

Modelagem matemática da imunoterapia com células CAR T

Maurício Pessoa C. Menezes¹, Regina C. Almeida², Luciana R. C. Barros³

^{1,2}Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, Brasil

³Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Resumo: A imunoterapia com células CAR T é uma terapia que tem apresentado excelente resposta para o tratamento de leucemias (LLA). Neste trabalho, propomos um modelo matemático para investigar a dinâmica de crescimento das células tumorais em resposta à imunoterapia com células CAR T em pacientes. O sucesso dessa terapia está intimamente relacionado com características de cada indivíduo. Especificamente, investigamos como as diferentes capacidades de expansão *in vivo* das células CAR T e de imunossupressão do microambiente tumoral impactam a resposta à imunoterapia.

Palavras-chave: Células CAR T, Leucemia Linfoblástica Aguda, Expansão *in vivo*.

Introdução

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma malignidade caracterizada pelo crescimento excessivo das células progenitoras imaturas (linfoblastos) na medula óssea, passando a ocupar espaço dedicado às células normais, podendo afetar ambos, crianças e adultos. Recentes avanços têm melhorado o tratamento desse tipo de câncer, porém, ainda muitos pacientes sucumbem dessa doença. Dentre os pacientes que tem uma recaída a uma segunda linha de quimioterapia, menos de 50% respondem a uma terceira linha quimioterápica. Uma terapia alternativa para tais casos que tem apresentado bons prognósticos é a imunoterapia. Desenvolvida para explorar a capacidade de células do sistema imunológico de reconhecer e atacar as células tumorais, a imunoterapia é uma terapia celular adotiva. Em particular, a imunoterapia com células CAR T consiste em retirar do paciente linfócitos T, um dos principais componentes do sistema imunológico, modificá-los geneticamente, expandi-los e, em seguida, reinjetar no próprio paciente. O objetivo é fazer com que esses linfócitos modificados possam reconhecer mais facilmente as células malignas e, assim, poder eliminar o tumor com mais eficácia [1, 2, 4]. Essas células T modificadas são denominadas células CAR T (chimeric antigen receptor T cells). Neste trabalho desenvolvemos um modelo matemático constituído de equações diferenciais ordinárias para descrever a dinâmica de crescimento do tumor em resposta à imunoterapia com células CAR T em pacientes.

Desenvolvimento

O modelo matemático neste trabalho foi inspirado no modelo desenvolvido em [3] para descrever a resposta tumoral à imunoterapia com células CAR T 123 em camundongos imunodeficientes, considerando as interações entre as células tumorais e as células CAR T,

¹mpessoa@lncc.br

²rcca@lncc.br

³lucianalpt@gmail.com

e a diferenciação dessas em células de memória. Este modelo foi aqui modificado para descrever a evolução da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em resposta à imunoterapia com células CAR T 19 em pacientes. Consideramos a afinidade entre as células CAR T e o tumor, e as diferentes capacidades de expansão *in vivo* em cada paciente. Como em [3], o modelo consiste do seguinte sistema de três equações diferenciais ordinárias para descrever a dinâmica das células CAR T efetoras C_T , responsáveis pela eliminação do tumor, das células CAR T de memória CM, que são capazes de proporcionar proteção em caso de recidiva do mesmo tipo de tumor, e das células tumorais T:

$$\begin{aligned}\frac{dC_T}{dt} &= \frac{K^B T C_T}{a + T^2} - \mu_T C_T - \alpha T C_T \quad (1) \\ \frac{dC_M}{dt} &= \varepsilon C_T - \mu_M C_M \quad (2) \\ \frac{dT}{dt} &= rT(1 - bT) - \gamma T C_T \quad (3)\end{aligned}$$

A equação (1) modela a evolução das células CAR T efetoras. Assumimos que a expansão *in vivo* de CT é co-estimulada pelas células tumorais e depende da afinidade modulada por KB. Por outro lado, a imunossupressão decorrente do microambiente é modulada pelo parâmetro α , e C_T morre à uma taxa constante μ_T . A dinâmica das células CAR T memória é descrita pela equação (2). Consideramos que as células efetoras são convertidas em células de memória à uma taxa constante ε e também morrem à uma taxa constante $\mu_M \ll \mu_T$. Por fim, a equação (3) representa o desenvolvimento das células tumorais. Assumimos que, na ausência de imunidade específica, o tumor cresce limitado pela disponibilização de recursos. As células efetoras CAR T atuam na eliminação do tumor segundo uma cinética de primeira ordem, modulada pelo parâmetro γ .

O modelo foi calibrado a partir dos dados publicados em [1, 2, 4], que apresentam respostas de diversos pacientes. Destacamos a dependência da resposta da imunoterapia com as características individuais de cada paciente. A capacidade de expansão *in vivo* e as características imunossupressoras do microambiente tumoral de cada paciente são fatores determinantes da resposta à imunoterapia.

Agradecimentos:

Os autores agradecem ao CNPq e à CAPES pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

Referências

- [1] S. Ghorashian and et al. Enhanced CAR T cell expansion and prolonged persistence in pediatric patients with ALL treated with a low-affinity CD19 CAR. *Nature Medicine*, 25(9):14081414, 2019.
- [2] D. W. Lee and et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *The Lancet*, 385(9967):517528, Feb 2015.

[3] B. J. Rodrigues, L. R. C. Barros, and R. C. Almeida. Three-compartment model of CAR T-cell immunotherapy. bioRXiv, 2019.

[4] A. M. Stein and et al. Tisagenlecleucel model-based cellular kinetic analysis of chimeric antigen receptor-T cells. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 8(5):285295, 2019.

