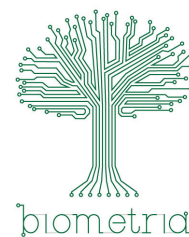


RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 19/02/23.



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



MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL ENVOLVENDO METÁSTASE E IMUNOTERAPIA

Janielly Matos Vieira

Botucatu
2021

Janielly Matos Vieira

MODELOS MATEMÁTICOS DE DINÂMICA TUMORAL ENVOLVENDO METÁSTASE E IMUNOTERAPIA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Programa de Pós-graduação em Biometria da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Mestre em Biometria.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Prof. Dr. Diego Samuel Rodrigues

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRAFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TEC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Vieira, Janielly Matos.
Modelo matemático de dinâmica tumoral envolvendo metástase e imunoterapia
/ Janielly Matos Vieira. - Botucatu, 2021

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

Orientador: Paulo Fernando de Arruda Mancera

Coorientador: Diego Samuel Rodrigues

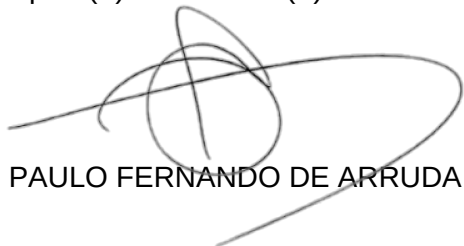
Capes: 90194000

1. Câncer. 2. Metástase. 3. Modelos matemáticos. 4. Imunoterapia adotiva.
5. Equações diferenciais ordinárias. 6. Terapia celular.

Palavras-chave: Câncer; Células CAR T; Equações diferenciais com retardo;
Equações diferenciais ordinárias; Imunoterapia; Modelagem matemática;
Terapia celular adotiva.

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

Aos 19 dias do mês de fevereiro do ano de 2021, às 14:00 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de JANIALLY MATOS VIEIRA, intitulada **MODELOS DE DINAMICA TUMORAL ENVOLVENDO METASTASE E IMUNOTERAPIA**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. PAULO FERNANDO DE ARRUDA MANCERA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia / Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP, Profa. Dra. IZABEL CRISTINA RODRIGUES DA SILVA (Participação Virtual) do(a) Universidade de Brasília / UNB - Campus Ceilândia, Prof. Dr. ANTONE DOS SANTOS BENEDITO (Participação Virtual) do(a) UNESP . Após a exposição pela mestrande e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: _ _ _ _ _ APROVADA _ _ _ _ _ . 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

Dedico este trabalho primeiramente, à Deus, minha família e aos novos amigos que fiz durante minha jornada no Mestrado.

Agradecimentos

Primeiramente, à Deus pelo dom da vida.

Aos meus pais Janiro e Cleonice, que sempre acreditaram em mim, apoiando minhas decisões e torcendo para o meu sucesso. Mesmo de longe, conseguiram passar-me valores que carrego para a vida, sempre tendo em mente que mesmo em situações mais difíceis, devemos manter o otimismo e a esperança.

Ao Roniel, que em tantas situações difíceis, me incentivou, dando forças para prosseguir a diante. Obrigado pelos momentos em que você me acalmou, tirou minhas dúvidas e teve paciência comigo.

Ao meu orientador Professor Dr. Paulo F. A. Mancera, por ser um excelente pesquisador, apaixonado no que faz, mostrando que ensinar, não é apenas transmitir conhecimento, mas também de criar possibilidades para sua construção e desenvolvimento. Obrigado pela oportunidade de conhecer esse incrível mundo da matemática, que antes não conhecia.

Ao meu coorientador Professor Dr. Diego S. Rodrigues, pelo auxílio e sugestões para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos amigos da pós-graduação, em especial, Felipe Camargo, Eduardo, Marta, Antone e Jairo, pelo apoio e colaboração durante todo esse ciclo. Também agradeço a minha amiga Lara Morena, pela sua amizade, apoio incondicional e seu esforço em me fazer sentir bem.

Aos membros da minha banca de qualificação e defesa de dissertação, aos professores do Programa de Pós-Graduação em Biometria e todos os funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação do Instituto de Biociências de Botucatu, pelos auxílios prestados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, pelo apoio financeiro durante o curso.

*A tarefa não é ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo
que todo mundo vê.
Arthur Schopenhauer*

Resumo

A essência do câncer é caracterizada pelo crescimento desordenado de células que possuem a capacidade de invadir tecidos e órgãos adjacentes aos que estão lesionados. Classificado como um problema de saúde mundial, se encontra entre as quatro principais causas de morte em todo o mundo, sendo a metástase responsável por mais de 90% de todas as mortes relacionadas ao câncer. Com intuito de erradicar a doença, diversas terapias têm sido desenvolvidas, dentre as quais a imunoterapia vem ganhando destaque por não apresentar danos severos às células normais, tendo como finalidade reforçar o sistema imunológico do paciente para que o mesmo possa combater as células tumorais. Utilizando equações diferenciais, foram propostos nesta dissertação dois modelos matemáticos de metástase com abordagens imunoterápicas distintas. Em ambos os modelos, a metástase é modelada como um fenômeno migratório, em que duas populações de células tumorais coexistem e se desenvolvem em dois locais diferentes. No primeiro modelo, a imunoterapia é realizada através do aumento de influxo das células imunes e da interação entre as duas populações. Nesse modelo, foi obtido cenários onde temos a eliminação da população tumoral e outros em que a imunoterapia não é suficiente para combater o crescimento das células tumorais. No segundo modelo, utilizamos a terapia celular adotiva, com uso de células CAR T (linfócitos T modificados) no combate ao câncer, nesse modelo obtivemos cenários em que a imunoterapia é capaz de controlar o crescimento da população de células tumorais durante um tempo, porém, não foi capaz de eliminá-las.

Palavras-chave: Câncer, Células CAR T, Equações Diferenciais Ordinárias, Equações Diferenciais com Retardo, Imunoterapia, Modelagem Matemática, Terapia Celular Adotiva .

Abstract

The essence of cancer is characterized by the disordered growth of cells having the ability to invade tissues and injured adjacent organs. Classified as a world health problem, cancer lies among the four leading death causes worldwide, being metastasis responsible for over 90% of all cancer-related deaths. In order to eradicate the disease, several therapies are under development, being the immunotherapy on prominence for not causing severe damages to the normal cells, reinforcing the patient's immune system, so it can better fight the cancer cells. Using differential equations, this dissertation proposed two mathematical models for metastasis with different immunotherapeutic approaches. In both models, the metastasis is modeled as a migratory phenomenon, where two cancer cells populations coexist and develop themselves in two different locations. In the first model, immunotherapy is performed by increasing the influx of immune cells and the interaction between the two populations. In this model, we obtained scenarios where we have the elimination of the tumor population and others in which immunotherapy is not sufficient to combat the growth of tumor cells. In the second model, we used adoptive cell therapy, with the use of CAR T cells (modified T lymphocytes) to combat cancer. In this model, we obtained scenarios in which immunotherapy was capable of controlling the growth of the tumor cell population for a period of time, but was not capable of eliminating them.

Keywords: Adoptive Cell Therapy, Cancer, CAR T Cells, Delay Differential Equations, Immunotherapy, Mathematical Modeling, Ordinary Differential Equations.

Lista de figuras

Figura 1 – Tamanho do tumor.	3
Figura 2 – As <i>hallmarks</i> do câncer	3
Figura 3 – Etapas da cascata metastática	6
Figura 4 – Terapia com células CAR T	14
Figura 5 – Dinâmica tumoral com variação do parâmetro c_i	31
Figura 6 – Dinâmica tumoral com variação do parâmetro r_i	31
Figura 7 – Dinâmica tumoral com variação do parâmetro α_i	32
Figura 8 – Dinâmica tumoral com variação do parâmetro d_i	32
Figura 9 – Dinâmica tumoral utilizando $\alpha_i = 6,5 \times 10^5$	33
Figura 10 – Dinâmica tumoral utilizando $c_i = 1,9 \times 10^{-8}$	34
Figura 11 – Dinâmica tumoral utilizando $\alpha_i = 5,3 \times 10^5$ e $c_i = 1,3 \times 10^{-8}$	34
Figura 12 – Dinâmica tumoral utilizando $\alpha_1 = 6,5 \times 10^5$ e $\alpha_2 = 3,5 \times 10^5$	35
Figura 13 – Dinâmica tumoral utilizando $c_1 = 1,9 \times 10^{-8}$ e $c_2 = 1,0 \times 10^{-8}$	35
Figura 14 – Dinâmica tumoral utilizando $\alpha_1 = 5,3 \times 10^5$, $\alpha_2 = 3,5 \times 10^5$, $c_1 = 1,3 \times 10^{-8}$ e $c_2 = 1,0 \times 10^{-8}$	36
Figura 15 – Dinâmica tumoral	36
Figura 16 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 2 \times 10^6$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 2×10^5 células.	47
Figura 17 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 2 \times 10^6$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 5×10^5 células.	48
Figura 18 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 2 \times 10^6$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 1×10^6 células.	48
Figura 19 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 2 \times 10^6$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 2×10^6 células.	48
Figura 20 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 1 \times 10^7$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 1×10^6 células.	49
Figura 21 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 5 \times 10^7$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 1×10^6 células.	49
Figura 22 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 9 \times 10^7$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 1×10^6 células.	50
Figura 23 – Dinâmica tumoral com $N_1(0) = 1 \times 10^8$ células e imunoterapia com $\Lambda =$ 1×10^6 células.	50

Lista de tabelas

Tabela 1	– Descrição e valores dos parâmetros usados no sistema de equações (3.1). . .	26
Tabela 2	– Descrição e valores dos parâmetros usados no sistema de equações (4.1). . .	39

Sumário

	1 INTRODUÇÃO	1
1.1	Biologia do Câncer	2
1.1.1	<i>Hallmarks do Câncer</i>	3
1.1.2	Metástase	6
1.1.3	Sistema Imune	8
1.2	Tipos de Tratamentos	10
1.2.1	Imunoterapia	11
	2 MODELOS MATEMÁTICOS EM CÂNCER	17
2.1	Modelos Matemáticos de Imunoterapia	17
2.2	Modelos Matemáticos de Metástase	19
2.3	Modelos Matemáticos de Imunoterapia com Células CAR T	21
	3 MODELO MATEMÁTICO DE IMUNOTERAPIA E METÁSTASE	24
3.1	Modelo	24
3.1.1	Análise da Estabilidade do Modelo	27
3.2	Resultados e Discussões	32
	4 MODELO MATEMÁTICO DE IMUNOTERAPIA COM CÉLULAS CAR T	38
4.0.1	Modelo	38
4.0.2	Análise da Estabilidade do Modelo	40
4.0.3	Resultados e Discussões	46
	5 CONCLUSÃO	51
	Referências	52
	Apêndices	58
	APÊNDICE A – ANÁLISE DA ESTABILIDADE DO MODELO (4.1)	59
A.0.1	Classificação dos Pontos de Equilíbrio	63

Referências

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. Elsevier Editora Ltda., 2015. ISBN 9788535283204. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=n2HuCgAAQBAJ>>. 8, 9, 10, 11, 15
- ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. [S.l.]: Artmed Editora, 2017. 2, 7, 9, 11
- BOGLIOLO, L.; FILHO, G. B.; BARBOSA, A. J. A. *Bogliolo patologia geral*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2016. 2
- BRASIL. *Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço*. 2008. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/acoes-de-enfermagem-para-o-controle-do-cancer>>. Acessado em: 30/06/2020. 3, 11
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, Wiley, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3322/caac.21492>>. 1
- CAPPUCCIO, A.; CASTIGLIONE, F.; PICCOLI, B. Determination of the optimal therapeutic protocols in cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, Elsevier BV, v. 209, n. 1, p. 1–13, set. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2007.02.009>>. 18
- CAPPUCCIO, A.; ELISHMERENI, M.; AGUR, Z. Cancer immunotherapy by interleukin-21: potential treatment strategies evaluated in a mathematical model. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research (AACR), v. 66, n. 14, p. 7293–7300, jul. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0241>>. 18
- CHAFFER, C. L.; WEINBERG, R. A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 331, n. 6024, p. 1559–1564, 2011. 6, 7, 8
- COICO, R.; SUNSHINE, G. *Imunologia*. [S.l.]: Guanabara Koogan, 2010. 9
- DIEGO, D.; CALVO, G. F.; PÉREZ-GARCÍA, V. M. Modeling the connection between primary and metastatic tumors. *Journal of Mathematical Biology*, Springer Science and Business Media LLC, v. 67, n. 3, p. 657–692, jul. 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00285-012-0565-2>>. 20
- EFTIMIE, R.; GILLARD, J. J.; CANTRELL, D. A. Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer, v. 78, n. 10, p. 2091–2134, 2016. 9, 10
- EIKENBERRY, S.; THALHAUSER, C.; KUANG, Y. Tumor-immune interaction, surgical treatment, and cancer recurrence in a mathematical model of melanoma. *PLoS Computational Biology*, Public Library of Science (PLOS), v. 5, n. 4, p. e1000362, abr. 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000362>>. 20
- ELLIS, K. *Cost-effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy for treating large B-cell lymphoma patients in Canada*. Dissertação (Mestrado) — University of Waterloo, 2019. 15

- FOLKMAN, J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Annals of Surgery*, Lippincott, Williams, and Wilkins, v. 175, n. 3, p. 409, 1972. 5
- FOLKMAN, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Seminars in Oncology*, Elsevier BV, v. 29, n. 6, p. 15–18, 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0093-7754\(02\)70065-1](https://doi.org/10.1016/s0093-7754(02)70065-1)>. 5
- GANESH, K.; MASSAGUÉ, J. Targeting metastatic cancer. *Nature Medicine*, Nature Publishing Group, v. 27, n. 1, p. 34–44, 2021. 6, 7, 8, 26
- GHAFFARI, A.; BAHMAIE, B.; NAZARI, M. A mixed radiotherapy and chemotherapy model for treatment of cancer with metastasis. *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, Wiley, v. 39, n. 15, p. 4603–4617, jun. 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/mma.3887>>. 20, 25, 26, 39
- GORCHAKOV, A. A. et al. Challenges and prospects of chimeric antigen receptor t-cell therapy for metastatic prostate cancer. *European Urology*, Elsevier, v. 77, n. 3, p. 299–308, 2020. 13, 14, 15
- GUEDAN, S.; RUELLA, M.; JUNE, C. H. Emerging cellular therapies for cancer. *Annual Review of Immunology*, Annual Reviews, v. 37, p. 145–171, 2019. 12, 13, 15
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell*, Elsevier, v. 100, n. 1, p. 57–70, 2000. 3
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, Elsevier, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011. 3, 5
- HU, Z.; CURTIS, C. Looking backward in time to define the chronology of metastasis. *Nature Communications*, Nature Publishing Group, v. 11, n. 1, p. 1–4, 2020. 6, 8
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa>>. Acessado em: 15/03/2020. 1
- IWATA, K.; KAWASAKI, K.; SHIGESADA, N. A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier BV, v. 203, n. 2, p. 177–186, mar. 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1006/jtbi.2000.1075>>. 20
- JR., F. S. Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer*, Wiley Online Library, v. 35, n. 1, p. 15–24, 1975. 3, 49
- JUNE, C. H.; SADELAIN, M. Chimeric antigen receptor therapy. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 379, n. 1, p. 64–73, 2018. 13, 15, 16, 46
- KIMMEL, G. J.; LOCKE, F. L.; ALTROCK, P. M. Response to CAR t cell therapy can be explained by ecological cell dynamics and stochastic extinction events. *BioRxiv*, Cold Spring Harbor Laboratory, p. 717074, 2020. 21
- KIRSCHNER, D.; PANETTA, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor - immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, Springer Science and Business Media LLC, v. 37, n. 3, p. 235–252, set. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s002850050127>>. 17, 18

- KITAMURA, T.; QIAN, B.-Z.; POLLARD, J. W. Immune cell promotion of metastasis. *Nature Reviews Immunology*, Nature Publishing Group, v. 15, n. 2, p. 73–86, 2015. 6, 7
- KLEIN, C. A. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nature Reviews Cancer*, Nature Publishing Group, v. 20, n. 11, p. 681–694, 2020. 6, 8
- KNOCHELMANN, H. M. et al. Car t cells in solid tumors: blueprints for building effective therapies. *Frontiers in immunology*, Frontiers, v. 9, p. 1740, 2018. 12
- KUANG, Y. *Delay differential equations: with applications in population dynamics*. [S.l.]: Academic Press, 1993. 22, 23
- KUZNETSOV, V.; KNOTT, G. Modeling tumor regrowth and immunotherapy. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier BV, v. 33, n. 12-13, p. 1275–1287, jun. 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0895-7177\(00\)00314-9](https://doi.org/10.1016/s0895-7177(00)00314-9)>. 17
- KUZNETSOV, V. et al. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, Springer Science and Business Media LLC, v. 56, n. 2, p. 295–321, mar. 1994. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0092-8240\(05\)80260-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8240(05)80260-5)>. 17, 25, 26
- 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*, MDPI AG, v. 13, n. 4, p. 703, fev. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/cancers13040703>>. 22
- LEÓN-TRIANA, O. et al. CAR t cell therapy in b-cell acute lymphoblastic leukaemia: Insights from mathematical models. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Elsevier BV, v. 94, p. 105570, mar. 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2020.105570>>. 22
- LEVINE, B. L. et al. Global manufacturing of car t cell therapy. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*, Elsevier, v. 4, p. 92–101, 2017. 14, 15, 21
- LIOTTA, L. A. et al. Micrometastases formation: a probabilistic model. *Cancer Letters*, Elsevier BV, v. 3, p. 203–208, jan. 1977. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(77\)95675-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(77)95675-0)>. 19
- MAHLBACHER, G. E.; REIHMER, K. C.; FRIEBOES, H. B. Mathematical modeling of tumor-immune cell interactions. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 469, p. 47–60, 2019. 9, 10
- MAUDE, S. L. et al. Chimeric antigen receptor t cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 371, n. 16, p. 1507–1517, 2014. 15, 16
- MICHIELS, W.; NICULESCU, S.-I. *Stability and stabilization of time-delay systems: an eigenvalue-based approach*. [S.l.]: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007. 22
- MOSTOLIZADEH, R.; AFSHARNEZHAD, Z.; MARCINIAK-CZUCHRA, A. Mathematical model of chimeric anti-gene receptor (CAR) t cell therapy with presence of cytokine. *Numerical Algebra, Control & Optimization*, American Institute of Mathematical Sciences (AIMS), v. 8, n. 1, p. 63–80, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/naco.2018004>>. 21
- MURKHERJEE, S. *O imperador de todos os males: uma biografia do câncer*. São Paulo: Companhia das Letras, 2010. 1

- MURPHY, K. *Imunobiologia de janeway-8*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. 9, 10, 11
- O'DONNELL-TORMEY, J.; TONTONOZ, M. Cancer and the immune system: the vital connection. *Cancer Research Institute*, p. 7–8, 2016. 2, 12
- PÉREZ-GARCÍA, V. M. et al. CAR t cells for t-cell leukemias: Insights from mathematical models. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, Elsevier BV, v. 96, p. 105684, maio 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2020.105684>>. 22
- PILLIS, L. et al. Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Hindawi Limited, v. 10, n. 3, p. 165–184, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/17486700802216301>>. 18
- PILLIS, L.; GALLEGOS, A.; RADUNSKAYA, A. A model of dendritic cell therapy for melanoma. *Frontiers in Oncology*, Frontiers Media SA, v. 3, p. 3–56, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00056>>. 19
- PILLIS, L. et al. Chemotherapy for tumors: An analysis of the dynamics and a study of quadratic and linear optimal controls. *Mathematical Biosciences*, Elsevier BV, v. 209, n. 1, p. 292–315, set. 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2006.05.003>>. 25, 26
- PILLIS, L.; GU, W.; RADUNSKAYA, A. Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier BV, v. 238, n. 4, p. 841–862, fev. 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2005.06.037>>. 18, 19, 26
- PILLIS, L.; RADUNSKAYA, A. A mathematical model of immune response to tumor invasion. In: *Computational Fluid and Solid Mechanics 2003*. [S.l.]: Elsevier, 2003. p. 1661–1668. 18
- PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Taylor & Francis, v. 3, n. 2, p. 79–100, 2001. 18, 24
- PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E. Modeling tumor-immune dynamics. In: *Mathematical models of tumor-immune system dynamics*. [S.l.]: Springer, 2014. p. 59–108. 26
- PILLIS, L. G.; RADUNSKAYA, A. E.; WISEMAN, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, American Association for Cancer Research (AACR), v. 65, n. 17, p. 7950–7958, set. 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-0564>>. 18
- PINHO, S.; FREEDMAN, H.; NANI, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and Computer Modelling*, Elsevier BV, v. 36, n. 7-8, p. 773–803, nov. 2002. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0895-7177\(02\)00227-3](https://doi.org/10.1016/s0895-7177(02)00227-3)>. 20, 24, 25, 26, 38, 39
- QOMLAQI, M. et al. An extended mathematical model of tumor growth and its interaction with the immune system, to be used for developing an optimized immunotherapy treatment protocol. *Mathematical Biosciences*, Elsevier BV, v. 292, p. 1–9, out. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mbs.2017.07.006>>. 19
- RHODES, A.; HILLEN, T. A mathematical model for the immune-mediated theory of metastasis. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier, v. 482, p. 109999, 2019. 6, 7, 8, 21, 25, 26, 33, 36

- RODRIGUES, B. d. J. *Modelagem matemática da imunoterapia com células CAR T*. Dissertação (Mestrado) — Laboratório Nacional de Computação Científica, 2019. 38, 39, 46
- RODRIGUES, D. S. et al. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Applied Mathematics and Computation*, Elsevier, v. 349, p. 118–133, 2019. 24, 25, 26
- ROSENBERG, S. A.; RESTIFO, N. P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*, American Association for the Advancement of Science, v. 348, n. 6230, p. 62–68, 2015. 13
- SAHOO, P. et al. Mathematical deconvolution of car t-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data. *Journal of the Royal Society Interface*, The Royal Society, v. 17, n. 162, p. 20190734, 2020. 17, 21, 22
- SAIDEL, G. M.; LIOTTA, L. A.; KLEINERMAN, J. System dynamics of a metastatic process from an implanted tumor. *Journal of Theoretical Biology*, Elsevier BV, v. 56, n. 2, p. 417–434, fev. 1976. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/s0022-5193\(76\)80083-5](https://doi.org/10.1016/s0022-5193(76)80083-5)>. 19
- SCHACHT, C. et al. Estimation of probability distributions of parameters using aggregate population data: analysis of a CAR t-cell cancer model. *Mathematical Biosciences and Engineering*, American Institute of Mathematical Sciences (AIMS), v. 16, n. 6, p. 7299–7326, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.3934/mbe.2019365>>. 21
- SMITH, H. L. *An introduction to delay differential equations with applications to the life sciences*. [S.l.]: Springer New York, 2011. v. 57. 23, 29, 44, 63
- SWIECH, K.; MALMEGRIM, K. C. R.; PICANÇO-CASTRO, V. *Chimeric Antigen Receptor T cells*. [S.l.]: Springer, 2020. 13
- TOMASETTI, C.; LI, L.; VOGELSTEIN, B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, American Association for the Advancement of Science (AAAS), v. 355, n. 6331, p. 1330–1334, mar. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1126/science.aaf9011>>. 2
- WEI, G. et al. Advances of cd19-directed chimeric antigen receptor-modified t cells in refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Experimental Hematology & Oncology*, BioMed Central, v. 6, n. 1, p. 1–7, 2017. 13, 14, 15, 16
- WEINBERG, R. A. How cancer arises. *Scientific American*, JSTOR, v. 275, n. 3, p. 62–70, 1996. 2
- WEINBERG, R. A. *A biologia do câncer*. [S.l.]: Artmed Editora, 2008. 1, 2, 3, 6, 12, 25, 26, 39
- WHO. *World Health Organization report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-cancer-setting-priorities-investing-wisely-and-providing-care-for-all>>. Acessado em: 12/05/2020. 1
- ZHANG, H.; CHEN, J. Current status and future directions of cancer immunotherapy. *Journal of Cancer*, Ivyspring International Publisher, v. 9, n. 10, p. 1773–1781, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.7150/jca.24577>>. 12

ZHAO, J. et al. Chimeric antigen receptor therapy in hematological malignancies: antigenic targets and their clinical research progress. *Annals of Hematology*, Springer Science and Business Media LLC, v. 99, n. 8, p. 1681–1699, maio 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04020-7>. 13