



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

KRAS vaccine dá T cell response sílẹ nínú 18 lára 20 high-risk participant — kì í ẹe proof pé ó dènà pancreatic cancer

Single-centre phase I trial kan test six-mutation KRAS peptide vaccine nínú ènìyàn 20 pèlú inherited tàbí familial pancreatic-cancer risk àti pancreatic cystic abnormality. Vaccine-related adverse event jẹ grade 1 tàbí 2, participant 18 pade prespecified blood T cell response criterion, small-subset analysis sì rí immune persistence kan títi dé ọdún méjì. Kò sí participant tó develop pancreatic cancer ní median 16.5 months, sùgbón study jẹ open-label, non-randomized, single-arm, a kò sì design rẹ láti test prevention. Vaccine náà experimental; result wònyí justify larger efficacy trial dípò claim pé cancer ti jẹ prevented.

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

Vaccine náà dá immune ìdáhùn sílẹ̀. Ìdèná cancer sì jẹ̀ ibéèrè tí kò tìi dáhùn

Experimental vaccine kan tó dojú kọ mutant form méfà tí ó wópò ti **KRAS**, jínì tí ó yí padà nínú ọ̀pọ̀ jù lọ pancreatic cancer, dá measurable T sẹ̀lì ìdáhùn sílẹ̀ nínú ènìyàn 18 lára 20 tí inherited tàbí familial ewu àrùn náà wà lórí wọn. Vaccine-related adverse ìṣẹ̀lẹ̀ tí a rọ̀yìn nínú phase I ìwádíí yí jẹ̀ grade 1 tàbí 2 lórí CTCAE scale ti National Cancer Institute: grade 1 sáà tùmọ̀ sí mild, grade 2 moderate; scale náà ní tẹ̀ sí grade 3 severe, grade 4 life-threatening àti grade 5 ikú tó ní relation pẹ̀lú adverse ìṣẹ̀lẹ̀. Diẹ̀ lára vaccine-induced T sẹ̀lì clonotype sì sẹ́é rí lẹ́yìn ọ̀dún kan tàbí méjì. Clonotype jẹ̀ lineage T sẹ̀lì tí shared T cell-receptor sequence ní dá mọ̀, nítorí náà ọ̀pọ̀pọ̀ clonotype jẹ̀ kí olùṣewádíí lè béèrè bóyá lineage kan náà tí vaccine mú ṣiṣẹ́ sì wà pẹ̀lú àkókò.

Àwọn wònyí jẹ̀ early èsì tó ní ìtúmọ̀. Wọn tún dín ju “vaccine kan dèná pancreatic cancer” lọ gan-an. Ìdánwò náà kéré, single-arm, open-label, ó sì jẹ̀ designed yí ààbò àti immunogenicity ká, kì í ṣe cancer incidence. Kò sí olukopa tí ó ní pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) ní median follow-up 16.5 months, ṣùgbón pẹ̀lú olukopa 20 tí a yan, láìsì randomized control ẹgbẹ́ àti follow-up tó kéré, observation yẹn kò lè fídí prevention múlẹ̀.

Nítorí náà kika tó tọ ní apá méjì: vaccine dà bí ohun tó feasible àti immunogenic tó láti justify larger ìdánwò, nígbà tí ìṣẹ̀gùn ànfààní rẹ̀ sì jẹ̀ aimọ̀.

Tani wọ ìdánwò náà?

Johns Hopkins phase I ìdánwò, tí a register gégé bí **NCT05013216 Cohort A**, enroll ènìyàn 20 láàárín April 2022 àti February 2026. Participant kì í ṣe gbogbogbò screening population. Wọn pade o kere ju predefined high-risk criterion kan tí ó dá lórí family history tàbí **germline** cancer-predisposition variant — inherited DNA change tí ó wà káàkiri ara, dípò mutation tí a acquire nínú tumour nìkan — gbogbo wọn sì ní pancreatic abnormality lórí radiography tí a classify gégé bí intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN).

Median age cohort jẹ̀ 66.5 years. 17 lára 20 ní first-degree relative pẹ̀lú PDAC, 12 ru germline variant, cyst pancreas tó tóbi jù sì ní median diameter 0.7 centimetre. Participant mèsàn-án ní cyst ní apá pancreas ju ẹyọ kan lọ.

Selection yẹn ṣe pàtàkì. Ìwádíí náà béèrè bóyá vaccination jẹ̀ tolerable àti bóyá ó lè train T sẹ̀lì nínú ẹgbẹ́ tí a ní monitor, tí ewu rẹ̀ ga ju deede lọ. Kò sọ bí vaccine yóò ṣe ṣiṣẹ́ nínú ènìyàn average ewu, nínú aláìsàn tí pancreatic cancer ti wà tẹ̀lẹ̀, tàbí nínú population tó gbooro tó sì diverse sí i: 19 lára 20 olukopa jẹ̀ White.

Kí ní mKRAS-VAX?

KRAS jẹ̀ signalling prótínì. Mutation tó jẹ̀ kí ó wà switched on jẹ̀ early driver ìṣẹ̀lẹ̀ nínú ju 90% PDAC lọ, wọn sì wópò nínú pancreatic precursor lesion. **mKRAS-VAX** jẹ̀ pooled synthetic long-peptide vaccine tó bo recurrent mutation méfà: G12V, G12A, G12R, G12C, G12D àti G13D. Peptide jẹ̀ chain amino acid, building block prótínì; níbí “long” peptide kòòkan jẹ̀ KRAS fragment amino-acid 21 tí mutant site kan wà nínú rẹ̀. **Pooled** tùmọ̀ sí pé

pre-made fragment mǝfǎ nǎa ni a dapò sínú off-the-shelf vaccine strategy kan dípò custom-building sequence fún olukopa kòòkan.

Participant gba vaccination round mǝrin ní week 1, 3, 5 àti 13. Round kòòkan darapò peptide pool pèlú immune-stimulating adjuvant poly-ICLC, wòn sì fi sí ara nípasè òpò subcutaneous injection site. **Adjuvant** jé helper ingredient tó ní mú immune ìdáhùn sí target vaccine lágbára tàbí tó sí ọ̀nà kan; poly-ICLC fúnra rẹ̀ kì í ẹ̀se KRAS target. Èkọ̀ tí a fẹ̀ fún immune ètò kì í ẹ̀se “mọ̀ tumour unique ẹ̀ni kan,” sùgbọ̀n “mọ̀ set shared mutant-KRAS sequence tí ó ní tún farahàn nínú pancreatic precancer.”

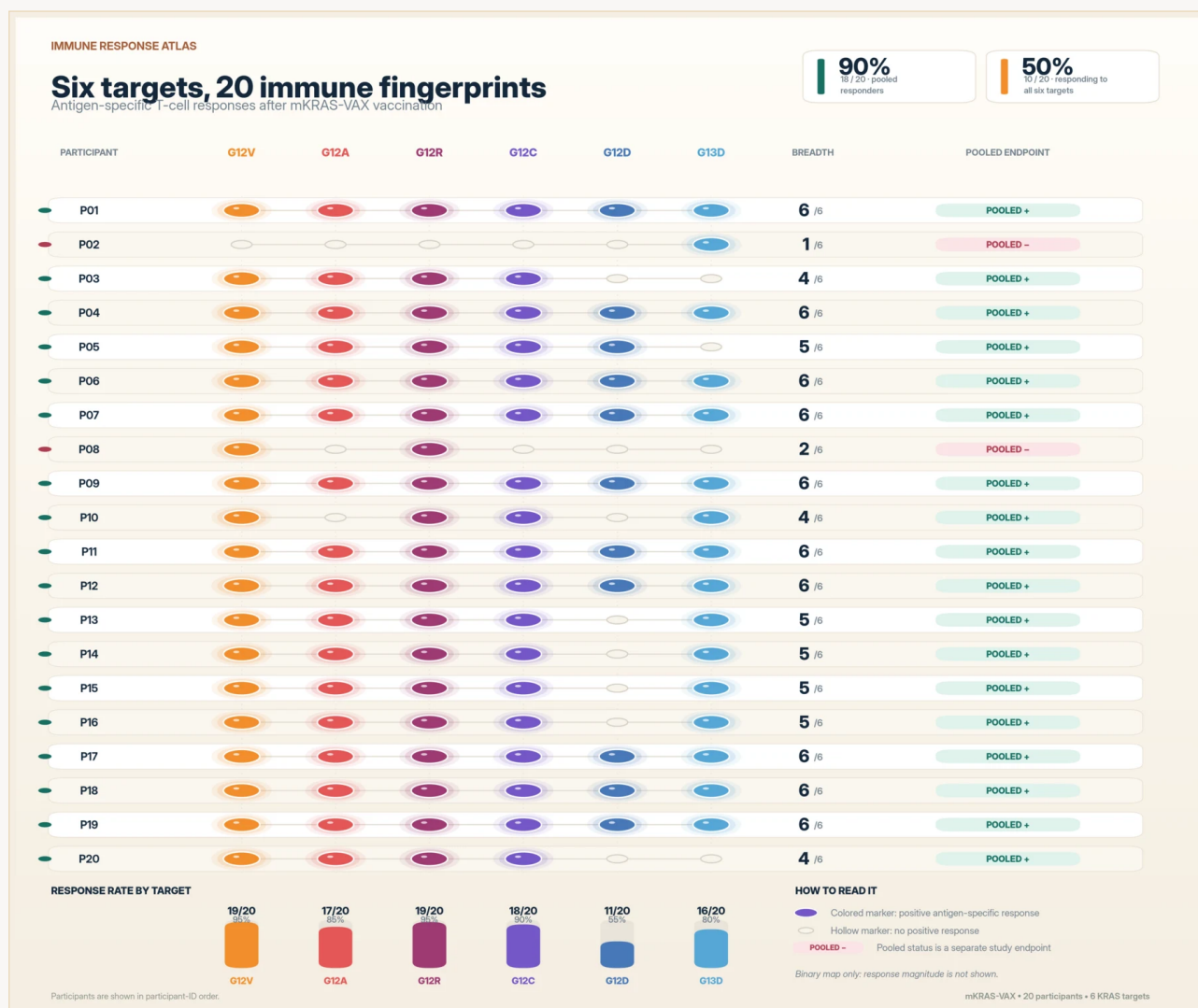
Planned formulation lo six-mutation, non-personalized pool kan nǎa ní round kòòkan; a kò redesign rẹ̀ fún ẹ̀ni tàbí visit kòòkan. Manufacturing caveat kan wà: G12A peptide kò sí nínú diẹ̀ lára dose, ìwé ìwádíí nǎa sì rọ̀yìn pé kò sí significant difference nínú G12A ìdáhùn láàárín olukopa tí ó gba a ní o kere ju mǝta of four round àti àwọn tí a yọ̀ ọ̀ kúrò fún.

Co-primary endpoint ìdánwò ni ààbò àti iyípadà mutant-KRAS-specific T sẹ̀li activity nínú èjẹ̀ láàárín 17 weeks. ìdánwò nǎa kò powered tàbí designed láti ìdánwò bóyá vaccination dín cancer ìdánimọ̀ àrùn tàbí ikú kù.

Ohun tí ààbò àti immune èsì fi hàn

Kò sí vaccine-related ìṣẹ̀lẹ̀ tó ju grade 2 lọ tí a rọ̀yìn nínú olukopa 20 wònyí. Injection-site reaction ṣẹ̀lẹ̀ nínú 85%, fatigue nínú 70%, chills nínú 40% àti flu-like symptom nínú 40%; ìwé ìwádíí nǎa ṣàpèjúwe ìṣẹ̀lẹ̀ wònyí gégé bí self-limiting. Èyí jé favourable early ààbò àmì, kì í ẹ̀se complete ààbò profile. ìwádíí ènìyàn 20 kò lè reliably fi uncommon tàbí delayed harm hàn.

Láti béèrè bóyá vaccine ti train blood T sẹ̀li láti mọ̀ mutant KRAS, àwọn olùṣewádíí fi blood sẹ̀li tí wòn gba ṣáájú àti lẹyìn vaccination sí peptide mǝfǎ, wòn sì lo IFN-gamma ELISpot assay láti ka responding sẹ̀li. 18 lára 20 olukopa pade prespecified immune-responder criterion ìwé ìwádíí, iye mú pọ̀ sí i tó ju 2.5-fold nínú pooled ìdáhùn kojá KRAS antigen mǝfǎ. Median pooled mú pọ̀ sí i jé 18.2-fold, pèlú wide ààlà láti 1.8 sí 167.1. Participant mǝwàá ní statistically significant ìdáhùn sí gbogbo antigen mǝfǎ, nígbà tí olukopa mǝjì tí kò dé pooled responder threshold ṣi reacted sí selected mutation.



Participant mēwàá ní significant T sẹ̀lì idáhùn sí gbogbo mutation-specific antigen mēfà. Participant méjì tí kò dé separate pooled-response threshold ẹ̀ reacted sí mutation kan tàbí méjì tí a yan.

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

idáhùn nàà kò dọgba kọjá mutation. G12A, G12V àti G12R sáà fun àmì tó tóbi ju G12D àti G13D lọ. ìwádíí nàà tún rí idáhùn kọjá HLA type tó yàtò, tí ó ẹ̀ àtílẹ̀yìn fún — sùgbọ̀n kò fi ẹ̀rì múlẹ̀ — idea pé shared peptide pool lẹ̀ ẹ̀sẹ̀ lǎi custom-build vaccine fún ẹ̀ni kọ̀ọ̀kan.

“Durable” dúró lórí subset tó kéré sí i

Persistence èsì ìwé ìwádíí jẹ gidi, sùgbọ̀n denominator ní dín bí follow-up ẹ̀ ní jin sí i.

Participant 16 padà fún optional annual blood collection, olukopa márùn-ún nìkan sì tí dé two-year visit ní dàtá cutoff. Nínú taara ex vivo testing, 3 lára 16 wọ̀nyí pa significant pooled idáhùn mọ, 8 sì pa significant idáhùn sí o kere ju KRAS antigen kan mọ. Nígba tí olùṣewádíí expand blood sẹ̀lì pẹ̀lú KRAS peptide nínú yàrà, wọ̀n recover idáhùn nínú gbogbo ènìyàn márùn-ún tí a idánwò ní long-term follow-up. Procedure yẹ̀n lẹ̀ reveal low-frequency irántí sẹ̀lì, sùgbọ̀n kì í ẹ̀ ohun kan nàà pẹ̀lú measuring large circulating idáhùn tààrà.

T seçli receptor sequencing lo jinlè sí subset tó kéré sí i. Fún G12D àti G12V, ẹgbẹ nàa define **putative** vaccine-induced clonotype pèlú stringent enrichment criterion, wọn sì topinpin wọn nínú olukopa mēta fún antigen kòòkan. Níbi yí, putative tùmò sí inferred láti timing àti selective expansion wọn lẹyìn mutant-KRAS stimulation, kì í ẹ proof taara pé receptor kòòkan di KRAS mọ. Median 18.6% ti prime-phase clonotype ẹ reactive ní ọdún kan tàbí méjì. Èyí ẹ àtìlẹyìn fún persistence diẹ lára vaccine-linked immune irántí; kò fi hàn pé seçli wònyí dé pancreatic precursor tissue tàbí dèrà lesion láti di cancer.

Àfiwé cyst jẹ exploratory, kì í ẹ efficacy èsì

Lẹyìn median 16.5 months, kò sí olukopa 20 tí ó develop PDAC tàbí high-risk lesion tó nílò surgery. Ó jẹ encouraging láti rí, ẹ̀gbẹ̀n kò tó láti interpret gégé bí prevention. Idánwò kò ní randomized control arm, cohort kéré, pancreatic cancer sì lè gba ọpọ ọdún láti develop.

Investigator tún ẹ post hoc imaging itupalẹ nínú olukopa 16 tí ó ní follow-up scan. Cyst kékeré mēta dà bí ẹni pé wọn resolve, mēta mǐràn sì dín kù ní o kere ju 2 millimetre. Resulting 37.5% reduction-or-resolution rate ga ju 6.8% tí a rí nínú separately assembled unvaccinated surveillance cohort, pèlú Fisher's exact p-value 0.01. Fisher's exact idánwò ní fi proportion wé ara wọn nínú small count table; lábẹ no-difference àwòşẹ rẹ, split tó yapa tó yíi tàbí tó yapa sí i yòò şelẹ nńkan bí 1% ti àkókò nípa chance. Èyí kò repair post hoc, non-randomized ifiwéra, kò sì yí association sí causation. Fún plain-language explanation ti ohun tí p-value lè sọ àti ohun tí kò lè sọ, wo guide sí kika şegùn èsì.

Àfiwé yíi generate hypothesis; kò establish vaccine efficacy. Allocation kì í ẹ randomized, itupalẹ jẹ post hoc, imaging kò sí fún olukopa vaccinated mērin, cyst tí ó parẹ sì jẹ nńkan bí 4 millimetre — kéré tó bẹẹ tí measurement àti imaging variability ẹ pàtàkì. Àwọn onkòwe sọ kedere pé wọn kò lè exclude technical imaging ipa àti pé àpẹrẹ àti follow-up kéré ju láti link immune idáhùn pèlú cyst stability tàbí PDAC incidence. PanIN lesion, precursor tó wópọ jù, sàbà invisible lóri routine imaging, a kò sì díwòn wọn tààrà.

Kí ni phase I àti immunogenicity tùmò sí níbí?

Phase I tùmò sí pé iwádíi jẹ early ènìyàn idánwò tí ó dojú kọ tolerability, feasibility àti biological activity pàtàkì. Kì í ẹ idánwò stage tí ó establish prevention.

Immunogenicity tùmò sí pé vaccine fa measurable immune idáhùn sí target rẹ. T seçli idáhùn jẹ necessary step fún strategy yíi, ẹ̀gbẹ̀n ó jẹ surrogate yàrá idánwò èsì, kì í ẹ proof pé cancer ewu dín kù.

Interception tùmò sí gbígbìyànjú láti dèrà cancer ní high-risk tàbí precancerous ipò. Níbi yí ó jẹ goal research programme, kì í ẹ èsì tí idánwò yíi demonstrate.

Ohun tí èyí kò fi hàn

- Kò fi hàn pé **mKRAS-VAX** dèrà **pancreatic cancer**. Kò sí efficacy endpoint tí a establish, kò sí randomized control arm, 16.5 months sì kúkúru légbẹẹ natural history PDAC.
- Kò fi hàn pé “kò sí olukopa tí ó develop PDAC” jẹ **nitori vaccination**. Pèlú 20 high-risk olukopa, iye

cancer tí a retí nínú interval kúkúró yíí uncertain, ó sì lè kéré kódà láísí òtòju.

- **Kò fi hàn pé vaccine dín tàbí resolve precancerous cyst.** Cyst ifiwéra jẹ post hoc àti non-randomized, a fi wé separately assembled surveillance cohort dípò matched control, follow-up imaging kò sí fún vaccinated olukopa méré, èsì sì gbékè lé cyst kékeré tó sun mó 4 millimetre níbí tí measurement àti imaging variability se pàtàkì.
- **Kò mú èyí di approved vaccine.** mKRAS-VAX sì experimental, a sì idánwò rẹ ní centre kan nínú narrowly selected cohort.
- **Kò establish ànfààní fún average-risk people, aláìsàn pèlú active PDAC, tàbí gbogbo hereditary-risk egbé.**
- **Kò fi hàn pé blood T seṣẹli wọ pancreas, mọ precursor seṣẹli nínú tissue tàbí fa cyst change.** Separate window-of-opportunity cohort ni a pinnu láti béèrè tissue-level ibéèrè.
- **Kò settle long-term ààbò tàbí durability.** Rare harm nílò larger cohort, strongest one-to-two-year immune itúpalẹ sì lo small subset àti yàrá idánwò expansion.

Báwo ni èrí nàà se lágbára tó?

Èrí nàà lágbára déédé fún narrow phase I conclusion: ìwé ìwádíí ròyìn short-term ààbò dátà fún cohort olukopa 20, 18 pade prespecified blood-based immune-response criterion, òpò assay type sì se àtìlẹ̀yìn fún presence àti persistence mutant-KRAS-reactive T seṣẹli.

Èrí weak fún ìṣẹ̀gùn ànfààní nítorí àpẹrẹ kò jẹ built láti ìṣíró àfojúsùn rẹ. Success criterion idánwò ni ààbò àti blood immune-marker change. ààbò endpoint dojú kọ short-term tolerability, nígbà tí immunogenicity jẹ surrogate fún ìṣẹ̀gùn ànfààní; kò sí òkan tó establish pé cancer ti jẹ prevented. Àìsí PDAC, cyst ifiwéra àti èdè “interception” yẹ kí a treat gégé bí reason láti se controlled, longer ìwádíí — kì í se substitute fún wọn. ìwádíí tún jẹ investigator-initiated ní single centre, diẹ lára immunologic idánwò sì lo olukopa mēta sí mārùn-ún nikan.

Relevant conflict yẹ kí ó hàn. Òpò òhùkòwé ròyìn filed patent tó ní relation pèlú KRAS peptide tàbí T seṣẹli receptor, àwọn òhùkòwé sì ròyìn consulting, research tàbí tie mǐràn pèlú biotechnology àti pharmaceutical company, pèlú Adventris. Disclosure wònyí kò invalidate measurement, ṣùgbón wọn mú independent replication àti controlled efficacy idánwò se pàtàkì sí i.

Ìdí tí ó fi se pàtàkì

Pancreatic cancer sáà maa ní rí pé ju fún curative òtòju. KRAS mutation wá ní kutukutu, wọn sì ní tún farahàn kọjá òpò precursor lesion, èyí tó dá target tó wuni fún “off-the-shelf” immune strategy sáájú kí invasive cancer tó wà. idánwò yí kọjá early hurdle kan: nínú small high-risk cohort, peptide pool kò fa severe vaccine-related toxicity, ó sì sáà generate T seṣẹli àmì tí a fẹ.

Hurdle tó tẹlẹ ga púpọ sí i. Olùṣewádíí ní láti fi hàn pé idáhùn dé relevant pancreatic tissue, persist ní lálẹ̀wu way, ó sì yí clinically meaningful èsì padà nínú larger, appropriately controlled population. Títí di ìgbà yẹn, èyí jẹ promising immune-engineering èsì, kì í se prevention èsì.

Àkótán mímó

Single-centre phase I idánwò kan fún six-mutation KRAS peptide vaccine sí ènìyàn 20 pèlú familial tàbí germline pancreatic-cancer ewu àti pancreatic cystic abnormality. Vaccine-related adverse ìṣẹ̀lẹ̀ jẹ́ grade 1 tàbí 2, olukopa 18 sì pade prespecified mutant-KRAS-specific T sẹ̀lì idáhùn criterion. Smaller follow-up itupalẹ̀ rí persistent idáhùn tàbí putative vaccine-induced clonotype nínú diẹ lára olukopa tí tí dé ọdún méjì. Kò sí olukopa tó develop PDAC ní median 16.5 months, ṣùgbọ́n idánwò jẹ́ single-arm, non-randomized, a kò sì àpẹrẹ̀ rẹ̀ láti idánwò prevention. Vaccine náà experimental; iwádíí ẹ̀ ̀ àtìlẹ́yìn fún larger efficacy idánwò, kì í ẹ̀ claim pé pancreatic cancer ti jẹ́ prevented.

àyèwò láìsí àsoḍùn

Ohun tí iwé iwádíí náà fi hàn: Nínú selected high-risk olukopa 20, mKRAS-VAX kò ní reported vaccine-related ìṣẹ̀lẹ̀ tó ju grade 2 lọ, ó sì generate prespecified blood T sẹ̀lì idáhùn nínú 18 lára 20. Diẹ lára immune idáhùn àti putative vaccine-induced clonotype ̀ sì detectable ní later visit.

Ohun tí ó ń ẹ̀ ileri ṣùgbọ́n tí a kò tì fidí múlẹ̀: Pé T sẹ̀lì wònyí lè fúnni ní useful immune surveillance lòdì sí pancreatic precursor lesion, kí wòn sì dín PDAC incidence kù ní ojò iwájú.

Ohun tí kò fi hàn: Prevention pancreatic cancer; ìṣẹ̀gùn efficacy; approval; ànfààní nínú gbogbogbò population; tissue-level killing ti precancer sẹ̀lì; tàbí long-term ààbò nínú large population.

Àwọn ààlà pàtàkì: Participant 20; single centre; open-label, non-randomized àti single-arm; short median follow-up; kò sí efficacy endpoint; post hoc cyst itupalẹ̀ pèlú non-randomized comparator; optional long-term visit àti small immune-analysis subset; measurement púpọ̀ confined sí peripheral blood.

Ìgboyà mélòó ni olùkà gbogbogbòò yẹ kí ó ní? Ìgboyà àárín pé vaccine jẹ́ tolerable àti immunogenic nínú small cohort yí. Ìgboyà kéré gan-an pé ó dèna pancreatic cancer, nítorí iwádíí yí kò idánwò ibéèrè yèn ní ọ̀nà tó lè dá a lóhùn.

Àwọn orísun

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>