

Modelagem matemática da perda de antígeno na imunoterapia com células CAR T

Emanuelle A. Paixão¹, Regina C. Almeida², Luciana R. Carvalho Barros³

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

³Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Brasil

Resumo: A imunoterapia com células CAR T (*chimeric antigen receptor T-cells*) tem se mostrado promissora no tratamento de diversos cânceres do sistema hematopoiético, tendo propiciado remissão completa em grande parte dos pacientes. Entretanto, a durabilidade da resposta pode ser comprometida pela perda ou redução da expressão do antígeno pelo câncer. Neste trabalho, investigamos a dinâmica das células tumorais sujeitas à imunoterapia com células CAR T, assumindo que as células tumorais são heterogêneas em relação à densidade de antígeno. Este atributo é modelado por uma variável contínua que modula as dinâmicas de proliferação celular, morte natural e eliminação pela terapia. A partir de cenários hipotéticos, o modelo desenvolvido permite representar diversas respostas de estudos clínicos apresentados na literatura.

Palavras-chave: Resistência à terapia, regulação da densidade de antígeno

Introdução

A imunoterapia com células CAR T (*chimeric antigen receptor T-cells*) é um tratamento recente de combate ao câncer, no qual linfócitos T são retirados do paciente, manipulados geneticamente para reconhecer o antígeno específico expresso pelas células tumorais do paciente e expandidos em cultura. Quando reinjetados no paciente, estão aptos para reconhecer o antígeno expresso pelas células cancerosas e eliminá-las [1]. Apesar do sucesso desta terapia adotiva em diversos testes clínicos, a durabilidade da remissão tem sido alvo de pesquisas recentes [2]. Estudos têm mostrado que a pressão imune decorrente da imunoterapia com células CAR T induz alterações na expressão dos抗ígenos pelo câncer, tal como a perda do antígeno ou redução de sua expressão. Eventualmente, a expressão do antígeno pode atingir um nível abaixo do necessário para o reconhecimento das células cancerosas pelas CAR T. Neste trabalho, desenvolvemos um modelo de crescimento de células tumorais espacialmente homogêneo para investigar a resistência à imunoterapia com células CAR T.

Desenvolvimento

Neste estudo, assumimos que as células tumorais apresentam diferentes resistências à imunoterapia com células CAR T devido à heterogeneidade da expressão do antígeno alvo. Embora a expansão, diferenciação e morte das células CAR T sejam afetadas pela dinâmica tumoral, consideramos que a imunoterapia é administrada e decai de forma independente,

¹earantes@lncc.br

²rcca@lncc.br

³lucianalpt@gmail.com

caracterizando o efeito de curto prazo dos linfócitos T ativados. Essa heterogeneidade das células tumorais foi um atributo modulado pela variável contínua $x \in [0, 1]$, tendo como base o paradigma desenvolvido em [4] para a resistência à quimioterapia em tumores sólidos. Para explicitar a dependência das células tumorais com relação a x e ao tempo t , estas foram denotadas por $T(x, t)$. Quando $x = 0$, as células tumorais são reconhecidas pelas CAR T. O aumento gradativo de x indica a redução da densidade de antígeno até o limite $x = 1$, no qual as células CAR T não são capazes de reconhecer as células cancerosas. Deste modo, a população total de células tumorais em cada tempo t é $\bar{T}(t) = \int_0^1 T(x, t) dx$.

Para modelar o impacto da heterogeneidade da expressão do antígeno reconhecido pela CAR T sobre a população de células tumorais, propomos a seguinte equação diferencial ordinária:

$$\frac{dT(x, t)}{dt} = r(x)T(x, t) - k(\bar{T})d(x)T(x, t) - \gamma(x)T(x, t)C \quad \text{com} \quad C = C_T \exp(-\alpha t), \quad (6.26)$$

sendo C_T a dose de células CAR T administrada na imunoterapia. Neste modelo, assumimos que as características celulares podem ser afetadas pela expressão do antígeno, de modo que as taxas de proliferação r , mortalidade d e eliminação pela imunoterapia γ são funções de x . Além disso, incluímos a competição por recursos, indicada pelo termo $k(\bar{T})$. Note que para r e d independentes de x e $k(\bar{T}) = T$, o crescimento tumoral tem comportamento logístico na ausência da terapia. Finalmente, o parâmetro α regula a persistência das células efetoras no microambiente tumoral.

Considerações Finais

O modelo proposto foi resolvido numericamente utilizando os métodos de coloção e de Runge-Kutta de quarta ordem [4]. Para compreender as interrelações entre os diversos mecanismos introduzidos no modelo, foram simulados cenários hipotéticos, com alguns refletindo resultados observados em testes clínicos. Esperamos que em trabalhos futuros, o modelo proposto possa contribuir para o desenvolvimento de ferramentas que proporcionem uma maior compreensão dos mecanismos de resistência à imunoterapia com células CAR T.

Agradecimentos:

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

Referências

- [1] S. L. Maude, D. T. Teachey, D. L. Porter, S. A. Grupp. CD19-targeted chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia, *Blood*, volume 125, 2015. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580068.
- [2] R. G. Majzner and C. L. Mackall. Tumor antigen escape from CAR T-cell therapy, *Cancer Discovery*, volume 8, 2018. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442.

[3]E. Jacoby. Relapse and resistance to CAR-T cells and blinatumomab in hematologic malignancies, *Clinical Hematology International*, volume 1, 2019. DOI: 10.2991/chi.d.190219.001.

[4]J. Greene, O. Lavi, M. M. Gottesman, D. Levy. The impact of cell density and mutations in a model of multidrug resistance in solid tumors, *Bulletin of Mathematical Biology*, volume 76, 2014. DOI: 10.1007/s11538-014-9936-8.

