

08 a 11 de Outubro de 2018
Instituto Federal Fluminense
Búzios - RJ

MODELAGEM MATEMÁTICA DA IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR T

Brendon de Jesus Rodrigues¹ - bjesus@lncc.br

¹PPG - Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC - Petrópolis, RJ, Brasil

Luciana Carvalho² - lucianalpt@gmail.com

²Instituto Nacional do Câncer - INCA - Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Regina Célia Cerqueira de Almeida³ - rcca@lncc.br

³Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC - Petrópolis, RJ, Brasil

Resumo. Neste trabalho desenvolvemos um modelo baseado em equações diferenciais ordinárias para descrever a resposta tumoral devido à imunoterapia com células CAR T. Consideramos as interações entre as células tumorais e as efetoras, e a diferenciação destas em células de memória. Consideramos os efeitos de supressão do sistema imune pelo tumor e da conversão das células de memória em células efetoras na presença de células cancerosas. O modelo foi parcialmente calibrado utilizando dados da literatura e foi capaz de representar a eliminação do tumor tanto após a terapia, consequência da proteção decorrente da memória imunológica, quanto em caso de recidiva do tumor.

Palavras-chave : Imunoterapia, Linfócitos CAR T, Células de Memória, Modelagem matemática

1. INTRODUÇÃO

As terapias celulares adotivas têm sido consideradas grandes avanços no combate ao câncer, principalmente os associados ao sistema hematopoiético (Maude et al. (2016)). Em particular, a terapia com células CAR T têm alcançado sucesso na eliminação ou remissão durável de tipos agressivos de linfomas e leucemia. Ano passado, o FDA (Federal Drug Administration), dos Estados Unidos da América, aprovou a comercialização da primeira terapia com células CAR T. Apesar do grande avanço, muitas questões permanecem não respondidas no que diz respeito à efeitos adversos, dose, tipos de células CAR T, combinação com outros tipos de terapia, paciente especificidade, e etc.

Nesta terapia, linfócitos T são retirados do sangue de um paciente e são geneticamente modificados para reconhecer antígenos expressos pelo tumor do paciente, justificando o nome “receptor quimérico de antígeno” (CAR - *chimeric antigen receptor*). Após este tratamento genético, as células são reinjetadas no paciente e são capazes de reconhecer e atacar diretamente o câncer (Sadelain et al. (2017)). Uma vantagem deste tipo de imunoterapia vem justamente de algo que ainda não se tem muito conhecimento que é a memória imunológica. É conhecido

que a resposta do sistema imune resulta de células efectoras, que têm vida curta, e de células de memória, que têm longevidade. Estas formam a reserva imunológica protetora, que permite a ação rápida do sistema imune na presença do mesmo patógeno (Sprent and Tough (2001)). Apesar desta característica ser a base do funcionamento da maioria das vacinas, a quantificação e completo entendimento do processo de diferenciação de células do sistema imune e geração e manutenção de células de memória ainda é tema de pesquisa recente. Modelos matemáticos têm contribuído para o entendimento dos mecanismos envolvidos na imunoterapia (Crauste et al. (2017); Antia et al. (2005); Konstorum et al. (2017)), confrontando hipóteses e testando diferentes cenários.

Estudos recentes têm investigado experimentalmente a relação entre a imunoterapia com células CAR T e a formação da memória imunológica no câncer (Ruella et al. (2017)). Alguns modelos matemáticos têm sido desenvolvidos recentemente com o objetivo de representar a resposta tumoral à imunoterapia com CAR T, quer avaliando toxicidade, interação com outras células do sistema imune, com células saudáveis e com o próprio tumor (Agur et al. (2016); Talkington et al. (2018); Mostolizadeh and Marciniak-Czochra (2018)). Poucos, entretanto, têm se dedicado à investigação da memória imunológica no câncer (Hanson et al. (2016); Gossel et al. (2017)). Neste trabalho, focamos no desenvolvimento de um modelo de equações diferenciais ordinárias em que investigamos as interações entre células tumorais, efectoras e de memória. Nesta etapa preliminar do desenvolvimento do modelo, objetivamos representar o cenário descrito em Ruella et al. (2017), que acompanha o desenvolvimento de tumores após imunoterapia com células CAR T e após desafio de reinjeção de células cancerosas. Nosso modelo foi parcialmente calibrado com os dados experimentais de Ruella et al. (2017) e foi capaz de representar o cenário desejado.

A sequência deste trabalho foi organizada da seguinte forma. A formulação detalhada do modelo é apresentada na seção 2. Na seção 3, apresentamos os procedimentos utilizados para a estimação parcial dos parâmetros do modelo. As simulações numéricas que descrevem os experimentos apresentados em Ruella et al. (2017) são apresentadas na seção 4. Finalmente, na seção 5, apresentamos as conclusões deste estudo.

2. MODELAGEM

O modelo proposto é inspirado em McLean (1994); Ganusov (2007) e tem como objetivo descrever o comportamento de tumores submetidos à imunoterapia com células efectoras CAR T. O modelo consiste de um sistema de 3 equações diferenciais ordinárias e descreve interações entre as populações de linfócitos CAR T (ativadas) (C_T), de linfócitos T de memória (C_M) e células tumorais (T). Construímos o modelo com base nas seguintes hipóteses:

- H1 - Uma dada dose de células CAR T (uma mistura de células CD8 e CD4) é introduzida no sistema. Elas são consideradas células T ativadas e têm efeito citotóxico nas células tumorais;
- H2 - As células CAR T ativadas têm uma taxa de mortalidade;
- H3 - Células T de memória são ativadas por células tumorais (na verdade, pelos antígenos associados às células tumorais). Isso pode representar estimulação por reação cruzada;
- H4 - As células T de memória têm uma taxa de mortalidade muito mais baixa que as células T efectoras;

- H5 - Na ausência de imunidade específica, o tumor cresce limitado pelos recursos disponíveis, o que é modelado por uma lei logística;
- H6 - As células T ativadas matam as células tumorais a uma taxa constante;
- H7 - Células T ativadas são inibidas por células tumorais. Esta hipótese representa, por exemplo, a interação do ligante PD-L1 presente nas células cancerosas com o receptor PD-1 (*programmed death-1*) presente na superfície das células T. Esta ligação impede a ativação de novas células T citotóxicas nos linfonodos e o subsequente recrutamento para o tumor. Em última análise, isso ajuda as células cancerosas a escapar do sistema imunológico;
- H8 - As células CAR T são convertidas em células de memória à uma determinada taxa constante;
- H9 - As células CAR T se proliferam à uma determinada taxa constante.

Nosso modelo, representado esquematicamente na figura 1, está fundamentado na equação de balanço de massa que especifica que a taxa de variação do número de um determinado tipo de célula resulta da diferença entre os fatores que contribuem para o seu crescimento e dos que contribuem para seu decréscimo. Optamos por modelar individualmente cada mecanismo de modo a melhor caracterizá-lo. Considerando as hipóteses descritas, propomos o seguinte modelo:

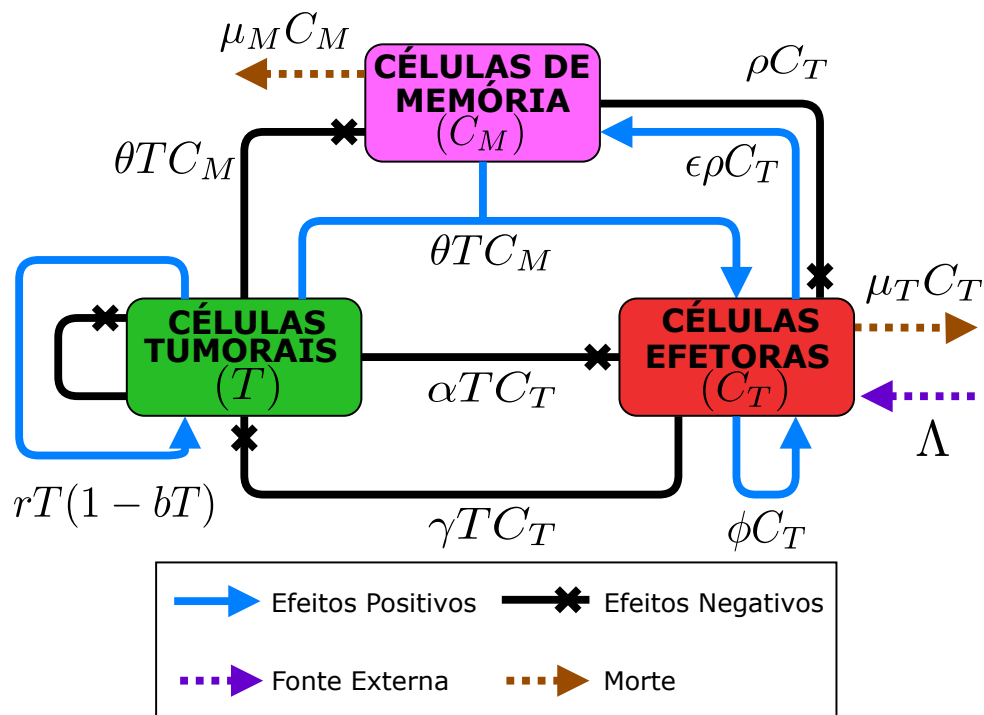


Figure 1- Descrição esquemática do modelo desenvolvido. As células efectoras são introduzidas no sistema, produzindo um efeito negativo nas células tumorais e positivo nas células de memória. As células de memória são responsáveis pela memória imunológica de modo que, quando interagem com células tumorais, diferenciam-se em células efectoras, produzindo uma resposta rápida do sistema imune. A definição dos parâmetros é apresentada na tabela 1.

$$\frac{dC_T}{dt} = \underbrace{\Lambda}_{H1} + \underbrace{\phi C_T}_{H9} - \underbrace{\rho C_T}_{H8} - \underbrace{\mu_T C_T}_{H2} + \underbrace{\theta T C_M}_{H3} - \underbrace{\alpha T C_T}_{H7} \quad (1)$$

$$\frac{dC_M}{dt} = \underbrace{\epsilon \rho C_T}_{H8} - \underbrace{\theta T C_M}_{H3} - \underbrace{\mu_M C_M}_{H4} \quad (2)$$

$$\frac{dT}{dt} = \underbrace{rT(1 - bT)}_{H5} - \underbrace{\gamma T C_T}_{H1, H6} \quad (3)$$

O significado dos parâmetros (números reais estritamente positivos) é apresentado na tabela 1. A equação (1) modela a dinâmica das células efetoras CAR T. Além dos termos de proliferação, morte e de fonte da imunoterapia, estão presentes três termos adicionais. O termo ρC_T modela a diferenciação de células efetoras C_T em células de memória C_M . Adotamos a hipótese de progressão linear como descrita em Crauste et al. (2017); Ganusov (2007); Tanel et al. (2009), que assume que a ação primária efetora das células CAR T é rápida e é seguida de uma mudança de fenótipo para um de memória, mais potente e de longa duração, que protege em eventos subsequentes de surgimento de novos tumores. Isto significa que em qualquer eventual momento futuro em que as células de memória entrem em contato com células tumorais, ocorrerá a imediata conversão das células de memória em células efetoras, prontamente ativadas para evitar a progressão do tumor. Tal proteção é modelada pelo termo $\theta T C_M$. Finalmente, o termo $\alpha T C_T$ modela a inibição devido à interação do receptor PD-1 com PD-L1. Fisiologicamente, a interação do PD-1 com o seu ligante PD-L1, expresso em células dendríticas ou macrófagos, tem o papel de garantir que o sistema imune seja ativado somente quando for necessário, de modo a minimizar reações autoimunes. Entretanto, PD-L1 também é expresso por tumores, como forma de evadir da eliminação pelo sistema imune. Pesquisas recentes buscam bloquear tal interação de modo a evitar este mecanismo de resistência à imunoterapia (Alsaab et al. (2017); Pardoll (2012)). Neste contexto, nosso modelo apresenta potencial para analisar a resposta do tumor e eficiência da imunoterapia com CAR T a partir de diferentes intensidades do parâmetro α .

As células C_M representam a memória imunológica, uma importante dinâmica do sistema imune adaptativo (Crauste et al. (2017); Tanel et al. (2009)). Para o cenário que desejamos representar, elas são criadas exclusivamente a partir da diferenciação das células efetoras. Como mencionado, quando em contato com células cancerosas, elas retornam imediatamente ao fenótipo de efetoras. Em geral, as células de memória têm longevidade, e têm, portanto, taxa de mortalidade bem inferior às células efetoras (Tanel et al. (2009)). Estas características estão presentes na memória imunológica de longo prazo. Esta dinâmica é representada pela equação (2).

A resposta das células tumorais à imunoterapia com células CAR T é modelada pela equação (3). Assumimos que, na ausência de imunoterapia, as células cancerosas crescem sujeitas à limitação de recursos disponíveis no microambiente tumoral. Isto implica em representar o crescimento usando um modelo logístico. A imunoterapia age inibindo o crescimento através de ação citotóxica, causando mortalidade dependente da concentração de células efetoras.

Apesar de simples, o modelo definido em (1)-(3) possui 11 parâmetros, que devem ser estimados a partir de dados experimentais. Neste trabalho, usamos os dados apresentados em Ruella et al. (2017), que permitiram a estimação de apenas alguns parâmetros. Os demais foram

estimados de modo a representar a dinâmica observada em Ruella et al. (2017). Na próxima seção é discutida a metodologia adotada na estimação dos parâmetros r , b e γ .

Parâmetro	Significado	Unidade
Λ	fonte de células CAR T	$cel \cdot dia^{-1}$
ϕ	taxa de proliferação dos linfócitos C_T	dia^{-1}
ρ	taxa de conversão dos linfócitos C_T em C_M	dia^{-1}
μ_T	taxa de mortalidade dos linfócitos C_T	dia^{-1}
θ	coeficiente de conversão de C_M devido à interação com T	$(cel \cdot dia)^{-1}$
α	coeficiente de inibição de C_T devido à interação com T	$(cel \cdot dia)^{-1}$
ϵ	resposta numérica da conversão de C_T em C_M	-
μ_M	taxa de mortalidade dos linfócitos C_M	dia^{-1}
r	taxa de crescimento das células cancerosas T	dia^{-1}
b	inverso da capacidade suporte das células cancerosas	cel^{-1}
γ	coeficiente de mortalidade induzida por células C_T	$(cel \cdot dia)^{-1}$

Table 1- Sumário dos parâmetros definidos no modelo proposto.

3. ESTIMAÇÃO DOS PARÂMETROS DO MODELO

Os dados utilizados na estimação dos parâmetros r , b e γ foram extraídos de Ruella et al. (2017). Este artigo apresenta experimentos em camundongos imunodeficientes (NSG) com objetivo de avaliar o impacto de imunoterapia com células CAR T em um tumor de Linfoma de Hodgkin, que se origina nos linfonodos do sistema linfático. Utilizamos a abordagem Bayesiana (Collis et al. (2017)) e usamos o software livre QUESO (Prudencio and Schulz (2012)).

Para realizar a estimação dos parâmetros r e b , foram extraídos os dados da figura 4-B de Ruella et al. (2017), que apresenta o crescimento *in vivo* de células tumorais na ausência do sistema imune (controle). O experimento foi realizado em camundongos imunodeficientes do tipo NSG (*NOD scid gamma*). Células tumorais foram injetadas nos camundongos e o crescimento do tumor foi acompanhado através de exame de imagem de bioluminescência. Deste modo, o crescimento é apresentado em BLI (imagem de bioluminescência). Por simplicidade, consideramos que as medidas BLI representam número de células. Os dados foram obtidos através do software G3Data Graph Analyzer (G3Data (1991)). Para realizar a estimação desprezamos os 5 pontos iniciais, com medidas irregulares, associados ao período de adaptação das células cancerosas ao novo microambiente. Tal procedimento é utilizado frequentemente, como em McKenna et al. (2017). Por causa disto, a condição inicial, denotada por T_0 , também foi estimada. Como estamos considerando apenas os dados de controle, utilizamos apenas o modelo de crescimento tumoral na ausência de imunoterapia, $dT/dt = rT(1 - bT)$, que tem solução exata. As distribuições a priori utilizadas são: $r \sim \mathcal{U}(0,01, 0,1)$, $b \sim \mathcal{U}(10^{-13}, 10^{-10})$ e $T_0 \sim \mathcal{U}(10^6, 10^8)$. Os histogramas dos parâmetros r e b são apresentados na figura 2. Como valores mais prováveis, que serão utilizados nas simulações numéricas apresentadas na seção 4, obtivemos: $r = 5,650026 \times 10^{-2} dia^{-1}$ e $b = 1,404029 \times 10^{-12} cel^{-1}$.

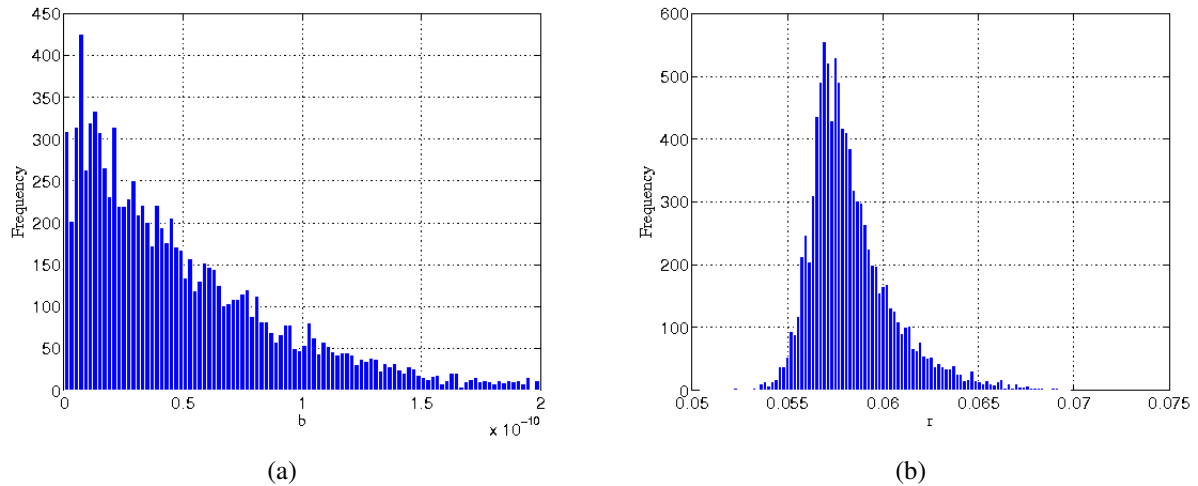


Figure 2- Histogramas dos parâmetros b (a) e r (b).

Os dados utilizados para a estimação do parâmetro γ vêm de um experimento *in vitro* para avaliar a citotoxicidade das células CAR T. É feita uma co-cultura de 2×10^6 células cancerosas e de células efetoras em diferentes proporções. Após 4 horas é avaliada a quantidade de células tumorais ainda presentes. Os dados deste experimento estão apresentados na figura 3-B de Ruella et al. (2017), os quais também foram extraídos usando o software G3Data Graph Analyzer. Para modelar estes dados, simplificamos a equação (3) de modo a incluir apenas o efeito de mortalidade induzida pelas células efetoras, ou seja, utilizamos a equação $dT/dt = -\gamma C_T T$. As diferentes proporções de C_T estão definidas em Ruella et al. (2017). Utilizamos $\gamma \sim \mathcal{U}(10^{-8}, 10^{-5})$ como distribuição *a priori*. O histograma do parâmetro γ é apresentado na figura 3, sendo $\gamma = 3,715843 \times 10^{-6} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$ o valor mais provável.

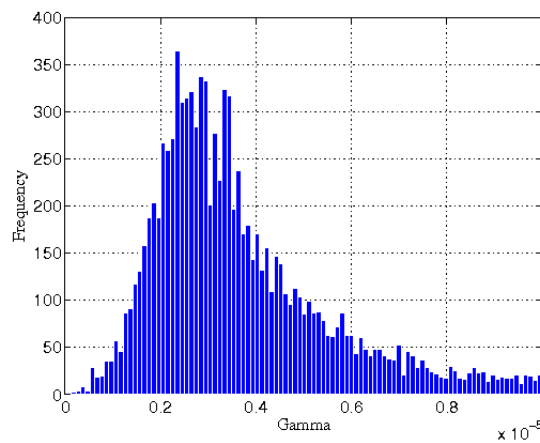


Figure 3- Histograma do parâmetro γ .

4. EXPERIMENTOS NUMÉRICOS

Nesta seção apresentamos dois experimentos numéricos com objetivo de representar o comportamento da resposta tumoral à imunoterapia com CAR T descrito em Ruella et al. (2017). Inicialmente, foram injetadas $T_0 = 2 \times 10^6$ células de um tumor (HDLM-2 - linfoma de Hodgkin) em camundongos imunodeficientes e o crescimento do tumor foi acompanhado através de exame de imagem de bioluminescência. Após 42 dias os camundongos receberam a imunoterapia com a injeção de 2×10^6 células de CAR T (C_T) e foi observada a rápida eliminação do tumor em resposta à terapia. No dia 250, é realizado o desafio de injetar novamente nos camundongos 1×10^6 células tumorais. É constatada a presença de memória imunológica, com os tumores sendo rapidamente eliminados. O modelo desenvolvido objetiva retratar estes dois eventos.

Adotamos condições iniciais homogêneas para C_T e C_M . O sistema de equações diferenciais (1)-(3) foi resolvido utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem, adotando um passo de tempo igual a 0,001 *dia*, que é pequeno o suficiente para garantir convergência da solução aproximada. Os valores mais prováveis para os parâmetros r , b e γ estimados na seção anterior foram utilizados. Para os demais parâmetros adotamos: $\Lambda = 2 \times 10^6 \text{ cel/dia}$ em $t = 42$ dias e $\Lambda = 0 \text{ cel/dia}$ em $t \neq 42$ dias; $\phi = 0,265 \text{ dia}^{-1}$; $\rho = 5 \times 10^{-2} \text{ dia}^{-1}$; $\mu_T = 3 \times 10^{-1} \text{ dia}^{-1}$; $\theta = 6 \times 10^{-6} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$; $\alpha = 4,5 \times 10^{-8} (\text{cel} \cdot \text{dia})^{-1}$; $\epsilon = 3$; e $\mu_M = 5 \times 10^{-3} \text{ dia}^{-1}$. Estes valores foram ajustados para representar o comportamento desejado.

A dinâmica obtida pelo modelo proposto até o dia 200 é apresentada na figura 4. Até os 42 dias, na ausência do sistema imune, o tumor cresce significativamente. A partir do momento em que são injetadas as células CAR T, o tumor é rapidamente eliminado como observado em Ruella et al. (2017). Uma vez que o tumor é eliminado, a população de células efetoras decai pela mortalidade e pela gradativa diferenciação em células de memória. A memória imunológica é importante principalmente para uma eventual recaída do tumor. Espera-se que neste caso a resposta seja mais rápida e mais efetiva. Por fim, é possível verificar que essa memória imunológica vai decaindo ao longo do tempo. Ainda não há consenso na literatura de como este mecanismo ocorre. Em termos da modelagem proposta, a rapidez deste decaimento está associada ao valor do parâmetro μ_M .

A dinâmica do modelo na ocorrência do desafio, quando há injeção de 1×10^6 células tumorais nos camundongos em $t = 250$ dias, é apresentada na figura 5. Matematicamente, este termo é inserido como termo de fonte na equação (3). O objetivo agora é avaliar se o surgimento de células de memória após a imunoterapia é capaz de eliminar este novo tumor sem a necessidade de realizar uma nova imunoterapia. Como o comportamento observado em Ruella et al. (2017), também aqui o tumor é rapidamente eliminado. Ao identificar a presença de células tumorais, células de memória são ativadas, as quais têm ação efetiva na eliminação do novo tumor. Em seguida, a população de células efetoras decai significativamente. Isto é importante principalmente para evitar uma eventual tempestade de citocinas, que pode ocorrer quando as células do sistema imune se mantêm ativadas, afetando até mesmo as células normais do corpo. Podemos observar também que a memória imunológica é parcialmente recuperada.

5. CONCLUSÃO

Neste trabalho focamos no desenvolvimento de um modelo determinístico para descrever as relações entre algumas células do sistema imune e células tumorais. Especificamente, desejamos modelar a resposta tumoral após a imunoterapia com células CAR T, e modelar a

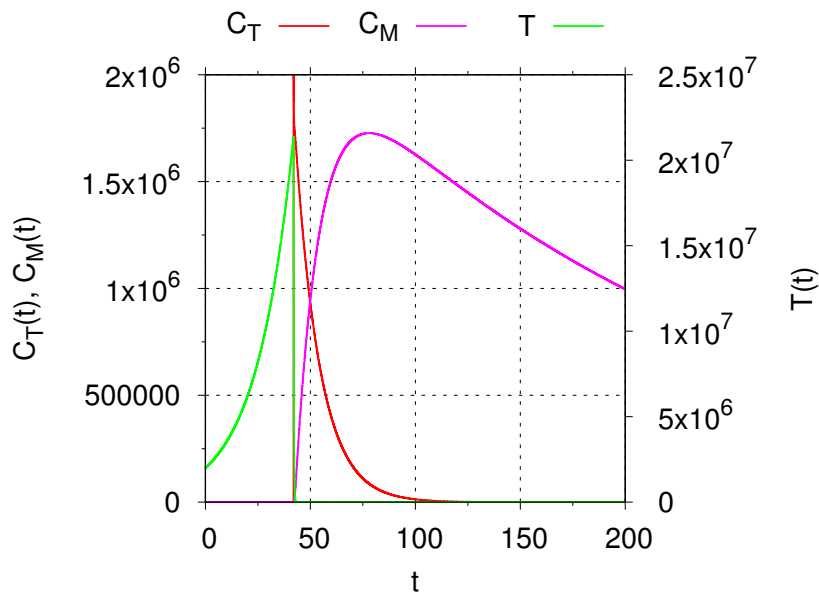


Figure 4- Dinâmica das células tumorais T , efetoras C_T e de memória C_M ao longo de 200 dias. A partir da condição inicial $T_0 = 2 \times 10^6 \text{ cel}$, o tumor cresce até atingir cerca de 2×10^7 células em $t = 42$ dias. Neste momento, uma fonte de 2×10^6 células C_T é inserida no sistema. A presença de C_T elimina rapidamente a população de células tumorais. As células C_T decaem e dão lugar às células de memória C_M . Não observamos recidiva do tumor até $t = 200$ dias.

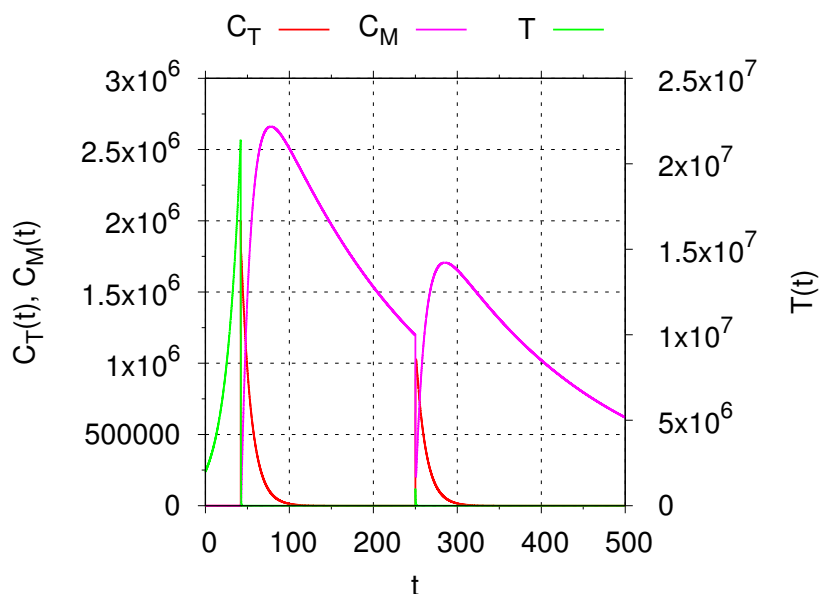


Figure 5- Dinâmica das células tumorais T , efetoras C_T e de memória C_M ao longo de 500 dias. A dinâmica observada até $t = 250$ dias é a mesma apresentada na figura 4. Em $t = 250$ dias, uma fonte de células tumorais de intensidade 1×10^6 é inserida no sistema. As células de memória reconhecem a presença do tumor e respondem imediatamente, diferenciando-se em células ativadas. Após a eliminação do tumor, as células C_T decaem novamente e uma nova reserva imunológica é formada, com um nível menor do que havia ocorrido após a imunoterapia.

formação e ação da memória imunológica. Nosso modelo consiste em um sistema de equações diferenciais ordinárias que descrevem a dinâmica das células tumorais, efetoras e de memória. Os parâmetros do modelo foram parcialmente calibrados utilizando dados publicados na literatura. Os demais parâmetros foram estimados para que o modelo representasse a dinâmica observada experimentalmente. O modelo desenvolvido foi capaz de descrever a eliminação das células cancerosas pelas células ativadas da imunoterapia e a formação da memória imunológica após a eliminação do tumor. Por sua vez, a memória imunológica de longa duração foi capaz de identificar e eliminar um tumor subsequente, sem a necessidade de nova terapia. O modelo desenvolvido tem potencial aplicação na avaliação e análise de protocolos alternativos e terapias adjuvantes, como a do bloqueio da interação PD1/PD-L1. A sequência deste trabalho envolve tanto a análise matemática do modelo quanto a sua contextualização em outros cenários de interesse.

REFERÊNCIAS

- Agur, Z., Halevi-Tobias, K., Kogan, Y., and Shlagman, O. (2016). Employing dynamical computational models for personalizing cancer immunotherapy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 16(11):1373–1385.
- Alsaab, H. O., Sau, S., Alzhrani, R., Tatiparti, K., Bhise, K., Kashaw, S. K., , and Iyer, A. K. (2017). PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Frontiers in Pharmacology*, 8:561.
- Antia, R., Ganusov, V. V., and Ahmed, R. (2005). The role of models in understanding CD8+ T-cell memory. *Nature Reviews, Immunology*, 5:101–111.
- Collis, J., Connor, A. J., Paczkowski, M., Kannan, P., Pitt-Francis, J., Byrne, H. M., and Hubbard, M. E. (2017). Bayesian calibration, validation and uncertainty quantification for predictive modelling of tumour growth: A tutorial. *Bulletin of Mathematical Biology*, 79(4):939–974.
- Crauste, F., Mafille, J., Boucinha, L., Djebali, S., Gandrillon, O., Marvel, J., and Arpin, C. (2017). Identification of nascent memory CD8 T cells and modeling of their ontogeny. *Cell Systems*, 4:306 – 317.
- G3Data (1991). G3Data Graph Analyzer, Disponível em <https://github.com/pn2200/g3data>, Acessado em 13-07-2018.
- Ganusov, V. V. (2007). Discriminating between different pathways of memory CD8⁺ T cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 179:5006 – 5013.
- Gossel, G., Hogan, T., Cownden, D., Seddon, B., and Yates, A. J. (2017). Memory CD4 T cell subsets are kinetically heterogeneous and replenished from naive T cells at high levels. *eLife*, 6:e23013.
- Hanson, S., Grimes, D. R., Taylor-King, J. P., Bauer, B., Warman, P. I., Frankenstein, Z., Kaznatcheev, A., Bonassar, M. J., Cannataro, V. L., Motawe, Z. Y., Lima, E. A. B. F., Kim, S., and Marco L. Davila, a. A. (2016). Toxicity management in CAR T cell therapy for B-ALL: Mathematical modelling as a new avenue for improvement. *bioRxiv The preprint server for biology*.
- Konstorum, A., Vella, A. T., Adler, A. J., and Laubenbacher, R. C. (2017). Addressing current challenges in cancer immunotherapy with mathematical and computational modelling. *Journal of the Royal Society Interface*, 14(131):20170150.

- Maude, S. L., Teachey, D. T., Rheingold, S. R., Shaw, P. A., Aplenc, R., Barrett, D. M., Barker, C. S., Callahan, C., Frey, N. V., Nazimuddin, F., Lacey, S. F., Zheng, Z., Levine, B., Melnhorst, J. J., Motley, L., Porter, D. L., June, C. H., and Grupp, S. A. (2016). Sustained remissions with cd19-specific chimeric antigen receptor (car)-modified t cells in children with relapsed/refractory all. *Journal of Clinical Oncology*, 34(15_suppl):3011–3011.
- McKenna, M. T., Weis, J. A., Barnes, S. L., Tyson, D. R., Miga, M. I., Quaranta, V., and Yankeelov, T. E. (2017). A predictive mathematical modeling approach for the study of doxorubicin treatment in triple negative breast cancer. *Scientific Reports*, 7:5725.
- McLean, A. R. (1994). Modelling T cell memory. *Journal of Theoretical Biology*, 170:63–74.
- Mostolizadeh, R. and Marciniak-Czochra, Z. A. A. (2018). Mathematical model of chimeric anti-gene receptor (CAR) T cell therapy with presence of cytokine. *Numerical Algebra, Control and Optimization*, 8:63–80.
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12:252–264.
- Prudencio, E. E. and Schulz, K. W. (2012). The parallel C++ statistical library ‘QUESO’: Quantification of Uncertainty for Estimation, Simulation and Optimization. In *Euro-Par 2011: Parallel Processing Workshops*, pages 398–407. Springer.
- Ruella, M., Klichinsky, M., Kenderian, S. S., Shestova, O., Ziober, A., Kraft, D. O., Feldman, M., Wasik, M. A., June, C. H., and Gill, S. (2017). Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells. *Cancer Discovery*, 10:1154–1167.
- Sadelain, M., Rivière, I., and Riddell, S. (2017). Therapeutic t cell engineering. *Nature*, 545:423–431.
- Sprent, J. and Tough, D. F. (2001). T cell death and memory. *Science, Vaccines and Immunity*, 293:245–248.
- Talkington, A., Dantoin, C., and Durrett, R. (2018). Ordinary differential equation models for adoptive immunotherapy. *Bulletim of Mathematical Biology*, 80:1059–1083.
- Tanel, A., Fonseca, S. G., annd Rebecka Bordi, B. Y.-D., Zeidan, J., Shi, Y., Benne, C., and Sékaly, R.-P. (2009). Cellular and molecular mechanisms of memory T-cell survival. *Expert Review of Vaccines*, 8(3):299–312.

MATHEMATICAL MODELING OF CAR T-CELL THERAPY

Abstract. *In this work we develop a mathematical model based on ordinary differential equations to describe tumor response to CAR T therapy. We consider interactions between tumor cells and effector cells, and T-cell differentiation into memory cells. We consider the tumor induced immunossupression effect as well as the conversion of memory cells into effector cells in the presence of tumor cells. We partially calibrate the model using data from the literature, and the model was able to represent tumor elimination either after the interaction with the CAR T cells or in case of a challenge due to the memory cells long-term immune protection.*

Palavras-chave : *Immunotherapy, CAR T limphocytes, Memory cells, Mathematical Modeling*