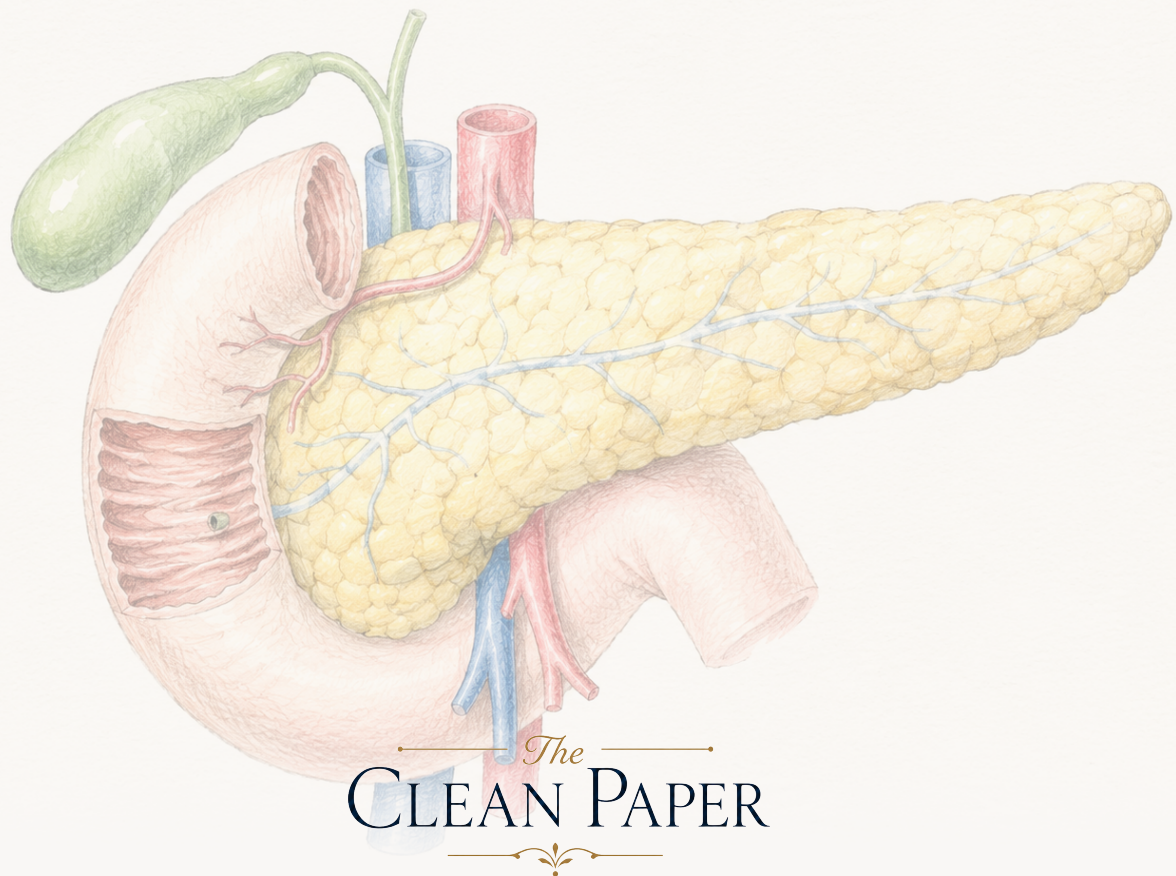




WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

KRAS vakcina je izazvala odgovor T ćelija kod 18 od 20 visokorizičnih učesnika — nije dokaz da sprečava rak pankreasa

Jednocentrično ispitivanje faze I testiralo je peptidnu vakcinu protiv šest KRAS mutacija u 20 osoba s naslednim ili porodičnim rizikom za rak pankreasa i cističnim abnormalnostima pankreasa. Nuspojave povezane s vakcinom bile su stepena 1 ili 2, 18 učesnika zadovoljilo je unapred definisani kriterijum odgovora T ćelija u krvi, a analize manjih podgrupa pronašle su određenu imunološku postojanost do dve godine. Niko nije razvio rak pankreasa tokom medijana praćenja od 16,5 meseci, ali studija je bila otvorena, nerandomizovana, s jednom skupinom i nije bila dizajnirana za testiranje prevencije. Vakcina je eksperimentalno; ovi rezultati opravdavaju veća ispitivanja efikasnosti, a ne tvrdnju da je rak sprečen.

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

Vakcina je izazvalo imunološki odgovor. Prevencija je još otvoreno pitanje

Eksperimentalno vakcina usmereno na šest čestih mutiranih oblika gena **KRAS**, promenjenog u većini karcinoma pankreasa, izazvalo je merljiv odgovor T ćelija u 18 od 20 osoba s naslednim ili porodičnim rizikom za bolest. Nuspojave povezane s vakcinom prijavljene u ovom ispitivanju faze I bile su stepena 1 ili 2 prema CTCAE ljestvici američkog Nacionalnog instituta za rak: stepen 1 uopšteno znači blago, stepen 2 umereno, a ljestvica se nastavlja preko stepena 3, teško, stepena 4, životno ugrožavajuće, do stepena 5, smrti povezane s nuspojavom. Neki klonotipovi T ćelija inducirani vakcinom mogli su se pronaći i jednu ili dve godine kasnije. Klonotip je loza T ćelija prepoznata po zajedničkoj sekvenci receptora T ćelija, pa praćenje klonotipova omogućava istraživačima da pitaju ostaju li iste loze reaktivne na vakcina prisutne kroz vreme.

To su značajni rani rezultati. Takođe su mnogo uži od tvrdnje „vakcina je sprečilo rak pankreasa”. Ispitivanje je bilo malo, s jednom skupinom, otvoreno i osmišljeno oko **sigurnosti i imunogenosti**, a ne pojavnosti raka. Nijedan učesnik nije razvio duktalni adenokarcinom pankreasa (PDAC) tokom medijana praćenja od 16,5 meseci, ali s 20 izabranih učesnika, bez randomizovane kontrolne grupe i uz ograničeno praćenje to opažanje ne može utvrditi prevenciju.

Ispravno čitanje zato ima dva dela: vakcina se čini dovoljno izvedivim i imunogenim da opravda veća ispitivanja, dok klinička korist ostaje nepoznata.

Ko je ušao u ispitivanje

Ispitivanje faze I na Johns Hopkinsu, registrovano kao **NCT05013216 Cohort A**, uključilo je 20 osoba između aprila 2022. i februara 2026. Učesnici nisu bili opšta populacija za probir. Zadovoljavali su najmanje jedan unapred definisani kriterijum visokog rizika temeljen na porodičnoj anamnezi ili **zametnoj** varijanti predispozicije za rak — nasleđenoj promeni DNA prisutnoj u celom telu, a ne mutaciji stečenoj samo u tumoru — i svi su imali radiološku abnormalnost pankreasa klasifikovanu kao intraduktalna papilarna mucinozna neoplazma (IPMN).

Medijan dobi grupe bio je 66,5 godina. Sedamnaest od 20 imalo je srodnika prvog stepena s PDAC-om, 12 je nosilo zametnu varijantu, a najveća cista pankreasa imala je medijan prečnika 0,7 centimetara. Devet učesnika imalo je ciste u više od jednog dela pankreasa.

Taj odabir je važan. Studija pita je li vakcinacija podnošljivo i može li istrenirati T ćelije u praćenju grupi neuobičajeno visokog rizika. Ne govori nam kako bi vakcina delovala kod osoba prosečnog rizika, bolesnika koji već imaju rak pankreasa ili šire i raznolikije populacije: 19 od 20 učesnika bili su belci.

Šta je mKRAS-VAX

KRAS je signalni protein. Mutacije koje ga ostavljaju trajno uključenim rani su pokretački događaji u više od 90% PDAC-a, a česte su i u prekanceroznim lezijama pankreasa. **mKRAS-VAX** je združeno sintetsko vakcina dugih peptida koje pokriva šest ponavljajućih mutacija: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D i G13D. Peptidi su lanci aminokiselina, građevnih jedinica proteina; ovde je svaki „dugi” peptid bio 21-aminokiselinski ulomak KRAS-a koji sadrži jedno mutirano mesto. **Združeno** znači da je šest unapred proizvedenih fragmenata pomešano u jedno standardizovano vakcina umesto da se za svakog učesnika zasebno izrađuje prilagođena sekvenca.

Učesnici su primili četiri kruga vakcinacije u 1., 3., 5. i 13. nedelji. Svaki je krug kombinovao peptidni pool s imunostimulirajućim adjuvansom poly-ICLC i primenjivao ga kroz nekoliko potkožnih mesta injiciranja. **Adjuvans** je pomoćni sastojak koji pojačava ili usmerava imunološki odgovor na cilj vakcine; poly-ICLC sam nije bio KRAS cilj. Namera nije bila imunološkom sistemu reći „prepoznaj jedinstveni tumor ove osobe”, nego „prepoznaj skup zajedničkih mutiranih KRAS sekvenci koje se ponavljaju u prekanceroznim promenama pankreasa”.

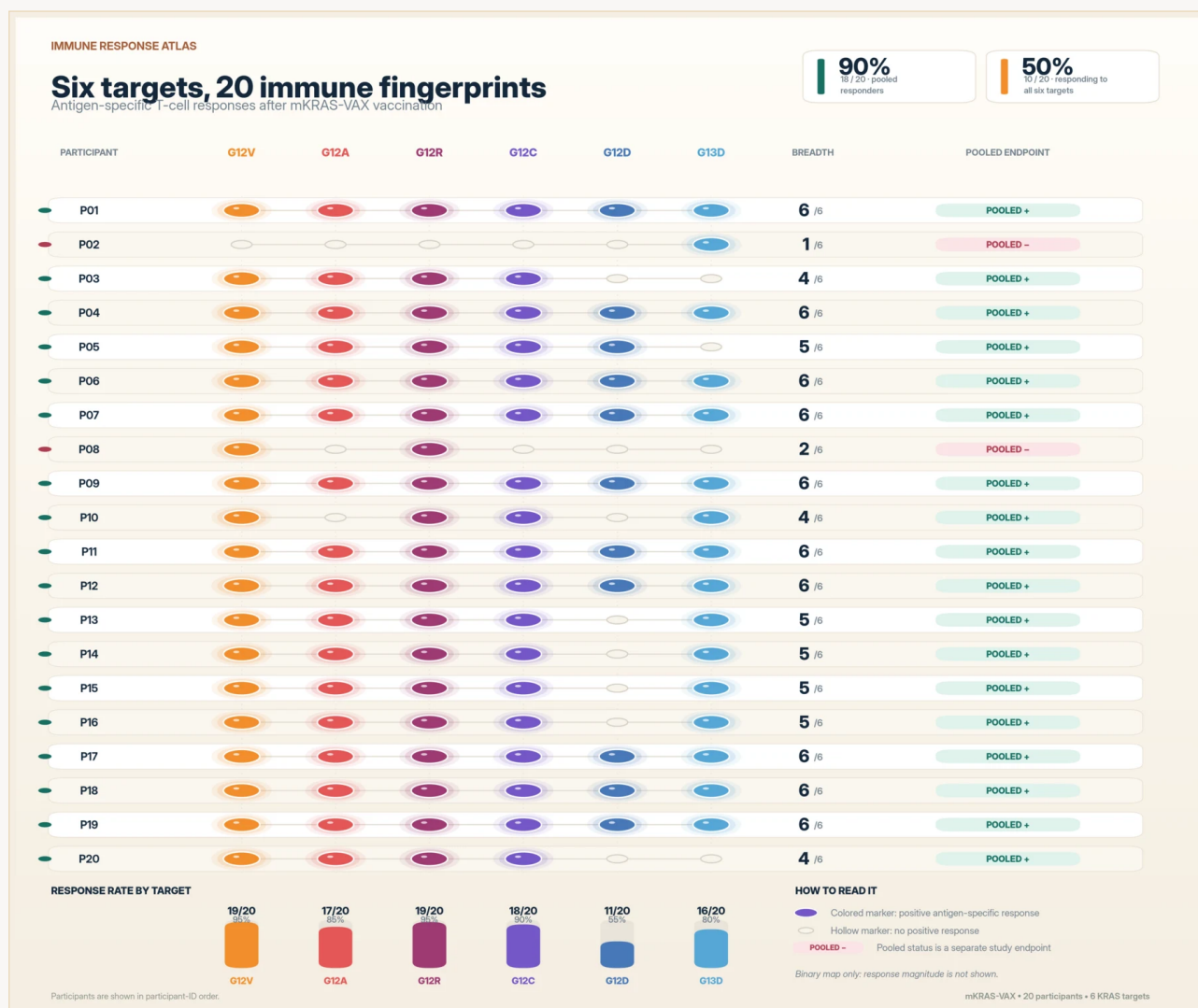
Planirana formulacija koristila je isti nepersonalizirani pool od šest mutacija u svakom krugu; nije se iznova dizajnirala za svaku osobu ili poseta. Postojao je jedan proizvodni problem: peptid G12A izostavljen je iz nekih doza, a rad navodi da nije bilo značajne razlike u odgovoru na G12A između učesnika koji su ga primili u najmanje tri od četiri kruga i onih kojima je izostavljen.

Dva primarna ishoda ispitivanja bila su sigurnost i promena aktivnosti T ćelija specifičnih za mutirani KRAS u krvi unutar 17 nedelja. Studija nije imala statističku snagu niti dizajn za ispitivanje smanjuje li vakcinacija broj dijagnoza raka ili smrti.

Šta su pokazali rezultati sigurnosti i imunološkog odgovora

U ovih 20 učesnika nije prijavljen nijedan događaj povezan s vakcinom iznad stepena 2. Reakcije na mestu injekcije javile su se u 85%, umor u 70%, zimica u 40%, a simptomi nalik gripi u 40%; rad ih opisuje kao samoograničavajuće. To je povoljan rani sigurnosni signal, a ne potpuni sigurnosni profil. Studija na 20 osoba ne može pouzdano otkriti retke ili odgođene štetne događaje.

Kako bi proverili je li vakcina istreniralo T ćelije iz krvi da prepoznaju mutirani KRAS, istraživači su krvne ćelije uzete pre i nakon vakcinacije izložili šest peptida i IFN-gama ELISpot testom brojili ćelije koje reaguju. Osamnaest od 20 učesnika zadovoljilo je unapred definisani kriterijum imunološkog odgovora u radu: povećanje združenog odgovora na šest KRAS antigena za više od 2,5 puta. Medijan združenog povećanja bio je 18,2 puta, uz širok raspon od 1,8 do 167,1. Deset učesnika razvilo je statistički značajan odgovor na svih šest antigena, dok su i dva učesnika ispod združenog praga odgovora reagovala na izabrane mutacije.



Deset učesnika imalo je značajan odgovor T ćelija na svih šest mutacijski specifičnih antigena. Dva učesnika ispod zasebnog praga združenog odgovora ipak su reagovala na jednu ili dve izabrane mutacije.

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

Odgovor nije bio jednak za sve mutacije. G12A, G12V i G12R uopšteno su davali veće signale od G12D i G13D. Studija je takođe pronašla odgovore preko različitih HLA tipova, što podržava — ali ne dokazuje — ideju da bi zajednički peptidni pool mogao delovati bez izrade posebnog vakcine za svaku osobu.

„Trajan” se oslanja na manje podgrupe

Rezultat o postojanosti stvaran je, ali nazivnik postaje sve manji kako se praćenje produbljuje.

Šesnaest učesnika vratilo se na neobavezno godišnje vađenje krvi, a do preseka podataka samo ih je pet stiglo do dvogodišnjeg posete. U direktnom ex vivo testiranju 3 od tih 16 zadržalo je značajan združeni odgovor, a 8 značajan odgovor na najmanje jedan KRAS antigen. Kada su istraživači u laboratoriji proširili krvne ćelije KRAS peptidima, ponovo su pronašli odgovore u svih pet osoba testiranih pri dugoročnom praćenju. Taj postupak može otkriti retke memorijske ćelije, ali nije isto

što i direktno merenje velikog cirkulirajućeg odgovora.

Sekvenciranje receptora T ćelija išlo je dublje u još manjim podgrupama. Za G12D i G12V tim je definisao **pretpostavljene** klonotipove inducirane vakcinom pomoću strogih kriterijuma obogaćenja i pratio ih u po tri učesnika za svaki antigen. „Pretpostavljeni” ovde znači zaključeni iz vremena pojave i selektivnog širenja nakon stimulacije mutiranim KRAS-om, a ne dokazani direktnim testom da svaki receptor veže KRAS. Medijan od 18,6% klonotipova iz primarne faze ostao je reaktivan nakon jedne ili dve godine. To podržava postojanost dela imunološke memorije povezane s vakcinom; ne pokazuje da su te ćelije stigle u prekancerozno tkivo pankreasa ili sprečile leziju da postane rak.

Poređenje cista je istraživačka, a ne rezultat efikasnosti

Nakon medijana od 16,5 meseci nijedan od 20 vakcinisanih učesnika nije razvio PDAC niti visokorizičnu leziju koja bi zahtevala operaciju. To je ohrabrujuće opažanje i nedovoljno za tumačenje kao prevencija. Ispitivanje nije imalo randomizovanu kontrolnu grupu, kohorta je bila mala, a rak pankreasa može se razvijati godinama.

Istraživači su takođe proveli post hoc analizu snimanja u 16 vakcinisanih učesnika s kontrolnim snimkama. Tri male ciste više se nisu videle, a tri su se smanjile za najmanje 2 milimetra. Dobijena stopa smanjenja ili nestanka od 37,5% bila je viša od 6,8% u zasebno sastavljenoj nevakcinisanoj kohorti pod nadzorom, uz prijavljenu Fisherovu egzaktnu p-vrednost 0,01. Fisherov egzaktni test upoređuje udele u maloj tablici brojnosti; pod modelom bez razlike, podela barem toliko neravnomerna dogodila bi se slučajno oko 1% vremena. To ne ispravlja post hoc, nerandomizovanu poređenje niti pretvara povezanost u uzročnost. Za jednostavno objašnjenje šta p-vrednost može, a šta ne može reći pogledajte vodič za čitanje kliničkog rezultata.

Ta poređenje stvara hipotezu; ne utvrđuje efikasnost vakcine. Raspodela nije bila randomizovana, analiza je bila post hoc, snimke praćenja nedostajale su za četvoro vakcinisanih učesnika, a ciste koje su nestale bile su velike oko 4 milimetra — dovoljno male da su važne greške merenja i varijabilnost snimanja. Autori izričito kažu da ne mogu isključiti tehničke efekte snimanja te da su uzorak i praćenje previše ograničeni za povezivanje imunoloških odgovora sa stabilnošću cista ili pojavnnošću PDAC-a. PanIN lezije, najčešće preteče, obično su nevidljive na rutinskim snimkama i nisu direktno merene.

What ovde znače faza I i imunogenost

Faza I znači da je studija rano ispitivanje na ljudima usmereno pre svega na podnošljivost, izvedivost i biološku aktivnost. To nije faza ispitivanja koja utvrđuje prevenciju.

Imunogenost znači da je vakcina izazvalo merljiv imunološki odgovor na svoje ciljeve. Odgovor T ćelija nužan je korak za ovu strategiju, ali je zamenski laboratorijski rezultat, a ne dokaz da se rizik raka smanjio.

Intercepcija znači pokušaj zaustavljanja raka u visokorizičnom ili prekanceroznom stanju. Ovde je to cilj istraživačkog programa, a ne ishod koji je ovo ispitivanje dokazalo.

Šta ovo ne dokazuje

- **Ne** pokazuje da mKRAS-VAX sprečava rak pankreasa. Nije utvrđen ishod efikasnosti, nije bilo randomizovane kontrolne grupe, a 16,5 meseci kratko je period u odnosu na prirodnu istoriju PDAC-a.
- **Ne** pokazuje da je činjenica da „nijedan učesnik nije razvio PDAC” posledica vakcinacije. Kod 20 visokorizičnih učesnika broj karcinoma koji bi se očekivao u tako kratkom periodu nesiguran je i može biti malen čak i bez lečenja.
- **Ne** pokazuje da je vakcina smanjilo ili uklonilo prekancerozne ciste. Poređenje cista bila je post hoc i nerandomizovana, provedena prema zasebno sastavljenoj nadzornoj kohorti, a ne uparenoj kontroli, bez kontrolnih snimki za četvoro vakcinisanih učesnika i oslanjala se na ciste dovoljno male (oko 4 milimetra) da su varijabilnost merenja i snimanja važni.
- **Ne** čini ovo odobrenim vakcinom. mKRAS-VAX ostaje eksperimentalan i testiran je u jednom centru u usko izabranoj kohorti.
- **Ne** utvrđuje korist za osobe prosečnog rizika, bolesnike s aktivnim PDAC-om ili sve grupe naslednog rizika.
- **Ne** pokazuje da su T ćelije iz krvi ušle u pankreas, prepoznale prekancerozne ćelije u tkivu ili izazvale promene cista. Zasebna kohorta s terapijom u prozoru pre operacije namenjena je pitanjima na nivou tkiva.
- **Ne** utvrđuje dugoročnu sigurnost ni trajnost. Retke štete zahtevaju veće kohorte, a najjače godišnje i dvogodišnje imunološke analize koristile su male podgrupe i laboratorijsko proširenje ćelija.

Koliko su jaki dokazi?

Dokazi su razumno jaki za uske zaključke faze I: rad navodi kratkoročne sigurnosne podatke za kohortu od 20 učesnika, 18 ih je zadovoljilo unapred definisani kriterijum imunološkog odgovora u krvi, a nekoliko vrsta testova podržalo je prisutnost i postojanost T ćelija reaktivnih na mutirani KRAS.

Dokazi za kliničku korist slabi su jer dizajn nije bio napravljen da je proceni. Kriterijumi uspeha ispitivanja bili su sigurnost i promena imunološkog markera u krvi. Sigurnosni ishod govori o kratkoročnoj podnošljivosti, dok je imunogenost zamenski pokazatelj za kliničku korist; nijedno ne utvrđuje da je rak sprečen. Odsutnost PDAC-a, poređenje cista i jezik „intercepcije” treba tretirati kao razloge za provođenje kontrolisanih, dužih studija — ne kao njihove zamene. Studiju su takođe pokrenuli istraživači u jednom centru, a neki imunološki eksperimenti uključivali su samo tri do pet učesnika.

Relevantni sukobi interesa trebaju ostati vidljivi. Nekoliko autora prijavljuje podnesene patente povezane s KRAS peptidima ili receptorima T ćelija, a autori navode savetodavne, istraživačke ili druge veze s biotehnološkim i farmaceutskim kompanijama, uključujući Adventris. Te izjave ne poništavaju merenja, ali povećavaju važnost nezavisne replikacije i kontrolisanih ispitivanja efikasnosti.

Zašto je važno

Rak pankreasa često se otkrije prekasno za kurativno lečenje. KRAS mutacije nastaju rano i ponavljaju se u mnogim prekanceroznim lezijama, pa su privlačna meta za standardizovanu imunološku strategiju pre pojave invazivnog raka. Ovo ispitivanje prelazi jednu ranu prepreku: u maloj visokorizičnoj kohorti peptidni pool nije proizveo tešku toksičnost povezanu s vakcinom i obično je izazvao željeni signal T ćelija.

Sledeća je prepreka mnogo viša. Istraživači moraju pokazati da odgovor dolazi do relevantnog tkiva pankreasa, sigurno traje i menja klinički važne ishode u većim i prikladno kontrolisanim populacijama. Do tada je ovo obećavajući rezultat imunološkog inženjerstva, a ne rezultat prevencije.

Kratak rezime

Jednocentrično ispitivanje faze I dalo je peptidnu vakcinu protiv šest KRAS mutacija 20 osoba s porodičnim ili zametnim rizikom za rak pankreasa i cističnim abnormalnostima pankreasa. Nuspojave povezane s vakcinom bile su stepena 1 ili 2, a 18 učesnika zadovoljilo je unapred definisani kriterijum odgovora T ćelija specifičnih za mutirani KRAS. Manje analize praćenja pronašle su postojane odgovore ili pretpostavljene klonotipove inducirane vakcinom kod dela učesnika do dve godine. Nijedan učesnik nije razvio PDAC tokom medijana od 16,5 meseci, ali ispitivanje je bilo s jednom skupinom, nerandomizovano i nije bilo dizajnirano za testiranje prevencije. Vakcina je eksperimentalno; studija podržava veća ispitivanja efikasnosti, a ne tvrdnju da je rak pankreasa sprečen.

Provera bez ulepšavanja

Šta rad pokazuje: U 20 izabranih visokorizičnih učesnika za mKRAS-VAX nije prijavljena nijedna nuspojava povezana s vakcinom iznad stepena 2, a 18 od 20 razvilo je unapred definisani odgovor T ćelija u krvi. Neki imunološki odgovori i pretpostavljeni klonotipovi inducirani vakcinom ostali su merljivi pri kasnijim posetama.

Šta je obećavajuće, ali nedokazano: Da bi te T ćelije mogle pružiti korisni imunološki nadzor prekanceroznih lezija pankreasa i na kraju smanjiti pojavnost PDAC-a.

Šta rad ne pokazuje: Prevenciju raka pankreasa; kliničku efikasnost; odobrenje; korist u opštoj populaciji; ubijanje prekanceroznih ćelija na nivou tkiva; ili dugoročnu sigurnost u velikoj populaciji.

Glavna ograničenja: Dvadeset učesnika; jedan centar; otvorena, nerandomizovana studija s jednom skupinom; kratak medijan praćenja; bez ishoda efikasnosti; post hoc analiza cista s nerandomizovanim uporednim uzorkom; neobavezni dugoročni poseti i male podgrupe za imunološke analize; merenja uglavnom ograničena na perifernu krv.

Koliko poverenja treba da ima prosečan čitalac? Umereno poverenje da je vakcina bilo podnošljivo i imunogeno u ovoj maloj kohorti. Vrlo nisko poverenje da sprečava rak pankreasa jer ova studija to pitanje nije testirala na način koji može dati odgovor.

Izvori

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>