

Aplicação de um modelo matemático para imunoterapia contra tumores

Jeferson Miguel Melo Antunes¹

FAMED/UFJF, Juiz de Fora, MG

Valéria Mattos da Rosa²

DM/UFJF, Juiz de Fora, MG

Modelos matemáticos envolvendo equações diferenciais ordinárias têm aplicações em diversas áreas. Na Medicina, há modelos importantes para a análise do crescimento de tumores e o impacto de tratamentos sobre eles. Entre esses modelos, damos destaque ao apresentado por Usman e Cunningham [2] para prever as interações entre tumores sólidos e o sistema imunológico.

A imunoterapia é uma técnica clínica utilizada como tratamento e imunoprofilaxia de doenças infecciosas, alérgicas, parasitárias e cancerígenas. É uma estratégia promissora para a cura do câncer, pois manipula o sistema imunológico dos pacientes para melhorar sua imunidade e capacidade antitumoral, podendo gerar menos efeitos colaterais e resultados mais duradouros [1]. O modelo estudado representa a aplicação da terapia celular adotiva (ACT) associada à injeção de interleucina-2 (IL-2). A forma de ACT investigada faz a estimulação *in vitro* do crescimento de linfócitos infiltrantes de tumor (TIL) obtidos de tumores ressecados e injeta-os no paciente por via intravenosa. Os TILs são principalmente linfócitos T CD8+, que atacam células tumorais, e T CD4+, que produzem citocinas como a IL-2 para estimular o sistema imune. A injeção associada de IL-2 aumenta a estimulação *in vivo* do sistema imunológico e a vida útil dos TILs.

O objetivo deste trabalho é avaliar, por meio do modelo de Usman e Cunningham [2], como o tratamento imunoterápico interfere no crescimento do melanoma metastático e do câncer de células renais. Como objetivos específicos, a pesquisa verifica se esse modelo reproduz de forma adequada a dinâmica de crescimento tumoral relatada na literatura médica, se o tratamento conjunto com TILs e IL-2 é mais eficaz que a monoterapia com IL-2 analisada por [2] e como variações na posologia e nas características do tumor interferem na resposta ao tratamento.

O modelo descrito por [2], exposto abaixo, simula o crescimento de um tumor sólido sob imunoterapia com ACT e IL-2:

$$\frac{dx}{d\tau} = cy - \mu_2x + \frac{p_1xz}{g_1 + z} + s_1, \quad (1)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = r_2y(1 - by) - \frac{axy}{g_2 + y}, \quad (2)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = \frac{p_2xy}{g_3 + y} - \mu_3z + treatment(x, t), \quad (3)$$

onde x representa as células efetoras, como os linfócitos, macrófagos e células NK; y as células tumorais; e z a IL-2 no espaço tumoral. Com relação aos demais parâmetros: τ é o tempo; c é a antigenicidade do tumor; μ_2 é a taxa de morte natural das células efetoras; p_i são as taxas de

¹jefersonmmantunes@gmail.com

²valeria.rosa@ufjf.edu.br

formação das células efetoras e da IL-2; g_i são as capacidades de suporte; s_1 é o controle, ou seja, a taxa de injeção de TILs; r_2 é a taxa de crescimento do tumor; b é o inverso da capacidade de carga do tumor; a é a intensidade da resposta imune; μ_3 é a taxa de eliminação de IL-2; e $treatment(x, t)$ é o termo que controla a entrada de IL-2, sendo a taxa de injeção de IL-2 quando ligado.

A partir das palavras-chave: Crescimento tumoral, Imunoterapia, Interleucina-2 e Terapia celular adotiva, assim como os termos equivalentes em inglês, é realizado um levantamento dos artigos nas bases de indexação, MedLine, Scielo e Lilacs. As informações são analisadas, comparadas e descritas. Como critério de inclusão são selecionados trabalhos com fator de impacto acima de 3,5. Usando os parâmetros encontrados na literatura, os dados são aplicados às equações matemáticas descritas e as soluções encontradas por meio do software Octave, e comparadas com a literatura vigente. Por fim, espera-se com este trabalho comprovar a eficiência do modelo matemático em prever o crescimento tumoral quando comparado aos dados da literatura médica. Esta proposta é de grande importância, tendo em vista que a validação do modelo pode contribuir com análises prévias que sinalizam o sucesso de pesquisas clínicas, ajudando na escolha de projetos experimentais mais viáveis.

Os resultados parciais indicam que a dinâmica de interações entre o tumor e o sistema imune apresentada por [2] é bastante simplificada por não apresentar alguns dos elementos importantes da ação imunológica. O modelo não inclui células importantes para a ação antitumoral, como as células apresentadoras de antígenos que ativam os linfócitos T. Além disso, não inclui outras citocinas relevantes para a ação imune, como os interferons, a IL-10 e a IL-12. Ademais, modela um único grande grupo de células efetoras, sem considerar as especificidades de cada tipo celular na interação entre o tumor e o sistema imunológico. No entanto, as simulações realizadas apontam que o modelo reproduz satisfatoriamente a dinâmica de crescimento e tratamento do tumor relatada na literatura médica. Além disso, as primeiras simulações apontam que o tratamento conjunto entre ACT e IL-2 apresenta melhores resultados que a monoterapia com IL-2, pois é capaz de gerar remissão em condições mais toleráveis para o organismo. Por fim, pudemos notar que as variações na antigenicidade do tumor são um fator importante para explicar a variabilidade de desfechos clínicos reais. Tumores mais antigênicos apresentam melhores resultados para remissões que os tumores menos antigênicos.

Assim, concluímos até o momento que o modelo pode ser útil para simulações de ACT e IL-2 contra tumores, que a sequência das análises deve ser focada na terapia conjunta e que as características do tumor têm papel determinante para o prognóstico. Em breve teremos maiores informações sobre a dinâmica do tumor sob terapia conjunta e seu comportamento sob diferentes condições terapêuticas e patológicas.

Agradecimentos

JMMA agradece o apoio financeiro do PICME-CNPq.

Referências

- [1] Li, L., Ma B. and Wang, W. Peptide-Based Nanomaterials for Tumor Immunotherapy, *Molecules*, 26, 132, 2021. DOI:10.3390/molecules26010132.
- [2] Usman, A. and Cunningham, C. Application of the Mathematical Model of Tumor-Immune Interactions for IL-2 Adoptive Immunotherapy to Studies on Patients with Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer, *Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal*, 6, 9, 2005.