



Вакцина KRAS вызвала Т-клеточный ответ у 18 из 20 участников высокого риска — это не доказательство профилактики рака поджелудочной железы

Одноцентровое исследование фазы I испытало вакцину из пептидов шести мутаций KRAS у 20 людей с наследственным или семейным риском рака поджелудочной железы и кистозными изменениями. Связанные с вакциной нежелательные явления имели степень 1 или 2, 18 участников выполнили заранее заданный критерий Т-клеточного ответа в крови, а анализы малых подгрупп выявили некоторое сохранение иммунного ответа до двух лет. За медианные 16,5 месяца ни у кого не развился рак поджелудочной железы, но исследование было открытым, нерандомизированным, однораменным и не предназначалось для проверки профилактики. Вакцина экспериментальна; результаты оправдывают более крупные испытания эффективности, а не заявления о предотвращённом раке.

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

Вакцина вызвала иммунный ответ. Предотвращает ли она рак, всё ещё неизвестно

Экспериментальная вакцина против шести распространённых мутантных форм **KRAS** — гена, изменённого в большинстве случаев рака поджелудочной железы, — вызвала измеримый ответ Т-клеток у 18 из 20 людей с наследственным или семейным риском заболевания. Связанные с вакциной нежелательные явления в этом исследовании фазы I имели степень 1 или 2 по шкале СТCAE Национального института рака: степень 1 обычно означает лёгкое явление, степень 2 — умеренное; далее шкала включает степень 3 — тяжёлое, степень 4 — угрожающее жизни и степень 5 — смерть, связанную с нежелательным явлением. Некоторые индуцированные вакциной клонотипы Т-клеток всё ещё обнаруживались через один или два года. Клонотип — это линия Т-клеток с общей последовательностью Т-клеточного рецептора; отслеживая клонотипы, исследователи могут спросить, сохраняются ли со временем те же линии, реагирующие на вакцину.

Это значимые ранние результаты. Но они намного уже утверждения «вакцина предотвратила рак поджелудочной железы». Исследование было небольшим, однораменным, открытым и построенным вокруг **безопасности и иммуногенности**, а не частоты рака. За медианный период наблюдения 16,5 месяца ни у одного участника не развилась протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (PDAC), но при 20 отобранных участниках, отсутствии рандомизированной контрольной группы и коротком наблюдении это не может установить профилактический эффект.

Поэтому корректный вывод состоит из двух частей: вакцина выглядит достаточно осуществимой и иммуногенной, чтобы оправдать более крупные испытания, но её клиническая польза остаётся неизвестной.

Кто вошёл в исследование

Исследование фазы I в Johns Hopkins, зарегистрированное как **NCT05013216, когорты А**, включило 20 человек в период с апреля 2022 по февраль 2026 года. Это не была обычная скрининговая популяция. Участники соответствовали как минимум одному заранее определённому критерию высокого риска на основании семейного анамнеза или **герминального** варианта предрасположенности к раку — наследуемого изменения ДНК, присутствующего во всём организме, а не мутации, возникшей только в опухоли. У всех также имелось рентгенологически выявленное изменение поджелудочной железы, классифицированное как внутрипротоковое папиллярное муцинозное новообразование (IPMN).

Медианный возраст когорты составлял 66,5 года. У 17 из 20 был родственник первой степени с PDAC, 12 несли герминальный вариант, а медианный диаметр крупнейшей кисты поджелудочной железы составлял 0,7 сантиметра. У девяти участников кисты

находились более чем в одной части поджелудочной железы.

Такой отбор важен. Исследование спрашивает, переносима ли вакцина и способна ли она обучить Т-клетки в наблюдаемой группе с необычно высоким риском. Оно не показывает, как вакцина работала бы у людей со средним риском, у пациентов с уже существующим раком поджелудочной железы или в более широкой и разнообразной популяции: 19 из 20 участников были белыми.

Что такое mKRAS-VAX

KRAS — сигнальный белок. Мутации, оставляющие его постоянно включённым, являются ранними драйверными событиями более чем в 90% PDAC и также часто встречаются в предшественниках рака поджелудочной железы. **mKRAS-VAX** — смесь синтетических длинных пептидов, покрывающая шесть повторяющихся мутаций: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D и G13D. Пептиды — цепочки аминокислот, строительных блоков белков; здесь каждый «длинный» пептид был фрагментом KRAS длиной 21 аминокислоту с одним мутантным участком. **Смесь** означает, что шесть заранее изготовленных фрагментов объединили в одну готовую стратегию вакцинации, а не создавали индивидуальную последовательность для каждого участника.

Участники получили четыре раунда вакцинации на 1-й, 3-й, 5-й и 13-й неделях. В каждом раунде смесь пептидов сочетали с иммуностимулирующим адъювантом poly-ICLC и вводили в несколько подкожных точек. **Адъювант** — вспомогательный компонент, усиливающий или направляющий иммунный ответ на мишень вакцины; сам poly-ICLC не был мишенью KRAS. Иммунную систему пытались научить не «распознавать уникальную опухоль конкретного человека», а «распознавать набор общих мутантных последовательностей KRAS, повторяющихся в предраковых поражениях поджелудочной железы».

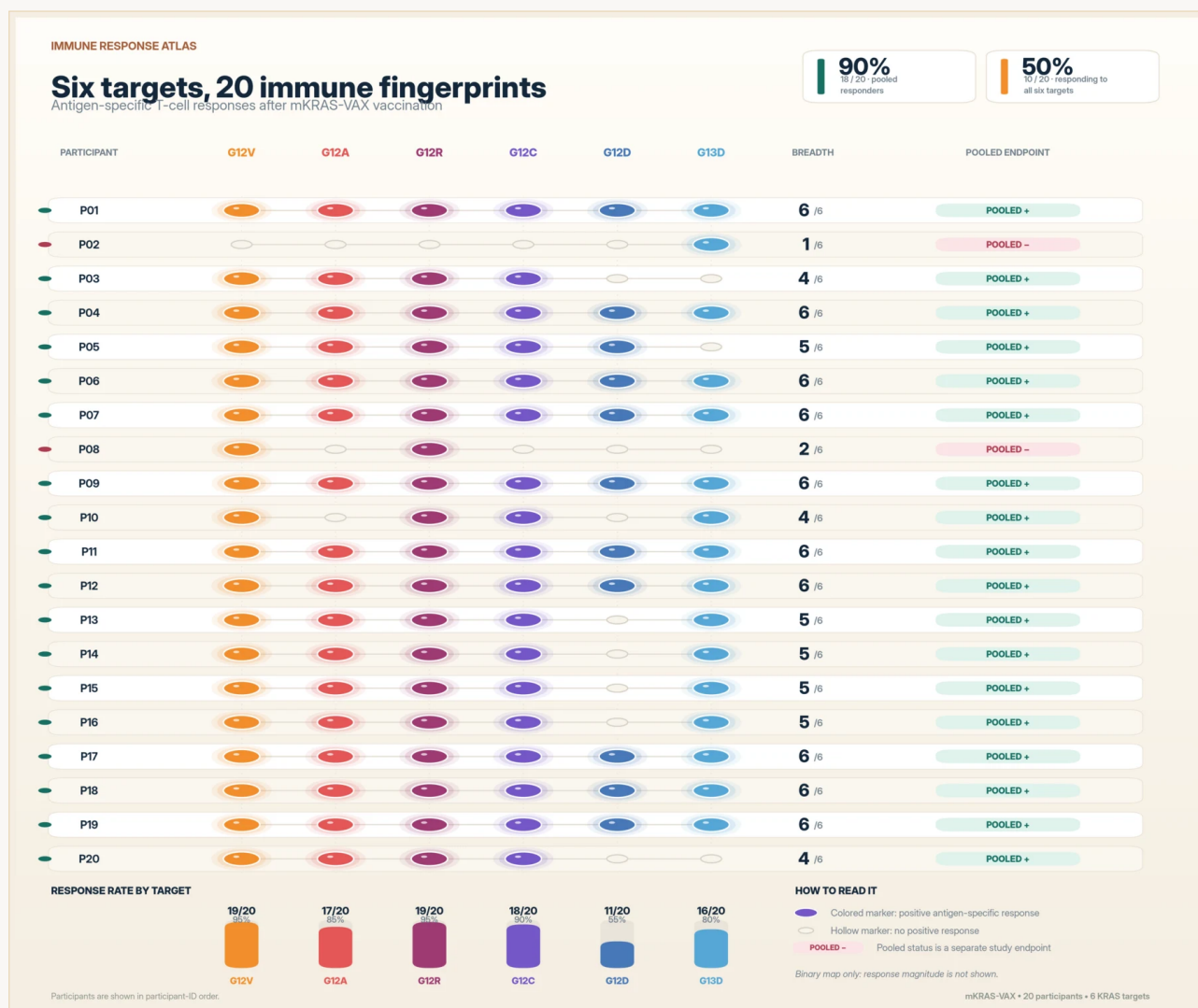
Запланированная формула использовала одну и ту же неперсонализированную смесь из шести мутаций в каждом раунде; её не перерабатывали для каждого человека или визита. Было одно производственное ограничение: пептид G12A отсутствовал в части доз. Статья не сообщает значимой разницы в ответе на G12A между участниками, получившими его как минимум в трёх из четырёх раундов, и теми, у кого он был исключён.

Две первичные конечные точки исследования — безопасность и изменение специфической к мутантному KRAS активности Т-клеток в крови в течение 17 недель. Испытание не имело мощности и дизайна для проверки снижения числа диагнозов рака или смертей.

Что показали результаты безопасности и иммунного ответа

У 20 участников не зарегистрировали ни одного связанного с вакциной явления выше степени 2. Реакции в месте инъекции возникли у 85%, утомляемость — у 70%, озноб — у 40%, гриппоподобные симптомы — у 40%; статья описывает их как самоограничивающиеся. Это благоприятный ранний сигнал безопасности, но не полный профиль. Исследование 20 человек не может надёжно выявить редкие или отсроченные вредные эффекты.

Чтобы выяснить, научила ли вакцина Т-клетки крови распознавать мутантный KRAS, исследователи воздействовали шестью пептидами на клетки крови, собранные до и после вакцинации, и с помощью теста IFN- γ ELISpot подсчитывали ответившие клетки. Восемнадцать из 20 участников выполнили заранее заданный критерий иммунного ответа статьи: более чем 2,5-кратное увеличение суммарного ответа на шесть антигенов KRAS. Медианное суммарное увеличение составило 18,2 раза, при широком диапазоне от 1,8 до 167,1. У десяти участников был статистически значимый ответ на все шесть антигенов; даже два участника ниже суммарного порога ответа реагировали на отдельные мутации.



У десяти участников был значимый Т-клеточный ответ на все шесть мутационно-специфических антигенов. Два участника ниже отдельного суммарного порога всё же реагировали на одну или две выбранные мутации.

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

Ответ различался между мутациями. G12A, G12V и G12R в целом давали более сильные сигналы, чем G12D и G13D. Исследование также выявило ответы при разных типах HLA, что поддерживает — но не доказывает — возможность использования общей смеси пептидов без индивидуального изготовления вакцины для каждого человека.

«Длительность» основана на всё меньших подгруппах

Результат по сохранению ответа реален, но знаменатель с углублением наблюдения сужается.

Шестнадцать участников вернулись для необязательного ежегодного забора крови, и к моменту среза данных только пятеро достигли двухлетнего визита. При прямом их

vivo тестировании 3 из этих 16 сохраняли значимый суммарный ответ, а 8 — значимый ответ как минимум на один антиген KRAS. Когда исследователи расширяли клетки крови с помощью пептидов KRAS в лаборатории, ответы удалось восстановить у всех пяти людей, проверенных на длительном сроке. Такая процедура может выявить редкие клетки памяти, но это не то же самое, что непосредственное измерение сильного циркулирующего ответа.

Секвенирование Т-клеточных рецепторов углубилось в ещё меньшие подгруппы. Для G12D и G12V команда определила **предположительно** индуцированные вакциной клонотипы по строгим критериям обогащения и отслеживала их у трёх участников для каждого антигена. «Предположительно» означает вывод по времени появления и избирательному расширению после стимуляции мутантным KRAS, а не прямое доказательство связывания каждого рецептора с KRAS. Медиана 18,6% клонотипов из фазы первичного ответа сохраняла реактивность через один или два года. Это поддерживает сохранение некоторой связанной с вакциной иммунной памяти, но не показывает, что клетки достигли предраковой ткани поджелудочной железы или остановили превращение поражения в рак.

Сравнение кист — разведочный анализ, а не результат эффективности

После медианного наблюдения 16,5 месяца ни у одного из 20 вакцинированных участников не развилась PDAC или поражение высокого риска, требующее операции. Это обнадеживающее наблюдение, но его недостаточно для вывода о профилактике. Не было рандомизированной контрольной группы, когорта мала, а рак поджелудочной железы может развиваться годами.

Исследователи также провели постфактум анализ изображений у 16 вакцинированных участников с последующими сканированиями. Три небольшие кисты, по-видимому, исчезли, ещё три уменьшились как минимум на 2 миллиметра. Доля уменьшения или исчезновения 37,5% оказалась выше, чем 6,8% в отдельно собранной невакцинированной когорте наблюдения; сообщённое точное р-значение Фишера равно 0,01. Точный тест Фишера сравнивает пропорции в небольшой таблице частот; в модели отсутствия различий столь же или более неравномерное разделение возникало бы случайно примерно в 1% случаев. Это не исправляет постфактум и нерандомизированный характер сравнения и не превращает ассоциацию в причинность. Простое объяснение того, что р-значение может и не может сказать, приведено в руководстве по чтению клинического результата.

Сравнение порождает гипотезу, но не устанавливает эффективность вакцины. Распределение не было рандомизированным, анализ проводился постфактум, для четырёх вакцинированных участников не было последующих изображений, а исчезнувшие кисты имели размер около 4 миллиметров — достаточно малый, чтобы существенными были погрешности

измерения и визуализации. Авторы прямо пишут, что не могут исключить технические эффекты визуализации, а выборка и наблюдение слишком ограничены, чтобы связать иммунные ответы со стабильностью кист или частотой PDAC. Поражения PanIN, наиболее распространённые предшественники, обычно невидимы при стандартной визуализации и напрямую не измерялись.

Что здесь означают фаза I и иммуногенность

Фаза I означает раннее испытание на людях, ориентированное прежде всего на переносимость, осуществимость и биологическую активность. Это не та стадия, которая устанавливает профилактический эффект.

Иммуногенность означает, что вакцина вызвала измеримый иммунный ответ на свои мишени. Т-клеточный ответ — необходимый шаг для такой стратегии, но это суррогатный лабораторный результат, а не доказательство снижения риска рака.

Перехват означает попытку остановить рак в состоянии высокого риска или на предраковой стадии. Здесь это цель исследовательской программы, а не исход, доказанный данным испытанием.

Чего это не доказывает

- Работа **не показывает**, что mKRAS-VAX предотвращает рак поджелудочной железы. Конечная точка эффективности не установлена, рандомизированной контрольной группы не было, а 16,5 месяца мало по сравнению с естественной историей PDAC.
- Она **не показывает**, что отсутствие PDAC у всех участников было вызвано вакцинацией. При 20 участниках высокого риска ожидаемое число случаев за такой короткий период неопределённо и может быть малым даже без лечения.
- Она **не показывает**, что вакцина уменьшила или устранила предраковые кисты. Сравнение кист было постфактум и нерандомизированным, использовало отдельно собранную когорту наблюдения вместо сопоставимого контроля, не имело последующей визуализации у четырёх вакцинированных участников и опиралось на кисты около 4 миллиметров, где важна вариабельность измерения и изображения.
- Это **не одобренная вакцина**. mKRAS-VAX остаётся экспериментальной и была испытана в одном центре на узко отобранной когорте.
- Работа **не устанавливает** пользу для людей со средним риском, пациентов с активной PDAC или всех групп наследственного риска.
- Она **не показывает**, что Т-клетки крови проникли в поджелудочную железу, распознали клетки-предшественники в ткани или вызвали изменения кист. Отдельная когорта «окна возможностей» предназначена для вопросов на уровне ткани.
- Она **не устанавливает** долгосрочную безопасность или устойчивость ответа. Редкие вредные эффекты требуют больших когорт, а наиболее глубокие анализы иммунитета через один-два года использовали малые подгруппы и лабораторное

расширение клеток.

Насколько сильны доказательства

Для узких выводов фазы I доказательства достаточно сильны: статья сообщает краткосрочные данные безопасности для когорты из 20 участников, 18 выполнили заранее определённый критерий иммунного ответа в крови, а несколько методов анализа поддержали наличие и сохранение Т-клеток, реагирующих на мутантный KRAS.

Для клинической пользы доказательства слабы, потому что дизайн не предназначался для её оценки. Критериями успеха были безопасность и изменение иммунного маркера в крови. Безопасность касается краткосрочной переносимости, а иммуногенность — суррогат клинической пользы; ни то ни другое не устанавливает предотвращение рака. Отсутствие PDAC, сравнение кист и язык «перехвата» следует рассматривать как причины для проведения контролируемых и более длительных исследований, а не как их замену. Исследование также было инициировано исследователями в одном центре, а некоторые иммунологические эксперименты включали лишь от трёх до пяти участников.

Важно сохранять видимыми и конфликты интересов. Несколько авторов сообщили о поданных патентных заявках, связанных с пептидами KRAS или Т-клеточными рецепторами; также указаны консультационные, исследовательские и другие связи с биотехнологическими и фармацевтическими компаниями, включая Adventris. Это не обесценивает измерения, но повышает важность независимого воспроизведения и контролируемых испытаний эффективности.

Почему это важно

Рак поджелудочной железы часто обнаруживают слишком поздно для радикального лечения. Мутации KRAS возникают рано и повторяются во многих предраковых поражениях, создавая привлекательную мишень для готовой иммунной стратегии ещё до появления инвазивного рака. Испытание проходит ранний барьер: в небольшой группе высокого риска смесь пептидов не вызвала тяжёлой связанной с вакциной токсичности и обычно давала задуманный Т-клеточный сигнал.

Следующий барьер намного выше. Необходимо показать, что ответ достигает соответствующей ткани поджелудочной железы, безопасно сохраняется и меняет клинически значимые исходы в более крупных и надлежащим образом контролируемых популяциях. До тех пор это перспективный результат иммунной инженерии, а не результат профилактики.

Краткий итог

Одноцентровое исследование фазы I дало вакцину из пептидов шести мутаций KRAS двадцати людям с семейным или герминальным риском рака поджелудочной железы и кистозными изменениями поджелудочной железы. Связанные с вакциной нежелательные явления имели степень 1 или 2, а 18 участников выполнили заранее заданный критерий специфического к мутантному KRAS Т-клеточного ответа. В меньших последующих анализах у части участников до двух лет сохранялись ответы или предположительно индуцированные вакциной клонотипы. За медианные 16,5 месяца ни у кого не развилась PDAC, но исследование было однораменным, нерандомизированным и не предназначалось для проверки профилактики. Вакцина экспериментальна; работа поддерживает более крупные испытания эффективности, а не утверждение, что рак удалось предотвратить.

Проверка без преувеличений

Что показывает статья: у 20 отобранных участников высокого риска mKRAS-VAX не вызвала зарегистрированных связанных с вакциной явлений выше степени 2 и дала заранее определённый Т-клеточный ответ в крови у 18 из 20. Некоторые иммунные ответы и предположительно индуцированные вакциной клонотипы сохранялись на более поздних визитах.

Что перспективно, но не доказано: что эти Т-клетки могут обеспечивать полезный иммунный надзор за предраковыми поражениями поджелудочной железы и со временем снижать частоту PDAC.

Чего работа не показывает: предотвращения рака поджелудочной железы; клинической эффективности; одобрения; пользы для общей популяции; уничтожения предраковых клеток в ткани; или долгосрочной безопасности в большой популяции.

Главные ограничения: 20 участников; один центр; открытый, нерандомизированный, однораменный дизайн; короткое медианное наблюдение; отсутствие конечной точки эффективности; постфактум анализ кист с нерандомизированным сравнением; необязательные долгосрочные визиты и малые подгруппы иммунного анализа; измерения преимущественно в периферической крови.

Насколько уверенным может быть обычный читатель? Умеренная уверенность, что вакцина была переносимой и иммуногенной в этой небольшой когорте. Очень низкая уверенность, что она предотвращает рак поджелудочной железы, поскольку исследование не проверяло этот вопрос способом, способным дать ответ.

Источники

Halдар 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>