

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Postupak ekspanziranja tumor-infiltrirajućih limfocita (TIL) u terapijsku populaciju TIL, koji sadrži:
 - (a) dodavanje obrađenih tumorskih fragmenata koji sadrže prvu populaciju TIL iz tumora resektiranog iz pacijenta u zatvoreni sustav;
 - (b) izvođenje prve ekspanzije kultiviranjem prve populacije TIL u mediju za kulturu stanica koji sadrži IL-2 da bi se proizvela druga populacija TIL, pri čemu se prva ekspanzija izvodi u zatvorenom kontejneru koji osigurava prvu površinu propustljivu za plin, pri čemu se prva ekspanzija izvodi 11 dana da bi se dobila druga populacija TIL, pri čemu je druga populacija TIL najmanje 50 puta brojnija od prve populacije TIL, i pri čemu se prelaz iz koraka (a) u korak (b) javlja bez otvaranja sustava;
 - (c) izvođenje druge ekspanzije suplementacijom medija za kulturu stanica druge populacije TIL dodatnim IL-2, OKT-3, i antigen-prezentirajućim stanicama (APC), da bi se proizvela treća populacija TIL, pri čemu se treća ekspanzija izvodi 11 dana da bi se dobila treća populacija TIL, pri čemu, treća populacija TIL je terapijska populacija TIL, pri čemu se druga ekspanzija izvodi u zatvorenom kontejneru koji osigurava drugu površinu propustljivu za plin, i pri čemu se prijelaz iz koraka (b) u korak (c) javlja bez otvaranja sustava i pri čemu se antigen-prezentirajuće stanice dodaju u TIL u koraku (c) bez otvaranja sustava;
 - (d) sakupljanje terapijske populacije TIL dobivene iz koraka (c), pri čemu se prelaz iz koraka (c) u korak (d) javlja bez otvaranja sustava, i
 - (e) prenošenje sakupljene populacije TIL dobivene iz koraka (d) u infuzijsku vreću, pri čemu se prelaz iz koraka (d) u korak (e) javlja bez otvaranja sustava, pri čemu terapijska populacija TIL sakupljena u koraku (d) sadrži dovoljno TIL za terapijski efikasnu dozu TIL i pri čemu postupak dalje sadrži:
 - (f) krioprezervaciju infuzijske vreće koja sadrži sakupljenu TIL populaciju iz koraka (e) uporabom postupka krioprezervacije.
2. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što postupak sadrži, prije koraka (a), korak dobivanja prve populacije TIL iz tumora resektiranog iz subjekta obradom uzorka tumora dobivenog iz pacijenta u višestruke fragmente tumora.
3. Postupak prema patentnom zahtjevu 1 ili patentnom zahtjevu 2, naznačen time što, APC su mononuklearne stanice periferne krvi (PBMC).
4. Postupak prema patentnom zahtjevu 3, naznačen time što, PBMC su suplementirane u odnosu od 1:25 TIL:PBMC.
5. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što koraci (a) do (e) se izvode za 22 dana.
6. Postupak prema bilo kojem prethodnom patentnom zahtjevu, naznačen time što je rizik od mikrobijalne kontaminacije smanjen u usporedbi sa otvorenim sustavom.
7. Postupak prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što se selekcija prve populacije TIL, druge populacije TIL, treće populacije TIL, sakupljene populacije TIL i/ili terapijske populacije TIL ne izvodi u toku bilo kojeg od koraka (a) do (f).
8. Postupak prema bilo kojem prethodnom patentnom zahtjevu, naznačen time što treća populacija TIL u koraku (d) je terapijska populacija TIL koja sadrži povećanu subpopulaciju efektorskih T stanica i/ili centralnih memorijskih T stanica u odnosu na drugu populaciju TIL, pri čemu efektorske T stanice i/ili centralne memorijske T stanice dobivene u terapijskoj populaciji TIL izražavaju jednu ili više karakteristika izabranih iz grupe koja se sastoji od ekspresije CD27+, ekspresije CD28+, dužih telomera, povećane ekspresije CD57 i smanjene ekspresije CD56 u odnosu na efektorske T stanice, i/ili centralne memorijske T stanice dobivene iz druge populacije stanica.