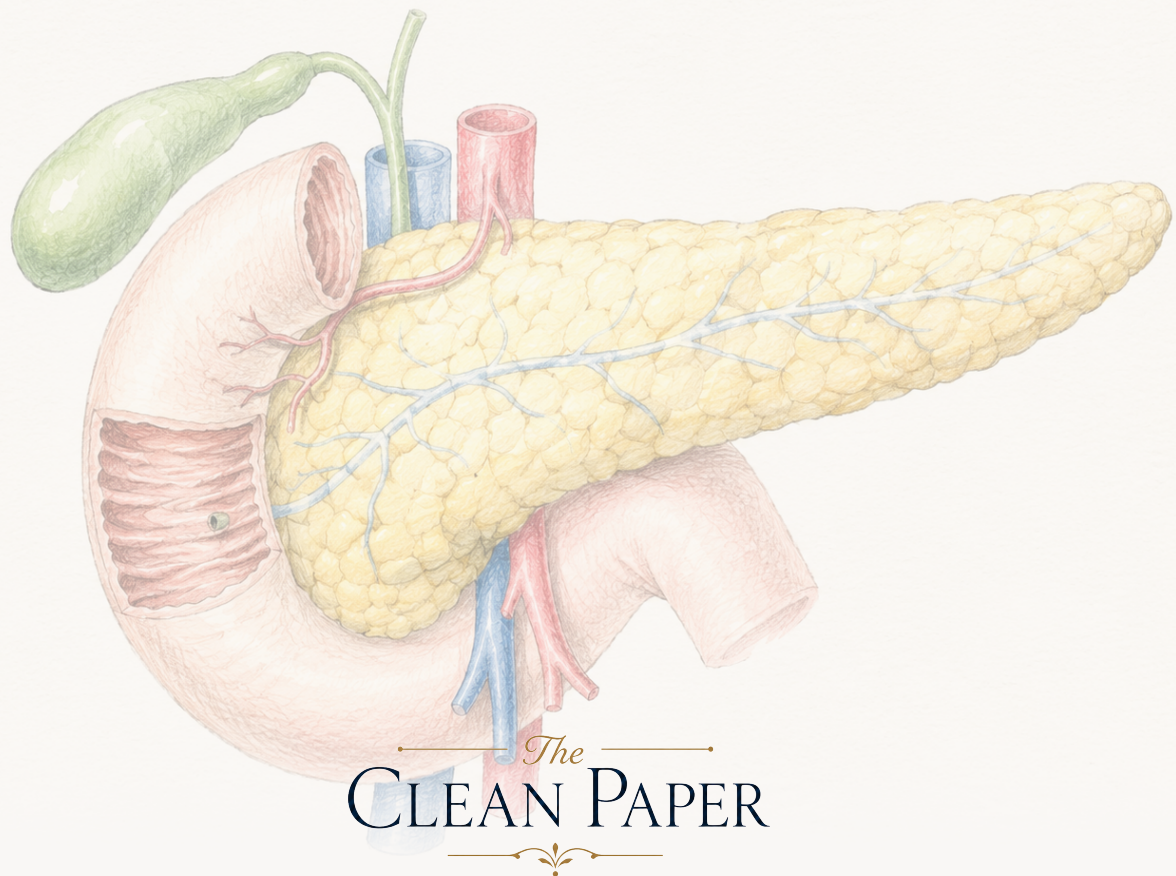




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Szczepionka KRAS wywołała odpowiedzi limfocytów T u 18 z 20 uczestników wysokiego ryzyka — to nie dowód zapobiegania rakowi trzustki

Jednoośrodkowe badanie fazy I testowało sześciomutacyjną peptydową szczepionkę KRAS u 20 osób z dziedzicznym lub rodzinnym ryzykiem raka trzustki i torbielowatymi nieprawidłowościami trzustki. Zdarzenia niepożądane związane ze szczepionką miały stopień 1 lub 2, 18 osób spełniło wcześniej określone kryterium odpowiedzi limfocytów T we krwi, a analizy małych podgrup wykazały pewną trwałość odpowiedzi do dwóch lat. Żaden uczestnik nie rozwinął raka trzustki podczas mediany 16,5 miesiąca, lecz badanie było otwarte, nierandomizowane, jednoramienne i niezaprojektowane do testowania zapobiegania. Szczepionka jest eksperymentalna; wyniki uzasadniają większe badania skuteczności, nie twierdzenia o zapobieganiu rakowi.

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

Szczepionka wywołała odpowiedź immunologiczną. Pytanie o zapobieganie pozostaje otwarte

Eksperymentalna szczepionka skierowana przeciwko sześciu częstym zmutowanym formom **KRAS**, genu zmienionego w większości raków trzustki, wywołała mierzalną odpowiedź limfocytów T u 18 z 20 osób z dziedzicznym lub rodzinnym ryzykiem choroby. Zdarzenia niepożądane związane ze szczepionką, zgłoszone w tym badaniu fazy I, miały stopień 1 lub 2 w skali CTCAE National Cancer Institute: stopień 1 zwykle oznacza łagodne zdarzenie, a stopień 2 umiarkowane; skala obejmuje dalej stopień 3 — ciężki, stopień 4 — zagrażający życiu, oraz stopień 5 — zgon związany ze zdarzeniem niepożądanym. Niektóre klonotypy limfocytów T wywołane przez szczepionkę można było nadal wykryć rok lub dwa lata później. Klonotyp to linia limfocytów T identyfikowana przez wspólną sekwencję receptora limfocyty T, więc śledzenie klonotypów pozwala zapytać, czy te same linie reagujące na szczepionkę utrzymują się w czasie.

To znaczące wczesne wyniki. Są też znacznie węższe niż stwierdzenie „szczepionka zapobiegła rakowi trzustki”. Badanie było małe, jednoramienne, otwarte i zaprojektowane wokół **bezpieczeństwa i immunogenności**, a nie częstości zachorowań. Żaden uczestnik nie rozwinął gruczolakoraka przewodowego trzustki (PDAC) podczas mediany obserwacji 16,5 miesiąca, lecz przy 20 wybranych uczestnikach, braku randomizowanej grupy kontrolnej i ograniczonym czasie obserwacji nie można na tej podstawie ustalić działania zapobiegawczego.

Właściwe odczytanie jest więc dwuczęściowe: szczepionka wydaje się dostatecznie wykonalna i immunogenna, by uzasadniać większe badania, natomiast jej korzyść kliniczna pozostaje nieznana.

Kto wszedł do badania

Badanie fazy I Johns Hopkins, zarejestrowane jako **NCT05013216 Cohort A**, objęło 20 osób między kwietniem 2022 a lutym 2026 roku. Uczestnicy nie stanowili ogólnej populacji przesiewowej. Spełniali co najmniej jedno wcześniej określone kryterium wysokiego ryzyka oparte na wywiadzie rodzinnym lub **wariancie germinálním** predysponującym do nowotworu — dziedzicznej zmianie DNA obecnej w całym organizmie, a nie mutacji nabytej wyłącznie w guzie — i wszyscy mieli radiologicznie widoczną nieprawidłowość trzustki sklasyfikowaną jako wewnątrzprzewodowy brodawkowy nowotwór śluzowy (IPMN).

Mediana wieku kohorty wynosiła 66,5 roku. Siedemnaście z 20 osób miało krewnego pierwszego stopnia z PDAC, 12 było nosicielami wariantu germinálního, a największa torbiel trzustki miała medianę średnicy 0,7 centymetra. Dziewięciu uczestników miało torbiele w więcej niż jednej części trzustki.

Dobór ma znaczenie. Badanie pyta, czy szczepienie jest tolerowane i czy potrafi wyszkolić limfocyty T w monitorowanej, nietypowo wysokiego ryzyka grupie. Nie mówi, jak szczepionka działałaby u osób o przeciętnym ryzyku, u pacjentów już chorujących na raka trzustki ani w szerszej i bardziej zróżnicowanej populacji: 19 z 20 uczestników było białych.

Czym jest mKRAS-VAX

KRAS jest białkiem sygnałowym. Mutacje pozostawiające je stale włączone są wczesnymi mutacjami napędzającymi w ponad 90% PDAC i często występują także w zmianach prekursorowych trzustki. **mKRAS-VAX** jest mieszaną szczepionką z syntetycznych długich peptydów obejmującą sześć nawracających mutacji: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D i G13D. Peptydy są łańcuchami aminokwasów, czyli cegiełek białek; tutaj każdy „długi” peptyd był 21-aminokwasowym fragmentem KRAS zawierającym jedno miejsce mutacji. **Mieszana** oznacza, że sześć gotowych fragmentów połączono w jedną szczepionkę „z półki”, zamiast projektować odrębną sekwencję dla każdego uczestnika.

Uczestnicy otrzymali cztery rundy szczepienia w 1., 3., 5. i 13. tygodniu. Każda runda łączyła pulę peptydów z pobudzającym odporność adiuwantem poly-ICLC i była podawana w kilku miejscach podskórnych. **Adiuwant** to składnik pomocniczy wzmacniający lub ukierunkowujący odpowiedź immunologiczną na cel szczepionki; sam poly-ICLC nie był celem KRAS. Lekcja dla układu odpornościowego nie brzmiała „rozpoznaj wyjątkowy guz tej jednej osoby”, lecz „rozpoznaj zestaw wspólnych zmutowanych sekwencji KRAS powtarzających się w stanach przedrakowych trzustki”.

Planowana formuła używała tej samej sześciomutacyjnej, niepersonalizowanej puli w każdej rundzie; nie przeprojektowywano jej dla każdej osoby ani wizyty. Istniało jedno zastrzeżenie produkcyjne: peptyd G12A pominięto w części dawek, a praca nie podaje istotnej różnicy w odpowiedzi G12A między uczestnikami, którzy otrzymali go w co najmniej trzech z czterech rund, a tymi, u których go usunięto.

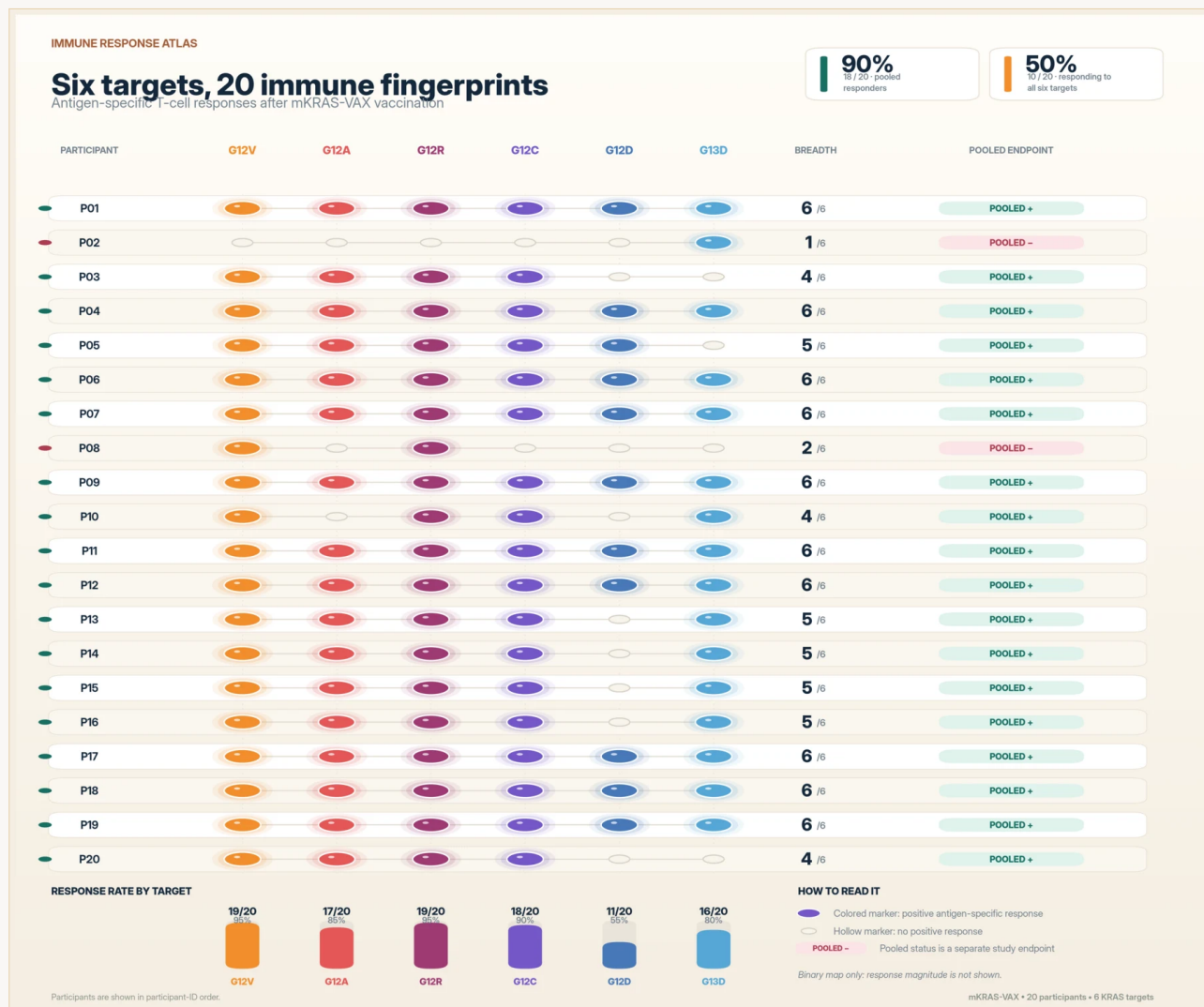
Współpierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były bezpieczeństwo oraz zmiana aktywności limfocytów T swoistych dla zmutowanego KRAS we krwi w ciągu 17 tygodni. Badanie nie miało mocy ani konstrukcji potrzebnej do sprawdzenia, czy szczepienie zmniejsza liczbę rozpoznań raka lub zgonów.

Co pokazały wyniki bezpieczeństwa i odpowiedzi immunologicznej

U tych 20 uczestników nie zgłoszono zdarzenia związanego ze szczepionką powyżej stopnia 2. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły u 85%, zmęczenie u 70%, dreszcze u 40%, a objawy grypopodobne u 40%; praca opisuje je jako samoograniczające się. To korzystny wczesny sygnał bezpieczeństwa, nie pełny profil bezpieczeństwa. Badanie 20 osób nie może niezawodnie ujawnić rzadkich ani opóźnionych szkód.

Aby sprawdzić, czy szczepionka wyszkoliła limfocyty T we krwi do rozpoznawania zmutowanego KRAS, badacze wystawili komórki krwi pobrane przed i po szczepieniu na sześć peptydów i użyli testu IFN-gamma ELISpot do policzenia reagujących komórek. Osiemnastu z 20 uczestników spełniło wcześniej określone kryterium odpowiedzi immunologicznej z pracy: ponad 2,5-krotny wzrost łącznej odpowiedzi na sześć antygenów KRAS. Mediana łącznego wzrostu wynosiła 18,2 raza, z szerokim zakresem od 1,8 do 167,1. Dziesięciu uczestników rozwinęło statystycznie istotną

odpowieź na wszystkie sześć antygenów, a nawet dwie osoby poniżej łącznego progu odpowiedzi reagowały na wybrane mutacje.



Dziesięciu uczestników miało istotne odpowiedzi limfocytów T na wszystkie sześć antygenów swoistych dla mutacji. Dwaj uczestnicy poniżej odrębnego progu odpowiedzi łącznej nadal reagowali na jedną lub dwie wybrane mutacje.

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

Odpowiedź nie była identyczna dla wszystkich mutacji. G12A, G12V i G12R zwykle dawały większe sygnały niż G12D i G13D. Badanie wykazało także odpowiedzi przy różnych typach HLA, co wspiera — lecz nie dowodzi — ideę, że wspólna pula peptydów może działać bez budowania osobnej szczepionki dla każdej osoby.

„Trwałość” opiera się na mniejszych podgrupach

Wynik dotyczący utrzymywania się odpowiedzi jest rzeczywisty, ale mianownik zwięża się wraz z pogłębianiem obserwacji.

Szesnastu uczestników wróciło na opcjonalne coroczne pobranie krwi, a do chwili odcięcia danych tylko pięciu dotarło do wizyty dwuletniej. W bezpośrednim badaniu *ex vivo* 3 z tych 16 zachowało istotną odpowiedź łączną, a 8 istotną odpowiedź na co najmniej jeden antygen KRAS. Gdy badacze rozszerzyli w laboratorium komórki krwi za pomocą peptydów KRAS, odzyskali odpowiedzi u wszystkich pięciu osób badanych w długim okresie. Procedura ta może ujawnić rzadkie komórki pamięci, lecz nie jest tym samym co bezpośredni pomiar dużej krążącej odpowiedzi.

Sekwencjonowanie receptorów limfocytów T sięgało głębiej w jeszcze mniejszych podgrupach. Dla G12D i G12V zespół zdefiniował **domniemane** klonotypy wywołane przez szczepionkę za pomocą surowych kryteriów wzbogacenia i śledził je u trzech uczestników na antygen. „Domniemane” oznacza tutaj wywnioskowane z czasu pojawienia się i selektywnej ekspansji po stymulacji zmutowanym KRAS, a nie udowodnione bezpośrednim testem, że każdy receptor wiązał KRAS. Mediana 18,6% klonotypów z fazy pierwotnej pozostawała reaktywna po roku lub dwóch latach. Wspiera to utrzymywanie się części pamięci immunologicznej związanej ze szczepionką; nie pokazuje, że komórki dotarły do tkanki prekursorowej trzustki lub zatrzymały przejście zmiany w raka.

Porównanie torbieli jest eksploracyjne, nie jest wynikiem skuteczności

Po medianie 16,5 miesiąca żaden z 20 zaszczepionych uczestników nie rozwinął PDAC ani zmiany wysokiego ryzyka wymagającej operacji. To zachęcająca obserwacja, lecz niewystarczająca do interpretacji jako zapobieganie. Badanie nie miało randomizowanego ramienia kontrolnego, kohorta była mała, a rak trzustki może rozwijać się przez wiele lat.

Badacze wykonali również *post hoc* analizę obrazową u 16 zaszczepionych uczestników z badaniami kontrolnymi. Trzy małe torbiele zdawały się zniknąć, a trzy zmniejszyły się o co najmniej 2 milimetry. Uzyskany odsetek zmniejszenia lub zaniku 37,5% był większy niż 6,8% w osobno zebranej, niezaszczepionej kohorcie obserwacyjnej, z podaną dokładną wartością *p* Fishera 0,01. Dokładny test Fishera porównuje proporcje w małej tabeli liczebności; przy modelu zakładającym brak różnicy podział co najmniej tak nierówny pojawiłby się przypadkiem około 1% czasu. Nie naprawia to analizy *post hoc* i nierandomizowanego porównania ani nie zmienia związku w przyczynowość. Przystępne wyjaśnienie tego, co wartość *p* może i czego nie może powiedzieć, znajduje się w przewodniku po czytaniu wyniku klinicznego.

Porównanie generuje hipotezę; nie ustala skuteczności szczepionki. Przydział nie był losowy, analiza była *post hoc*, dla czterech zaszczepionych uczestników brakowało obrazowania kontrolnego, a torbiele, które zniknęły, miały około 4 milimetrów — były wystarczająco małe, by znaczenie miała zmi-

enność pomiaru i obrazowania. Autorzy wyraźnie stwierdzają, że nie mogą wykluczyć efektów technicznych obrazowania oraz że próba i czas obserwacji są zbyt ograniczone, by powiązać odpowiedzi immunologiczne ze stabilnością torbieli lub częstością PDAC. Zmiany PanIN, najczęstsze prekursory, są zwykle niewidoczne w rutynowym obrazowaniu i nie były bezpośrednio mierzone.

Co oznaczają tutaj faza I i immunogenność

Faza I oznacza, że badanie jest wczesnym testem u ludzi, skupionym przede wszystkim na tolerancji, wykonalności i aktywności biologicznej. Nie jest to etap badania, który ustala zapobieganie.

Immunogenność oznacza, że szczepionka wywołała mierzalną odpowiedź immunologiczną na swoje cele. Odpowiedź limfocytów T jest koniecznym krokiem dla tej strategii, lecz jest zastępczym wynikiem laboratoryjnym, nie dowodem spadku ryzyka raka.

Intercepcja oznacza próbę zatrzymania raka w stanie wysokiego ryzyka lub przedrakowym. Tutaj jest celem programu badawczego, nie wynikiem wykazany w tym badaniu.

Czego to nie dowodzi

- **Nie** pokazuje, że mKRAS-VAX zapobiega rakowi trzustki. Nie ustalono punktu końcowego skuteczności, nie było randomizowanego ramienia kontrolnego, a 16,5 miesiąca to krótko wobec naturalnej historii PDAC.
- **Nie** pokazuje, że „żaden uczestnik nie rozwinął PDAC” było skutkiem szczepienia. Przy 20 uczestnikach wysokiego ryzyka liczba nowotworów oczekiwana w tak krótkim czasie jest niepewna i może być mała nawet bez leczenia.
- **Nie** pokazuje, że szczepionka zmniejszyła lub usunęła torbiele przedrakowe. Porównanie torbieli było post hoc i nierandomizowane, używało osobno zebranej kohorty obserwacyjnej zamiast dopasowanej kontroli, nie miało obrazowania kontrolnego dla czterech zaszczepionych uczestników i opierało się na torbielach wystarczająco małych — około 4 milimetrów — by znaczenie miała zmienność pomiaru oraz obrazowania.
- **Nie** czyni szczepionki zatwierdzonym produktem. mKRAS-VAX pozostaje eksperymentalny i był testowany w jednym ośrodku, w wąsko wybranej kohorcie.
- **Nie** ustala korzyści dla osób o przeciętnym ryzyku, pacjentów z aktywnym PDAC ani wszystkich grup dziedzicznego ryzyka.
- **Nie** pokazuje, że limfocyty T z krwi weszły do trzustki, rozpoznały komórki prekursorowe w tkance lub spowodowały zmiany torbieli. Osobna kohorta „window-of-opportunity” ma zbadać pytania na poziomie tkanki.
- **Nie** rozstrzyga długoterminowego bezpieczeństwa ani trwałości. Rzadkie szkody wymagają większych kohort, a najsilniejsze analizy odpowiedzi po roku lub dwóch używały małych podgrup i ekspansji laboratoryjnej.

Jak mocne są dowody?

Dowody są dość mocne dla wąskich wniosków fazy I: praca podaje krótkoterminowe dane bezpieczeństwa dla kohorty 20 osób, 18 spełniło wcześniej określone kryterium odpowiedzi immunologicznej we krwi, a kilka rodzajów testów wspierało obecność i utrzymywanie limfocytów T reagujących na zmutowany KRAS.

Dowody na korzyść kliniczną są słabe, ponieważ konstrukcja nie służyła do jej oszacowania. Kryteriami sukcesu badania były bezpieczeństwo i zmiana markera immunologicznego we krwi. Punkt końcowy bezpieczeństwa dotyczy krótkoterminowej tolerancji, a immunogenność jest zastępczym wskaźnikiem korzyści klinicznej; żadne z nich nie ustala, że zapobieżono rakowi. Brak PDAC, porównanie torbieli i język „intercepcji” należy traktować jako powody do prowadzenia kontrolowanych, dłuższych badań — nie jako ich zamienniki. Badanie było też inicjowane przez badaczy i prowadzone w jednym ośrodku, a część eksperymentów immunologicznych obejmowała zaledwie trzy do pięciu osób.

Istotne konflikty interesów powinny pozostać widoczne. Kilku autorów zgłasza złożone patenty dotyczące peptydów KRAS lub receptorów limfocytów T, a autorzy deklarują konsulting, finansowanie badań lub inne powiązania z firmami biotechnologicznymi i farmaceutycznymi, w tym Adventris. Ujawnienia te nie unieważniają pomiarów, ale zwiększają znaczenie niezależnej replikacji i kontrolowanych badań skuteczności.

Dlaczego to ma znaczenie

Rak trzustki często wykrywa się zbyt późno na leczenie radykalne. Mutacje KRAS pojawiają się wcześniej i powtarzają w wielu zmianach prekursorowych, co czyni je atrakcyjnym celem „gotowej” strategii immunologicznej przed pojawieniem się raka inwazyjnego. Badanie pokonuje wczesną przeszkodę: w małej kohorcie wysokiego ryzyka pula peptydów nie powodowała ciężkiej toksyczności związanej ze szczepionką i zwykle wywoływała zamierzony sygnał limfocytów T.

Następna przeszkoda jest znacznie wyższa. Badacze muszą wykazać, że odpowiedź dociera do odpowiedniej tkanki trzustki, utrzymuje się bezpiecznie i zmienia klinicznie istotne wyniki w większych, właściwie kontrolowanych populacjach. Do tego czasu jest to obiecujący wynik inżynierii immunologicznej, a nie wynik dotyczący zapobiegania.

Zwięzłe podsumowanie

Jednoośrodkowe badanie fazy I podało sześciomutacyjną peptydową szczepionkę KRAS 20 osobom z rodzinnym lub germinальnym ryzykiem raka trzustki i torbielowatymi nieprawidłowościami trzustki. Zdarzenia niepożądane związane ze szczepionką miały stopień 1 lub 2, a 18 uczestników spełniło wcześniej określone kryterium odpowiedzi limfocytów T swoistej dla zmutowanego KRAS.

Mniejsze analizy kontrolne wykrywały utrzymujące się odpowiedzi lub domniemane klonotypy wywołane przez szczepionkę u części uczestników do dwóch lat. Żaden uczestnik nie rozwinął PDAC podczas mediany 16,5 miesiąca, lecz badanie było jednoramienne, nierandomizowane i nie zostało zaprojektowane do testowania zapobiegania. Szczepionka jest eksperymentalna; badanie wspiera większe próby skuteczności, a nie twierdzenie, że zapobieżono rakowi trzustki.

Kontrola bez upiększeń

Co pokazuje praca: U 20 wybranych uczestników wysokiego ryzyka mKRAS-VAX nie miał zgłoszonego zdarzenia związanego ze szczepionką powyżej stopnia 2 i wywołał wcześniej określoną odpowiedź limfocytów T we krwi u 18 z 20 osób. Niektóre odpowiedzi immunologiczne i domniemane klonotypy wywołane przez szczepionkę pozostawały wykrywalne podczas późniejszych wizyt.

Co jest obiecujące, lecz nieudowodnione: Że limfocyty T mogą zapewnić użyteczny nadzór immunologiczny nad zmianami prekursorowymi trzustki i ostatecznie zmniejszyć częstość PDAC.

Czego praca nie pokazuje: Zapobiegania rakowi trzustki; skuteczności klinicznej; zatwierdzenia; korzyści w populacji ogólnej; zabijania komórek przedrakowych na poziomie tkanki; ani długoterminowego bezpieczeństwa w dużej populacji.

Główne ograniczenia: Dwadzieścia osób; jeden ośrodek; badanie otwarte, nierandomizowane i jednoramienne; krótka mediana obserwacji; brak punktu końcowego skuteczności; analiza torbieli post hoc z nierandomizowanym komparatorem; opcjonalne wizyty długoterminowe i małe podgrupy analiz immunologicznych; pomiary w dużej mierze ograniczone do krwi obwodowej.

Jak duże zaufanie powinien mieć ogólny czytelnik? Umiarkowane do tego, że szczepionka była tolerowana i immunogenna w tej małej kohorcie. Bardzo niskie do tego, że zapobiega rakowi trzustki, ponieważ badanie nie testowało tego pytania w sposób pozwalający na odpowiedź.

Źródła

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>