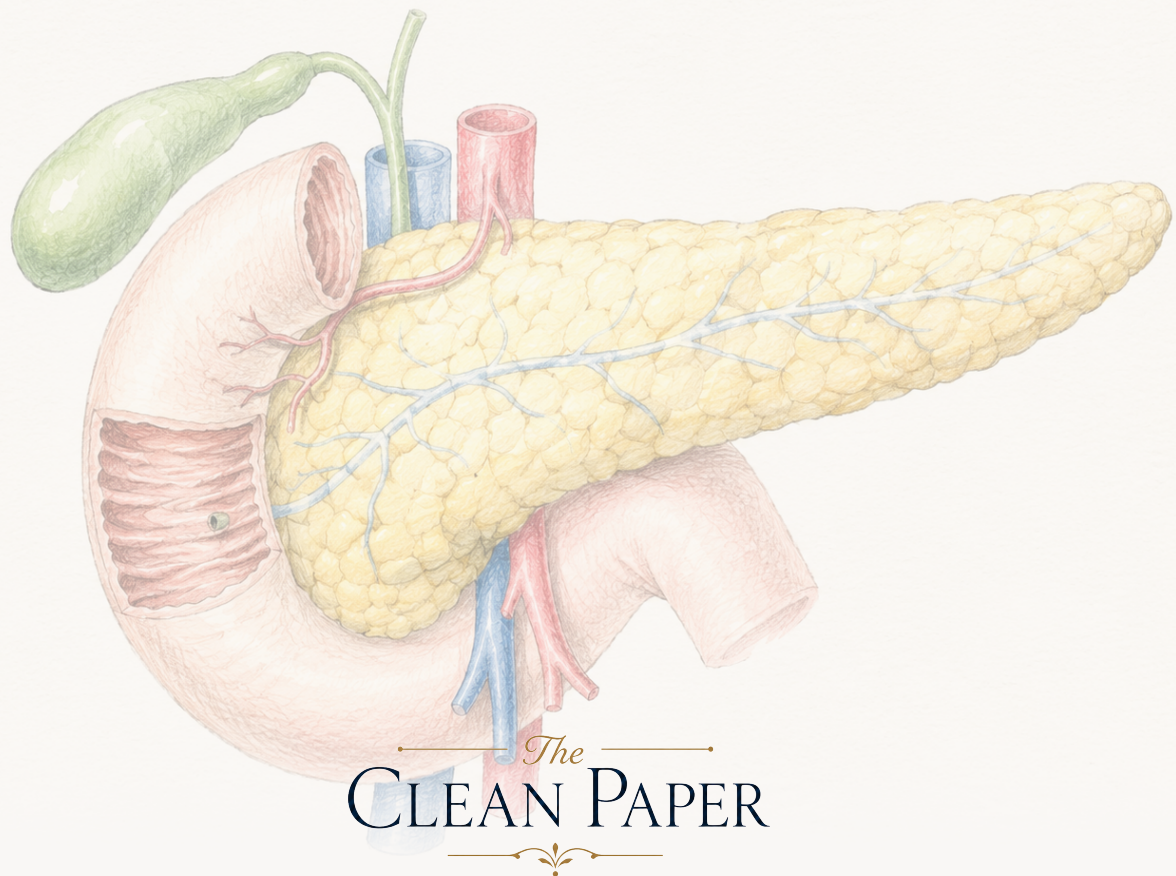




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Një vaksinë KRAS shkaktoi përgjigje të qelizave T te 18 nga 20 pjesëmarrës me rrezik të lartë — jo provë se parandalon kancerin e pankreasit

Një provë e fazës I në një qendër të vetme testoi një vaksinë me peptide KRAS me gjashtë mutacione te 20 persona me rrezik të trashëguar ose familjar për kancer pankreatik dhe anomali cistike të pankreasit. Ngjarjet e padëshiruara të lidhura me vaksinën ishin të gradës 1 ose 2, 18 pjesëmarrës plotësuan një kriter të paracaktuar të përgjigjes së qelizave T në gjak dhe analizat në nëngrupe të vogla gjetën njëfarë qëndrueshmërie imune deri në dy vjet. Asnjë pjesëmarrës nuk zhvilloi kancer pankreatik gjatë një mediane prej 16.5 muajsh, por studimi ishte i hapur, jo i randomizuar, me një krah të vetëm dhe nuk ishte projektuar për të testuar parandalimin. Vaksina është eksperimentale; këto rezultate justifikojnë prova më të mëdha efikasiteti, jo pretendime se kanceri u parandalua.

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

Vaksina prodhoi një përgjigje imune. Parandalimi mbetet ende pyetje e hapur

Një vaksinë eksperimentale e drejtuar ndaj gjashtë formave të zakonshme mutante të **KRAS**, gjenit të ndryshuar në shumicën e kancereve të pankreasit, shkaktoi një përgjigje të matshme të qelizave T te 18 nga 20 persona me rrezik të trashëguar ose familjar për këtë sëmundje. Ngjarjet e padëshiruara të lidhura me vaksinën në këtë studim të fazës I ishin të gradës 1 ose 2 në shkallën CTCAE të National Cancer Institute: grada 1 zakonisht do të thotë e lehtë dhe grada 2 e moderuar; shkalla vazhdon me gradën 3 të rëndë, gradën 4 kërcënuese për jetën dhe gradën 5 vdekje të lidhur me një ngjarje të padëshiruar. Disa klonotipe të qelizave T të nxitura nga vakcina mund të gjendeshin ende një ose dy vjet më vonë. Një klonotip është një linjë qelizash T e identifikuar nga një sekuencë e përbashkët e receptorit të qelizës T, ndaj ndjekja e klonotipeve u lejon studiuesve të pyesin nëse të njëjtat linja reaguese ndaj vaksinës vazhdojnë me kalimin e kohës.

Këto janë rezultate të hershme me kuptim. Por janë gjithashtu shumë më të ngushta se “një vaksinë parandaloi kancerin e pankreasit”. Prova ishte e vogël, me një krah të vetëm, e hapur dhe e projektuar rreth **sigurisë dhe imunogjenitetit**, jo incidencës së kancerit. Asnjë pjesëmarrës nuk zhvilloi adenokarcinomë duktale të pankreasit (PDAC) gjatë një ndjekjeje mediane prej 16.5 muajsh, por me 20 pjesëmarrës të përzgjedhur, pa grup kontrolli të randomizuar dhe me ndjekje të kufizuar, ky vëzhgim nuk mund të vendosë parandalimin.

Prandaj leximi i duhur ka dy pjesë: vakcina duket mjaftueshëm e realizueshme dhe imunogjene për të justifikuar prova më të mëdha, ndërsa përfitimi i saj klinik mbetet i panjohur.

Kush hyri në provë

Prova e fazës I në Johns Hopkins, e regjistruar si **NCT05013216 Cohort A**, regjistroi 20 persona midis prillit 2022 dhe shkurtit 2026. Pjesëmarrësit nuk ishin një popullatë e përgjithshme skринingu. Ata plotësonin të paktën një kriter të paracaktuar rreziku të lartë bazuar në historinë familjare ose një variant **germinal** që predispozon ndaj kancerit — një ndryshim i trashëguar i ADN-së, i pranishëm në gjithë trupin, jo një mutacion i fituar vetëm në tumor — dhe të gjithë kishin një anomali pankreatike në imazheri të klasifikuar si neoplazi papilare mucinoze intraduktale (IPMN).

Mosha mediane e grupit ishte 66.5 vjet. Shtatëmbëdhjetë nga 20 kishin një të afërm të shkallës së parë me PDAC, 12 mbanin një variant germinal dhe kisti më i madh pankreatik kishte diametër median 0.7 centimetra. Nëntë pjesëmarrës kishin kiste në më shumë se një pjesë të pankreasit.

Ky përzgjedhim ka rëndësi. Studimi pyet nëse vaksinimi tolerohet dhe mund të trajtojë qelizat T në një grup të monitoruar dhe me rrezik jashtëzakonisht të lartë. Nuk na tregon si do të funksiononte vakcina te njerëzit me rrezik mesatar, te pacientët që tashmë kanë kancer pankreatik ose në një popullatë më të gjerë dhe më të larmishme: 19 nga 20 pjesëmarrësit ishin të bardhë.

Çfarë është mKRAS-VAX

KRAS është një proteinë sinjalizuese. Mutacionet që e lënë vazhdimisht të aktivizuar janë ngjarje të hershme shtytëse në më shumë se 90% të PDAC-ve dhe janë gjithashtu të zakonshme në lezionet pararendëse pankreatike. **mKRAS-VAX** është një vaksinë e përbashkët me peptide të gjata sintetike që mbulon gjashtë mutacione të përsëritura: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D dhe G13D. Peptidet janë vargje aminoacidesh, blloqet ndërtuese të proteinave; këtu çdo peptid “i gjatë” ishte një fragment KRAS prej 21 aminoacidesh që përmbante një vend mutant. **E përbashkët** do të thotë se gjashtë fragmentet e parapërgatitura u përzien në një strategji vaksine standarde, të gatshme për përdorim, në vend që të ndërtohej një sekuencë e personalizuar për çdo pjesëmarrës.

Pjesëmarrësit morën katër raunde vaksinimi në javët 1, 3, 5 dhe 13. Çdo raund kombinonte përzierjen e peptideve me adjuvantin imunostimulues poly-ICLC dhe e administronte në disa vende injektimi nënllëkuror. Një **adjuvant** është një përbërës ndihmës që forcon ose drejton përgjigjen imune ndaj objektivit të vaksinës; poly-ICLC vetë nuk ishte objektiv KRAS. Mësimi i synuar për sistemin imunitar nuk ishte “njihe tumorin unik të një personi”, por “njihe një grup sekuencash të përbashkëta të KRAS mutant që përsëriten në parakancere pankreatike”.

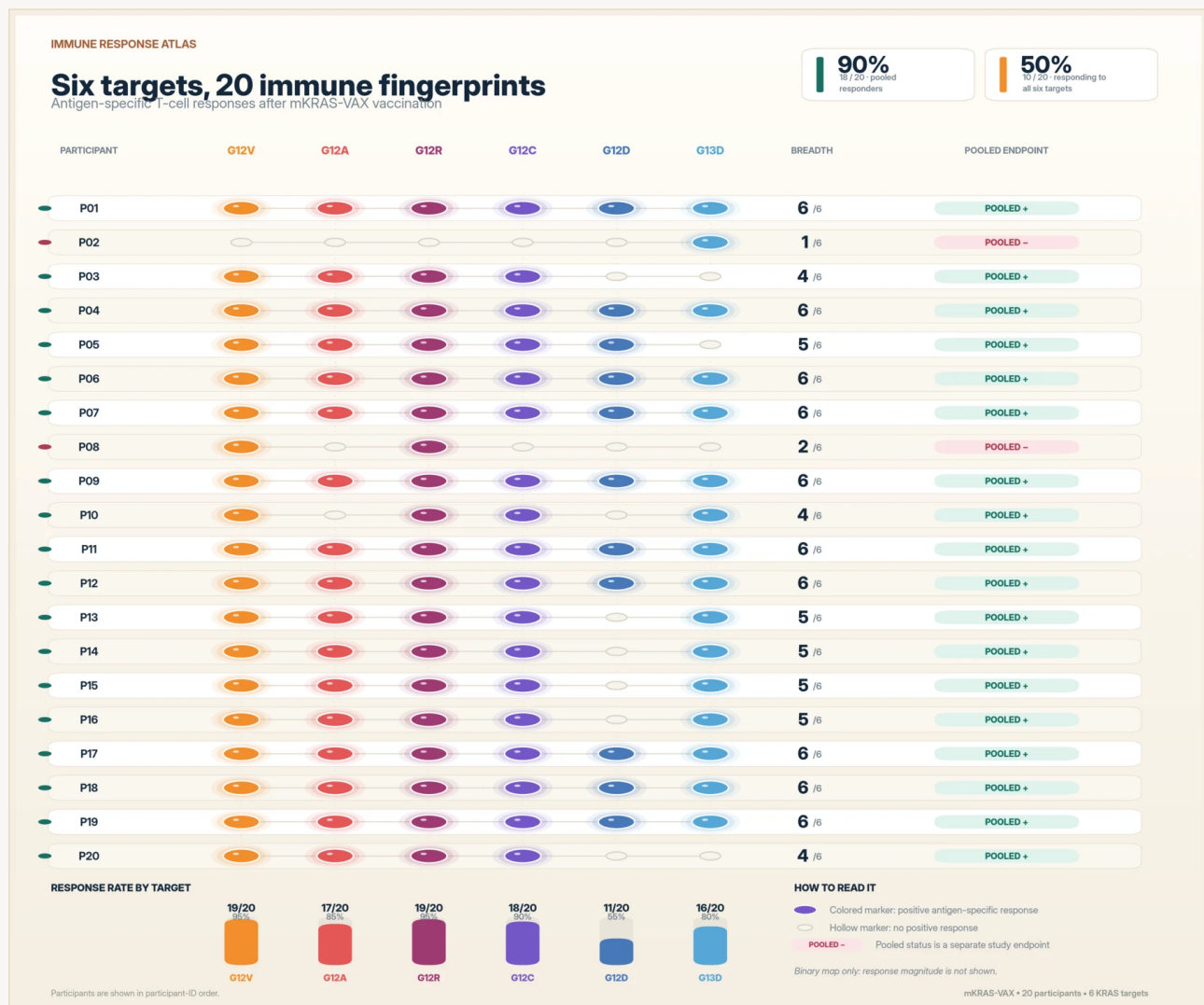
Formulimi i planifikuar përdorte të njëjtën përzierje jo të personalizuar me gjashtë mutacione në çdo raund; nuk ridizajnohej për çdo person ose vizitë. Kishte një kufizim prodhimi: peptidi G12A u la jashtë disa dozave dhe punimi raporton se nuk pati ndryshim domethënës në përgjigjen ndaj G12A midis pjesëmarrësve që e morën në të paktën tre nga katër raundet dhe atyre për të cilët u hoq.

Pikat fundore bashkëkryesore të provës ishin siguria dhe ndryshimi në aktivitetin e qelizave T specifike për KRAS mutant në gjak brenda 17 javësh. Prova nuk kishte fuqinë statistikore dhe nuk ishte projektuar për të testuar nëse vaksinimi uli diagnozat ose vdekjet nga kanceri.

Çfarë treguan rezultatet e sigurisë dhe imunitetit

Nuk u raportua asnjë ngjarje e lidhur me vaksinën mbi gradën 2 të këta 20 pjesëmarrës. Reaksione në vendin e injektimit ndodhën te 85%, lodhje te 70%, të dridhura te 40% dhe simptoma të ngjashme me gripin te 40%; punimi i përshkruan këto ngjarje si vetëkufizuese. Ky është një sinjal i favorshëm i hershëm sigurie, jo një profil i plotë sigurie. Një studim me 20 persona nuk mund të zbulojë me besueshmëri dëme të rralla ose të vonuara.

Për të pyetur nëse vaksina i kishte trajnuar qelizat T të gjakut të njohin KRAS mutant, studiuesit ekspozuan qelizat e gjakut të mbledhura para dhe pas vaksinimit ndaj gjashtë peptideve dhe përdorën një test IFN-gamma ELISpot për të numëruar qelizat reaguese. Tetëmbëdhjetë nga 20 pjesëmarrësit plotësuan kriterin e paracaktuar të punimit për përgjigje imune, një rritje më shumë se 2.5 herë në përgjigjen e përbashkët ndaj gjashtë antigjeneve KRAS. Rritja mediane e përbashkët ishte 18.2 herë, me interval të gjerë nga 1.8 në 167.1. Dhjetë pjesëmarrës patën përgjigje statistikisht domethënëse ndaj të gjashtë antigjeneve, ndërsa edhe dy pjesëmarrësit nën pragu e përgjigjes së përbashkët reaguan ndaj mutacioneve të zgjedhura.



Dhjetë pjesëmarrës patën përgjigje domethënëse të qelizave T ndaj të gjashtë antigjeneve specifike për mutacionet. Dy pjesëmarrësit nën pragun e veçantë të përgjigjes së përbashkët përsëri reagues ndaj një ose dy mutacioneve të zgjedhura.

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

Përgjigjja nuk ishte identike për të gjitha mutacionet. G12A, G12V dhe G12R përgjithësisht prodhuan sinjale më të mëdha se G12D dhe G13D. Studimi gjeti gjithashtu përgjigje në tipe të ndryshme HLA, duke mbështetur — por jo provuar — idenë se një përzierje e përbashkët peptidesh mund të funksionojë pa ndërtuar vaksinë të personalizuar për çdo person.

“E qëndrueshme” mbështetet në nëngrupe më të vogla

Rezultati për qëndrueshmërinë e përgjigjes është real, por emëruesi ngushtohet sa më shumë zgjatet ndjekja.

Gjashtëmbëdhjetë pjesëmarrës u kthyen për mbledhje vullnetare vjetore gjaku dhe vetëm pesë kishin arritur në vizitën dyvjeçare në kohën e mbylljes së të dhënave. Në testimin e drejtpërdrejtë ex vivo, 3

nga këta 16 ruanin një përgjigje të përbashkët domethënëse dhe 8 ruanin një përgjigje domethënëse ndaj të paktën një antigjeni KRAS. Kur studiuesit zgjeruan në laborator qelizat e gjakut me peptide KRAS, rikuperuan përgjigje të të pesë personat e testuar në ndjekjen afatgjatë. Kjo procedurë mund të zbulojë qeliza kujtese me frekuencë të ulët, por nuk është e njëjta gjë me matjen e drejtpërdrejtë të një përgjigjeje të madhe qarkulluese.

Sekuencimi i receptorit të qelizës T shkoi më thellë në nëngrupe edhe më të vogla. Për G12D dhe G12V, ekipi përcaktoi klonotipe **të supozuara** si të nxitura nga vaksina duke përdorur kritere të rrepta pasurimi dhe i ndoqi te tre pjesëmarrës për secilin antigjen. Këtu “të supozuara” do të thotë të inferuara nga koha dhe zgjerimi selektiv pas stimulimit me KRAS mutant, jo të provuara nga një test i drejtpërdrejtë që secili receptor lidhej me KRAS. Një mediane prej 18.6% e klonotipeve të fazës fillestare mbetën reaguese pas një ose dy vjetësh. Kjo mbështet qëndrueshmërinë e një pjese të kujtesës imune të lidhur me vaksinën; nuk tregon se këto qeliza arriten në indin pararendës të pankreasit ose ndaluan një lezion të bëhej kancer.

Krahasimi i kisteve është eksplorues, jo rezultat efikasiteti

Pas një mediane prej 16.5 muajsh, asnjë nga 20 pjesëmarrësit e vaksinuar nuk kishte zhvilluar PDAC ose një lezion me rrezik të lartë që kërkonte kirurgji. Është inkurajuese ta vëzhgosh dhe e pamjaftueshme për ta interpretuar si parandalim. Prova nuk kishte krah kontrolli të randomizuar, grupi ishte i vogël dhe kanceri pankreatik mund të zhvillohet gjatë shumë viteve.

Studiuesit kryen gjithashtu një analizë post hoc të imazherisë të 16 pjesëmarrësit e vaksinuar me skanime ndjekjeje. Tre kiste të vegjël dukeshin se ishin zhdukur dhe tre të tjerë u zvogëluar me të paktën 2 milimetra. Norma 37.5% e reduktimit ose zhdukjes ishte më e lartë se 6.8% e parë në një grup të veçantë mbikëqyrjeje të pavaksinuar, me një vlerë p të raportuar nga testi ekzakt i Fisherit prej 0.01. Testi ekzakt i Fisherit krahason përpjesëtime në një tabelë me numra të vegjël; sipas modelit të tij pa dallim, një ndarje të paktën kaq e pabarabartë do të ndodhte rreth 1% të kohës vetëm nga rastësia. Kjo nuk e riparon natyrën post hoc e jo të randomizuar të krahasimit dhe nuk e kthen shoqërimin në shkakësi. Për një shpjegim të thjeshtë të asaj që një vlerë p mund dhe nuk mund të thotë, shihni udhëzuesin për leximin e një rezultati klinik.

Ky krahasim gjeneron një hipotezë; nuk vendos efikasitetin e vaksinës. Caktimi nuk ishte i randomizuar, analiza ishte post hoc, imazheria e ndjekjes mungonte për katër pjesëmarrës të vaksinuar dhe kistet që u zhdukën ishin rreth 4 milimetra — mjaftueshëm të vegjël që ndryshueshmëria e matjes dhe imazherisë të ketë rëndësi. Autorët thonë shprehimisht se nuk mund të përjashtojnë efekte teknike të imazherisë dhe se mostra e ndjekja janë tepër të kufizuara për të lidhur përgjigjet imune me stabilitetin e kisteve ose incidencën e PDAC. Lezionet PanIN, pararendësit më të zakonshëm, zakonisht nuk shihen në imazherinë rutinë dhe nuk u matën drejtpërdrejt.

Çfarë nënkuptojnë këtu faza I dhe imunogjeniciteti

Faza I do të thotë se studimi është një test i hershëm të njerëzit, i përqendruar kryesisht te

tolerueshmëria, realizueshmëria dhe aktiviteti biologjik. Nuk është faza e provës që vendos parandalimin.

Imunogjeniteti do të thotë se vaksina shkaktoi një përgjigje imune të matshme ndaj objektivave të saj. Një përgjigje e qelizave T është hap i nevojshëm për këtë strategji, por është një rezultat laboratorik zëvendësues, jo provë se rreziku i kancerit ra.

Interception do të thotë përpjekje për ta ndalur kancerin gjatë një gjendjeje me rrezik të lartë ose parakanceroze. Këtu është qëllimi i programit kërkimor, jo rezultat i demonstruar nga kjo provë.

Çfarë nuk provon kjo

- **Nuk** tregon se mKRAS-VAX parandalon kancerin e pankreasit. Nuk u vendos asnjë pikë fundore efikasiteti, nuk kishte krah kontrolli të randomizuar dhe 16.5 muaj janë pak krahasuar me historinë natyrore të PDAC.
- **Nuk** tregon se fakti “asnjë pjesëmarrës nuk zhvilloi PDAC” u shkaktua nga vaksinimi. Me 20 pjesëmarrës me rrezik të lartë, numri i kancereve që do të priteshin gjatë këtij intervali të shkurtër është i pasigurt dhe mund të jetë i vogël edhe pa trajtim.
- **Nuk** tregon se vaksina i zvogëloi ose i zhdukuri kistat parakanceroze. Krahasimi i kisteve ishte post hoc dhe jo i randomizuar, u bë kundrejt një grupi mbikëqyrjeje të ndërtuar veçmas në vend të një kontrolli të përputhur, mungonte imazheria e ndjekjes për katër pjesëmarrës të vaksinuar dhe varej nga kiste mjaft të vegjël (rreth 4 milimetra) që ndryshueshmëria e matjes dhe imazherisë të ketë rëndësi.
- **Nuk** e bën këtë një vaksinë të miratuar. mKRAS-VAX mbetet eksperimentale dhe u testua në një qendër të vetme, në një grup të zgjedhur ngushtë.
- **Nuk** vendos përfitim për njerëzit me rrezik mesatar, për pacientët me PDAC aktiv ose për të gjitha grupet me rrezik trashëgimtar.
- **Nuk** tregon se qelizat T të gjakut hynë në pankreas, njohën qeliza pararendëse në ind ose shkaktojnë ndryshimet e kisteve. Një grup i veçantë “window-of-opportunity” synon të pyesë për këto çështje në nivel indi.
- **Nuk** vendos sigurinë afatgjatë ose qëndrueshmërinë. Dëmet e rralla kërkojnë grupe më të mëdha dhe analizat më të forta të imunitetit pas një deri dy vjetësh përdorën nëngrupe të vogla dhe zgjerim laboratorik.

Sa të forta janë provat?

Provat janë mjaft të forta për përfundimet e ngushta të fazës I: punimi raporton të dhëna të sigurisë afatshkurtër për grupin me 20 pjesëmarrës, 18 plotësuan një kriter të paracaktuar të përgjigjes imune në gjak dhe disa lloje testesh mbështetën praninë dhe qëndrueshmërinë e qelizave T reaguese ndaj KRAS mutant.

Provat janë të dobëta për përfitimin klinik sepse dizajni nuk ishte ndërtuar për ta vlerësuar atë. Kriteret e suksesit të provës ishin siguria dhe ndryshimi i një markeri imunitar në gjak. Pika fundore e sigurisë adreson tolerueshmërinë afatshkurtër, ndërsa imunogjeniciteti është një zëvendësues për përfitimin klinik; asnjëri nuk vendos se kanceri u parandalua. Mungesa e PDAC, krahasimi i kisteve dhe gjuha e “interception” duhen trajtuar si arsye për të kryer studime të kontrolluara e më të gjata — jo si zëvendësime të tyre. Studimi u nis nga studiuesit në një qendër të vetme dhe disa eksperimente imunologjike përdorën vetëm tre deri në pesë pjesëmarrës.

Konfliktet përkatëse duhet të mbeten të dukshme. Disa autorë raportojnë patente të depozituara lidhur me peptide KRAS ose receptorë të qelizave T dhe raportojnë konsulencë, kërkim ose lidhje të tjera me kompani bioteknologjike dhe farmaceutike, përfshirë Adventris. Këto deklarime nuk i zhvlerësojnë matjet, por e rrisin rëndësinë e përsëritjes së pavarur dhe provave të kontrolluara të efikasitetit.

Pse ka rëndësi

Kanceri i pankreasit shpesh zbulohet tepër vonë për trajtim kurativ. Mutacionet KRAS shfaqen herët dhe përsëriten në shumë leziona pararendëse, duke krijuar një objektiv tërheqës për një strategji imune “të gatshme për përdorim” përpara se të ekzistojë kancer invaziv. Kjo provë kalon një pengesë të hershme: në një grup të vogël me rrezik të lartë, përzierja e peptideve nuk prodhoi toksicitet të rëndë të lidhur me vaksinën dhe zakonisht gjeneroi sinjalin e synuar të qelizave T.

Pengesa tjetër është shumë më e lartë. Studiuesit duhet të tregojnë se përgjigja arrin në indin përkatës pankreatik, vazhdon në mënyrë të sigurt dhe ndryshon rezultate klinike domethënëse në popullata më të mëdha dhe të kontrolluara siç duhet. Deri atëherë, ky është një rezultat premtues i inxhinierisë imune, jo rezultat parandalimi.

Përmbledhje e shkurtër

Një provë e fazës I në një qendër të vetme u dha një vaksinë me peptide KRAS me gjashtë mutacione 20 personave me rrezik familjar ose germinal për kancer pankreatik dhe anomali cistike të pankreasit. Ngjarjet e padëshiruara të lidhura me vaksinën ishin të gradës 1 ose 2 dhe 18 pjesëmarrës plotësuan një kriter të paracaktuar të përgjigjes së qelizave T specifike për KRAS mutant. Analiza më të vogla të ndjekjes gjetën përgjigje të qëndrueshme ose klonotipe të supozuara të nxitura nga vaksina te disa pjesëmarrës deri në dy vjet. Asnjë pjesëmarrës nuk zhvilloi PDAC gjatë një mediane prej 16.5 muajsh, por prova kishte një krah të vetëm, nuk ishte e randomizuar dhe nuk ishte projektuar për të testuar parandalimin. Vaksina është eksperimentale; studimi mbështet prova më të mëdha efikasiteti, jo pretendimin se kanceri i pankreasit është parandaluar.

Kontroll pa teprime

Çfarë tregon punimi: Te 20 pjesëmarrës të përzgjedhur me rrezik të lartë, mKRAS-VAX nuk pati asnjë ngjarje të raportuar të lidhur me vaksinën mbi gradën 2 dhe prodhoi një përgjigje të paracaktuar të qelizave T në gjak te 18 nga 20. Disa përgjigje imune dhe klonotipe të supozuara të nxitura nga vaksina mbetën të zbulueshme në vizitat e mëvonshme.

Çfarë është premtuese, por e paprovuar: Që këto qeliza T mund të sigurojnë mbikëqyrje imune të dobishme kundër lezioneve pararendëse të pankreasit dhe eventualisht të ulin incidencën e PDAC.

Çfarë nuk tregon: Parandalim të kancerit të pankreasit; efikasitet klinik; miratim; përfitim në popullatën e përgjithshme; vrasje në nivel indi të qelizave parakanceroze; ose siguri afatgjatë në një popullatë të madhe.

Kufizimet kryesore: Njëzet pjesëmarrës; një qendër; provë e hapur, jo e randomizuar dhe me një krah të vetëm; ndjekje mediane e shkurtër; pa pikë fundore efikasiteti; analizë post hoc e kisteve me krahasues jo të randomizuar; vizita afatgjata vullnetare dhe nëngrupe të vogla për analizat imune; matje kryesisht të kufizuara në gjakun periferik.

Sa besim duhet të ketë një lexues i përgjithshëm? Besim të moderuar se vaksina ishte e tolerueshme dhe imunogjene në këtë grup të vogël. Besim shumë të ulët se parandalon kancerin e pankreasit, sepse ky studim nuk e testoi atë pyetje në një mënyrë që mund t'i përgjigjej.

Burimet

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>