

The Clean Paper

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

Wagonjwa watatu vijana walikuwa hai bila ugonjwa miaka baada ya kupokea seli T za majaribio. Jaribio la awamu ya 1 haliwezi kuonyesha kilichosababisha matokeo hayo

ReMIND iliingiza kwa njia ya mshipa seli T zilizokuzwa maabara kutoka damu ya kila mgonjwa mwenyewe kwa watoto na vijana 33 wenye uvimbe wa ubongo wenye hatari kubwa. Seli hizo zilipanuliwa ili ziitikie protini tatu zinazoweza kuwapo katika seli za saratani. Wagonjwa watatu walikuwa na vipindi bila ugonjwa vya zaidi ya miezi 31.8, 41.2 na 51.6 kutoka kwa infusion ya kwanza, ikiwemo mwitikio mmoja kamili kulingana na vigezo vya picha. Katika kundi la uvimbe mkali wa shina la ubongo, hakuna picha iliyoonyesha kupungua au kutoweka kwa kutosha kufikia kizingiti cha mwitikio kilichowekwa mapema na jaribio. Jaribio hilo hilo la mapema la usalama na dozi lilirekodi kifo kimoja kilichokuwa kikubwa vya kutosha kuhesabiwa dhidi ya kuongeza dozi chini ya sheria zake. Bila kundi la kulinganisha, utafiti hauwezi kuonyesha ikiwa seli T zilisababisha matokeo hayo matatu.

Written by Cinzia Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso and Matteo · Edited by Laura Nesso and Michele Renda · Figures by Cinzia Vaglio and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial*, Stephanie Gomez, Rachel A. DiCioccio, Ashley E. Geiger, Melanie L. Grant, Emily Reynolds, Anushree Datar, Chase D. McCann, Jay Tanna, Divyesh Kukadiya, Fahmida Hoq, Anqing Zhang, Patrick J. Hanley, Jennifer L. Webb, Lindsay B. Kilburn, Brian R. Rood, Adriana Fonseca, Holly J. Meany, L. Gilbert Vezina, Roger J. Packer, Conrad Russell Y. Cruz, Catherine M. Bollard & Eugene I. Hwang, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026) · DOI: 10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction

Nature Medicine ilitoa Author Correction tarehe 22 Julai 2026 ili kufafanua maneno katika taarifa ya migongano ya maslahi. Makala iliyosahihishwa ndiyo imetumika hapa; data za kliniki na hitimisho hazikubadilishwa.

Author Correction →

Wagonjwa watatu vijana walikuwa hai bila ugonjwa miaka baada ya kupokea seli T za majaribio. Jaribio la awamu ya ı haliwezi kuonyesha kilichosababisha matokeo hayo

Zaidi ya miezi 31.8. Zaidi ya miezi 41.2. Zaidi ya miezi 51.6.

Hivyo ni vipindi vitatu bila ugonjwa vilivyorekodiwa kuanzia infusion ya kwanza ya matibabu ya majaribio ya seli T. Cha kwanza kilikuwa cha mgonjwa wa miaka 14 ambaye medulloblastoma yake ilikuwa imerudi mara kadhaa; uchunguzi uliishia mgonjwa alipoondoka kwenye utafiti. Cha pili kilikuwa cha mtoto wa miaka 8 mwenye astroblastoma adimu na kilikuwa bado kinaendelea wakati wa tarehe ya mwisho ya data ya makala. Cha tatu kilikuwa cha mgonjwa wa miaka 14 ambaye glioblastoma yake ilikuwa imerudi na pia kilikuwa bado kinaendelea.

Kuhesabu miezi kunaweza kusikika kama lugha ya kliniki na ya mbali. Hapa ndiyo njia pekee ya uaminifu ya kuweka ukweli wa kibinadamu mbele yetu. Makala haituelezi miaka hiyo ilihisika vipi. Lakini inatuambia kwamba wagonjwa watatu vijana wenye uvimbe wa ubongo wa hatari kubwa walikuwa hai bila ugonjwa uliorekodiwa kwa vipindi vilivyopimwa kwa miaka baada ya kupokea seli hizo.

Haituambii **kwamba seli hizo zilisababisha matokeo hayo**.

Tofauti hiyo ndiyo uti wa mgongo wa simulizi hili. ReMIND ilikuwa open-label, yaani familia na wahudumu wa afya walijua ni matibabu gani yaliyotolewa. Pia haikuwa ya ugawaji nasibu: hakukuwa na kundi la kulinganisha lililopangiwa. Na ilikuwa awamu ya 1, utafiti wa mapema uliojengwa kwanza kupima kama seli T zinazolenga malengo mengi zingeweza kutengenezwa, kutolewa na kuchunguzwa katika dozi inayovumilika — si kama zingeongeza uhai. Utafiti ulirekodi historia tatu za kliniki zisizo za kawaida. Pia ulirekodi kwamba, katika kundi lake la uvimbe mkali wa shina la ubongo, hakuna picha iliyokuwa na kupungua au kutoweka kwa kutosha kufikia kizingiti cha mwitikio kilichowekwa mapema na jaribio; ulirekodi matukio mawili makubwa yaliyoweza kuhusiana na matibabu yaliyohusisha uvimbe kuvimba, na tukio moja la kifo lililokuwa kubwa vya kutosha kuhesabiwa dhidi ya kuongeza dozi chini ya sheria za jaribio.

Miaka hiyo ni halisi. Uhusiano wa kisababishi hauna uhakika. Ukweli wote wawili unastahili kuwa sehemu kuu ya simulizi.

Matibabu yaliyotengenezwa kutoka damu ya kila mgonjwa mwenyewe

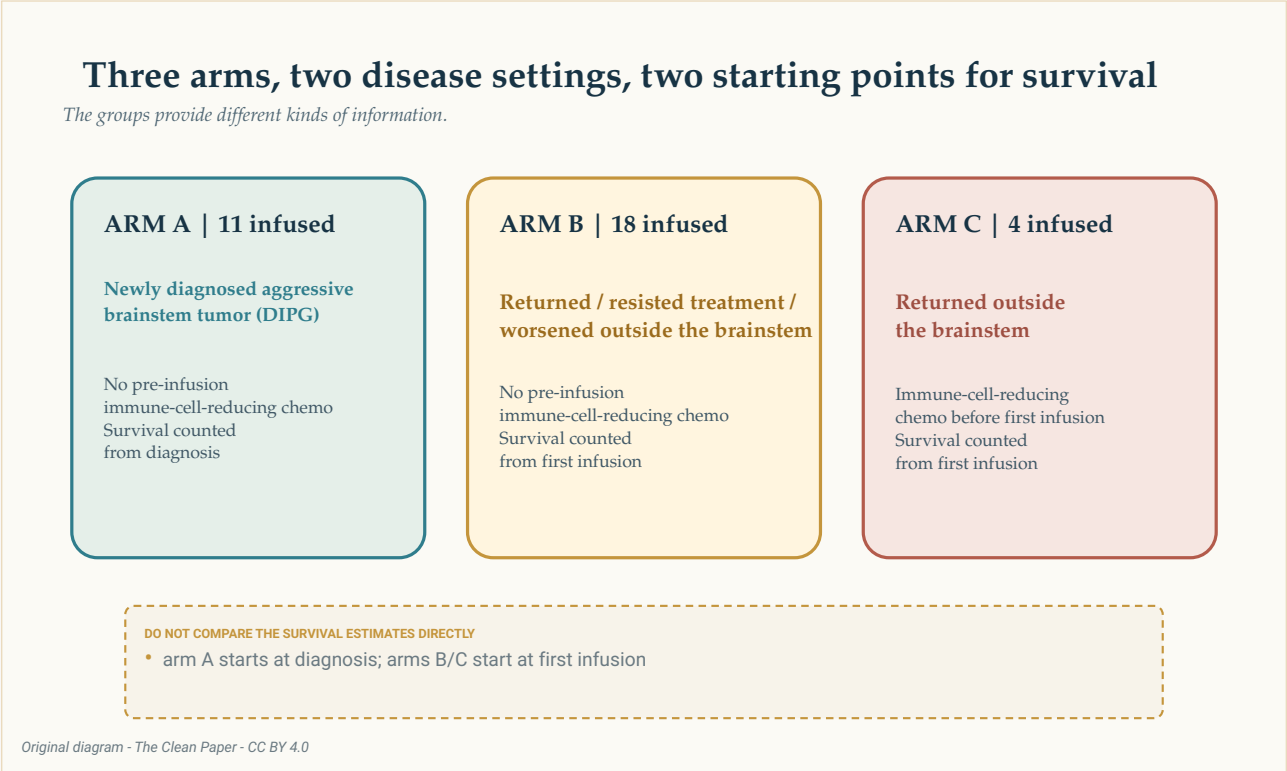
Matibabu yanaitwa **TAA-T therapy**, kifupi cha seli T maalumu kwa antijeni zinazohusishwa na uvimbe. Seli T ni seli za kinga zinazoweza kutambua vipande maalumu vya molekuli. Watafiti walikusanya damu kutoka kwa kila mshiriki, kisha wakakuza seli T za mtu huyo mwenyewe maabara huku wakiziweka wazi kwa vipande vya protini tatu zinazohusishwa na uvimbe: **WT1** (Wilms tumor 1), **PRAME** (preferentially expressed antigen in melanoma) na **survivin**, protini inayohusika katika uhai na mgawanyiko wa seli. Protini hizi zinaweza kuwapo katika uvimbe wa ubongo wa watoto na zinaweza kufanya kazi kama alama za kuelekeza seli za kinga, lakini si maalumu kwa saratani pekee.

Hizi hazikuwa **seli CAR-T**, ambazo ni seli T zilizobadilishwa kijeni ili kubeba kipokezi kilichoundwa maabara — kihisi kipya kwa lengo lililochaguliwa. ReMIND ilitumia njia tofauti: ilichagua na kupanua seli T zinazotokea kiasili ambazo ziliitikia malengo matatu ya vipande vya protini, bila kuzibadilisha kijeni. Seli zilipimwa, zikagandishwa na baadaye kuingizwa kwenye mshipa. Kwa kulenga vitu vitatu badala ya kimoja, watafiti walitumaini kupunguza uwezekano kwamba uvimbe wenye aina tofauti za seli ungeweza kukwepa matibabu kwa sababu ni baadhi tu ya seli zilizobeba lengo moja fulani.

> **Hii inatofautianaje na CAR-T?**
>
> Utengenezaji wa CAR-T huipa seli T kipokezi kipya, bandia ili iweze kutambua moja kwa moja alama iliyochaguliwa. Utengenezaji wa TAA-T hauongezi kipokezi. Unakuza mchanganyiko wa seli T ambazo hazijabadilishwa na ambazo vipokezi vyake vilivyopo tayari huitikia vipande vya protini vinavyohusishwa na WT1, PRAME au survivin. Hizi ni njia tofauti za kutengeneza matibabu ya seli za kinga; ushahidi kwamba njia moja inafanya kazi katika saratani fulani hauwezi kuhamishwa moja kwa moja kwa njia nyingine.

Huo ni mkakati unaoeleweka, si utaratibu wa kliniki uliothibitishwa. Jaribio halikuonyesha kwamba seli zilizowekwa kwa infusion ziliingia katika uvimbe fulani, zilibaki humo au ziliuua. Maswali yake ya msingi yalikuwa ya msingi zaidi: je, bidhaa inayoweza kutumika ingeweza kutengenezwa, je ingeweza kutolewa, ni dozi gani inapaswa kuendelezwa, na ni sumu gani zilionekana?

ReMIND iliandikisha makundi matatu katika Children's National Hospital. **Arm A** ilijumuisha wagonjwa waliogunduliwa hivi karibuni na **diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG)**, uvimbe mkali unaokua kupitia pons, sehemu ya shina la ubongo, na ambao ni mgumu kuondoa kwa upasuaji. **Arm B** ilijumuisha uvimbe wa ubongo na uti wa mgongo nje ya shina la ubongo ambao ulikuwa umerudi, umekataa matibabu au umezidi kuwa mbaya. Hakuna kundi kati ya hayo mawili lililopokea lymphodepletion, yaani kozi fupi ya kemotherapi inayopunguza kwa muda baadhi ya seli za kinga zilizopo mwilini kabla ya infusion ya seli za kinga. **Arm C** ilikuwa upanuzi wa wagonjwa wanne wenye uvimbe nje ya shina la ubongo ambao ulikuwa umerudi, na iliongeza kemotherapi hii kabla ya infusion kwa kutumia fludarabine na cyclophosphamide.



ReMIND ilitumia arms tatu zenye magonjwa tofauti na matumizi tofauti ya kemotherapi kabla ya infusion. Uhai katika arm A ulipimwa kuanzia utambuzi; katika arms B na C ulipimwa kuanzia infusion ya kwanza ya TAA-T, kwa hiyo makadirio hayawezi kulinganishwa moja kwa moja.

The Clean Paper CC BY 4.0

Hamsini na mmoja walikubali kushiriki; thelathini na watatu walipokea infusion

Idadi ya wagonjwa ilipungua katika kila hatua ya vitendo.

Wagonjwa hamsini na mmoja walitoa idhini. Arobaini na wanane walikusanyiwa damu. Kati ya hao 48, wagonjwa 41, au 85.4%, walitengenezewa bidhaa ya TAA-T katika dozi ya kwanza iliyopangwa na jaribio au zaidi. Thelathini na watatu walipokea angalau infusion moja: 11 katika arm A, 18 katika arm B na 4 katika arm C.

Baadhi ya wagonjwa walipoteza sifa za kushiriki au walifariki kabla ya matibabu. Wagonjwa saba ambao damu yao ilikuwa imekusanywa hawakufikia bidhaa inayoweza kutumika katika kiwango cha kwanza cha dozi kilichopangwa: sita kwa sababu seli hazikuongezeka vya kutosha maabara na mmoja kwa sababu bidhaa haikufaulu ukaguzi wa lazima wa ubora. Wagonjwa tisa ambao mavuno yao ya kwanza hayakutosha walilazimika kuhamishiwa kwenye dozi ya chini.

Mchakato uliimarika wakati wa utafiti. Baada ya kukusanya kiasi kikubwa zaidi cha damu na kubadilisha jinsi seli zilivyokuzwa, wagonjwa wote 14 ambao damu yao ilikusanywa baada ya mabadiliko hayo walitoa angalau dozi moja ya matibabu katika dozi ya kwanza iliyopangwa na jaribio au zaidi.

Huo ni ushahidi halisi kuhusu uwezo wa kutengeneza matibabu. Si matokeo kuhusu afya ya wagonjwa.



Jaribio lilianza na wagonjwa 51 waliotoa idhini na likawaingiza kwa infusion 33. Wale 18 ambao hawakufika kwenye infusion ni sehemu ya ushahidi: ukusanyaji wa damu, utengenezaji wa matibabu, kuendelea kutimiza masharti ya jaribio na kuzorota kwa afya vyote viliathiri nani aliyefikia matibabu.

The Clean Paper CC BY 4.0

Kwa kutumia mfano wake wa kitakwimu wa dozi na usalama, utafiti ulichagua lengo la **seli milioni 80 kwa kila dozi kwa kila mita ya mraba ya eneo la uso wa mwili linalokadiriwa (8×10^7 cells/m^2)**. Eneo la uso wa mwili ni makadirio ya kliniki ya ukubwa wa jumla wa mwili yanayohesabiwa kutoka urefu na uzito; halimaanishi kwamba madaktari walipima sehemu ya ngozi, ubongo au uvimbe. Majaribio ya saratani na ya watoto huitumia kupima dozi iliyopangwa kwa wagonjwa wa ukubwa tofauti — kwa mfano, mgonjwa mwenye eneo la uso wa mwili linalokadiriwa kuwa 1.2 m^2 angekuwa na dozi lengwa ya seli milioni 96 kwa uingizaji mmoja. Mfano pia uliita dozi ya seli milioni 80 kwa m^2 kuwa dozi ya juu zaidi inayokadiriwa kuvumilika — dozi ya juu zaidi inayotarajiwa kubaki chini ya kizingiti cha sumu isiyokubalika cha jaribio. Maneno hayo ni muhimu: wagonjwa waliotibiwa kwa kweli hawakufikia kikomo cha sumu kilichoonekana. Hili lilikuwa pendekezo la mfano kwa utafiti wa awamu ya 2, si uthibitisho kwamba dozi hiyo ni salama kwa upana.

Madhara mengi yaliyorekodiwa yalikuwa madogo au ya wastani. Tukio moja la kifo lilifikia kanuni ya sumu inayozuia kuongeza dozi

Tukio baya ni tatizo lolote la afya lililorekodiwa wakati wa utafiti; halisababishwi moja kwa moja na matibabu kwa ufafanuzi. Daraja la 1 na 2 humaanisha kidogo au wastani, daraja la 3 ni kali, daraja la 4 ni la kutishia maisha na daraja la 5 ni kifo. Katika ReMIND, matukio 293 kati ya 332 yaliyorekodiwa, au 88%, yalikuwa daraja la 1 au 2. Matukio ya kawaida yalijumuisha maumivu ya kichwa, uchovu au kulegea, kichefuchefu na kutapika. Wagonjwa watatu kati ya 33 waliopokea infusion walikuwa na matukio ya daraja la 3 au zaidi ambayo yalitokea au yalizidi kuwa mabaya baada ya matibabu na yalichukuliwa kuwa angalau yanaweza kuhusiana na TAA-T. Wagonjwa wawili walikuwa na matukio makubwa ambayo yaliweza kuhusiana na matibabu yaliyohusisha edema — uvimbe wa tishu ndani au karibu na ubongo au uvimbe wa saratani.

Mmoja wao alikuwa **P27**, mgonjwa mwenye DIPG. Siku kumi baada ya infusion, P27 alipata hydrocephalus, mkusanyiko hatari wa maji ndani ya ubongo, pamoja na kuvimba kwa uvimbe na shida ya kupumua. Mgonjwa hakuboreka baada ya madaktari kuweka bomba la kutoa maji linaloitwa shunt na kuongeza matibabu ya steroid ili kupunguza uvimbe. Tukio la kifo liliainishwa kama **sumu ya daraja la 5 inayozuia kuongeza dozi**: chini ya protokali, lilikuwa kubwa vya kutosha kuhesabiwa dhidi ya kuendelea kuongeza dozi.

Rekodi ya usalama ya jaribio yenyewe inahifadhi hukumu mbili za uhusiano kwa wakati mmoja: tukio lilichukuliwa kuwa linaweza kuhusiana na tiba ya TAA-T na pengine lilihusiana na ugonjwa wa msingi. Picha zililingana na kuendelea kwa uvimbe. Utafiti hauwezi kuchagua sababu moja, na makala kuhusu utafiti huo haipaswi kufanya hivyo pia.

Kifo hicho kilisababisha kusitishwa kwa muda kwa uandikishaji. Protokali ilibadilishwa ili kuhitaji kipindi kirefu zaidi cha uthabiti wa neva na muda mfupi zaidi kati ya mionzi na infusion ya kwanza. Wagonjwa wengine watano wa arm A baadaye walitibiwa katika dozi zilezile zilizopangwa au za juu bila tukio jingine lililofikia kanuni ya kuzuia kuongeza dozi.

Tukio kubwa la pili lilitokea kwa **P42**, aliyekuwa na diffuse midline glioma iliyokuwa ikizidi kuwa mbaya katika thalamus, sehemu ya kina ya ubongo. Siku kumi na sita baada ya infusion, upigaji picha kwa mwangwi wa sumaku (MRI) ilionyesha kuvimba kwa ubongo pamoja na maumivu ya kichwa na dalili nyingine za neva. Dalili zilirudi katika kiwango chake cha awali baada ya bevacizumab, dawa inayoweza kupunguza uvimbe unaohusiana na uvimbe wa saratani. Tukio hili halikufikia kanuni ya kuzuia kuongeza dozi.

Wagonjwa wote wanne katika arm C walipata kwa muda cytopenia za daraja la 3 — idadi ndogo ya seli za damu — zilizotarajiwa kutokana na kemotherapi ya kabla ya infusion; matukio hayo yaliondolewa kwenye uchanganuzi wa pamoja wa usalama wa TAA-T. Mshiriki mmoja katika utafiti wote alikidhi kwa uchunguzi wa baadaye vigezo vya cytokine release syndrome ndogo, mwitikio wa uchochezi wa mwili mzima unaoweza kutokea seli za kinga zinapoamilishwa.

Hitimisho lililopimwa ni kwamba matibabu ya TAA-T kwa ujumla yalivumilika katika kundi hili dogo

la awamu ya 1. Neno lisilo na mpaka **salama** lingefuta ukubwa mdogo wa utafiti, matukio mawili makubwa ya kuvimba na sumu ya daraja la 5 iliyosababisha kifo na kuzuia kuongeza dozi.

Kilichotokea katika makundi

Makundi haya mawili ya kliniki yanahitaji kubaki tofauti.

Katika arm A, kundi la DIPG, mediani ya muda bila kuendelea kwa ugonjwa — muda hadi uvimbe ulipozidi kuwa mbaya au mgonjwa kufariki — ilikuwa **miezi 10.5 kutoka utambuzi**. Mediani ya uhai wa jumla — muda ambao wagonjwa walibaki hai — ilikuwa **miezi 13.7 kutoka utambuzi**. Wagonjwa kumi walikuwa na picha ambazo zingeweza kuhukumiwa kwa kutumia sheria za mwitikio zilizowekwa mapema katika protokali: sita walikuwa na ugonjwa thabiti, yaani hakuna kupungua kwa kutosha kuhesabiwa kama mwitikio wala ukuaji wa kutosha kuhesabiwa kama kuendelea kwa ugonjwa, na wanne walikuwa na ugonjwa unaoendelea. **Hakuna picha iliyoonyesha kupungua au kutoweka kwa kutosha kufikia kizingiti cha jaribio kilichowekwa mapema kwa mwitikio wa kimalengo.**

Arms B na C ziliunganisha uvimbe mbalimbali nje ya shina la ubongo ambao ulikuwa umerudi, umekataa matibabu au umezidi kuwa mbaya, kwa sababu arm C ilikuwa ndogo mno kwa kulinganisha kwa maana peke yake. Hapa, uhai ulihesabiwa kutoka **infusion ya kwanza**, si utambuzi. Mediani ya muda kabla ya uvimbe kuzidi kuwa mbaya au kifo ilikuwa **miezi 5.0**, na mediani ya muda wa kuwa hai ilikuwa **miezi 12.7**, zote zikipimwa kutoka infusion. Makadirio hayo hayawezi kulinganishwa moja kwa moja na nambari za arm A zinazopimwa kutoka utambuzi.

Miongoni mwa wagonjwa kumi katika arms B na C wenye ugonjwa unaopimika — angalau eneo moja la uvimbe ambalo ukubwa wake ungeweza kupimwa kwa uhakika kwenye picha — watano walikuwa na ugonjwa thabiti na watano walikuwa na ugonjwa unaoendelea. Mmoja wa wagonjwa watano walioainishwa kuwa na ugonjwa thabiti, P37, alikuwa na kupungua kwa kidonda kwa zaidi ya 90% lakini hali yake ilizorota kabla ya picha ya pili kuthibitisha hilo. Mwitikio wa sehemu ulihitaji kupungua kwa kutosha kuvuka kizingiti kilichowekwa mapema na protokali na picha ya baadaye kuthibitisha hilo, kwa hiyo protokali haikuainisha matokeo ya P37 kama mwitikio wa sehemu.

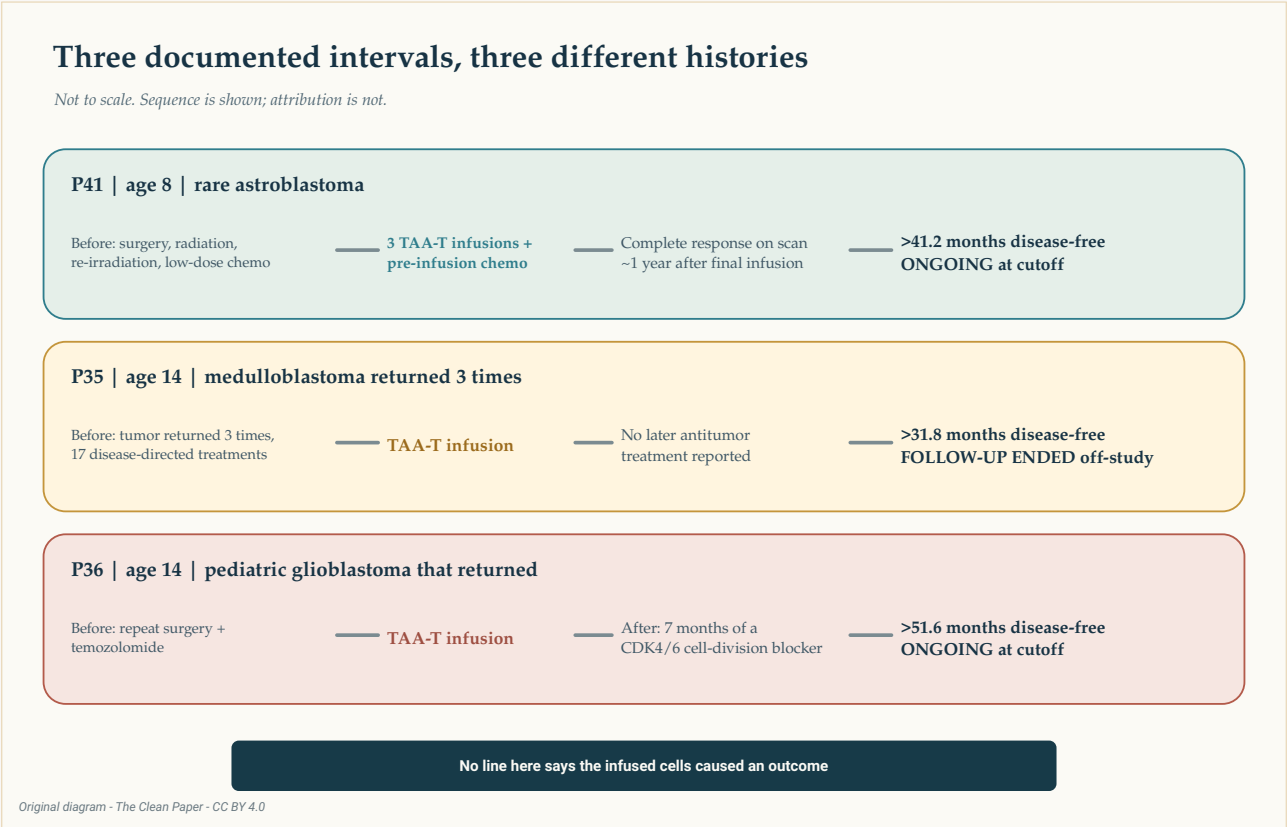
Wagonjwa wengine watano walikuwa na ugonjwa usiopimika lakini bado unaoweza kutathminiwa: madaktari waliweza kuhukumu mabadiliko kwenye picha, lakini hakuna eneo la uvimbe lililostahili kipimo cha ukubwa kinachotegemewa. Mwitikio wao bora ulikuwa mwitikio mmoja kamili, ugonjwa thabiti kwa watatu na ugonjwa unaoendelea kwa mmoja. Mwitikio kamili ulikuwa wa P41. Chini ya sheria za picha za protokali, “mwitikio kamili” ulimaanisha kwamba ugonjwa unaoonekana ambao haukuwa lengo la kipimo ulitoweka; haukumaanisha uthibitisho wa kupona kabisa. Haukuwa asilimia inayotegemewa ya kupungua kwa kidonda lengwa kinachopimika na haupaswi kuingizwa katika hesabu ya wagonjwa kumi wenye ugonjwa unaopimika.

> **Wataalamu wa radiolojia huainishaje mwitikio?**
>
> Kabla ya matibabu, wataalamu wa radiolojia hutambua vidonda “lengwa” ambavyo ni vikubwa

> na wazi vya kutosha kupimwa mara kwa mara. Ugonjwa mwingine unaoonekana unaweza kufuatiliwa kama ugonjwa “usiolengwa” bila kupewa asilimia ya mabadiliko inayotegemewa. Mwitikio wa sehemu huhitaji kupungua kwa kutosha katika vidonda lengwa vilivyopimwa na kwa kawaida picha ya baadaye ili kuthibitisha hilo. Mwitikio kamili huhitaji kutoweka chini ya vigezo husika vya picha. Lebo hizi zinaeleza picha katika nyakati fulani; peke yake hazithibitishi kupona wala kutambua ni matibabu gani yaliyosababisha mabadiliko.

Maisha matatu, hadithi tatu tofauti za ushahidi

Vipindi vitatu virefu ni rahisi zaidi kueleweka vibaya vinapobanwa katika sentensi moja. Historia zao za matibabu na mipaka ya vipimo hazikuwa sawa.



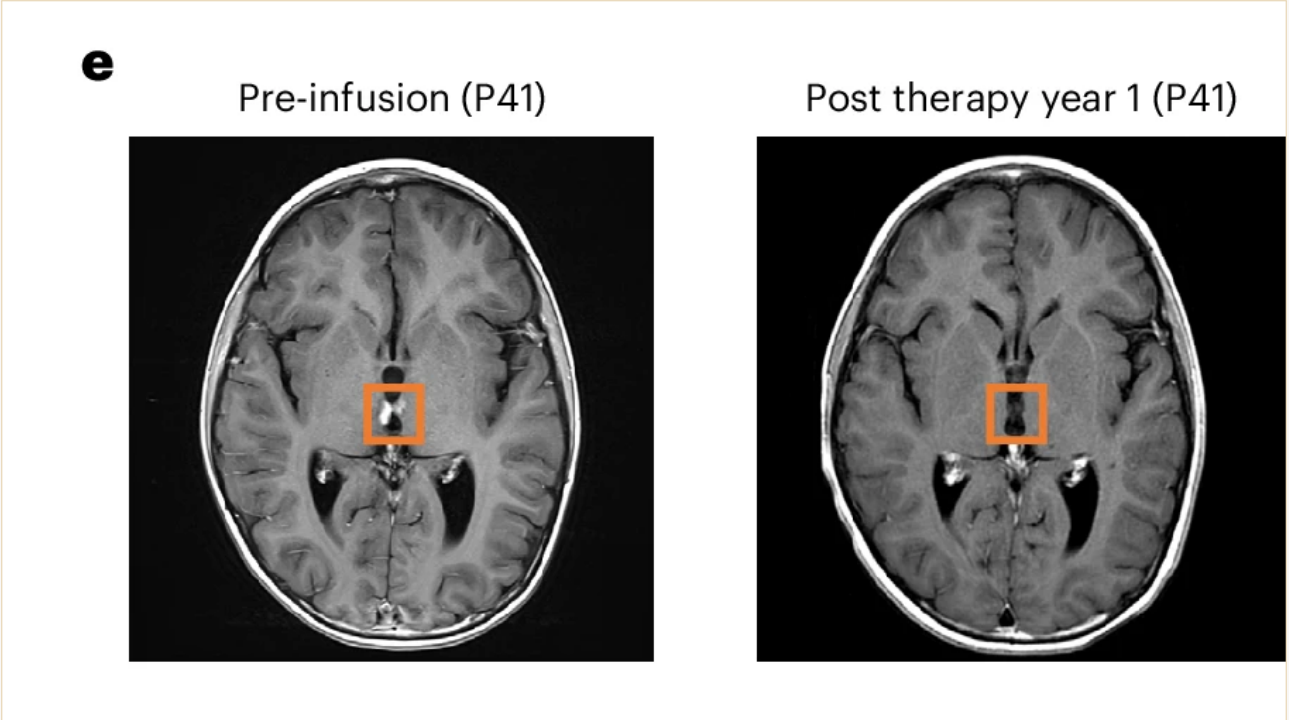
P41, P35 na P36 kila mmoja alikuwa na kipindi kirefu kilichorekodiwa bila ugonjwa baada ya infusion ya kwanza, lakini matibabu yao ya awali, matibabu ya baadaye, uwezo wa kupima ugonjwa mwanzoni na hali ya ufuatiliaji vilitofautiana. Mistari ya muda inaonyesha mfuatano, si kisababishi.

The Clean Paper CC BY 4.0

P41: mwitikio kamili wenye mwanzo mgumu kutathmini

P41 aliingia kwenye jaribio akiwa na miaka 8 na **astroblastoma iliyokuwa imerudi na yenye mpangilio upya wa jeni EWSR1-BEND2**, sifa adimu ya uvimbe ambapo jeni mbili zilikuwa zimeungana. Uvimbe ulihusisha ventrikali ya tatu, mojawapo ya nafasi zenye maji zilizo ndani kabisa ya ubongo. Mtoto alikuwa amefanyiwa upasuaji wa kuondoa uvimbe na mionzi iliyolengwa, kisha kozi ya pili ya mionzi takriban miezi saba kabla ya TAA-T na kemotherapi ya dozi ndogo iliyokamilika takriban miezi miwili kabla ya infusion. P41 aliingia arm C, akapokea kemotherapi ya kupunguza seli za kinga kabla ya infusion na kisha infusion tatu za TAA-T.

Baada ya wataalamu kusoma tena picha za ubongo, ugonjwa wa mwanzo uliainishwa kuwa **usiopimika lakini unaoweza kutathminiwa**: unaonekana vya kutosha kuhukumiwa, lakini haufai kwa kipimo cha ukubwa kinachotegemewa. Takriban mwaka mmoja baada ya infusion ya mwisho, kutoweka kwa kidonda kisichokuwa lengwa kuliunga mkono uainishaji wa waandishi wa mwitikio kamili kwenye picha. Data chanzo zinaonyesha kipindi bila ugonjwa cha zaidi ya **miezi 41.2 kutoka infusion ya kwanza**, ambacho kilikuwa bado kinaendelea katika tarehe ya mwisho ya 1 Januari 2026.



Picha hizi za MRI za T1 baada ya utofautishaji zinaonyesha P41 kabla ya infusion na mwaka mmoja baada ya infusion ya mwisho. Miraba ya chungwa, iliyoongezwa na waandishi wa utafiti, inaonyesha eneo ambako kidonda kinachoongeza kontrasti kilionekana kabla ya infusion na hakikuonekana mwaka wa 1; waandishi waliainisha hili kama mwitikio kamili. Kutoweka huko ni uchunguzi halisi na wenye kutia matumaini, lakini kisa hiki kimoja hakiwezi kutuambia kilichosababisha: ugonjwa wa mwanzo wa P41 uliweza kutathminiwa lakini haukupimika kwa uhakika, mtoto alikuwa amepokea mionzi ya pili na kemotherapi kabla ya TAA-T, mwitikio ulitokea baada ya muda, na jaribio halikuwa na kundi la udhibiti.

Gomez et al. / Nature Medicine CC BY-NC-ND 4.0

Hilo ndilo uchunguzi wa kushangaza zaidi katika jaribio na pia hadithi yake dhaifu zaidi ya

kisababishi. Historia ya asili ya uvimbe huu haijafafanuliwa kikamilifu. Kiasi cha uvimbe hai mwanzoni kilikuwa kigumu kuthibitisha. Mionzi ya pili na kemotherapi zilitangulia seli. Mwitikio ulitokea baada ya muda, na hakukuwa na kundi la udhibiti.

Ushahidi wa kinga hauzibi pengo hilo. Utafiti ulitumia **ELISpot assay**, kipimo cha maabara kinachogundua ishara zinazotolewa na seli T moja moja zinapoingiliana na lengo lililochaguliwa. Seli zilizotengenezwa kwa ajili ya P41 zilipimwa kuwa hasi chini ya sheria za awali za uchanganuzi wa utafiti. Matokeo chanya yalionekana tu katika uchanganuzi wa pili usio mkali sana na baadaye yaliondolewa kwa sababu ya wasiwasi wa false positive; sahani ya kipimo kilikuwa imepasuka, uvujaji uliwezekana na hakuna bidhaa iliyobaki kwa kupimwa tena. Watafiti pia hawakuweza kufuatilia seli zilizoingizwa kwa alama zao za kipekee za vipokezi vya seli T, zinazoitwa **clonotypes**. Hakuna bidhaa iliyobaki ili kubaini ni alama zipi zilikuwa za infusion, na sampuli za baadaye za mchanganyiko wa seli za kinga kutoka damu zilitumika tu katika uchanganuzi mpana, si kulinganisha moja kwa moja bidhaa na damu. Kwa hiyo sampuli zilizopatikana hazikuweza kuthibitisha moja kwa moja kubaki kwa muda mrefu au kuongezeka kwa seli kutoka bidhaa ya infusion.

> **Vipimo hivi vya kinga vinaweza kuonyesha nini?**
>
> ELISpot huuliza ikiwa seli T hutoa ishara zinapowekwa pamoja na lengo lililochaguliwa maabara. Ufuatiliaji wa alama za vipokezi huuliza ikiwa familia zilezile za seli T zilizopatikana katika bidhaa ya infusion zinaweza baadaye kupatikana na kupimwa katika damu au tishu. Matokeo yenye kushawishi yanaweza kuunga mkono mnyororo kutoka utambuzi wa lengo hadi kudumu kwa seli, lakini hata hivyo hayangethibitisha kwamba seli hizo zilisababisha mwitikio wa kliniki. Hapa, matatizo ya kiufundi na kukosekana kwa sampuli zinazolingana kuliacha hata mnyororo huo wa ushahidi wa kuunga mkono ukiwa haujakamilika.

Kwa hiyo utafiti haukuonyesha kwamba seli za P41 zilizoingizwa zilitambua malengo yaliyokusudiwa, zilibaki mwilini au zilisababisha mwitikio kamili.

P35: zaidi ya miezi 31.8, kisha ufuatiliaji ukaisha

P35 aliingia akiwa na miaka 14 na medulloblastoma ya daraja la 4, saratani ya ubongo ya daraja la juu, iliyogunduliwa mara ya kwanza akiwa na miaka 7. Kufikia uandikishaji, ugonjwa ulikuwa umerudi mara tatu na mgonjwa alikuwa amepokea **matibabu 17 yaliyolenga ugonjwa**.

Baada ya TAA-T, makala inaripoti uthabiti wa muda mrefu kwenye picha bila matibabu ya ziada dhidi ya uvimbe. Data chanzo zinaandika kipindi bila ugonjwa cha zaidi ya **miezi 31.8 kutoka infusion ya kwanza**. Wakati huo P35 aliondoka kwenye utafiti. Katika takwimu za utafiti, uchunguzi huo **ulikatwa (censored)**: ufuatiliaji uliishia hapo, bila kudhani kilichotokea baadaye. Haupaswi kuendelezwa hadi tarehe ya mwisho ya makala.

Mwanzoni, ugonjwa haukuweza kupimwa kwa kuaminika wala kutathminiwa vya kutosha kwenye picha ili kuainisha mwitikio. Historia pana ya matibabu na kutokuwepo kwa kundi la kulinganisha lililogawiwa nasibu hufanya isiwezekane kuhusisha kipindi hicho na uingiliaji mmoja.

P36: upasuaji na kemotherapi kabla, matibabu lengwa baada

P36 aliingia akiwa na miaka 14 na glioblastoma ya watoto iliyokuwa imerudi baada ya kuendelea licha ya kemotherapi ya kawaida pamoja na mionzi na **PARP inhibitor** ya majaribio, dawa iliyokusudiwa kuzuia mojawapo ya njia ambazo seli za uvimbe hutumia kurekebisha DNA iliyoharibika. Uvimbe uliendelea takriban miezi mitatu kabla ya infusion ya kwanza; upasuaji mwingine na kemotherapi ya temozolomide vilifuata kabla ya TAA-T.

Hakuna matibabu yaliyolenga ugonjwa yaliyotolewa wakati wa matibabu hai ya TAA-T, lakini baada ya infusion ya mwisho P36 alipokea miezi saba ya **CDK4/6 inhibitor**, dawa lengwa iliyoundwa kupunguza kasi ya mgawanyiko wa seli. Data chanzo zinaandika kipindi bila ugonjwa cha zaidi ya **miezi 51.6 kutoka infusion ya kwanza**, ambacho kilikuwa bado kinaendelea wakati wa tarehe ya mwisho ya utafiti.

Kipindi hicho ndicho kirefu zaidi kati ya vitatu. Pia kiko ndani ya mfuatano wenye upasuaji, kemotherapi, TAA-T na matibabu lengwa yaliyofuata. Jaribio haliwezi kutenganisha athari zao.

Kwa nini “baada ya” haiwezi kuwa “kwa sababu ya”

Visa hivi vina umuhimu hasa kwa sababu mipaka yake imewekwa karibu nayo.

ReMIND haikuwa ya ugawaji nasibu, haikuwa na kundi la udhibiti linaloendelea kwa wakati mmoja, na haikuwa kubwa vya kutosha wala haikuundwa kupima kama matibabu yalifanya kazi. Arms B na C ziliunganisha utambuzi tofauti, kiasi tofauti cha ugonjwa, matibabu ya awali na mwenendo unaotarajiwa wa ugonjwa; kuviunganisha kulikuwa chaguo la maelezo lililofanywa baada ya watafiti kuona data. Arm C iliongeza kemotherapi ya kupunguza seli za kinga kabla ya infusion, ilhali arm B haikufanya hivyo. Baadhi ya wagonjwa walipokea matibabu ya ziada baada ya TAA-T. Watu waliobaki bila kuendelea kwa ugonjwa walikuwa na uvimbe mdogo sana unaoonekana mwanzoni, jambo ambalo lenyewe linaweza kuathiri matokeo.

ClinicalTrials.gov na makala huhesabu ushiriki kwa njia tofauti. Rejesta kwa sasa inaorodhesha watu 33 kama walioandikishwa na inalenga kipimo chake kikuu cha usalama katika siku 42 za kwanza. Makala na protokali huanza na watu 51 waliotoa idhini, huripoti 33 waliopokea infusion, na hueleza maswali yake makuu kuwa usalama, kama matibabu yangeweza kutengenezwa na kutolewa, na ni dozi gani ingeendelea mbele. Makala hii hutumia ufafanuzi wa makala na protokali badala ya kuchanganya mifumo hiyo miwili ya kuhesabu.

Hakuna tahadhari kati ya hizi inayofanya vipindi vitatu visiwe muhimu. Zinabainisha aina ya umuhimu ambao ushahidi unaweza kubeba.

Matokeo ni **ishara ya awali**: sababu ya kupima mkakati huo katika utafiti ulioundwa kukadiria manufaa, wenye vipimo vya kibayolojia vilivyo wazi zaidi na kundi la kulinganisha linaloweza kutenganisha matibabu na uteuzi, muda na huduma nyingine. Si ushahidi kwamba watoto watatu waliponywa na seli T. Si ushahidi kwamba seli zilivuka blood-brain barrier — mpaka wa kinga kati ya damu inayozunguka na tishu za ubongo — na kuua uvimbe. Si matibabu ambayo familia zinaweza kuomba

sasa nje ya utafiti.

Nini kinafuata

Swali la vitendo la ReMIND — je, matibabu yangeweza kutengenezwa na kutolewa? — linahitaji hesabu mbili. Bidhaa ya TAA-T katika dozi ya kwanza iliyopangwa na jaribio au zaidi ilitengenezwa kwa wagonjwa 41 kati ya 48 ambao damu yao ilikusanywa, huku 33 kati ya wagonjwa 51 waliotoa idhini wakipokea angalau infusion moja. Mchakato wa kutengeneza matibabu pia uliimarika wakati wa jaribio. Historia za kliniki zinahalalisha kazi zaidi, lakini utafiti unaofuata lazima uulize swali tofauti.

Watafiti watahitaji kubaini kama seli hutambua kwa kuaminika malengo yaliyokusudiwa, zinaenda wapi, zinadumu kwa muda gani na kama matokeo yanaboreshwa ikilinganishwa na huduma nyingine. Tafiti kubwa zaidi pia zitahitajika kubainisha madhara yasiyo ya kawaida. Jaribio la baadaye lililoundwa kupima manufaa lazima lihifadhi tofauti ambazo utafiti huu wa awamu ya 1 haukuweza kutatua: aina ya uvimbe, kiasi cha ugonjwa, kemotherapi kabla ya infusion, matibabu ya awali na matibabu yaliyotolewa baadaye.

Kwa familia zinazokabili uvimbe wa ubongo kwa watoto, kutokuwa na uhakika si sawa na kutokuwa na chochote. Vipindi vitatu virefu vinaweza kustahili kuangaliwa bila kugeuzwa kuwa ahadi. Aina ya matumaini yenye heshima zaidi ni ile inayosema ukweli kuhusu kiasi ambacho bado hakijulikani.

Dokezo la uhariri: kile ambacho nambari haziwezi kubeba

Ni jambo la kawaida kutamani kwamba simulizi hili liishe kwa kila mtoto kupona. Haliishii hivyo. ReMIND ilifanywa katika magonjwa ambako familia zinaweza kukabili maamuzi mabaya sana na wahudumu wa kliniki lazima wachukue hatua bila kujua kama matibabu ya majaribio yatasaidia, hayatakuwa na athari au yatasababisha madhara.

Utafiti ulirekodi vipindi virefu bila ugonjwa. Pia ulirekodi matukio makali mabaya na kifo cha P27. Wachunguzi walihukumu tukio hilo la kifo kuwa linaweza kuhusiana na TAA-T na pengine lilihusiana na ugonjwa wa msingi; picha zililingana na kuendelea kwa ugonjwa. Kutokuwa na uhakika huko hakuwezi kutatuliwa baadaye, na hakupaswi kugeuzwa kuwa lawama.

Msimbo P27 unalinda faragha ya mtoto. Haupaswi kumfanya mtoto awe dhana isiyo na uso. Nyuma ya kila nambari ya mgonjwa kulikuwa na kijana, familia iliyofanya maamuzi chini ya shinikizo na timu ya kliniki iliyowajibika kwa huduma katika mazingira ambako hakuna chaguo lililokuwa na uhakika. Kushiriki hakukumlazimisha yeyote kati yao kutoa matokeo ya matumaini au ya “kishujaa”, na kifo hakiwi gharama inayokubalika kwa sababu tu utafiti wa baadaye unaweza kujifunza kutoka kwake.

Maendeleo ya tiba hayatengenezwi tu na matibabu yanayoponya. Utafiti wa awamu ya 1 unaweza pia kubaini nini kinaweza kutengenezwa na kutolewa, kutambua dozi ya kujaribiwa zaidi, kuonyesha ni madhara gani yanahitaji uangalifu na kuelekeza jinsi protokali inavyopaswa kubadilika. Maarifa hayo hayafuti mateso. Yanaunda wajibu wa kuyaripoti kwa uaminifu, kuyatumia kufanya tafiti za baadaye kuwa salama zaidi na kuwakumbuka watu

> waliowezesha maarifa hayo.

Muhtasari safi

ReMIND ilikuwa jaribio la mapema la awamu ya 1 la seli T zilizokuzwa kutoka damu ya kila mshiriki mwenyewe na kupanuliwa maabara ili ziitikie protini tatu zinazoweza kuwapo katika seli za saratani. Kati ya watoto na vijana 51 wenye uvimbe wa ubongo au uti wa mgongo wenye hatari kubwa waliotoa idhini, 48 walikusanyiwa damu, 41 walitengenezewa bidhaa katika dozi ya kwanza iliyopangwa au zaidi, na 33 walipokea angalau infusion moja. Matatizo mengi ya afya yaliyorekodiwa yalikuwa madogo au ya wastani, lakini wagonjwa watatu waliopokea infusion walikuwa na matukio makali au mabaya zaidi yaliyochukuliwa kuwa angalau yanaweza kuhusiana na matibabu; wawili walikuwa na matukio makubwa ya kuvimba kwa ubongo au uvimbe yaliyoweza kuhusiana, ikiwemo kifo kimoja kilichofikia kanuni ya jaribio ya kuzuia kuongeza dozi. Katika kundi la uvimbe mkali wa shina la ubongo, hakuna picha iliyoonyesha kupungua au kutoweka kwa kutosha kufikia kizingiti cha mwitikio kilichowekwa mapema. Katika makundi ya nje ya shina la ubongo, wagonjwa watatu vijana walikuwa na vipindi bila ugonjwa vya zaidi ya miezi 31.8, 41.2 na 51.6 kutoka infusion ya kwanza, ikiwemo mwitikio mmoja kamili chini ya vigezo vya picha. Ufuatiliaji uliisha mgonjwa mmoja alipoondoka kwenye utafiti; vipindi vingine viwili vilikuwa bado vinaendelea wakati wa tarehe ya mwisho. Jaribio halikuwa na kundi la udhibiti, halikuundwa kuthibitisha manufaa, na haliwezi kuonyesha kwamba tiba ya majaribio ya seli T ndiyo iliyosababisha matokeo hayo.

Ukaguzi bila chumvi

Makala inaonyesha nini: Bidhaa binafsi ya seli T inayolenga protini tatu zinazohusishwa na uvimbe ilitengenezwa katika dozi ya kwanza iliyopangwa na jaribio au zaidi kwa wagonjwa 41 kati ya 48 ambao damu yao ilikusanywa; wagonjwa 33 kati ya 51 waliotoa idhini walipokea angalau infusion moja. Mfano wa kitakwimu ulichagua dozi kwa majaribio ya baadaye. Jaribio lilirekodi matatizo ya afya yaliyotokea na vipindi vitatu virefu bila ugonjwa baada ya infusion.

Ni nini kinatia matumaini lakini hakijathibitishwa: Kwamba seli T za majaribio zilichangia kudhibiti ugonjwa kwa baadhi ya wagonjwa, hasa wale ambao walikuwa na uvimbe mdogo sana unaoonekana mwanzoni, na kwamba zinaweza kuwa na matumizi ya kliniki baada ya kupimwa katika tafiti zenye udhibiti.

Haionyeshi nini: Kwamba matibabu yaliwaponya watoto watatu; kwamba yalisababisha mwitikio kamili au vipindi virefu; kwamba seli za P41 zilizoingizwa zilithibitishwa kutambua malengo yaliyokusudiwa au kubaki mwilini; kwamba njia hii inafanya kazi katika uvimbe huu mkali wa shina la ubongo; au kwamba matibabu yanapatikana au ni salama kwa upana.

Mapungufu makuu: Huu ulikuwa utafiti wa mapema wa usalama na dozi ambapo kila mtu alijua matibabu yaliyotolewa na hakuna aliyegawiwa kwa nasibu katika kundi la kulinganisha; wagonjwa

33 wenye utambuzi tofauti walipokea infusion; ishara za mapema za manufaa hazikuwa swali kuu; uhai ulipimwa kutoka sehemu tofauti za kuanzia katika makundi; arm C ilikuwa na wagonjwa wanne tu waliopokea infusion na ilitumia kemotherapi ya kupunguza seli za kinga kabla ya infusion; baadhi ya wagonjwa walipokea matibabu mengine; visa vitatu vya kipekee havikuanza na eneo la uvimbe ambalo lingeweza kupimwa kwa uhakika kwenye picha — P41 bado alikuwa na ugonjwa unaoonekana ambao madaktari wangeweza kufuatilia, huku P35 na P36 hawakuweza kutathminiwa vya kutosha kuainisha mwitikio; ushahidi wa maabara haukuweza kuunganisha moja kwa moja seli zilizoingizwa na matokeo ya baadaye; na tukio moja la kifo lilifikia kanuni kali zaidi ya sumu ya jaribio.

Msomaji wa kawaida anapaswa kuwa na imani kiasi gani? Imani kubwa katika matokeo yaliyo finyu kuhusu kutengeneza na kutoa matibabu na matatizo ya afya yaliyorekodiwa katika kundi hili. Imani kubwa kwamba vipindi vitatu vilivyorekodiwa vilitokea baada ya infusion. Imani ndogo kwamba tiba ya majaribio ya seli T ndiyo iliyosababisha matokeo hayo, kwa sababu jaribio hili halikuundwa kujibu swali hilo.

Vyanzo

Gomez et al., Multi-antigen-targeting T cells in pediatric central nervous system tumors: a phase 1 trial, Nature Medicine 32, 2481-2493 (2026)
https://doi.org/10.1038/s41591-026-04449-9

Author Correction, Nature Medicine (22 July 2026), DOI 10.1038/s41591-026-04593-2
https://www.nature.com/articles/s41591-026-04593-2

ClinicalTrials.gov, NCT03652545
https://clinicaltrials.gov/study/NCT03652545