

A tumorinfiltráló lymphocytakészítmények 40 éve a rák elleni küzdelemben

Balázs Sámuel^{1, 2} 

¹HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont, Molekuláris Élettudományi Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola, Budapest

A Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány 2026. évi díjnyertes pályamunkája.

A közlemény a tumorinfiltráló lymphocytákon (TIL-eken) alapuló immunterápia fejlődését tekinti át, *Rosenberg, Spiess és Lafreniere* úttörő munkájától a lifileucelnek, az első, szolid tumorokra jóváhagyott sejterápiának a 2024. évi engedélyezéséig. A TIL-terápia előnye a kiméra antigénreceptor (CAR) T-sejt-terápia technológiájával szemben a poliklonális T-sejt-receptor-repertoár, amely lehetővé teszi a heterogén daganatsejtek hatékonyabb felismerését. A módszer lényege, hogy a beteg saját daganatából izolált lymphocytákat *ex vivo* felszaporítják és aktiválják, majd lymphodepletiós kezelést követően visszajuttatják a szervezetbe. Az összefoglaló részletezi a technológiai fejlődést, kiemelve a „young TIL” protokollok jelentőségét, amelyek a tenyésztési idő lerövidítésével megőrzik a sejtek proliferatív potenciálját, és megakadályozzák a terminális differenciálódást. Kitér a jelenlegi kihívásokra is, mint a tumorreaktív sejtek precízebb szelekciója, a tumorba való migráció javítása és a kezeléshez társuló szisztémás toxicitás csökkentése. Az újgenerációs fejlesztések, például az alternatív citokinek és a génmódosított TIL-készítmények célja a nagy dózisu IL-2 és az intenzív kemoterápia kiváltása, ezáltal a mellékhatások mérséklése. Összességében a lifileucel jóváhagyása bizonyítja a TIL-terápia létjogosultságát, a technológia finomhangolásával pedig a módszer a jövőben más szolid daganatok kezelésére is lehetőséget nyújthat, jelentősen hozzájárulva a rákgyógyításhoz. *Orv Hetil.* 2026; 167(19): 740–745.

Kulcsszavak: tumorinfiltráló lymphocyták, adoptív sejterápia, immunterápia

Tumor-infiltrating lymphocyte preparations have been in the fight against cancer for 40 years

This review article summarizes the development of tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) based immunotherapy, from the pioneering work of *Rosenberg, Spiess and Lafreniere* to the 2024 regulatory approval of lifileucel, the first cell therapy authorized for the treatment of solid tumors. A key advantage of TIL therapy over the chimeric antigen receptor (CAR) T-cell technology is its polyclonal T-cell receptor repertoire, which enables more effective recognition of heterogeneous tumor cell populations. The therapeutic approach is based on the *ex vivo* expansion and activation of lymphocytes isolated from a patient's own tumor, followed by their reinfusion after lymphodepleting conditioning. The review details the major technological advances in the field, with particular emphasis on the significance of “young TIL” protocols, which preserve proliferative capacity and prevent terminal differentiation by shortening culture duration. Current challenges are also discussed, including the need for more precise selection of tumor-reactive T cells, improved tumor homing and infiltration, and reduction of treatment-associated systemic toxicities. Next-generation strategies, including modified cytokines and genetically engineered TILs, aim to replace high-dose IL-2 and intensive chemotherapy, thereby reducing side effects. Overall, the approval of lifileucel validates the clinical relevance of TIL therapy. Fine-tuning the technology through standardized manufacturing and modulation of the tumor microenvironment promises to expand its application to other solid malignancies, fundamentally reshaping cancer treatment. By addressing the limitations of earlier methods, modern TIL therapy serves not as a final solution, but as a transitional foundation for more precise and controllable cellular immunotherapies.

Keywords: tumor-infiltrating lymphocytes, adoptive cell therapy, immunotherapy

Balázs S. [Tumor-infiltrating lymphocyte preparations have been in the fight against cancer for 40 years]. *Orv Hetil.* 2026; 167(19): 740–745.

Beérkezett: 2026. február 20.; elfogadva: 2026. március 11.)

Rövidítések

ACT = (adoptive cellular therapy) adoptív T-sejt-transzfer; CAR = (chimeric antigen receptor) kiméra antigénreceptor; CR = (complete remission) teljes remisszió; CTLA4 = citotoxikus T-lymphocyt-antigén-4; ELISpot = (enzyme-linked immunosorbent spot) enzimhez kapcsolt immunszorbens-vizsgálat; FDA = (U.S. Food and Drug Administration) az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala; HLA = humán leukocyt-antigén; IFN- γ = interferon-gamma; IL-2 = interleukin-2; MHC = (major histocompatibility complex) fő hisztokompatibilitási komplex; NMA-LD = (non-myeloablative lymphodepleting) nem myeloablatív lymphodepletio; ORR = (objective response rate) teljes válaszráta; PD1 = (programmed death 1) programozott halál-1; Th = (T-helper cell) segítő T-sejt; TIL = tumorinfiltráló lymphocyt; TME = (tumor microenvironment) tumor-mikrokörnyezet; Treg = regulációs T-sejt

Pontosan 40 évvel ezelőtt jelent meg *Rosenberg, Spiess és Lafreniere* mérföldkőnek számító közleménye, amelyben a tumorinfiltráló lymphocyták (TIL-ek) immunterápiaként való alkalmazását demonstrálták [1]. 38 évvel később, 2024. február 16-án az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer-biztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA) engedélyt adott a lifileucelnek, egy daganatból származó, autológ T-sejtes immunterápiának az alkalmazására olyan felnőtt betegeknél, akik nem operálható vagy áttétes melanómában szenvednek, illetve akiket korábban immunterápiával vagy célzott terápiákkal kezeltek. Ez az adoptív T-sejt-transzfer (ACT-) immunterápi a világon az első olyan sejtes terápia, amelyet szolid tumor kezelésére jóváhagytak, és várhatóan egy korszak kezdetét jelzi, mivel megnyithatja az utat további TIL-alapú, illetve génmódosított sejtes terápiaik klinikai bevezetése előtt [2]. Összefoglalónkban áttekintjük a TIL-terápia elméleti alapjait, klinikai relevanciáját, gyakorlati problémáit, illetve kitekintést nyújtunk a jövőbeli lehetőségek felé.

A TIL-eket a daganatsejtek között és azok környezetében található lymphocytákként határozzuk meg, és jelenlétüket számos kísérlet túlélési előnnyel társította [3–5]. A TIL-ek hatékony működését a rendkívül változatos T-sejt-receptor-repertoárjuk teszi lehetővé, ami egyszerre több tumorantigén felismerését biztosítja. Ezáltal képesek áthidalni az olyan monovalens megközelítések korlátait, mint a kiméra antigénreceptoros (CAR) T-sejtes terápia, különösen a heterogén szolid tumorok esetében [6–8]. Rákellenes hatásukat a perforin és a granzim szekréciója által kiváltott citolitikus aktivitásuk, valamint az immunszuppresszív tumor-mikrokörnyezet (TME) átalakítását segítő citokinek, például az interferon-gamma (IFN- γ) termelése biztosítja [9].

A TIL-terápia általános lépései

A TIL-terápia több lépésből álló adoptív sejterápia, amely a szervezet immunrendszerét mozgósítja az antitumorhatás eléréséhez. A betegek számára személyre

szabott, komplex kezelés kialakításának főbb lépései a következők: a folyamat TIL-extrakcióval kezdődik, ennek során sebészi úton egy kisebb részt (~ 1 cm³) eltávolítanak a beteg daganatából, ebből izolálják a TIL-eket. A második lépés a TIL-ek szűrése, felszaporítása és aktivációja. A szűrés során vagy a TIL-ek citokinfelszabadulását mérik autológ tumorsejtekkel történő kokultúrát követően, vagy az IFN- γ -termelésüket ELISpot-tal. Ezekkel a módszerekkel tudják azonosítani azokat a lymphocytákat, amelyek képesek felismerni a tumorra jellemző neoantigéneket, így immunválasz kiváltására is alkalmasak. Ezt követően a TIL-eket proliferációra serkentik, ehhez citokinek – például interleukin-2-t (IL-2) – alkalmaznak, amely a felszaporításon kívül nagymértékben aktiválja is a TIL-eket, így amellet, hogy jelentősen megnő a számuk, a daganatsejt-pusztító képességük is fokozódik. Ezután a megfelelő mértékű felszaporítást követően az aktivált TIL-eket infúzióval visszajuttatják a beteg szervezetébe. Ezt megelőzően a páciensek általában lymphodepletio kezelését – többek között kemoterápiát – kapnak, hogy csökkentsék a szervezetben jelen lévő egyéb immunsejtek számát. Ez a lépés jelentősen fokozza a beadott TIL-ek hatékonyságát. Végül az autológ TIL-infúzió után a páciens sejterápiára adott válaszreakcióját szorosan monitorozzák [10–12].

Korai klinikai eredmények

A TIL-terápia alapjait 40 évvel ezelőtt fektették le, amikor egérmodelleken kimutatták, hogy a TIL-ek 50–100-szor hatékonyabbak, mint a limfokinaktivált gyilkos sejtek, ezzel bizonyítva a TIL-ek kiváló citotoxikus potenciálját korábbi adoptív sejterápiás módszerekhez képest. Ezek a preklinikai kísérletek azt is demonstrálták, hogy a TIL-ek nagy dóziszú IL-2-vel és ciklofoszfammal kombinálva 100%-ban gyógyították a májmetasztázisokkal rendelkező egereket és akár 50%-ban a tüdőáttétekkel rendelkezőket [1]. Erre a kutatásra alapozták a legkorábbi humán kísérleteket, kezdve az 1980-as évek végén végzett, mérföldkőnek számító amerikai National Cancer Institute kísérletével, amelyben 86 melanómás beteg kapott *ex vivo* tenyésztett autológ TIL-eket nagy dóziszú IL-2-vel, de szisztémás lymphodepletio nélkül, ami 34%-os teljes válaszrátát (ORR) eredményezett, szinte kizárólag parciális válaszokkal és mindössze 4 hónapos medián időtartammal [13]. A korlátolt hatékonyságot később a túlzott *ex vivo* tenyésztési idővel hozták összefüggésbe, amely a TIL-eket végső differenciálódásra készítette, így megakadályozva a hosszú távú perzisztenciát a betegbe történő infúziót követően. Ezen túlmenően ezek a korai TIL-termékek jelentős számú, tumorra nem reagáló T-sejtet is tartalmaztak, ami csökkentette a beadott készítmény terápiásan hatékony részét, és hozzájárult a heterogén klinikai eredményekhez [14].

Egy másik korai kísérletben a melanómában alkalmazott adoptív TIL-terápia válaszadási arányának és időtar-

tamának javítására 13 beteget kezeltek klónozott tumorreaktív CD8⁺ T-sejtekkel, amelyek specifikusan reagáltak a melanomákban jelentősen expresszált gp100 antigénre. A TIL-kezelés után IL-2 adjuváns kezelést kaptak a páciensek, valamint fontos, hogy ebben a kísérletben nem alkalmaztak NMA-LD-kezelést. Az eredmények nem voltak kielégítőek, egyetlen terápiás választ sem tudtak azonosítani, és mivel az infundált sejtek tumorreaktivitása ismert volt, bizonyítani tudták, hogy a beadott TIL-készítmény 2 hétnél tovább nem maradt fenn a szervezetben. Emellett a szerzők azt is bemutatták, hogy a TIL-infúziót megelőző NMA-LD-kezelés alapvető szerepet játszik a gazdaszervezet felkészítésében. Azáltal, hogy „helyet” hoz létre a beadandó lymphocyták számára, és hatására a szervezet túlélési és proliferatív jeleket – mint például az IL7 – biztosít, nagyban hozzájárul a beadott sejtek megfelelő osztódásához és a tartós antitumorhatás kialakulásához [15, 16]. Így nem meglepő, hogy a modern NMA-LD-protokoll (60 mg/kg ciklofoszfamid 2 napig, valamint 25 mg/m² fludarabin 5 napig) kialakítása kulcsfontosságú volt a további sikeres klinikai vizsgálatokhoz [17]. A mára már jól ismert megelőző NMA-LD, TIL-infúzió, valamint adjuváns IL-2-kezelés kombinációját 2002-ben alkalmazták először sikerrel, amikor 13, előrehaladott melanomás beteg közül 6, akik többsége mind az IL-2-, mind a platina-kemoterápiára refrakter volt, objektív terápiás választ adott a kezelésre [18].

A TIL-terápia fejlődése az ezredforduló után

Miután az NMA-LD-kezelés a hatásos TIL-terápiához elengedhetetlen előfeltételként rögzült, a későbbi módszertani fejlesztések a TIL-termékek összetételének és funkcionalitásának optimalizálása felé fordultak. A korai kutatások során felismerték, hogy minél hosszabb ideig maradtak a sejtek a tenyésztésben, annál kevésbé voltak képesek fennmaradni a betegekben, ebből arra következtettek, hogy a hosszan tartó *in vitro* tenyésztés elősegíti a lymphocyták nemkívánatos terminális differenciálódását [19]. Ez olyan stratégia kidolgozásához vezetett, amelynek célja a tenyésztés okozta kimerültség minimalizálása és a proliferációs potenciál megőrzése volt [20]. Ez lett a „fiatal”, angolul „young” TIL-terápia, amelynek lényege, hogy elhagyják a felszaporítást megelőző szelekciós lépéseket. Ezt a módszert 2008-ban *Rosenberg és mtsai* kezdték először alkalmazni, a TIL-ek előkészítési ciklusa körülbelül 20 napra rövidült le az *in vitro* szűrés nélkül [21]. Ezek a minimálisan tenyésztett lymphocyták általában jelentősebb CD27- és CD28-expresszióval, valamint hosszabb telomerekkel rendelkeznek, ami jelentősebb proliferatív potenciállal és a TIL-ek perzisztenciájával hozható összefüggésbe az ACT-terápiában [10]. Egy 2019-ben publikált metaelemzésben, amelyben 411, különböző intézményekben „fiatal” TIL-terápiával kezelt melanomás beteget vizsgáltak, az

ORR 41% (95% konfidenciaintervallum, 35–48%), a teljes remisszió (CR) aránya pedig 12% (95% konfidenciaintervallum, 7–16%) volt. Bár ezek túlnyomó többsége tartósan bizonyult, a csak részleges remissziót elérő betegek többsége végül progressziót mutatott [22].

A TIL-készítmények hatékonyságának növeléséhez a tumorimmunológia fejlődése is hozzájárult. Sikerteljes kimutatni, hogy a tumorreaktív TIL-ek jelentős hányada funkcionális kimerülésre utaló transzkripciós és fenotípusos jegyeket mutat, ideértve a PD1, CD39, TIGIT, LAG3 és TOX jelentős expresszióját [23]. Ezek az eredmények a kimerülést nem pusztán diszfunkcionális állapotként, hanem a krónikus antigénexpozíció és ebből következően a tumorspecificitás markereként is értelmezték, ezzel módszertani alapot teremtve a populációknak a gyártás során történő szelekciójára [11]. A markerek közül a PD1 és a CD39 különösen hasznosnak bizonyult a tumorreaktív CD8⁺ alcsoportok azonosításában. A PD1⁺ T-sejtek fokozott IFN- γ -termeléssel reagáltak autológ tumorsejtekkel történő stimulációra, míg a TIL-termékek tömegcitometriával végzett egysejtes elemzése kimutatta, hogy az összejszerű fenotípusú (CD39⁻ és CD69⁻) TIL-ek nagyobb arányú infúziója emelkedett klinikai válaszaránnyal és fokozott TIL-perzisztenciával jár együtt [24, 25].

Ezzel párhuzamosan a TIL-ek expanziós protokollja is fejlődésen esett át. Egyes tanulmányok arra világítottak rá, hogy az IL-7 és IL-15 citokinek visszafordíthatják a TIL-ek kimerültségét, különösen a tenyésztés korai szakaszában. Ezek a citokinek segítik a TIL-ek funkcionalitásának fenntartását, általuk elkerülhető a hosszan tartó, nagy dózisu IL-2-expozíció által kiváltott visszafordíthatatlan terminális differenciálódás, és hozzájárulnak a memória-T-sejtek fejlődéséhez, amelyek elengedhetetlenek a hosszú távú daganatellenes immunitáshoz [26–28]. Emellett a gyártási platformok is fejlődtek: megjelent a G-Rex tenyésztőflaska. Ez egy gázáteresztő tenyésztőrendszer, amelynek bevezetése lehetővé tette az oxigénellátás javítását, így nélkülözhetetlen lett a nagy sejtsűrűség melletti egyenletes tápanyagelosztásban és a reprodukálhatóbb expanzióban [29].

Így végül láthatjuk, hogy a tenyésztési körülmények javításával párhuzamosan a 2000-es évek fejlesztéseinek középpontjába az került, hogy az *ex vivo* manipuláció csökkentése mellett hogyan lehet a tumorreaktív lymphocyták arányát növelni a TIL-készítményekben. A „young TIL” megközelítés a hosszan tartó, felszaporítást megelőző szelekciós lépések elhagyásával korai kísérletet jelentett a T-sejtek funkcionális alkalmasságának megőrzésére. Az ezt követő stratégiák immunológiai markeren alapuló dúsítási módszerekre épültek a „bystander” T-sejtek arányának további csökkentése és a terápiásan hatékony sejt dózis növelése érdekében. Ezzel párhuzamosan a gyártási folyamatok egyszerűsítésére és standardizálására irányuló törekvések az intézmények közötti variabilitás csökkentésére törekedtek, lehetőséget adva a multicentrikus klinikai alkalmazásra. Összes-

ségében ezek az előrelépések a TIL-terápiát a tumorból izolált lymphocyták tömeges expansióján alapuló megközelítéstől az egyre szélesebb körű biológiai ismeretekre alapozó, tudatos gyártás irányába mozdították el. Mindazonáltal a T-sejt-kimerülés, a tumorba történő migráció, a kezeléshez társuló toxicitás, valamint a gyártási idő továbbra is jelentős kihívást jelentett. Ez alapozta meg a következő fejezetben tárgyalt újgenerációs stratégiák kidolgozásának szükségességét.

A TIL-terápia jelenlegi kihívásai és a kezelési stratégiák optimalizálása

A TIL-terápia klinikai alkalmazásában elért fent említett jelentős előrelépések ellenére számos biológiai és technikai korlát továbbra is akadályozza a terápia szélesebb körű alkalmazhatóságát. Ezek a kihívások magukban foglalják a jó minőségű tumorreaktív TIL-készítmények előállítását, az infundált lymphocyták megfelelő eljutását a tumorba, illetve annak környezetébe, az ottani hatékony működésüket, valamint a lymphodepletiós kezeléshez társuló toxicitás kezelését.

A terápia sikerének egyik korai és meghatározó tényezője az életképes és funkcionálisan aktív lymphocyták hatékony izolálása a tumorszövetből. Mind a tumor tulajdonságai, mind a szövetfeldolgozás módszerei jelentős mértékben befolyásolják a TIL-hozamot és a sejtek integritását. Az enzimatis disszociáció gyors feldolgozást tesz lehetővé, ugyanakkor károsíthatja a sejtfelszíni markereket, és csökkentheti a sejtek funkcionalitását, míg a mechanikai disszociáció jobban megőrzi a sejtes struktúrákat, azonban hosszabb folyamat. Így a közelmúltban kollagenázmentes mechanikai disszociációs eljárásokat teszteltek, amelyekkel a fenotípusos jegyek megőrzése mellett sikerült hatékonyan kinyerni a TIL-eket a tumorszövetből. Ám a globális felhasználás előtt e készítmények tumorreaktivitásának további megerősítése szükséges [30].

Az izolálás hatékonyságán túl a TIL-készítmények daganatellenes potenciálja a valódi tumorspecifitással rendelkező lymphocyták gyors, hatékony, az expansiót megelőző dúsításától is függ. Így olyan módszereket dolgoztak ki, amelyek fókuszában a betegspecifikus tumor mutációkat felismerő klónok, más néven neoantigén-reaktív TIL-ek szelektív felszaporítása áll. Az eljárás során a teljes tumorgenomot szekvenálják, majd *in silico* módszerekkel előre jelzik, melyek azok a neoantigének, amelyek nagy valószínűséggel kötődni fognak a fő hisztokompatibilitási komplexekhez (MHC-k). Ezt követi a kiválasztott peptidok szintézise, majd prezentálása a TIL-eknek, végül pedig az immunsejtek reaktivitását citokinfelszabaduláson alapuló tesztekkel ellenőrzik [31]. Ezzel párhuzamosan a neoantigének azonosítására a HLA-proteomika és -tömegspektrometria kombinációja alternatív megoldást jelenthet. Ez a módszer lehetővé teszi a tumor MHC-molekuláin prezentált peptidok közvetlen azonosítását, ezzel csökkenteni lehet az *in*

silico kötési predikciókra való hagyatkozást és potenciálisan növelni a szelekció pontosságát [32].

Mindezek mellett, ha sikerül is jelentős tumorreaktivitással rendelkező TIL-készítményt előállítani, ezek terápiás hatékonysága korlátolt lehet az infundált lymphocyták tumorba történő elégtelen migrációja miatt. Ennek hátterében a tumor által kibocsátott kemokinek és a TIL-eken lévő kemokinreceptorok közötti különbségek, a tumort körülvevő fizikai gátak, az immunszuppresszív TME, illetve a kóros tumorerezódés áll [33]. Genetikai módosításokkal azonban el lehet érni, hogy a tumor olyan kemokineket bocsásson ki, amelyeket fel tudnak ismerni a lymphocyták, illetve a TIL-készítmény sejtjei is átprogramozhatók, amelyek így képesek lehetnek reagálni a tumor abnormalis kemokinmintázatára [34]. Ezenkívül mind a tumorhoz társult fibroblastok célzott pusztítása, mind a tumor vérellátásának normalizálása a tumor könnyebb megközelítését segíti elő a TIL-ek, illetve egyéb gyógyszerek számára [35, 36].

További optimalizációs stratégiák az immunellenőrző-pont-útvonalakra összpontosítanak. Ennek oka, hogy a TIL-ek diszfunkciója és kimerülése gyakran társul gátló receptorok, például a PD1 és a CTLA4 fokozott expressziójával, így az immunellenőrző-pont-gátlók hatékonyan tudják fokozni a tumorelles választ [37, 38].

Végül fontos megemlíteni, hogy a TIL-kezeléshez társuló toxicitás továbbra is a terápia egyik legjelentősebb gyakorlati korlátja. A mellékhatások elsődleges forrását a lymphodepletiós kemoterápiás kezelés és a nagy dózisú IL-2 alkalmazása jelenti. A ciklofoszfamid- és fludarabin-alapú lymphodepletiós kezelések hematológiai toxicitásokkal és fokozott fertőzési hajlammal járnak, hosszú távú alkalmazásuk pedig a relapsus esélyét is növeli [39]. Ezek elkerülésére csökkentett dózisú protokollokat dolgoztak ki (60 helyett 30 mg/kg ciklofoszfamid 2 napig), illetve a gyógyszerbevitel módján is változtattak (5 nappal a kezelés előtt), így hasonló terápiás hatást alacsonyabb toxicitás mellett lehet elérni [40, 41]. Hasonlóképpen, a kapilláriszívargási szindrómával összefüggésbe hozható nagy dózisú IL-2 alkalmazása kisebb dózisú protokollok, valamint módosított IL-2-változatok fejlesztését indukálta. Egy alternatív megoldást az ANV14 nyújthat. Ez olyan módosított IL-2-molekula, amely az IL-2-receptor Treg-eket stimuláló α -láncához nem kötődik, kizárólag a Th1-eket stimuláló β -, illetve γ -alegységeihez, így elkerülhető lenne a nagy dózisú IL-2-kezelés [42]. Egy másik érdekes megközelítés az IL-2-höz hasonló Th1-aktiváló hatású, de a Treg-eket nem aktiváló IL-15-stimuláció alapszik. Az OBX-115 egy genetikailag módosított TIL-készítmény, jelenleg előrehaladott melanómában és nem kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek körében kerül klinikai vizsgálatra. Ezek a TIL-ek egy acetazolamidindukálható transzkripciós elemet hordoznak. Ebben a konstrukcióban az IL-15 alapesetben konstitutívan expresszálódik, majd ezt követően azonnal intracellulárisan degradálódik. Amikor

azonban a páciens acetazolamidot kap, az kapcsolószerűen indukálja az IL-15 alternatív „splicing”-ját, amely így a degradációt elkerülve a sejtmembránhoz kötött formában fog szekretálódni. Ez a megközelítés lehetővé teszi a TIL-ek proliferációját célzottan serkentő jelátviteli útvonal lokális indukálását, így elkerülhető a szisztémás citokinkezeléshez társuló toxicitás [43].

Lifileucel

A fentebb ismertetett fejlesztések, amelyek megkönnyítik a TIL-ek hatékony izolálását, szelektálását, elősegítik a megfelelő migrációt, valamint csökkentik az adjuváns kezelések toxicitását, mind megerősítik a TIL-terápia létjogosultságát, a legjobb bizonyíték erre mégis a két éve az FDA által elfogadott lifileucel (AMTAGVI™). Gyártási stratégiája közvetlenül épít a korábban tárgyalt elvekre, komoly hangsúlyt fektetve a minimálisan differenciált, poliklonális „young TIL” populációk alkalmazására. A gyártás központosítása lehetővé teszi a standardizált körülmények között történő sejtexpanziót, ezáltal növelve a készítmények reprodukálhatóságát [44]. Klinikai hatékonyságát korábban immunellenőrzőpont-gátló kezelésre refrakter, előrehaladott melanómában szenvedő betegek körében igazolták, ahol a lifileucel a kezelt betegek megközelítőleg egyharmadában objektív terápiás választ indukált, tartós komplett remisszióval együtt [45]. Ezek az eredmények rávilágítanak arra, hogy a páciensekbe juttatott TIL-ek képesek *in vivo* perzisztálni és hosszan fennmaradó tumorkontrollt biztosítani, még korábbi terápiás rezisztencia ellenére is. Mindazonáltal a lifileucelkezelés során is fennáll a TIL-terápia több alapvető korlátja, mivel a kezelés továbbra is lymphodepletiós kemoterápiát és IL-2 adjuváns kezelést igényel, amelyek jelentős mértékben hozzájárulnak a toxicitáshoz, és korlátozzák a betegek bevonhatóságát. Emellett a gyártási idő, a sebészeti úton történő tumormintavétel szükségessége, valamint a melanómán kívüli alkalmazhatóságra vonatkozó korlátozott adatok továbbra is szűkítik a szélesebb körű klinikai alkalmazhatóságot [44]. Így a lifileucel nem végpontként, hanem meghatározó transzlációs mérföldkőként értelmezhető.

Következtetés

Összegzésként elmondható, hogy a TIL-eken alapuló terápia az elmúlt négy évtized során a kísérleti megközelítésből klinikailag releváns kezelési stratégiává fejlődött. A lifileucel jóváhagyása egyértelműen igazolja a TIL-terápia létjogosultságát, ugyanakkor rávilágít arra is, hogy a módszer további finomhangolása – különösen a toxicitás csökkentése, a gyártási idő rövidítése és a tumorspecificitás növelése terén – elengedhetetlen. E fejlesztések révén a TIL-terápia nemcsak melanómában, hanem más szolid daganatok kezelésében is meghatározó szerephez juthat a jövőben.

Anyagi támogatás: A tanulmány megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka nem részesült anyagi támogatásban.

A szerző a közlemény végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science* 1986; 233: 1318–1321.
- [2] Chen R, Johnson J, Rezazadeh A, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy landscape: prospects and challenges. *BMJ Oncol.* 2025; 4: e000566.
- [3] Gooden MJ, De Bock GH, Leffers N, et al. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 93–103.
- [4] Maibach F, Sadozai H, Seyed Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol.* 2020; 11: 2105.
- [5] Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 203–213.
- [6] Kumar A, Watkins R, Vilgelm AE. Cell therapy with TILs: training and taming T cells to fight cancer. *Front Immunol.* 2021; 12: 690499.
- [7] Wang S, Sun J, Chen K, et al. Perspectives of tumor-infiltrating lymphocyte treatment in solid tumors. *BMC Med.* 2021; 19: 140.
- [8] Tóth T, Alizadeh H. On the threshold of a possible cure: innovations in treating multiple myeloma. [Az elérhető gyógyulás küszöbén: innovációk a myeloma multiplex kezelésében.] *Orv Hetil.* 2024; 165: 891–899.
- [9] Yang J, Ding X, Fang Z, et al. Association of CD8⁺ tumor-infiltrating lymphocytes co-expressing granzyme A and interferon- γ with colon cancer cells in the tumor microenvironment. *BMC Cancer* 2024; 24: 869.
- [10] Qiu X, Li S, Fan T, et al. Advances and prospects in tumor infiltrating lymphocyte therapy. *Discov Oncol.* 2024; 15: 630.
- [11] Klobuch S, Seijkens TT, Schumacher TN, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte therapy for patients with advanced-stage melanoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024; 21: 173–184.
- [12] Shaik R, Shaik R, Royala SA, et al. Tumor infiltration therapy: from FDA approval to next-generation approaches. *Clin Exp Med.* 2025; 25: 254.
- [13] Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, et al. Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1159–1166.
- [14] Scheper W, Kelderman S, Fanchi LF, et al. Low and variable tumor reactivity of the intratumoral TCR repertoire in human cancers. *Nat Med.* 2019; 25: 89–94.
- [15] Dudley ME, Wunderlich J, Nishimura MI, et al. Adoptive transfer of cloned melanoma-reactive T lymphocytes for the treatment of patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2001; 24: 363–373.
- [16] Fry TJ, Mackall CL. Interleukin-7: master regulator of peripheral T-cell homeostasis? *Trends Immunol.* 2001; 22: 564–571.
- [17] Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. A phase I study of nonmyeloablative chemotherapy and adoptive transfer of autologous tumor antigen-specific T lymphocytes in patients with metastatic melanoma. *J Immunother.* 2002; 25: 243–251.

- [18] Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850–854.
- [19] Dudley ME, Gross CA, Langhan MM, et al. CD8⁺ enriched 'young' tumor infiltrating lymphocytes can mediate regression of metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 6122–6131.
- [20] Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 486–499.
- [21] Tran KQ, Zhou J, Durlinger KH, et al. Minimally cultured tumor-infiltrating lymphocytes display optimal characteristics for adoptive cell therapy. *J Immunother*. 2008; 31: 742–751.
- [22] Dafni U, Michielin O, Lluesma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1902–1913.
- [23] Lowery FJ, Krishna S, Yossef R, et al. Molecular signatures of antitumor neoantigen-reactive T cells from metastatic human cancers. *Science* 2022; 375: 877–884.
- [24] Fernandez-Poma SM, Salas-Benito D, Lozano T, et al. Expansion of tumor-infiltrating CD8⁺ T cells expressing PD-1 improves the efficacy of adoptive T-cell therapy. *Cancer Res*. 2017; 77: 3672–3684.
- [25] Krishna S, Lowery FJ, Copeland AR, et al. Stem-like CD8 T cells mediate response of adoptive cell immunotherapy against human cancer. *Science* 2020; 370: 1328–1334.
- [26] Bidar F, Hamada S, Gossez M, et al. Recombinant human interleukin-7 reverses T cell exhaustion ex vivo in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 2022; 12: 21. Erratum: *Ann Intensive Care* 2022; 12: 30.
- [27] Saito M, Inoue S, Yamashita K, et al. IL-15 improves aging-induced persistent T cell exhaustion in mouse models of repeated sepsis. *Shock* 2020; 53: 228–235.
- [28] Ao YQ, Gao J, Zhang LX, et al. Tumor-infiltrating CD36⁺CD8⁺T cells determine exhausted tumor microenvironment and correlate with inferior response to chemotherapy in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2023; 23: 367.
- [29] Jin J, Sabatino M, Somerville R, et al. Simplified method of the growth of human tumor infiltrating lymphocytes in gas-permeable flasks to numbers needed for patient treatment. *J Immunother*. 2012; 35: 283–292.
- [30] Crossey F, Marx S, Hölters S, et al. Robust method for isolation of tumor infiltrating lymphocytes with a high vital cell yield from small samples of renal cell carcinomas by a new collagenase-free mechanical procedure. *Urol Oncol*. 2018; 36: 402.e1–402.e10.
- [31] Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res*. 2012; 72: 1081–1091.
- [32] Kalaora S, Barnea E, Merhavi-Shoham E, et al. Use of HLA peptidomics and whole exome sequencing to identify human immunogenic neo-antigens. *Oncotarget* 2016; 7: 5110–5117.
- [33] Vignali D, Kallikourdis M. Improving homing in T cell therapy. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017; 36: 107–116.
- [34] Foeng J, Comerford I, McColl SR. Harnessing the chemokine system to home CAR-T cells into solid tumors. *Cell Rep Med*. 2022; 3: 100543.
- [35] Mao X, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives. *Mol Cancer* 2021; 20: 131.
- [36] Martin JD, Seano G, Jain RK. Normalizing function of tumor vessels: progress, opportunities, and challenges. *Annu Rev Physiol*. 2019; 81: 505–534.
- [37] Kurtulus S, Madi A, Escobar G, et al. Checkpoint blockade immunotherapy induces dynamic changes in PD-1-CD8⁺ tumor-infiltrating T cells. *Immunity* 2019; 50: 181–194.e6.
- [38] Barsi H, Fazekas B, Nagy ZZs, et al. Review of paraneoplastic retinopathies illustrated by two case reports. [Az ideghártyát érintő paraneoplasziás szindrómák áttekintése két eset illusztrálásával.] *Orv Hetil*. 2025; 166: 1898–1907. [Hungarian]
- [39] Khoja LT, Nguyen L, Wang L, et al. A phase II study Evaluating the infusion of autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2 therapy following non-myeloablative lymphodepletion using cyclophosphamide and fludarabine in patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol*. 2014; 25: iv391.
- [40] Nissani A, Lev-Ari S, Meirson T, et al. Comparison of non-myeloablative lymphodepleting preconditioning regimens in patients undergoing adoptive T cell therapy. *J Immunother Cancer* 2021; 9: e001743.
- [41] Guo J, Luo N, Ai G, et al. Eradicating tumor in a recurrent cervical cancer patient with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and a modified lymphodepleting regimen. *J Immunother Cancer* 2022; 10: e003887.
- [42] Joerger M, Calvo E, Laubli H, et al. Phase 1 first-in-human dose-escalation study of ANV419 in patients with relapsed or refractory advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 2023; 11: e007784.
- [43] Amaria RN, McQuade JL, Davies MA, et al. OBX-115, an interleukin 2-sparing engineered tumor-infiltrating lymphocyte cell therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-resistant unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2024; 42: 9515.
- [44] Keam SJ. Lifileucel: first approval. *Mol Diagn Ther*. 2024; 28: 339–344.
- [45] Kwong ML, Yang JC. Lifileucel: FDA-approved T-cell therapy for melanoma. *Oncologist* 2024; 29: 648–650.

(Balázs Sámuel,

Budapest, Magyar Tudósok körútja 2., 1117

e-mail: balazs.samuel@ttk.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)