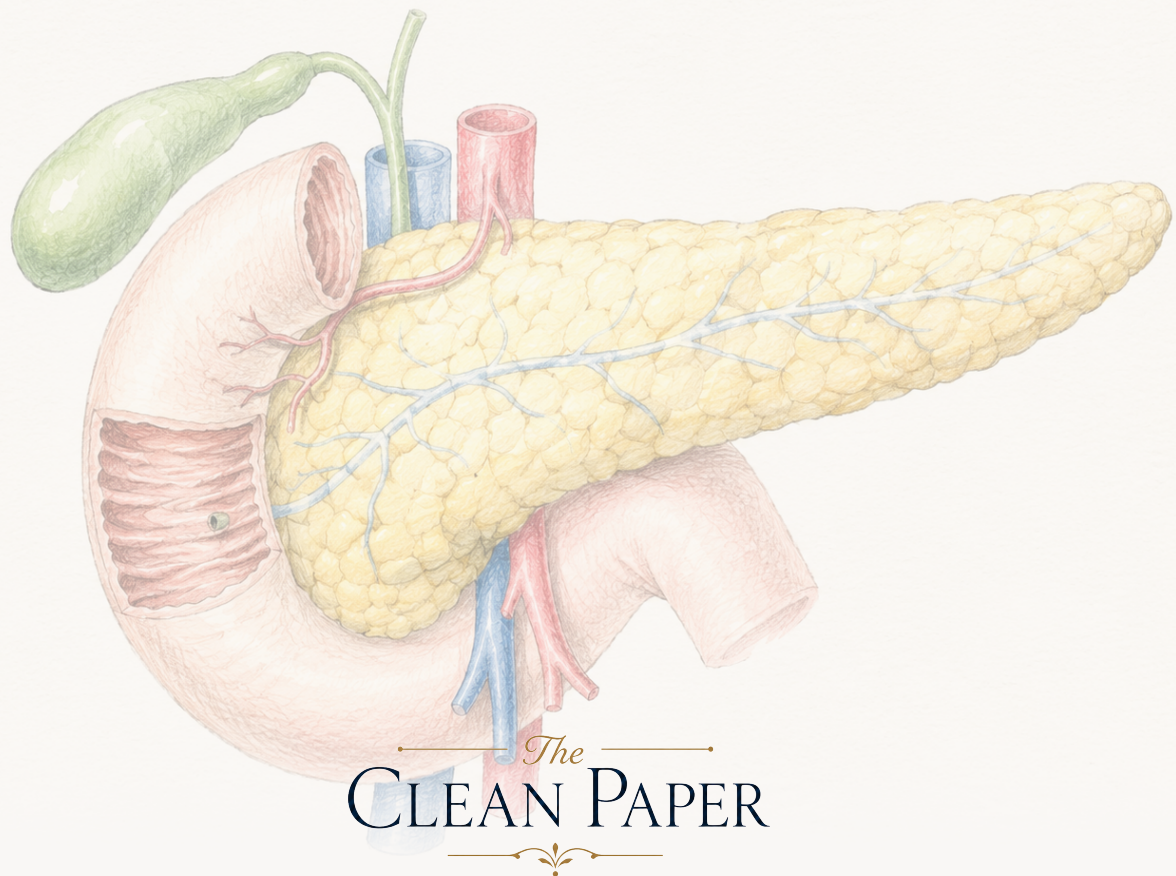




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Vakcína proti KRAS vyvolala odpoveď T buniek u 18 z 20 vysokorizikových účastníkov — nie je to dôkaz prevencie rakoviny pankreasu

Jednocentrová štúdia fázy I testovala peptidovú vakcínu proti šiestim mutáciám KRAS u 20 ľudí s dedičným alebo rodinným rizikom rakoviny pankreasu a cystickými abnormalitami pankreasu. Nežiaduce udalosti súvisiace s vakcínou mali stupeň 1 alebo 2, 18 účastníkov splnilo vopred určené kritérium odpovede T buniek v krvi a analýzy malých podskupín zistili určitú imunitnú pretrvávajúcu odpoveď až dva roky. Počas mediánu 16,5 mesiaca sa u nikoho nevyvinula rakovina pankreasu, ale štúdia bola otvorená, nerandomizovaná, jednoramenná a nebola navrhnutá na testovanie prevencie. Vakcína je experimentálna; výsledky odôvodňujú väčšie štúdie účinnosti, nie tvrdenie, že zabránila rakovine.

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

Vakcína vyvolala imunitnú odpoveď. Prevencia zostáva otvorenou otázkou

Experimentálna vakcína zameraná na šesť bežných mutantných foriem **KRAS**, génu zmeneného vo väčšine nádorov pankreasu, vyvolala merateľnú odpoveď T buniek u 18 z 20 ľudí s dedičným alebo rodinným rizikom ochorenia. Nežiaduce udalosti súvisiace s vakcínou, uvedené v tejto štúdii fázy I, mali stupeň 1 alebo 2 na škále CTCAE amerického National Cancer Institute: stupeň 1 zvyčajne znamená miernu a stupeň 2 stredne závažnú udalosť; škála pokračuje stupňom 3 pre závažné, stupňom 4 pre život ohrozujúce udalosti a stupňom 5 pre úmrtie súvisiace s nežiaducou udalosťou. Niektoré klonotypy T buniek vyvolané vakcínou sa dali nájsť aj o jeden či dva roky neskôr. Klonotyp je línia T buniek určená spoločnou sekvenciou receptora T bunky; jeho sledovanie umožňuje zisťovať, či rovnaké línie reagujúce na vakcínu pretrvávajú v čase.

Sú to zmysluplné skoré výsledky. Zároveň sú omnoho užšie než tvrdenie „vakcína zabránila rakovine pankreasu“. Štúdia bola malá, jednoramenná a otvorená a jej cieľom boli **bezpečnosť a imunogenicita**, nie výskyt rakoviny. Počas mediánu sledovania 16,5 mesiaca sa u žiadneho účastníka nevyvinul duktálny adenokarcinóm pankreasu (PDAC), ale pri 20 vybraných účastníkoch, bez randomizovanej kontrolnej skupiny a s obmedzeným sledovaním nemožno týmto pozorovaním preukázať prevenciu.

Správne čítanie má preto dve časti: vakcína sa javí dostatočne uskutočniteľná a imunogénna na to, aby odôvodnila väčšie štúdie, zatiaľ čo jej klinický prínos zostáva neznámy.

Kto vstúpil do štúdie

Štúdia fázy I v Johns Hopkins, registrovaná ako **NCT05013216 Cohort A**, zaradila od apríla 2022 do februára 2026 dvadsať ľudí. Účastníci nepredstavovali všeobecnú skriningovú populáciu. Splňali aspoň jedno vopred určené kritérium vysokého rizika založené na rodinnej anamnéze alebo **zárodočnom** variante predisponujúcom k rakovine — dedičnej zmene DNA prítomnej v celom tele, nie mutácii získanej iba v nádore — a všetci mali zobrazovaciu abnormalitu pankreasu klasifikovanú ako intraduktálna papilárna mucinózna neoplázia (IPMN).

Medián veku kohorty bol 66,5 roka. Sedemnást z 20 malo príbuzného prvého stupňa s PDAC, 12 nieslo zárodočný variant a najväčšia pankreatická cysta mala medián priemeru 0,7 centimetra. Deväť účastníkov malo cysty vo viacerých častiach pankreasu.

Tento výber je dôležitý. Štúdia sa pýta, či je očkovanie tolerovateľné a dokáže vytrénovať T bunky v monitorovanej, nezvyčajne vysokorizikovej skupine. Nehovorí, ako by vakcína fungovala u ľudí s priemerným rizikom, u pacientov s už prítomnou rakovinou pankreasu ani v širšej a rozmanitejšej populácii: 19 z 20 účastníkov boli belosi.

Čo je mKRAS-VAX

KRAS je signálny proteín. Mutácie, ktoré ho nechávajú trvalo zapnutý, sú skorými hnacími udalosťami vo viac než 90 % PDAC a časté sú aj v prekursorových léziách pankreasu. **mKRAS-VAX** je spoločná syntetická vakcína z dlhých peptidov pokrývajúca šesť opakujúcich sa mutácií: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D a G13D. Peptidy sú reťazce aminokyselín, stavebných prvkov proteínov; každý „dlhý“ peptid tu bol 21-aminokyselinovým fragmentom KRAS obsahujúcim jedno mutantné miesto. **Spoločná zmes** znamená, že šesť vopred vyrobených fragmentov sa zmiešalo do jednej standardizovanej vakcíny namiesto výroby individuálnej sekvencie pre každého účastníka.

Účastníci dostali štyri kolá očkovania v 1., 3., 5. a 13. týždni. Každé kolo kombinovalo zmes peptidov s imunostimulačným adjuvans poly-ICLC a podávalo sa do niekoľkých podkožných miest. **Adjuvans** je pomocná zložka, ktorá zosilňuje alebo usmerňuje imunitnú odpoveď na cieľ vakcíny; poly-ICLC samo nebolo cieľom KRAS. Zamýšľaná lekcia pre imunitný systém neznala „rozpoznať jedinečný nádor tohto človeka“, ale „rozpoznať súbor spoločných mutantných sekvencií KRAS, ktoré sa opakujú v prekancerózach pankreasu“.

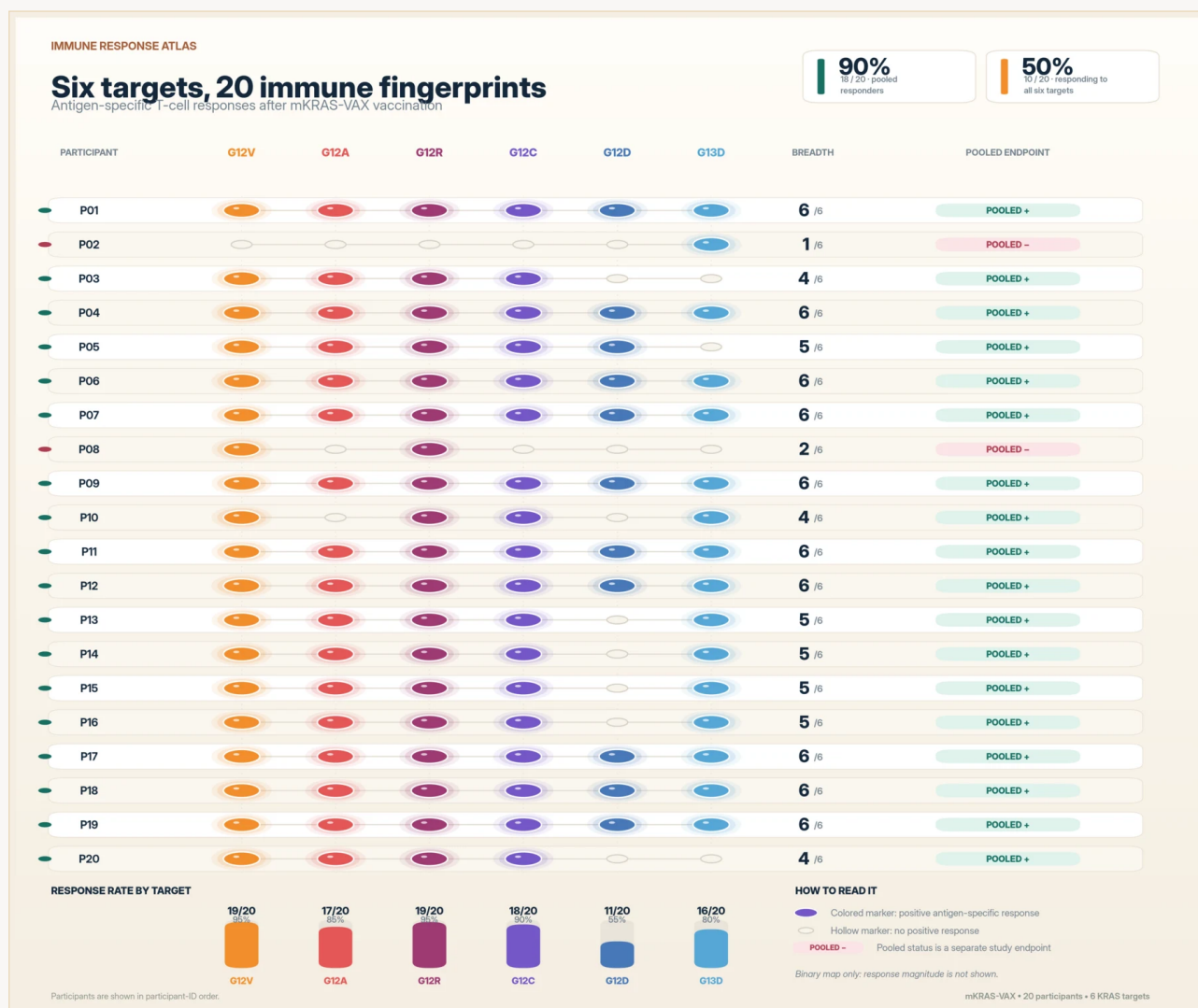
Plánovaná formulácia používala pri každom kole rovnakú nepersonalizovanú zmes šiestich mutácií; neprepracovávala sa pre každého človeka ani návštevu. Existovala jedna výrobná výhrada: peptid G12A sa z niektorých dávok vynechal a článok neuvádza významný rozdiel v odpovedi na G12A medzi účastníkmi, ktorí ho dostali aspoň v troch zo štyroch kôl, a tými, u ktorých bol vynechaný.

Spoločnými primárnymi endpointmi boli bezpečnosť a zmena aktivity T buniek špecifických pre mutantný KRAS v krvi do 17 týždňov. Štúdia nemala štatistickú silu ani dizajn na testovanie, či očkovanie znížilo počet diagnóz rakoviny alebo úmrtí.

Čo ukázali výsledky bezpečnosti a imunity

U týchto 20 účastníkov nebola hlásená žiadna udalosť súvisiaca s vakcínou vyššia než stupeň 2. Reakcie v mieste vpichu sa vyskytli u 85 %, únava u 70 %, zimnica u 40 % a príznaky podobné chrípke u 40 %; článok ich opisuje ako spontánne ustupujúce. Je to priaznivý skorý signál bezpečnosti, nie úplný bezpečnostný profil. Štúdia s 20 ľuďmi nedokáže spoľahlivo odhaliť zriedkavé alebo oneskorené poškodenia.

Na zistenie, či vakcína vytrénovala krvné T bunky rozpoznávať mutantný KRAS, výskumníci vystavili krvné bunky odobraté pred očkovaním a po ňom šiestim peptidom a pomocou testu IFN-gama ELISpot spočítali reagujúce bunky. Osemnásť z 20 účastníkov splnilo vopred určené kritérium imunitného respondéra: viac než 2,5-násobné zvýšenie spoločnej odpovede na šesť antigénov KRAS. Medián spoločného zvýšenia bol 18,2-násobný, s veľkým rozsahom od 1,8 do 167,1. Desať účastníkov vytvorilo štatisticky významnú odpoveď na všetkých šesť antigénov, zatiaľ čo aj dvaja účastníci pod spoločnou hranicou respondéra reagovali na vybrané mutácie.



Desať účastníkov malo významnú odpoveď T buniek na všetkých šesť antigénov špecifických pre jednotlivé mutácie. Dvaja účastníci pod samostatnou hranicou spoločnej odpovede napriek tomu reagovali na jednu alebo dve vybrané mutácie.

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

Odpoveď nebola pri všetkých mutáciách rovnaká. G12A, G12V a G12R zvyčajne vyvolávali väčšie signály než G12D a G13D. Štúdia našla odpovede aj pri rozličných typoch HLA, čo podporuje — ale nedokazuje — myšlienku, že spoločná peptidová zmes by mohla fungovať bez individuálnej výroby vakcíny pre každého človeka.

„Dlhodobosť“ stojí na menších podskupinách

Výsledok pretrvávania je skutočný, ale s hĺbkou sledovania sa menovateľ zužuje.

Šestnásť účastníkov sa vrátilo na nepovinný každoročný odber krvi a do dátovej uzávierky absolvovalo dvojročnú návštevu iba päť. Pri priamom teste ex vivo si 3 zo 16 zachovali významnú spoločnú odpoveď a 8 významnú odpoveď aspoň na jeden antigén KRAS. Keď výskumníci v laboratóriu ex-

pandovali krvné bunky pomocou peptidov KRAS, obnovili odpovede u všetkých piatich ľudí testovaných pri dlhodobom sledovaní. Tento postup dokáže odhaliť málo početné pamäťové bunky, ale nie je to isté ako priame meranie veľkej cirkulujúcej odpovede.

Sekvenovanie receptorov T buniek išlo hlbšie v ešte menších podskupinách. Pri G12D a G12V tím pomocou prísnych kritérií obohatenia definoval **predpokladané** klonotypy vyvolané vakcínou a sledoval ich u troch účastníkov na každý antigén. „Predpokladané“ znamená, že boli odvodené z načasovania a selektívnej expanzie po stimulácii mutantným KRAS, nie že sa priamym testom dokázalo naviazanie každého receptora na KRAS. Medián 18,6 % klonotypov z úvodnej fázy zostal reaktívny po jednom alebo dvoch rokoch. To podporuje pretrvávanie určitej imunitnej pamäti spojenej s vakcínou; neukazuje, že bunky prenikli do prekursorového tkaniva pankreasu alebo zabránili premene lézie na rakovinu.

Porovnanie cýst je prieskumné, nie výsledok účinnosti

Po mediáne 16,5 mesiaca sa u žiadneho z 20 očkovaných účastníkov nevyvinul PDAC ani vysoko riziková lézia vyžadujúca operáciu. Je povzbudivé to pozorovať, ale nedostatočné interpretovať ako prevenciu. Štúdia nemala randomizované kontrolné rameno, kohorta bola malá a rakovina pankreasu môže vznikať mnoho rokov.

Výskumníci vykonali aj post hoc zobrazovaciu analýzu u 16 očkovaných účastníkov s následnými snímkami. Tri malé cysty zdanlivo zmizli a tri sa zmenšili aspoň o 2 milimetre. Výsledná miera zmenšenia alebo vymiznutia 37,5 % bola vyššia než 6,8 % v samostatne zostavenej neočkovanej sledovanej kohorte; uvádzaná Fisherova exaktná hodnota p bola 0,01. Fisherov exaktný test porovnáva podiely v malej tabuľke počtov; v modeli bez rozdielu by rozdelenie aspoň takto nerovnomerné vzniklo náhodou približne v 1 % prípadov. To však neopravuje post hoc nerandomizované porovnanie ani nemaní asociáciu na kauzalitu. Jednoduché vysvetlenie toho, čo hodnota p môže a nemôže povedať, nájdete v sprievodcovi čítaním klinického výsledku.

Toto porovnanie vytvára hypotézu; nepreukazuje účinnosť vakcíny. Pridelenie nebolo randomizované, analýza bola post hoc, pri štyroch očkovaných účastníkoch neboli dostupné následné snímky a cysty, ktoré zmizli, merali približne 4 milimetre — boli teda dostatočne malé na to, aby mala význam variabilita merania a zobrazovania. Autori výslovne uvádzajú, že nemôžu vylúčiť technické zobrazovacie efekty a že vzorka aj sledovanie sú príliš obmedzené na spájanie imunitných odpovedí so stabilitou cýst alebo výskytom PDAC. Lézie PanIN, najčastejšie prekurzory, zvyčajne nie sú pri rutinnom zobrazovaní viditeľné a priamo sa nemerali.

Čo tu znamenajú fáza I a imunogenicita

Fáza I znamená skorú skúšku u ľudí zameranú predovšetkým na tolerovateľnosť, uskutočniteľnosť a biologickú aktivitu. Nie je to fáza, ktorá preukazuje prevenciu.

Imunogenicita znamená, že vakcína vyvolala merateľnú imunitnú odpoveď na svoje ciele. Odpoveď T buniek je pre túto stratégiu potrebným krokom, ale ide o náhradný laboratórny

výsledok, nie dôkaz poklesu rizika rakoviny.

Intercepcia znamená pokus zastaviť rakovinu vo vysokorizikovom alebo prekanceróznom stave. Tu je cieľom výskumného programu, nie výsledkom preukázaným touto štúdiou.

Čo to nedokazuje

- **Neukazuje**, že mKRAS-VAX zabraňuje rakovine pankreasu. Nebol stanovený endpoint účinnosti, neexistovalo randomizované kontrolné rameno a 16,5 mesiaca je krátke obdobie vzhľadom na prirodzený vývoj PDAC.
- **Neukazuje**, že neprítomnosť PDAC u účastníkov spôsobilo očkovanie. Pri 20 vysokorizikových účastníkoch je počet nádorov očakávaných počas takého krátkeho intervalu neistý a môže byť malý aj bez liečby.
- **Neukazuje**, že vakcína zmenšila alebo odstránila prekancerózne cysty. Porovnanie bolo post hoc a nerandomizované, použilo samostatne zostavenú sledovaciu kohortu namiesto zodpovedajúcej kontroly, pri štyroch očkovaných chýbalo následné zobrazovanie a rozhodovali cysty malé približne 4 milimetre, pri ktorých záleží na variabilite merania a snímkovania.
- **Nerobí** z nej schválenú vakcínu. mKRAS-VAX zostáva experimentálna a testovala sa v jednom centre v úzko vybranej kohorte.
- **Nestanovuje** prínos pre ľudí s priemerným rizikom, pacientov s aktívnym PDAC ani všetky skupiny s dedičným rizikom.
- **Neukazuje**, že krvné T bunky vstúpili do pankreasu, rozpozнали prekursorové bunky v tkanive alebo spôsobili zmeny cýst. Samostatná predoperačná kohorta má skúmať otázky na úrovni tkaniva.
- **Neuzatvára** dlhodobú bezpečnosť ani trvácnosť. Zriedkavé poškodenia vyžadujú väčšie kohorty a najsilnejšie jedno- až dvojročné imunitné analýzy používali malé podskupiny a laboratórnu expanziu.

Aké silné sú dôkazy?

Dôkazy sú primerane silné pre úzke závery fázy I: článok uvádza krátkodobé bezpečnostné údaje pre kohortu 20 účastníkov, 18 splnilo vopred určené kritérium imunitnej odpovede v krvi a niekoľko typov testov podporilo prítomnosť a pretrvávanie T buniek reagujúcich na mutantný KRAS.

Dôkazy o klinickom prínose sú slabé, pretože dizajn nebol určený na jeho odhad. Kritériami úspechu boli bezpečnosť a zmena imunitného markera v krvi. Bezpečnostný endpoint sa týka krátkodobej tolerovateľnosti, zatiaľ čo imunogenicitu je náhradným ukazovateľom klinického prínosu; ani jedno nepreukazuje prevenciu rakoviny. Neprítomnosť PDAC, porovnanie cýst a jazyk „intercepce“ treba chápať ako dôvody na kontrolované a dlhšie štúdie – nie ako ich náhradu. Štúdiu iniciovali výskumníci v jednom centre a niektoré imunologické experimenty zahŕňali iba troch až piatich účastníkov.

Relevantné konflikty záujmov musia zostať viditeľné. Viacerí autori uvádzajú podané patenty týkajúce sa peptidov KRAS alebo receptorov T buniek a konzultačné, výskumné či iné vzťahy s biotechnologickými a farmaceutickými spoločnosťami vrátane Adventris. Tieto vyhlásenia nezhodnocujú merania, ale zvyšujú význam nezávislej replikácie a kontrolovaných štúdií účinnosti.

Prečo na tom záleží

Rakovina pankreasu sa často odhalí príliš neskoro na kuratívnu liečbu. Mutácie KRAS vznikajú skoro a opakujú sa v mnohých prekursorových léziách, preto sú lákavým cieľom pre štandardizovanú imunitnú stratégiu ešte pred vznikom invazívnej rakoviny. Táto štúdia prekonáva prvú prekážku: v malej vysokorizikovej kohorte peptidová zmes nespôsobila závažnú toxicitu súvisiacu s vakcínou a zvyčajne vytvorila zamýšľaný signál T buniek.

Ďalšia prekážka je omnoho vyššia. Výskumníci musia ukázať, že odpoveď dosiahne relevantné tkanivo pankreasu, bezpečne pretrváva a mení klinicky významné výsledky vo väčších a primerane kontrolovaných populáciách. Dovtedy ide o sľubný výsledok imunitného inžinierstva, nie výsledok prevencie.

Stručné zhrnutie

Jednocentrová štúdia fázy I podala peptidovú vakcínu proti šiestim mutáciám KRAS dvadsiatim ľuďom s rodinným alebo zárodočným rizikom rakoviny pankreasu a cystickými abnormalitami pankreasu. Nežiaduce udalosti súvisiace s vakcínou mali stupeň 1 alebo 2 a 18 účastníkov splnilo vopred určené kritérium odpovede T buniek špecifických pre mutantný KRAS. Menšie následné analýzy našli u niektorých účastníkov pretrvávajúce odpovede alebo predpokladané vakcínou vyvolané klonotypy až po dvoch rokoch. Počas mediánu 16,5 mesiaca sa u nikoho nevyvinul PDAC, ale štúdia bola jednoramenná, nerandomizovaná a nebola navrhnutá na testovanie prevencie. Vakcína je experimentálna; práca podporuje väčšie štúdie účinnosti, nie tvrdenie, že zabránila rakovine pankreasu.

Kontrola bez príkras

Čo práca ukazuje: U 20 vybraných vysokorizikových účastníkov nebola pri mKRAS-VAX hlásená žiadna udalosť súvisiaca s vakcínou nad stupeň 2 a 18 z 20 vytvorilo vopred určenú odpoveď T buniek v krvi. Niektoré imunitné odpovede a predpokladané vakcínou vyvolané klonotypy zostali zistiteľné pri neskorších návštevách.

Čo je sľubné, ale nepreukázané: Že tieto T bunky môžu poskytovať užitočný imunitný dohľad nad prekursorovými léziami pankreasu a napokon znížiť výskyt PDAC.

Čo práca neukazuje: Prevenciu rakoviny pankreasu; klinickú účinnosť; schválenie; prínos pre všeobecnú populáciu; ničenie prekancerózných buniek v tkanive; ani dlhodobú bezpečnosť vo veľkej populácii.

Hlavné obmedzenia: Dvadsať účastníkov; jedno centrum; otvorený, nerandomizovaný a jednoramenný dizajn; krátky medián sledovania; žiadny endpoint účinnosti; post hoc analýza cýst s nerandomizovaným porovnávacím súborom; nepovinné dlhodobé návštevy a malé podskupiny imunitných analýz; merania prevažne v periférnej krvi.

Akú veľkú dôveru by mal mať bežný čitateľ? Strednú dôveru, že vakcína bola v tejto malej kohorte tolerovateľná a imunogénna. Veľmi nízku dôveru, že zabraňuje rakovine pankreasu, pretože štúdia túto otázku netestovala spôsobom, ktorý by ju mohol zodpovedať.

Zdroje

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>