

## Imunoterapia de células CAR-T em ciclos contra o melanoma via modelagem matemática

Guilherme Rodrigues<sup>1</sup>

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

Jairo Gomes da Silva<sup>2</sup>

IFMT, Barra do Garças, MT

Paulo F. A. Mancera<sup>3</sup>

IBB/UNESP, Botucatu, SP

O melanoma é um câncer agressivo com grande capacidade de provocar metástases, fato que reduz muito a sobrevida do paciente, se descoberto tardiamente. Suas características imunogênicas, que incluem a capacidade de recrutamento de células do sistema imune, principalmente macrófagos associados a tumores (TAM, *tumour-associated macrophages*), tem impacto negativo nas terapias comumente utilizadas, sendo necessárias técnicas terapêuticas mais eficazes. Neste sentido, a imunoterapia com células CAR-T (CAR, *Chimeric Antigen Receptor*) consiste em uma nova abordagem que tem se mostrado promissora, mas que ainda não é eficaz contra cânceres sólidos, implicando na necessidade de pesquisas acerca dos mecanismos de falha do tratamento.

Neste estudo, propomos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para descrever a dinâmica do melanoma metastático ( $T$ ) na presença de macrófagos associados a tumores ( $M$ ) e um tratamento imunoterápico com células CAR-T ( $C$ ) empregado em ciclos [1, 2]. O modelo matemático proposto é dado por

$$\begin{cases} \frac{dT}{dt} &= \alpha_1 T \left(1 - \frac{T}{K_1}\right) (1 + \beta_1 M) - \mu_1 CT, \\ \frac{dM}{dt} &= \alpha_2 MT \left(1 - \frac{M}{K_2}\right) - \kappa_2 M, \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\alpha_3 CT}{\mathcal{G} + T} - \kappa_3 C. \end{cases} \quad (1)$$

Na primeira equação, o crescimento tumoral é modelado segundo a lei logística a uma taxa  $\alpha_1$  e esse crescimento é acelerado devido à presença de TAM a uma taxa  $\beta_1$  e, além disso, as células tumorais morrem devido à ação citotóxica das células CAR-T. Na segunda equação temos que os TAM também seguem a lei logística, com uma taxa  $\alpha_2$ , devido a mecanismos de sinalização das células tumorais, e morrem naturalmente a uma taxa  $\kappa_2$ . Na terceira equação, o crescimento das células CAR-T é modelado pelo termo de Michaelis-Menten, com uma taxa de crescimento  $\alpha_3$ , em que  $\mathcal{G}$  representa a taxa de saturação para a expansão das células CAR-T. A população de células CAR-T decresce a uma taxa  $\kappa_3$  devido à exaustão e também aos mecanismos imunossupressores intrínsecos aos TAM.

As simulações foram baseadas em um ensaio clínico em andamento (*Clinical trial*: NCT03635632), em que utilizamos a imunoterapia com células CAR-T ( $C(0) = 5 \cdot 10^7$  células) empregada em ciclos (7 e 14 dias após a primeira aplicação) para analisar o tempo de controle tumoral. Além disso, realizamos a análise de estabilidade linear dos pontos de equilíbrio associados ao modelo (1). Os pontos que possuem relevância biológica bem como suas condições de estabilidade são mostrados na Tabela 1, e as simulações numéricas são mostradas na Figura 1.

<sup>1</sup>g.rodrigues2@unesp.br

<sup>2</sup>jairo.gomes@ifmt.edu.br

<sup>3</sup>paulo.mancera@unesp.br

Tabela 1: Resumo dos pontos de equilíbrio associados ao modelo proposto e estabilidade linear.

Pontos de equilíbrio	Condições de existência e observações	Condições de estabilidade
$E_2 = \left( K_1, K_2 \left( 1 - \frac{\kappa_2}{\alpha_2 K_1} \right), 0 \right)$	$\alpha_2 > \frac{\kappa_2}{K_1}$ .	$\alpha_2 > \frac{\kappa_2}{K_1}$ e $\alpha_3 < \kappa_3 \left( 1 + \frac{K_3}{K_1} \right)$ .
$E_3 = \left( \frac{\kappa_3 K_3}{\alpha_3 - \kappa_3}, 0, \frac{\alpha_1}{\mu_1} \left( 1 - \frac{\kappa_3 K_3}{K_1 (\alpha_3 - \kappa_3)} \right) \right)$	$\alpha_3 > \kappa_3$ e $\alpha_3 > \kappa_3 \left( 1 + \frac{K_3}{K_1} \right)$ .	$\alpha_3 > \kappa_3 \left( 1 + \frac{\alpha_2}{\kappa_2} K_3 \right)$ , $\alpha_3 > \kappa_3 \left( 1 + \frac{K_3}{K_1} \right)$ .
$E^* = \left( \frac{\kappa_3 K_3}{\alpha_3 - \kappa_3}, K_2 \left( 1 - \frac{\kappa_2 (\alpha_3 - \kappa_3)}{\kappa_3 \alpha_2 K_3} \right), \frac{\alpha_1}{\mu_1} \left( 1 - \frac{T^*}{K_1} \right) (1 + \beta_1 M^*) \right)$	$T^* = \frac{\kappa_3 K_3}{\alpha_3 - \kappa_3}$ , $M^* = K_2 \left( 1 - \frac{\kappa_2 (\alpha_3 - \kappa_3)}{\kappa_3 \alpha_2 K_3} \right)$ , $\kappa_3 \left( 1 + \frac{K_3}{K_1} \right) < \alpha_3 < \kappa_3 \left( 1 + \frac{\alpha_2}{\kappa_2} K_3 \right)$ .	Avaliado numericamente.

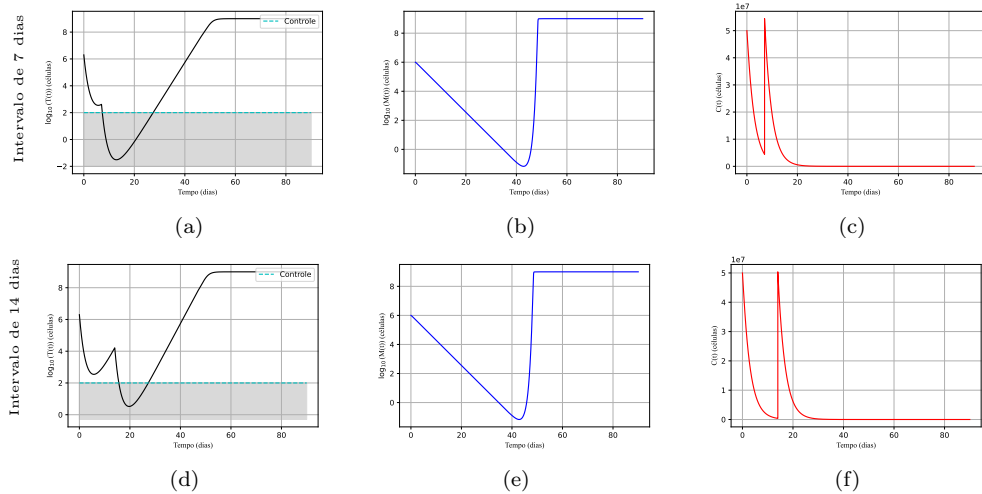


Figura 1: Simulações numéricas considerando imunoterapia em ciclos de 7 e 14 dias em que se obteve o controle tumoral por 20 e 11 dias, respectivamente.

Os resultados mostraram que a presença de TAM no microambiente tumoral contribui para o fracasso do tratamento e que, mesmo sob circunstâncias imunossupressoras, a imunoterapia em ciclos pode aumentar o tempo de controle tumoral.

## 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] R. Eftimie e H. Hamam. “Modelling and investigation of the CD4+ T cells — Macrophages paradox in melanoma immunotherapies”. Em: **J. Theor. Biol.** 420 (2017), pp. 82–104. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.02.022.
- [2] O. León-Triana, A. Pérez-Martinez, M. Ramirez-Orellana e V. M. Pérez-Garcia. “Dual-target CAR-Ts with on-and off-tumour activity may override immune suppression in solid cancers: A mathematical proof of concept”. Em: **Cancers** 13.4 (2021), p. 703. DOI: doi.org/10.3390/cancers13040703.