



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

Вакцина проти KRAS спричинила Т-клітинні відповіді у 18 із 20 учасників високого ризику — це не доказ профілактики раку підшлункової залози

В одноцентровому дослідженні I фази перевірили пептидну вакцину проти шести мутацій KRAS у 20 людей зі спадковим або сімейним ризиком раку підшлункової залози й кістозними аномаліями підшлункової залози. Пов'язані з вакциною небажані явища мали 1-й або 2-й ступінь, 18 учасників відповідали наперед визначеному критерію Т-клітинної відповіді в крові, а аналізи малих підгруп виявили певне збереження імунної відповіді до двох років. За медіанного спостереження 16,5 місяця ніхто не розвинув рак підшлункової залози, але дослідження було відкритим, нерандомізованим, одногруповим і не призначалося для перевірки профілактики. Вакцина є експериментальною; результати виправдовують більші дослідження ефективності, а не твердження, що раку вдалося запобігти.

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 спричинила імунну відповідь. Питання профілактики залишається відкритим

Експериментальна вакцина, спрямована на шість поширених мутантних форм **KRAS** — гена, зміненого в більшості випадків раку підшлункової залози, — викликала вимірювану відповідь Т-клітин у 18 із 20 людей зі спадковим або сімейним ризиком цього захворювання. Пов'язані з вакциною небажані явища в цьому дослідженні І фази мали 1-й або 2-й ступінь за шкалою СТСАЕ Національного інституту раку США: 1-й ступінь зазвичай означає легкий стан, 2-й — помірний; далі шкала охоплює 3-й ступінь — тяжкий, 4-й — загрозовий для життя і 5-й — смерть, пов'язану з небажаним явищем. Деякі клонотипи Т-клітин, індуковані вакциною, можна було виявити через один або два роки. Клонотип — це лінія Т-клітин зі спільною послідовністю Т-клітинного рецептора, тож відстеження клонотипів дає змогу перевірити, чи зберігаються з часом ті самі реактивні до вакцини лінії.

Це важливі ранні результати. Але вони значно вужчі за твердження «вакцина запобігла раку підшлункової залози». Дослідження було невеликим, одногруповим, відкритим і зосередженим на **безпеці та імуногенності**, а не на частоті раку. За медіанного спостереження 16,5 місяця в жодного учасника не розвинулася протокова аденокарцинома підшлункової залози (PDAC), але за 20 відібраних учасників, без рандомізованої контрольної групи й з обмеженим спостереженням це не доводить профілактику.

Отже, правильне прочитання складається з двох частин: вакцина виглядає достатньо здійсненою та імуногенною, щоб виправдати більші дослідження, але її клінічна користь залишається невідомою.

Хто взяв участь у дослідженні

Дослідження І фази в Johns Hopkins, зареєстроване як **NCT05013216 Cohort A**, включило 20 людей у період із квітня 2022 року до лютого 2026 року. Це не була загальна скринінгова популяція. Учасники відповідали принаймні одному наперед визначеному критерію високого ризику на підставі сімейного анамнезу або **гермінального** варіанта схильності до раку — успадкованої зміни ДНК, присутньої в усьому тілі, а не мутації, набутої лише пухлиною. У всіх також була виявлена на зображеннях аномалія підшлункової залози, класифікована як внутрішньопротокове папілярне муцинозне новоутворення (IPMN).

Медіанний вік когорти становив 66,5 року. Сімнадцять із 20 учасників мали родича першого ступеня з PDAC, 12 були носіями гермінального варіанта, а медіанний діаметр найбільшої кісти підшлункової залози становив 0,7 сантиметра. У дев'яти учасників кісти були більш ніж в одній частині підшлункової залози.

Такий добір має значення. Дослідження запитує, чи є вакцинація переносимою і чи може вона навчити Т-клітини в групі з незвично високим ризиком, за якою ведуть спостереження. Воно не показує, як вакцина працюватиме в людей із середнім ризиком, у пацієнтів, які вже мають рак підшлункової залози, або в ширшій і різноманітнішій популяції: 19 із 20 учасників були білими.

Що таке mKRAS-VAX

KRAS — сигнальний білок. Мутації, які залишають його постійно увімкненим, є ранніми рушійними подіями більш ніж у 90% випадків PDAC і також часто трапляються в передракових ураженнях підшлункової залози. **mKRAS-VAX** — це суміш синтетичних довгих пептидів, що охоплює шість повторюваних мутацій: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D і G13D. Пептиди — ланцюжки амінокислот, будівельних блоків білків; тут кожен «довгий» пептид був фрагментом KRAS із 21 амінокислоти, що містив одну мутантну ділянку. **Суміш** означає, що шість наперед виготовлених фрагментів поєднали в одну готову вакцинну стратегію, а не створювали окрему послідовність для кожного учасника.

Учасники отримали чотири раунди вакцинації на 1-му, 3-му, 5-му й 13-му тижнях. Кожен раунд поєднував пептидну суміш з імуностимулювальним ад'ювантом poly-ICLC і вводився в кілька підшкірних ділянок. **Ад'ювант** — допоміжний компонент, який посилює або спрямовує імунну відповідь на мішені вакцини; сам poly-ICLC не був мішенню KRAS. Запланований «урок» для імунної системи був не «розпізнай унікальну пухлину конкретної людини», а «розпізнай набір спільних мутантних послідовностей KRAS, що повторюються в передракових ураженнях підшлункової залози».

Запланована формула використовувала ту саму неперсоналізовану суміш шести мутацій у кожному раунді; її не переробляли для кожної людини чи візиту. Був один виробничий нюанс: пептид G12A пропустили в частині доз, але стаття не повідомляє про значущу різницю у відповіді на G12A між учасниками, які отримали його щонайменше у трьох із чотирьох раундів, і тими, для кого його вилучили.

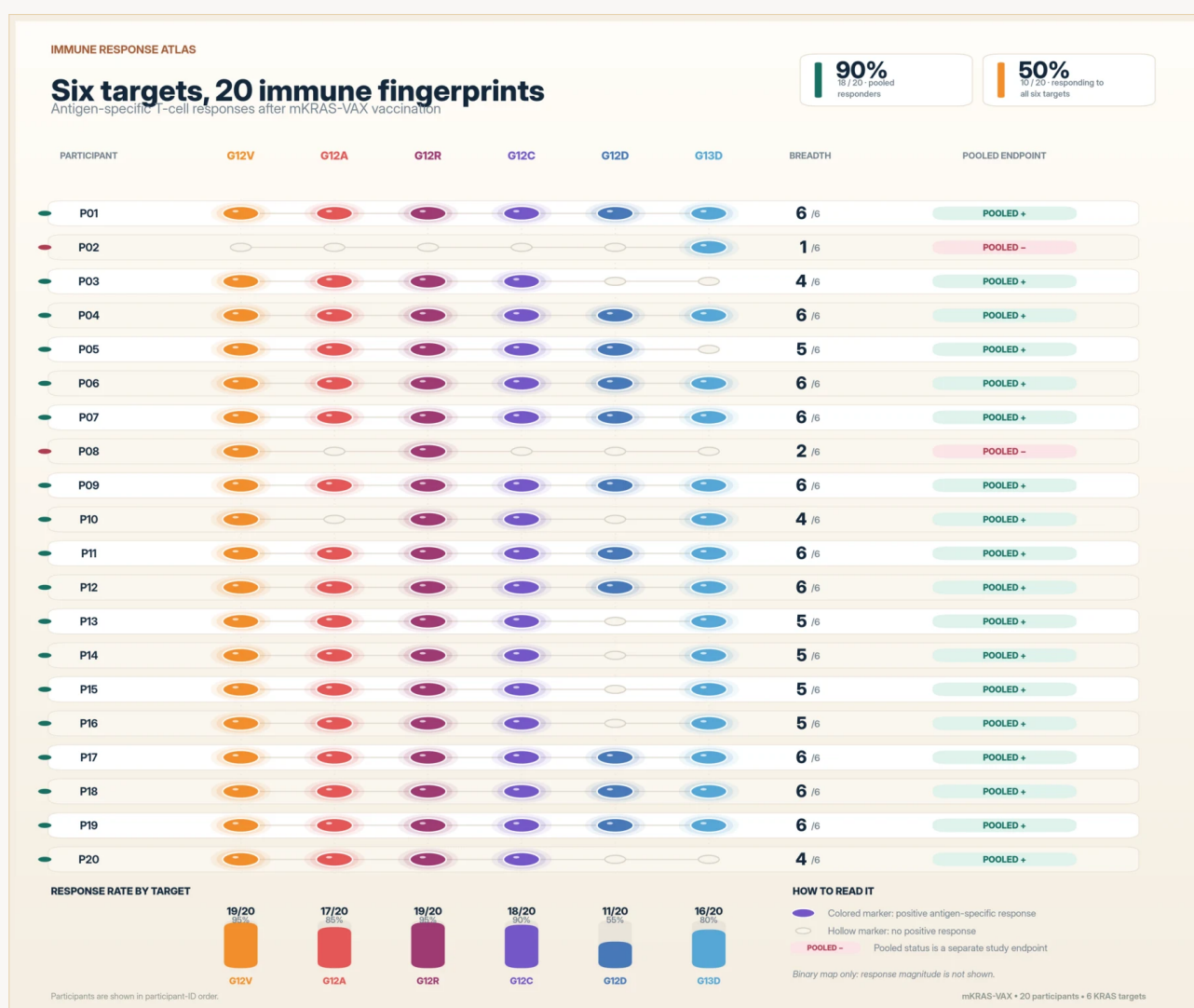
Співпервинними кінцевими точками були безпека та зміна активності Т-клітин у крові, специфічної до мутантного KRAS, у межах 17 тижнів. Дослідження не мало достатньої статистичної потужності й не було розроблене для перевірки того, чи зменшує вакцинація кількість діагнозів раку або смертей.

Що показали результати безпеки та імунної відповіді

У цих 20 учасників не повідомляли про пов'язані з вакциною явища вище 2-го ступеня. Реакції в місці ін'єкції виникли у 85%, втома — у 70%, озноб — у 40%, грипоподібні

симптоми — у 40%; у статті ці явища описано як самообмежувальні. Це сприятливий ранній сигнал безпеки, а не повний профіль безпеки. Дослідження з 20 людей не може надійно виявити рідкісну чи відстрочену шкоду.

Щоб перевірити, чи навчила вакцина Т-клітини крові розпізнавати мутантний KRAS, дослідники піддавали клітини крові, зібрані до і після вакцинації, дії шести пептидів і за допомогою IFN-гамма ELISpot підраховували клітини, що відповіли. Вісімнадцять із 20 учасників відповідали наперед визначеному критерію імунного респондера: збільшенню сукупної відповіді на шість антигенів KRAS більш ніж у 2,5 раза. Медіанне сукупне збільшення становило 18,2 раза, з широким діапазоном від 1,8 до 167,1. Десять учасників сформували статистично значущу відповідь на всі шість антигенів, а навіть двоє учасників нижче сукупного порога респондера реагували на окремі мутації.



Десять учасників мали значущу відповідь Т-клітин на всі шість мутаційно-специфічних антигенів. Двоє учасників, які не досягли окремого порога сукупної відповіді, усе ж реагували на одну або дві вибрані мутації.

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

Відповідь була неоднаковою для різних мутацій. G12A, G12V і G12R загалом давали

більші сигнали, ніж G12D і G13D. Дослідження також виявило відповіді за різних типів HLA, що підтримує — але не доводить — ідею, що спільна пептидна суміш може працювати без індивідуального конструювання вакцини для кожної людини.

«Тривалість» спирається на менші підгрупи

Результат щодо збереження відповіді реальний, але знаменник звужується зі збільшенням тривалості спостереження.

Шістнадцять учасників повернулися для обов'язкового щорічного забору крові, і лише п'ятеро на момент припинення збору даних досягли дворічного візиту. У прямому тестуванні *ex vivo* 3 із цих 16 зберігали значущу сукупну відповідь, а 8 — значущу відповідь щонайменше на один антиген KRAS. Коли дослідники розмножували клітини крові з пептидами KRAS у лабораторії, відповіді вдалося відновити в усіх п'яти людей, перевірених під час довгострокового спостереження. Така процедура може виявити рідкісні клітини пам'яті, але це не те саме, що безпосередньо виміряти велику циркулюючу відповідь.

Секвенування Т-клітинних рецепторів пішло глибше в ще менших підгрупах. Для G12D і G12V команда визначила **ймовірні** індуковані вакциною клонотипи за суворими критеріями збагачення і відстежувала їх у трьох учасників для кожного антигену. «Ймовірні» тут означає, що їх вивели з часу появи та вибіркового розмноження після стимуляції мутантним KRAS, а не довели прямим тестом, що кожен рецептор зв'язував KRAS. Медіанно 18,6% клонотипів із фази первинної імунізації залишалися реактивними через один або два роки. Це підтримує збереження певної пов'язаної з вакциною імунної пам'яті; але не показує, що ці клітини потрапили до передракової тканини підшлункової залози або зупинили перетворення ураження на рак.

Порівняння кіст є пошуковим аналізом, а не результатом ефективності

За медіанного спостереження 16,5 місяця в жодного з 20 вакцинованих учасників не розвинулася PDAC або ураження високого ризику, що вимагало операції. Це обнадійливе спостереження, але його недостатньо, щоб трактувати як профілактику. Дослідження не мало рандомізованої контрольної групи, когорта була малою, а рак підшлункової залози може розвиватися роками.

Дослідники також провели апостеріорний аналіз зображень у 16 вакцинованих учасників із контрольними скануваннями. Три невеликі кісти, схоже, зникли, а ще три зменшилися щонайменше на 2 міліметри. Частка зменшення або зникнення 37,5% була вищою за 6,8% в окремо сформованій невакцинованій когорті спостереження;

повідомлене точне р-значення Фішера становило 0,01. Точний критерій Фішера порівнює частки в невеликій таблиці частот; за моделлю відсутності різниці розподіл щонайменше настільки нерівний виникав би випадково приблизно в 1% випадків. Це не виправляє апостеріорний, нерандомізований характер порівняння й не перетворює асоціацію на причинність. Просте пояснення того, що р-значення може і чого не може сказати, дивіться в посібнику з читання клінічного результату.

Це порівняння породжує гіпотезу, а не встановлює ефективність вакцини. Розподіл не був рандомізованим, аналіз був апостеріорним, для чотирьох вакцинованих учасників не було контрольних зображень, а кісти, які зникли, мали близько 4 міліметрів — достатньо мало, щоб похибка вимірювання й варіабельність візуалізації мали значення. Автори прямо зазначають, що не можуть виключити технічні ефекти візуалізації і що вибірка та спостереження занадто обмежені, щоб пов'язати імунні відповіді зі стабільністю кіст або частотою PDAC. Ураження PanIN, найпоширеніші попередники, зазвичай невидимі на рутинних зображеннях і безпосередньо не вимірювалися.

Що тут означають I фаза та імуногенність

I фаза означає, що це раннє випробування на людях, зосереджене насамперед на переносимості, здійсненості й біологічній активності. Це не етап дослідження, який встановлює профілактику.

Імуногенність означає, що вакцина спричинила вимірювану імунну відповідь на свої мішені. Відповідь Т-клітин є необхідним кроком для цієї стратегії, але це сурогатний лабораторний результат, а не доказ зниження ризику раку.

Перехоплення означає спробу зупинити рак у стані високого ризику або передраку. Тут це мета дослідницької програми, а не результат, доведений цим випробуванням.

Чого це не доводить

- Це **не** показує, що mKRAS-VAX запобігає раку підшлункової залози. Кінцевої точки ефективності не встановлювали, рандомізованої контрольної групи не було, а 16,5 місяця — короткий період порівняно з природним перебігом PDAC.
- Це **не** показує, що відсутність PDAC в усіх учасників була спричинена вакцинацією. Для 20 учасників із високим ризиком очікувана кількість випадків раку за такий короткий проміжок невідома й може бути малою навіть без лікування.
- Це **не** показує, що вакцина зменшила або усунула передракові кісти. Порівняння було апостеріорним і нерандомізованим, виконаним з окремо сформованою когортою спостереження, а не зіставленим контролем; для чотирьох вакцинованих учасників не було контрольної візуалізації; висновок залежав від кіст розміром близько 4 міліметрів, для яких важливі похибка вимірювання та варіабельність зображень.

- Це **не** робить вакцину схваленою. mKRAS-VAX залишається експериментальною й була випробувана в одному центрі на вузько відібраній когорті.
- Це **не** встановлює користі для людей із середнім ризиком, пацієнтів з активною PDAC або всіх груп зі спадковим ризиком.
- Це **не** показує, що Т-клітини крові проникли в підшлункову залозу, розпізнали клітини-попередники в тканині або спричинили зміни кіст. Окрема когорта «вікна можливості» має перевірити питання на рівні тканини.
- Це **не** визначає довгострокову безпеку чи тривалість відповіді. Для виявлення рідкісної шкоди потрібні більші когорти, а найсильніші аналізи імунної відповіді через один-два роки використовували малі підгрупи й лабораторне розмноження клітин.

Наскільки сильні докази?

Докази досить сильні для вузьких висновків I фази: стаття повідомляє короткострокові дані безпеки для когорти з 20 учасників, 18 із них відповідали наперед визначеному критерію імунної відповіді в крові, а кілька типів аналізів підтримали наявність і збереження Т-клітин, реактивних до мутантного KRAS.

Докази клінічної користі слабкі, бо дизайн не був створений для її оцінки. Критеріями успіху були безпека та зміна імунного маркера в крові. Кінцева точка безпеки описує короткострокову переносимість, а імуногенність є сурогатом клінічної користі; жодна не встановлює, що раку вдалося запобігти. Відсутність PDAC, порівняння кіст і мову «перехоплення» слід розглядати як підстави провести контрольовані, триваліші дослідження, а не як їхню заміну. Дослідження також було ініційоване дослідниками в одному центрі, а в деяких імунологічних експериментах брали участь лише три-п'ять людей.

Відповідні конфлікти інтересів мають залишатися видимими. Кілька авторів повідомляють про подані патентні заявки, пов'язані з пептидами KRAS або Т-клітинними рецепторами, а також про консультаційні, дослідницькі чи інші зв'язки з біотехнологічними й фармацевтичними компаніями, зокрема Adventris. Ці розкриття не роблять вимірювання недійсними, але підвищують важливість незалежного відтворення й контрольованих досліджень ефективності.

Чому це важливо

Рак підшлункової залози часто виявляють надто пізно для лікування з шансом на одужання. Мутації KRAS виникають рано й повторюються в багатьох передракових ураженнях, створюючи привабливу мішень для готової імунної стратегії ще до появи інвазивного раку. Це дослідження долає ранню перешкоду: у невеликій групі високого

ризик пептидна суміш не спричинила тяжкої пов'язаної з вакциною токсичності й зазвичай викликала запланований сигнал Т-клітин.

Наступна перешкода набагато вища. Дослідники мають показати, що відповідь досягає відповідної тканини підшлункової залози, безпечно зберігається й змінює клінічно важливі результати в більших і належно контрольованих популяціях. До того часу це перспективний результат імунної інженерії, а не результат профілактики.

Короткий підсумок

В одноцентровому дослідженні I фази 20 людям із сімейним або гермінальним ризиком раку підшлункової залози та кістозними аномаліями підшлункової залози ввели пептидну вакцину KRAS проти шести мутацій. Пов'язані з вакциною небажані явища мали 1-й або 2-й ступінь, а 18 учасників відповідали наперед визначеному критерію Т-клітинної відповіді, специфічної до мутантного KRAS. Менші аналізи спостереження виявили в частини учасників стійкі відповіді або ймовірні індуковані вакциною клонотипи до двох років. За медіанного спостереження 16,5 місяця ніхто не розвинув PDAC, але дослідження було одностороннім, нерандомізованим і не призначалося для перевірки профілактики. Вакцина є експериментальною; дослідження підтримує проведення більших випробувань ефективності, а не твердження, що раку підшлункової залози вдалося запобігти.

Твереза оцінка

Що показує стаття: у 20 відібраних учасників із високим ризиком mKRAS-VAX не мала повідомлених пов'язаних із вакциною явищ вище 2-го ступеня й спричинила наперед визначену Т-клітинну відповідь у крові в 18 із 20. Деякі імунні відповіді та ймовірні індуковані вакциною клонотипи залишалися виявлюваними на пізніших візитах.

Що перспективне, але не доведене: що ці Т-клітини можуть забезпечити корисний імунний нагляд за передраковими ураженнями підшлункової залози й зрештою зменшити частоту PDAC.

Чого робота не показує: профілактику раку підшлункової залози; клінічну ефективність; схвалення; користь для загальної популяції; знищення передракових клітин у тканині; або довгострокову безпеку у великій популяції.

Головні обмеження: 20 учасників; один центр; відкрите, нерандомізоване, одностороннє дослідження; коротке медіанне спостереження; відсутність кінцевої точки ефективності; апостеріорний аналіз кіст із нерандомізованою групою порівняння; необов'язкові довгострокові візити й малі підгрупи імунного аналізу; вимірювання переважно обмежувалися периферичною кров'ю.

Якою має бути впевненість звичайного читача? Помірною в тому, що вакцина була переносимою та імуногенною в цій малій когорті. Дуже низькою в тому, що вона запобігає раку підшлункової залози, бо це дослідження не перевіряло питання в дизайні, здатному на нього відповісти.

Джерела

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>