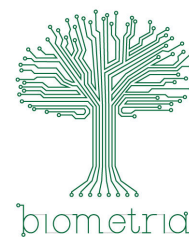


RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/02/2025.



Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu
Instituto de Biociências
Programa de Pós-graduação em Biometria



Dinâmica tumoral do melanoma envolvendo macrófagos e modelagem matemática

Guilherme Rodrigues

Botucatu
2023

Guilherme Rodrigues

Dinâmica tumoral do melanoma envolvendo macrófagos e modelagem matemática

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu , para obtenção do título de Mestre
em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Prof. Dr. Jairo Gomes da Silva

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Rodrigues, Guilherme.

Dinâmica tumoral do melanoma envolvendo macrófagos e modelagem matemática / Guilherme Rodrigues. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Jairo Gomes da Silva

Capes: 90194000

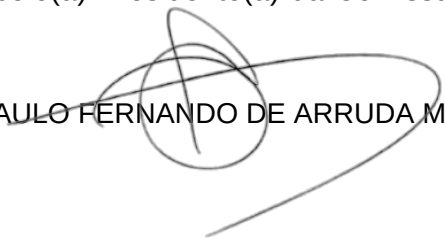
1. Análise de sensibilidade. 2. Receptores de Antígenos Quiméricos. 3. Câncer. 4. Equações diferenciais ordinárias. 5. Imunoterapia.

Palavras-chave: Análise de sensibilidade; CAR-T; Câncer; Equações diferenciais ordinárias; Imunoterapia.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GUILHERME RODRIGUES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 16 dias do mês de fevereiro do ano de 2023, às 09:00 horas, no(a) Sala LDI 3, no Setor de Bioestatística, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GUILHERME RODRIGUES, intitulada **Dinâmica tumoral do melanoma envolvendo macrófagos e modelagem matemática**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Biodiversidade e Bioestatística / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP, Prof. Dr. DIEGO SAMUEL RODRIGUES (Participação Presencial) do(a) Faculdade de Tecnologia - Universidade Estadual de Campinas, Profa. Dra. LUCIANA RODRIGUES CARVALHO BARROS (Participação Virtual) do(a) Centro de Investigação Translacional em Oncologia / Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA



*Ao meu pai, Paulo,
por todos esses anos de apoio incondicional,
dedico-lhe este trabalho.*

Agradecimentos

Ao meu pai, Paulo, pelo apoio e pela confiança incondicional, fundamentais nessa jornada. Sem o seu incentivo nada disso seria possível, por isso serei eternamente grato e esta conquista também é sua.

A Letícia, minha maravilhosa companheira, que vivenciou cada etapa desta jornada, me motivando e me apoiando incondicionalmente em todos os momentos. Obrigado por estar comigo.

Agradeço ao Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera, por toda dedicação e atenção prestada a mim, e que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por toda a orientação e por ter me aceitado como orientado, contribuindo para minha formação, não só como profissional, mas também como pessoa, servindo de exemplo a ser seguido.

Ao Prof. Dr. Jairo Gomes da Silva, por aceitar me coorientar e contribuir com este trabalho e com minha formação. Suas correções e considerações foram de suma importância e enriqueceram grandemente este trabalho.

Agradeço a todos os colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Biometria pelo acolhimento e que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho com conselhos e sugestões. A todos vocês, muito obrigado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biometria, agradeço por todas as oportunidades a mim oferecidas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro.

“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são.”
Aristóteles

Resumo

Embora o melanoma represente uma pequena porcentagem dos casos de câncer no Brasil e no mundo, quando comparado a outras malignidades, ele é tido como um dos mais agressivos, sobretudo por sua grande capacidade de provocar metástases. Suas características imunogênicas, que incluem a capacidade de recrutamento de células do sistema imune, principalmente macrófagos associados tumores (TAM, *tumour-associated macrophages*), tem impacto negativo nas terapias comumente utilizadas, elevando a necessidade do desenvolvimento de técnicas terapêuticas mais eficazes. Neste sentido, a imunoterapia com células CAR-T (CAR, *chimeric antigen receptor*) consiste em uma nova abordagem imunoterapêutica que, embora tenha exibido resultados promissores contra malignidades hematológicas, ainda não obteve bons resultados contra cânceres sólidos, necessitando de investigações acerca dos mecanismos de falha. A modelagem matemática aplicada a oncologia tornou-se uma importante aliada para o entendimento dos complexos mecanismos implicados na progressão tumoral, permitindo a análise de diversos cenários e abrindo caminho para novas abordagens experimentais e clínicas, que nem mesmo seriam cogitadas sem as capacidades das análises teóricas e simulações computacionais. Nesta dissertação, propomos um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias (EDO) para descrever a dinâmica do melanoma na presença de macrófagos associados a tumores e um tratamento imunoterápico com células CAR-T para testar cenários de falha e sucesso do tratamento. Realizamos estudos dos pontos de equilíbrio e estabilidade linear, além de uma análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo. Como resultados principais, o modelo proposto conseguiu descrever as fases cinéticas das células CAR-T, características a sua dinâmica, além de observar que os macrófagos possuem grande relevância em cenários de fracasso do tratamento, sendo que a modulação das doses iniciais bem como o emprego de imunoterapia em ciclos podem aumentar o tempo de controle tumoral mesmo sob condições de imunossupressão.

Palavras-chave: Análise de Sensibilidade, Câncer, CAR-T, Equações Diferenciais Ordinárias, Imunoterapia, Melanoma.

Abstract

Although melanoma represents a small percentage of cancer cases in Brazil and worldwide, when compared to other malignancies, it is considered one of the most aggressive types of cancer, especially for its great ability to cause metastases. Its immunogenic characteristics, which include the capacity to recruit cells of the immune system, mainly tumour-associated macrophages, have a negative impact on commonly used therapies, raising the need for the development of more effective therapeutic techniques. In this sense, immunotherapy with CAR-T cells consists in a new immunotherapeutic approach that, although it has shown promising results against hematological malignancies, has not yet obtained good results against solid cancers, requiring investigations about the failure mechanisms. Mathematical modeling applied to oncology has become an important ally for the understanding of the complex mechanisms involved in tumor progression, allowing the analysis of various scenarios and opening the way for new clinical and experimental approaches, which would not even be considered without the capabilities of theoretical analysis and computer simulations. In this master thesis, we propose a mathematical model based on ordinary differential equations (ODE) to describe the dynamics of melanoma in the presence of tumor-associated macrophages and an immunotherapeutic treatment with CAR-T cells to test scenarios of treatment failure and success. We performed studies of the equilibrium points and linear stability, in addition to a sensitivity analysis of the model parameters. As main results, the proposed model was able to describe the kinetic phases of CAR-T cells, characteristics of their dynamics, besides observing that macrophages have great relevance in scenarios of treatment failure, and that the modulation of initial doses as well as the use of immunotherapy in cycles can increase the time of tumor control even under conditions of immunosuppression.

Keywords: Sensitivity Analysis, Cancer, CAR-T, Ordinary Differential Equations, Immunotherapy, Melanoma.

Lista de figuras

Figura 1	– Estágios de desenvolvimento do melanoma desde a incidência localizada na epiderme (estágio I) até o espalhamento para outros tecidos pela corrente sanguínea (estágio IV). Figura criada pelo autor com BioRender.	3
Figura 2	– TAM produzem fatores que atuam na progressão do melanoma. Figura adaptada de (ADAMS et al., 2022) e criada com BioRender.	6
Figura 3	– Macrófagos associados a tumores impedem a ação citotóxica dos linfócitos T através de diversos mecanismos como, por exemplo, pela expressão de PD-L1. Figura criada pelo autor com BioRender.	7
Figura 4	– Etapas da produção das células CAR-T. O sangue é coletado do paciente ou doador compatível para que sejam separados os linfócitos T e, após a modificação genética e expansão <i>in vitro</i> , as células são novamente transplantadas ao paciente para combater o câncer. Figura criada pelo autor com BioRender.	9
Figura 5	– Esquematização gráfica do modelo (3.1) mostrando as interações no microambiente tumoral entre as células de melanoma, os TAM e as células CAR-T. Figura elaborada pelo autor com BioRender.	25
Figura 6	– A redução na taxa de recrutamento de TAM para o sítio tumoral implica na estabilidade do ponto de equilíbrio E_2^2	36
Figura 7	– Soluções numéricas do modelo (3.1) com variações no parâmetro θ_3 . Em (a), (b) e (c) as soluções convergem para o ponto de equilíbrio de coexistência (linha tracejada preta) e variações em θ_3 fazem com que as soluções tenham sua convergência voltada para o ponto de equilíbrio E_3 (linha pontilhada magenta), como mostram as Figuras (j), (k) e (i). Em todos os cenários o ponto de equilíbrio E_2 é uma espiral instável. As condições iniciais utilizadas foram $T(0) = 2 \cdot 10^6$, $M(0) = 10^6$ e $C(0) = 10^7$ células.	41
Figura 8	– Retratos de fase em 3D mostrando os pontos de equilíbrio E_c^2 , E_2 e E_3 para valores diferentes de θ_3	42
Figura 9	– Índices de sensibilidade dos parâmetros considerando a população de células tumorais $T(t)$	45
Figura 10	– Índices de sensibilidade dos parâmetros considerando a população de TAM ($M(t)$).	46
Figura 11	– Índices de sensibilidade dos parâmetros considerando a população de células CAR-T ($C(t)$).	47

Figura 12 – Fases do comportamento cinético das células CAR-T captadas pelo modelo proposto. A curva vermelha representa a dinâmica populacional das células CAR-T sob baixa taxa de apoptose ($\kappa_3 = 0,1 \text{ dia}^{-1}$) onde foram captadas as fases de distribuição (região amarela), expansão (região azul), e a fase de contração e persistência (região verde). Na ampliação a fase de distribuição é evidenciada. As condições iniciais utilizadas foram $T(0) = 2 \cdot 10^6$, $M(0) = 10^6$ e $C(0) = 10^6$ células.	49
Figura 13 – O aumento da taxa de apoptose das células CAR-T causa um atraso no pico de expansão. São mostrados em (a) a dinâmica tumoral (curvas pretas) e (b) a dinâmica das células CAR-T (curvas vermelhas).	50
Figura 14 – A modulação da dose imunoterápica inicial pode auxiliar no controle tumoral (permanência da população de células tumorais na região cinza dos gráficos), mesmo sob taxas elevadas de apoptose de células CAR-T, considerando um microambiente sem TAM. A dinâmica tumoral é representada pelas curvas pretas e a dinâmica das células CAR-T pelas curvas vermelhas. A linha tracejada em cor ciano representa o limiar de controle tumoral, estipulado em 10^2 células tumorais. As condições iniciais utilizadas foram $T(0) = 2 \cdot 10^6$ e $M(0) = 10^6$ células.	51
Figura 15 – A imunossupressão causada por TAM prejudica a cinética populacional das células CAR-T <i>in silico</i> e, consequentemente, o tratamento da doença. Dinâmica das células tumorais (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas) sob diferentes cenários de imunossupressão devido aos TAM.	53
Figura 16 – Aumentar a dose inicial de células CAR-T contribui para o controle tumoral mesmo sob condições altamente imunossupressoras do microambiente tumoral. São mostradas a dinâmica populacional das células tumoral (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas). A região cinza abaixo da linha pontilhada em cor ciano representa o controle tumoral.	55
Figura 17 – A eficiência da citotoxicidade e a dose de células CAR-T mudam a dinâmica do sistema e o tempo de controle tumoral. São mostradas na Figura as dinâmicas das células tumorais (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas). As doses iniciais para células tumorais e TAM foram, respectivamente, $T(0) = 2 \cdot 10^6$ e $M(0) = 10^6$ células.	57
Figura 18 – A variação da quantidade de TAM no microambiente tumoral interfere o tratamento imunoterápico. A Figura mostra a dinâmica das células tumorais (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas). As doses iniciais para células tumorais e CAR-T foram, respectivamente, $T(0) = 2 \cdot 10^6$ e $C(0) = 10^8$ células.	58

Figura 19 – Simulações computacionais para diferentes cargas tumorais iniciais sendo mostradas a dinâmica das células tumorais (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas). As curvas representam diferentes valores iniciais de carga tumoral em um paciente após a utilização de terapias neoadjuvantes e adjuvantes, considerando duas doses iniciais de células CAR-T sendo $C(0) = 10^7$ e $C(0) = 5 \cdot 10^7$ e, para os macrófagos $M(0) = 10^6$ células. 60

Figura 20 – Simulações computacionais para imunoterapia administrada em ciclos. A dinâmica das células tumorais (curvas pretas), TAM (curvas azuis) e células CAR-T (curvas vermelhas) é mostrada na Figura. As curvas representam, nos dois blocos superiores, a dinâmica com dose imunoterápica inicial de $5 \cdot 10^7$ células em intervalos de 7 e 14 dias, respectivamente. Nos dois blocos inferiores, as curvas representam a dinâmica com dose imunoterápica inicial de 10^8 células em intervalos de 7 e 14 dias. 62

Lista de tabelas

Tabela 1	– Descrição dos parâmetros do modelo incluindo os valores, unidades e referência.	28
Tabela 2	– Critério de Routh-Hurwitz para polinômios de grau $n \leq 4$. Adaptado de Edelstein-Keshet (2005).	34
Tabela 3	– Resumo dos pontos de equilíbrio associados ao modelo proposto e estabilidade linear.	43
Tabela 4	– Índices de sensibilidade de primeira ordem e de ordem total dos parâmetros do modelo (3.1) considerando a população de células tumorais ($T(t)$).	45
Tabela 5	– Índices de sensibilidade de primeira ordem e de ordem total dos parâmetros do modelo (3.1) considerando a população de TAM ($M(t)$).	46
Tabela 6	– Índices de sensibilidade de primeira ordem e de ordem total dos parâmetros do modelo (3.1) considerando a população de células CAR-T ($C(t)$).	47

Lista de abreviaturas e siglas

ALM	<i>Acral Lentiginous Melanoma</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
ATC	<i>Adoptive T-cell</i>
CAR-T	<i>Chimeric Antigen Receptor</i>
CD	<i>Clusters of Differentiation</i>
CRS	<i>Cytokine Release Syndrome</i>
CTLA4	<i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4</i>
DAMP	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GBM	Glioblastoma
GD2	Disialogangliosídeo
gp100	Glicoproteína 100
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MAGE	<i>Melanoma-Associated Antigen</i>
MART-1	<i>Melanoma Antigen Recognized by T cells</i>
MCSP	<i>Melanoma-associated Chondroitin Sulfate Proteoglycan</i>
Melan-A	<i>Melanoma Antigen</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NK	<i>Natural Killer Cell</i>
PAMP	<i>Pathogen-associated Molecular Patterns</i>
PD1	<i>Program Death 1</i>

PD-L1	<i>Program Death Ligand 1</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptor</i>
SSM	<i>Superficial Spreading Melanoma</i>
TAM	<i>Tumor-Associated Macrophages</i>
TIL	<i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i>
TME	<i>Tumor Microenvironment</i>
TNF	<i>Tumor Necrose Factor</i>
UV	Ultravioleta
VEGFR-2	<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2</i>

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Aspectos biológicos do melanoma	2
1.2	Macrófagos associados a tumores contribuem para progressão do melanoma	4
1.3	Imunoterapia com células CAR-T	7
1.4	Terapia com células CAR-T no contexto do melanoma	10
1.5	Objetivos	13
2	MODELOS MATEMÁTICOS EM ONCOLOGIA	14
2.1	Modelagem matemática do crescimento tumoral	14
2.2	Modelagem matemática envolvendo o sistema imunológico	18
3	UM MODELO MATEMÁTICO PARA A DINÂMICA TUMORAL DO MELANOMA	23
3.1	Revisão bibliográfica dos parâmetros do modelo	26
3.2	Pontos de equilíbrio	28
3.3	Análise de estabilidade local	32
3.4	Análise de sensibilidade global	43
3.5	Simulações computacionais	48
3.5.1	Cenário 1: avaliando os efeitos imunossupressores do melanoma e as fases cinéticas das células CAR-T sem a presença de TAM	48
3.5.2	Cenário 2: TAM influenciam negativamente a imunoterapia de células CAR-T	52
3.5.3	Cenário 3: aumentar a dose imunoterápica inicial pode auxiliar a vencer o microambiente imunossupressor	54
3.5.4	Cenário 4: a modulação da carga inicial de células tumorais e macrófagos altera a dinâmica geral	58
3.5.5	Cenário 5: doses imunoterapêuticas administradas em ciclos podem aumentar o tempo de controle tumoral	61
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
	Referências	65

Apêndices	72
APÊNDICE A – <i>HALLMARKS</i> DO CÂNCER E CONCEITOS BÁSICOS DE IMUNOLOGIA	73
A.1 <i>As Hallmarks</i> do câncer	73
A.2 Conceitos básicos de imunologia	75
A.2.1 Sistema imune inato	76
A.2.2 Sistema imune adaptativo	77
APÊNDICE B – ANÁLISE DIMENSIONAL DO MODELO	80

1 Introdução

O câncer representa uma das principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde ([WHO, 2021](#)), cerca de 10 milhões de pessoas morreram em decorrência de algum tipo de câncer no mundo em 2020. Para o Brasil, o Instituto Nacional do Câncer ([INCA, 2022](#)) estima que ocorrerão 704 mil novos casos de câncer no triênio 2023 – 2025. Além de causar graves debilitações, o câncer também tem impactos negativos de caráter social e econômico na população, aumentando a importância de investimentos governamentais em políticas de prevenção e autocuidado, tendo em vista que, se descoberto no início, as chances de cura aumentam consideravelmente.

A palavra câncer, cuja etimologia provém do grego “*karkinos*”, refere-se a um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças consideradas malignas, que possuem determinadas características em comum¹. No decorrer da história, pesquisas mostraram que o câncer é resultado de uma série de eventos que ocorrem ao nível molecular e promovem modificações genéticas que alteram as propriedades básicas das células. Por essa razão, atualmente o câncer é considerado uma doença genética em que, devido a diversos fatores, os genes responsáveis pelo controle celular sofrem mutações, funcionando inadequadamente ([MUKHERJEE, 2012](#); [HANAHAHAN; WEINBERG, 2000](#)).

De modo geral, o câncer tem como ponto de partida o acúmulo progressivo de mutações genéticas, processo conhecido como carcinogênese, que ocorre quando as células começam a se multiplicar de maneira desordenada devido a danos causados no DNA (do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*). Devido a tais danos, o controle basal que impede a multiplicação desordenada das células é desativado, dando início a neoplasia² ([CHAMMAS, 2013](#)).

Um dos tipos mais agressivos de câncer é o melanoma cutâneo. Embora represente um baixo percentual de casos e mortes quando comparado a outros tipos de câncer, o melanoma possui características que o tornam um importante problema de saúde pública. No Brasil, estima-se para 2023 cerca de 8.930 novos casos de melanoma, caracterizando um aumento de aproximadamente 5,68% quando comparado aos dados de 2020 ([INCA, 2022](#)). Este tipo de câncer possui alto

¹ O Apêndice A exibe um breve resumo das *hallmarks* do câncer, fruto dos trabalhos de Hanahan e Weinberg que visaram unificar as características comuns a todos os tipos de câncer ([HANAHAHAN; WEINBERG, 2000](#); [HANAHAHAN; WEINBERG, 2011](#); [HANAHAHAN, 2022](#)).

² Proliferação de células anormais com crescimento independente de estímulos e que tendem a perder sua diferenciação.

potencial para provocar metástases, o que reduz de maneira drástica as chances de sobrevivência do paciente se descoberto tardiamente. Além disso, tratamentos normalmente utilizados, como a quimioterapia, possuem baixa eficácia, elevando a importância do desenvolvimento de pesquisas científicas voltadas para o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento.

4 Considerações Finais

A presente dissertação teve como objetivo propor um modelo matemático baseado em EDOs para descrever a dinâmica do melanoma em estágio avançado sob efeitos de um tratamento imunoterápico com células CAR-T, e sob influência de uma população de macrófagos associados a tumores, conhecidos por indicarem um mal prognóstico e impedirem a ação dos linfócitos T, e consequentemente, das células CAR-T contra o tumor. No Capítulo 1 elaboramos uma introdução envolvendo os principais aspectos biológicos do câncer de modo geral, a imunologia no contexto do câncer, e sobre os aspectos biológicos do câncer de pele melanoma. No Capítulo 2 fizemos uma revisão bibliográfica envolvendo a história da modelagem matemática aplicada a oncologia e os principais modelos matemáticos que embasaram este trabalho. No Capítulo 3 exibimos o modelo matemático proposto onde foram realizados estudos da estabilidade dos pontos de equilíbrio associados ao modelo, além de uma análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo e simulações computacionais em que foram considerados 5 cenários.

Dentre nossos resultados, observamos os efeitos imunossupressores que afetam a vida útil das células CAR-T circulantes, principalmente os efeitos relacionados aos TAM, corroborando dados da literatura. Além disso, observamos que ajustes nas doses iniciais são necessários para se obter bons resultados com a imunoterapia, principalmente quando o câncer é bastante imunossupressor. Com relação ao cenário 5, baseados em ensaios clínicos em andamento, testamos doses de células CAR-T administradas em ciclos e nossos resultados mostraram que esta modalidade de tratamento pode aumentar o tempo de controle do tumor com doses imunoterapêuticas menores, mesmo sob condições altamente imunossupressoras, estendendo o tempo de sobrevivência do paciente, permitindo que novas estratégias terapêuticas possam ser consideradas.

Embora a modelagem matemática se mostre uma importante ferramenta utilizada para quebrar diversos paradigmas da oncologia, sua validade é muito relacionada a dados empíricos e conceitos biológicos. De fato, a união entre modeladores e empiristas tem se mostrado cada vez mais relevante para responder às grandes questões que permeiam a oncologia. Muitos aspectos da dinâmica envolvendo células CAR-T e malignidades sólidas constituem uma lacuna no conhecimento, servindo de motivação para mais investigações. Neste senso, o modelo matemático proposto se mostrou uma fonte rica de informação, com potencial para esclarecer, ao menos *in silico*, questões relevantes sobre a utilização de células CAR-T no combate ao melanoma.

Referências

- ADAMS, R. et al. Influencing tumor-associated macrophages in malignant melanoma with monoclonal antibodies. *OncoImmunology*, v. 11, n. 1, p. 2127284, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2127284>>. ix, 5, 6, 8
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. 5. ed. Porto Alegre, RS: Artmed Editora, 2010. ISBN 978-85-363-2170-7. 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79
- ALTROCK, P. M.; LIU, L. L.; MICHOR, F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nat. Rev. Cancer*, v. 15, n. 12, p. 730–745, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc4029>>. 18
- AMBAHERA, S. *Mathematical Analysis of ordinary differential equations (ODE) and fractional order differential equation (FODE) models of CD70 CAR T-cell therapy for gliomas*. Tese (Doutorado) — Middle Tennessee State University, 2022. 44
- ARAUJO, R. P.; MCELWAIN, D. S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling. *B. Math. Biol.*, v. 66, n. 5, p. 1039–1091, 2004. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bulm.2003.11.002>>. 14, 17
- BARROS, L. R. C. et al. CARTmath—A mathematical model of CAR-T immunotherapy in preclinical studies of hematological cancers. *Cancers*, v. 13, n. 12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13122941>>. 17, 21, 23, 27, 28, 48, 49, 78
- BECKMAN, R. A.; KAREVA, I.; ADLER, F. R. How should cancer models be constructed? *Cancer Control*, v. 27, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1177/1073274820962008>>. 18
- BENZEKRY, S. et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth. *PLoS Comput. Biol.*, v. 10, n. 8, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003800>>. 15
- BENZEKRY, S. et al. Metronomic reloaded: Theoretical models bringing chemotherapy into the era of precision medicine. *Semi. Cancer Biol.*, v. 35, p. 53–61, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semancer.2015.09.002>>. 17
- CHAMMAS, R. Biologia do câncer: uma breve introdução. In: Hoff, P. M. G. (Ed.). *Tratado de Oncologia*. São Paulo, SP: Atheneu, 2013. cap. 1, p. 3–8. 1
- CHOW, A. et al. Clinical implications of t cell exhaustion for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, v. 19, p. 775–790, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41571-022-00689-z>>. 50
- DANCIU, C. et al. A characterization of four B16 murine melanoma cell sublines molecular fingerprint and proliferation behavior. *Cancer Cell Int.*, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/1475-2867-13-75>>. 26
- DELUCIA, D. C.; LEE, J. K. Development of cancer immunotherapies. In: HAYS, P. (Ed.). *Cancer Immunotherapies: Solid Tumors and Hematologic Malignancies*. Springer

International Publishing, 2022. p. 1–48. ISBN 978-3-030-96376-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-96376-7_1>. 8, 10

DEN BREEMS, N. Y.; EFTIMIE, R. The re-polarisation of M2 and M1 macrophages and its role on cancer outcomes. *J. Theor. Biol.*, v. 390, p. 23–39, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2015.10.034>>. 26

DEPILLIS, L.; ELADDADI, A.; RADUNSKAYA, A. Modeling cancer-immune responses to therapy. *J. Pharmacokinet. Phar.*, v. 41, n. 5, p. 461–478, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10928-014-9386-9>>. 17

DEPILLIS, L. G.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. E. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *J. of Theor. Biol.*, v. 238, n. 4, p. 841–862, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>>. 17

DEPILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Res.*, v. 65, n. 17, p. 7950–7958, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0564>>. 17, 27

EDELSTEIN-KESHET, L. *Mathematical models in biology*. [S.l.]: SIAM, 2005. 231–236 p. xii, 34

EFTIMIE, R. Investigation into the role of macrophages heterogeneity on solid tumour aggregations. *Math. Biosci.*, v. 322, p. 108325, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108325>>. 28

EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. Modeling anti-tumor Th1 and Th2 immunity in the rejection of melanoma. *J. Theor. Biol.*, v. 265, n. 3, p. 467–480, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2010.04.030>>. 17, 27, 28

EFTIMIE, R.; BRAMSON, J. L.; EARN, D. J. Interactions between the immune system and cancer: a brief review of non-spatial mathematical models. *B. Math. Biol.*, v. 73, n. 1, p. 2–32, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s11538-010-9526-3>>. 17

EFTIMIE, R.; HAMAM, H. Modelling and investigation of the CD4+ T cells — Macrophages paradox in melanoma immunotherapies. *J. Theor. Biol.*, v. 420, p. 82–104, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2017.02.022>>. 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 28

ENDERLING, H. et al. Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer. *J. Theor. Biol.*, v. 241, n. 1, p. 158–171, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.11.015>>. 17

FUJIMURA, T. Stromal factors as a target for immunotherapy in melanoma and non-melanoma skin cancers. *Int. J. of Mol. Sci.*, v. 23, n. 7, p. 4044, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijms23074044>>. 6

GATENBY, R. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *Eur. J. Cancer*, v. 32, n. 4, p. 722–726, 1996. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/0959-8049\(95\)00658-3](https://doi.org/10.1016/0959-8049(95)00658-3)>. 17

GOMPERTZ, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philos. T. R. Soc. Lond.*, n. 115, p. 513–585, 1825. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rspl.1815.0271>>. 14

- GRAY-SCHOPFER, V.; WELLBROCK, C.; MARAIS, R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*, v. 445, n. 7130, p. 851–857, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nature05661>>. 2, 3
- HAGERLING, C.; CASBON, A.-J.; WERB, Z. Balancing the innate immune system in tumor development. *Trends Cell Biol.*, v. 25, n. 4, p. 214–220, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2014.11.001>>. 75, 77
- HANAHAHAN, D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-21-1059>>. 1, 75
- HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)>. 1, 73, 74, 75
- HANAHAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>>. 1, 73, 74, 75, 77
- HENDERSON, D. A. The eradication of smallpox – an overview of the past, present, and future. *Vaccine*, v. 29, p. D7–D9, 2011. Smallpox Eradication after 30 Years: Lessons, Legacies and Innovations. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.080>>. 76
- HERMAN, J.; USHER, W. SALib: An open-source python library for sensitivity analysis. *J. Open Source Softw.*, v. 2, n. 9, p. 2, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.21105/joss.00097>>. 44
- HOUOT, R. et al. T-cell-based immunotherapy: adoptive cell transfer and checkpoint inhibition. *Cancer Immunol. Res.*, v. 3, n. 10, p. 1115–1122, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0190>>. 8
- HWA, C.; BAUER, E. A.; COHEN, D. E. Skin biology. *Dermatol. Ther.*, v. 24, n. 5, p. 464–470, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01460.x>>. 2
- INCA. *Brasil - estimativa dos casos novos: Estimativas para o ano de 2023*. 2022. Online. Accessed December 3, 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>>. 1
- IWANAGA, T.; USHER, W.; HERMAN, J. Toward SALib 2.0: Advancing the accessibility and interpretability of global sensitivity analyses. *Socio-Environ. Sys. Model.*, v. 4, p. 18155, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.18174/sesmo.18155>>. 44
- KAREVA, I. et al. Predator-prey in tumor-immune interactions: a wrong model or just an incomplete one? *Front. Immunol.*, p. 3391, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.6682>>. 16, 17
- KEUNG, E. Z.; GERSHENWALD, J. E. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev. Anticanc. Ther.*, v. 18, n. 8, p. 775–784, 2018. 2
- KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction. *J. Math. Biol.*, v. 37, n. 3, p. 235–252, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s002850050127>>. 17, 19, 22

- KUO, W.-T. et al. Autophagy drives plasticity and functional polarization of tumor-associated macrophages. *Iubmb Life*, v. 74, n. 2, p. 157–169, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/iub.2543>>. 27, 28
- KUZNETSOV, V. A. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *B. Math. Biol.*, v. 56, n. 2, p. 295–321, 1994. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)80260-5)>. 17, 18, 23, 24, 27, 28
- LALEH, N. G. et al. Classical mathematical models for prediction of response to chemotherapy and immunotherapy. *bioRxiv*, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2021.10.23.465549>>. 14, 15
- LEE, S.-H.; STARKEY, P. M.; GORDON, S. Quantitative analysis of total macrophage content in adult mouse tissues. Immunochemical studies with monoclonal antibody F4/80. *J. Exp. Med.*, v. 161, n. 3, p. 475–489, 1985. Disponível em: <<https://doi.org/10.1084/jem.161.3.475>>. 27, 28
- LENDECKEL, U.; VENZ, S.; WOLKE, C. Macrophages: shapes and functions. *ChemTexts*, v. 8, n. 2, p. 1–12, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>>. 4, 7
- LEÓN-TRIANA, O. et al. Dual-target CAR-Ts with on-and off-tumour activity may override immune suppression in solid cancers: A mathematical proof of concept. *Cancers*, v. 13, n. 4, p. 703, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13040703>>. 17, 22, 23, 24, 26, 28, 50
- LIN, Y.; XU, J.; LAN, H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications. *J. Hematol. Oncol.*, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>>. 5, 7
- MANTOVANI, A. et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, v. 14, n. 7, p. 399–416, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>>. 4, 5, 7, 53, 77
- MCGOWAN, E. et al. PD-1 disrupted CAR-T cells in the treatment of solid tumors: Promises and challenges. *Biomed. Pharmacother.*, v. 121, p. 109625, 2020. ISSN 0753-3322. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109625>>. 50
- MEHRABADI, A. Z. et al. Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review. *Biomed. Pharmacother.*, v. 146, p. 112512, 2022. ISSN 0753-3322. 53
- MILLER, A. J.; JR, M. C. M. Melanoma. *New Engl. J. Med.*, v. 355, n. 1, p. 51–65, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMra052166>>. 4
- MUKHERJEE, S. *O imperador de todos os males: uma biografia do câncer*. 1ª. ed. Brasil: Companhia das Letras, 2012. ISBN 978-8535920062. 1
- NIELSEN, S. R.; SCHMID, M. C. Macrophages as key drivers of cancer progression and metastasis. *Mediat. Inflamm.*, v. 2017, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1155/2017/9624760>>. 5
- NINOMIYA, S. et al. Tumor indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) inhibits CD19-CAR T cells and is downregulated by lymphodepleting drugs. *Blood*, v. 125, n. 25, p. 3905–3916, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621474>>. 27

- OSTROWSKI, S. M.; FISHER, D. E. Biology of melanoma. *Hematol. Oncol. Clin.*, v. 35, n. 1, p. 29–56, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2020.08.010>>. 2, 4
- PORTOU, M. et al. The innate immune system, toll-like receptors and dermal wound healing: a review. *Vasc. Pharmacol.*, v. 71, p. 31–36, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.vph.2015.02.007>>. 77
- QI, T. et al. Cellular kinetics: A clinical and computational review of CAR-T cell pharmacology. *Adv. Drug Deliver. Rev.*, p. 114421, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114421>>. 48, 49
- RAZAVI, A. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for melanoma. *Expert Rev. Clin. Immu.*, v. 17, n. 3, p. 209–223, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1880895>>. 11
- RIEDEL, S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*, v. 18, n. 1, p. 21–25, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/08998280.2005.11928028>>. 76
- ROCKNE, R. et al. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Phys. Med. Biol.*, v. 55, n. 12, p. 3271, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/55/12/001>>. 17
- RODRIGUES, B. J.; BARROS, L. R. C.; ALMEIDA, R. C. Three-compartment model of CAR T-cell immunotherapy. *bioRxiv*, p. 779793, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/779793>>. 17
- RODRIGUES, D. S. et al. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Appl. Math. Comput.*, v. 349, p. 118–133, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.amc.2018.12.008>>. 17
- RODRIGUES, D. S.; MANCERA, P. F.; PINHO, S. T. Modelagem matemática em câncer e quimioterapia: uma introdução. *Notas em Matemática Aplicada*, p. 2236–5915, 2011. Disponível em: <<https://www.sbmac.org.br/publicacoes/#notas>>. 15, 17
- RODRIGUES, D. S.; PINHO, S. T.; MANCERA, P. F. Um modelo matemático em quimioterapia. *TEMA*, (São Carlos, SP), v. 13, p. 01–12, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.5540/tema.2012.013.01.0001>>. 17
- RODRIGUEZ-GARCIA, A. et al. CAR T cell-mediated depletion of immunosuppressive tumor-associated macrophages promotes endogenous antitumor immunity and augments adoptive immunotherapy. *Nat. Commun.*, v. 12, n. 1, p. 1–17, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41467-021-20893-2>>. 6, 54
- RUELLA, M. et al. Overcoming the immunosuppressive tumor microenvironment of Hodgkin lymphoma using chimeric antigen receptor T cells. *Cancer Discov.*, v. 7, n. 10, p. 1154–1167, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0850>>. 27
- SAHOO, P. et al. Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data. *J. R. Soc. Interface*, n. 162, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0734>>. 17, 20, 21, 23, 24
- SALTELLI, A. et al. *Global sensitivity analysis: the primer*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2008. 44

- SALTELLI, A.; TARANTOLA, S.; CHAN, K. P. S. A quantitative model-independent method for global sensitivity analysis of model output. *Technometrics*, v. 41, n. 1, p. 39–56, 1999. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00401706.1999.10485594>>. 43, 44
- SHEN, M.; DU, Y.; YE, Y. Tumor-associated macrophages, dendritic cells, and neutrophils: biological roles, crosstalk, and therapeutic relevance. *Medical Review*, v. 1, n. 2, p. 222–243, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1515/mr-2021-0014>>. 4, 75
- SHU, Y. et al. Mathematical modeling and bifurcation analysis of pro- and anti-tumor macrophages. *Appl. Math. Model.*, v. 88, p. 758–773, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.apm.2020.06.042>>. 17
- SICA, A. et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semi. Cancer Biol.*, v. 18, n. 5, p. 349–355, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2008.03.004>>. 23, 26
- SILVA, J. G. D. et al. The effect of lenvatinib and pembrolizumab on thyroid cancer refractory to iodine 131I simulated by mathematical modeling. *J. Biol. Syst.*, v. 30, n. 01, p. 93–112, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0218339022500036>>. 17
- SIMON, B.; USLU, U. CAR-T cell therapy in melanoma: A future success story? *Exp. Dermatol.*, v. 27, n. 12, p. 1315–1321, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/exd.13792>>. 11, 24
- SOLTANTOYEH, T. et al. Chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy for metastatic melanoma: challenges and road ahead. *Cells*, n. 6, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cells10061450>>. 2, 3, 8, 9, 10, 11, 24, 50
- STROGATZ, S. H. *Nonlinear dynamics and chaos: with applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. [S.l.]: CRC press, 2018.
- TOKAREW, N. et al. Teaching an old dog new tricks: next-generation CAR T cells. *Brit. J. Cancer*, v. 120, n. 1, p. 26–37, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41416-018-0325-1>>. 10
- TURVEY, S. E.; BROIDE, D. H. Innate immunity. *J. Allergy Clin. Immun.*, v. 125, n. 2, Supplement 2, p. S24–S32, 2010. 2010 Primer on Allergic and Immunologic Diseases. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>>. 76, 77
- VITALE, I. et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metab.*, v. 30, n. 1, p. 36–50, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.001>>. 4, 5, 53, 74, 75
- WAJEH, M. E. et al. Can the Kuznetsov model replicate and predict cancer growth in humans? *bioRxiv*, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2022.02.02.478884>>. 14
- WALDMAN, A. D.; FRITZ, J. M.; LENARDO, M. J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. *Nat. Rev. Immunol.*, v. 20, n. 11, p. 651–668, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>>. 8, 9, 10, 11, 78
- WANG, Z.; GUO, Y.; HAN, W. Current status and perspectives of chimeric antigen receptor modified T cells for cancer treatment. *Protein & Cell*, v. 8, n. 12, p. 896–925, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s13238-017-0400-z>>. 9
- WEINBERG, R. A. *A Biologia do Câncer*. Porto Alegre, RS: Artmed, 2008. ISBN 978-85-363-1568-3. 74, 76, 77, 78, 79

WHO. *Cancer*. 2021. Online. Acesso em 11/01/22. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. 1

YAMAGUCHI, T. et al. Tumor-associated macrophages of the M2 phenotype contribute to progression in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Gastric Cancer*, v. 19, n. 4, p. 1052–1065, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10120-015-0579-8>>. 23, 26

YAMAGUCHI, Y. et al. PD-L1 blockade restores CAR T cell activity through IFN γ -regulation of CD163+ macrophages. *bioRxiv*, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/2022.01.25.477150>>. 54

YU, J. et al. Anti-GD2/4-1BB chimeric antigen receptor T cell therapy for the treatment of chinese melanoma patients. *J. Hematol. Oncol.*, v. 11, n. 1, p. 1–15, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13045-017-0548-2>>. 12, 54

ZHANG, X.-Y. et al. Sobol sensitivity analysis: a tool to guide the development and evaluation of systems pharmacology models. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, v. 4, n. 2, p. 69–79, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/psp4.6>>. 44

ZHANG, Z.-Z. et al. Improving the ability of CAR-T cells to hit solid tumors: Challenges and strategies. *Pharmacol. Res.*, v. 175, p. 106036, 2022. ISSN 1043-6618. 53