

Análise Matemática e Estatística de um Modelo de Resposta Tumoral à Imunoterapia com Células CAR-T

Gabriela C. Gonçalves¹, Camila B. Zeller², Valeria M. da Rosa³, Bárbara C. C. Dias⁴
 UFJF, Juiz de Fora, MG

O câncer representa um desafio significativo para a medicina contemporânea, sendo uma das principais causas de morte no mundo, conforme dados da Organização Mundial de Saúde (OMS). Nos últimos anos, pesquisas têm impulsionado imensos avanços no tratamento dessa doença de impacto mundial. Entre esses avanços, vale destacar a imunoterapia com células CAR-T. Neste tratamento, os linfócitos T, células fundamentais na defesa do organismo, são coletados e modificados geneticamente em laboratório para identificar os antígenos tumorais. Posteriormente, as células resultantes, conhecidas como CAR-T (células T com receptor quimérico de antígeno), são reintroduzidas no paciente, visando atacar as células tumorais de forma mais direcionada e eficaz. É possível mencionar algumas vantagens, tais como a diminuição da dependência de medicamentos para alívio da dor, a redução da necessidade de sessões de quimioterapia e a possibilidade de remissão total ou parcial de alguns tipos de câncer [2].

Diante desse contexto, é fundamental desenvolver estratégias que otimizem a eficácia do tratamento. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo otimizar um tratamento para câncer com células CAR-T, utilizando um modelo matemático existente e a Teoria de Controle Ótimo [4, 5], o estudo visa reduzir a quantidade de células tumorais, melhorando a eficiência do tratamento e contribuindo para avanços na terapia contra o câncer hematológico.

O modelo considerado, proposto em [1], consiste em um sistema de 3 equações diferenciais ordinárias (EDOs) que abrangem populações de células, incluindo células tumorais (T), células CAR-T efetoras (C_T) e células CAR-T de memória (C_M). Seu objetivo é descrever a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR-T em camundongos imunodeficientes. Para isso, foi considerado que a eficácia do tratamento depende principalmente dos seguintes fatores: eficácia das células CAR-T, formação de memória imunológica e os efeitos imunossupressores do microambiente tumoral. Para abordar esses fenômenos, foi desenvolvido o seguinte modelo:

$$\frac{dC_T}{dt} = \phi C_T - \rho C_T + \theta T C_M - \alpha T C_T \quad (1)$$

$$\frac{dC_M}{dt} = \epsilon C_T - \theta T C_M - \mu C_M \quad (2)$$

$$\frac{dT}{dt} = rT(1 - bT) - \gamma C_T T \quad (3)$$

O significado biológico dos parâmetros do modelo e suas respectivas unidades estão sumarizados na Tabela 1, onde todos os parâmetros assumem valores reais estritamente positivos.

¹gabriela.correa@estudante.ufjf.br

²camila.zeller@ufjf.br

³valeria.rosa@ufjf.br

⁴barbaracampos.dias@ufjf.br

Tabela 1: Sumário dos parâmetros definidos no modelo proposto.

Parâmetro	Unidade	Significado
ϕ	dia ⁻¹	Taxa de proliferação de C_T
ρ	dia ⁻¹	Taxa de conversão de C_T (inclui morte natural e sua diferenciação em C_M)
θ	(cel × dia) ⁻¹	Coefficiente de conversão de C_M devido à interação com T
α	(cel × dia) ⁻¹	Coefficiente de inibição / expansão de C_T devido à interação com T
ϵ	dia ⁻¹	Taxa de conversão efetiva de C_T em C_M
μ	dia ⁻¹	Taxa de mortalidade de C_M
r	dia ⁻¹	Taxa máxima de crescimento de T
b	cel ⁻¹	Inverso da capacidade suporte do tumor
γ	(cel × dia) ⁻¹	Coefficiente citotóxico induzido por C_T

Embora os resultados finais deste trabalho ainda não estejam disponíveis, vamos realizar análises matemáticas e estatísticas que constituem uma parte essencial da pesquisa.

Na análise matemática deste trabalho, estamos examinando o comportamento das soluções do sistema de EDOs, identificando pontos de equilíbrio e condições para estabilidade. Além disso, estamos trabalhando na busca pelos controles ótimos que minimizem a população de células tumorais.

Já na análise estatística, vamos utilizar técnicas de inferência bayesiana [3] para a calibração de certos parâmetros, considerando dados *in vitro* e *in vivo* disponíveis na literatura [6, 7], provenientes de dois cenários distintos de imunoterapia realizada em camundongos imunodeficientes. Ademais, para os experimentos conduzidos nesta pesquisa, vamos adotar uma distribuição de probabilidade *a priori* uniforme.

A principal contribuição deste estudo será na análise da aplicabilidade desses métodos ao modelo proposto, tanto em contextos determinísticos quanto estocásticos. Os resultados finais, incluindo os pontos de equilíbrio, controles ótimos e valores dos parâmetros após a inferência bayesiana, serão apresentados após a conclusão da pesquisa, prevista para o final de agosto.

Referências

- [1] L.R.C. Barros et al. “CARTmath—A Mathematical Model of CAR-T Immunotherapy in Preclinical Studies of Hematological Cancers”. Em: **Cancers** (2021). Aceito. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13122941>.
- [2] BUTANTAN. **Terapia Celular**. Online. Acessado em 04/10/2023, <https://terapiacelular.butantan.gov.br>.
- [3] J. Collis et al. “Bayesian Calibration, Validation and Uncertainty Quantification for Predictive Modelling of Tumour Growth: A Tutorial”. Em: **Bulletin of Mathematical Biology** (2017). Aceito. DOI: 10.1007/s11538-017-0258-5.
- [4] S. LENHART e J.T. WORKMAN. **Optimal Control Applied to Biological Models**. Boca Raton: CRC Press, 2007. ISBN: 9781420011418.
- [5] D. LIBERZON. **Calculus of Variations and Optimal Control Theory**. Princeton: Princeton University Press, 2012. ISBN: 9780691151878.
- [6] S. Ninomiya et al. “Tumor indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs”. Em: **Blood** (2015). Aceito. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621474>.
- [7] M. Ruella et al. “Overcoming the Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Hodgkin Lymphoma Using Chimeric Antigen Receptor T Cells”. Em: **Cancer Discovery** (2017). Aceito. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0850.