

REIVINDICACIONES

1. Un linfocito infiltrante del tumor (TIL) diseñado para expresar una interleucina 15 unida a la membrana (mbIL15).
2. El TIL de la reivindicación 1, en donde la mbIL15 está unida operativamente a un dominio sensible al fármaco.
3. El TIL de la reivindicación 1 o 2, en donde el TIL puede expandirse en ausencia de citocinas exógenas.
4. El TIL de la reivindicación 3, en donde la citocina exógena es IL2.
5. Una población de TIL, que comprende una pluralidad de TIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. La población de TIL de la reivindicación 5, en donde al menos una subpoblación de TIL ha experimentado una expansión.
7. Un linfocito infiltrante del tumor (TIL) expandido diseñado para expresar una interleucina 15 unida a la membrana (mbIL15).
8. El TIL expandido de la reivindicación 7, en donde la mbIL15 está unida operativamente a un dominio sensible al fármaco (DRD).
9. Una población de TIL expandidos, que comprende una pluralidad de TIL de la reivindicación 7 u 8.

10. La población de TIL expandidos de la reivindicación 9, en donde la población de TIL expandidos tiene una mayor proporción de células CD8+ en comparación con la proporción de células CD8+ en una población de control de TIL no expandidos.
11. La población de TIL expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en donde la población de TIL expandidos tiene una menor proporción de células CD4+ en comparación con la proporción de células CD4+ en una población de control de TIL no expandidos.
12. La población de TIL expandidos de la reivindicación 9, en donde la población de TIL expandidos tiene una proporción de CD8:CD4 mayor que la proporción de CD8:CD4 de una población de control de TIL no expandidos.
13. La población de TIL expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 9, en donde la población de TIL expandidos tiene una menor proporción de células PD1+ en comparación con la proporción de células PD1+ en una población de control de TIL no expandidos.
14. La población de TIL expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 9-13, en donde la población de TIL expandidos tiene una mayor proporción de células que producen factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interferón γ (IFN γ) en comparación con la proporción de TIL que producen tanto para el factor de necrosis tumoral α (TNF α) como para el interferón γ (IFN γ) en una población de control de TIL no expandidos.
15. Una población mixta de TIL, que comprende
 - (a) una subpoblación de TIL sin modificar, y

- (b) una subpoblación de TIL modificados que comprende una IL15 unida a la membrana (mbIL15).

16. La población mixta de TIL de la reivindicación 15, en donde la mbIL15 está unida operativamente a un dominio sensible a fármacos.

17. La población mixta de TIL de la reivindicación 15 o 16, en donde la subpoblación de TIL modificados se expande en presencia de células alimentadoras K562, 41BBL e IL21.

18. La población mixta de TIL de la reivindicación 17, en donde la subpoblación de TIL modificados se expande más que la subpoblación de TIL no transducidos en presencia de células alimentadoras K562, 41BBL e IL21.

19. La población mixta de TIL de la reivindicación 17 o 18, en donde la expansión de la subpoblación de TIL modificados se produce en ausencia de interleucina 2 (IL2).

20. Un método para fabricar un linfocito infiltrante del tumor (TIL) diseñado para expresar una interleucina 15 unida a la membrana (mbIL15), que comprende transducir el TIL con un vector, en donde el vector comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica IL15 y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana.

21. El método de la reivindicación 20, en donde el vector es un vector viral.

22. El método de la reivindicación 21, en donde el vector es un vector lentiviral.

23. El método de la reivindicación 22, en donde el vector lentiviral es un vector lentiviral pseudotipado de envoltura retroviral endógena de mandril (BaEV).

24. El método de la reivindicación 21, en donde el vector es un vector retroviral.
25. El método de la reivindicación 24, en donde el vector retroviral es un vector retroviral gamma pseudotipado con envoltura del virus de la leucemia del simio gibón (GALV).
26. Un vector lentiviral pseudotipado de envoltura retroviral endógena de mandril (BaEV) que comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica IL15 y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana.
27. Un vector retroviral gamma pseudotipado con envoltura del virus de la leucemia del simio gibón (GALV) que comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica IL15 y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica un dominio transmembrana.
28. Una composición farmacéutica que comprende el TIL de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, la población de TIL de la reivindicación 5 o 6, el TIL expandido de la reivindicación 7 u 8, la población de TIL expandidos de cualquiera de las reivindicaciones 9-14, o la población mixta de TIL de cualquiera de las reivindicaciones 15-19.