



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

Bir KRAS aşısı 20 yüksek riskli katılımcının 18'inde T hücresi yanıtı oluşturdu — bu, pankreas kanserini önlediğinin kanıtı değil

Tek merkezli bir faz I çalışma, kalıtsal veya ailesel pankreas kanseri riski ve pankreas kistik anormallikleri olan 20 kişide altı mutasyonlu KRAS peptit aşısını test etti. Aşıyla ilişkili advers olaylar derece 1 veya 2 idi, 18 katılımcı önceden tanımlanmış kan T hücresi yanıtı ölçütünü karşıladı ve küçük alt grup analizleri iki yıla kadar bazı bağışıklık kalıcılıkları buldu. Ortanca 16,5 ayda hiçbir katılımcıda pankreas kanseri gelişmedi, ancak çalışma açık etiketli, randomize olmayan, tek kollu ve korumayı test etmek üzere tasarlanmamıştı. Aşı deneyseeldir; bu sonuçlar kanserin önlendiği iddiasını değil daha büyük etkinlik çalışmalarını haklı çıkarır.

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

Aşı bir bağışıklık yanıtı oluşturdu. Koruma sağladığı sorusu hâlâ açık

Pankreas kanserlerinin çoğunda değişmiş olan **KRAS** geninin altı yaygın mutant biçimini hedefleyen deneysel bir aşı, hastalık açısından kalıtsal veya ailesel risk taşıyan 20 kişinin 18'inde ölçülebilir bir T hücresi yanıtı oluşturdu. Bu faz I çalışmada bildirilen aşıyla ilişkili advers olaylar, Ulusal Kanser Enstitüsü'nün CTCAE ölçeğinde derece 1 veya 2 idi: derece 1 genellikle hafif, derece 2 orta şiddetli anlamına gelir; ölçek derece 3 ağır, derece 4 yaşamı tehdit eden ve derece 5 advers olayla ilişkili ölüm olarak devam eder. Aşının oluşturduğu bazı T hücresi klonotipleri bir veya iki yıl sonra hâlâ bulunabiliyordu. Bir klonotip, ortak bir T hücresi reseptörü dizisiyle tanımlanan T hücresi soyudur; klonotipleri izlemek, araştırmacıların aynı aşıya duyarlı soyların zaman içinde kalıp kalmadığını sormasını sağlar.

Bunlar anlamlı erken sonuçlardır. Aynı zamanda “bir aşı pankreas kanserini önledi” ifadesinden çok daha dardır. Çalışma küçük, tek kollu ve açık etiketliydi; **güvenlik ve immünojenisite** etrafında tasarlanmıştı, kanser görülme sıklığı etrafında değil. Ortanca 16,5 aylık izlem sırasında hiçbir katılımcıda pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) gelişmedi, ancak seçilmiş 20 katılımcı, randomize kontrol grubunun olmaması ve sınırlı takip ile bu gözlem koruma sağlandığını ortaya koyamaz.

Dolayısıyla doğru okuma iki parçalıdır: aşı daha büyük çalışmaları haklı çıkaracak kadar uygulanabilir ve immünojenik görünüyor; klinik yararı ise bilinmiyor.

Çalışmaya kimler alındı

NCT05013216 Kohort A olarak kaydedilen Johns Hopkins faz I çalışmasına Nisan 2022 ile Şubat 2026 arasında 20 kişi alındı. Katılımcılar genel bir tarama popülasyonu değildi. Aile öyküsüne veya **germ hattı** kanser yatkınlığı varyantına — yalnızca tümörde sonradan edinilen bir mutasyon değil, vücudun tamamında bulunan kalıtsal bir DNA değişikliğine — dayalı önceden tanımlanmış en az bir yüksek risk ölçütünü karşılıyorlardı ve hepsinde radyolojik olarak intraduktal papiller müsinoz neoplazi (IPMN) olarak sınıflandırılmış pankreas anormalliği vardı.

Kohortun ortanca yaşı 66,5 idi. 20 kişinin 17'sinin birinci derece akrabasında PDAC vardı, 12'si bir germ hattı varyantı taşıyordu ve en büyük pankreas kistinin ortanca çapı 0,7 santimetreydi. Dokuz katılımcının pankreasın birden fazla bölümünde kisti vardı.

Bu seçim önemlidir. Çalışma, izlenen ve alışılmadık derecede yüksek riskli bir grupta aşının tolere edilip edilemeyeceğini ve T hücrelerini eğitip eğitemeyeceğini soruyor. Ortalama riskli kişilerde, halihazırda pankreas kanseri bulunan hastalarda veya daha geniş ve daha çeşitli bir popülasyonda nasıl performans göstereceğini söylemiyor: 20 katılımcının 19'u Beyazdı.

mKRAS-VAX nedir

KRAS bir sinyal proteindir. Onu sürekli açık halde bırakan mutasyonlar PDAC'ların %90'ından fazlasında erken sürücü olaylardır ve pankreas öncül lezyonlarında da yaygındır. **mKRAS-VAX**, tekrarlayan altı mutasyonu kapsayan havuzlanmış sentetik uzun-peptit aşısıdır: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D ve G13D. Peptitler, proteinlerin yapıtaşları olan amino asit zincirleridir; burada her “uzun” peptit, bir mutant bölge içeren 21 amino asitlik KRAS parçasıydı. **Havuzlanmış**, altı önceden hazırlanmış parçanın her katılımcı için ayrı bir dizi üretmek yerine kullanıma hazır tek bir aşı stratejisinde karıştırıldığı anlamına gelir.

Katılımcılar 1., 3., 5. ve 13. haftalarda dört aşılama turu aldı. Her turda peptit havuzu, bağışıklığı uyaran adjuvan poly-ICLC ile birleştirildi ve birkaç deri altı enjeksiyon bölgesinden uygulandı. Bir **adjuvan**, bağışıklık yanıtını aşının hedefi yönünde güçlendiren veya yönlendiren yardımcı bir bileşendir; poly-ICLC'nin kendisi bir KRAS hedefi değildi. Bağışıklık sistemine verilmek istenen ders “bir kişinin benzersiz tümörünü tanı” değil, “pankreas ön-kanserlerinde tekrar tekrar görülen ortak mutant-KRAS dizilerini tanı” idi.

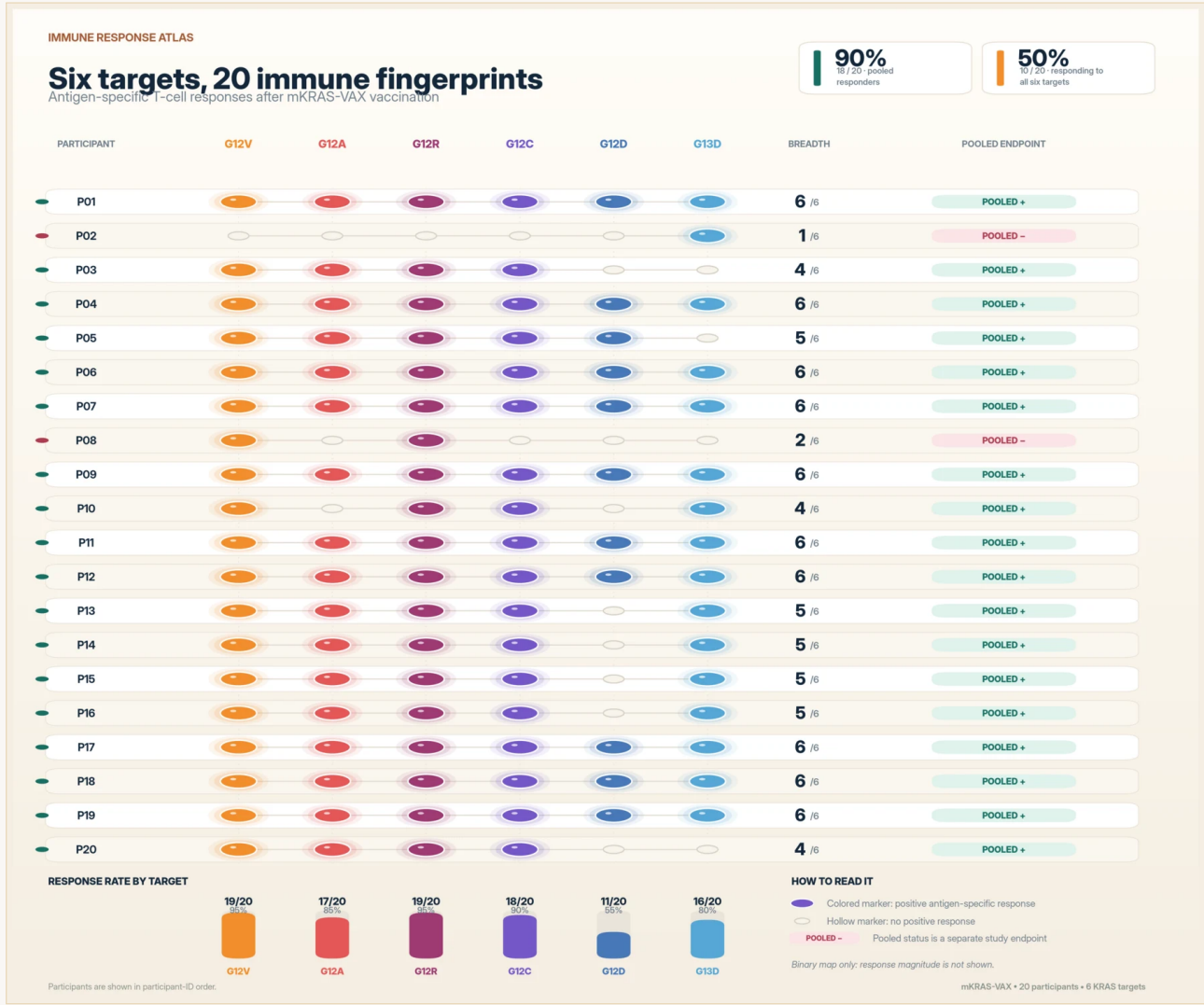
Planlanan formülasyon her turda aynı altı mutasyonlu, kişiye özel olmayan havuzu kullandı; her kişi veya ziyaret için yeniden tasarlanmadı. Üretimle ilgili bir istisna vardı: G12A peptidi bazı dozlardan çıkarıldı ve makale, dört turun en az üçünde bu peptidi alanlarla peptidin çıkarıldığı katılımcılar arasında G12A yanıtında anlamlı fark olmadığını bildiriyor.

Çalışmanın iki birincil sonlanım noktası güvenlik ve 17 hafta içinde kandaki mutant-KRAS'a özgü T hücreleri etkinliğindeki değişimdi. Aşının kanser tanılarını veya ölümlerini azaltıp azaltmadığını test edecek güce sahip değildi ve bunun için tasarlanmamıştı.

Güvenlik ve bağışıklık sonuçları ne gösterdi

Bu 20 katılımcıda derece 2'nin üzerinde aşıyla ilişkili hiçbir olay bildirilmedi. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları %85'te, yorgunluk %70'te, titreme %40'ta ve grip benzeri belirtiler %40'ta görüldü; makale bunları kendiliğinden sınırlanan olaylar olarak tanımlıyor. Bu olumlu bir erken güvenlik sinyalidir, eksiksiz bir güvenlik profili değildir. 20 kişilik bir çalışma seyrek veya gecikmiş zararları güvenilir biçimde ortaya çıkaramaz.

Aşının kandaki T hücrelerini mutant KRAS'ı tanıyacak şekilde eğitip eğitmediğini sormak için araştırmacılar, aşılama öncesi ve sonra toplanan kan hücrelerini altı peptitle karşılaştırdı ve yanıt veren hücreleri saymak için IFN-gamma ELISpot testi kullandı. 20 katılımcının 18'i makalenin önceden tanımlanmış bağışıklık-yanıt ölçütünü karşıladı: altı KRAS antijeni genelindeki havuzlanmış yanıtta 2,5 kattan fazla artış. Ortanca havuzlanmış artış 18,2 kattı ve 1,8 ile 167,1 arasında geniş bir aralık gösterdi. On katılımcı altı antijenin tümüne istatistiksel olarak anlamlı yanıt verdi; havuzlanmış yanıt eşliğinin altında kalan iki katılımcı bile seçilmiş mutasyonlara tepki verdi.



On katılımcı mutasyona özgü altı antijenin tümüne anlamlı T hücresi yanıtı verdi. Aynı havuzlanmış yanıt eşliğinin altında kalan iki katılımcı bile seçilmiş bir veya iki mutasyona tepki gösterdi.

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

Yanıt mutasyonlar arasında aynı değildi. G12A, G12V ve G12R genel olarak G12D ve G13D'den daha büyük sinyaller oluşturdu. Çalışma ayrıca farklı HLA tiplerinde yanıtlar buldu; bu da ortak bir peptit havuzunun her kişi için özel aşı üretmeden çalışabileceği fikrini destekliyor, ama kanıtlamıyor.

“Kalıcı” sonucu daha küçük alt gruplara dayanıyor

Makalenin kalıcılık sonucu gerçektir, ancak takip derinleştikçe payda küçülür.

On altı katılımcı isteğe bağlı yıllık kan örneği için geri döndü ve veri kesim tarihinde yalnızca beşi iki yıllık ziyarete ulaşmıştı. Doğrudan ex vivo testte bu 16 kişiden 3'ü anlamlı havuzlanmış yanıtı, 8'i ise en az bir KRAS antijenine anlamlı yanıtı korudu. Araştırmacılar kan hücrelerini laboratuvarında KRAS peptitleriyle çoğalttığında, uzun dönem takipte test edilen beş kişinin tümünde yanıt geri kazanıldı. Bu işlem düşük sıklıktaki hafıza hücrelerini ortaya çıkarabilir, ancak doğrudan büyük bir dolaşımdaki

yanıt ölçmekle aynı şey değildir.

T hücresi reseptörü dizilemesi daha da küçük alt gruplarda daha derine indi. G12D ve G12V için ekip, sıkı zenginleşme ölçütlerini kullanarak **olası** aşıyla indüklenmiş klonotipleri tanımladı ve her anti-jen için üç katılımcıda bunları izledi. Burada olası, zamanlamaları ve mutant-KRAS uyarımı sonrası seçici çoğalmalarından çıkarıldığı anlamına gelir; her reseptörün KRAS'a bağlandığı doğrudan testle kanıtlanmış değildir. İlk fazdaki klonotiplerin ortalama %18,6'sı bir veya iki yıl sonra reaktif kalmıştı. Bu, aşıyla ilişkili bağışıklık hafızasının bir bölümünün sürdüğünü destekler; bu hücrelerin pankreas öncül dokusuna ulaştığını veya bir lezyonun kansere dönüşmesini durdurduğunu göstermez.

Kist karşılaştırması keşif amaçlıdır, etkinlik sonucu değildir

Ortalama 16,5 ay sonra aşılana 20 katılımcının hiçbirinde PDAC veya ameliyat gerektiren yüksek riskli lezyon gelişmemişti. Bunu görmek umut vericidir ve koruma olarak yorumlamak için yetersizdir. Çalışmada randomize kontrol kolu yoktu, kohort küçüktü ve pankreas kanserinin gelişmesi yıllar sürebilir.

Araştırmacılar ayrıca takip görüntülemeleri bulunan 16 aşılı katılımcıda post hoc görüntüleme analizi yaptı. Üç küçük kist kaybolmuş gibi göründü ve üçü en az 2 milimetre küçüldü. Ortaya çıkan %37,5 küçülme-veya-kaybolma oranı, ayrı oluşturulmuş aşılammış takip kohortundaki %6,8'den yüksekti; bildirilen Fisher kesin testi p-değeri 0,01 idi. Fisher kesin testi küçük sayılı bir tabloda oranları karşılaştırır; fark olmadığı model altında en az bu kadar dengesiz bir dağılım tesadüfen yaklaşık %1 oranında ortaya çıkardı. Bu, post hoc ve randomize olmayan karşılaştırmanın sorunlarını gidermez ve ilişkiyi nedenselliğe dönüştürmez. Bir p-değerinin ne söyleyip ne söyleyemeyeceğinin sade açıklaması için klinik bir sonucu okuma rehberine bakın.

Bu karşılaştırma bir hipotez üretir; aşı etkinliğini ortaya koymaz. Atama randomize değildi, analiz post hoc'tu, dört aşılı katılımcının takip görüntülemesi yoktu ve kaybolan kistler yaklaşık 4 milimetreydi — ölçüm ve görüntüleme değişkenliğinin önem taşıyacağı kadar küçük. Yazarlar teknik görüntüleme etkilerini dışlayamadıklarını ve örneklem ile takibin bağışıklık yanıtlarını kist kararlılığı veya PDAC görülme sıklığıyla ilişkilendirmek için fazla sınırlı olduğunu açıkça söylüyor. En yaygın öncül lezyonlar olan PanIN'ler rutin görüntülemede genellikle görünmez ve doğrudan ölçülmedi.

Burada faz I ve immünojenisite ne anlama geliyor?

Faz I, çalışmanın öncelikle tolere edilebilirlik, uygulanabilirlik ve biyolojik etkinliğe odaklanan erken insan testi olduğu anlamına gelir. Korumanın ortaya konduğu çalışma aşaması değildir.

İmmünojenisite, aşının hedeflerine karşı ölçülebilir bir bağışıklık yanıtı oluşturmasıdır. T hücresi yanıtı bu strateji için gerekli bir adımdır, ancak dolaylı bir laboratuvar sonucudur; kanser riskinin azaldığının kanıtı değildir.

Interception, kanseri yüksek riskli veya ön-kanser aşamasında durdurmaya çalışma anlamında kullanılır. Burada araştırma programının hedefidir; bu çalışmada gösterilmiş bir

sonuç değildir.

Bunun kanıtlamadığı şeyler

- mKRAS-VAX'ın pankreas kanserini önlediğini **göstermiyor**. Hiçbir etkinlik sonlanım noktası ortaya konmadı, randomize kontrol kolu yoktu ve 16,5 ay PDAC'nin doğal seyri yanında kısadır.
- “Hiçbir katılımcıda PDAC gelişmedi” gözleminin aşından kaynaklandığını **göstermiyor**. Yüksek riskli 20 katılımcıda bu kısa dönemde tedavi olmadan da beklenen kanser sayısı belirsiz ve küçük olabilir.
- Aşının ön-kanseröz kistleri küçülttüğünü veya ortadan kaldırdığını **göstermiyor**. Kist karşılaştırması post hoc ve randomize değildi; eşleştirilmiş kontrol yerine ayrı oluşturulmuş takip kohortuyla yapıldı; aşıllı dört kişinin takip görüntüsü yoktu ve sonuç yaklaşık 4 milimetrelilik, ölçüm ve görüntüleme değişkenliğinin önemli olduğu kadar küçük kistlere dayanıyordu.
- Bunun onaylanmış bir aşı olduğunu **göstermiyor**. mKRAS-VAX deneysel olmaya devam ediyor ve tek merkezde dar seçilmiş bir kohortta test edildi.
- Ortalama riskli kişiler, aktif PDAC hastaları veya tüm kalıtsal risk grupları için yarar ortaya koymuyor.
- Kandaki T hücrelerinin pankreasa girdiğini, dokudaki öncül hücreleri tanıdığını veya kist değişikliklerine neden olduğunu **göstermiyor**. Ayrı bir fırsat-penceresi kohortu doku düzeyindeki soruları sormak için planlanıyor.
- Uzun dönem güvenliği veya kalıcılığı **kesinleştirmiyor**. Seyrek zararlar için daha büyük kohortlar gerekir ve en güçlü bir-iki yıllık bağışıklık analizleri küçük alt gruplar ile laboratuvar çoğaltmasını kullandı.

Kanıt ne kadar güçlü?

Dar faz I sonuçları için kanıt makul ölçüde güçlü: makale 20 katılımcılı kohort için kısa dönem güvenlik verileri bildiriyor; 18 kişi önceden tanımlanmış kan temelli bağışıklık yanıtı ölçütünü karşıladı ve birkaç test türü mutant-KRAS'a tepki veren T hücrelerinin varlığını ve bir bölümünün kalıcılığını destekledi.

Klinik yarar için kanıt zayıf, çünkü tasarım bunu tahmin etmek üzere kurulmamıştı. Çalışmanın başarı ölçütleri güvenlik ve kandaki bağışıklık belirtecinin değişimiydi. Güvenlik sonlanımı kısa dönem tolere edilebilirliği ele alırken immünojenisite klinik yararın dolaylı göstergesidir; ikisi de kanserin önlendiğini ortaya koymaz. PDAC görülmemesi, kist karşılaştırması ve “interception” dili kontrollü, daha uzun çalışmalar yürütmek için neden olarak görülmeli; onların yerine geçen kanıtlar olarak değil. Çalışma ayrıca tek merkezde araştırmacı girişimliydi ve bazı immünolojik deneyler yalnızca üç ila beş katılımcı kullandı.

İlgili çıkar çatışmaları görünür kalmalıdır. Birkaç yazar KRAS peptitleri veya T hücre reseptörleriyle

ilgili başvurusu yapılmış patentler bildiriyor; ayrıca Adventris dahil biyoteknoloji ve ilaç şirketleriyle danışmanlık, araştırma veya başka ilişkiler bildiriliyor. Bu açıklamalar ölçümleri geçersiz kılmaz, ancak bağımsız tekrarın ve kontrollü etkinlik çalışmalarının önemini artırır.

Neden önemli

Pankreas kanseri çoğu zaman küratif tedavi için çok geç saptanır. KRAS mutasyonları erken ortaya çıkar ve birçok öncül lezyonda tekrar eder; bu da invaziv kanser ortaya çıkmadan önce kullanılabilecek “hazır” bir bağışıklık stratejisi için çekici hedef oluşturur. Bu çalışma erken bir eşiği aşıyor: küçük, yüksek riskli bir kohortta peptit havuzu ağır aşıyla ilişkili toksisite üretmedi ve genellikle amaçlanan T hücresi sinyalinin oluşturdu.

Bir sonraki eşik çok daha yüksektir. Araştırmacılar yanıtın ilgili pankreas dokusuna ulaştığını, güvenli biçimde sürdüğünü ve daha büyük, uygun kontrollü popülasyonlarda klinik olarak anlamlı sonuçları değiştirdiğini göstermelidir. O zamana kadar bu umut verici bir bağışıklık mühendisliği sonucudur; koruma sonucu değildir.

Kısa özet

Tek merkezli bir faz I çalışmada, ailesel veya germ hattı pankreas kanseri riski ve pankreas kistik anormallikleri olan 20 kişiye altı mutasyonlu KRAS peptit aşısı verildi. Aşıyla ilişkili advers olaylar derece 1 veya 2 idi ve 18 katılımcı önceden tanımlanmış mutant-KRAS’a özgü T hücresi yanıtı ölçütünü karşıladı. Daha küçük takip analizleri bazı katılımcılarda iki yıla kadar kalıcı yanıtlar veya olası aşıyla indüklenmiş klonotipler buldu. Ortanca 16,5 ayda hiçbir katılımcıda PDAC gelişmedi, ancak çalışma tek kollu, randomize olmayan ve korumayı test etmek üzere tasarlanmamıştı. Aşı deneyseldir; çalışma daha büyük etkinlik deneylerini destekler, pankreas kanserinin önlenmesi iddiasını değil.

Abartısız değerlendirme

Makale neyi gösteriyor: Seçilmiş 20 yüksek riskli katılımcıda mKRAS-VAX ile ilişkili derece 2’nin üzerinde olay bildirilmedi ve 20 kişinin 18’inde önceden tanımlanmış kan T hücresi yanıtı oluştu. Bazı bağışıklık yanıtları ve olası aşıyla indüklenmiş klonotipler sonraki ziyaretlerde de saptanabildi.

Umut verici ama kanıtlanmamış olan: Bu T hücrelerinin pankreas öncül lezyonlarına karşı yararlı bağışıklık gözetimi sağlayıp zamanla PDAC görülme sıklığını azaltabileceği.

Ne göstermiyor: Pankreas kanserinin önlenmesini; klinik etkinliği; onayı; genel popülasyonda yararı; ön-kanser hücrelerinin doku düzeyinde öldürülmesini; ya da büyük popülasyonda uzun dönem güvenliği.

Başlıca sınırlamalar: Yirmi katılımcı; tek merkez; açık etiketli, randomize olmayan, tek kollu tasarım; kısa ortanca takip; etkinlik sonlanım noktası olmaması; randomize olmayan karşılaştırmalı post hoc kist analizi; isteğe bağlı uzun dönem ziyaretleri ve küçük bağışıklık alt grupları; ölçümlerin büyük ölçüde periferik kanla sınırlı olması.

Genel bir okuyucu ne kadar güvenmeli: Bu küçük kohortta aşının tolere edilebilir ve immünojenik olduğuna orta düzey güven. Pankreas kanserini önlediğine çok düşük güven; çünkü bu çalışma bu soruyu yanıtlayabilecek biçimde test etmedi.

Kaynaklar

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>