

Modelado Matemático de la Inmunoterapia de Tumores: Análisis Computacional de la Terapia Celular Adoptiva con Interleucina-2

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4446>

Mathematical Modeling of Immunotherapy for Tumors: Computational Analysis of Adoptive Cell Therapy with Interleukin-2
Modelagem Matemática da Imunoterapia para Tumores: Análise Computacional da Terapia Celular Adotiva com Interleucina-2

Jeferson Miguel Melo Antunes¹; Valeria Mattos da Rosa²

RESUMEN

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, pero aún se desconocen aspectos de su dinámica. Una herramienta importante para su estudio es la modelización matemática, que analiza y proyecta el comportamiento tumoral. Para que un modelo sea útil debe ser validado *in silico*. **Objetivo:** Validar un modelo matemático de inmunoterapia contra tumores, evaluar cómo interfiere la composición celular de la terapia celular adoptiva en la respuesta y cuál es el esquema más adecuado de administración de interleucina-2 en cuanto a dosis y tiempo de utilización. **Método:** Se desarrolló un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias. Los parámetros se obtuvieron de la literatura, se adaptaron o se simularon. Las soluciones se hallaron con el *software* Octave 8.1.0 y se compararon con las de la bibliografía. **Resultados:** Los resultados, comparados con datos de ensayos clínicos y otras modelizaciones, muestran que el modelo es válido para reproducir la dinámica tumoral. Además, la infusión de terapia celular adoptiva con predominio de linfocitos T CD8+ parece ligeramente más ventajosa que la infusión con predominio de linfocitos T CD4+; dosis altas pero tolerables de interleucina-2 generan una mejor respuesta antitumoral; y la administración de interleucina-2 durante más tiempo maximiza la respuesta. **Conclusión:** El modelo es válido para estudiar la dinámica tumoral y podría ayudar en el desarrollo de nuevas investigaciones. Además, la inmunoterapia con predominio de linfocitos T CD8+ sobre linfocitos T CD4+ y con interleucina-2 en dosis más altas y durante más tiempo, respetando la tolerancia, mostró mejores resultados *in silico*. **Palabras clave:** Modelos Teóricos; Simulación por Computador; Inmunoterapia Adoptiva; Neoplasias/epidemiología.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is one of the main causes of death in the world, but there are still unknown aspects of its dynamics. An important tool for its study is mathematical modeling, which analyzes and projects tumor behavior. A model must be validated *in silico* to be useful. **Objective:** Validate a mathematical model for immunotherapy against tumors, to evaluate how the cellular composition of the adoptive cell therapy interferes with the response and which is the most appropriate scheme for administering interleukin-2 in terms of dose and time of use. **Method:** An ordinary differential equation model was developed. The parameters were obtained from the literature, adapted or simulated. The solutions were found using Octave 8.1.0 software and compared with the literature. **Results:** The results, compared with data from clinical trials and other modeling, show that the model is valid for reproducing tumor dynamics. In addition, infusion of adoptive cell therapy with a predominance of CD8+ T lymphocytes appears slightly more advantageous than infusion with a predominance of CD4+ T lymphocytes; high but tolerable doses of interleukin-2 generate a better anti-tumor response; and longer administration of interleukin-2 maximizes the response. **Conclusion:** The model is valid for studying tumor dynamics and can help in the development of new research. In addition, immunotherapy with a predominance of CD8+ T lymphocytes over CD4+ T lymphocytes and with interleukin-2 in higher doses and for longer periods, respecting tolerance, showed better results *in silico*.

Key words: Models, Theoretical; Computer Simulation; Immunotherapy, Adoptive; Neoplasms/epidemiology.

RESUMO

Introdução: O câncer é uma das principais causas de óbito no mundo, mas ainda há aspectos desconhecidos da sua dinâmica. Uma importante ferramenta para seu estudo é a modelagem matemática, que analisa e projeta o comportamento tumoral. Um modelo deve ser validado *in silico* para ser útil. **Objetivo:** Validar um modelo matemático para imunoterapia contra tumores, avaliar como a composição celular da terapia celular adotiva interfere na resposta e qual o esquema mais adequado para administração de interleucina-2 quanto à dose e ao tempo de uso. **Método:** Foi desenvolvido um modelo de equações diferenciais ordinárias. Os parâmetros foram obtidos da literatura, adaptados ou simulados. As soluções foram encontradas usando o *software* Octave 8.1.0 e comparadas com a literatura. **Resultados:** Os resultados, comparados com dados de ensaios clínicos e outras modelagens, mostram que o modelo é válido para reproduzir a dinâmica tumoral. Ademais, a infusão da terapia celular adotiva com predominio de linfócitos T CD8+ parece ligeiramente mais vantajosa do que a infusão com predominio de linfócitos T CD4+; doses altas, porém toleráveis, de interleucina-2 geram melhor resposta antitumoral; e a administração de interleucina-2 por mais tempo maximiza a resposta. **Conclusão:** O modelo é válido para estudo da dinâmica tumoral e pode auxiliar no desenvolvimento de novas pesquisas. Adicionalmente, a imunoterapia com predominio de linfócitos T CD8+ em relação a linfócitos T CD4+ e com interleucina-2 em doses mais altas e por mais tempo, respeitando a tolerância, apresentou melhores resultados *in silico*.

Palavras-chave: Modelos Teóricos; Simulação por Computador; Imunoterapia Adotiva; Neoplasias/epidemiologia.

¹Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Faculdade de Medicina. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: jefersonmmantunes@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-1388-9825>

²UFJF, Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Matemática. Juiz de Fora (MG), Brasil. E-mail: valeria.rosa@ufff.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-6007-0380>
Dirección para correspondencia: Jeferson Miguel Melo Antunes. Via Local, 880 – São Pedro. Juiz de Fora (MG), Brasil. CEP 36036-900. E-mail: jefersonmmantunes@gmail.com



INTRODUCCIÓN

Con el envejecimiento de la población y la evolución en el diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades, el cáncer se viene destacando en las últimas décadas como una de las principales causas de muerte en el mundo. Además de haberse vuelto la principal causa de muerte en la mitad de los Estados Unidos y en algunos países de Europa Occidental, ya es la principal causa de muerte en casi el 10% de las ciudades brasileñas¹. Aunque haya habido muchos desarrollos en terapias contra el cáncer, todavía existe mucho que se desconoce sobre la dinámica de cómo las células cancerosas surgen, se propagan y son destruidas².

En ese contexto, ha crecido la búsqueda de la comunidad científica por modelos matemáticos capaces de auxiliar en la previsión del comportamiento de tumores y, por consecuencia, en el desarrollo de estudios experimentales para tratamientos. Modelos teóricos presentan ventajas sobre trabajos experimentales y estudios clínicos por ser mucho menos caros, menos lentos y posibilitar alterar las influencias ambientales y escalas de parámetros con más facilidad³. Con base en la experiencia sobre la dinámica evolutiva de los tumores, el modelado matemático emerge como una herramienta esencial para crear pruebas de hipótesis eficientes⁴. Aunque estos modelos hayan proporcionado informaciones útiles sobre la acción del sistema inmunológico en el control del crecimiento del tumor, existe aún una gran necesidad de mejorar los modelos existentes para incorporar nuevos desarrollos clínicos y descubrimientos biológicos². La elección de un modelo de crecimiento apropiado puede conducir hacia una mejor comprensión de la interacción entre las células tumorales y las células del sistema inmunológico, así como del efecto de diferentes tratamientos en el crecimiento o inhibición del cáncer⁵. En este sentido, el trabajo sugiere una adaptación del modelo presentado por Usman y Cunningham⁶, una mejora del modelo de Kirschner y Panetta⁷, aplicable principalmente al melanoma metastásico y al carcinoma de células renales⁶ (RCC) bajo inmunoterapia con interleucina-2 (IL-2) y terapia celular adoptiva (ACT).

Kirschner y Panetta⁷ desarrollaron su modelo a partir del análisis de modelos anteriores y de datos experimentales, con el objetivo de incorporar los conceptos más importantes de la dinámica tumoral bajo inmunoterapia de la forma más simple posible. Usman y Cunningham⁶ trabajaron sobre ese modelo para volverlo más compatible con la realidad observada en un ensayo clínico para monoterapia con IL-2⁸. No obstante, la ACT en la forma de linfocitos infiltrantes de tumor

(TIL) ha sido de creciente interés como tratamiento oncológico en la última década⁹, además de mostrarse más eficaz cuando existe asociación entre infusión de linfocitos T (LT) y terapia con IL-2¹⁰. Además, estudios clínicos sugieren que la composición de la infusión de TIL en cuanto al tipo celular tiene un papel importante sobre la respuesta terapéutica¹⁰⁻¹². Por eso, se propone una adaptación del modelo para permitir el análisis de la composición celular de la infusión de TIL, y se hizo la aplicación para la terapia conjunta con TIL e IL-2, evaluando la compatibilidad de los resultados con ensayos clínicos más recientes, con la intención de probar su validez.

A lo largo del desarrollo de la ACT, se elaboraron técnicas que permitieron la expansión en gran escala de TIL y se realizaron muchos ensayos clínicos por parte de diferentes centros. La ACT involucrando un régimen tripartita con quimioterapia de linfodepleción, administración de células T y dosis alta de IL-2 se mostró capaz de mediar regresión tumoral durable en varias instituciones¹⁰. Sin embargo, hubo variaciones significativas en los protocolos, de forma que permanecen abiertas diversas cuestiones importantes con relación a la reproductibilidad de la terapia y a las mejores prácticas, como el número de TIL infundidos, la dosis de IL-2 y la duración de los TIL cultivados¹³. Por lo tanto, es importante la validación de modelos matemáticos que puedan ser utilizados para análisis previos *in silico*, con la finalidad de elegir estrategias terapéuticas más viables y con mayor posibilidad de éxito para nuevas investigaciones experimentales.

El objetivo primario de este estudio es analizar la validez de la adaptación propuesta al modelo discutido por Usman y Cunningham⁶ para el estudio de la inmunoterapia antitumoral. Como objetivo secundario, busca evaluar cómo la composición celular de la ACT interfiere en el tratamiento y cuál es el esquema más adecuado para la administración de IL-2, concomitantemente, evaluando la dosis y el tiempo de tratamiento.

MÉTODO

El modelo presentado por Usman y Cunningham⁶ utiliza ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) para describir la tasa de crecimiento de las células efectoras, de las células tumorales y de la IL-2. La adaptación propuesta separa las células efectoras en dos EDO, para permitir el análisis de la composición celular de la ACT respecto a la presencia de LT CD4+ y LT CD8+. El modelo propone las siguientes EDO para describir el crecimiento de los LT CD4+, LT CD8+, de las células tumorales y de la IL-2, respectivamente:

$$\frac{dl_4}{d\tau} = ct_c - \mu_2 l_4 + \frac{p_1 l_1 i}{g_1 + i}, \quad (1.1)$$

$$\frac{dl_8}{d\tau} = ct_c - \mu_2 l_8 + \frac{p_2 l_2 i}{g_2 + i}, \quad (2.1)$$

$$\frac{dt_c}{d\tau} = r_2 t_c (1 - bt_c) - \frac{al_6 t_c}{g_2 + t_c}, \quad (3.1)$$

$$\frac{di}{d\tau} = \frac{p_3 l_3 t_c}{g_3 + t_c} - \mu_3 i + s_3, \quad (4.1)$$

Donde l_4 representa los LT CD4+; l_8 los LT CD8+; t_c las células tumorales; i la IL-2 en el espacio tumoral. Con relación a los demás parámetros: τ es el tiempo; c es la antigenicidad del tumor; μ_2 es a tasa de muerte natural de los linfocitos; p_i son las tasas de formación de los linfocitos y de la IL-2; g_i son las capacidades de soporte; s_i es el control, o sea, la tasa de inyección de TIL y de IL-2; r_2 es la tasa de crecimiento del tumor; b es la inversa de la capacidad de carga del tumor; a es la intensidad de la respuesta inmune; μ_3 es la tasa de eliminación de IL-2.

En las ecuaciones 1.1 y 2.1, el primer término representa la proliferación de los linfocitos frente a la presencia de células tumorales. La presencia de esas células aumenta la presentación de antígenos tumorales para las células inmunológicas. Además, la antigenicidad de esas moléculas definirá la intensidad de la activación inmune. Así, los antígenos tumorales activan células T inmaduras para volverse linfocitos T citotóxicos (CTL) efectores. El segundo reproduce la muerte natural de los linfocitos y el tercero modela su expansión y maduración por la acción estimuladora de la IL-2. La dosis de TIL es introducida en el modelo como condición inicial (s_1 para LT CD4+ y s_2 para LT CD8+), una vez que se aplica en infusión única en el día 0 luego de un régimen de linfodepleción que reduciría la cantidad local de células inmunes hacia un valor despreciable frente a la gran cantidad aplicada en la terapia. El primer término de la ecuación 3.1 modela la expansión tumoral en forma de crecimiento logístico, mientras que el segundo reproduce la muerte de las células tumorales por la acción inmune. En la ecuación 4.1, el primer término representa la producción de IL-2 por los linfocitos T *helper* (Th) en respuesta a la presencia del tumor. El segundo modela la eliminación natural de IL-2 por el organismo. El tercero representa la infusión de IL-2. Tal infusión ocurre en la práctica cada ocho horas. Sin embargo, con la intención de mantener la evaluación de los resultados en forma diaria, se simplificó un valor único de IL-2 adicionado por día.

Se realizó la revisión bibliográfica con artículos relacionados al tema obtenidos en las bases de indexación MEDLINE, SciELO y LILACS y, en seguida, se hicieron el análisis, comparación y descripción de las informaciones encontradas. Los datos y parámetros fueron obtenidos de la literatura y aplicados a las

ecuaciones matemáticas del modelo (Tabla 1). Fueron seleccionados los valores para parámetros encontrados en trabajos basados en modelos semejantes al discutido aquí y aplicables para inmunoterapia^{6,7,14-18}. Cuando fue necesario, los parámetros fueron ajustados o estimados a la propuesta del modelo y a los resultados parciales encontrados, con la finalidad de volverlos más cercanos a la realidad. Cuando fue posible, se priorizaron trabajos desarrollados sobre la terapia con TIL en relación con las demás formas de ACT con el objetivo de seleccionar datos más consistentes para el análisis y más relevantes para estudios futuros. En los parámetros sujetos a variaciones, se seleccionaron los valores más compatibles con cada situación analizada. El estudio tomó como referencia el esquema de dosis compuesto por linfodepleción previa, infusión única de TIL en el día 0 e infusiones de IL-2 en los días siguientes, por hasta 15 dosis^{19,20}. Además, utilizó como base un esquema de TIL formado por 40% de LT CD4+ y 60% de LT CD8+, modificado solo en las simulaciones específicas orientadas hacia la composición porcentual. Además, consideró una población inicial de células tumorales altas, teniendo en cuenta que ese tratamiento ha sido sugerido principalmente para pacientes con cáncer avanzado¹³.

Las soluciones fueron encontradas mediante el software Octave 8.1.0²¹, utilizando código desarrollado por los autores en lenguaje C++. Los resultados fueron analizados de acuerdo con la literatura vigente, con énfasis en la comparación con resultados de ensayos clínicos y otras modelados. Los modelados utilizados fueron seleccionados por tener alguna semejanza con el presente trabajo, por ejemplo, al simular el mismo tratamiento, tener principios matemáticos comunes, o analizar los mismos parámetros. Los ensayos utilizados fueron obtenidos de la búsqueda en las bases de datos citadas. Fueron incluidos estudios con TIL convencional e IL-2 en dosis alta. Para exclusión, fueron descartados trabajos publicados antes del año 2011 y con muestras menores de 30 pacientes.

El GNU Octave es un software de código abierto bajo la licencia GNU *General Public License* (GPL), desarrollado por la comunidad Octave, con aportes significativos de desarrolladores voluntarios. Fue utilizado en este trabajo por ser una herramienta gratuita y de código abierto de computación numérica y visualización de datos compatible con MATLAB. Posee herramientas para resolver problemas de álgebra lineal numérica, encontrar raíces de ecuaciones no lineales, integrar funciones ordinarias, manipular polinomios e integrar EDO y ecuaciones algebraicas diferenciales. Puede ser personalizado mediante funciones definidas por el usuario escritas en el mismo lenguaje del Octave o usando módulos en C++, C, Fortran y otros lenguajes.

Tabla 1. Parámetros utilizados en las simulaciones

Parámetro	Significado	Valor	Unidad	Valor de Referencia
μ_2	Tasa de muerte natural de LT	0,03	días ⁻¹	6
μ_3	Tasa de eliminación de IL-2	10	días ⁻¹	6
p_1	Tasa de formación de LT CD4+	0,1245	días ⁻¹	6
p_2	Tasa de formación de LT CD8+	2,241	días ^v	Estimado por los autores
p_3	Tasa de formación de IL-2	5	días ⁻¹	6
g_1	Capacidad de soporte para LT	2×10^7	mL ⁻¹	6
g_2	Capacidad de soporte para células tumorales	10^5	mL ⁻¹	6
g_3	Capacidad de soporte para IL-2	10^3	mL ⁻¹	6
a	Intensidad de la respuesta inmune	1,3	mL \times días ⁻¹	Estimado por los autores
b	Inversa de la capacidad de carga del tumor	10^{-9}	mL ⁻¹	6
c	Antigenicidad del tumor	0,00005	días ⁻¹	6
r_2	Tasa de crecimiento del tumor	0,18	días ⁻¹	6
s_1	Dosis de LT CD4+	$0,4 \times 2,5 \times 10^5$ (cuando no está especificado)	días ⁻¹	Estimado por los autores
s_2	Dosis de LT CD8+	$0,6 \times 2,5 \times 10^5$ (cuando no está especificado)	días ⁻¹	Estimado por los autores
s_3	Dosis de IL-2	$9,6 \times 10^7/5$ (cuando no está especificado)	días ⁻¹	Estimado por los autores

Legendas: LT = linfocitos T; IL-2 = interleucina-2; LT CD4+ = linfocitos T CD4+; LT CD8+ = linfocitos T CD8+; mL = mililitros.

De acuerdo con la Resolución n.º 510/2016²², del Consejo Nacional de Salud (CNS), investigaciones que utilizan bases de datos públicas, sin identificación de pacientes, están exentas de la necesidad de análisis ético.

RESULTADOS

Las simulaciones con predominio de LT CD8+ presentaron resultados ligeramente mejores que las simulaciones con predominio de LT CD4+, no obstante, la diferencia fue poco perceptible visualmente en los gráficos. Específicamente, las simulaciones caracterizadas por un predominio del 70% de LT CD8+ presentaron una respuesta ligeramente más rápida, después de 106 días, mientras que la simulación con 70% de LT CD4+ logró remisión completa después de 108 días. Adicionalmente, la simulación con 70% de LT CD8+ logró un pico de

células tumorales menor ($9,62 \times 10^8$ células tumorales) en comparación a las que tenían un predominio del 70% de LT CD4+ ($9,71 \times 10^8$ células tumorales).

Los resultados de las simulaciones con dosis más elevadas de IL-2 presentaron respuesta antitumoral más robusta. En las simulaciones, dosis más bajas no lograron respuestas satisfactorias, según queda demostrado en la Figura 1, mientras que dosis elevadas provocaron una disminución más rápida y eficiente del tumor (Figura 2). Es importante destacar que los resultados no detectaron señal de descontrol en la cantidad de IL-2, un evento potencialmente relacionado al síndrome de liberación de citocinas.

Los resultados muestran diferencia de respuesta dependiendo del intervalo de aplicación de la IL-2 siguiendo la infusión de TIL en la modulación de la respuesta antitumoral. Las simulaciones indican una

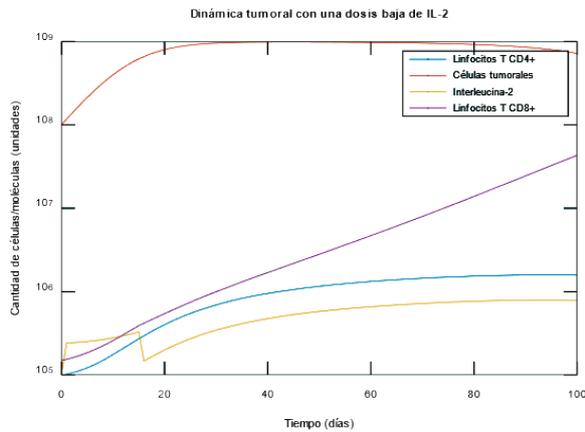


Figura 1. Simulación con dosis baja de IL-2 durante 15 días: Dosis más baja de IL-2 no generó respuesta satisfactoria en el período evaluado ($s_3 = 9,6 \times 10^6/5$)

Legendas: IL-2 = Interleucina-2; LT CD4+ = linfocitos T CD4+; LT CD8+ = linfocitos T CD8+.

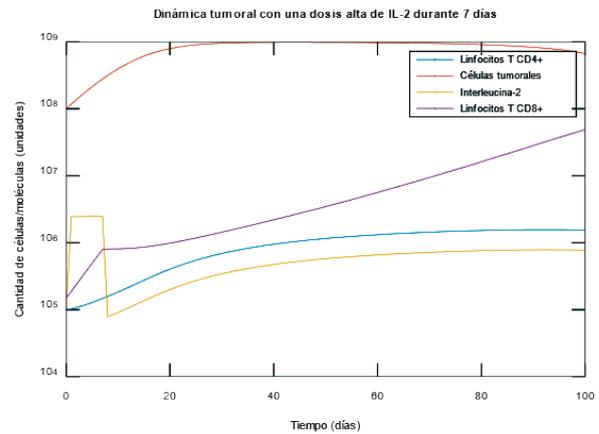


Figura 3. Simulación con dosis alta de IL-2 durante siete días: Comportamiento tumoral e inmune con aplicación de la IL-2 ($s_3 = 9,6 \times 10^7/4$) durante siete días. En el período de prueba, no se observó respuesta deseable

Legendas: IL-2 = Interleucina-2; LT CD4+ = linfocitos T CD4+; LT CD8+ = linfocitos T CD8+.

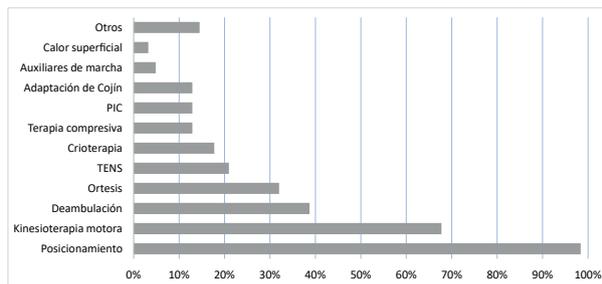


Figura 2. Simulación con dosis alta de IL-2 durante 15 días: Dosis más alta de IL-2 generó respuesta más temprana e intensa ($s_3 = 9,6 \times 10^7/4$). Se observa también el comportamiento tumoral e inmune con aplicación de la IL-2 durante 15 días. La simulación generó respuesta antitumoral, sin generar descontrol en la cantidad de IL-2

Legendas: IL-2 = Interleucina-2; LT CD4+ = linfocitos T CD4+; LT CD8+ = linfocitos T CD8+.

respuesta antitumoral más pronunciada al maximizar la duración de la administración de IL-2, manteniendo la dosis constante. La infusión de IL-2 por 15 días (Figura 2) generó respuesta más robusta y rápida que la infusión por solo siete días (Figura 3). Notoriamente, una respuesta más eficiente se hace evidente al extender el uso de IL-2, siguiendo un límite establecido de 15 días (Figura 2).

DISCUSIÓN

Se optó por un enfoque consagrado al utilizar modelado matemático para simular el comportamiento de tumores sólidos bajo tratamiento, realizado en amplia gama de investigaciones^{2,6,7,14-16}. No obstante, este trabajo amplía los estudios de Kirschner y Panetta⁷ y Usman y Cunningham⁶ sobre el comportamiento del melanoma metastásico y del RCC. Se hizo un análisis específico de la ACT con IL-2 en esos dos tipos de cáncer y, así, se ampliaron las posibilidades al estudiar la influencia de la

composición celular de la infusión de TIL en la respuesta terapéutica. Los autores de los modelos que inspiraron este trabajo^{6,7} desarrollaron un modelo simplificado de la dinámica tumoral bajo inmunoterapia⁷ y adaptaron dicho modelo para monoterapia con IL-2⁶. Este estudio expande el alcance al simular el tratamiento combinado con ACT y IL-2, considerando diferentes proporciones de LT CD4+ y LT CD8+ en la infusión de TIL. A pesar de que la composición celular de la ACT sea considerada importante por los trabajos clínicos¹⁰⁻¹², los modelos previos^{6,7} no permitían su estudio por utilizar una ecuación única para representar las células inmunológicas. Además, el estudio investigó el efecto de la dosis y de la duración de la administración de IL-2, no dejando de investigar el papel de la citocina en la respuesta terapéutica. Las simulaciones realizadas proporcionan informaciones sobre la eficacia de la terapia en diferentes escenarios, sugiriendo posologías adecuadas de IL-2 y la composición más eficiente de la infusión de TIL para maximizar la respuesta antitumoral.

La validación de modelos matemáticos contribuye para entender la calidad de un modelo en función de los objetivos establecidos, alineándolo con los datos observados²³. Las simulaciones del modelo propuesto presentan comportamiento semejante al relatado en la literatura en los principales puntos, como tiempo para generar respuesta entre dos y cuatro meses²⁴, posibilidad de éxito o fracaso en el tratamiento, tiempo de aplicación de la terapia y posibilidad de éxito sin generar toxicidad. Aunque los modelos sean herramientas poderosas para capturar complejidades de la realidad, es fundamental reconocer sus limitaciones. En vez de buscar una validación absoluta, se debe buscar entender y cuantificar

las incertidumbres asociadas a un modelo, permitiendo una interpretación más responsable de sus resultados²⁵. Así, los resultados de experimentos teóricos son útiles, pero no deben ser tomados como previsiones²⁵.

La composición de la infusión de TIL, particularmente la proporción entre LT CD4+ y LT CD8+, parece desempeñar algún papel en la modulación de la respuesta a la ACT con IL-2. Aunque los LT CD8+ sean frecuentemente los principales efectores en la eliminación de células tumorales²⁶, la presencia y la proporción de LT CD4+ pueden ser fundamentales para potenciar la eficacia antitumoral²⁷. De hecho, otro estudio²⁸ sugiere que una proporción equilibrada entre LT CD4+ y LT CD8+ puede ser crucial para la homeostasis y la función óptima durante la ACT. Además, la IL-2, usada en conjunto con la terapia, favorece la expansión y supervivencia de los linfocitos T²⁹. Sin embargo, el porcentaje ideal de LT CD4+ y LT CD8+ que maximiza la eficacia terapéutica es todavía tema de investigación continua y puede variar de acuerdo con el contexto clínico.

Las simulaciones realizadas sugieren que un predominio en la cantidad de LT CD8+ en relación con los LT CD4+ puede ser capaz de inducir la mejor respuesta antitumoral, con tiempo y pico de tamaño menores, aunque la diferencia observada haya sido pequeña. Estudios observaron que un predominio de LT CD8+ puede llevar hacia una mayor actividad antitumoral¹⁰⁻¹². De hecho, pueden ser necesarios muchos LT CD8+ para destruir grandes cantidades de células afectadas, mientras que un número relativamente pequeño de LT CD4+ productores de citocinas puede ser suficiente³⁰. En contraste, mientras que los LT CD4+ son fundamentales para la coordinación de la respuesta inmune, una proporción excesiva con relación a los LT CD8+ puede no conferir el mismo efecto citotóxico directo contra las células tumorales¹¹. Sin embargo, todavía no se llegó a un consenso sobre el impacto exacto de la composición porcentual en los resultados. La variación en la composición de la infusión no logró distinguir de manera conclusiva y definitiva a los pacientes que tuvieron respuestas positivas de aquellos que no tuvieron, aunque se haya observado tendencia de mejor respuesta cuando existe predominio de LT CD8+¹⁰.

La dosis de IL-2 administrada es un factor determinante para la eficacia de la ACT. Las simulaciones sugieren que dosis bajas de IL-2 generan respuesta insuficiente para combatir al tumor, mientras que las mejores respuestas se observan con el uso de dosis más altas de IL-2 (Figura 2). Este resultado es compatible con un estudio clínico⁸, que concluyó que dosis elevadas de IL-2 pueden inducir la rápida expansión de los linfocitos T, potencialmente mejorando la actividad antitumoral. Otros estudios *in vivo*^{10,11,13} e *in silico*¹⁵ también señalan que dosis mayores

de IL-2 tienden a generar mejor respuesta antitumoral. Sin embargo, dosis muy altas pueden generar efectos colaterales significativos, como el síndrome de liberación de citocinas, lo que puede limitar su aplicabilidad en algunos pacientes¹⁴. A pesar de esto, se observa que muchas veces son suficientes dosis tolerables para causar remisión del tumor en las simulaciones computacionales. En los estudios clínicos con TIL+IL-2, el 41% de los pacientes presentó respuesta objetiva ante protocolos de tratamiento tolerables¹³. Por eso, el presente estudio no simuló dosis extremadamente altas y no encontró señales que podrían sugerir síndrome de liberación de citocinas, dado que no sobrepasó los umbrales para toxicidad en la cantidad de IL-2 sugeridos⁶. Esto confirma otro estudio³¹, que afirma que los efectos adversos son importantes, pero la exposición secuencial es segura y puede valer la pena. Frente a esto, los resultados sugieren que la dosis de IL-2 ideal sería la dosis máxima para la cual los efectos adversos son tolerables. Este valor es variable entre cada paciente, destacando la importancia del seguimiento de los efectos colaterales.

La duración de la administración de IL-2 parece desempeñar un papel significativo en la modulación de la respuesta de la ACT. El estudio observó que un tiempo de uso muy corto de la IL-2 puede perjudicar la obtención de una respuesta antitumoral efectiva (Figura 3). Al mismo tiempo, la infusión de la citocina hasta por 15 días generó un resultado más satisfactorio (Figura 2), con respuesta más efectiva, sin sugerir la ocurrencia de efectos adversos. Hace algún tiempo ya se destacaba que la persistencia prolongada de la IL-2 puede resultar en una expansión más extensa de linfocitos T transferidos, mejorando potencialmente la actividad antitumoral⁸. Sin embargo, existe la necesidad de imponer un límite al tiempo de uso de la IL-2 por su doble papel como inmunomodulador, dado que la exposición continua puede también favorecer la expansión y función de los linfocitos T reguladores, que pueden suprimir la respuesta inmunológica antitumoral³². En este sentido, se consideraron 15 días como el tiempo máximo para la infusión de IL-2. Además, la duración de la administración de IL-2 puede impactar en la incidencia de efectos colaterales, y tratamientos prolongados y con dosis altas tienen potencial para exacerbar reacciones adversas como la extravasación capilar³². Por lo tanto, optimizar la duración del tratamiento con IL-2 es crucial para lograr un balance entre potencia terapéutica y seguridad del paciente.

A pesar de traer informaciones importantes sobre la dinámica de la respuesta tumoral y profundizar el conocimiento sobre los tumores estudiados, el estudio reconoce algunas limitaciones en el enfoque que podrán ser reconsideradas en trabajos futuros. Este trabajo no

considera las variaciones en la tasa de proliferación de los linfocitos T a lo largo del tiempo, ni la formación de una población de células T de memoria en su modelo, con la intención de simplificar el análisis y no necesitar estimar una gran cantidad de parámetros nuevos, lo que podría generar imprecisiones importantes en la dinámica. Manteniendo fija la tasa de proliferación de los linfocitos, el control tumoral eventualmente sucederá, incluso a largo plazo, por esto el trabajo simula un período más corto para evaluar si hay respuesta en un tiempo considerado significativo clínicamente. En general, los estudios de modelado matemático buscan simplificar la dinámica tumoral, pero futuras investigaciones podrán incrementar el modelo para investigar más sobre el comportamiento inmune.

CONCLUSIÓN

El modelado matemático se muestra como una herramienta importante para el estudio y la comprensión de la dinámica tumoral. Este trabajo propuso un modelo adaptado para simular tumores sólidos bajo inmunoterapia. Los resultados indican que el modelo discutido es válido para la previsión del comportamiento tumoral frente a la inmunoterapia. Además, el trabajo sugiere que la infusión de la ACT con predominio de LT CD8+ puede ser más ventajosa que la infusión con predominio de LT CD4+, aunque haya encontrado una diferencia muy pequeña. Con referencia al esquema de administración de la IL-2, los resultados señalan que se debe desear el uso de dosis altas de IL-2 durante un tiempo más prolongado, respetándose la tolerancia del paciente. En ese sentido, el trabajo concluye que dosis altas de IL-2, aunque tolerables, generaron una buena respuesta antitumoral, de modo que no hay necesidad de buscar el uso de dosis muy altas que podrían generar efectos adversos importantes. Además, se mostró deseable el uso de la IL-2 por el máximo tiempo posible hasta 15 días después de la administración de los TIL, también respetando la tolerancia presentada por el paciente. Así, el estudio observa algunos puntos importantes para orientar la elección del camino a seguir por nuevos estudios en el área y considera al modelo como una herramienta útil para servir de apoyo a otros estudios. Estudios futuros pueden evaluar los mejores esquemas terapéuticos para diferentes condiciones del tumor y del organismo, con el fin de auxiliar en la asertividad del tratamiento inmunoterapéutico.

AGRADECIMIENTOS

Al Programa Voluntariado de Iniciación Científica de la Universidad Federal de Juiz de Fora (VIC-UFJF) por la oportunidad de participación y apoyo proporcionados durante esta investigación.

APORTES

Ambos autores contribuyeron substancialmente en la concepción y en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y/o revisión crítica; y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Martins WA, Rosa MLG, Matos RC, et al. Tendência das taxas de mortalidade por doença cardiovascular e câncer entre 2000 e 2015 nas capitais mais populosas das cinco regiões do Brasil: mortalidade por doença cardiovascular e câncer. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(2):199-206. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20180304>
2. Unni P, Seshaiyer P. Mathematical modeling, analysis, and simulation of tumor dynamics with drug interventions. *Comput Math Methods Med.* 2019;2019:4079298. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/4079298>
3. Woelke AL, Murgueitio MS, Preissner R. Theoretical modeling techniques and their impact on tumor immunology. *Clin Dev Immunol.* 2010;2010:271794. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/271794>
4. Pillai N, Craig M, Dokoumetzidis A, et al. Chaos synchronization and Nelder-Mead search for parameter estimation in nonlinear pharmacological systems: Estimating tumor antigenicity in a model of immunotherapy. *Prog Biophys Mol Biol.* 2018;139:23-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.06.006>
5. Tabatabai MA, Eby WM, Singh KP, et al. T model of growth and its application in systems of tumor-immune dynamics. *Math Biosci Eng.* 2013;10(3):925-38. doi: <https://doi.org/10.3934/mbe.2013.10.925>
6. Usman A, Cunningham C. Application of the mathematical model of tumor-immune interactions for IL-2 Adoptive Immunotherapy to studies on patients with Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer. *Rose-Hulman Undergrad Math J.* 2005;6(2):1-24.
7. Kirschner D, Panetta JC. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *J Math Biol.* 1998;37:235-52. doi: <https://doi.org/10.1007/s002850050127>
8. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA.* 1994;271(12):907-13. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510360033032>

9. Rohaan MW, van den Berg JH, Kvistborg P, et al. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J Immunother Cancer*. 2018;6:102. doi: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0391-1>
10. Goff SL, Dudley ME, Citrin DE, et al. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2389-97. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2016.66.7220>
11. Radvanyi LG, Bernatchez C, Zhang M, et al. Specific lymphocyte subsets predict response to adoptive cell therapy using expanded autologous tumor-infiltrating lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2012;18(24):6758-70. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1177>
12. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4550-7. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-0116>
13. Dafni U, Michielin O, Llesma SM, et al. Efficacy of adoptive therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2 in advanced cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1902-13. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz398>
14. Caravagna G, Barbuti R, d'Onofrio A. Fine-tuning anti-tumor immunotherapies via stochastic simulations. *BMC Bioinformatics*. 2012;13(Suppl 4):S8. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-S4-S8>
15. Kronik N, Kogan Y, Schlegel PG, et al. Improving T-cell immunotherapy for melanoma through a mathematically motivated strategy: efficacy in numbers? Efficacy in numbers? *J Immunother*. 2012;35(2):116-24. doi: <https://doi.org/10.1097/CJI.0b013e318236054c>
16. Caravagna G, d'Onofrio A, Milazzo P, et al. Tumour suppression by immune system through stochastic oscillations. *J Theor Biol*. 2010;265(3):336-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.05.013>
17. De Boer RJ, Hogeweg P, Dullens HF, et al. Macrophage T lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model. *J Immunol*. 1985;134(4):2748-58. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.134.4.2748>
18. Kuznetsov VA, Makalkin IA, Taylor MA, et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bull Math Biol*. 1994;56:295-321. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02460644>
19. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Treves AJ, et al. Clinical responses in a phase II study using adoptive transfer of short-term cultured tumor infiltration lymphocytes in metastatic melanoma patients. *Clin Cancer Res*. 2010;16(9):2646-55. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0041>
20. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:299-308. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc2355>
21. Rawlings JB, Ekerdt JG. GNU Octave [Internet]. Versão 8.1.0. Madison, Austin: John W. Eaton; 2024. [acesso 2023 set 13]. Disponível em: <https://octave.org/download>
22. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana, na forma definida nesta Resolução [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2016 maio 24 [acesso 2023 set 14]; Seção I:44. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2016/res0510_07_04_2016.html
23. Alvarado CSM. Estudo e implementação de métodos de validação de modelos matemáticos aplicados no desenvolvimento de sistemas de controle de processos industriais [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2017. doi: <https://doi.org/10.11606/T.3.2017.tde-05092017-092437>
24. Andersen R, Donia M, Ellebaek E, et al. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor-infiltrating lymphocytes and an attenuated IL2 regimen. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3734-45. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-15-1879>
25. Saltelli A, Bammer G, Bruno I, et al. Five ways to ensure that models serve society: a manifesto. *Nature*. 2020;582(7813):482-4. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01812-9>
26. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1203486>
27. Tran E, Turcotte S, Gros A, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014;344(6184):641-5. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1251102>
28. Gattinoni L, Klebanoff CA, Restifo NP. Paths to stemness: building the ultimate antitumour T cell. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):671-84. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3322>
29. Rosenberg SA. IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer. *J Immunol*. 2014;192(12):5451-8. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>
30. Abbas AK, Lichtman AH. Imunologia básica. Funções e distúrbios do sistema imunológico. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda; 2009.
31. Marabondo S, Kaufman HL. High-dose interleukin-2 (IL-2) for the treatment of melanoma: safety

considerations and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:1347-57. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1382472>

32. Conlon KC, Lugli E, Welles HC, et al. Redistribution, hyperproliferation, activation of natural killer cells and CD8 T cells, and cytokine production during first-in-human clinical trial of recombinant human interleukin-15 in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:74-82. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.3329>

| Recebido em 31/10/2023
| Aprovado em 13/3/2024