს სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი პასუხი ჰქონდა ექვსივე ანტიგენზე, ხოლო გაერთიანებული responder-ის ზღურბლს ქვემოთ მყოფ ორ მონაწილესაც შერჩეულ მუტაციებზე რეაქცია ჰქონდა.



ათ მონაწილეს ექვსივე მუტაცია-სპეციფიკურ ანტიგენზე მნიშვნელოვანი T-უჯრედული პასუხი ჰქონდა. ცალკე გაერთიანებული პასუხის ზღურბლს ქვემოთ მყოფ ორ მონაწილეს მაინც ჰქონდა რეაქცია ერთ ან ორ შერჩეულ მუტაციაზე.

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

პასუხი ყველა მუტაციაზე ერთნაირი არ იყო. G12A, G12V და G12R ჩვეულებრივ უფრო დიდ სიგნალებს იძლეოდა, ვიდრე G12D და G13D. კვლევამ ასევე სხვადასხვა HLA ტიპში პასუხები იპოვა, რაც მხარს უჭერს — მაგრამ არ ამტკიცებს — იდეას, რომ საერთო peptide pool შეიძლება თითოეული ადამიანისთვის ვაქცინის ინდივიდუალურად აგების გარეშე იმუშაოს.

„ხანგრძლივი“ პასუხი უფრო პატარა ქვეჯგუფებს ეყრდნობა

ნაშრომის persistence შედეგი რეალურია, მაგრამ შემდგომი დაკვირვების გაღრმავებასთან ერთად მნიშვნელოვანი მცირდება.

თექვსმეტი მონაწილე დაბრუნდა არჩევითი ყოველწლიური სისხლის აღებისთვის, და მონაცემთა cutoff-ისთვის მხოლოდ ხუთს ჰქონდა მიღწეული ორწლიანი ვიზიტი. პირდაპირ ex vivo ტესტში ამ 16-დან 3-ს მნიშვნელოვანი pooled პასუხი შეუნარჩუნდა, ხოლო 8-ს — მინიმუმ ერთ KRAS ანტიგენზე მნიშვნელოვანი პასუხი. როდესაც მკვლევრებმა სისხლის უჯრედები ლაბორატორიაში KRAS პეპტიდებით გააფართოვეს, გრძელვადიან შემდგომი დაკვირვება-ზე შემოწმებულ ხუთივე ადამიანში პასუხები აღადგინეს. ამ პროცედურას დაბალი სიხშირის მეხსიერების უჯრედების გამოვლენა შეუძლია, მაგრამ ეს იგივე არ არის, რაც დიდი მიმოქცევადი პასუხის პირდაპირ გაზომვა.

T-უჯრედი receptor sequencing კიდევ უფრო მცირე ქვეჯგუფებში ჩაღრმავდა. G12D და G12V-ისთვის ჯგუფმა მკაცრი გამდიდრება კრიტერიუმებით განსაზღვრა **სავარაუდო** ვაქცინით გამოწვეული კლონოტიპები და თითო ანტიგენზე სამ მონაწილეში მიაყოლა. აქ „სავარაუდო“ ნიშნავს, რომ ისინი მუტანტური KRAS-ით სტიმულაციის შემდეგ დროისა და სელექტიური გაფართოების მიხედვით იყო დასკვნილი, და არა პირდაპირ დამტკიცებული ტესტით, რომ თითოეული receptor KRAS-ს უკავშირდებოდა. prime-ფაზა კლონოტიპების მედიანური 18.6% ერთი ან ორი წლის შემდეგაც რეაქტიული რჩებოდა. ეს მხარს უჭერს ვაქცინასთან დაკავშირებული იმუნური მეხსიერების ნაწილის persistence-ს; არ აჩვენებს, რომ ეს უჯრედები პანკრეასის წინამორბედ ქსოვილამდე მივიდა ან დაზიანების კიბოდ ქცევა შეაჩერა.

კისტების შედარება საძიებო ანალიზია და არა ეფექტიანობის შედეგი

მედიანური 16.5 თვის შემდეგ 20 ვაქცინირებულ მონაწილეს შორის არც ერთს არ განუვითარდა PDAC ან ოპერაციის მომთხოვნი მაღალი რისკის დაზიანება. ამის დანახვა გამამხნეველია, მაგრამ პრევენციის დასადგენად საკმარისი არაა. კვლევას რანდომიზებული საკონტროლო ჯგუფი არ ჰქონდა, კოჰორტა მცირე იყო, ხოლო პანკრეასის კიბოს განვითარებას მრავალი წელი შეიძლება დასჭირდეს.

მკვლევრებმა ასევე ჩაატარეს post hoc გამოსახულებითი ანალიზი 16 ვაქცინირებულ მონაწილეში, რომლებსაც შემდგომი დაკვირვება scans ჰქონდა. სამი პატარა კისტა თითქმის გაქრა და სამი მინიმუმ 2 მილიმეტრით შემცირდა. მიღებული 37.5%-იანი შემცირების-ან-გაქრობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ცალკე შეკრებილ არავაქცინირებულ surveillance cohort-ში 6.8%, მოხსენებული Fisher's ზუსტი p-value-ით 0.01. Fisher-ის ზუსტი ტესტი პატარა count table-ში პროპორციებს ადარებს; მისი no-gანსხვავება მოდელის ფარგლებში მინიმუმ ასეთი არათანაბარი გაყოფა შემთხვევით დაახლოებით 1% შემთხვევაში მოხდებოდა. ეს post hoc, არარანდომიზებულ შედარებას ვერ ასწორებს და ასოციაციას მიზეზობრიობად ვერ აქცევს. p-value-ის შესაძლებლობებისა და შეზღუდვების მარტივი ახსნისთვის იხილეთ კლინიკური შედეგის წაკითხვის გზამკვლევი.

ეს შედარება ჰიპოთეზას წარმოშობს; ვაქცინის ეფექტიანობას არ ადგენს. განაწილება

რანდომიზებული არ იყო, ანალიზი post hoc იყო, ოთხ ვაქცინირებულ მონაწილეს შემდგომი დაკვირვება ვიზუალიზაცია არ ჰქონდა, ხოლო გაქრობილი კისტები დაახლოებით 4 მილიმეტრი იყო — იმდენად პატარა, რომ გაზომვისა და გამოსახულების ცვალებადობას მნიშვნელობა აქვს. ავტორები პირდაპირ ამბობს, რომ ტექნიკურ ვიზუალიზაცია effects-ს ვერ გამოორიცხავს და ნიმუში და შემდგომი დაკვირვება ზედმეტად შეზღუდულია იმისთვის, რომ იმუნური პასუხები კისტის სტაბილურობას ან PDAC-ის შემთხვევებს დაუკავშირონ. PanIN დაზიანებები, ყველაზე გავრცელებული წინამორბედები, ჩვეულებრივ ციკლი imaging-ზე არ ჩანს და პირდაპირ არ გაზომილა.

რას ნიშნავს აქ ფაზა I და immunogenicity

ფაზა I ნიშნავს, რომ ეს ადამიანებში ადრეული კვლევაა, ძირითადად ასატანობაზე, განხორციელებადობასა და ბიოლოგიურ აქტივობაზე ორიენტირებული. ეს არ არის კვლევის ფაზა, რომელიც პრევენციას ადგენს.

იმუნოგენურობა ნიშნავს, რომ ვაქცინამ თავისი სამიზნეების მიმართ გაზომვადი იმუნური პასუხი გამოიწვია. T-უჯრედული პასუხი ამ სტრატეგიისთვის აუცილებელი ნაბიჯია, მაგრამ ის surrogate ლაბორატორიული შედეგია და არა მტკიცებულება, რომ კიბოს რისკი შემცირდა.

Interception ნიშნავს კიბოს შეჩერების მცდელობას მაღალი რისკის ან წინასიმსივნურ მდგომარეობაში. აქ ეს კვლევითი პროგრამის მიზანია და არა ამ კვლევით დადასტურებული შედეგი.

რას არ ამტკიცებს ეს

- ის **არ** აჩვენებს, რომ mKRAS-VAX პანკრეასის კიბოს თავიდან აცილებს. ეფექტიანობის საბოლოო მაჩვენებელი დადგენილი არ იყო, რანდომიზებული საკონტროლო ჯგუფი არ არსებობდა და 16.5 თვე PDAC-ის ბუნებრივ ისტორიასთან შედარებით მოკლეა.
- ის **არ** აჩვენებს, რომ „არც ერთ მონაწილეს PDAC არ განუვითარდა“ ვაქცინაციამ გამოიწვია. 20 მაღალი რისკის მონაწილეში ამ მოკლე ინტერვალში ვაქცინის გარეშეც მოსალოდნელი კიბოების რაოდენობა გაურკვეველია და შეიძლება მცირე იყოს.
- ის **არ** აჩვენებს, რომ ვაქცინამ წინასიმსივნური კისტები შეამცირა ან გააქრო. კისტის შედარება post hoc და არარანდომიზებული იყო, ცალკე შეკრებილ surveillance cohort-ს ადარებდა და არა შეწყვილებულ კონტროლს, ოთხ ვაქცინირებულ მონაწილეს შემდგომი დაკვირვება ვიზუალიზაცია არ ჰქონდა და შედეგი დაახლოებით 4-მილიმეტრიან კისტებზე იყო დამოკიდებული, სადაც გაზომვისა და imaging-ის ცვალებადობა მნიშვნელოვანია.
- ის **არ** ხდის ამას დამტკიცებულ ვაქცინად. mKRAS-VAX კვლავ ექსპერიმენტულია და ერთ ცენტრში, ვიწროდ შერჩეულ კოჰორტაში გამოცადეს.
- ის **არ** ადგენს სარგებელს საშუალო რისკის ადამიანებისთვის, აქტიური PDAC-ის მქონე პაციენტებისთვის ან ყველა მემკვიდრეობითი რისკის ჯგუფისთვის.

- ის არ აჩვენებს, რომ სისხლის T უჯრედები პანკრეასში შევიდა, ქსოვილში წინამორბედი უჯრედები ამოიწრო ან კისტების ცვლილება გამოიწვია. ცალკე ფანჯარა-of-opportunity cohort სწორედ ქსოვილის დონის კითხვებისთვისაა დაგეგმილი.
- ის არ ადგენს ხანგრძლივ უსაფრთხოებას ან durability-ს. იშვიათ ზიანს უფრო დიდი კოჰორტები სჭირდება, ხოლო ყველაზე ძლიერი ერთ-ორწლიანი იმუნური ანალიზები მცირე ქვეჯგუფებსა და ლაბორატორიულ გაფართოებას იყენებდა.

რამდენად ძლიერია მტკიცებულება?

მტკიცებულება საკმაოდ ძლიერია ვიწრო I ფაზის დასკვნებისთვის: ნაშრომი 20-მონაწილიანი კოჰორტის მოკლევადიან უსაფრთხოებას აღწერს, 18-მა დააკმაყოფილა წინასწარ განსაზღვრული სისხლზე დაფუძნებული იმუნური პასუხის კრიტერიუმი, და რამდენიმე assay-მ მუტანტური KRAS-ის რეაქტიული T უჯრედების არსებობასა და persistence-ს მხარი დაუჭირა.

კლინიკური სარგებლისთვის მტკიცებულება სუსტია, რადგან დიზაინი მის შესაფასებლად არ შექმნილა. კვლევის წარმატების კრიტერიუმები იყო უსაფრთხოება და სისხლის იმუნური marker-ის ცვლილება. უსაფრთხოების საბოლოო მაჩვენებელი მოკლევადიან ასატანობას ეხება, immunogenicity კი კლინიკური სარგებლის surrogate-ია; არც ერთი არ ამტკიცებს, რომ კიბო თავიდან აიცილეს. PDAC-ის არარსებობა, კისტების შედარება და „interception“-ის ენა უნდა ჩაითვალოს მიზეზად კონტროლირებადი, უფრო ხანგრძლივი კვლევების ჩასატარებლად — და არა მათი შემცვლელად. კვლევა ასევე investigator-initiated იყო ერთ ცენტრში, ხოლო ზოგი იმუნოლოგიური ექსპერიმენტი მხოლოდ სამიდან ხუთ მონაწილემდე იყენებდა.

ინტერესთა კონფლიქტებიც თვალსაჩინო უნდა დარჩეს. რამდენიმე ავტორი აცხადებს KRAS peptides-თან ან T-უჯრედი receptors-თან დაკავშირებულ შეტანილ პატენტებს, და ავტორები აღწერს საკონსულტაციო, კვლევით ან სხვა კავშირებს ბიოტექნოლოგიურ და ფარმაცევტულ კომპანიებთან, მათ შორის Adventris-თან. ეს გამჟღავნებები გაზომვებს არ აუქმებს, მაგრამ დამოუკიდებელი გამეორებისა და კონტროლირებადი ეფექტიანობის კვლევების მნიშვნელობას ზრდის.

რატომ არის ეს მნიშვნელოვანი

პანკრეასის კიბო ხშირად იმდენად გვიან იპოვება, რომ განკურნებაზე მიმართული მკურნალობა უკვე შეუძლებელია. KRAS-ის მუტაციები ადრეულად ჩნდება და მრავალ წინამორბედ დაზიანებაში მეორდება, ამიტომ ისინი ინვაზიური კიბოს წარმოქმნამდე „off-the-shelf“ იმუნური სტრატეგიის მიმზიდველი სამიზნეა. ეს კვლევა ერთ ადრეულ ბარიერს გადის: პატარა, მაღალი რისკის კოჰორტაში peptide pool-მა მძიმე ვაქცინა-დაკავშირებული ტოქსიკურობა არ გამოიწვია და უმეტეს შემთხვევაში სასურველი T-უჯრედული სიგნალი წარმოქმნა.

შემდეგი ბარიერი ბევრად მაღალია. მკვლევრებმა უნდა აჩვენონ, რომ პასუხი შესაბამის პანკრეასის ქსოვილამდე აღწევს, უსაფრთხოდ ნარჩუნდება და უფრო დიდ, სათანადოდ კონტროლირებად პოპულაციებში კლინიკურად მნიშვნელოვან შედეგებს ცვლის. მანამდე ეს პერსპექტიული იმუნური-engineering შედეგია და არა პრევენციის შედეგი.

სუფთა შეჯამება

ერთცენტრიან I ფაზის კვლევაში ექვსმუტაციანი KRAS peptide ვაქცინა მისცეს 20 ადამიანს ოჯახური ან germline პანკრეასის კიბოს რისკით და პანკრეასის კისტური ცვლილებებით. ვაქცინასთან დაკავშირებული არასასურველი მოვლენები 1-ლი ხარისხი ან 2 იყო, ხოლო 18 მონაწილემ მუტანტური KRAS-ის სპეციფიკური T-უჯრედული პასუხის წინასწარ განსაზღვრულ კრიტერიუმს მიაღწია. უფრო მცირე შემდგომი დაკვირვება ანალიზებში ზოგ მონაწილეში ერთი-ორი წლის განმავლობაში შენარჩუნებული პასუხები ან სავარაუდო ვაქცინით გამოწვეული კლონოტიპები იპოვეს. მედიანური 16.5 თვის განმავლობაში არც ერთ მონაწილეს PDAC არ განუვითარდა, მაგრამ კვლევა single-ჯგუფი, არარანდომიზებული იყო და პრევენციის შესამოწმებლად არ შექმნილა. ვაქცინა ექსპერიმენტულია; შედეგები უფრო დიდი ეფექტიანობის კვლევების საფუძველს იძლევა და არა მტკიცებას, რომ პანკრეასის კიბო თავიდან აიცილეს.

შელამაზების გარეშე შემოწმება

რას აჩვენებს ნაშრომი: 20 შერჩეულ მაღალი რისკის მონაწილეში mKRAS-VAX-ს მე-2 ხარისხი-ზე მაღალი ვაქცინა-დაკავშირებული მოვლენა არ ჰქონდა მოხსენებული და 20-დან 18-ში წინასწარ განსაზღვრული სისხლის T-უჯრედული პასუხი წარმოქმნა. ზოგი იმუნური პასუხი და სავარაუდო ვაქცინით გამოწვეული კლონოტიპი მოგვიანებით ვიზიტებზეც იძებნებოდა.

რა არის პერსპექტიული, მაგრამ დამტკიცებელი: რომ ამ T უჯრედებს პანკრეასის წინამორბედი დაზიანებების წინააღმდეგ სასარგებლო იმუნური ზედამხედველობა შეუძლია და საბოლოოდ PDAC-ის შემთხვევებს შეამცირებს.

რას არ აჩვენებს: პანკრეასის კიბოს პრევენციას; კლინიკურ ეფექტიანობას; დამტკიცებას; ზოგად პოპულაციაში სარგებელს; ქსოვილის დონეზე წინასიმსივნური უჯრედების მოკვლას; ან დიდ პოპულაციაში ხანგრძლივ უსაფრთხოებას.

მთავარი შეზღუდვები: 20 მონაწილე; ერთი ცენტრი; ღია-label, არარანდომიზებული და single-ჯგუფი; მოკლე მედიანური შემდგომი დაკვირვება; ეფექტიანობის საბოლოო მაჩვენებელი-ის არარსებობა; post hoc კისტების ანალიზი არარანდომიზებულ comparator-თან; არჩევითი გრძელვადიანი ვიზიტები და მცირე იმუნური ანალიზის ქვეჯგუფები; გაზომვები ძირითადად პერიფერიულ სისხლში.

რამდენად უნდა ენდოს ამას ზოგადი მკითხველი? ზომიერი ნდობა, რომ ვაქცინა ამ პატარა კოჰორტაში ასატანი და იმუნოგენური იყო. ძალიან დაბალი ნდობა, რომ ის პანკრეასის კიბოს თავიდან აცილებს, რადგან ეს კვლევა ამ კითხვაზე პასუხის გასაცემად არ ჩატარებულა.

წყაროები

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>