

Modelagem Matemática da Terapia com Células CAR-T para Câncer de Próstata

Maria E. Antunes¹, Guilherme Rodrigues², Paulo F. A. Mancera³.

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

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo de câncer mais frequente entre indivíduos portadores da glândula prostática, representando cerca de 15% dos casos diagnosticados globalmente [3]. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima cerca de 71 mil novos casos anuais entre 2023 e 2025 [2]. Dentre as modalidades terapêuticas, a terapia com células CAR-T tem se destacado no tratamento de tumores hematológicos. Essa abordagem modifica geneticamente células T do paciente, permitindo o reconhecimento e eliminação de células tumorais [6]. No entanto, seu uso em tumores sólidos ainda enfrenta desafios. Estudos pré-clínicos indicam que a administração intratumoral de células CAR-T, isolada ou combinada com quimioterapia, pode ser promissora para o CaP [1, 4, 5]. Nesse contexto, a modelagem matemática surge como uma ferramenta essencial para compreender a dinâmica do tratamento, explorar cenários terapêuticos e otimizar estratégias clínicas.

O objetivo deste trabalho é desenvolver modelos matemáticos capazes de descrever, simular e prever a resposta de tumores de próstata a terapias envolvendo células CAR-T, considerando tanto o tratamento focal (injeção intratumoral) quanto o tratamento sistêmico (com quimioterapia de pré-condicionamento). Para isso, foram utilizados dados experimentais disponíveis em Alzubi et al. (2020) [1], referentes a tumores de próstata implantados em camundongos. Os dados experimentais foram extraídos do artigo utilizando a ferramenta *WebPlotDigitizer*⁴ e incluíam informações sobre o volume tumoral no grupo controle e sob as diferentes condições de tratamento.

As simulações computacionais foram realizadas em *Python* utilizando o método RK45 da biblioteca *SciPy*, e a estimação dos parâmetros seguiu o método dos mínimos quadrados com o algoritmo *L-BFGS-B*. Inicialmente, foram testados os modelos de crescimento exponencial, logístico e Gompertz para descrever os dados do grupo controle, utilizando métricas como o Critério de Informação Bayesiana (BIC, do inglês, *Bayesian Information Criterion*) e o Critério de Informação de Akaike (AIC, do inglês, *Akaike Information Criterion*) para seleção do modelo, além de outras métricas para avaliar a qualidade do ajuste. A Figura 1 apresenta os resultados do ajuste aos dados de controle. O modelo de crescimento logístico apresentou o menor AIC e BIC entre os ajustes, sendo escolhido então para modelar o crescimento tumoral.

Em seguida, desenvolvemos modelos preditivos para descrever o crescimento tumoral sob os tratamentos focal com células CAR-T e sistêmico, que combina quimioterapia e células CAR-T. Para o tratamento focal, foram testadas três respostas funcionais, enquanto o tratamento combinado envolveu nove diferentes combinações dessas respostas. A comparação entre os modelos identificou aqueles mais adequados para descrever os dados experimentais, conforme as métricas de performance. Os resultados corroboram os publicado por Alzubi et al. (2020) [1], sugerindo que a administração focal de células CAR-T, isolada ou combinada com quimioterapia, pode potencializar o tratamento do CaP. Os modelos matemáticos propostos oferecem uma base valiosa para compreender os efeitos dessas terapias e otimizar estratégias clínicas.

¹maria.antunes@unesp.br

²g.rodrigues2@unesp.br

³paulo.mancera@unesp.br

⁴<https://automeris.io>

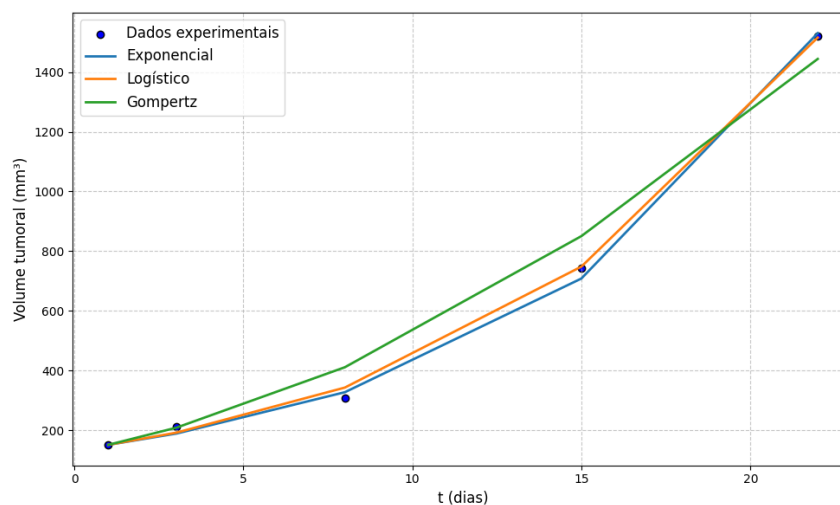


Figura 1: Curvas de ajuste dos modelos de crescimento tumoral aos dados disponíveis em Alzubi et. al (2020)[1]. Fonte: Autoria própria.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - código de financiamento 001.

Referências

- [1] J. Alzubi, V. Dettmer-Monaco, J. Kuehle, N. Thoraus, M. Seidl, S. Taromi, W. Schamel, R. Zeiser, H. Abken, T. Cathomen e P. Wolf. “PSMA-Directed CAR T Cells Combined with Low-Dose Docetaxel Treatment Induce Tumor Regression in a Prostate Cancer Xenograft Model”. Em: **Molecular Therapy: Oncolytics** 18 (2020), pp. 226–235. DOI: 10.1016/j.omto.2020.06.014.
- [2] Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil**. 1a ed. Rio de Janeiro: INCA, 2022. ISBN: 978-65-88517-10-9.
- [3] NIH. **Cancer Stat Facts: Prostate Cancer**. Online. Acessado em 06/03/2025, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>.
- [4] A. X. Wang, X. J. Ong, C. D’Souza, P. J. Neeson e J. J. Zhu. “Combining chemotherapy with CAR-T cell therapy in treating solid tumors”. Em: **Frontiers in Immunology** 14:1140541 (2023), pp. 1–11. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1140541.
- [5] P. Wolf, J. Alzubi, C. Gratzke e T. Cathomen. “The potential of CAR T cell therapy for prostate cancer”. Em: **Nature Reviews: Urology** 18 (2021), pp. 556–571. DOI: 10.1038/s41585-021-00488-8.
- [6] X. Zhang, Z. Lingling, H. Zhang, S. Chen e Y. Xiao. “CAR-T Cell Therapy in Hematological Malignancies: Current Opportunities and Challenges”. Em: **Frontiers in immunology** 10:13:927153 (2022), pp. 1–17. DOI: 10.3389/fimmu.2022.927153.