



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

Trīs jauni pacienti gadiem pēc eksperimentālu T šūnu saņemšanas bija dzīvi bez slimības pazīmēm. 1. fāzes pētījums nevar parādīt, kas izraisīja šos iznākumus

ReMIND pētījumā 33 bērniem un jauniem pieaugušajiem ar augsta riska smadzeņu audzējiem ievadīja laboratorijā izaudzētas T šūnas no katra pacienta paša asinīm. Šūnas tika pavairotas, lai reaģētu uz trim olbaltumvielām, kas var būt vēža šūnās. Trīs pacientiem no pirmās infūzijas bija dokumentēti vairāk nekā 31,8, 41,2 un 51,6 mēnešus ilgi intervāli bez slimības, tostarp viena pilnīga atbildes reakcija pēc attēldiagnostikas kritērijiem. Agresīvā smadzeņu stumbra audzēju grupā nevienā izmeklējumā audzējs nesamazinājās vai neizzuda pietiekami, lai sasniegtu iepriekš noteikto atbildes reakcijas sliekšni. Tajā pašā agrīnajā drošuma un devas pētījumā tika reģistrēts viens nāves gadījums, kas pēc protokola noteikumiem bija pietiekami nopietns, lai ierobežotu devas palielināšanu. Bez salīdzinājuma grupas pētījums nevar parādīt, vai šos trīs iznākumus izraisīja T šūnas.

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

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, *Nature Medicine* 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

Nature Medicine 2026. gada 22. jūlijā publicēja Author Correction, lai precizētu formulējumu interešu konflikta deklarācijā. Šeit izmantota labotā publikācija; klīniskie dati un secinājumi netika mainīti.

Author Correction →

Trīs jauni pacienti gadiem pēc eksperimentālu T šūnu saņemšanas bija dzīvi bez slimības pazīmēm. 1. fāzes pētījums nevar parādīt, kas izraisīja šos iznākumus

Vairāk nekā 31,8 mēneši. Vairāk nekā 41,2 mēneši. Vairāk nekā 51,6 mēneši.

Tie ir trīs dokumentēti intervāli bez slimības, skaitot no pirmās eksperimentālās T šūnu terapijas infūzijas. Pirmais bija 14 gadus vecam pacientam, kura medulloblastoma bija atgriezusies vairākkārt; novērošana beidzās, kad pacients izstājās no pētījuma. Otrais bija 8 gadus vecam pacientam ar retu astroblastomu un publikācijas datu griezuma brīdī vēl turpinājās. Trešais bija 14 gadus vecam pacientam, kura glioblastoma bija atgriezusies, un arī tas vēl turpinājās.

Mēnešu skaits var izklausīties klīnisks un attālināts. Šeit tas ir vienīgais godīgais veids, kā paturēt redzeslokā cilvēcisko faktu. Publikācija mums nepasaka, kā šie gadi jutās. Tā pasaka, ka trīs jauni pacienti ar augsta riska smadzeņu audzējiem pēc šūnu saņemšanas bija dzīvi bez dokumentētas slimības periodus, kas mērāmi gados.

Tā **nepasaka**, ka šūnas izraisīja šos iznākumus.

Šī atšķirība ir visa stāsta mugurkauls. ReMIND bija atklāts pētījums: ģimenes un ārsti zināja, kāda ārstēšana tika dota. Tas nebija arī randomizēts — nebija piešķirtas salīdzinājuma grupas. Un tā bija 1. fāze, agrīns pētījums, kas vispirms veidots, lai pārbaudītu, vai daudzvērtīgu T šūnu var izgatavot, ievadīt un pētīt panesamā devā, nevis vai tās pagarina dzīvildzi. Pētījumā reģistrētas trīs izcilas klīniskās vēstures. Tajā pašā laikā agresīvā smadzeņu stumbra audzēju grupā nevienā izmeklējumā nebija pietiekamas audzēja samazināšanās vai izzūšanas, lai sasniegtu iepriekš noteikto atbildes sliekšni; bija divi iespējami ar ārstēšanu saistīti nopietni notikumi ar audzēja tūsku un viens letāls notikums, kas pēc protokola noteikumiem bija pietiekami nopietns, lai tiktu ieskaitīts pret turpmāku devas palielināšanu.

Gadi ir īsti. Cēloņa piedēvēšana ir nenoteikta. Abām patiesībām jābūt galvenajā stāstā.

Terapija, kas izgatavota no katra pacienta paša asinīm

Ārstēšanu sauc par **TAA-T terapiju** — nosaukums ir saīsinājums no ar audzēju saistītu antigēnu specifiskām T šūnām. T šūnas ir imūnās šūnas, kas spēj atpazīt noteiktus molekulārus fragmentus. Pētnieki paņēma asinis no katra dalībnieka un laboratorijā audzēja šī cilvēka paša T šūnas, vienlaikus pakļaujot tās fragmentiem no trim ar audzējiem saistītām olbaltumvielām: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) un **survivin** — olbaltumvielas, kas iesaistīta šūnu izdzīvošanā un dalīšanās procesā. Šīs olbaltumvielas var būt bērnu smadzeņu audzējos un kalpot kā norādes imūnšūnām, taču tās nav raksturīgas tikai vēzim.

Tās nebija **CAR-T šūnas** — ģenētiski modificētas T šūnas, kurām pievienots laboratorijā izstrādāts receptors, jauns sensors izvēlētam mērķim. ReMIND izmantoja citu pieeju: bez ģenētiskas pārveidošanas atlasīja un pavairoja dabiskas T šūnas, kas reaģēja uz trim olbaltumvielu fragmentu mērķiem. Šūnas pārbaudīja, sasaldēja un vēlāk ievadīja vēnā. Mērķējot uz trim mērķiem, nevis vienu, pētnieki cerēja samazināt iespēju, ka no atšķirīgiem šūnu tipiem veidots audzējs izvairīsies no terapijas tādēļ, ka tikai dažas šūnas nes kādu vienu mērķi.

Ar ko tas atšķiras no CAR-T?

CAR-T izgatavošanā T šūnām piešķir jaunu mākslīgu receptoru, lai tās tieši atpazītu izvēlētu marķieri. TAA-T izgatavošanā receptors netiek pievienots. Tā izaudzē jauktu nemodificētu T šūnu populāciju, kuras esošie receptori reaģē uz olbaltumvielu fragmentiem, kas saistīti ar WT1, PRAME vai survivin. Tie ir dažādi imūnšūnu terapijas izgatavošanas veidi; pierādījumus, ka viena pieeja darbojas konkrētā vēzī, nevar automātiski pārnest uz otru.

Tā ir ticama stratēģija, nevis pierādīts klīniskais mehānisms. Pētījums neparādīja, ka ievadītās šūnas nonāca konkrētā audzējā, tur saglabājās vai to nogalināja. Galvenie jautājumi bija vienkāršāki: vai var izgatavot lietojamu produktu, vai to var ievadīt, kādu devu virzīt tālāk un kādas toksicitātes parādās?

ReMIND Children's National Hospital iekļāva trīs grupas. **A atzarā** bija no jauna diagnosticēta **difūza intrinsiska pontīna glioma (DIPG)** — agresīvs audzējs, kas aug caur tiltu (pons), smadzeņu stumbra daļu, un kuru ir grūti ķirurģiski izņemt. **B atzarā** bija smadzeņu un muguras smadzeņu audzēji ārpus smadzeņu stumbra, kas bija atgriezušies, pretojušies ārstēšanai vai progresējuši. Neviena no šīm grupām nesaņēma limfodeplēciju — īsu ķīmijterapijas kursu, kas pirms imūnšūnu infūzijas īslaicīgi samazina daļu organismā esošo imūnšūnu. **C atzars** bija četru pacientu paplašinājums ar atgriezušiem ārpus-smadzeņu-stumbra audzējiem, kurā pirms infūzijas pievienoja šo ķīmijterapiju ar fludarabīnu un ciklofosfamīdu.

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 izmantoja trīs atzarus ar atšķirīgām slimībām un atšķirīgu ķīmijterapijas lietojumu pirms infūzijas. A atzarā dzīvildzi skaitīja no diagnozes; B un C atzarā — no pirmās TAA-T infūzijas, tāpēc novērtējumus nevar tieši salīdzināt.

The Clean Paper CC BY 4.0

Piecdesmit viens piekrita; trīsdesmit trīs saņēma infūziju

Pacientu skaits samazinājās katrā praktiskajā posmā.

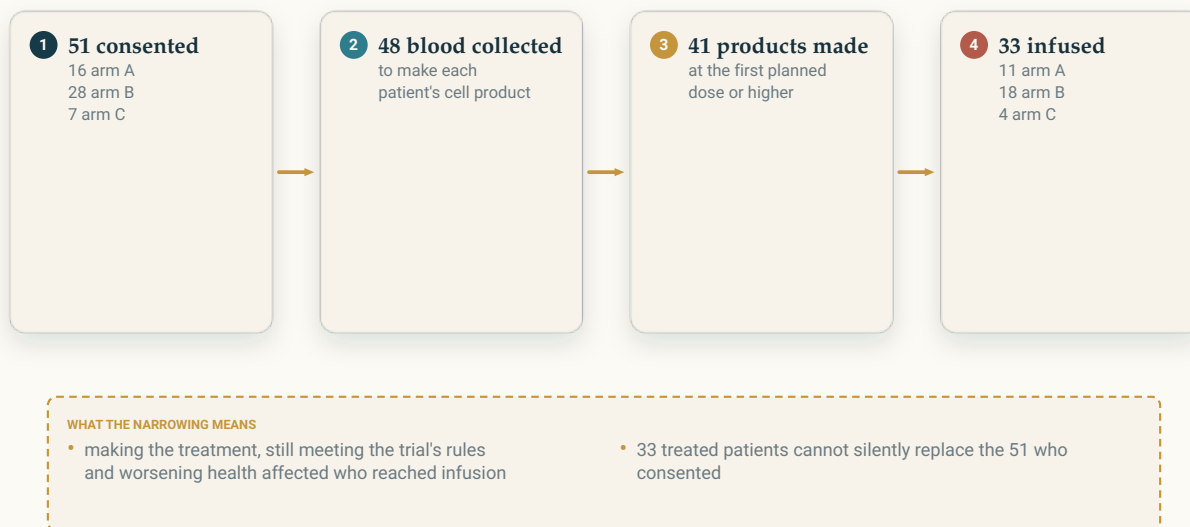
Piecdesmit viens pacients deva piekrišanu. Četrdesmit astoņiem paņēma asinis. Četrdesmit vienam no šiem 48 jeb 85,4% izgatavoja TAA-T produktu pētījuma pirmajā plānotajā devas līmenī vai augstāk. Trīsdesmit trīs saņēma vismaz vienu infūziju: 11 A atzarā, 18 B atzarā un 4 C atzarā.

Daži pacienti pirms ārstēšanas vairs neatbilda kritērijiem vai nomira. Septiņiem pacientiem, kuriem asinis bija paņemtas, neizdevās iegūt lietojamu produktu pētījuma pirmajā plānotajā devas līmenī: sešiem tāpēc, ka šūnas laboratorijā nepavairojās pietiekami, un vienam tāpēc, ka produkts neizturēja obligātu kvalitātes pārbaudi. Deviņi pacienti, kuru sākotnējais šūnu daudzums bija nepietiekams, bija jāpārorientē uz zemāku devu.

Pētījuma laikā process uzlabojās. Pēc lielāka asins daudzuma paņemšanas un šūnu audzēšanas metodes izmaiņām visi 14 pacienti, kuriem asinis paņēma pēc šīm izmaiņām, deva vismaz vienu terapijas devu pirmajā plānotajā devas līmenī vai augstāk. Tas ir īsts pierādījums par spēju izgatavot ārstēšanu. Tas nav pacienta iznākuma rezultāts.

The treated group was smaller than the consented group

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



Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Pētījums sākas ar 51 pacientu, kurš deva piekrišanu, un 33 saņēma infūziju. Trūkstošie 18 ir daļa no pierādījumiem: asins paņemšana, terapijas izgatavošana, turpmāka atbilstība pētījuma noteikumiem un veselības pasliktināšanās noteica, kas sasniedza ārstēšanu.

The Clean Paper CC BY 4.0

Izmantojot statistisko devas–drošuma modeli, pētījums izvēlējās mērķi — **80 miljoni šūnu vienā devā uz katru aprēķinātā ķermeņa virsmas laukuma kvadrātmetru (8×10^7 šūnas/m²)**. Ķermeņa virsmas laukums ir klīniskais kopējais ķermeņa izmēra novērtējums, ko aprēķina no auguma un svara; tas nenozīmē, ka ārsti izmērīja ādas laukumu, smadzenes vai audzēju. Onkoloģijas un pediatrijas pētījumos to izmanto, lai plānotu devu pielāgotu dažāda lieluma pacientiem — piemēram, pacientam ar aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu 1,2 m² vienas infūzijas mērķa deva būtu 96 miljoni šūnu. Modelis 80 miljonu šūnu uz m² devu arī nosauca par aprēķināto maksimāli panesamo devu — augstāko devu, kurai paredzams palikt zem pētījumā nepieņemamas toksicitātes sliekšņa. Formulējumam ir nozīme: faktiski ārstētie pacienti nekad nerasniedza novērotu toksicitātes griestu. Tas bija uz modeli balstīts ieteikums 2. fāzes pētījumam, nevis pierādījums, ka deva ir plaši droša.

Lielākā daļa reģistrēto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas. Viens letāls notikums atbilda devu ierobežojošas toksicitātes noteikumam

Nevēlams notikums ir jebkura pētījuma laikā reģistrēta veselības problēma; to neizraisa automātiski ārstēšana. 1. un 2. pakāpe nozīmē vieglu vai vidēji smagu, 3. pakāpe — smagu, 4. pakāpe — dzīvībai

bīstamu, bet 5. pakāpe — nāvi. Visā ReMIND 293 no 332 reģistrētajiem nevēlamajiem notikumiem jeb 88% bija 1. vai 2. pakāpes. Bieži bija galvassāpes, nogurums vai apātija, slikta dūša un vemšana. Trīs no 33 infūziju saņēmušajiem pacientiem bija 3. vai augstākas pakāpes notikumi, kas parādījās vai pasliktinājās pēc ārstēšanas un tika uzskatīti par vismaz iespējami saistītiem ar TAA-T terapiju. Diviem pacientiem bija iespējami saistīti nopietni notikumi ar tūsku — pietūkumu smadzenēs, ap tām vai ap audzēju.

Viens no viņiem bija **P27**, patients ar DIPG. Desmit dienas pēc infūzijas P27 attīstījās hidrocefālija — bīstama šķidruma uzkrāšanās smadzenēs — kopā ar audzēja tūsku un elpošanas grūtībām. Pacienta stāvoklis neuzlabojās pēc tam, kad ārsti ievietoja drenāžas caurulīti jeb šuntu un palielināja steroīdu terapiju tūskas mazināšanai. Letālais notikums tika klasificēts kā **5. pakāpes devu ierobežojoša toksicitāte**: pēc protokola tas bija pietiekami nopietns, lai tiktu ieskaitīts pret turpmāku devas palielināšanu.

Pētījuma paša drošuma uzskaitē vienlaikus saglabā divus cēloņa vērtējumus: notikums tika uzskatīts par iespējami saistītu ar TAA-T terapiju un, visticamāk, saistītu ar pamatslimību. Attēlagnostika atbilda audzēja progresēšanai. Pētījums nevar izvēlēties vienu cēloni, un arī rakstam par to nevajadzētu.

Nāves gadījuma dēļ pacientu uzņemšanu uz laiku apturēja. Protokolu mainīja, prasot ilgāku neiroloģiskas stabilitātes periodu un īsāku intervālu starp staru terapiju un pirmo infūziju. Pēc tam vēl pieci A atzara pacienti tika ārstēti ar tādām pašām vai augstākām plānotajām devām bez cita notikuma, kas atbilstu devu ierobežojošajam noteikumam.

Otrs nopietnais notikums bija **P42**, kuram progresēja difūza viduslīnijas glioma talāmā — dziļā smadzeņu daļā. Sešpadsmit dienas pēc infūzijas magnētiskās rezonanses izmeklējums (MRI) parādīja smadzeņu tūsku kopā ar galvassāpēm un citiem neiroloģiskiem simptomiem. Pēc beva-cizumaba — zālēm, kas var samazināt ar audzēju saistītu tūsku — simptomi atgriezās iepriekšējā līmenī. Šis notikums neatbilda devu ierobežojošajam noteikumam.

Visiem četriem C atzara pacientiem attīstījās īslaicīgas 3. pakāpes citopēnijas — zems asins šūnu skaits —, kas bija sagaidāmas no ķīmijterapijas pirms infūzijas; šie notikumi tika izslēgti no apvienotās TAA-T drošuma analīzes. Vienam pētījuma dalībniekam retrospektīvi atbilda viegla citokīnu atbrīvošanās sindroma kritēriji — tā ir visa organisma iekaisuma reakcija, kas var rasties, aktivējoties imūnsūnām.

Kalibrēts secinājums ir, ka TAA-T terapija šajā mazajā 1. fāzes kohortā kopumā bija panesama. Neierobežots vārds **droša** izdzēstu pētījuma mazo apjomu, divus nopietnos tūskas notikumus un letālo devu ierobežojošo toksicitāti.

Kas notika dažādajās kohortās

Abas klīniskās populācijas jāskata atsevišķi.

A atzarā, DIPG grupā, mediānā dzīvildze bez progresēšanas — laiks līdz audzēja pasliktināšanās brīdim vai pacienta nāvei — bija **10,5 mēneši no diagnozes**. Mediānā kopējā dzīvildze — laiks, ko

pacienti palika dzīvi — bija **13,7 mēneši no diagnozes**. Desmit pacientiem bija attēli, kurus varēja novērtēt pēc protokolā iepriekš noteiktajiem atbildes kritērijiem: sešiem bija stabila slimība, proti, ne pietiekama samazināšanās, lai to uzskatītu par atbildes reakciju, ne pietiekama augšana, lai to uzskatītu par progresēšanu, un četriem bija progresējoša slimība. **Nevienā izmeklējumā nebija pietiekamas audzēja samazināšanās vai izzušanas, lai sasniegtu protokolā iepriekš noteikto objektīvas atbildes sliekšni.**

B un C atzarā apvienoja vairākus ārpus smadzeņu stumbra esošus audzējus, kas bija atgriezušies, pretojušies ārstēšanai vai progresējuši, jo C atzars bija pārāk mazs jēgpilnam patstāvīgam salīdzinājumam. Šeit dzīvildzi skaitīja no **pirmās infūzijas**, nevis diagnozes. Mediānais laiks līdz audzēja pasliktināšanās brīdim vai nāvei bija **5,0 mēneši**, bet mediānais laiks dzīviem — **12,7 mēneši**, abi skaitot no infūzijas. Šos novērtējumus nevar tieši salīdzināt ar A atzara skaitļiem, kas sākas no diagnozes.

No desmit pacientiem B un C atzarā ar izmērāmu slimību — vismaz vienu audzēja zonu, kuras lielumu varēja uzticami noteikt attēlos — pieciem bija stabila un pieciem progresējoša slimība. Vienam no pieciem par stabilu slimību klasificētajiem pacientiem, P37, bojājums samazinājās par vairāk nekā 90%, taču pacienta stāvoklis pasliktinājās, pirms otrs izmeklējums to varēja apstiprināt. Daļējai atbildes reakcijai bija vajadzīga pietiekama samazināšanās, lai šķērsotu protokolā iepriekš noteikto sliekšni, un vēlāks attēls tās apstiprināšanai, tāpēc protokols P37 rezultātu neklasificēja kā daļēju atbildi.

Vēl pieciem pacientiem bija neizmērāma, bet tomēr novērtējama slimība: ārsti attēlos varēja vērtēt izmaiņas, taču neviena audzēja zona neatbilda uzticamai izmēra mērīšanai. Viņu labākās atbildes bija viena pilnīga atbildes reakcija, trīs stabilas slimības un viena progresējoša slimība. Pilnīgā atbilde bija P41. Pēc protokola attēldiagnostikas noteikumiem “pilnīga atbildes reakcija” nozīmēja, ka redzamā nemērķa slimība izzuda; tas nenozīmēja pierādītu izārstēšanu. Tas nebija uzticams procentuāls izmērāma mērķa bojājuma samazinājums un nepieder pie desmit pacientu izmērāmās slimības skaita.

Kā radiologi klasificē atbildes reakciju?

Pirms ārstēšanas radiologi nosaka “mērķa” bojājumus, kas ir pietiekami lieli un skaidri, lai tos atkārtoti mērītu. Citu redzamu slimību var sekot kā “nemērķa” slimību, nepiešķirot tai uzticamu procentuālu izmaiņu. Daļējai atbildes reakcijai vajag pietiekamu izmērīto mērķa bojājumu samazināšanos un parasti arī vēlāku izmeklējumu tās apstiprināšanai. Pilnīgai atbildes reakcijai vajag izzušanu pēc piemērojamajiem attēldiagnostikas kritērijiem. Šie apzīmējumi apraksta attēlus konkrētos laikos; paši par sevi tie nepierāda izārstēšanu un nenosaka, kura ārstēšana izraisījusi izmaiņas.

Trīs dzīves, trīs atšķirīgi pierādījumu stāsti

Trīs garos intervālus visvieglāk pārprast, ja tos saspiež vienā teikumā. Viņu ārstēšanas vēsture un mērījumu ierobežojumi nebija vienādi.

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, P35 un P36 pēc pirmās infūzijas katram bija ilgs dokumentēts intervāls bez slimības, taču atšķīrās iepriekšējā terapija, vēlākā terapija, slimības izmērāmība sākumā un novērošanas statuss. Laika līnijas rāda secību, nevis cēloņsakarību.

The Clean Paper CC BY 4.0

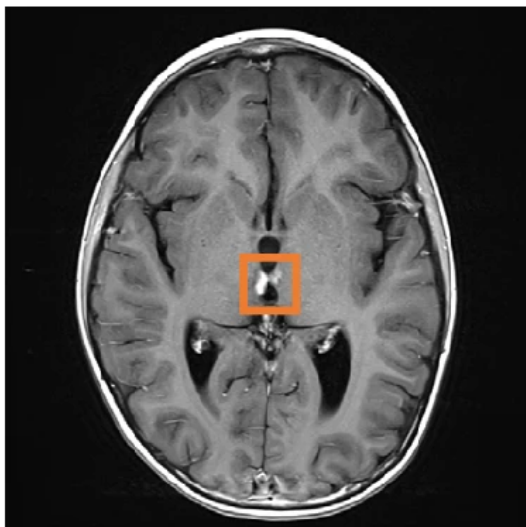
P41: pilnīga atbildes reakcija ar sarežģītu sākuma situāciju

P41 pētījumā iestājās 8 gadu vecumā ar **atgriezušos astroblastomu ar EWSR1-BEND2 gēnu pārkārtojumu** — retu audzēja īpašību, kurā bija savienojušies divi gēni. Tā skāra trešo kambari, vienu no ar šķidrumu pildītajām telpām dziļi smadzenēs. Bērnam bija veikta ķirurģiska izņemšana un fokusēta staru terapija, pēc tam otrs staru terapijas kurss aptuveni septiņus mēnešus pirms TAA-T un zemas devas ķīmijterapija, kas pabeigta apmēram divus mēnešus pirms infūzijas. P41 tika iekļauts C atzarā, saņēma imūnšūnas samazinošo ķīmijterapiju pirms infūzijas un tad trīs TAA-T infūzijas.

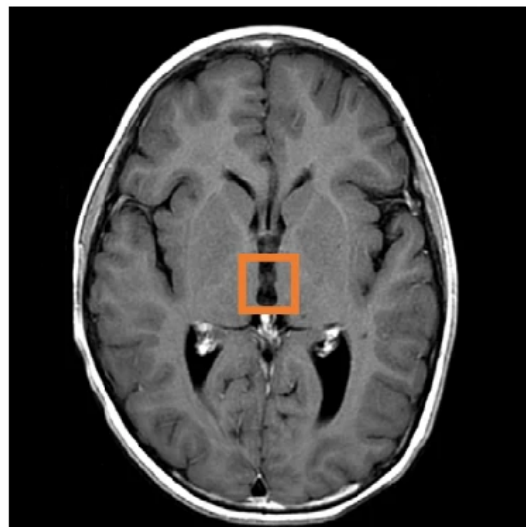
Pēc tam, kad speciālisti atkārtoti izvērtēja smadzeņu attēlus, sākotnējā slimība tika klasificēta kā **neizmērāma, bet novērtējama**: pietiekami redzama, lai spriestu par izmaiņām, bet nederīga uzticamai izmēra mērīšanai. Aptuveni vienu gadu pēc pēdējās infūzijas nemērķa bojājuma izzušana pamatoja autoru pilnīgas atbildes reakcijas klasifikāciju attēldiagnostikā. Avota dati rāda vairāk nekā **41,2 mēnešus ilgu intervālu bez slimības no pirmās infūzijas**, kas 2026. gada 1. janvāra datu griezumā vēl turpinājās.

e

Pre-infusion (P41)



Post therapy year 1 (P41)



Šie T1 svērtie MRI attēli pēc kontrastvielas ievadišanas rāda P41 pirms infūzijas un vienu gadu pēc pēdējās infūzijas. Oranžie kvadrāti, ko pievienoja pētījuma autori, iezīmē reģionu, kur pirms infūzijas bija redzams kontrastvielu uzkrājošs bojājums, bet pēc gada tas vairs nebija redzams; autori to klasificēja kā pilnīgu atbildes reakciju. Izzušana ir īsts un cerīgs novērojums, taču šis viens gadījums nevar pateikt, kas to izraisīja: P41 sākotnējā slimība bija novērtējama, bet ne uzticami izmērāma, bērns pirms TAA-T bija saņēmis atkārtotu staru terapiju un ķīmijterapiju, atbildes reakcija bija aizkavēta, un pētījumam nebija kontroles grupas.

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

Tas ir pētījuma iespaidīgākais novērojums un vienlaikus trauslākais cēloņsakarības stāsts. Audzēja dabiskā vēsture nav pilnībā definēta. Dzīvotspējīgā audzēja daudzumu sākumā bija grūti apstiprināt. Atkārtota staru terapija un ķīmijterapija notika pirms šūnu ievadišanas. Atbildes reakcija bija aizkavēta, un kontroles grupas nebija.

Imunoloģiskie pierādījumi šo plaisu neaizver. Pētījumā izmantoja **ELISpot testu** — laboratorijas testu, kas nosaka signālus, ko atsevišķas T šūnas izdala, reaģējot uz izvēlētu mērķi. P41 izgatavotās šūnas pēc pētījuma sākotnējiem analīzes noteikumiem bija negatīvas. Pozitīvs rezultāts parādījās tikai mazāk stingrā pāranalīzē un vēlāk tika izņemts bažu par viltus pozitīvu rezultātu dēļ; testa plate bija ieplaisājusi, bija iespējama noplūde, un atkārtotai pārbaudei produkts vairs nebija pieejams. Pētnieki arī nevarēja izsekot ievadītajām šūnām pēc to unikālajiem T šūnu receptoru “pirkstu nospiedumiem”, ko sauc par **klonotipiem**. Nebija palicis produkts, ar ko noteikt, kuri pirkstu nospiedumi piederēja infūzijai, un vēlākie jauktie imūnšūnu paraugi no asinīm tika izmantoti tikai plašai analīzei, nevis tiešai produkta un asiņu atbilstības pārbaudei. Tāpēc pieejamie paraugi nevarēja tieši pierādīt infūzijas produkta šūnu ilgtermiņa saglabāšanos vai paplašināšanos.

Ko šie imūnie testi var parādīt?

ELISpot jautā, vai T šūnas laboratorijā, nonākot saskarē ar izvēlētu mērķi, izdala signālu.

Receptoru pirkstu nospiedumu izsekošana jautā, vai tās pašas T šūnu ģimenes, kas atrodamas infūzijas produktā, vēlāk var atrast un izmērīt asinīs vai audos. Pārliciecinot rezultātu varētu atbalstīt ķēdi no mērķa atpazīšanas līdz saglabāšanai organismā, taču arī tas nepierādītu, ka šūnas izraisīja klīnisko atbildes reakciju. Šeit tehniskas problēmas un trūkstoši savietoti paraugi atstāja nepilnīgu pat šo atbalstošo ķēdi.

Tādēļ pētījums nepierādīja, ka P41 ievadītās šūnas atpazīna paredzētos mērķus, saglabājās organismā vai izraisīja pilnīgo atbildes reakciju.

P35: vairāk nekā 31,8 mēneši, tad novērošana beidzās

P35 pētījumā iestājās 14 gadu vecumā ar 4. pakāpes medulloblastomu — augstas pakāpes smadzeņu vēzi —, kas pirmoreiz diagnosticēta 7 gadu vecumā. Līdz iekļaušanai pētījumā slimība bija atgriezusies trīs reizes, un pacients bija saņēmis **17 pret slimību vērsta ārstēšanas kursus**.

Pēc TAA-T publikācija ziņo par ilgstošu stabilitāti attēlos bez papildu pretaudzēja terapijas. Avota dati dokumentē vairāk nekā **31,8 mēnešus ilgu intervālu bez slimības no pirmās infūzijas**. Tajā brīdī P35 izstājās no pētījuma. Pētījuma statistikā novērojums tika **cenzēts**: turpmākā novērošana beidzās, neizdarot pieņēmumu par to, kas notika vēlāk. To nedrīkst pagarināt līdz publikācijas gala datu griezumam.

Sākumā slimību nevarēja uzticami izmērīt vai attēlos pietiekami labi novērtēt, lai klasificētu atbildes reakciju. Plaša ārstēšanas vēsture un randomizēta salīdzinājuma neesamība neļauj šo intervālu piedēvēt vienai interencei.

P36: ķirurģija un ķīmijterapija pirms, mērķterapija pēc

P36 pētījumā iestājās 14 gadu vecumā ar bērnu glioblastomu, kas bija atgriezusies pēc progresēšanas standarta ķīmijterapijas un staru terapijas laikā kopā ar eksperimentālu **PARP inhibitoru** — zālēm, kuru mērķis ir bloķēt vienu no ceļiem, ko audzēja šūnas izmanto bojāta DNS labošanai. Audzējs progresēja aptuveni trīs mēnešus pirms pirmās infūzijas; pirms TAA-T sekoja atkārtota operācija un temozolomīda ķīmijterapija.

Aktīvās TAA-T terapijas laikā netika dota cita pret slimību vērsta ārstēšana, bet pēc pēdējās infūzijas P36 septiņus mēnešus saņēma **CDK4/6 inhibitoru** — mērķterapijas zāles, kas paredzētas šūnu dalīšanās palēnināšanai. Avota dati dokumentē vairāk nekā **51,6 mēnešus ilgu intervālu bez slimības no pirmās infūzijas**, kas pētījuma datu griezuma brīdī vēl turpinājās.

Tas ir garākais no trim intervāliem. Taču tas atrodas secībā, kurā ietilpst operācija, ķīmijterapija, TAA-T un vēlāk mērķterapija. Pētījums nevar nošķirt to ietekmi.

Kāpēc “pēc” nevar klūt par “tāpēc, ka”

Šie gadījumu apraksti ir nozīmīgi tieši tāpēc, ka to ierobežojumi tiek turēti tiem blakus.

ReMIND nebija randomizēts, tam nebija vienlaicīgas kontroles grupas, un tas nebija pietiekami liels vai veidots, lai pārbaudītu, vai ārstēšana darbojas. B un C atzarā apvienoja atšķirīgas diagnozes, slimības apjomu, iepriekšējās ārstēšanas un sagaidāmo slimības gaitu; to apvienošana bija aprakstoša izvēle, kas veikta pēc datu apskatīšanas. C atzars pievienoja imūnšūnas samazinošu ķīmijterapiju pirms infūzijas, bet B atzars — ne. Daži pacienti pēc TAA-T saņēma papildu terapiju. Pacientiem, kuri palika bez progresēšanas, sākumā bija redzams ļoti maz audzēja, kas pats par sevi var ietekmēt iznākumu.

ClinicalTrials.gov un publikācija dalību skaita atšķirīgi. Reģistrs pašlaik norāda 33 cilvēkus kā iekļautus un galveno drošuma mērījumu koncentrē uz pirmajām 42 dienām. Publikācija un protokols sākas ar 51 cilvēku, kuri deva piekrišanu, ziņo par 33, kuri saņēma infūziju, un galvenos jautājumus raksturo kā drošumu, terapijas izgatavošanas un ievadišanas iespējamību un devas izvēli tālākai izpētei. Šis raksts izmanto publikācijas un protokola definīcijas, nevis apvieno abas skaitīšanas sistēmas.

Neviena no šīm atrunām nepadara trīs intervālus nenoizīmīgus. Tās nosaka, kāda veida nozīmi šie pierādījumi drīkst nest.

Rezultāts ir **provizorisks signāls**: iemesls stratēģiju pārbaudīt pētījumā, kas veidots ieguvuma novērtēšanai, ar skaidrākiem bioloģiskiem mērījumiem un salīdzinājuma grupu, kas spēj nošķirt ārstēšanas ietekmi no atlases, laika un citas aprūpes ietekmes. Tas nav pierādījums, ka T šūnas izārstēja trīs bērnus. Tas nav pierādījums, ka šūnas šķērsoja hematoencefālisko barjeru — aizsargrobežu starp cirkulējošajām asinīm un smadzeņu audiem — un nogalināja audzējus. Tā nav ārstēšana, ko ģimenes pašlaik var pieprasīt ārpus pētījumiem.

Kas notiks tālāk

ReMIND praktiskajam jautājumam — vai ārstēšanu var izgatavot un ievadīt? — ir vajadzīgi divi skaitļi. TAA-T produkts pirmajā plānotajā devas līmenī vai augstāk tika izgatavots 41 no 48 pacientiem, kuriem paņēma asinis, savukārt 33 no 51 pacientiem, kuri deva piekrišanu, saņēma vismaz vienu infūziju. Arī ārstēšanas izgatavošanas process pētījuma gaitā uzlabojās. Klīniskās vēstures attaisno turpmāku darbu, taču nākamajam pētījumam jāuzdod cits jautājums.

Pētniekiem būs jānoskaidro, vai šūnas uzticami atpazīst paredzētos mērķus, kur tās nonāk, cik ilgi saglabājas un vai iznākumi uzlabojas salīdzinājumā ar citu aprūpi. Būs vajadzīgi arī lielāki pētījumi, lai raksturotu retākus kaitējumus. Nākotnes pētījumam, kas veidots ieguvuma pārbaudei, jā saglabā atšķirības, ko šī 1. fāze nevarēja atrisināt: audzēja tips, slimības apjoms, ķīmijterapija pirms infūzijas, iepriekšējā ārstēšana un pēc tam dotā ārstēšana.

Ģimenēm, kas saskaras ar bērnu smadzeņu audzējiem, nenoteiktība nav tas pats, kas tukšums. Trīs gari intervāli var būt uzmanības vērti, nepārvēršot tos par solījumu. Viscienpildnākā cerības forma ir

tā, kas pasaka patiesību par to, cik daudz vēl nav zināms.

Redakcionāla piezīme: ko skaitļi nespēj nest

Ir dabiski vēlēties, lai šis stāsts beigtos ar visu bērnu izārstēšanu. Tā nav. ReMIND tika veikts slimībās, kur ģimenēm var nākties izdarīt briesmīgas izvēles, bet ārstiem rīkoties, nezinot, vai eksperimentāla terapija palīdzēs, neko nemainīs vai nodarīs kaitējumu.

Pētījumā tika reģistrēti gari intervāli bez slimības. Tajā tika reģistrēti arī smagi nevēlami notikumi un P27 nāve. Pētnieki letālo notikumu vērtēja kā iespējami saistītu ar TAA-T un, visticamāk, saistītu ar pamatslimību; attēldiagnostika atbilda progresēšanai. Šo nenoteiktību pēc notikušā nevar atrisināt, un to nedrīkst pārvērst vainā.

Kods P27 aizsargā bērna privātumu. Tam nevajadzētu padarīt bērnu abstraktu. Aiz katra pacienta numura bija jauns cilvēks, ģimene, kas pieņēma lēmumus zem spiediena, un klīniskā komanda, kas bija atbildīga par aprūpi apstākļos, kuros nevienai iespējai nebija garantēta iznākuma. Dalība nevienam neuzlika pienākumu radīt cerīgu vai “varonīgu” iznākumu, un nāve nekļūst par pieņemamu cenu tikai tāpēc, ka vēlākie pētījumi no tās var kaut ko iemācīties. Medicīnas progress nenotiek tikai ar ārstēšanām, kas izārstē. 1. fāzes pētījums var arī noteikt, ko iespējams izgatavot un ievadīt, izvēlēties devu turpmākai pārbaudei, parādīt, kuri kaitējumi prasa uzmanību, un norādīt, kā jāmaina protokols. Šis zināšanas neattaisno ciešanas. Tās rada pienākumu par tām godīgi ziņot, izmantot tās, lai nākamie pētījumi būtu drošāki, un atcerēties cilvēkus, kuri tās padarīja iespējamās.

Īss kopsavilkums

ReMIND bija agrīns 1. fāzes pētījums ar T šūnām, kas izaudzētas no katra dalībnieka paša asinīm un laboratorijā pavairotas, lai reaģētu uz trim olbaltumvielām, kuras var būt vēža šūnās. No 51 bērna un jauna pieaugušā ar augsta riska smadzeņu vai muguras smadzeņu audzējiem, kuri deva piekrišanu, 48 paņēma asinis, 41 izgatavoja produktu pirmajā plānotajā devas līmenī vai augstāk, un 33 saņēma vismaz vienu infūziju. Lielākā daļa reģistrēto veselības problēmu bija vieglas vai vidēji smagas, taču trim infūziju saņēmušiem pacientiem bija smagi vai vēl smagāki notikumi, ko uzskatīja par vismaz iespējami saistītiem; diviem bija iespējami saistīti nopietni smadzeņu vai audzēja tūskas notikumi, tostarp viens nāves gadījums, kas atbilda pētījuma devu ierobežojošam noteikumam. Agresīvā smadzeņu stumbra audzēju grupā nevienā izmeklējumā nebija pietiekamas samazināšanās vai izzušanas, lai sasniegtu iepriekš noteikto atbildes sliekšni. Ārpus smadzeņu stumbra grupās trim jauniem pacientiem no pirmās infūzijas bija vairāk nekā 31,8, 41,2 un 51,6 mēnešus ilgi intervāli bez slimības, tostarp viena pilnīga atbildes reakcija pēc attēldiagnostikas kritērijiem. Vienam pacientam novērošana beidzās, kad viņš izstājās no pētījuma; pārējiem diviem intervāli datu griezumā vēl turpinājās. Pētījumam nebija kontroles grupas, tas nebija veidots ieguvuma pierādīšanai un nevar parādīt, ka šos iznākumus izraisa eksperimentālā T šūnu terapija.

Bez pārspīlējumiem

Ko publikācija parāda: Personalizēts T šūnu produkts, kas mērķēts uz trim ar audzēju saistītām olbaltumvielām, pirmajā plānotajā devas līmenī vai augstāk tika izgatavots 41 no 48 pacientiem, kuriem paņēma asinis; 33 no 51 pacientiem, kuri deva piekrišanu, saņēma vismaz vienu infūziju. Statistisks modelis izvēlējās devu turpmākai pārbaudei. Pētījums dokumentēja radušās veselības problēmas un trīs garus intervālus bez slimības pēc infūzijas.

Kas ir daudzsološs, bet nav pierādīts: Ka eksperimentālās T šūnas dažiem pacientiem veicināja slimības kontroli, īpaši tiem, kuriem sākumā bija redzams ļoti maz audzēja, un ka pēc kontrolētas pārbaudes tās varētu kļūt klīniski noderīgas.

Ko tas neparāda: Ka ārstēšana izārstēja trīs bērnus; ka tā izraisīja pilnīgo atbildes reakciju vai garos intervālus; ka tika pierādīts, ka P41 ievadītās šūnas atpazīst paredzētos mērķus vai saglabājas organismā; ka pieeja darbojas šajā agresīvajā smadzeņu stumbra audzējā; vai ka ārstēšana ir pieejama vai kopumā droša.

Galvenie ierobežojumi: Tas bija agrīns drošuma un devas pētījums, kurā visi zināja saņemto ārstēšanu un neviens netika nejauši iedalīts salīdzinājuma grupā; infūziju saņēma 33 pacienti ar atšķirīgām diagnozēm; agrīnas ieguvuma pazīmes nebija galvenais jautājums; dzīvildzi dažādās grupās skaitīja no atšķirīgiem sākumpunktiem; C atzarā bija tikai četri infūziju saņēmuši pacienti un tika izmantota imūnšūnas samazinoša ķīmijterapija pirms infūzijas; daži pacienti saņēma citas terapijas; trīs izcilie gadījumi nesākās ar audzēja zonu, ko attēlos varēja uzticami izmērīt — P41 vēl bija redzama slimība, ko ārsti varēja novērot, bet P35 un P36 nevarēja pietiekami labi novērtēt, lai klasificētu atbildes reakciju; laboratoriskie pierādījumi nevarēja tieši sasaistīt ievadītās šūnas ar vēlākajiem iznākumiem; un viens letāls notikums atbilda pētījuma stingrākajam toksicitātes noteikumam.

Cik lielai vajadzētu būt lasītāja pārlicēbai? Augsta pārlicēba par šaurajiem secinājumiem attiecībā uz ārstēšanas izgatavošanu un ievadišanu un šajā grupā reģistrētajām veselības problēmām. Augsta pārlicēba, ka trīs dokumentētie intervāli notika pēc infūzijas. Zema pārlicēba, ka šos iznākumus izraisīja eksperimentālā T šūnu terapija, jo šis pētījums nebija veidots, lai atbildētu uz šo jautājumu.

Avoti

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>