

REIVINDICACIONES

1. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:
 - (a) obtener y/o recibir una primera población de TILs de un tumor extirpado de un sujeto mediante el procesamiento de una muestra de tumor que se obtiene del sujeto en múltiples fragmentos tumorales;
 - (b) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de la primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza en un recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;
 - (c) realizar una segunda expansión rápida mediante el suplemento al medio de cultivo celular de la segunda población de TILs con IL-2, OKT-3 y APCs adicionales, para producir una tercera población de TILs, en donde el número de APCs añadidas en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APCs añadidas en la etapa (b), en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza en un recipiente que comprende una segunda área de superficie permeable a los gases;
 - (d) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (c); y
 - (e) transferir la población de TILs cosechada de la etapa (d) a una bolsa de infusión.
2. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:
 - (a) obtener y/o recibir una primera población de TILs de un tumor extirpado de un sujeto mediante el procesamiento de una muestra de tumor que se obtiene del sujeto, en múltiples fragmentos tumorales;

- (b) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de la primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL-2, opcionalmente OKT-3 y, opcionalmente, que comprende células presentadoras de antígeno (APCs), para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;
 - (c) realizar una segunda expansión rápida al poner en contacto la segunda población de TILs con un medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y APCs, para producir una tercera población de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs; y
 - (d) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (c).
- 3. El método de la reivindicación 2, en donde en la etapa (b) el medio de cultivo celular comprende además células presentadoras de antígeno (APCs), y en donde el número de APCs en el medio de cultivo en la etapa (c) es mayor que el número de APCs en el medio de cultivo en la etapa (b).
- 4. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:
 - (a) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de una primera población de TILs, dicha primera población de TILs se obtiene mediante el procesamiento de una muestra tumoral de un tumor extirpado de un sujeto, en múltiples fragmentos tumorales, en un medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza en un recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante el primer período de aproximadamente de 1 a 7/8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;
 - (b) realizar una segunda expansión rápida poniendo en contacto la segunda

población de TILs con un medio de cultivo celular de la segunda población de TILs con IL-2, OKT-3 y APCs adicionales, para producir una tercera población de TILs, en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APCs en la etapa (a), en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza en un recipiente que comprende una segunda área de superficie permeable a los gases; y

(c) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (b).

5. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:

(a) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de una primera población de TILs en un medio de cultivo celular que comprende IL-2, opcionalmente OKT-3 y, opcionalmente, que comprende células presentadoras de antígeno (APCs), para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 1 a 7/8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;

(b) realizar una segunda expansión rápida poniendo en contacto la segunda población de TILs con un medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y APCs, para producir una tercera población de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 1 a 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs; y

(c) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (b).

6. El método de la reivindicación 5, en donde en la etapa (a) el medio de cultivo celular comprende además células presentadoras de antígeno (APCs), y en donde el número de APCs en el medio de cultivo en la etapa (b) es mayor que el número de APCs en el medio de cultivo en la etapa (a).

7. El método de la reivindicación 1 o 3 o 6, en donde la relación del número de APCs en la segunda expansión rápida y el número de APCs en la primera expansión con

sensibilización está en un intervalo de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 20:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1 o de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 3:1, en donde opcionalmente la relación del número de APCs en la segunda expansión rápida y el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 10:1, en donde opcionalmente la relación del número de APCs en la segunda expansión rápida y el número de APCs en la primera expansión con sensibilización es aproximadamente 2:1.

8. El método de la reivindicación 1 o 3 o 6, en donde el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente $1,0 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $4,5 \times 10^6$ APCs/cm², y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente $2,5 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $7,5 \times 10^6$ APCs/cm² o el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $3,5 \times 10^6$ APCs/cm², y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente $3,5 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $6,0 \times 10^6$ APCs/cm², en donde opcionalmente el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente $2,0 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $3,0 \times 10^6$ APCs/cm², y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente $4,0 \times 10^6$ APCs/cm² a aproximadamente $5,5 \times 10^6$ APCs/cm² o el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente 1×10^8 APCs a aproximadamente $3,5 \times 10^8$ APCs, y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente $3,5 \times 10^8$ APCs a aproximadamente 1×10^9 APCs, opcionalmente en donde el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente $1,5 \times 10^8$ APCs a aproximadamente 3×10^8 APCs, y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en el intervalo de aproximadamente 4×10^8 APCs a aproximadamente $7,5 \times 10^8$ APCs, o en donde el número de APCs en la primera expansión con sensibilización está en un intervalo de aproximadamente 2×10^8 APCs a aproximadamente $2,5 \times 10^8$ APCs, y en donde el número de APCs en la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente $4,5 \times 10^8$ APCs a aproximadamente $5,5 \times 10^8$ APCs.

9. El método de la reivindicación 1 o 3 o 6, en donde aproximadamente $2,5 \times 10^8$ APCs se añaden a la primera expansión con sensibilización y 5×10^8 APCs se añaden a la segunda expansión rápida, en el que opcionalmente la segunda población de TILs es al menos 50 veces mayor en número que la primera población de TILs.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la relación del número de TILs en la segunda población de TILs y el número de TILs en la primera población de TILs es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 100:1, en donde la relación del número de TILs en la segunda población de TILs y el número de TILs en la primera población de TILs es de aproximadamente 50:1, alrededor de 25:1, alrededor de 20:1 o alrededor de 10:1.
11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde el método comprende realizar, después de la etapa de cosechar la población terapéutica de TILs, la etapa adicional de transferir la población terapéutica cosechada de TILs a una bolsa de infusión.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde los múltiples fragmentos tumorales se distribuyen en una pluralidad de recipientes separados cada uno comprendiendo una primera área de superficie permeable a los gases, en cada uno de los cuales se obtiene la segunda población de TILs a partir de la primera población de TILs en la etapa de primera expansión con sensibilización, y la tercera población de TILs se obtiene de la segunda población de TILs en la etapa de la segunda expansión rápida, y en donde la población terapéutica de TILs que se obtiene de la tercera población de TILs se recolecta de cada uno de la pluralidad de recipientes y se combina para producir la población de TILs cosechada, en donde opcionalmente la pluralidad de recipientes separados comprende al menos dos recipientes separados y/o la pluralidad de recipientes separados comprende de dos a veinte recipientes separados, en donde opcionalmente la pluralidad de recipientes separados comprende de dos a diez recipientes separados o la pluralidad de recipientes separados comprende de dos a cinco recipientes separados, y además en donde opcionalmente cada uno de los recipientes separados comprende una primera área de superficie permeable a los gases.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde los múltiples fragmentos tumorales se distribuyen en un recipiente único, en donde el recipiente único comprende una primera área de superficie permeable a los gases,

opcionalmente en donde en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 1,5 capas celulares a aproximadamente 2,5 capas celulares, o en donde en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 2 capas celulares.

14. El método de la reivindicación 12 o 13, en donde en la etapa de cebado de la primera expansión, el medio de cultivo celular comprende células presentadoras de antígeno (APCs) y las APCs se colocan en capas sobre la primera área de superficie permeable al gas del recipiente único o la primera área de superficie permeable al gas de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un espesor medio de aproximadamente una capa de celdas a aproximadamente tres capas de células.
15. El método de la reivindicación 13 o 14, en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases del recipiente único o la primera área de superficie permeable a los gases de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un espesor de aproximadamente 3 capas celulares a aproximadamente 5 capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases del recipiente único o la primera área de superficie permeable a los gases de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un espesor de aproximadamente 3,5 capas de células a aproximadamente 4,5 capas de células o en el paso de la segunda expansión rápida, las APCs se superponen en capas sobre el primer recipiente único o la primera área de superficie permeable a los gases o la primera área de superficie permeable al gas de cada uno de la pluralidad de recipientes separados con un espesor de aproximadamente 4 capas celulares.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en donde en la etapa de la primera expansión con sensibilización, la primera expansión con sensibilización se realiza en un primer recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases y en la etapa de la segunda expansión rápida la segunda expansión rápida se realiza en un segundo recipiente que comprende una segunda superficie permeable a los gases, en donde opcionalmente el segundo recipiente es

más grande que el primer recipiente o en la etapa de la primera expansión con sensibilización, el medio de cultivo celular comprende células presentadoras de antígeno (APCs) y las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente una capa celular a aproximadamente tres capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 1,5 capas celulares a aproximadamente 2,5 capas celulares, o en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 2 capas celulares.

17. El método de la reivindicación 16, en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la segunda área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 3 capas celulares a aproximadamente 5 capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la segunda área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 3,5 capas celulares a aproximadamente 4,5 capas celulares, o en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la segunda área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 4 capas celulares.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-15, en donde para cada recipiente en el que se realiza la primera expansión con sensibilización en una primera población de TILs, la segunda expansión rápida se realiza en el mismo recipiente en la segunda población de TILs producida a partir de dicha primera población de TILs, en donde opcionalmente cada recipiente comprende una primera área de superficie permeable a los gases, en donde opcionalmente en la etapa de la primera expansión con sensibilización, el medio de cultivo celular comprende células presentadoras de antígeno (APCs) y las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente una capa celular a aproximadamente tres capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 1,5 capas celulares a aproximadamente 2,5 capas celulares.

19. El método de la reivindicación 18, en donde en la etapa de la primera expansión con sensibilización, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 2 capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 3 capas celulares a aproximadamente 5 capas celulares, en donde opcionalmente en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 3,5 capas celulares a aproximadamente 4,5 capas celulares, o en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases con un espesor promedio de aproximadamente 4 capas celulares.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 2-13, 16 y 18, en donde para cada recipiente en el que se realiza la primera expansión con sensibilización en una primera población de TILs en la etapa de la primera expansión con sensibilización, el recipiente comprende una primera área de superficie permeable a los gases, el medio de cultivo celular comprende células presentadoras de antígeno (APCs), y las APCs se disponen en capas sobre la primera área de superficie permeable a los gases, y en donde la relación del número promedio de capas de APCs dispuestas en capas en la etapa de la primera expansión con sensibilización y el número promedio de capas de APCs dispuestas en capas en la etapa de la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:10, en donde opcionalmente la relación del número promedio de capas de APCs dispuestas en capas en la etapa de la primera expansión con sensibilización y el número promedio de capas de las APCs dispuestas en capas en la etapa de la segunda expansión rápida está en un intervalo de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:8, de aproximadamente 1:1,3 a aproximadamente 1:7, de aproximadamente 1:1,4 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:1,6 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:1,7 a aproximadamente 1:3,5, de aproximadamente 1:1,8 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:1,9 a aproximadamente 1:2,5, opcionalmente en donde la relación del número promedio de capas de las APCs dispuestas en capas en la etapa de la primera expansión con sensibilización y el

número promedio de capas de las APCs dispuestas en capas en la etapa de la segunda expansión rápida es de aproximadamente 1:2.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde después de 2 a 3 días en la etapa de la segunda expansión rápida, el medio de cultivo celular se suplementa con IL-2 adicional, que comprende además crioconservar la población de TILs cosechada en la etapa de cosechar la población terapéutica de TILs mediante el uso de un proceso de crioconservación.
22. El método de acuerdo con la reivindicación 1 u 11, que comprende además la etapa de crioconservar la bolsa de infusión, en donde opcionalmente el proceso de crioconservación se realiza mediante el uso de una relación 1:1 de la población de TILs cosechada con respecto al medio de crioconservación.
23. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde las células presentadoras de antígeno son células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) o las células presentadoras de antígenos son células presentadoras de antígenos artificiales, en las que opcionalmente, en donde las PBMCs se irradian y son alogénicas.
24. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde en la etapa de la primera expansión con sensibilización, el medio de cultivo celular comprende células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), y en donde el número total de PBMCs añadidas al medio de cultivo celular en la etapa de la primera expansión con sensibilización es de aproximadamente $2,5 \times 10^8$ y/o en donde en la etapa de la segunda expansión rápida, las células presentadoras de antígeno (APCs) en el medio de cultivo celular son células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), y en donde el número total de PBMCs añadidas al medio de cultivo celular en la etapa de la segunda expansión rápida es de aproximadamente 5×10^8 .
25. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la cosecha en la etapa de cosechar la población terapéutica de TILs se realiza mediante el uso de un sistema de procesamiento celular basado en membranas, en donde opcionalmente en la etapa de cosecha la cosecha de la población terapéutica de TILs se realiza mediante el uso de un sistema de procesamiento de células LOVO.

26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los fragmentos múltiples comprenden aproximadamente 60 fragmentos por recipiente en la etapa de la primera expansión con sensibilización, en donde cada fragmento tiene un volumen de aproximadamente 27 mm^3 , en donde opcionalmente los fragmentos múltiples comprenden de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 fragmentos con un volumen total de aproximadamente 1300 mm^3 a aproximadamente 1500 mm^3 o los fragmentos múltiples comprenden aproximadamente 50 fragmentos con un volumen total de aproximadamente 1350 mm^3 , en donde opcionalmente los fragmentos múltiples comprenden aproximadamente 50 fragmentos con una masa total de aproximadamente 1 gramo a aproximadamente 1,5 gramos.
27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medio de cultivo celular se proporciona en un recipiente seleccionado del grupo que consiste en un recipiente G y una bolsa de células Xuri.
28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la concentración de IL-2 es de aproximadamente 10 000 UI/ml a aproximadamente 5000 UI/ml, en donde opcionalmente la concentración de IL-2 es de aproximadamente 6000 UI/ml.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 1 u 11, en donde la bolsa de infusión en la etapa de transferir la población terapéutica de TILs cosechada a una bolsa de infusión es una bolsa de infusión que contiene HypoThermosol.
30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-22, en donde el medio de crioconservación comprende dimetilsulfóxido (DMSO), en donde opcionalmente el medio de crioconservación comprende DMSO del 7 % al 10 %.
31. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la primera expansión con sensibilización y la segunda expansión rápida se realizan cada uno individualmente dentro de un período de 5 días, 6 días o 7 días, en donde opcionalmente la primera expansión con sensibilización se realiza dentro de un período de 5 días, 6 días o 7 días y/o la segunda expansión rápida se realiza dentro de un período de 7 días, 8 días o 9 días.

32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde la etapa de la primera expansión con sensibilización y la etapa de la segunda expansión rápida se realizan cada uno individualmente dentro de un período de 7 días, en donde opcionalmente las etapas de la primera expansión con sensibilización a la cosecha de la población terapéutica de TILs se realizan dentro de un período de aproximadamente 14 días a aproximadamente 16 días, de aproximadamente 15 días a aproximadamente 16 días, o dentro de un período de aproximadamente 14 días, de aproximadamente 15 días, de aproximadamente 16 días, en donde opcionalmente el método comprende además la etapa de criopreservar la población terapéutica de TILs cosechada mediante el uso de un proceso de criopreservación, en donde las etapas de la primera expansión con sensibilización a la cosecha de la población terapéutica de TILs y criopreservación se realizan en 16 días o menos.
33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde la población terapéutica de TILs cosechada en la etapa de cosecha de la población terapéutica de TILs comprende suficientes TILs para una dosificación con eficacia terapéutica de los TILs, en donde opcionalmente el número de TILs suficientes para una dosificación con eficacia terapéutica es de aproximadamente $2,3 \times 10^{10}$ a aproximadamente $13,7 \times 10^{10}$.
34. La población terapéutica de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) elaborada mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33.
35. Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) que comprende la población terapéutica de TILs de la reivindicación 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.
36. Una bolsa de infusión estéril que comprende la composición de TILs de la reivindicación 35.
37. Una preparación criopreservada de la población terapéutica de TILs de la reivindicación 34.
38. Una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) que comprende la población terapéutica de TILs de la reivindicación 34 y un medio de criopreservación, en donde opcionalmente el medio de criopreservación contiene

DMSO, en donde opcionalmente el medio de crioconservación contiene DMSO al 7-10 %.

39. Una preparación crioconservada de la composición de TILs de cualquiera de las reivindicaciones 35 o 38.
40. Un método para expandir células T que comprende:
 - (a) realizar una primera expansión con sensibilización de una primera población de células T que se obtienen de un donante, mediante el cultivo de la primera población de células T, para efectuar el crecimiento y sensibilizar una activación de la primera población de células T;
 - (b) después que la activación de la primera población de células T sensibilizadas en la etapa (a) comience a decaer, realizar una segunda expansión rápida de la primera población de células T mediante el cultivo de la primera población de células T para lograr el crecimiento y estimular la activación de la primera población de células T para obtener una segunda población de células T; y
 - (c) cosechar la segunda población de células T.
41. El método de la reivindicación 40, en donde la primera expansión con sensibilización de la etapa (a) se realiza durante un período de hasta 7 días o hasta 8 días y/o la segunda expansión rápida de la etapa (b) se realiza durante un período de hasta 11 días, en donde opcionalmente la segunda expansión rápida de la etapa (b) se realiza durante un período de hasta 9 días O hasta 8 días.
42. El método de la reivindicación 40 o la reivindicación 41, en donde la primera expansión con sensibilización de la etapa (a) se realiza durante un período de 7 días y la segunda expansión rápida de la etapa (b) se realiza durante un período de 9 días, o en donde la primera expansión con sensibilización de la etapa (a) se realiza durante un período de 8 días y la segunda expansión rápida de la etapa (b) se realiza durante un período de 8 días.
43. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-42, en donde en la etapa (a) la primera población de células T se cultiva en un primer medio de cultivo que comprende OKT-3 e IL-2, en donde opcionalmente el primer medio de cultivo comprende OKT-3, IL-2 y células presentadoras de antígeno (APCs).

44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 40-43, en donde en la etapa (b) la primera población de células T se cultiva en un segundo medio de cultivo que comprende OKT-3, IL-2 y células presentadoras de antígeno (APCs), en donde opcionalmente en la etapa (a) la primera población de células T se cultiva en un primer medio de cultivo en un recipiente que comprende una primera superficie permeable a los gases, en donde el primer medio de cultivo comprende opcionalmente OKT-3, IL-2 y, opcionalmente, una primera población de células presentadoras de antígeno (APCs), en donde la primera población de APCs es exógena con respecto al donante de la primera población de células T y la primera población de APCs se dispone en capas sobre la primera superficie permeable a los gases, en donde en la etapa (b) la primera población de células T se cultiva en un segundo medio de cultivo en el recipiente, en donde el segundo medio de cultivo comprende OKT-3, IL-2 y una segunda población de APCs, en donde la segunda población de APCs es exógena con respecto al donante de la primera población de células T y la segunda población de APCs se dispone en capas sobre la primera superficie permeable a los gases, y en donde la segunda población de APCs es mayor que la primera población de APCs.
45. El método de la reivindicación 44, en donde la relación del número de APCs en la segunda población de APCs y el número de APCs en la primera población de APCs es de aproximadamente 2:1 el número de APCs en la primera población de APCs es aproximadamente $2,5 \times 10^8$ y el número de APCs en la segunda población de APCs es aproximadamente 5×10^8 , en donde opcionalmente en la etapa (a) la primera población de APCs se dispone en capas sobre la primera superficie permeable a los gases con un espesor promedio de 2 capas de APCs, y/o en la etapa (b) la segunda población de APCs se dispone en capas sobre la primera superficie permeable a los gases con un espesor promedio en un intervalo de 4 a 8 capas de APCs.
46. El método de la reivindicación 44 o 45, en donde la relación del número promedio de capas de las APCs dispuestas en capas sobre la primera superficie permeable a los gases en la etapa (b) y el número promedio de capas de las APCs dispuestas en capas sobre la primera superficie permeable a los gases en la etapa (a) es 2:1, en donde opcionalmente las APCs son células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), en donde opcionalmente las APCs comprenden PBMCs que se irradian y son exógenas con respecto al donante de la primera población de células T.

47. El método de cualquiera de las reivindicaciones 44-46, en donde las células T son linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), en donde las células T son linfocitos infiltrantes de la médula (MILs) o linfocitos de sangre periférica (PBLs).
48. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 o 40-47, en donde el medio de cultivo celular es un medio definido y/o un medio libre de suero, en donde opcionalmente el medio definido comprende transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante) o el medio libre de suero o definido comprende un medio de cultivo de células basales y un suplemento de suero y/o un sustituto de suero, en donde opcionalmente el suplemento de suero o el reemplazo de suero se selecciona del grupo que consiste en el suplemento de suero de expansión de células T CTS™ OpTmizer y el reemplazo de suero de células inmunitarias CTS™ o el medio de cultivo de células basales se selecciona del grupo que consiste en medio basal para la expansión de células T CTS™ OpTmizer™, SFM para la expansión de células T CTS™ OpTmizer™, medio AIM-V CTS™, SFM AIM-V CTS™, medio libre de compuestos xenogénicos para la expansión de células T LymphoONE™, medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), medio esencial mínimo (MEM), medio basal de Eagle (BME), RPMI 1640, F-10, F-12, medio esencial mínimo (α MEM), medio esencial mínimo de Glasgow (G-MEM), medio de crecimiento RPMI y medio de Dulbecco modificado por Iscove.
49. El método de la reivindicación 48, en donde el medio de cultivo celular comprende
- una o más albúminas o sustitutos de albúmina.
 - una o más vitaminas, una o más transferrinas o sustitutos de transferrina.
 - uno o más antioxidantes, una o más insulinas o sustitutos de insulina.
 - uno o más precursores de colágeno, uno o más antibióticos y uno o más oligoelementos,
- en donde el medio de cultivo celular comprende uno o más aminoácidos o el medio de cultivo celular comprende albúmina.
50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48 o 49, en donde el medio de cultivo celular comprende albúmina y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-hidroxiprolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina,

tiamina, glutatión reducido, ácido L-ascórbico-2-fosfato, transferrina saturada de hierro, insulina y compuestos que contienen las porciones de oligoelementos Ag^+ , Al^{3+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Ge^{4+} , Se^{4+} , Br , T , Mn^{2+} , P , Si^{4+} , V^{5+} , Mo^{6+} , Ni^{2+} , Rb^+ , Sn^{2+} y Zr^{4+} 47-52, en donde el medio de cultivo celular comprende además L-glutamina, bicarbonato de sodio y/o 2-mercaptoetanol.

51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-50, en donde el medio de cultivo celular comprende una concentración del sustituto de suero total (% en volumen) de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 % en volumen del medio de cultivo celular, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende una concentración del sustituto de suero total de aproximadamente el 3 %, aproximadamente el 5 % o aproximadamente el 10 % del volumen total del medio de cultivo celular.
52. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-51, en donde el medio de cultivo celular comprende además glutamina (es decir, GlutaMAX®) a una concentración de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, 0,5 mM a aproximadamente 9 mM, 1 mM a aproximadamente 8 mM, 2 mM a aproximadamente 7 mM, 3 mM a aproximadamente 6 mM, o 4 mM a aproximadamente 5 mM y/o en donde el medio de cultivo celular comprende además 2-mercaptoetanol a una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 150 mM, de 10 mM a aproximadamente 140 mM, de 15 mM a aproximadamente 130 mM, de 20 mM a aproximadamente 120 mM, de 25 mM a aproximadamente 110 mM, de 30 mM a aproximadamente 100 mM, de 35 mM a aproximadamente 95 mM, de 40 mM a aproximadamente 90 mM, de 45 mM a aproximadamente 85 mM, de 50 mM a aproximadamente 80 mM, de 55 mM a aproximadamente 75 mM, de 60 mM a aproximadamente 70 mM o aproximadamente 65 mM, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende además glutamina (es decir, GlutaMAX®) a una concentración de aproximadamente 2 mM y/o el medio de cultivo celular comprende además 2-mercaptoetanol a una concentración de aproximadamente 55 mM.
53. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-52, en donde el medio de cultivo celular comprende glicina en el intervalo de aproximadamente 5-200 mg/L, L-histidina en el intervalo de aproximadamente 5-250 mg/L, L-isoleucina en el intervalo de aproximadamente 5-300 mg/L, L-metionina en el intervalo de

aproximadamente 5-200 mg/L, L-fenilalanina en el intervalo de aproximadamente 5-400 mg/L, L-prolina en el intervalo de aproximadamente 1-1000 mg/L, L-hidroxiprolina en el intervalo de aproximadamente 1-45 mg/L, L-serina en el intervalo de aproximadamente 1-250 mg/L, L-treonina en el intervalo de aproximadamente 10-500 mg/L, L-triptófano en el intervalo de aproximadamente 2-110 mg/L, L-tirosina en el intervalo de aproximadamente 3-175 mg/L, L-valina en el intervalo de aproximadamente 5-500 mg/L, tiamina en el intervalo de aproximadamente 1-20 mg/L, glutatión reducido en el intervalo de aproximadamente 1-20 mg/L, ácido L-ascórbico-2-fosfato en el intervalo de aproximadamente 1-200 mg/L, transferrina saturada con hierro en el intervalo de aproximadamente 1-50 mg/L, insulina en el intervalo de aproximadamente 1-100 mg/L, selenito de sodio en el intervalo de aproximadamente 0,000001-0,0001 mg/L, y/o albúmina (por ejemplo, AlbuMAX® I) en el intervalo de aproximadamente 5000-50 000 mg/L, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende uno o más de los ingredientes sin porción de oligoelemento en los intervalos de concentración enumerados en la columna con el título "Intervalo de concentración en medio 1X" en la Tabla A proporcionada en la presente descripción, y/o en donde la osmolaridad del medio de cultivo celular está entre aproximadamente 260 y 350 mOsmol, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende además bicarbonato de sodio a aproximadamente 3,7 g/L, o aproximadamente 2,2 g/L.

54. El método de cualquiera de las reivindicaciones 48-53, en donde el medio de cultivo celular comprende además L-glutamina (concentración final de aproximadamente 2 mM), uno o más antibióticos, aminoácidos no esenciales (NEAA; concentración final de aproximadamente 100 μ M), y/o 2-mercaptoetanol (concentración final de aproximadamente 100 μ M), y/o en donde el medio de cultivo celular en el primer y/o segundo recipiente permeable a los gases carece de beta-mercaptoetanol (BME o β ME; también conocido como 2-mercaptoetanol, CAS 60-24-2), en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende SFM para la expansión de células T CTS OpTmizer, sustituto de suero de células inmunitarias CTS al 3 %, BME 55 mM y opcionalmente glutamina o el medio de cultivo celular comprende medio basal de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ suplementado con suplemento de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ (26 ml/L) y SR de células inmunitarias CTS™ al 3 % y Glutamax 2 mM, que opcionalmente comprende además 6000 UI/ml de IL-2, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende medio basal de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ suplementado con suplemento de expansión de

células T CTS™ OpTmizer™ (26 ml/L) y SR de células inmunitarias CTS™ al 3 %, Glutamax 2 mM y, opcionalmente, que comprende además 3000 UI/ml de IL-2.

55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-33 o 40-54, en donde la muestra de tumor es una o más biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja del tumor en el sujeto.
56. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:
 - (i) obtener y/o recibir una primera población de TILs a partir de una muestra de tumor que se obtiene de una o más biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja de un tumor en un sujeto mediante el cultivo de la muestra de tumor en un primer medio de cultivo celular que comprende IL-2 durante aproximadamente 3 días;
 - (ii) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de la primera población de TILs en un segundo medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza en un recipiente que comprende una primera área de superficie permeable a los gases, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 7 u 8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;
 - (iii) realizar una segunda expansión rápida mediante la suplementación del segundo medio de cultivo celular de la segunda población de TILs con IL-2, OKT-3 y APCs adicionales, para producir una tercera población de TILs, en donde el número de APCs añadidas en la segunda expansión rápida es al menos el doble del número de APCs añadidas en la etapa (ii), en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza en un recipiente que comprende una segunda área de superficie permeable a los gases;
 - (iv) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (iii); y
 - (v) transferir la población de TILs cosechada de la etapa (iv) a una bolsa de infusión.

57. Un método para expandir linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) en una población terapéutica de TILs que comprende:
- (i) obtener y/o recibir una primera población de TILs a partir de una muestra de tumor que se obtiene de una o más biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja de un tumor en un sujeto mediante el cultivo de la muestra de tumor en un primer medio de cultivo celular que comprende IL-2 durante aproximadamente 3 días;
 - (ii) realizar una primera expansión con sensibilización mediante el cultivo de la primera población de TILs en un segundo medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y células presentadoras de antígeno (APCs) para producir una segunda población de TILs, en donde la primera expansión con sensibilización se realiza durante un primer período de aproximadamente 7 u 8 días para obtener la segunda población de TILs, en donde la segunda población de TILs es mayor en número que la primera población de TILs;
 - (iii) realizar una segunda expansión rápida al poner en contacto la segunda población de TILs con un tercer medio de cultivo celular que comprende IL-2, OKT-3 y APCs, para producir una tercera población de TILs, en donde la segunda expansión rápida se realiza durante un segundo período de aproximadamente 11 días para obtener la tercera población de TILs, en donde la tercera población de TILs es una población terapéutica de TILs; y
 - (iv) cosechar la población terapéutica de TILs que se obtiene en la etapa (iii).
58. El método de la reivindicación 56 o 57, en donde después del día 5 del segundo período el cultivo se divide en 2 o más subcultivos y cada subcultivo se suplementa con cuarto medio de cultivo que comprende IL-2 y se cultiva durante aproximadamente 6 días, en donde opcionalmente después del día 5 del segundo período, el cultivo se divide en hasta 5 subcultivos y/o todas las etapas del método se completan en aproximadamente 22 días.
59. Un método para expandir células T que comprende:
- (i) realizar una primera expansión con sensibilización de una primera población de células T de una muestra de tumor que se obtiene de una o más biopsias pequeñas, biopsias con aguja gruesa o biopsias con aguja de un tumor en un donante mediante el cultivo de la primera población de células T para efectuar el crecimiento y estimular una activación de la primera población de células T;
 - (ii) después que la activación de la primera población de células T estimuladas en la etapa (a) comienza a decaer, realizar una segunda expansión rápida de la

primera población de células T mediante el cultivo de la primera población de células T para efectuar el crecimiento y reforzar la activación de la primera población de células T para obtener una segunda población de células T; y
(iv) cosechar la segunda población de células T.

60. El método de cualquiera de las reivindicaciones 56-59, en donde la muestra de tumor se obtiene a partir de una pluralidad de biopsias con aguja gruesa, en donde opcionalmente la pluralidad de biopsias con aguja gruesa se selecciona del grupo que consiste en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 biopsias con aguja gruesa.
61. Un linfocito infiltrante de tumor (TILs) o una composición de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs) expandidos que comprende:
 - i) una población de linfocitos infiltrantes de tumor (TILs), y
 - ii) medio definido o medio libre de suero que comprende opcionalmente transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante).
62. El TILs o la composición de TILs expandidos de la reivindicación 61, en donde el medio definido o medio libre de suero comprende transferrina (opcionalmente recombinante), insulina (opcionalmente recombinante) y albúmina (opcionalmente recombinante), en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende un medio de células basales y un suplemento de suero y/o un sustituto de suero.
63. El TILs o la composición de TILs expandidos de la reivindicación 61, en donde el medio de células basales incluye, pero no se limita a, medio basal de expansión de células T CTS™ OpTmizer™, SFM para la expansión de células T CTS™ OpTmizer™, medio AIM-V CTS™, SFM AIM-V CTS™, medio libre de compuestos xenogénicos para la expansión de células T LymphoONE™, medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), medio esencial mínimo (MEM), medio basal de Eagle (BME), RPMI 1640, F-10, F-12, medio esencial mínimo (α MEM), medio esencial mínimo de Glasgow (G-MEM), medio de crecimiento RPMI y medio de Dulbecco modificado por Iscove, en donde opcionalmente el suplemento de suero o el sustituto de suero se selecciona del grupo que consiste en el suplemento de suero de expansión de células T CTS™ OpTmizer y el sustituto de suero de células inmunitarias CTS™ y/o el medio definido o medio libre de suero comprende una o más albúminas o sustitutos de albúmina, uno o más aminoácidos, una o más

vitaminas, una o más transferrinas o sustitutos de transferrina, uno o más antioxidantes, una o más insulinas o sustitutos de insulina, uno o más precursores de colágeno, uno o más antibióticos y uno o más oligoelementos, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende albúmina.

64. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-63, en donde el medio definido o medio libre de suero comprende albúmina y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en glicina, L-histidina, L-isoleucina, L-metionina, L-fenilalanina, L-prolina, L-hidroxiprolina, L-serina, L-treonina, L-triptófano, L-tirosina, L-valina, tiamina, glutatión reducido, ácido L-ascórbico-2-fosfato, transferrina saturada de hierro, insulina y compuestos que contienen porciones de oligoelementos Ag^+ , Al^{3+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Co^{2+} , Cr^{3+} , Ge^{4+} , Se^{4+} , Br, T, Mn^{2+} , P, Si^{4+} , V^{5+} , Mo^{6+} , Ni^{2+} , Rb^+ , Sn^{2+} y Zr^{4+} , en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende además L-glutamina, bicarbonato de sodio y/o 2-mercaptoetanol, en donde opcionalmente además el medio definido o medio libre de suero comprende una concentración del sustituto de suero total (% en volumen) de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 % o 20 % en volumen del medio de cultivo celular, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende una concentración del sustituto de suero total de aproximadamente 3 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 % del volumen total del medio de cultivo celular.
65. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-64, en donde el medio definido o medio libre de suero comprende además glutamina (es decir, GlutaMAX®) en una concentración de aproximadamente 0,1 mM a aproximadamente 10 mM, 0,5 mM a aproximadamente 9 mM, 1 mM a aproximadamente 8 mM, 2 mM a aproximadamente 7 mM, 3 mM a aproximadamente 6 mM o 4 mM a aproximadamente 5 mM, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende además glutamina (es decir, GlutaMAX®) a una concentración de aproximadamente 2 mM, en donde opcionalmente además el medio definido o medio libre de suero comprende además 2-mercaptoetanol a una concentración de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 150 mM, 10 mM a aproximadamente 140 mM, 15 mM a aproximadamente 130 mM, 20 mM a aproximadamente 120 mM, 25 mM a aproximadamente 110 mM, 30 mM a aproximadamente 100 mM, 35 mM a aproximadamente 95 mM, 40 mM a aproximadamente 90 mM, 45 mM a

aproximadamente 85 mM, 50 mM a aproximadamente 80 mM, 55 mM a aproximadamente 75 mM, 60 mM a, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende además 2-mercaptoetanol a una concentración de aproximadamente 55 mM.

66. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-65, en donde el medio definido o medio libre de suero comprende glicina en el intervalo de aproximadamente 5-200 mg/L, L-histidina en el intervalo de aproximadamente 5-250 mg/L, L-isoleucina en el intervalo de aproximadamente 5-300 mg/L, L-metionina en el intervalo de aproximadamente 5-200 mg/L, L-fenilalanina en el intervalo de aproximadamente 5-400 mg/L, L-prolina en el intervalo de aproximadamente 1-1000 mg/L, L-hidroxiprolina en el intervalo de aproximadamente 1-45 mg/L, L-serina en el intervalo de aproximadamente 1-250 mg/L, L-treonina en el intervalo de aproximadamente 10-500 mg/L, L-triptófano en el intervalo de aproximadamente 2-110 mg/L, L-tirosina en el intervalo de aproximadamente 3-175 mg/L, L-valina en el intervalo de aproximadamente 5-500 mg/L, tiamina en el intervalo de aproximadamente 1-20 mg/L, glutatión reducido en el intervalo de aproximadamente 1-20 mg/L, ácido L-ascórbico-2-fosfato en el intervalo de aproximadamente 1-200 mg/L, transferrina saturada con hierro en el intervalo de aproximadamente 1-50 mg/L, insulina en el intervalo de aproximadamente 1-100 mg/L, selenito de sodio en el intervalo de aproximadamente 0,000001-0,0001 mg/L y/o albúmina (por ejemplo, AlbuMAX® I) en el intervalo de aproximadamente 5000-50 000 mg/L, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende uno o más de los ingredientes sin porción de oligoelemento en los intervalos de concentración enumerados en la columna con el título "Intervalo de concentración en medio 1X" en la Tabla A proporcionada en la presente descripción.
67. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-66, en donde la osmolaridad del medio definido o medio libre de suero está entre aproximadamente 260 y 350 mOsmol y/o el medio definido o medio libre de suero comprende además bicarbonato de sodio a aproximadamente 3,7 g/L, o aproximadamente 2,2 g/L, en donde opcionalmente el medio definido o medio libre de suero comprende además L-glutamina (concentración final de aproximadamente 2 mM), uno o más antibióticos, aminoácidos no esenciales (NEAA; concentración final de aproximadamente 100 µM) y/o 2-mercaptoetanol (concentración final de aproximadamente 100 µM) y/o el medio definido o medio

libre de suero en el primer y/o segundo recipiente permeable a los gases carece de beta-mercaptoetanol (BME o β ME; también conocido como 2-mercaptoetanol, CAS 60 -24-2).

68. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-67, en donde el medio de cultivo celular comprende SFM para la expansión de células T CTS OpTmizer, sustituto de suero de células inmunitarias CTS al 3 %, BME 55 mM y opcionalmente glutamina o el medio de cultivo celular comprende medio basal de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ suplementado con suplemento de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ (26 ml/L) y SR de células inmunitarias CTS™ al 3 % y Glutamax 2 mM, que opcionalmente comprende además 6000 UI/ml de IL-2, en donde opcionalmente el medio de cultivo celular comprende medio basal de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ suplementado con suplemento de expansión de células T CTS™ OpTmizer™ (26 ml/L) y SR de células inmunitarias CTS™ al 3 %, glutamax 2 mM y, opcionalmente, comprende además 3000 UI/ml de IL-2.
69. El TILs o la composición de TILs expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 61-68, en donde la población de TILs es una población terapéutica de TILs, en donde opcionalmente la población terapéutica de TILs presenta un aumento del IFN- γ en suero, en donde el aumento de IFN- γ es mayor que 200 pg/ml, mayor que 250 pg/ml, mayor que 300 pg/ml, mayor que 350 pg/ml, mayor que 400 pg/ml, mayor que 450 pg/ml, mayor que 500 pg/ml, mayor que 550 pg/ml, mayor que 600 pg/ml, mayor que 650 pg/ml, mayor que 700 pg/ml, mayor que 750 pg/ml, mayor que 800 pg/ml, mayor que 850 pg/ml, mayor que 900 pg/ml, mayor que 950 pg/ml, o mayor que 1000 pg/ml.