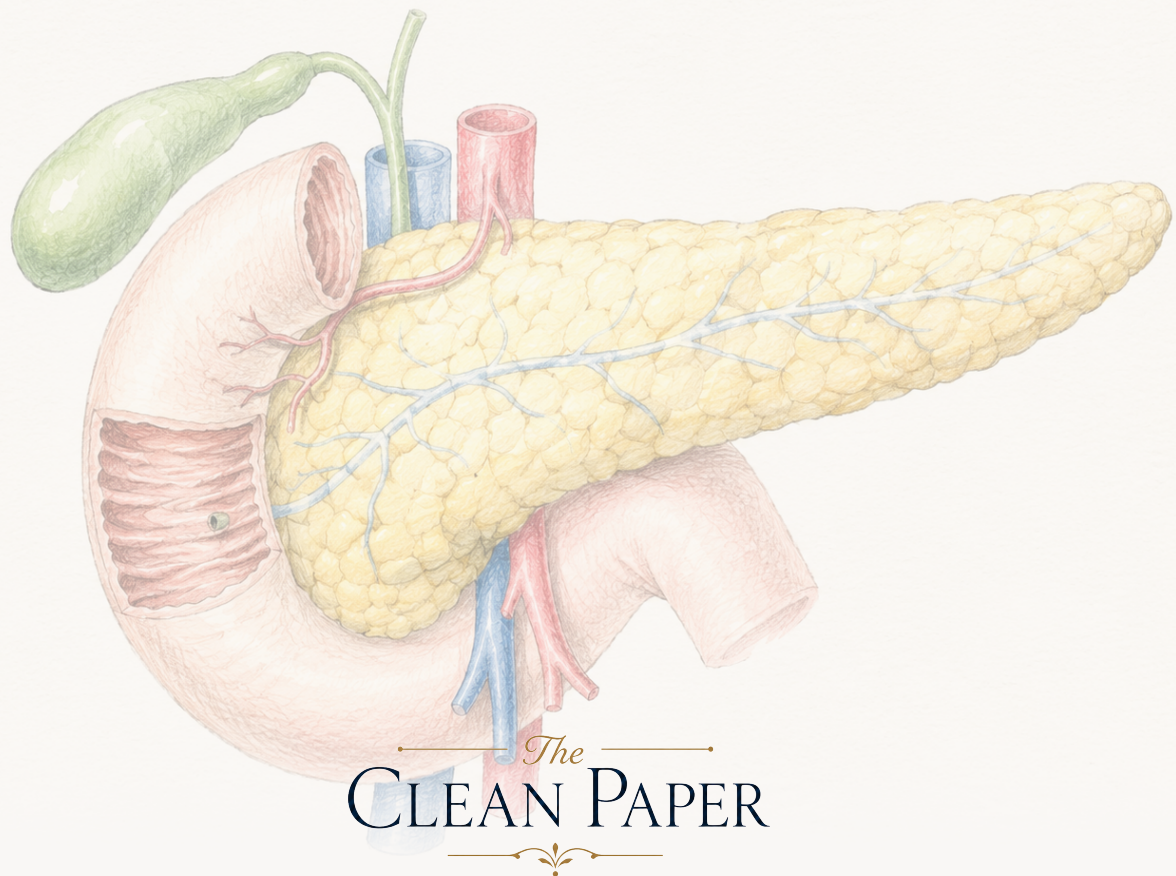




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Un vaccin KRAS a declanșat răspunsuri ale celulelor T la 18 din 20 de participanți cu risc ridicat — nu dovada că previne cancerul pancreatic

Un studiu de fază I, desfășurat într-un singur centru, a testat un vaccin peptidic împotriva a șase mutații KRAS la 20 de persoane cu risc ereditar sau familial de cancer pancreatic și cu anomalii chistice pancreatice. Evenimentele adverse legate de vaccin au fost de gradul 1 sau 2, 18 participanți au îndeplinit un criteriu prespecificat de răspuns al celulelor T din sânge, iar analize pe subgrupuri mici au identificat o anumită persistență imună până la doi ani. Niciun participant nu a dezvoltat cancer pancreatic într-o perioadă mediană de 16,5 luni, dar studiul a fost deschis, nerandomizat, cu un singur braț și nu a fost conceput să testeze prevenția. Vaccinul este experimental; rezultatele justifică studii mai mari de eficacitate, nu afirmații că a fost prevenit cancerul.

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

Vaccinul a produs un răspuns imun. Prevenția rămâne o întrebare deschisă

Un vaccin experimental îndreptat împotriva a șase forme mutante frecvente ale **KRAS**, gena modificată în majoritatea cancerelor pancreatice, a declanșat un răspuns măsurabil al celulelor T la 18 dintre cele 20 de persoane cu risc ereditar sau familial de boală. Evenimentele adverse legate de vaccin raportate în acest studiu de fază I au fost de gradul 1 sau 2 pe scala CTCAE a National Cancer Institute: gradul 1 înseamnă în general ușor, iar gradul 2 moderat; scala continuă cu gradul 3 sever, gradul 4 amenințător de viață și gradul 5, deces asociat unui eveniment advers. Unele clonotipuri de celule T induse de vaccin puteau fi încă identificate după unul sau doi ani. Un clonotip este o linie de celule T identificată printr-o secvență comună a receptorului celulelor T; urmărirea clonotipurilor le permite cercetătorilor să vadă dacă aceleași linii reactive la vaccin persistă în timp.

Acestea sunt rezultate timpurii relevante. Sunt și mult mai restrânse decât afirmația „un vaccin a prevenit cancerul pancreatic”. Studiul a fost mic, cu un singur braț, deschis și conceput în jurul **siguranței și imunogenității**, nu al incidenței cancerului. Niciun participant nu a dezvoltat adenocarcinom ductal pancreatic (PDAC) într-o perioadă mediană de urmărire de 16,5 luni, dar, cu 20 de participanți selectați, fără grup de control randomizat și cu urmărire limitată, această observație nu poate demonstra prevenția.

Interpretarea corectă are, așadar, două părți: vaccinul pare suficient de fezabil și imunogen pentru a justifica studii mai mari, dar beneficiul său clinic rămâne necunoscut.

Cine a intrat în studiu

Studiul de fază I de la Johns Hopkins, înregistrat drept **NCT05013216 Cohort A**, a inclus 20 de persoane între aprilie 2022 și februarie 2026. Participanții nu reprezentau o populație generală de screening. Ei îndeplineau cel puțin un criteriu predefinit de risc ridicat, bazat pe istoricul familial sau pe o variantă **germinală** de predispoziție la cancer — o modificare ADN moștenită, prezentă în întregul organism, nu o mutație dobândită numai într-o tumoră — și toți aveau o anomalie pancreatică radiologică clasificată drept neoplasm mucinos papilar intraductal (IPMN).

Vârsta mediană a cohorței a fost de 66,5 ani. Șaptesprezece dintre cei 20 aveau o rudă de gradul întâi cu PDAC, 12 purtau o variantă germinală, iar cel mai mare chist pancreatic avea un diametru median de 0,7 centimetri. Nouă participanți aveau chisturi în mai multe regiuni ale pancreasului.

Această selecție contează. Studiul întreabă dacă vaccinarea este tolerabilă și poate instrui celulele T într-un grup monitorizat, cu un risc neobișnuit de mare. Nu ne spune cum ar funcționa vaccinul la persoane cu risc mediu, la pacienți care au deja cancer pancreatic sau într-o populație mai largă și mai diversă: 19 dintre cei 20 de participanți erau albi.

Ce este mKRAS-VAX

KRAS este o proteină de semnalizare. Mutațiile care o mențin activată sunt evenimente conducătoare timpurii în peste 90% dintre PDAC și sunt frecvente și în leziunile precursorare pancreatice. **mKRAS-VAX** este un vaccin alcătuit dintr-un amestec de peptide sintetice lungi, care acoperă șase mutații recurente: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D și G13D. Peptidele sunt lanțuri de aminoacizi, elementele de bază ale proteinelor; aici, fiecare peptidă „lungă” era un fragment KRAS de 21 de aminoacizi care conținea un situs mutant. **Amestec** înseamnă că cele șase fragmente pregătite în avans au fost combinate într-o singură strategie de vaccin standardizat, în loc să fie construită o secvență personalizată pentru fiecare participant.

Participanții au primit patru runde de vaccinare, în săptămânile 1, 3, 5 și 13. Fiecare rundă a combinat amestecul de peptide cu adjuvantul imunostimulator poly-ICLC și l-a administrat în mai multe locuri prin injecții subcutanate. Un **adjuvant** este un ingredient ajutător care întărește sau direcționează răspunsul imun către ținta vaccinului; poly-ICLC nu era el însuși o țintă KRAS. Lecția destinată sistemului imun nu era „recunoaște tumora unică a acestei persoane”, ci „recunoaște un set de secvențe KRAS mutante comune, care reapar în leziunile precanceroase pancreatice”.

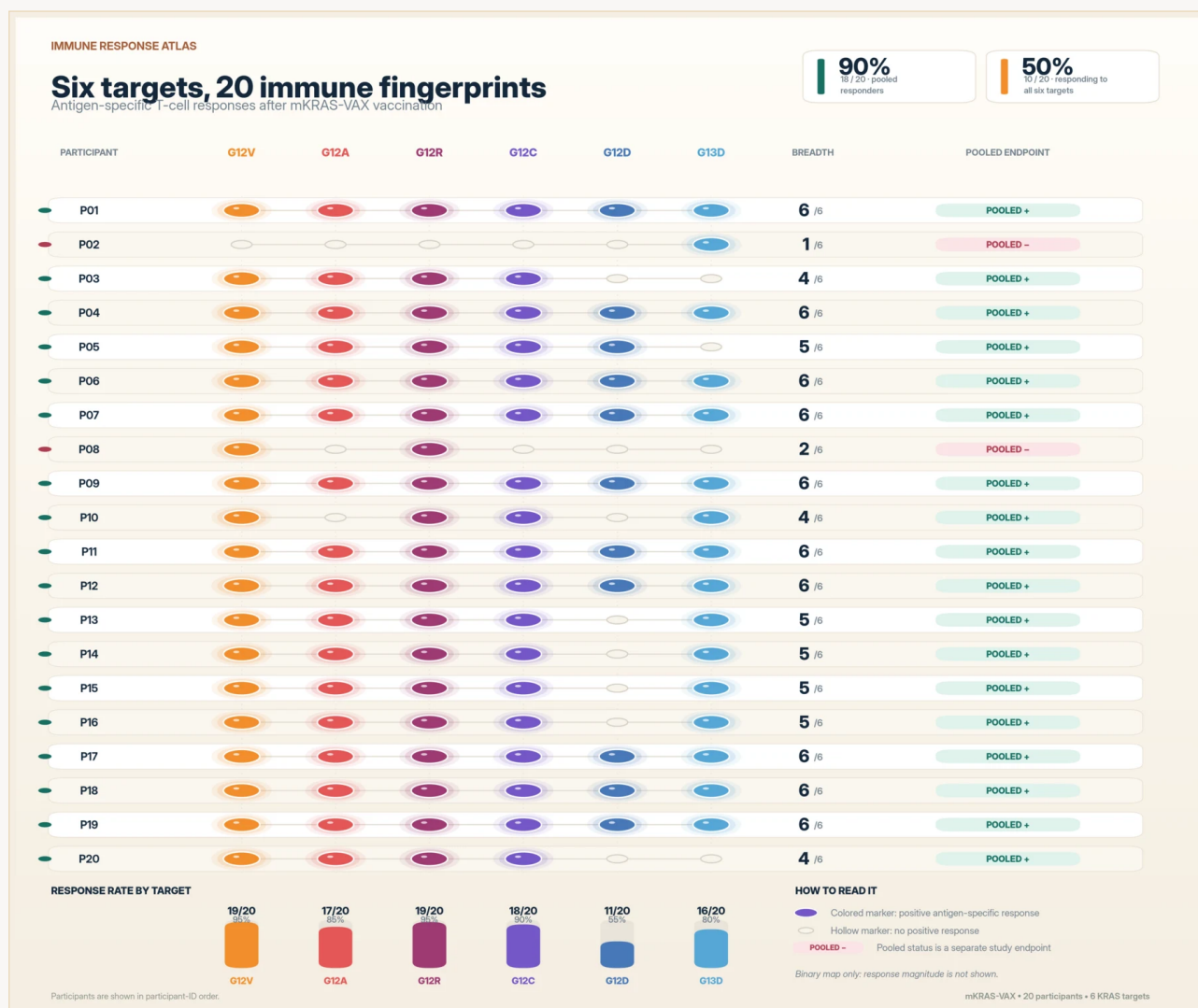
Formula planificată a folosit același amestec nepersonalizat cu șase mutații la fiecare rundă; nu a fost re proiectată pentru fiecare persoană sau vizită. A existat o problemă de fabricație: peptida G12A a lipsit din unele doze, iar lucrarea nu a găsit o diferență semnificativă a răspunsului la G12A între participanții care au primit-o în cel puțin trei dintre cele patru runde și cei pentru care a fost omisă.

Obiectivele co-primare ale studiului au fost siguranța și schimbarea activității celulelor T specifice KRAS mutant în sânge, în primele 17 săptămâni. Studiul nu a avut puterea statistică și nici proiectarea necesare pentru a testa dacă vaccinarea a redus diagnosticele de cancer sau decese.

Ce au arătat rezultatele privind siguranța și răspunsul imun

La cei 20 de participanți nu a fost raportat niciun eveniment legat de vaccin peste gradul 2. Reacții la locul injectiei au apărut la 85%, oboseală la 70%, frisoane la 40% și simptome asemănătoare gripei la 40%; lucrarea descrie aceste evenimente drept autolimitante. Este un semnal timpuriu favorabil de siguranță, nu un profil complet. Un studiu cu 20 de persoane nu poate identifica în mod fiabil efecte adverse rare sau întârziate.

Pentru a vedea dacă vaccinul a instruit celulele T din sânge să recunoască KRAS mutant, cercetătorii au expus celulele sanguine colectate înainte și după vaccinare celor șase peptide și au folosit un test IFN-gamma ELISpot pentru a număra celulele care răspundeau. Optsprezece dintre cei 20 de participanți au îndeplinit criteriul prespecificat al lucrării pentru răspuns imun: o creștere de peste 2,5 ori a răspunsului cumulat la cei șase antigeni KRAS. Creșterea mediană cumulată a fost de 18,2 ori, cu un interval foarte larg, de la 1,8 la 167,1. Zece participanți au avut un răspuns semnificativ statistic la toți cei șase antigeni, iar chiar și cei doi participanți sub pragul răspunsului cumulat au reacționat la anumite mutații.



Zece participanți au avut răspunsuri semnificative ale celulelor T la toți cei șase antigeni specifici mutațiilor. Cei doi participanți aflați sub pragul separat al răspunsului cumulat au reacționat totuși la una sau două mutații selectate.

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

Răspunsul nu a fost identic pentru toate mutațiile. G12A, G12V și G12R au produs în general semnale mai mari decât G12D și G13D. Studiul a găsit răspunsuri și la tipuri HLA variate, susținând — fără a demonstra — ideea că un amestec comun de peptide ar putea funcționa fără construirea unui vaccin personalizat pentru fiecare persoană.

„Durabil” se bazează pe subgrupuri tot mai mici

Rezultatul privind persistența este real, dar numărul de participanți se reduce pe măsură ce urmărirea devine mai lungă.

Șaisprezece participanți au revenit pentru recoltarea anuală opțională de sânge, iar până la data-limită a analizei numai cinci ajunseseră la vizita de doi ani. În testarea ex vivo directă, 3 dintre cei 16

păstrau un răspuns cumulat semnificativ, iar 8 păstrau un răspuns semnificativ la cel puțin un antigen KRAS. Când cercetătorii au multiplicat în laborator celulele sanguine în prezența peptidelor KRAS, au recuperat răspunsuri la toate cele cinci persoane testate la urmărirea de lungă durată. Procedura poate dezvălui celule de memorie rare, dar nu este echivalentă cu măsurarea directă a unui răspuns circulant amplu.

Secvențierea receptorilor celulelor T a mers mai în profunzime în subgrupuri și mai mici. Pentru G12D și G12V, echipa a definit clonotipuri **presupus** induse de vaccin, folosind criterii stricte de îmbogățire, și le-a urmărit la câte trei participanți pentru fiecare antigen. „Presupus” înseamnă că au fost deduse din momentul apariției și expansiunea selectivă după stimularea cu KRAS mutant, nu că s-a demonstrat direct că fiecare receptor se lega de KRAS. O mediană de 18,6% dintre clonotipurile din faza inițială rămâneau reactive după unul sau doi ani. Aceasta susține persistența unei părți din memoria imună asociată vaccinului; nu arată că acele celule au ajuns în țesutul leziunilor precursore pancreatice sau au împiedicat transformarea unei leziuni în cancer.

Comparația chisturilor este exploratorie, nu un rezultat de eficacitate

După o urmărire mediană de 16,5 luni, niciunul dintre cei 20 de participanți vaccinați nu dezvoltase PDAC sau o leziune cu risc ridicat care să necesite operație. Observația este încurajatoare, dar insuficientă pentru a fi interpretată drept prevenție. Studiul nu a avut braț de control randomizat, cohorta a fost mică, iar cancerul pancreatic se poate dezvolta pe parcursul multor ani.

Cercetătorii au efectuat și o analiză imagistică post hoc la cei 16 participanți vaccinați care aveau investigații de urmărire. Trei chisturi mici păreau să fi dispărut, iar alte trei s-au redus cu cel puțin 2 milimetri. Rata rezultată de reducere sau dispariție, de 37,5%, a fost mai mare decât valoarea de 6,8% dintr-o cohortă separată, nevaccinată, aflată în supraveghere, cu o valoare p raportată de 0,01 la testul exact Fisher. Testul exact Fisher compară proporții într-un tabel cu numere mici; în modelul său fără diferență, o separare cel puțin atât de inegală ar apărea întâmplător în aproximativ 1% dintre situații. Acest lucru nu repară comparația post hoc și nerandomizată și nu transformă asocierea în cauzalitate. Pentru o explicație în limbaj simplu a ceea ce poate și nu poate spune o valoare p , vezi ghidul despre citirea unui rezultat clinic.

Comparația generează o ipoteză; nu stabilește eficacitatea vaccinului. Alocarea nu a fost randomizată, analiza a fost post hoc, imaginile de urmărire lipseau pentru patru participanți vaccinați, iar chisturile care au dispărut aveau aproximativ 4 milimetri — suficient de mici încât variabilitatea măsurării și a imagisticii să conteze. Autorii spun explicit că nu pot exclude efecte tehnice de imagistică și că eșantionul și urmărirea sunt prea limitate pentru a lega răspunsurile imune de stabilitatea chisturilor sau de incidența PDAC. Leziunile PanIN, cele mai frecvente precursore, sunt de obicei invizibile la imagistica de rutină și nu au fost măsurate direct.

Ce înseamnă aici faza I și imunogenitatea

Faza I înseamnă că studiul este un test uman timpuriu, concentrat în principal pe tolerabilitate, fezabilitate și activitate biologică. Nu este etapa de studiu care stabilește prevenția.

Imunogenitatea înseamnă că vaccinul a produs un răspuns imun măsurabil față de țintele sale. Un răspuns al celulelor T este un pas necesar pentru această strategie, dar rămâne un rezultat surogat de laborator, nu dovada că riscul de cancer a scăzut.

Interceptarea înseamnă încercarea de a opri cancerul într-o stare cu risc ridicat sau precanceroasă. Aici este obiectivul programului de cercetare, nu un rezultat demonstrat de acest studiu.

Ce nu demonstrează

- **Nu** arată că mKRAS-VAX previne cancerul pancreatic. Nu a fost stabilit un obiectiv de eficacitate, nu a existat braț de control randomizat, iar 16,5 luni reprezintă puțin în raport cu istoria naturală a PDAC.
- **Nu** arată că faptul că „niciun participant nu a dezvoltat PDAC” a fost cauzat de vaccinare. La 20 de participanți cu risc ridicat, numărul de cancere așteptat într-un interval atât de scurt este incert și poate fi mic chiar fără tratament.
- **Nu** arată că vaccinul a redus sau a eliminat chisturi precanceroase. Comparația chisturilor a fost post hoc și nerandomizată, realizată față de o cohortă de supraveghere alcătuită separat, nu față de un control potrivit; nu existau imagini de urmărire pentru patru dintre participanții vaccinați; iar concluzia depindea de chisturi suficient de mici — aproximativ 4 milimetri — încât variabilitatea măsurării și imagisticii să conteze.
- **Nu** înseamnă că acesta este un vaccin aprobat. mKRAS-VAX rămâne experimental și a fost testat într-un singur centru, într-o cohortă strict selectată.
- **Nu** stabilește un beneficiu pentru persoanele cu risc mediu, pentru pacienții cu PDAC activ sau pentru toate grupurile cu risc ereditar.
- **Nu** arată că celulele T din sânge au intrat în pancreas, au recunoscut celule precursorare în țesut sau au produs modificări ale chisturilor. O cohortă separată de tip „fereastră de oportunitate” urmărește să răspundă la întrebări la nivel tisular.
- **Nu** stabilește siguranța sau durabilitatea pe termen lung. Efectele adverse rare necesită cohorte mai mari, iar cele mai puternice analize imune la unu–doi ani au folosit subgrupuri mici și expansiune în laborator.

Cât de solide sunt dovezile?

Dovezile sunt rezonabil de puternice pentru concluziile restrânse ale unei faze I: lucrarea raportează date de siguranță pe termen scurt pentru cohorta de 20 de persoane, 18 au îndeplinit un criteriu pre-specificat de răspuns imun în sânge, iar mai multe tipuri de teste au susținut prezența și persistența celulelor T reactive la KRAS mutant.

Dovezile sunt slabe pentru beneficiul clinic, deoarece proiectarea studiului nu a fost construită să îl estimeze. Criteriile de succes au fost siguranța și schimbarea unui marker imun în sânge. Obiectivul de siguranță evaluează tolerabilitatea pe termen scurt, iar imunogenitatea este un surrogat pentru beneficiul clinic; niciunul nu stabilește că a fost prevenit cancerul. Absența PDAC, comparația chisturilor și limbajul „interceptării” trebuie tratate drept motive pentru studii controlate și mai lungi — nu ca înlocuitori ai acestora. Studiul a fost inițiat de investitori într-un singur centru, iar unele experimente imunologice au inclus numai trei până la cinci participanți.

Conflictele de interese relevante trebuie să rămână vizibile. Mai mulți autori raportează cereri de brevet legate de peptide KRAS sau receptori ai celulelor T, precum și activități de consultanță, cercetare sau alte legături cu companii biotehnologice și farmaceutice, inclusiv Adventis. Aceste declarații nu invalidează măsurătorile, dar sporesc importanța replicării independente și a studiilor controlate de eficacitate.

De ce contează

Cancerul pancreatic este adesea descoperit prea târziu pentru un tratament curativ. Mutațiile KRAS apar devreme și se repetă în multe leziuni precursorale, ceea ce le transformă într-o țintă atractivă pentru o strategie imună standardizată înainte de apariția cancerului invaziv. Studiul trece de un obstacol timpuriu: într-o cohortă mică, cu risc ridicat, amestecul de peptide nu a produs toxicitate severă legată de vaccin și a generat de obicei semnalul dorit al celulelor T.

Următorul obstacol este mult mai înalt. Cercetătorii trebuie să arate că răspunsul ajunge în țesutul pancreatic relevant, persistă în siguranță și modifică rezultate clinice importante în populații mai mari și controlate corespunzător. Până atunci, acesta este un rezultat promițător de inginerie imună, nu un rezultat de prevenție.

Pe scurt

Un studiu de fază I, desfășurat într-un singur centru, a administrat un vaccin peptidic împotriva a șase mutații KRAS unui număr de 20 de persoane cu risc familial sau germinal de cancer pancreatic și cu anomalii chistice pancreatice. Evenimentele adverse legate de vaccin au fost de gradul 1 sau 2, iar 18 participanți au îndeplinit un criteriu prespecificat de răspuns al celulelor T față de KRAS mutant. Analize mai mici de urmărire au găsit la unii participanți răspunsuri persistente sau clonotipuri presupuse induse de vaccin până la doi ani. Niciun participant nu a dezvoltat PDAC într-o perioadă mediană de 16,5 luni, dar studiul a avut un singur braț, nu a fost randomizat și nu a fost conceput să testeze prevenția. Vaccinul este experimental; studiul susține efectuarea unor studii mai mari de eficacitate, nu afirmația că a fost prevenit cancerul pancreatic.

Verificare fără exagerări

Ce arată lucrarea: La 20 de participanți selectați cu risc ridicat, mKRAS-VAX nu a produs niciun eveniment legat de vaccin peste gradul 2 și a generat răspunsul prespecificat al celulelor T din sânge la 18 dintre cei 20. Unele răspunsuri imune și clonotipuri presupus induse de vaccin au rămas detectabile la vizitele ulterioare.

Ce este promițător, dar nedemonstrat: Că aceste celule T ar putea asigura o supraveghere imună utilă împotriva leziunilor precursorare pancreatice și ar putea reduce în cele din urmă incidența PDAC.

Ce nu arată: Prevenirea cancerului pancreatic; eficacitate clinică; aprobare; beneficiu în populația generală; distrugerea la nivel tisular a celulelor precanceroase; sau siguranță pe termen lung într-o populație mare.

Limitări principale: Douăzeci de participanți; un singur centru; studiu deschis, nerandomizat și cu un singur braț; urmărire mediană scurtă; niciun obiectiv de eficacitate; analiză post hoc a chisturilor cu un comparator nerandomizat; vizite de lungă durată opționale și subgrupuri mici pentru analizele imune; măsurători în mare parte limitate la sângele periferic.

Câtă încredere ar trebui să aibă un cititor obișnuit? Încredere moderată că vaccinul a fost tolerabil și imunogen în această cohortă mică. Încredere foarte scăzută că previne cancerul pancreatic, deoarece studiul nu a testat întrebarea într-un mod care să poată răspunde la ea.

Surse

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>