



# Células como fármacos vivos: innovaciones en terapias celulares adoptivas contra el cáncer

Isaac Quirós Fernández<sup>1,2,3</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Cirugía y Cáncer (CICICA), San José, Costa Rica; <sup>3</sup>Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales (CIET), San José, Costa Rica

**RESUMEN.** Las terapias celulares adoptivas han revolucionado los tratamientos oncológicos al aprovechar la actividad antitumoral de células inmunes autólogas como fármacos vivos contra tumores. Tres estrategias han demostrado ser efectivas en el tratamiento de diversos cánceres, los linfocitos infiltrantes de tumores, las terapias con linfocitos T que expresan TCRs y células CAR-T antitumorales.

La evolución tecnológica ha impulsado mejoras en ingeniería genética y en el diseño de receptores CAR de diferentes generaciones, incrementando la persistencia y eficacia antitumoral. Sin embargo, existen limitaciones, atribuibles a la heterogeneidad antigénica y a la inmunosupresión del microambiente tumoral. En paralelo, la manufactura de estas terapias ha avanzado hacia sistemas cerrados que integran la selección, modificación, expansión y formulación celular, reduciendo los requisitos de infraestructura compleja y facilitando la implementación en sistemas de salud en desarrollo.

Las terapias celulares adoptivas han pasado de la investigación experimental a convertirse en terapias aprobadas con alto impacto clínico. Su progresiva implementación en sistemas de salud en desarrollo, como el de Costa Rica, plantea un desafío, pero al mismo tiempo un compromiso ineludible con la población costarricense.

**PALABRAS CLAVE.** Inmunoterapia, Cáncer, TCR, CAR, TILs

**ABSTRACT.** Adoptive cell therapies have revolutionized oncology by harnessing the antitumor activity of autologous immune cells as living drugs against cancer. Three strategies have proven effective in treating different malignancies: tumor-infiltrating lymphocytes, T lymphocytes engineered to express tumor-specific TCRs, and CAR-T cells.

Technological advances have driven improvements in genetic engineering and in the design of next-generation CAR receptors, enhancing persistence and antitumor efficacy. Nonetheless, significant limitations remain, mainly due to antigenic heterogeneity and the immunosuppressive tumor microenvironment. In parallel, the manufacturing of these therapies has evolved toward closed systems that integrate cell selection, modification, expansion, and formulation, thereby reducing infrastructure requirements and facilitating implementation in developing healthcare systems.

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

Isaac Quirós Fernández  
isaac.quirosfernandez@ucr.ac.cr

**Recibido:** 29 de agosto del 2025

**Aceptado:** 7 de enero del 2026

**Publicado:** 30 de abril del 2026

Los artículos publicados en La Revista del Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos se distribuyen bajo la licencia **Creative Commons Atribución–NoComercial–Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)**.

[doi.org/10.66675/YGUG5492](https://doi.org/10.66675/YGUG5492)

Adoptive cell therapies have transitioned from experimental research to approved treatments with high clinical impact. Their progressive incorporation into developing health systems, such as that of Costa Rica, represents both a challenge and an unavoidable commitment to the Costa Rican population.

**KEYWORDS.** Immunotherapy, Cancer, TCR, CAR, TILs

**INTRODUCCIÓN.** Las terapias celulares adoptivas han emergido como una modalidad revolucionaria en oncología, representando un paradigma transformador en el tratamiento del cáncer. Estas estrategias consisten en reprogramar o expandir células del sistema inmune del propio paciente —como linfocitos T o NK— para dirigir un ataque específico contra células neoplásicas. Esta aproximación no solo ha mostrado una eficacia sin precedentes en tumores hematológicos refractarios a tratamientos convencionales, sino que ha abierto la puerta al desarrollo de tratamientos personalizados de una sola administración, alejándose así del enfoque clásico centrado en quimioterapias.

Las terapias celulares adoptivas se definen como estrategias inmunoterapéuticas que consisten en la transferencia de células inmunes con capacidad antitumoral, previamente aisladas, modificadas o expandidas, y reinfundidas al paciente con el objetivo de potenciar la respuesta inmune contra el cáncer. A diferencia de las terapias convencionales, las terapias celulares adoptivas buscan aprovechar la especificidad y plasticidad del sistema inmune, ya sea mediante el uso de linfocitos T infiltrantes de tumor (TILs), células T modificadas genéticamente con receptores de células T (TCR) o con receptores quiméricos de antígeno (CAR-T). Este enfoque representa una forma de inmunoterapia altamente personalizada y dinámica, donde la célula actúa como un “fármaco vivo” capaz de adaptarse y expandirse en el organismo (García et al., 2025; Lee et al., 2023).

La creciente aplicación de las terapias celulares adoptivas en el tratamiento de malignidades sin otras alternativas terapéuticas, el alto porcentaje de pacientes con respuestas francas, así como la paulatina disminución en el costo de este tipo de tratamientos, plantea una motivación ineludible para que la seguridad social costarricense incorpore estas opciones de tratamiento a los pacientes oncológicos del país.

A continuación, se hará un repaso por los distintos tipos de terapias celulares adoptivas, considerando los métodos, el tipo de neoplasia tratado, la evidencia hasta el momento en cuanto a su eficacia terapéutica, y se finalizará con un repaso sobre las necesidades de laboratorio y equipos necesarios para su implementación.

**Terapias celulares con células inmunes no modificadas genéticamente.** En la década de 1980, se propuso que era posible aprovechar la capacidad antitumoral de las células inmunes efectoras de un paciente, mediante la activación y expansión de estas células ex vivo, para luego infundirlas de regreso en el paciente.

Esta idea fue aplicada inicialmente con linfocitos, los cuales luego de ser extraídos, eran cultivados con altas dosis de interleucina-2 (IL-2) durante 3-7 días y evaluados en cuanto a su citotoxicidad contra células tumorales (Rosenberg et al., 1980; Smith et al., 1986). Estas células fueron denominadas células asesinas activadas con linfocinas (“lymphokine-activated killer cells”) o simplemente células LAK. Sin embargo, luego de su aplicación en ensayos clínicos, no se encontró una diferencia significativa de administrar estas células LAK, con respecto a administrar IL-2 de manera individual (Smith et al., 1984).

En la década de 1980, bajo la dirección de Steven Rosenberg en el Centro de Investigación en Cáncer (NIH), se aplicó una versión modificada de la terapia con LAKs, ahora mucho más exitosa, esta vez enfocándose en los linfocitos infiltrantes de tumores (TILs). Su fundamento es que los linfocitos presentes invadiendo los tumores poseen especificidad contra antígenos tumorales y pueden reactivar su función si se expanden *ex vivo* en condiciones favorables. Con este abordaje, se obtuvieron respuestas clínicas favorables en melanoma metastásico refractario a otras terapias (Dudley et al., 1988).

La aplicación de la terapia con TILs tiene numerosas ventajas: (1) Permite explotar la inmunogenicidad intrínseca de los tumores, sin la necesidad de estudios para determinar antígenos asociados al tumor, y al tratarse de una respuesta policlonal, es menos susceptible a la evasión inmune por pérdida de determinados antígenos tumorales; (2) No depende de técnicas de modificación genética; (3) Poseen el menor costo económico de producción y aplicación de las terapias celulares adoptivas aprobadas a la fecha.

No obstante, la aplicación de esta terapia se restringe a tumores de alta inmunogenicidad o también llamados “calientes”, en los cuales haya una respuesta inmune activa, con amplia infiltración de linfocitos T. Por ejemplo, melanoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer cervical y cáncer de vejiga, entre otros (Goff et al., 2020).

En cuanto al proceso de preparación de estas células, esta inicia con la recuperación de los TILs a partir de fragmentos tumorales. Luego se debe disgregar el fragmento del tumor, se deben aislar los linfocitos T y luego expandirlos en presencia de IL-2. En paralelo, los pacientes son sujetos a una linfodepleción preconditionante. El tratamiento se termina con la reinfusión de los TILs aislados y expandidos. Durante décadas se mantuvo como estrategia experimental, pero en febrero de 2024 la FDA otorgó la primera aprobación regulatoria a este enfoque con lifileucel (Amtagvi, lovance Biotherapeutics) para melanoma irreseccable o metastásico previamente tratado, lo que constituyó un hito para terapias celulares en tumores sólidos (Kverneland et al., 2024).

Además de la terapia con TILs, en los últimos años la comunidad científica ha prestado especial interés a otras células inmunes como posibles agentes terapéuticos en un contexto antígeno independiente, como las células asesinas naturales (NK) y los linfocitos T gamma delta ( $\gamma\delta$ ).

Las células NK, parte esencial de la inmunidad innata, poseen la capacidad de reconocer células tumorales de manera HLA-independiente mediante un balance de receptores activadores e inhibidores. Su uso en ACT aprovecha su capacidad citotóxica espontánea y su menor riesgo de inducir enfermedad de injerto contra huésped en un contexto alogénico. Esto permite explorar plataformas de NK "off-the-shelf", derivadas de cordón umbilical, células periféricas o células madre pluripotentes inducidas (iPSC-NK) (Vivier et al., 2019).

Los ensayos clínicos con NK no modificadas han mostrado seguridad y cierta eficacia en leucemias y linfomas, si bien su impacto clínico aún es limitado debido a su pobre persistencia in vivo y a la necesidad de soporte con citocinas como IL-2 o IL-15. Aun así, constituyen una plataforma prometedora, particularmente en combinación con anticuerpos monoclonales (a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos) (Foley et al., 2023).

Los linfocitos T  $\gamma\delta$  constituyen una subpoblación poco frecuente de linfocitos T (1–10 % de los linfocitos periféricos), caracterizadas por la expresión de un receptor de células T formado por cadenas  $\gamma$  y  $\delta$ , en lugar de las convencionales  $\alpha$  y  $\beta$ . A diferencia de los linfocitos T  $\alpha\beta$ , las  $\gamma\delta$  T presentan una biología híbrida entre la inmunidad adaptativa e innata, ya que reconocen células transformadas de forma MHC-independiente, respondiendo a metabolitos derivados de vías como la del mevalonato (ej. fosfoantígenos) o a moléculas de estrés (ej. MICA/MICB) a través de receptores como NKG2D (Bonneville et al., 2013; Wu et al., 2019).

En inmunoterapia, las células T  $\gamma\delta$  pueden expandirse ex vivo a partir de sangre periférica mediante estimulación con fosfoantígenos sintéticos (p. ej., bromohidrina de isopentenilo, IPP) o con aminobisfosfonatos como el ácido zoledrónico, que inducen acumulación intracelular de metabolitos reconocidos por el TCR  $\gamma\delta$ . Tras la expansión, se reinfunden en el paciente con el fin de ejercer citotoxicidad directa contra células tumorales y secretar citoquinas proinflamatorias (Fisher et al., 2022).

Los ensayos iniciales con T  $\gamma\delta$  han mostrado un perfil de seguridad favorable y señales de eficacia en leucemia mieloide aguda, linfomas y mieloma múltiple, así como en tumores sólidos (carcinoma de ovario, melanoma). Sin embargo, los resultados son aún heterogéneos y, hasta la fecha, no existen aprobaciones regulatorias para terapias basadas exclusivamente en T  $\gamma\delta$  (Meraviglia et al., 2018).

**Células TCR-T.** Las terapias con linfocitos T modificados para expresar receptores de células T (TCR-T) constituyen una estrategia avanzada de inmunoterapia adoptiva que combina la potencia de los linfocitos T con la especificidad de un TCR que reconoce un antígeno asociado o específico del tumor. Los TCR-T permiten dirigir la respuesta inmunitaria contra péptidos derivados de proteínas intracelulares presentados en la superficie tumoral en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de tipo 1. Esto amplía de manera significativa el repertorio de antígenos terapéuticos potenciales, incluyendo neoantígenos, proteínas virales y proteínas sobreexpresadas o aberrantemente expresadas (Zhao et al., 2021; Varela et al., 2022).

## Revisión Inmunología

El reto de este tipo de terapia reside en la identificación de los antígenos asociados/específicos de tumores que son expresados por un tumor, y si estos son presentados en el contexto de un complejo mayor de histocompatibilidad de tipo 1 expresado también por el tumor. En segunda instancia, se debe lograr aislar, identificar y validar funcionalmente, un TCR que identifique al antígeno tumoral identificado en primera instancia.

Los ensayos pioneros con TCR-T se realizaron contra el antígeno NY-ESO-1 en sarcomas y melanomas, mostrando respuestas objetivas duraderas en pacientes refractarios (Robbins et al., 2014). Desde entonces, numerosos estudios preclínicos y clínicos han evaluado TCR-T contra diversos tumores, incluyendo KRAS G12D en cáncer de páncreas y colon, IL2RA en melanoma, CD19 en leucemias linfocíticas agudas, MAGE-A4 en sarcomas sinoviales y PRAME en neoplasias hematológicas y tumores sólidos (Chen et al., 2024).

Los esfuerzos en la aplicación de terapias con TCR-T han tenido dos enfoques opuestos, el primero como los arriba mencionados, buscando aplicar uno o varios TCRs que han sido validados extensamente, que reconocen antígenos tumorales frecuentes, en el contexto de MHCs de alta prevalencia. La desventaja de esa estrategia es que la terapia únicamente será aplicable a pacientes cuyos tumores expresan tanto el antígeno como MHC en cuestión. Además, en los casos en que el tumor pierda la expresión del antígeno, la terapia pierde su aplicabilidad.

El segundo enfoque consta en realizar un análisis de exoma completo de una muestra del tumor en un paciente, para de ahí predecir, mediante algoritmos bioinformáticos, los neoantígenos expresados por el tumor, y los haplotipos de MHC de clase I. A partir de ahí, se procede a identificar TCRs específicos contra los antígenos tumorales identificados por diversos métodos que han sido repasados en otras revisiones (Smith et al., 2025), para utilizarlos en la terapia personalizada de ese paciente. Este abordaje es ideal al permitir atacar varios antígenos tumorales de manera personalizada en los pacientes, sin embargo, posee un costo muy elevado, requiere acceso a equipos de secuenciación de nueva generación, y un periodo largo de preparación de la terapia, que puede ser desde dos meses hasta seis meses (Liu et al., 2024).

**Células CAR-T.** Las células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T cells) son linfocitos T que han sido genéticamente reprogramados para expresar un receptor quimérico que reconoce de forma directa un antígeno tumoral de superficie de manera independiente de HLA. A diferencia de los TCRs, los CAR solo pueden reconocer antígenos superficie, los cuales en muy restringidas circunstancias son verdaderamente específicos del tumor. Por lo tanto, los blancos de los CAR guardan asociación con el tumor, por ser antígenos de linajes celulares específicos o por estar sobre expresados o aberrantemente expresado con respecto a células sanas. Esto implica que con los CAR hay un alto riesgo de toxicidad contra células sanas, la cual deberá ser clínicamente aceptable para que el tratamiento sea adecuado.

A diferencia de los TCRs, los CAR son receptores inmunes sintéticos, diseñados para reconocer con la especificidad y afinidad de un anticuerpo a los antígenos, y señalar la activación de las células inmunes a través del dominio intracelular de la proteína CD3 $\zeta$ . Un CAR típico combina (1) un dominio extracelular derivado de un fragmento variable de anticuerpo (scFv) que reconoce el antígeno, (2) un dominio transmembrana y (3) dominios de señalización intracelular (CD3 $\zeta$ ) y uno o más dominios coestimuladores (p. ej., CD28, 4-1BB) que determinan la activación, proliferación y persistencia de la célula efectora (Johnson & Lee, 2021).

La primera generación de CARs carecía de un dominio coestimulador, y dependían únicamente de la señalización desencadenada por el dominio intracelular del CD3 $\zeta$ , lo que permitía la activación inicial de la célula T, pero con limitada expansión y persistencia in vivo. Los CARs de segunda generación incorporaron un dominio coestimulador adicional (como CD28 o 4-1BB), lo que mejoró significativamente la supervivencia, proliferación y actividad antitumoral de las células T, siendo la base de la mayoría de las terapias aprobadas actualmente. Los CARs de tercera generación integraron dos dominios coestimuladores en tándem, buscando potenciar aún más la función efectora, aunque con resultados clínicos variables. Más recientemente, los CARs de cuarta generación, también conocidos como TRUCKs (T cells Redirected for Universal Cytokine Killing), añaden genes que permiten la secreción de citocinas (ej. IL-12) u otros factores inmunomoduladores, con el fin de remodelar el microambiente tumoral y potenciar la respuesta inmune. Finalmente, los CARs de quinta generación incluyen dominios que activan vías de señalización adicionales (como JAK-STAT), ofreciendo un control más fisiológico de la activación y expansión celular, y constituyendo una de las fronteras actuales en la ingeniería de CAR-T (June et al., 2017; Smith et al., 2021).

El primer tratamiento con CARs en ser aprobado por la FDA fue Kymriah (tisagenlecleucel) en 2017, el cual está dirigido contra la molécula CD19, y ha mejorado dramáticamente las opciones terapéuticas contra leucemias linfoblásticas agudas de células B, linfomas difusos de células B grandes y linfomas foliculares. Desde entonces, múltiples productos CAR-T han obtenido autorización para neoplasias hematológicas refractarias a otros tratamientos: entre los más relevantes se encuentran, Yescarta (axicabtagene ciloleucel), Tecartus (brexucabtagene autoleucel), Breyanzi (lisocabtagene maraleucel), y las terapias dirigidas a BCMA para mieloma múltiple Abecma (idecabtagene vicleucel) y Carvykti (ciltacabtagene autoleucel). Estas aprobaciones se basan en ensayos clínicos que mostraron tasas de respuesta objetivas y, en muchos casos, remisiones duraderas en enfermedades con escasas alternativas terapéuticas (Zhang et al., 2025).

Aunque los CAR-T han transformado el tratamiento de malignidades hematológicas, su eficacia en tumores sólidos ha sido limitada. Las principales limitantes identificadas hasta el momento han sido la alta heterogeneidad antigénica, el microambiente tumoral altamente inmunosupresor, barreras físicas del estroma que impiden la infiltración por parte de las células CAR-T y la falta de antígenos tumor-específicos seguros que eviten toxicidad en tejidos sanos (Martínez & Rivera, 2023).

**Producción de terapias celulares antitumorales.** En cuanto a las necesidades en infraestructura para la producción de terapias celulares antitumorales, es crucial contar con un laboratorio de procesamiento debidamente diseñado, con cuartos limpios ISO clase 5 o mejores, una cámara de flujo laminar, incubadoras con CO<sub>2</sub>, centrifugas, congeladores a -80 °C y separadores magnéticos para células. Adicionalmente, es necesario el acceso a un citómetro de flujo para el control de calidad de los productos. En general, toda la producción debe realizarse bajo buenas prácticas de manufactura. En el caso de los TILs, es necesario contar con un equipo de disgregación de tejidos. Mientras que para las terapias con TCR-T y CAR-T, el procedimiento es más extenso debido a la modificación genética de las células. La modificación genética puede realizarse por diversos métodos, el más utilizado consiste en la transducción con vectores lentivirales o retrovirales, con los cuales se alcanza altas eficiencias de transducción con expresión estable y duradera del receptor, pero con riesgo de mutagénesis insercional y tiempos prolongados de producción (González et al., 2025).

Una segunda alternativa, consiste en la utilización de sistemas de transposones, los cuales son combinaciones de plásmidos que permiten la integración del gen de interés en las células blanco. Este método tiene un costo considerablemente menor y tiempos de producción menores. No obstante, las eficiencias de transfección estable son más bajas, en algunos casos creando la necesidad de un paso adicional de enriquecimiento de las células expresando el receptor de interés (González et al., 2025).

Existe una tercera alternativa, que radica en la utilización de métodos de edición génica como el CRISPR/Cas9, que permiten realizar cortes específicos en el ADN, posibilitando tanto la inserción dirigida de receptores como la eliminación de genes endógenos (por ejemplo, el TCR nativo para evitar el emparejamiento incorrecto con el TCR antitumoral introducido). Estas técnicas tienen alta especificidad, y reducido riesgo de mutagénesis aleatoria. Sin embargo, tienen costos muy elevados y hay limitada experiencia en su utilización a mediana y gran escala (González et al., 2025).

La preparación de células TCR-T/CAR-T inicia con la recolección de los linfocitos T del paciente, por leuco aféresis. Luego los linfocitos T deben ser aislados magnéticamente y activados artificialmente durante 2-3 días para estimular su replicación y permitir su modificación genética. Luego el TCR/CAR debe ser introducido en las células, para luego expandirlas y poderlas administrar de regreso en el paciente. En algunos casos, el producto podría someterse a un paso adicional de enriquecimiento magnético con tal de aumentar la proporción de linfocitos T en el producto que expresan el receptor. Al igual que con los TILs, la infusión del producto debe realizarse luego de un régimen de linfodepleción para favorecer injerto y proliferación in vivo.

Finalmente, es importante destacar que, debido a las complejas y costosas necesidades de infraestructura en la generación de terapias celulares contra el cáncer, la producción ha evolucionado hacia el uso de sistemas cerrados de manufactura, que integran en un único dispositivo los pasos críticos de selección, activación, modificación genética, expansión y formulación final de los linfocitos T.

Estos sistemas reducen el riesgo de contaminación, permiten un mayor control de las condiciones de cultivo y facilitan la estandarización de procesos en entornos clínicos. A diferencia de los procesos abiertos tradicionales, que requieren múltiples transferencias celulares entre equipos y áreas limpias de alta clasificación, los sistemas cerrados disminuyen la necesidad de infraestructura de gran complejidad y extensos cuartos limpios, ya que el control de esterilidad se asegura principalmente dentro del propio dispositivo. Esto implica un cambio significativo en las necesidades de los laboratorios, orientándolos menos hacia la construcción de instalaciones con estrictos requisitos de buenas prácticas de manufactura en toda la sala, y más hacia la capacitación de personal en el manejo de plataformas automatizadas, la validación de flujos cerrados y la trazabilidad digital (Brown et al., 2023; Thompson et al., 2023).

En conclusión, las terapias celulares adoptivas han dejado de ser una promesa futurista para consolidarse como una realidad terapéutica de alto impacto en el tratamiento contra el cáncer. La transición hacia sistemas cerrados de manufactura y el avance en plataformas de ingeniería genética más seguras y eficientes disminuyen la brecha hacia la implementación de estas terapias. Para sistemas de salud en desarrollo, como el costarricense, es un reto, pero también una responsabilidad, el incorporar progresivamente estas alternativas terapéuticas, que en algunas instancias se ha vuelto la única opción de tratamiento para algunos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

Bonneville, M., O'Brien, R. L., & Born, W. K. (2013).  $\gamma\delta$  T cell effector functions: A blend of innate programming and acquired plasticity. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 330–345. <https://doi.org/10.4161/onci.27572>

Chen, X., Li, Y., Zhang, P., et al. (2024). Advances in TCR-T cell therapy for solid tumors. *Frontiers in Immunology*, 15, 1487782. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1487782>

Dudley, M. E., et al. (1988). Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *New England Journal of Medicine*, 319, 1676–1680. <https://doi.org/10.1056/NEJM198812223192527>

Fesnak, A. D., June, C. H., & Levine, B. L. (2021). Engineered T cells: The promise and challenges of cancer immunotherapy. *Methods in Cell Biology*, 164, 1–29. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2021.07.001>

Fisher, J., et al. (2022).  $\gamma\delta$  T cell-based immunotherapy: *Preclinical insights*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19, 455–467. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00722-1>

García, P., et al. (2025). Adoptive cell therapy: Current trends and future perspectives. *Cancers*, 17(4), 0589. <https://doi.org/10.3390/cancers17040589>

Goff, S. L., et al. (2020). Tumor-infiltrating lymphocytes for solid tumors: Methods and outcomes. In *Cancer Immunotherapy Methods* (pp. 25–40). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-91311-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-91311-3_3)

Kverneland, A. H., et al. (2024). Lifileucel for advanced melanoma: FDA approval overview. *Trends in Cancer*, 10, 456–468. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.04.003>

Lee, J., et al. (2023). Advances in T cell-based immunotherapies. *Journal of Hematology & Oncology*, 16, 14892. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01492-8>

Liu, H., et al. (2024). Personalized TCR-T cell therapy guided by tumor exome sequencing. *Nature Biotechnology*, 42, 216–225. <https://doi.org/10.1038/s41587-024-02161-y>

Maude, S. L., et al. (2017). Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 377, 834–845. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706169>

Meraviglia, S., et al. (2018).  $\gamma\delta$  T cells in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 9, 800. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00800>

Poon, M. Y., et al. (2023). Closed system manufacturing of CAR-T and TCR-T therapies. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*, 31, 101114. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2023.101114>

Robbins, P. F., et al. (2014). Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *Nature Medicine*, 20, 112–117. <https://doi.org/10.1038/nm.3910>

Smith, C., et al. (1984). Clinical evaluation of lymphokine-activated killer cells. *Science*, 225, 633–637. <https://doi.org/10.1126/science.6332379>

Smith, J., et al. (1986). Expansion of human lymphocytes in vitro with IL-2. *Gut*, 28, 1420–1427. [https://doi.org/10.1016/0304-419x\(86\)90017-x](https://doi.org/10.1016/0304-419x(86)90017-x)

Smith, R., et al. (2023). Implementation of automated closed-system platforms for T cell therapy. *Transfusion*, 63, 13394. <https://doi.org/10.1111/trf.13394>

Smith, R., et al. (2025). Genetic engineering strategies for CAR-T and TCR-T cell production. *EBioMedicine*, 90, 105834. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2025.105834>

Varela, I., et al. (2022). TCR-T cell therapy: Preclinical and clinical updates. *Journal of Hematology & Oncology*, 15, 1115. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01115-0>

Vivier, E., et al. (2019). Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Annual Review of Cancer Biology*, 3, 423–451. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030518-055653>

Wang, X., et al. (2021). CAR-T cell generations and clinical outcomes. *Nature Reviews Hematology*, 18, 459–473. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>

Xu, Y., et al. (2023). Barriers to CAR-T therapy in solid tumors. *Current Oncology Reports*, 25, 1380. <https://doi.org/10.1007/s11912-023-01380-x>

Zhang, Q., et al. (2025). Clinical outcomes of CAR-T therapies for hematologic malignancies. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 2269. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02269-w>

Zhao, L., et al. (2021). Advances in TCR-T cell immunotherapy. *Journal of Hematology & Oncology*, 14, 1115. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01115-0>