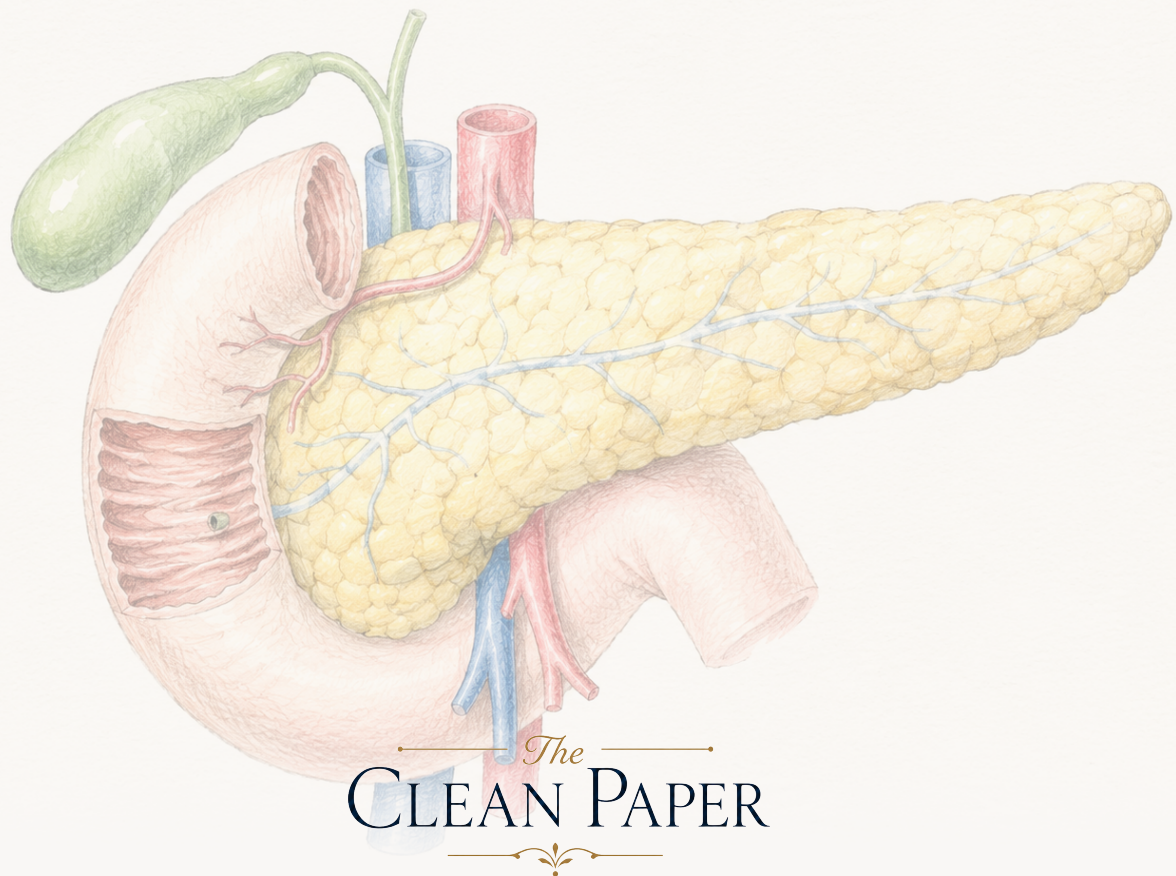




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

KRAS vakcīna izraisīja T šūnu atbildi 18 no 20 augsta riska dalībniekiem — tas nav pierādījums, ka tā novērš aizkuņģa dziedzera vēzi

Vienā centrā veiktā I fāzes pētījumā sešu KRAS mutāciju peptīdu vakcīna tika pārbaudīta 20 cilvēkiem ar iedzimtu vai ģimenes aizkuņģa dziedzera vēža risku un cistiskām izmaiņām aizkuņģa dziedzerī. Ar vakcīnu saistītās nevēlamās blaknes bija 1. vai 2. pakāpes, 18 dalībnieki sasniedza iepriekš noteiktu T šūnu atbildes kritēriju asinīs, un analīzes nelielās apakšgrupās atrada daļai dalībnieku imūnās atbildes noturību līdz diviem gadiem. Nevienam dalībniekam mediāni 16,5 mēnešu laikā neattīstījās aizkuņģa dziedzera vēzis, taču pētījums bija atklāts, nerandomizēts, ar vienu grupu un nebija veidots profilakses pārbaudei. Vakcīna ir eksperimentāla; šie rezultāti pamato lielākus efektivitātes pētījumus, nevis apgalvojumu, ka vēzis tika novērsts.

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

Vakcīna izraisīja imūno atbildi. Jautājums par profilaksi joprojām ir atvērts

Eksperimentāla vakcīna pret sešām bieži sastopamām mutētām **KRAS** formām — gēnu, kas ir izmainīts vairumā aizkuņģa dziedzera vēžu — izraisīja izmērāmu T šūnu atbildi 18 no 20 cilvēkiem ar iedzimtu vai ģimenes slimības risku. Šajā I fāzes pētījumā ziņotās ar vakcīnu saistītās nevēlamās blaknes bija 1. vai 2. pakāpes pēc ASV Nacionālā vēža institūta CTCAE skalas: 1. pakāpe parasti nozīmē vieglu, 2. — mērenu, bet skala turpinās ar 3. pakāpi — smagu, 4. — dzīvībai bīstamu un 5. — nāvi, kas saistīta ar nevēlamu notikumu. Dažus vakcīnas izraisītus T šūnu klonotipus varēja atrast vēl vienu vai divus gadus vēlāk. Klonotips ir T šūnu līnija, ko identificē pēc kopīgas T šūnu receptoru secības, tāpēc klonotipu izsekošana ļauj pētniekiem jautāt, vai tās pašas uz vakcīnu reaģējušās līnijas saglabājas laika gaitā.

Tie ir nozīmīgi agrīni rezultāti. Tie arī ir daudz šaurāki par apgalvojumu „vakcīna novērsa aizkuņģa dziedzera vēzi”. Pētījums bija mazs, vienas grupas, atklāts un veidots ap **drošumu un imunogenitāti**, nevis vēža sastopamību. Mediāni 16,5 mēnešu novērošanas laikā nevienam dalībniekam neattīstījās aizkuņģa dziedzera duktālā adenokarcinoma (PDAC), taču ar 20 atlasītiem dalībniekiem, bez randomizētas kontroles grupas un ar ierobežotu novērošanas laiku šo faktu nevar interpretēt kā profilakses pierādījumu.

Tāpēc pareizais lasījums ir divdaļīgs: vakcīna šķiet pietiekami praktiski lietojama un imunogēna, lai pamatotu lielākus pētījumus, bet tās klīniskais ieguvums pagaidām nav zināms.

Kas piedalījās pētījumā

Johns Hopkins I fāzes pētījumā, kas reģistrēts kā **NCT05013216 Cohort A**, no 2022. gada aprīļa līdz 2026. gada februārim tika iekļauti 20 cilvēki. Dalībnieki nebija vispārējas skrīninga populācijas pārstāvji. Viņi atbilda vismaz vienam iepriekš definētam augsta riska kritērijam, kas balstījās uz ģimenes anamnēzi vai **dzimumšūnu līnijas** vēža predispozīcijas variantu — iedzimtu DNS izmaiņu, kas ir visā organismā, nevis mutāciju, kas iegūta tikai audzējā —, un visiem radioloģiski bija aizkuņģa dziedzera izmaiņa, kas klasificēta kā intraduktāla papildāra mucinoza neoplāzija (IPMN).

Kohortas mediāna vecums bija 66,5 gadi. Septiņpadsmit no 20 dalībniekiem bija pirmās pakāpes radinieks ar PDAC, 12 bija dzimumšūnu līnijas variants, un lielākās aizkuņģa dziedzera cistas mediāna diametrs bija 0,7 centimetri. Deviņiem dalībniekiem cistas bija vairāk nekā vienā aizkuņģa dziedzera daļā.

Šī atlase ir svarīga. Pētījums jautā, vai vakcinācija ir panesama un spēj apmācīt T šūnas rūpīgi novērotā, neparasti augsta riska grupā. Tas nepasaka, kā vakcīna darbotos cilvēkiem ar vidēju risku, pacientiem, kuriem jau ir aizkuņģa dziedzera vēzis, vai plašākā un daudzveidīgākā populācijā: 19 no 20 dalībniekiem bija baltie.

Kas ir mKRAS-VAX

KRAS ir signālproteīns. Mutācijas, kas atstāj to pastāvīgi ieslēgtu, ir agrīni virzošie notikumi vairāk nekā 90% PDAC gadījumu un ir bieži sastopamas arī aizkuņģa dziedzera priekšvēža bojājumos. **mKRAS-VAX** ir apvienota sintētisku garu peptīdu vakcīna, kas aptver sešas atkārtoti sastopamas mutācijas: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D un G13D. Peptīdi ir aminoskābju ķēdes — proteīnu būvelementi; šeit katrs „garais” peptīds bija 21 aminoskābi garš KRAS fragments ar vienu mutācijas vietu. **Apvienota** nozīmē, ka seši iepriekš pagatavoti fragmenti tika sajaukti vienā standartizētā vakcīnas stratēģijā, nevis katram dalībniekam individuāli izveidota secība.

Dalībnieki saņēma četrus vakcinācijas ciklus 1., 3., 5. un 13. nedēļā. Katrā ciklā peptīdu maisījums tika kombinēts ar imūnstimulējošu adjuvantu poly-ICLC un ievadīts vairākās zemādas injekciju vietās. **Adjuvants** ir palīgviela, kas pastiprina vai virza imūno atbildi pret vakcīnas mērķi; poly-ICLC pats nebija KRAS mērķis. Imūnsistēmai paredzētā mācība nebija „atpazīsti viena cilvēka unikālo audzēju”, bet gan „atpazīsti kopīgu mutēta KRAS secību kopumu, kas atkārtojas aizkuņģa dziedzera priekšvēža bojājumos”.

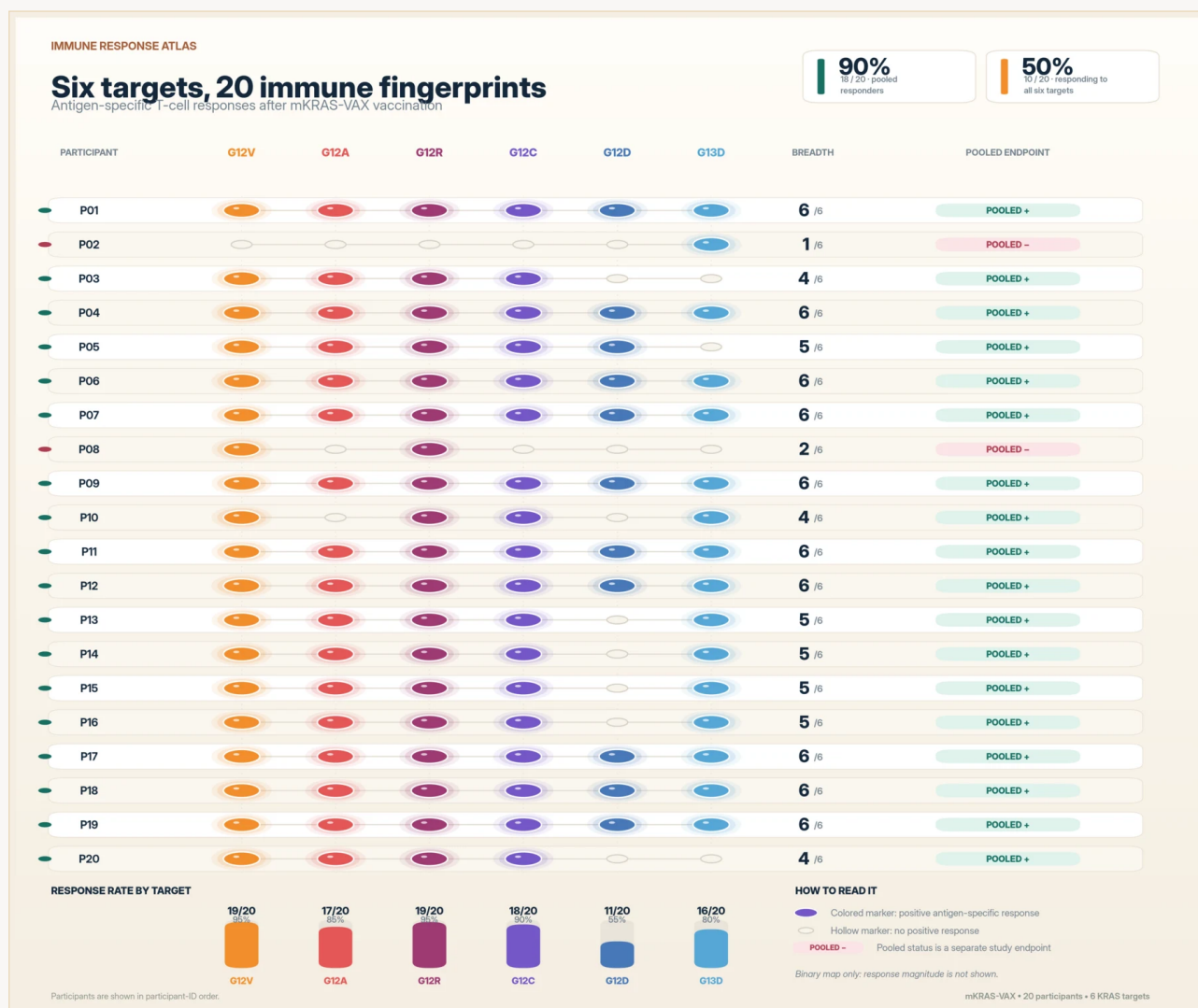
Plānotajā formulā katrā ciklā izmantoja to pašu nepersonalizēto sešu mutāciju maisījumu; tas netika pārveidots katram cilvēkam vai vizītei. Bija viena ražošanas nianse: G12A peptīds dažās devās tika izlaists, un darbs neatrada nozīmīgu G12A atbildes atšķirību starp dalībniekiem, kuri to saņēma vismaz trīs no četriem cikliem, un tiem, kuriem tas tika izņemts.

Pētījuma divi primārie galarezultāti bija drošums un mutētam KRAS specifiskās T šūnu aktivitātes izmaiņa asinīs 17 nedēļu laikā. Pētījumam nebija statistiskās jaudas un dizaina, lai pārbaudītu, vai vakcinācija samazina vēža diagnozes vai nāves gadījumus.

Ko parādīja drošuma un imūnie rezultāti

Šiem 20 dalībniekiem netika ziņots par nevienu ar vakcīnu saistītu notikumu virs 2. pakāpes. Reakcijas injekcijas vietā bija 85%, nogurums 70%, drebuļi 40% un gripai līdzīgi simptomi 40% dalībnieku; darbs tos raksturo kā pašierobežojošus. Tas ir labvēlīgs agrīns drošuma signāls, nevis pilns drošuma profils. Pētījums ar 20 cilvēkiem nevar uzticami atklāt retus vai novēlotus kaitējumus.

Lai pārbaudītu, vai vakcīna ir apmācījusi asins T šūnas atpazīt mutētu KRAS, pētnieki pirms un pēc vakcinācijas iegūtās asins šūnas pakļāva sešu peptīdu iedarbībai un ar IFN-gamma ELISpot testu saskaitīja reaģējošās šūnas. Astonņpadsmit no 20 dalībniekiem sasniedza darbā iepriekš noteikto imūnās atbildes kritēriju — vairāk nekā 2,5 reizu pieaugumu apvienotajā atbildē uz sešiem KRAS antigēniem. Mediānais apvienotās atbildes pieaugums bija 18,2 reizes ar plašu diapazonu no 1,8 līdz 167,1. Desmit dalībniekiem bija statistiski nozīmīga atbilde uz visiem sešiem antigēniem, bet pat divi dalībnieki zem apvienotās atbildes sliekšņa reaģēja uz atsevišķām mutācijām.



Desmit dalībniekiem bija nozīmīga T šūnu atbilde uz visiem sešiem mutācijām specifiskajiem antigēniem. Abi dalībnieki zem atsevišķā apvienotās atbildes sliekšņa tomēr reaģēja uz vienu vai divām atlasītām mutācijām.

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

Atbilde nebija vienāda visām mutācijām. G12A, G12V un G12R kopumā radīja lielākus signālus nekā G12D un G13D. Pētījums arī atrada atbildes dažādiem HLA tipi, kas atbalsta — bet nepierāda — ideju, ka kopīgs peptīdu maisījums varētu darboties bez individuālas vakcīnas izveides katram cilvēkam.

„Noturīga” atbilde balstās uz mazākām apakšgrupām

Darba noturības rezultāts ir īsts, taču, novērojumam kļūstot ilgākam, saucējs sarūk.

Sešpadsmit dalībnieki atgriezās uz izvēles ikgadēju asins paraugu ņemšanu, un datu noslēgšanas brīdī tikai pieci bija sasnieguši divu gadu vizīti. Tiešā ex vivo testā 3 no šiem 16 saglabāja nozīmīgu apvienoto atbildi un 8 — nozīmīgu atbildi vismaz uz vienu KRAS antigēnu. Kad pētnieki laboratorijā paplašināja asins šūnas ar KRAS peptīdiem, atbildes varēja atgūt visiem pieciem ilgtermiņā pārbaudi-

tajiem cilvēkiem. Šī procedūra spēj atklāt zemas frekvences atmiņas šūnas, taču nav tas pats, kas tieši izmērīt lielu cirkulējošu atbildi.

T šūnu receptoru sekvenēšana vēl dziļāk analizēja vēl mazākas apakšgrupas. G12D un G12V gadījumā komanda definēja **iespējamus** vakcīnas izraisītus klonotipus pēc stingriem bagātināšanās kritērijiem un sekoja tiem trim dalībniekiem uz katru antigēnu. Šeit „iespējami” nozīmē secināti pēc to parādīšanās laika un selektīvas izplešanās pēc stimulācijas ar mutētu KRAS, nevis pierādīti ar tiešu testu, ka katrs receptors saistās ar KRAS. Mediāni 18,6% primārās atbildes fāzes klonotipu saglabāja reaktivitāti pēc viena vai diviem gadiem. Tas atbalsta daļas ar vakcīnu saistītās imūnās atmiņas noturību; tas neparāda, ka šīs šūnas sasniedza aizkuņģa dziedzera priekšvēža audus vai apturēja bojājuma pārvēršanos vēzī.

Cistu salīdzinājums ir izpētes analīze, nevis efektivitātes rezultāts

Pēc mediāni 16,5 mēnešiem nevienam no 20 vakcinētajiem dalībniekiem nebija attīstījies PDAC vai augsta riska bojājums, kam nepieciešama operācija. Tas ir iepriecinošs novērojums, bet nepietiekams, lai to interpretētu kā profilaksi. Pētījumam nebija randomizētas kontroles grupas, kohorta bija maza, un aizkuņģa dziedzera vēzis var attīstīties daudzus gadus.

Pētnieki veica arī post hoc attēldiagnostikas analīzi 16 vakcinētajiem dalībniekiem, kuriem bija kontroles skenējumi. Trīs mazas cistas šķita izzudušas un trīs samazinājās vismaz par 2 milimetriem. Iegūtā 37,5% samazināšanās vai izzušanas proporcija bija augstāka nekā 6,8% atsevišķi izveidotā nevakcinētu novērošanas pacientu kohortā, ar ziņotu Fišera precīzā testa p-vērtību 0,01. Fišera precīzais tests salīdzina proporcijas mazā skaitļu tabulā; pie tā nulles modeļa bez atšķirības tikpat nevienmērīgs vai nevienmērīgāks sadalījums nejauši rastos aptuveni 1% gadījumu. Tas neizlabo post hoc, nerandomizēto salīdzinājumu un nepārvērš asociāciju par cēloņsakarību. Vienkāršu skaidrojumu par to, ko p-vērtība var un nevar pateikt, skatiet klīniskā rezultāta lasīšanas ceļvedī.

Šis salīdzinājums rada hipotēzi; tas nepierāda vakcīnas efektivitāti. Iedalījums nebija randomizēts, analīze bija post hoc, četriem vakcinētajiem dalībniekiem nebija kontroles attēlu, un izzudušās cistas bija ap 4 milimetriem — pietiekami mazas, lai nozīme būtu mērījumu un attēldiagnostikas variabilitātei. Autori skaidri norāda, ka nevar izslēgt tehniskas attēlveidošanas sekas un ka paraugs un novērošanas laiks ir pārāk ierobežoti, lai sasaistītu imūno atbildi ar cistu stabilitāti vai PDAC sastopamību. PanIN bojājumi — visbiežākie priekšvēža bojājumi — parastajā attēldiagnostikā parasti nav redzami un netika tieši mērīti.

Ko šeit nozīmē I fāze un imunogenitāte

I fāze nozīmē, ka tas ir agrīns pētījums cilvēkiem, kura galvenais mērķis ir panesamība, praktiskā īstenojamība un bioloģiskā aktivitāte. Tā nav pētījumu fāze, kas pierāda profilaksi.

Imunogenitāte nozīmē, ka vakcīna izraisīja izmērāmu imūno atbildi pret tās mērķiem. T šūnu

atbilde šai stratēģijai ir nepieciešams solis, taču tas ir laboratorisks surrogātmarķieris, nevis pierādījums, ka vēža risks samazinājās.

Intercepcija nozīmē mēģinājumu apturēt vēzi augsta riska vai priekšvēža stadijā. Šeit tas ir pētniecības programmas mērķis, nevis šajā pētījumā demonstrēts iznākums.

Ko tas nepierāda

- Tas **neparāda**, ka mKRAS-VAX novērš aizkuņģa dziedzera vēzi. Netika noteikts efektivitātes galarezultāts, nebija randomizētas kontroles grupas, un 16,5 mēneši ir īss laiks salīdzinājumā ar PDAC dabisko gaitu.
- Tas **neparāda**, ka faktu „neviename dalībniekam neattīstījās PDAC” izraisīja vakcinācija. 20 augsta riska dalībniekiem paredzamais vēžu skaits tik īsā intervālā ir nenoteikts un arī bez ārstēšanas var būt mazs.
- Tas **neparāda**, ka vakcīna samazināja vai likvidēja priekšvēža cistas. Cistu salīdzinājums bija post hoc un nerandomizēts, veikts pret atsevišķi izveidotu novērošanas kohortu, nevis saskaņotu kontroli, četriem vakcinētajiem nebija kontroles attēlu, un secinājums balstījās uz cistām, kas bija pietiekami mazas (ap 4 milimetriem), lai svarīga būtu mērījumu un attēlveidošanas variabilitāte.
- Tas **nepadara** šo par apstiprinātu vakcīnu. mKRAS-VAX joprojām ir eksperimentāla un tika pārbaudīta vienā centrā šauri atlasītā kohortā.
- Tas **nepierāda** ieguvumu vidēja riska cilvēkiem, pacientiem ar aktīvu PDAC vai visām iedzimta riska grupām.
- Tas **neparāda**, ka asins T šūnas nonāca aizkuņģa dziedzērī, audos atpazīna priekšvēža šūnas vai izraisīja cistu izmaiņas. Atsevišķa „window-of-opportunity” kohorta paredzēta, lai jautātu par audu līmeņa efektiem.
- Tas **nenosaka** ilgtermiņa drošumu vai noturību. Retiem kaitējumiem vajag lielākas kohortas, bet spēcīgākajās viena līdz divu gadu imūnajās analizēs bija mazas apakšgrupas un laboratoriska šūnu paplašināšana.

Cik pārliecinoši ir pierādījumi?

Pierādījumi ir samērā spēcīgi šaurajiem I fāzes secinājumiem: darbā ziņoti īstermiņa drošuma dati 20 dalībnieku kohortai, 18 sasniedza iepriekš noteiktu asins imūnās atbildes kritēriju, un vairāki testu veidi atbalstīja mutētam KRAS reaģējošu T šūnu klātbūtni un noturību.

Pierādījumi klīniskam ieguvumam ir vāji, jo dizains nebija veidots tā novērtēšanai. Pētījuma panākumu kritēriji bija drošums un asins imūnā marķiera izmaiņa. Drošuma galarezultāts attiecas uz īstermiņa panesamību, bet imunogenitāte ir klīniskā ieguvuma surrogāts; neviens no tiem nepierāda, ka vēzis tika novērsts. PDAC neesamība, cistu salīdzinājums un „intercepcijas” valoda jāuztver kā iemesli veikt kontrolētus, ilgākus pētījumus — nevis to aizstājēji. Pētījums bija arī pētnieku iniciēts vienā centrā, un dažos imunoloģiskajos eksperimentos piedalījās tikai trīs līdz

pieci cilvēki.

Jāatstāj redzami arī nozīmīgi interešu konflikti. Vairāki autori ziņo par iesniegtiem patentiem, kas saistīti ar KRAS peptīdiem vai T šūnu receptoriem, un par konsultāciju, pētniecības vai citām attiecībām ar biotehnoloģiju un farmācijas uzņēmumiem, tostarp Adventris. Šie paziņojumi mērījumu neatceļ, bet palielina neatkarīgas reproducēšanas un kontrolētu efektivitātes pētījumu nozīmi.

Kāpēc tas ir svarīgi

Aizkuņģa dziedzera vēzi bieži atklāj pārāk vēlu, lai iespējama būtu ārstēšana ar izārstēšanas mērķi. KRAS mutācijas rodas agri un atkārtojas daudzos priekšvēža bojājumos, tāpēc tās ir pievilcīgs mērķis standartizētai imūnstratēģijai vēl pirms invazīva vēža izveidošanās. Šis pētījums pārvar vienu agrīnu šķērslī: mazā augsta riska kohortā peptīdu maisījums neradīja smagu ar vakcīnu saistītu toksicitāti un parasti izraisīja paredzēto T šūnu signālu.

Nākamais šķērslis ir daudz augstāks. Pētniekiem jāpierāda, ka atbilde sasniedz attiecīgos aizkuņģa dziedzera audus, droši saglabājas un lielākās, atbilstoši kontrolētās populācijās maina klīniski nozīmīgus iznākus. Līdz tam tas ir daudzsološs imūninženierijas rezultāts, nevis profilakses rezultāts.

Īss kopsavilkums

Vienā centrā veiktā I fāzes pētījumā sešu KRAS mutāciju peptīdu vakcīnu saņēma 20 cilvēki ar ģimenes vai dzimumšūnu līnijas aizkuņģa dziedzera vēža risku un cistiskām izmaiņām aizkuņģa dziedzerī. Ar vakcīnu saistītās nevēlamās blaknes bija 1. vai 2. pakāpes, un 18 dalībnieki sasniedza iepriekš noteiktu mutētam KRAS specifiskas T šūnu atbildes kritēriju. Mazākas ilgtermiņa analīzes dažiem dalībniekiem līdz diviem gadiem atrada noturīgas atbildes vai iespējami vakcīnas izraisītus klonotipus. Mediāni 16,5 mēnešu laikā nevienam neattīstījās PDAC, taču pētījums bija vienas grupas, nerandomizēts un nebija veidots profilakses pārbaudei. Vakcīna ir eksperimentāla; pētījums atbalsta lielākus efektivitātes izmēģinājumus, nevis apgalvojumu, ka aizkuņģa dziedzera vēzis ir novērsts.

Bez pārspīlējumiem

Ko darbs parāda: 20 atlasītiem augsta riska dalībniekiem mKRAS-VAX nebija ziņota neviena ar vakcīnu saistīta blakne virs 2. pakāpes, un 18 no 20 bija iepriekš noteikta T šūnu atbilde asinīs. Dažas imūnās atbildes un iespējami vakcīnas izraisīti klonotipi palika nosakāmi vēlākās vizītēs.

Kas ir daudzsološs, bet nav pierādīts: Ka šīs T šūnas varētu nodrošināt noderīgu imūno uzraudzību pret aizkuņģa dziedzera priekšvēža bojājumiem un galu galā samazināt PDAC sastopamību.

Ko tas neparāda: Aizkuņģa dziedzera vēža profilaksi; klīnisku efektivitāti; apstiprinājumu; ieguvumu vispārējai populācijai; priekšvēža šūnu nogalināšanu audu līmenī; vai ilgtermiņa drošumu lielā populācijā.

Galvenie ierobežojumi: Divdesmit dalībnieki; viens centrs; atklāts, nerandomizēts vienas grupas pētījums; īss mediānais novērošanas laiks; nav efektivitātes galarezultāta; post hoc cistu analīze ar nerandomizētu salīdzinājuma grupu; izvēles ilgtermiņa vizītes un mazas imūnanalīžu apakšgrupas; mērījumi lielākoties perifērajās asinīs.

Cik lielai pārlicībai vajadzētu būt parastam lasītājam? Mērenai pārlicībai, ka vakcīna šajā mazajā kohortā bija panesama un imunogēna. Ļoti zemai pārlicībai, ka tā novērš aizkuņģa dziedzera vēzi, jo šis pētījums nebija veidots tā, lai uz šo jautājumu varētu atbildēt.

Avoti

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>