

Modelagem matemática do tratamento de Leucemia Mieloide Crônica: redução de dose e controle pelo sistema imunológico

Artur César Fassoni¹, ¹Instituto de Matemática e Computação, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá-MG, Brasil

Resumo: Desde os anos 2000, o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) passou a ser feito com medicamentos que atuam especificamente nas células leucêmicas, e assim resultam em menos efeitos colaterais, e mais fracos, em comparação à quimioterapia padrão. O resultado é que uma doença antes letal se tornou uma doença com longa sobrevida. Atualmente, a pesquisa médica nesta área tem se voltado para o papel do sistema imunológico no controle da LMC após o término do tratamento e também para a possibilidade de redução de dose. Neste trabalho, apresentaremos resultados obtidos em colaboração com pesquisadores da área médica, onde estudamos modelos de EDOs para o tratamento de LMC. Integrando os modelos a dados de pacientes, foi possível identificar um grande potencial para redução de dose de medicamento no tratamento da LMC a longo prazo, e também desenvolver metodologias com potencial de predizer o efeito do término do tratamento em pacientes com boa resposta, nos quais a LMC não é mais detectada; isto é, se a LMC será mantida sob controle ou irá recidivar após a interrupção do tratamento. Tais resultados ilustram o potencial da Matemática Aplicada como ferramenta para auxiliar em problemas relevantes em medicina.

Palavras-chave: equações diferenciais, câncer, terapias personalizadas

Modelagem do tratamento de Leucemia Mieloide Crônica

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo moderno. Já há algum tempo, os matemáticos têm tentado participar na luta contra esta doença, por meio de modelos que possam levar a um eventual aprimoramento do conhecimento sobre a doença e seu tratamento. Apesar de interessante, esta tarefa é complexa e muitas vezes seus resultados ficam restritos ao campo da especulação, sem a tradução e aplicação ao contexto real, o que requer a estreita colaboração de médicos/biológicos. Mesmo assim, vários exemplos tem provado seu valor como ferramenta para fazer real impacto na rotina clínica.

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é um câncer de sangue resultante de uma única alteração genética em células trono hematopoiéticas, o surgimento do oncogene BCR-ABL1. Desde 2001, o tratamento da LMC foi revolucionado pelo uso da terapia alvo com Inibidores de Tirosina-Quinase (ITQs), que transformou um câncer antes letal em uma doença controlável onde pacientes tem expectativa de vida próxima do normal. Nesta apresentação, pretende-se abordar resultados obtidos em colaboração com pesquisadores da área médica, onde estudamos modelos de EDOs para o tratamento de LMC [1,2].

No trabalho [1], obtivemos resultados que demonstraram que a redução de dose é uma alternativa viável que ao mesmo tempo retém o efeito terapêutico efetivo e reduz

¹fassoni@unifei.edu.br

consideravelmente os efeitos colaterais e custos. Tais resultados foram obtidos pela análise do seguinte sistema de EDOs lineares:

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -p_{XY}X + p_{YX}Y, \\ \frac{dY}{dt} &= p_{XY}X - p_{YX}Y + p_Y Y - e_{TKI}(1 - u(t - t_c))Y,\end{aligned}\tag{6.35}$$

Neste modelo, X representa a população de células tronco leucêmicas dormentes e Y representa a população de células tronco leucêmicas ativas. Apesar de simples, tal modelo descreve muito bem os dados medidos em pacientes durante a fase de tratamento da LMC. Através da integração com dados de tratamento de 122 de pacientes, foi possível decompor a dinâmica do sistema (6.35) em diferentes escalas de tempo e mostrar que, na manutenção do tratamento a longo prazo, o que limita o efeito do tratamento não é a dose do mesmo, mas a ativação de certas células tronco dormentes. Com isso, concluímos que, na terapia de manutenção, a dose de ITQs pode ser reduzida até o limiar estimado em 30% da dose original. Devido aos altos custos de tratamento com ITQs (23 mil libras por paciente por ano no Reino Unido), a redução de dose de ITQs durante a terapia de manutenção (no longo prazo) representa uma alternativa de alto interesse, que, entretanto, havia sido pouco estudada até então. Além disso, o potencial para redução de dose também foi confirmado clinicamente pelo recente estudo DESTINY, um dos primeiros testes clínicos a analisar o efeito de redução de dose pela metade em um número grande de pacientes de LMC.

Diversos estudos sugerem que as células imunológicas sejam as responsáveis por prevenir o crescimento das poucas células de LMC que sobrevivem após o tratamento. Assim, no trabalho [2], estendemos o modelo (6.35) para considerar o sistema imunológico, e analisamos uma classe de modelos descrevendo a dinâmica de tratamento e pós-tratamento de LMC, descrita pelo sistema de equações diferenciais

$$\begin{aligned}\frac{dX}{dt} &= -p_{XY}X + p_{YX}Y, \\ \frac{dY}{dt} &= p_{XY}X - p_{YX}Y + p_Y Y \left(1 - \frac{Y}{T_Y}\right) - m_K Z F(Y) - e_{TKI}(1 - u(t - t_c))Y, \\ \frac{dZ}{dt} &= p_Z - d_Z Z + m_R Z G(Y).\end{aligned}\tag{6.36}$$

Neste sistema, X e Y representam as populações de células leucêmicas como em (6.35) e Z representa a população de células do sistema imunológico que combatem a leucemia. As funções $F(Y)$ e $G(Y)$ descrevem interações entre o sistema imunológico e a leucemia. Consideramos 4 escolhas possíveis para $F(Y)$ e 5 para $G(Y)$, resultando em 20 modelos estruturalmente distintos, cada um descrevendo interações biológicas funcionalmente distintas porém todas plausíveis. Após descrever os possíveis retratos de fase para cada um dos modelos, foi possível classificar os diferentes modelos com respeito à capacidade de cada um em descrever os cenários observados na clínica.

Os resultados aqui apresentados ilustram como a Matemática Aplicada pode ser uma ferramenta inovadora que pode ajudar a transformar a “medicina reativa” do século 20 em uma “medicina preventiva” do século 21, quando espera-se que o câncer se torne uma doença tratável.

Referências

- [1] A. C. Fassoni, C. Baldow, I. Roeder, I. Glauche, Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: A simulation study based on phase 3 trial data, *Haematologica*, 2018. DOI: 10.3324/haematol.2018.194522.
- [2] A. C. Fassoni, I. Roeder, I. Glauche, To cure or not to cure: consequences of immunological interactions in CML treatment, *Bulletin of Mathematical Biology*, 2019. DOI: 10.1007/s11538-019-00608-x.

