

Dinâmica tumoral do melanoma à partir da interação com macrófagos e células CAR-T via modelagem matemática

Guilherme Rodrigues¹

Programa de Pós-Graduação em Biometria, IBB/UNESP, Botucatu, SP

Jairo Gomes da Silva²

IFMT, Barra do Garças, MT

Daniela Santurio³

LNCC, Petrópolis, RJ

Paulo F. A. Mancera⁴

IBB/UNESP, Botucatu, SP

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 10 milhões de mortes ocorreram em decorrência do câncer no ano de 2020, posicionando-o como uma das principais causas de morte no mundo [7]. O melanoma é considerado um dos tipos mais agressivos de câncer e, embora represente apenas 3% dos tumores malignos registrados no Brasil, possui alto potencial para provocar metástases, fato que reduz de maneira drástica a sobrevida do paciente caso seja descoberto tardiamente.

O melanoma tem sido utilizado como modelo experimental em diversos estudos que visam o desenvolvimento de métodos mais eficazes de tratamento e, dentre tais técnicas destaca-se a imunoterapia. Esta terapêutica baseia-se na estimulação do sistema imunológico do paciente por meio de fármacos imunoterápicos com o intuito de combater o câncer de maneira mais intensa. A imunoterapia utilizando células CAR-T, alvo de estudo do presente trabalho, tem se destacado nas mais diversas linhas de pesquisa oncológica, especialmente, no combate à tumores sólidos como o melanoma [3, 4, 6].

Desde o início do século XX, a modelagem matemática é utilizada para estudar a dinâmica dos tumores, sobretudo de tumores sólidos, mesclando trabalhos experimentais com o objetivo de desenvolver técnicas mais eficazes de tratamento. No presente trabalho, desenvolvemos um modelo matemático que descreve a dinâmica tumoral do melanoma em estágio avançado, em que se considera um microambiente bastante imunossupressor, com a presença de macrófagos pró-tumorais e um tratamento imunoterápico com células CAR-T [1, 2, 5]. O modelo proposto é expresso como segue:

$$\frac{dT}{dt} = \alpha_1 T \left(1 - \frac{T}{K_T}\right) (1 + \alpha_2 M) - \kappa_1 CT, \quad (1)$$

$$\frac{dM}{dt} = \alpha_3 MT \left(1 - \frac{M}{K_m}\right) - \kappa_2 M, \quad (2)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_4 CT - \kappa_3 C - \theta_1 MC - \theta_2 CT, \quad (3)$$

¹g.rodrigues2@unesp.br

²jairo.gomes@ifmt.edu.br

³danielasanturio@gmail.com

⁴paulo.mancera@unesp.br

em que a equação (1) descreve a dinâmica das células tumorais, a equação (2) descreve a dinâmica dos macrófagos pró-tumorais e, a equação (3) descreve a dinâmica das células CAR-T.

Quanto aos parâmetros, α_1 representa a taxa de proliferação das células tumorais até uma capacidade de suporte K_T , α_2 refere-se a taxa de proliferação tumoral devido a ação pró-tumoral dos macrófagos, κ_1 representa a taxa de mortalidade de células tumorais devido ação citotóxica das células CAR-T, α_3 descreve a taxa de recrutamento de macrófagos promovida pelo tumor até uma capacidade de suporte K_m , κ_2 refere-se a taxa de apoptose dos macrófagos, α_4 e θ_2 representam, respectivamente, a taxa de proliferação e inibição de células CAR-T devido as células tumorais, κ_3 refere-se a taxa de apoptose das células CAR-T e, finalmente, θ_1 representa a taxa de inibição das células CAR-T devido a interação com macrófagos.

Os pontos de equilíbrio são $P_1 = (0, 0, 0)$ que é instável, $P_2 = (K_T, 0, 0)$ que é linearmente assintoticamente estável, $P_3 = \left(\frac{\kappa_3}{\alpha_4 - \theta_2}, 0, \frac{\alpha_1(K_T\alpha_4 - K_T\theta_2 - \kappa_3)}{\kappa_1 K_T(\alpha_4 - \theta_2)} \right)$, com $\alpha_4 > \theta_2$, que é linearmente assintoticamente estável, e $P_4 = \left(K_T, \frac{(K_T\alpha_3 - \kappa_2)K_m}{\alpha_3 K_T}, 0 \right)$, com $K_T > \frac{\kappa_2}{\alpha_3}$, que é linearmente assintoticamente estável. O ponto de equilíbrio de coexistência bem como sua análise de estabilidade será exibido numericamente devido o seu grau de complexidade algébrica.

Por meio da escolha apropriada de parâmetros oriundos da literatura, foram realizadas simulações computacionais via método de Runge-Kutta de quarta ordem assim como a análise de cenários de falha e sucesso do tratamento.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] L. R. C. Barros et al. “CART math — A mathematical model of car-t immunotherapy in preclinical studies of hematological cancers”. Em: **Cancers** 13.12 (2021). DOI: 10.3390/cancers13122941.
- [2] R. Eftimie e H. Hamam. “Modelling and investigation of the CD4+ T cells — Macrophages paradox in melanoma immunotherapies”. Em: **Journal of theoretical biology** 420 (2017), pp. 82–104. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.02.022.
- [3] INCA. **Estatísticas de câncer**. Online. Acessado em 04/03/22, <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- [4] A. J. Miller e M. C. Mihm Jr. “Melanoma”. Em: **New England Journal of Medicine** 355.1 (2006), pp. 51–65. DOI: 10.1056/NEJMra052166.
- [5] P. Sahoo et al. “Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data”. Em: **Journal of the Royal Society Interface** 162 (2020). DOI: 10.1098/rsif.2019.0734.
- [6] T. Soltantoyeh et al. “Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy for Metastatic Melanoma: Challenges and Road Ahead”. Em: **Cells** 10.6 (2021). ISSN: 2073-4409. DOI: 10.3390/cells10061450.
- [7] WHO. **Cancer**. Online. Acessado em 04/03/22, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.