

A Multiscale Hybrid Cellular Automata Model of Tumor Growth: The Impact of Nutrient and Acidity on Tumor Growth

F. Pourhasanzade¹, S. H. Sabzpoushan^{2*}, A. Mohammad Alizadeh³, E. Esmati⁴

¹Ph.D candidate, Biomedical engineering Department, Research laboratory of Biomedical signals and sensors, Iran
University of Sciences and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

²Assistant Professor, Biomedical engineering Department, Research laboratory of Biomedical signals and sensors, Iran
University of Sciences and Technology (I.U.S.T), Tehran, Iran

³Associate Professor, Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Associate Professor, Department of Radiation Oncology, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Receipt in the online submission system: 8 June 2016, received in revised form: 18 July 2017, accepted: 13 September 2017

Abstract

Cancer is the third leading cause of death in Iran after cardiac diseases and car accidents. Mathematical and computational models are great help to better understand cancer related phenomena. It may even improve common therapies or introduce new therapies. In this paper, a new multiscale cellular automata model of tumor growth based on the tumor micro-environment is introduced. Two separate square lattices are presumed for metabolic and cellular spaces. One of the following four states can be devoted to each cell in the cellular lattice: proliferating cancer, non- proliferating cancer, necrotic, and normal cells. Changing the cell's state and tumor growth is discussed in this lattice. However, production/consumption, and the diffusion of nutrients (oxygen and glucose) and also waste products including lactic acid are studied in the metabolic lattice. In this study, we determined the stochastic rules of altering the states of each cell based on the concentration rates of nutrients and lactic acid. The growth fraction and necrotic fraction were used as output parameters beside a 2-D graphical display of growth. The changes in the level of nutrients in the metabolic lattice and the effect of acidity on the growth of tumor have been reported in this paper. Our simulations faithfully reproduce the in vivo experimental observations reported for cholangiocarcinoma.

Key words: *tumor growth, multiscale modeling, Cellular Automata, tumor microenvironment.*

***Corresponding author**

Address: Biomedical Engineering Department, School of Electrical Engineering, Iran University of Science & Technology, P.O. Box: 16846 -13114, Tehran, Iran

Tel: +98-21-73225729

Fax: +98-21-73225777

E-mail: sabzpoush@iust.ac.ir

مدل اتوماتای سلولی ترکیبی چندمقیاسه رشد تومور بدون رگ: اثر مواد غذایی و اسیدپتید بر رشد تومور

فاطمه پورحسن‌زاده^۱، سید حجت سبزپوشان^{۲*}، علی محمد علیزاده^۳، ابراهیم عصمتی^۴

^۱ دانشجوی دکتری مهندسی برق، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۲ استادیار، گروه بیوالکتریک، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران
^۳ استادیار، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
^۴ دانشیار، گروه رادیوتراپی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۵/۳/۱۹، بازنگری: ۱۳۹۶/۴/۲۷، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۶/۲۲

چکیده

سرطان پس از بیماری‌های قلبی و تصادفات، سومین عامل اصلی مرگ در ایران است. مدل‌های ریاضی و محاسباتی، کمک بزرگی به مطالعه پدیده‌های مرتبط با رشد سرطان می‌کنند. این مدل‌ها، حتی می‌توانند به بهبود درمان‌های فعلی و معرفی روش‌های درمانی جدید، منجر شوند. در این مقاله، با استفاده از مفهوم اتوماتای سلولی و با تکیه بر اثر ریزمحیط اطراف تومور، مدلی چندمقیاسه از رشد سرطان معرفی شد. دو شبکهٔ مربعی مجزا، شامل شبکهٔ متابولیک و شبکهٔ سلولی، در نظر گرفته شد. شبکهٔ سلولی دارای چهار حالت سلولی سرطانی تکثیرشونده، سرطانی غیرتکثیرشونده، نکروتیک و سلول سالم می‌باشد. تغییر حالت سلول‌ها و رشد تومور، در این شبکه انجام می‌شود. تولید، مصرف و انتشار مواد غذایی، شامل اکسیژن، گلوکز و مواد زائد، شامل اسید لاکتیک، در شبکهٔ متابولیک انجام می‌شود. در این تحقیق، قوانین تغییر حالات هر سلول با استفاده از مدلی تصادفی و بر مبنای سطح غلظت مواد غذایی و زائد، تعیین شده است. در این مقاله، علاوه بر نمایش گرافیکی دوبعدی رشد تومور، پارامترهای کسر رشد و کسر نکروتیک، به عنوان خروجی‌های مدل، در نظر گرفته شده‌اند. تغییرات سطح مواد غذایی و زائد در شبکهٔ متابولیک و اثر اسیدپتید محیط بر رشد تومور، در این مقاله گزارش شده است. مدل پیشنهادی در این مقاله، با استفاده از داده‌های تجربی *in vivo* اعتبارسنجی شده است. نتایج، حاکی از توانایی مدل برای شبیه‌سازی رشد تومور در شرایط خواسته‌شده می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: رشد تومور، مدل‌سازی چندمقیاسه، اتوماتای سلولی ترکیبی، ریزمحیط اطراف تومور.

*نویسنده مسئول

نشانی: گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران، کد پستی ۱۳۱۱۴-۱۶۸۴۶

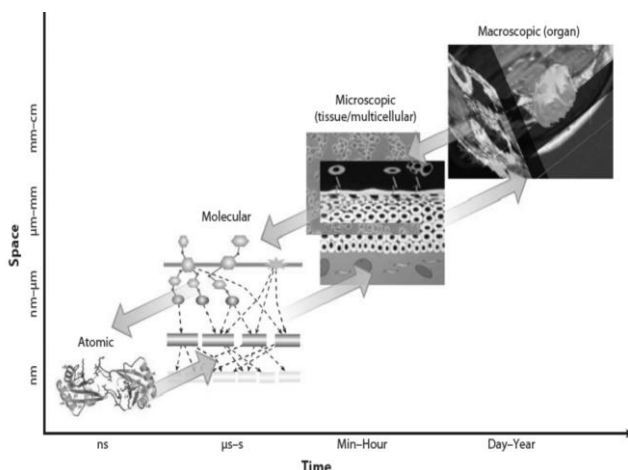
تلفن: ۷۳۲۲۵۷۲۹ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۷۳۲۲۵۷۷۷ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: sabzposh@iust.ac.ir

۱-۱- مقدمه

با سرطانی شدن چند سلول، یک بافت سرطانی را مطالعه می کنند، باید مقیاس های گوناگون مکانی و زمانی را مدل کنند [4]؛ از این رو، امروزه به شدت مورد توجه دانشمندان قرار گرفته اند. شکل ۱، شماتیکی از مقیاس های گوناگون زمانی و مکانی را در مدل سازی پدیده پیچیده رشد تومور نشان می دهد. اتصال بین این مقیاس ها، هنر مدل سازی چندمقیاسه است.



شکل (۱) - شماتیک توضیحی مقیاس های گوناگون بیولوژیکی (زمانی و مکانی) در مدل سازی سرطان، از مقیاس مولکولی تا میکروسکوپی [4]. مدل های چندمقیاسه، در واقع ترکیبی از این مقیاس ها هستند.

معرفی و توسعه مدل های واقعی (اعم از مدل های ریاضی و محاسباتی)، به دلیل ماهیت پیچیده سیستم های بیولوژیکی تشکیل تومور [3] و محدودیت های درک مکانیزم های رشد آن، کاری بسیار دشوار است [5]. ساخت مدل هایی از چنین سیستم های پیچیده ای، فرآیندی تکرار شونده است و به توجه بیشتر به جزئیات، برای مثال از محیط اطراف یا اندرکنش بین اجزا، نیاز دارد [3].

بسیاری از فرآیندهای بیولوژیک به نشانه ها یا سیگنال های شیمیایی غیرموضعی، از جمله مواد غذایی و زائد، وابسته هستند. سلول های تومور نیز برای بقا، تکثیر و تولید انرژی به مواد غذایی مانند اکسیژن، گلوکز و اسید لاکتیک نیاز دارند. سلول های مجاور رگ های خونی، به راحتی به مواد غذایی دست می یابند. این سلول ها می توانند، مانند سلول های سالم، از تجزیه گلوکز برای تولید انرژی استفاده کنند یا از اسید لاکتیک به عنوان ماده غذایی استفاده کنند. در حالی که سلول های توموری، که در فاصله دورتری از رگ های خونی قرار دارند، از کمبود اکسیژن رنج می برند و برای تکثیر، از متابولیسم

اهمیت مطالعه و بررسی سرطان، به عنوان دومین دلیل اصلی مرگومیر در جهان، بر کسی پوشیده نیست. در این راه، استفاده از مدل سازی ریاضی و شبیه سازی های کامپیوتری می تواند آزمایش های تجربی را ساده تر کند و بینش دانشمندان را درباره چگونگی شکل گیری، رشد و پراکنده شدن تومور، گسترش دهد. این مدل ها حتی می توانند روند بیماری را پیش بینی کنند و ما را نسبت به مکانیزم های کنترل کننده رشد و تکامل تومور، آگاه کنند؛ به بیان دیگر، مدل ها ممکن است روش های تشخیصی و درمانی جدیدی را پیشنهاد کنند.

مدل های مطرح شده برای رشد تومور، به دو دسته کلی مدل های پیوسته و گسسته تقسیم می شوند. برای استفاده از مزایای هر دو دسته، دسته سومی به نام مدل های ترکیبی^۱ وجود دارد. هر یک از این مدل ها، می تواند یقینی یا تصادفی باشد.

مدل های پیوسته، پدیده رشد را با استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی یا جزئی، توصیف می کنند. مدل هایی که از معادلات دیفرانسیل معمولی استفاده می کنند، اغلب به نتیجه ای مشابه با رشد گمپرتز می رسند [1]. به علاوه، مدل هایی که از معادلات دیفرانسیل جزئی استفاده می کنند، می توانند ملاحظات زمانی و مکانی رشد تومور را بهتر بیان کنند. در مقابل، اتوماتای سلولی و مدل های مبتنی بر عامل، سلول را به صورت جزئی گسسته و با بکارگیری قوانین از پیش تعیین شده برای اندرکنش بین این اجزا، مدل می کنند [1].

مدل های ترکیبی، برای بررسی اندرکنش های مستقیم بین سلول های منفرد و همچنین بین سلول ها و محیط اطرافشان، ایده آل هستند و اجازه تحلیل خواص ظاهر شده در سیستم های چندسلولی (از جمله سرطان) را به ما می دهند [2]. این مدل ها به درک بهتر ما از فرآیندهای بیوفیزیکی، کمک می کنند [2].

بسیاری از محققان، استفاده از مدل های ترکیبی را برای ترکیب قدرت رهیافت های گسسته و پیوسته، توصیه کرده اند. مزیت اولیه مدل های ترکیبی، توانایی ترکیب فرآیندهای تند (مانند انتشار) با فرآیندهایی کند، که می توانند چند روز به طول بیانجامند (مانند رشد سلول و جابجایی)، است. بطور اساسی ترکیب مقیاس های زمانی و مکانی، یکی از مهم ترین مشکلات در مدل سازی و دقت شبیه سازی فرآیندهای زیستی است [3]. توصیف های چندمقیاسه^۲، ساده و تا حد امکان جامع با در نظر گرفتن جزئیات مؤثر بر رشد، اهمیت بسیاری در مدل سازی پدیده رشد تومور دارند. مدل های چندمقیاسه، به این دلیل که

^۲ Multiscale

^۱ hybrid

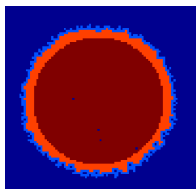
به انجام شبیه‌سازی‌هایی منطبق بر نتایج تجربی است. نتیجه‌گیری‌های متنوع و مباحثی درباره ادامه کار، در بخش ۶ ارائه شده است.

۱-۲- تومور چندلایه

فرض می‌کنیم که فرآیند رشد چندمقیاسه مورد مطالعه، از چند سلول شروع می‌شود؛ سپس اندازه و تعداد سلول‌ها، افزایش یافته و تومور به صورت کروی چندسلولی^۳ (MTS)، به رشد خود ادامه دهد. این سلول‌ها برای کسب انرژی، به مواد غذایی نیاز دارند. اگر سلول به هر دلیل نتواند مواد غذایی کافی به دست آورد؛ در نهایت خواهد مرد (نکروز). سلول همچنین ممکن است از طریق مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز)، بمیرد.

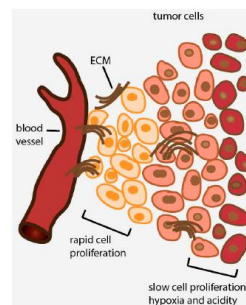
در یک ساختار کروی چندسلولی، با رشد هرچه بیشتر تومور، دست‌یابی هسته یا مرکز کره به مواد غذایی، مشکل‌تر می‌شود؛ زیرا سلول‌های بیرونی تومور، مواد غذایی را مصرف می‌کنند [14]. بنابراین سلول‌های نزدیک به هسته (در لایه میانی)، ممکن است قابلیت تکثیر خود را از دست دهند و وارد حالت خاموش شوند. سلول‌های خاموش (غیر تکثیرشونده)، هنوز زنده‌اند و می‌توانند با دست‌یابی به مواد غذایی کافی، دوباره فعال شوند [14]. هسته داخلی نیز به دلیل دوری از مواد غذایی از سلول‌های مرده (نکروتیک) تشکیل شده است. سلول‌های مرده از طریق این فرآیند، هضم نمی‌شوند و تشکیل بافت‌های مرده (نکروتیک) می‌دهند؛ در نهایت هسته خارجی، شامل سلول‌های تومور فعال (تکثیرشونده) است [14]. فقط این نوع از سلول‌های توموری، قابلیت تکثیر را دارند و می‌توانند در میتوز شرکت کنند؛ بنابراین نواحی حلقوی متحدالمرکز تومور به ترتیب از داخل به خارج، شامل لایه مرده (نکروتیک)، غیرتکثیرشونده و تکثیرشونده هستند (شکل ۳).

محققان بسیاری، از جمله کانسال^۴ و همکاران [14] و تورکاتو^۵ [15]، برای مدل‌های خود از ساختار چندلایه استفاده کرده‌اند.



شکل (۳) - سه لایه گوناگون تومور: لایه تکثیرشونده (آبی روشن)، لایه غیر تکثیرشونده (قرمز) و ناحیه مرده (قهوه‌ای)

بی‌هوازی و چرخه گلیکولیز^۱ استفاده کرده و اسید لاکتیک را به‌عنوان ماده‌ای زائد تولید می‌کنند (اثر واربرگ^۲) [6].



شکل (۲) - سلول‌های توموری که دورتر از رگ خونی قرار دارند، به دلیل دسترسی کمتر به اکسیژن و واقع شدن در محیط اسیدی، با سرعت کمتری تکثیر می‌شوند [7]

دانشمندان دریافته‌اند که اسید لاکتیک، منبع انرژی مهمی برای سلول‌های تومور است [8]. به‌علاوه، کمبود اکسیژن، عاملی مهم در پاسخ تومور به رادیوتراپی، هم در *in vivo* [9] و هم در *in vitro* [10, 11]، گزارش شده است. سلول‌های سرطانی در محیط اسیدی رشد می‌کنند و در محیط بازی، قادر به نجات خود نیستند [12]. آنها، اسید لاکتیک را تولید می‌کنند و سطح pH بافتی که در آن واقع شده‌اند، را کاهش می‌دهند [13]. از طرفی کاهش pH سبب می‌شود که بدن، مواد زائد بیشتری در سلول‌ها ذخیره کند؛ بنابراین سطح اکسیژن را کاهش می‌دهد، که از دلایل اصلی پیشرفت سرطان است. با رشد سلول‌های سرطانی، اسید بیشتری تولید شده و افزایش pH را به شدت دشوار می‌کند؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد که مطالعه اسیدیته محیط اطراف تومور، موضوعی جذاب برای کاربردهای درمانی سرطان باشد.

در این مقاله، با تلاش برای بیان فرضیات زیستی در قالب روابط ساده ریاضی، به مدل‌سازی فرآیند رشد تومور سرطانی با هدف پیش‌بینی سیر تکامل تومور پرداخته شده است. در اینجا، با استفاده از مفهوم اتوماتای سلولی و با تأکید بر اثر عوامل محیط اطراف تومور بر آن، مدلی دوبعدی ارائه شده است. ساختار این مقاله به شرح زیر است. ابتدا، مفاهیم اولیه در بخش ۱-۱ و ۱-۲ معرفی شده و سپس در بخش ۱-۴، مروری کوتاه بر مدل‌های رشد تومور ارائه شده است. مدل پیشنهادی، در بخش ۲ معرفی شده است. نتایج شبیه‌سازی‌ها برای رشد تومور، در بخش ۳ بررسی شده‌اند. نتایج نشان می‌دهند که مدل پیشنهادی، قادر

^۴ Kansal

^۵ Torquato

^۱ glycolysis

^۲ Warburg effect

^۳ Multicellular Spheroid

۱-۳- اتوماتای سلولی

اتوماتای سلولی، می‌تواند الگوهای رفتاری پیچیده^۱ را به کمک قوانین ساده تولید کند و برای دستیابی به بسیاری از ویژگی‌های اساسی رفتارهای خودسازمانده^۲ پیچیده، که در سیستم‌های واقعی دیده می‌شود، مناسب است. دانشمندان و محققان، از اتوماتای سلولی در حوزه‌های گوناگونی، از جمله فیزیک، شیمی و بیولوژی، استفاده کرده‌اند [16-19]. همچنین می‌توان با استفاده از ایده اتوماتا در مدل‌سازی رشد سرطان، رفتار ماکروسکوپی را با در نظر گرفتن اجزای میکروسکوپی مطالعه کرد [20, 18].

در اتوماتای سلولی، فضا به صورت یک شبکهⁿ بعدی ($n \geq 1$) مربعی، مثلثی یا شش‌ضلعی، که با سلول‌هایی مفروش شده است، معرفی می‌شود. هر سلول، بر اساس قانون جامع و با توجه به حالت قبلی‌اش و ارتباطات محلی مشخص با سلول‌های همسایه‌اش، تغییر حالت یا وضعیت می‌دهد؛ بنابراین قانون اتوماتا، مشخص می‌کند که چه شرایطی، سلول را تحریک می‌کند تا از حالت سالم به حالت سرطانی، تغییر وضعیت دهد [16-18].

۱-۴- مروری بر مدل‌های قبلی

مدل ساده مطرح شده توسط برتون، که اثر انتشار و محدودکنندگی غلظت مواد غذایی را بر رشد تومور بررسی می‌کرد [21]، یکی از اولین تلاش‌ها برای دستیابی به مدل رشد تومور است. از آن زمان تاکنون، مدل‌های محاسباتی زیادی برای بیان پدیده رشد و توسعه تومور (از تومور بدون رگ گرفته تا رگ‌زایی و تومور رگ‌دار)، تهاجم و متاستاز، با استفاده از اندرکنش زمانی- مکانی جمعیت‌های سلولی و مواد غذایی مطرح شده است. مدل‌های ریاضی ارائه شده، بسته به هدف مدل‌سازی و سطح جزئیات در نظر گرفته شده، دسته وسیعی از معادلات دیفرانسیلی را شامل می‌شوند [22].

یکی از اولین مدل‌های رشد تومور با استفاده از اتوماتای سلولی، شبکه^۳ مربعی دوبعدی 10×10 سلولی بود، که توسط داجینگ^۴ معرفی شد [23]. این مدل، با تغییر اندازه شبکه، افزودن مواد غذایی و مراحل چرخ، سلول و غیره، توسط وی و محققان بعدی توسعه داده شد [19]. از دیگر مدل‌های اولیه برای رشد تومور بدون رگ، مدل برهم‌کنش سلول ایمنی - تومور بود، که توسط کی^۵ و همکاران [24] ارائه شد. نمایش ندادن انباشت سلول‌های سرطانی مرده به صورت هسته نکروزی، آن گونه که در واقعیت اتفاق می‌افتد، از اشکالات این مدل است [19]. مدل‌های ابتکاری مطرح شده^۶ کانسال و همکاران [14] در سال ۲۰۰۰، با استفاده از اتوماتای سلولی برای بیان مسئله رشد تومور مغزی گلیوبلاستوما چندگانه^۷ (GBM) و سپس توسعه آن در سال‌های بعد توسط تورکاتو [15]، تلاش ارزنده دیگری در این حوزه است. بسیاری از مدل‌ها، از جمله پاتل^۸ و همکاران [25]، دورمن^۹ و دویچ^{۱۰} [26]، گرلی^{۱۱} و آندرسون^{۱۲} [27]، اسمولبون^{۱۳} و همکاران [13]، عوامل محیطی مانند اثر اسیدیته بر رشد تومور را بررسی کردند. مدل‌هایی چون سلکام^{۱۴} [28]، دینامیک رشد تومور و اثر مواد غذایی و زائد محیط بر بافت توموری را از منظر داخل سلولی شبیه‌سازی کرده‌اند و در این راستا، از هال مارک‌های مطرح شده توسط هاناها^{۱۵} و وینبر^{۱۶} [29] و مدل کنسرسیم^{۱۷} [30]، استفاده کرده‌اند.

رجیناک^{۱۸} و اندرسون [2]، مرور کاملی از مدل‌های ترکیبی رشد تومور انجام داده‌اند. وانگ^{۱۹} [31] نیز مدل‌های چندمقیاسه بر مبنای عامل را مرور کرده است. در ضمن ماتری^{۲۰} و ویشارت^{۲۱} [3]، مروری زیبا از مدل‌های محاسباتی رشد تومور و آرجو و مک الوین^{۲۲} [32] نیز به طور مشابه، مرور کوتاهی از مدل‌های ریاضی همراه با سیر تاریخی آن‌ها انجام داده‌اند. بارن^{۲۳} [33]، چاپلین^{۲۴} [34]، هاجیکرو^{۲۵} [35]، ادلمن^{۲۶} [36] و رجیناک [2] نیز جداگانه، مدل‌های ریاضی و محاسباتی رشد یا تهاجم تومور را مرور کرده‌اند.

^{۱۳} Hanahan

^{۱۴} Weinber

^{۱۵} CancerSim

^{۱۶} Rejniak

^{۱۷} Wang

^{۱۸} Materi

^{۱۹} Wishart

^{۲۰} Araujo and McElwain

^{۲۱} Byrne

^{۲۲} Chaplain

^{۲۳} Hatzikirou

^{۲۴} Edelman

^۱ Complex

^۲ Self-organizing

^۳ Ducting

^۴ Qi

^۵ Glioblastoma multiforme

^۶ Patel

^۷ Dormann

^۸ Deutsch

^۹ Gerlee

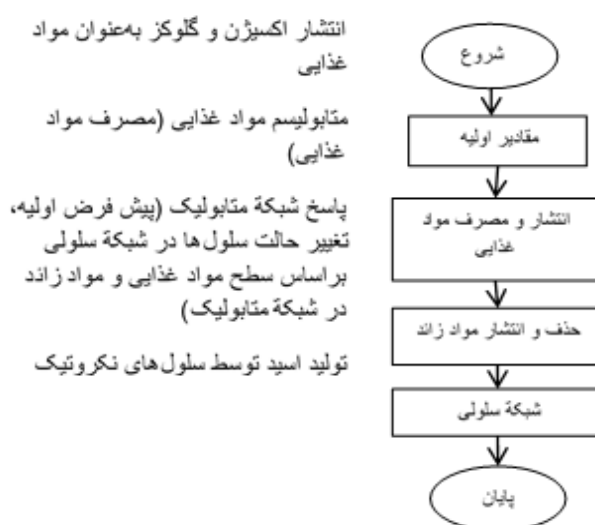
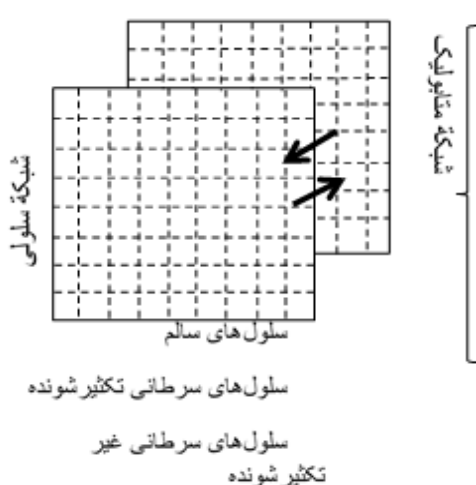
^{۱۰} Anderson

^{۱۱} Smallbone

^{۱۲} Cellcom

سلولی شبکه گاز و پاتز سلولی استفاده کردند. قائمی و همکاران در مقاله بعدی خود، اثر مواد غذایی در رشد تومور را برای بهبود دقت مدل در شبیه‌سازی مورد توجه قرار دادند [41]. محققانی چون روغنی یزدی و همکاران [42]، حسینی و نقوی [43, 44] و نقوی و همکاران [45] نیز مدل‌های ریاضی تصادفی و وقتی رشد عروقی تومور را مطرح کرده‌اند. مدل توزیع دارو در رگ‌های ریز تومور ارائه شده توسط سفیدگر و همکارانش [46]، نمونه دیگری از تلاش محققان ایرانی در حوزه مدل‌سازی سرطانی است.

در ایران نیز تحقیقات بسیاری درباره مدل‌سازی رشد تومور انجام شده است؛ به‌عنوان نمونه می‌توان به ارائه مدل چندمقیاسه رشد تومور با استفاده از شبکه عصبی مصنوعی توسط با وفا و همکاران [37] و انتخاب بهترین برنامه شیمی درمانی اشاره کرد. مدل‌سازی رشد تومور بدون رگ با روش المان محدود توسط ایرانمنش و نظری [38]، از جمله تلاش محققان ایرانی در سال‌های اخیر است. پورحسن‌زاده و همکاران [39, 40] نیز برای مدل‌سازی رشد تومور بدون رگ از مدل‌های برمبنای عامل و اتوماتای سلولی استفاده کردند. قائمی و شکوری نیز برای شبیه‌سازی رشد تومور، از ترکیب اتوماتای



شکل ۴ - دیاگرام کلی مدل که دیفیوژن مواد غذایی، اکسیژن، اسید و شبکه سلولی را نشان می‌دهد.

مدل فرض شده است. همچنین در مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز)، فرض کرده‌ایم که موقعیت سلول به‌صورت فضای خالی یا سلول سالم خواهد بود. هریک از این سلول‌ها، براساس غلظت مواد غذایی و زائد در شبکه معادل متابولیسم خود و براساس قوانین مربوطه، تغییر وضعیت می‌دهند.

۲-۱- محاسبه پاسخ شبکه متابولیک

در هر مرحله زمانی، پس از انتشار و مصرف مواد غذایی و زائد (که وابسته به نوع سلول در شبکه سلولی است)، مقدار غلظت آنها در هر سلول گزارش می‌شود، تا به‌واسطه ارتباطات این شبکه با شبکه سلولی، وجوب پیش‌فرض اولیه لازم برای تغییر حالت سلول‌ها طبق قوانین مشخص بررسی شود و برای تحول شبکه، تصمیم‌گیری شود. اگر سلول اشغال شده، سلول نرمال یا تومور باشد، شرایط زیر بررسی می‌شود:

۲- مواد و روش‌ها

در این مقاله، مدل دوبعدی رشد تومور چندمقیاسه با استفاده از مفهوم اتوماتای سلولی و در نظر گرفتن اثرات محیط اطراف بر رشد تومور، معرفی شده است. مدل پیشنهادی، از دو شبکه یا فضای سلولی و متابولیسی تشکیل شده است. در هر گام زمانی، ابتدا مواد غذایی و اکسیژن در شبکه متابولیسی، از طریق رگ‌ها وارد محیط بافت شده و منتشر می‌شود. اسید و مواد زائد نیز از راه رگ‌ها، از بافت مورد مطالعه در شبکه متابولیسی حذف می‌شوند؛ سپس شبکه سلولی، مطابق قوانین تغییر می‌کند. شکل ۴، دیاگرام کلی عملکرد مدل را نشان می‌دهد.

هر مکان با موقعیت (i, j) در شبکه سلولی، نماینده یک سلول بیولوژیکی است. چهار نوع جمعیت سلولی، شامل سلول سالم یا فضای خالی (Em یا N)، تومور تکثیرشونده (PT)، تومور غیرتکثیرشونده (NT) یا خاموش و سلول نکروتیک (Ne)، در

بماند؛ در غیر این صورت، شرایط برای تغییر حالت سلول به حالت غیر تکثیرشونده، برقرار است.

- اگر مقادیر گلوکز و اکسیژن، کمتر از مقادیر آستانه مربوطه باشند و مقدار pH نیز کمتر از حد آستانه خاموش باشد ($pH_{thre_Nec} < pH < pH_{thre_q}$)، سلول غیر تکثیرشونده می‌میرد و حالتش به نکروتیک تبدیل می‌شود.
- اگر مقدار فاکتور رشد از مقدار مشخصی کمتر یا مقدار فاکتور بازدارنده رشد از مقدار مشخصی بیشتر باشد، سلول می‌میرد.

شرایط مطرح شده در بالا، شرایط لازم و نه کافی برای تغییر حالت سلول‌ها در شبکه سلولی است. به علاوه، سلول‌هایی که بر اثر تنفس بی‌هوازی تکثیر می‌شوند، مواد زائد بیشتری تولید می‌کنند؛ چرا که در طول متابولیسم بی‌هوازی، ۲ مولکول اسید لاکتیک از مصرف یک مولکول گلوکز تولید می‌شود. با این حال، برای سادگی بیشتر در این مقاله، تفاوتی در میزان اسید تولیدی در تنفس هوازی و بی‌هوازی در نظر گرفته نشد.

۲-۲- شبکه سلولی (به‌روزرسانی حالت سلول‌ها)

در هر مرحله زمانی، پس از بررسی پاسخ شبکه متابولیک، تلاش برای تقسیم هر سلول PT با احتمال p ، که تابعی از شرایط محیطی اطراف سلول است، بررسی می‌شود. در این مقاله، دو نوع سلول PT فرض شده است. در نوع اول سلول‌های PT، تقسیم سلولی بدون توجه به شرایط محیطی انجام می‌شود. در نوع دوم، احتمال تقسیم سلولی، تابعی از تعداد سلول‌های سالم اطراف سلول PT است؛ یعنی هرچه تعداد بیشتری سلول سالم در اطراف یک PT وجود داشته باشد، احتمال اینکه آن سلول سرطانی برای دسترسی بیشتر به مواد غذایی تکثیر شود، بیشتر خواهد بود.

$$p = \begin{cases} p1 & \text{سلول PT نوع اول} \\ p2 & \text{سلول PT نوع دوم} \end{cases} \quad (7)$$

برای اطمینان از تطابق نتایج مدل بر منحنی گمپرتز، پارامتر اضافی شعاع بیشینه خارجی (R_{max}) را نیز معرفی می‌کنیم؛ از این‌رو دینامیک مدل را طوری در نظر می‌گیریم، که احتمال تقسیم در شعاع‌های بزرگتر از R_{max} ، صفر شود. این مسئله، اثرات فشار دینامیکی محیط اطراف را بر رشد تومور نشان می‌دهد و بنابراین رشد تومور در این شعاع، به دلیل فقدان مواد

- به‌روزرسانی مقادیر پیوسته مدل، با حل معادلات دیفرانسیل زیر انجام می‌شود.

$$\frac{\partial O_2(x,y,t)}{\partial t} = D_{O_2} \Delta O_2(x,y,t) - f_{O_2}(x,y,t) \quad (1)$$

$$\frac{\partial gl(x,y,t)}{\partial t} = D_{gl} \Delta gl(x,y,t) - f_{gl}(x,y,t) \quad (2)$$

$$\frac{\partial H(x,y,t)}{\partial t} = D_H \Delta H(x,y,t) - f_H(x,y,t) \quad (3)$$

$$\frac{\partial G_f(x,y,t)}{\partial t} = D_{G_f} \Delta G_f(x,y,t) - f_{G_f}(x,y,t) \quad (4)$$

$$\frac{\partial I_f(x,y,t)}{\partial t} = D_{I_f} \Delta I_f(x,y,t) - f_{I_f}(x,y,t) \quad (5)$$

که $f_i(x,y,t)$ تابع تولید یا مصرف هیدروژن، اکسیژن و گلوکز در مکان مشخص (i,j) و زمان مشخص t است و به صورت رابطه (۶) تعریف می‌شود [47].

$$f_i(x,y,t) = \begin{cases} 0 & \text{No tumor cell} \\ cr_i \times F(x,y) & \text{tumor cell} \end{cases} \quad (6)$$

که cr_i نرخ مصرف/تولید پایه و $F(x)$ تابع مدولاسیون انرژی [48] است و برای گزارش تمایز بین مصرف انرژی در انواع سلول‌های گوناگون (NT، PT، Ne) استفاده می‌شود.

- ابتدا، میزان pH ($pH = -\log_{10}[H^+]$) در هر سلول مطالعه می‌شود. اگر این مقدار از حد آستانه pH نکروتیک (pH_{thre_Nec}) کمتر باشد، سلول بدون توجه به مقدار غلظت گلوکز و اکسیژن، به سلول نکروتیک تبدیل می‌شود. اگر pH از حد آستانه نکروتیک بزرگتر و از حد آستانه خاموش کمتر (pH_{thre_q}) باشد، مقایسه مقادیر غلظت گلوکز و اکسیژن، برای تصمیم‌گیری درباره تغییر وضعیت آنها انجام می‌شود.

- در هر مرحله برای هر سلول سالم و سرطانی (تکثیرشونده و خاموش)، مقدار سطح اکسیژن با مقدار آستانه اکسیژن برای تنفس سلولی مقایسه می‌شود. اگر این مقدار از حد آستانه O_2_{thre} بیشتر باشد، تنفس سلولی، هوازی و در غیر این صورت، به دلیل کمبود اکسیژن (هایپوکسی)، تنفس بی‌هوازی است.

- مقدار غلظت گلوکز، در هر مرحله بررسی می‌شود. اگر این مقدار، بیشتر از سطح آستانه گلوکز (gl_{thre}) باشد، بدون توجه به اینکه تنفس هوازی یا بی‌هوازی دارد، سلول تکثیرشونده می‌تواند تکثیر شود یا در حالت تکثیرشوندگی، در مدت زمان معینی باقی

در رابطه 10 ، R_t شعاع متوسط تومور در لحظه دلخواه t می‌باشد و c ، پارامتر ثابتی است که از یافته‌های پزشکی و برای انطباق با داده‌های آزمایشگاهی استخراج شده است. در این مقاله، با توجه به [39]، مقدار 0.53 برای این پارامتر در نظر گرفته شده است.

سلول‌هایی که براساس شبکه متابولیک، نکروتیک تشخیص داده شده‌اند، در حالت نکروتیک باقی خواهند ماند. سلول‌های N_e در هسته کره تجمع کرده (به دلیل تمرکز بیشتر اسیدیته در مرکز تومور) و در طول زمان، تغییر حالت نخواهند داد. ویژگی اثرگذار این سلول‌ها بر شبکه متابولیک، تولید اسید لاکتیک و عدم مصرف اکسیژن و گلوکز است.

۳- یافته‌ها و بحث

بافتی به اندازه $n_{cell} \times n_{cell}$ (پیش‌فرض $n_{cell}=500$) و مفروش شده توسط سلول‌های سالم، فرض می‌کنیم. تعداد محدودی سلول سرطانی تکثیرشونده، در شعاع اولیه ثابتی از مرکز شبکه در نظر می‌گیریم. در شبیه‌سازی، مقادیر [49] $pH_thre_Nec=6$ [50] $pH_thre_q=6.4$ $O_2_thre=0.02$ [51] $mMol$ و [51] $gl_thre=0.06$ $mMol$ در نظر گرفته شدند. پارامترهای کنترل مدل، شامل ثابت انتشار و نرخ مصرف/تولید اکسیژن، گلوکز، فاکتور رشد، بازدارنده رشد و هیدروژن، مطابق جدول ۱ فرض شده‌اند. پارامترهای پس‌زمینه محیط متابولیک نیز براساس جدول ۲ انتخاب شده‌اند.

جدول (۱) - پارامترهای کنترل مدل استفاده‌شده در شبیه‌سازی

مرجع	واحد	مقدار	توضیح	$\frac{c}{R_t}$
[52]	$cm^2 s^{-1}$	1.82×10^{-5}	ثابت انتشار اکسیژن	D_{O_2}
[53, 54]	$cm^2 s^{-1}$	9.1×10^{-5}	ثابت انتشار گلوکز	D_{gl}
[47]	$cm^2 h^{-1}$	1×10^{-6}	ثابت انتشار فاکتور رشد	D_{Gf}
[47]	$cm^2 h^{-1}$	1×10^{-6}	ثابت انتشار فاکتور بازدارنده رشد	D_{If}
[54, 55]	$cm^2 s^{-1}$	1.1×10^{-5}	ثابت انتشار هیدروژن	D_H
[56, 57]	$Mol.ce$ $lls^{-1}.s^{-1}$	2.3×10^{-16}	نرخ مصرف اکسیژن	Cr_{O_2}
[47, 58]	$Mol.ce$ $lls^{-1}.s^{-1}$	3.8×10^{-17}	نرخ مصرف گلوکز	Cr_{gl}
[47]	$cm^3.h^{-1}$	0.5	نرخ مصرف فاکتور رشد	Cr_{Gf}
[47]	$cm^3.h^{-1}$	1	نرخ تولید فاکتور بازدارنده رشد	Cr_{If}
[59, 25]	$Mol.ce$ $lls^{-1}.s^{-1}$	1.5×10^{-18}	نرخ تولید هیدروژن	Cr_H

غذایی، متوقف خواهد شد [12, 13]. احتمال p_1 و p_2 با معادله‌های ۸ و ۹، بیان می‌شود.

$$p_1 = p_0(1 - r/R_{max}) \quad (8)$$

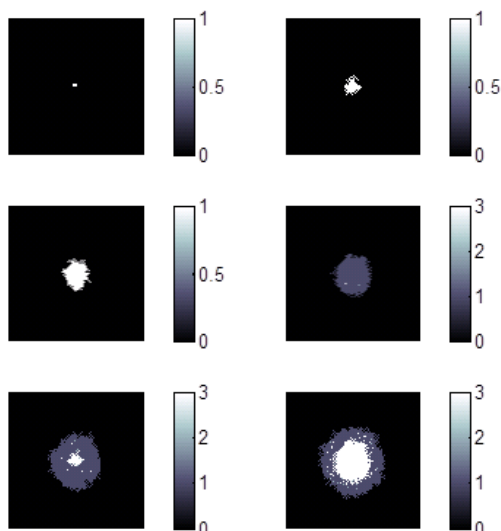
$$p_2 = \varphi_0 \times n \times (1 - r/R_{max}) \quad (9)$$

که p_0 و φ_0 احتمال پایه تقسیم هستند، n تعداد سلول‌های سالم یا فضای خالی اطراف سلول هدف و r موقعیت (مکان) سلول تقسیم‌شونده (والد) را نشان می‌دهد.

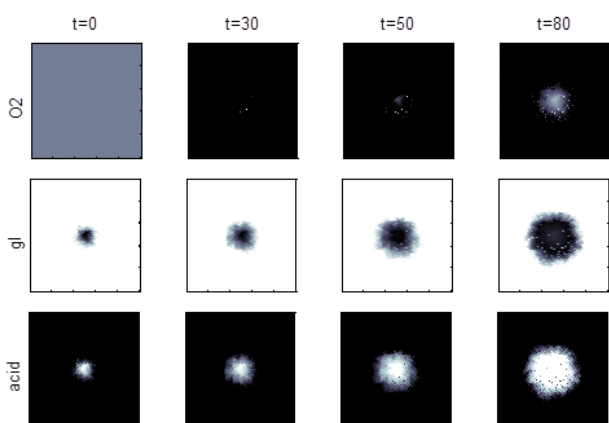
اگر یک سلول PT ، تمایل برای تقسیم داشته باشد، بررسی می‌شود که آیا فضای خالی برای سلول دختر جدید وجود دارد یا خیر. اگر دست‌کم یک فضای خالی یا یک سلول سالم در همسایگی مور^۱ (نزدیک‌ترین ۸ سلولی در شبکه دوبردی، که سلول مورد مطالعه را احاطه کرده‌اند) وجود داشته باشد، سلول PT موردنظر به دو سلول دختر PT تقسیم خواهد شد؛ بنابراین یکی از سلول‌های دختر در موقعیت مشابه والد خود باقی می‌ماند و سلول دختر دوم به فضای خالی یافته‌شده، منتقل می‌شود. اگر بیش از یک فضای خالی یا سلول سالم در همسایگی وجود داشته باشد، سلول PT ، یکی از موقعیت‌های خالی را به‌طور تصادفی انتخاب خواهد کرد و سلول دختر دوم به آنجا خواهد رفت. در صورتی که سلول تکثیرشونده، فضای خالی برای قرار دادن سلول دوم دختر خود نیابد یا نتواند با احتمال p تکثیر شود، می‌تواند تا زمان مشخصی (به‌صورت تابعی از تعداد گام زمانی مدل) در حالت تکثیرشوندگی باقی مانده و پس از رسیدن به سن مشخصی، وارد حالت غیرتکثیرشوندگی، که حالتی ناپایدار و میانی است، شود. از آنجا که سلول‌های غیرتکثیرشونده در حالت خاموش و غیرفعال قرار دارند، مقدار کمتری مواد غذایی و مواد زائد نسبت به سلول‌های PT ، مصرف و تولید می‌کنند. سلول غیرتکثیرشونده‌ای که در فاصله کمتر از شعاع نکروتیک (R_n) [39] (رابطه ۱۰) قرار دارد، به دلیل اینکه توسط سلول‌های توموری واقع در محیطی با اسیدیته کمتر محصور شده است، به سلول نکروتیک تبدیل می‌شود؛ اما اگر در فاصله مشخص δp [13, 14] از شعاع خارجی تومور قرار داشته باشد، به جهت توانایی در دستیابی به مواد غذایی، می‌تواند به سلول تکثیرشونده تبدیل شود.

$$R_n = R_t - c \times R_t^{2/3} \quad (10)$$

^۱ Moore



شکل (۶) - روند شکل‌گیری تومور در زمان‌های ۰، ۱۵، ۳۰، ۵۰، ۸۰ و ۱۲۰ شبیه‌سازی، که به تشکیل لایه‌های غیرتکثیرشونده و نکروتیک منجر می‌شود.



شکل (۷) - تغییرات زمانی شبکه‌ی متابولیک در زمان‌های شبیه‌سازی ۳۰، ۵۰، ۸۰ و ۱۲۰

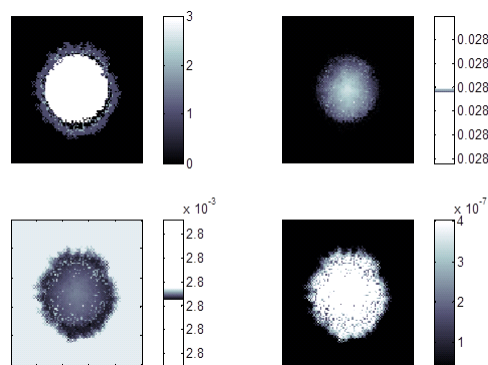
شکل‌های ۸ و ۹، نرخ تغییرات انواع سلول‌های گوناگون در مدل پیشنهادی، نرخ تغییرات شعاع متوسط تومور و شعاع متوسط هسته نکروتیک و همچنین نرخ تغییرات کسر رشد (تعداد سلول‌های تکثیرشونده به کل سلول‌های سرطانی) و کسر نکروزی (تعداد سلول‌های نکروتیک به کل سلول‌های سرطانی) را نشان می‌دهند. همانطور که دیده می‌شود، در یک تومور بدون رگ، به دلیل عدم دسترسی به مواد غذایی کافی، تعداد سلول‌های نکروتیک در طول زمان افزایش قابل توجهی داشته است. تعداد سلول‌های تکثیرشونده نیز از دینامیک گمپرتز پیروی کرده و به حد اشباع ۱۱۰۰ سلول می‌رسد.

جدول (۲) - پارامترهای پس‌زمینه محیط متابولیک استفاده‌شده در شبیه‌سازی

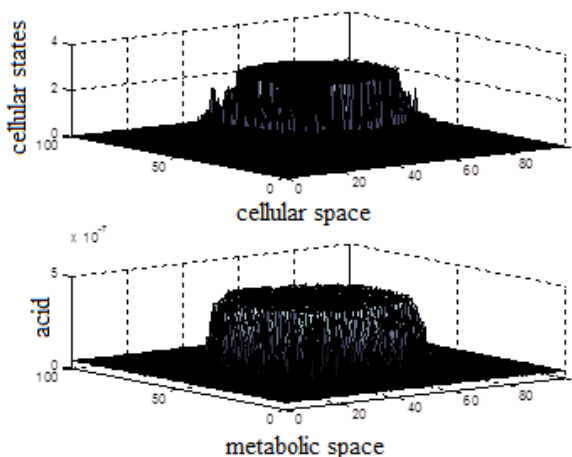
پارامتر	توضیح	مقدار	واحد	مرجع
c0	غلظت اکسیژن پس‌زمینه	1.7×10^{-8}	Mol.cm ⁻²	[60]
g0	غلظت گلوکز پس‌زمینه	1.3×10^{-8}	Mol.cm ⁻²	[61]
H0	غلظت یون هیدروژن پس‌زمینه (pH=7.4)	1×10^{-13}	Mol.cm ⁻²	[25, 50]
Gf0	مقدار اولیه فاکتور رشد	1	-	-
If0	مقدار اولیه فاکتور بازدارنده رشد	0	-	-

شرایط مرزی در این مدل از نوع بدون شار در نظر گرفته شد. همچنین در این مقاله، ۱۰۰٪ فاکتور رشد و ۰٪ بازدارندگی رشد فرض شده است.

نمایش گرافیکی رشد تومور همراه با نمایش گرافیکی غلظت اکسیژن، گلوکز و اسید لاکتیک، در انتهای تکرار ۲۰۰ام شبیه‌سازی شده است (شکل ۵). شکل ۶، روند شکل‌گیری لایه‌ها را در مدل پیشنهادی نشان می‌دهد. رنگ‌های مقادیر ۰، ۱، ۲ و ۳ در نمایش گرافیکی رشد و توسعه تومور در بافت، به ترتیب نشان‌دهنده سلول‌های سالم، سرطانی تکثیرشونده، سرطانی غیرتکثیرشونده و نکروتیک می‌باشند. تغییرات زمانی شبکه‌ی متابولیک در زمان‌های مشابه با شکل ۶، در شکل ۷ مشاهده می‌شود. روند تغییرات مشابهی در مصرف گلوکز و تولید اسید، دیده می‌شود؛ درحالی‌که، همان‌طور که انتظار داشتیم به دلیل پدیده تنفس بی‌هوازی، نمایش گرافیکی مصرف اکسیژن متفاوت از نمایش گرافیکی مصرف گلوکز دیده می‌شود.

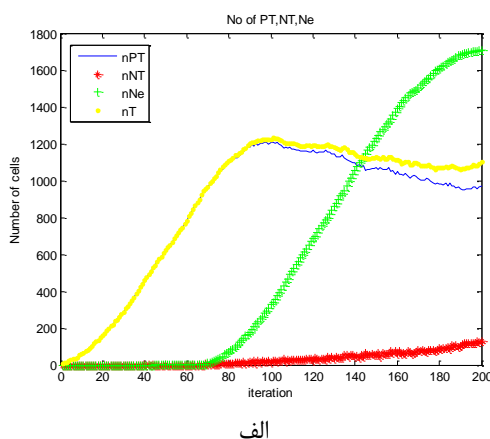


شکل (۵) - سمت چپ بالا؛ نمایش رشد تومور. رنگ‌های مقادیر ۰، ۱، ۲ و ۳ به ترتیب نشان‌دهنده سلول‌های سالم، سرطانی تکثیرشونده، سرطانی غیرتکثیرشونده و نکروتیک است. سمت راست بالا؛ نمایش گرافیکی غلظت اکسیژن. سمت چپ پایین؛ نمایش گرافیکی غلظت گلوکز و سمت راست پایین؛ نمایش گرافیکی غلظت اسید لاکتیک. ncell=500 و به‌ازای ۵۰۰ تکرار زمانی شبیه‌سازی.

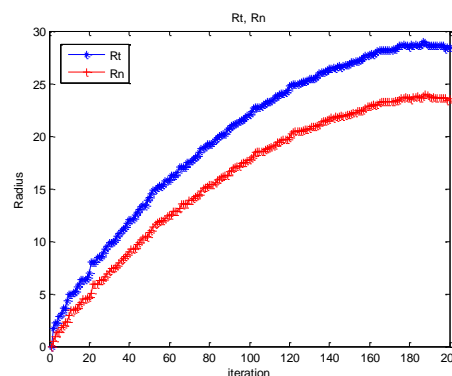


شکل (۱۰) - اثر متقابل اسید در شبکه متابولیک (شکل پایین) بر شبکه سلولی (شکل بالا) و برعکس.

با فرض اینکه تومور شبیه‌سازی شده، با تقریب قابل قبولی، کروی است. شکل ۱۱، انطباق حجم مدل (با احتساب مقیاس مناسب) را با داده‌های گزارش شده *in vivo* [62] نشان می‌دهد. با فرض اینکه شبیه‌سازی تا ۲۰۰ تکرار انجام شود، در این حالت، هر گام زمانی در شبیه‌سازی معادل با ۰/۱ روز یا ۱۴۴ دقیقه در نظر گرفته شده است.



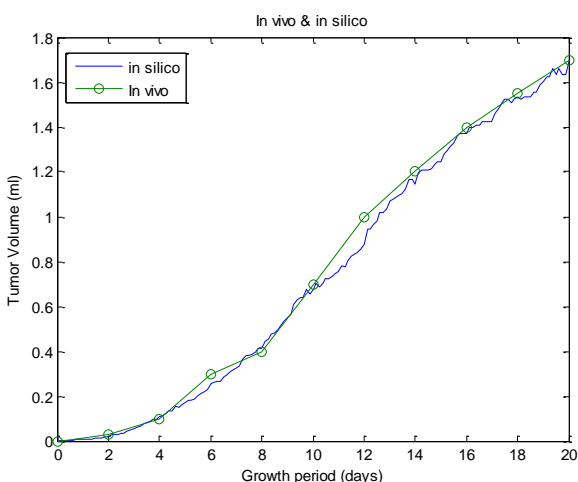
الف



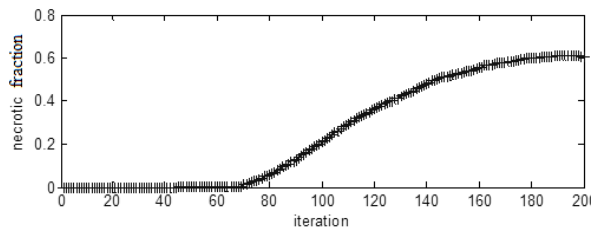
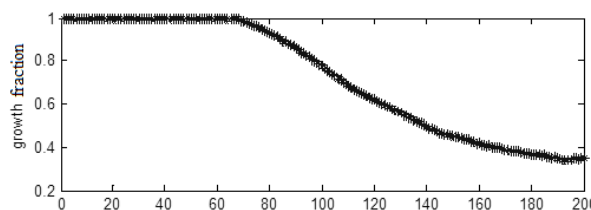
ب

شکل (۸) - الف تغییرات تعداد سلول‌های تکثیرشونده،

غیر تکثیرشونده و نکروتیک در واحد زمان ب- تغییرات شعاع متوسط تومور و شعاع متوسط نکروتیک برحسب mm تا ۲۰۰ تکرار



شکل (۱۱) - حجم تومور گزارش شده *in vivo* [62] که با 'o' مشخص شده است، در مقایسه با حجم تومور شبیه‌سازی شده در مدل پیشنهادی



شکل (۹) - تغییرات زمانی کسر رشد و کسر نکروتیک تا ۲۰۰ تکرار زمانی

۴- نتیجه‌گیری

تاکنون مدل‌های گوناگونی برای توسعه استفاده از اتوماتای سلولی در شبیه‌سازی رشد تومور، ارائه شده است. در سال‌های اخیر، ایده‌هایی در استفاده از روش‌های مبتنی بر اتوماتای سلولی کلاسیک معرفی شد که به روش اتوماتای سلولی ترکیبی (HCA) منجر شد. مفهوم کلاسیک اتوماتای سلولی، فقط قوانین

شکل ۱۰، اثر متقابل اسید در شبکه متابولیک را بر شبکه سلولی و برعکس نشان می‌دهد.

زیرا شواهدی وجود دارد که به ارتباط میزان اسیدیته محیط و متاستاز اشاره دارد [64]. توسعه مدل برای مطالعه اثرات درمانی بر تومور و متاستاز، از اهداف آتی نویسندگان این مقاله است.

۶- مراجع

- [1] R. Durrett, "Cancer Modeling: A Personal Perspective", *Notices of the AMS*, Vol. 60, No. 3, 2013.
- [2] K. A. Rejniak, A. R. Anderson, "Hybrid Models of Tumor Growth", *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, Vol. 3, Issue 1, pp 115–125, January/February 2011, DOI: 10.1002/wsbm.102.
- [3] W. Materi, D. S. Wishart, "Computational Systems Biology in Cancer: Modeling Methods and Applications", *Gene Regulation and Systems Biology*, Vol. 1, pp. 91–110, 2007.
- [4] T. S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin, and V. Cristini, "Multiscale cancer modeling", *Annual review of biomedical engineering*, Vol. 13, 2011.
- [5] C. S. Hogue, B. T. Murray, J. A. Sethian, "Simulating complex tumor dynamics from avascular to vascular growth using a general level-set method", *Journal of mathematical biology*, Vol. 53, No. 1, pp. 86-134, 2006.
- [6] Y. Kato, S. Ozawa, C. Miyamoto, Y. Maehata, A. Suzuki, T. Maeda, Y. Baba, "Acidic extracellular microenvironment and cancer", *Cancer cell international*. Vol. 13, No. 1, pp.2013 Sep 3.
- [7] X. Zhang, A. de Milito, M. H. Olofsson, J. Gullbo, P. D'Arcy, S. Linder, "Targeting Mitochondrial Function to Treat Quiescent Tumor Cells in Solid Tumors", *International journal of molecular sciences*, Vol. 16, No. 11, pp. 27313-26, 2015.
- [8] Duke University Medical Center. "Lactic Acid Found To Fuel Tumors." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 23 November 2008. www.sciencedaily.com/releases/2008/11/081120171325.htm
- [9] R. A. Gatenby, H. B. Kessler, J. S. Rosenblum, L. R. Coia, P. J. Moldofsky, W. H. Hartz, G. J. Broder, "Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy", *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 14, No. 5, pp. 831-8, 1988 May 31.
- [10] C. Diepart, J. Verrax, P. B. Calderon, O. Feron, B. F. Jordan, B. Gallez, "Comparison of methods for measuring oxygen consumption in tumor cells in vitro", *Analytical biochemistry*, Vol. 396, No. 2, pp. 250-6, 2010 Jan 15.

موضوعی برای تغییر حالت یک سلول را شامل می‌شود. قوانینی که دینامیک سلول را مشخص می‌کند، فقط وابسته به پیکربندی همسایگی مکانی است؛ اما بسیاری از فرآیندهای بیولوژیک به سیگنال‌های شیمیایی غیرموضوعی، از جمله مواد غذایی و مواد زائد، وابسته هستند. سیگنال‌های شیمیایی و مواد غذایی، به‌طور معمول مواد منتشرشونده‌ای هستند که کوچکتر از سلول نمونه می‌باشند. توزیع مکانی مواد غذایی و سیگنال‌های گوناگون، نقش مهمی در رشد تومور دارند؛ بنابراین برای دست‌یابی به توصیفی مناسب از این فرآیندها در مدل‌سازی CA، لازم است تا مدل‌های جدیدی توسعه یابند که بتوانند اثرات غیرموضوعی را شبیه‌سازی کنند [63].

در این مقاله، مدل دوبعدی چندمقیاسه رشد تومور با استفاده از اتوماتای سلولی ترکیبی را معرفی کردیم، تا بتوانیم اثر عوامل محیط خارج سلولی را بر رشد تومور و همچنین اثر رشد تومور را بر محیط میکروی اطراف آن، بررسی کنیم. در این راستا، دو شبکه مجزای سلولی و متابولیک را در نظر گرفتیم، که به‌صورت متقابل بر هم اثر می‌گذارند. هر سلول در شبکه سلولی در هر گام زمانی، با توجه به سطح مواد غذایی و مواد زائد در شبکه معادلش، می‌تواند یکی از حالات سالم، تکثیرشونده، خاموش و نکروتیک را داشته باشد؛ اما تصمیم برای تغییر حالت نهایی هر سلول، علاوه بر سطح مواد غذایی و زائد در شبکه معادل متابولیکی، به قوانین مشخص شبکه سلولی بستگی دارد. در این حالت، چگالی سلول‌های غیرسالم، به‌عنوان عاملی مؤثر بر نرخ رشد برخی از سلول‌های تکثیرشونده در نظر گرفته شد؛ بطوری که هر چه تراکم سلول‌های سرطانی و نکروتیک در اطراف سلول هدف بیشتر باشد، احتمال فعال بودن سلول (تکثیر سلولی) کاهش می‌یافت. از طرفی سلول‌ها با توجه به سطح اکسیژن شبکه معادل متابولیکی، می‌توانستند طبق تنفس هوازی یا بی‌هوازی، تغییر وضعیت دهند و به این ترتیب، اثر عامل کمبود اکسیژن در مدل پیشنهادی لحاظ شد.

دانشمندان شواهدی یافته‌اند که نشان می‌دهد، اسیدی بودن به فرار سلول‌های ایمنی منجر می‌شود [12]؛ بنابراین می‌توان با داروهایی که با هدف قرار دادن مسیرهای تنظیم pH از میزان اسیدی بودن محیط می‌کاهند، از فرار سلول‌های ایمنی جلوگیری کرد. در نتیجه، افزودن اثرات سیستم ایمنی به مدل، می‌تواند به مطالعه بهتر درمان در مطالعات بعدی کمک کند. همچنین، می‌توانیم مدل پیشنهادی را با در نظر گرفتن متاستاز، که پدیده‌ای بسیار مهم در تومورهای بدخیم است، توسعه دهیم؛

- [23] W. Düchting, "A model of disturbed self-reproducing cell systems", *Biomathematics and Cell Kinetics*, Vol. 2, pp. 133-142, 1978.
- [24] A. S. Qi, X. Zheng, C. Y. Du, B. S. An, "A cellular automaton model of cancerous growth." *Journal of theoretical biology*, Vol. 161, No. 1, pp. 1-12, 1993.
- [25] A. A. Patel, E. T. Gawlinski, S. K. Lemieux, & R. A. Gatenby, "A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 213, No. 3, pp. 315-331, 2001.
- [26] S. Dormann, and A. Deutsch, Modeling of self-organized avascular tumour growth with a hybrid cellular automaton", *In silico biology*, Vol. 2, No. 3, pp.393-406, 2002.
- [27] P. Gerlee, A. R. A. Anderson, "An Evolutionary Hybrid Cellular Automaton Model of Solid", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 246, No. 4, 583-603, 2007.
- [28] D. Rodrigues, J. Louçã, "Cellcom: A Hybrid Cellular Automaton Model of Tumorous Tissue Formation and Growth, Master program in Complexity Sciences", (ISCTE/FCUL, Lisbon).
- [29] D. Hanahan, R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer", *Cell*, Vol. 100, No. 1, pp. 57 – 70, 2000.
- [30] R. Abbott, "CancerSim: A computer-based simulation of Hanahan and Weinberg's Hallmarks of Cancer" (Doctoral dissertation, The University of New Mexico)
- [31] Q. Wang, P. Vaupel, S. I. Ziegler, K. Shi, "Exploring the quantitative relationship between metabolism and enzymatic phenotype by physiological modeling of glucose metabolism and lactate oxidation in solid tumors", *Physics in medicine and biology*, Vol. 60, No. 6, p. 2547, 2015 Mar 11.
- [32] R.P. Araujo, D.L.S. McElwain, "A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modeling". *Bulletin of Mathematical Biology*, Vol. 66, pp. 1039-1091, 2004.
- [33] H. M. Byrne, T. Alarcon., Owen M. R., Webb S. D., Maini P. K., "Modelling aspects of cancer dynamics: a review", *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.*, Vol. 364, pp. 1563-1578, 2006.
- [34] M. Chaplain, "Modelling aspects of cancer growth: insight from mathematical and numerical analysis and computational simulation". In *Lecture notes in mathematics: Vol. 1940. Multiscale problems in the life sciences*, pp. 147-200. Berlin: Springer, 2008.
- [35] H. Hatzikirou, G. Breier, A. Deutsch, "Cellular automaton models for tumor invasion". *Encyclopedia of Complexity and Systems Science*, pp. 1-18, 2008.
- [36] L.B. Edelman, J.A. Eddy, N.D. Price, "In silico models of cancer", *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, Vol. 2, No. 4, pp. 438-59, 2010 Jul 1.
- [11] R. E. Durand, P. L. Olive, "Irradiation of multi-cell spheroids with fast neutrons versus X-rays: A qualitative difference in sub-lethal damage repair capacity or kinetics", *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, Vol. 30, No. 6, pp. 589-92, 1976 Jan 1.
- [12] R. A. Gatenby, E. T. Gawlinski, "A reaction-diffusion model of cancer invasion", *Cancer research*, Vol. 56, No. 24, pp. 5745-53, 1996 Dec 15.
- [13] K. Smallbone, D. J. Gavaghan, R. A. Gatenby, P.K. Maini, "The role of acidity in solid tumour growth and invasion", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 235, No. 4, pp. 476-84, 2005 Aug 21.
- [14] A. R. Kansal, S. Torquato, G. R. Harsh, E. A. Chiocca, and T. S. Deisboeck, "Simulated brain tumour growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 203, No. 4., pp. 367-382, 21 April 2000, DOI:10.1006/jtbi.2000.2000
- [15] S. Torquato, "Toward an Ising model of cancer and beyond", *Physical Biology*, Vol. 8, No. 1, 2011, DOI:10.1088/1478-3975/8/1/015017.
- [16] S. H. Sabzpoushan, F. Pourhasanzade, "A cellular Automata-based Model for simulating restitution Property in a Single Heart cell", *Journal of Medical Signals and Sensors*, Vol. 1, No. 1, 2011.
- [17] F. Pourhasanzade, S. H. Sabzpoushan, "A new cellular automata model of cardiac action potential propagation based on summation of excited neighbors", *World Academy of Science, Engineering and Technology*, Vol. 44, pp. 917-921, 2010.
- [۱۸] سبزویشان، پورحسن زاده، آگین. مدل سازی چهار بعدی تومور مغزی GBM با استفاده از اتوماتای سلولی. *مجله مهندسی پزشکی زیستی*. دوره هفتم. شماره ۱. بهار ۹۲. ۶۳-۷۵.
- [19] J. Moreira, A. Deutsch, "Cellular automaton models of tumor development: a critical review", *Advances in Complex Systems*, Vol. 5(02n03), pp. 247-267, 2002.
- [20] J. E. Schmitz, A. R. Kansal, S. Torquato, "A cellular automaton model of brain tumor treatment and resistance", *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 4, No. 4, pp. 223-239, 2002.
- [21] A. C. Burton, "Rate of growth of solid tumours as a problem of diffusion", *Growth*, Vol. 30, pp. 159-176, 1966.
- [۲۲] غفاری ع، عزیزی ک، امینی م، "مدل سازی ریاضی سرطان و طراحی پروتکل شیمی درمانی بهینه با استفاده از معیار پایداری لیپانوف"، *مجله دانشکده پزشکی اصفهان*، سال بیست و نهم، شماره 174، ویژه نامه مهندسی پزشکی، ۱۳۹۰

- of primary breast cancer", *Cancer Research*, Vol.35, pp. 2516–2519, 1995.
- [50] J. J. Casciari, S. V. Sotirchos, R. M. Sutherland, "Variation in tumor growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH", *Journal of cellular physiology*, Vol. 151, pp. 386–394, 1992.
- [51] J. P. Sutherland, "Role of necrosis in regulating the growth saturation of multicellular spheroids", *Cancer Research*, Vol. 48, pp. 2432–2439, 1988.
- [52] R. Venkatasubramanian, M. A. Henson, N. S. Forbes, "Incorporating energy metabolism into a growth model of multicellular tumor spheroids", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 242, No. 2, pp. 440–453, 2006.
- [53] J. J. Casciari, S. V. Sotirchos, R. M. Sutherland, "Glucose diffusivity in multicellular tumor spheroids", *Cancer Research*, Vol. 48, pp. 3905–3909, 1988.
- [54] C. Crone, D. G. Levitt, "Capillary permeability to small solutes", In *Handbook of Physiology: A critical, comprehensive presentation of physiological knowledge and concepts*, Section 2: The Cardiovascular System, Vol. IV: Microcirculation, Part 1 (Renkin, E. M. and Michel, C. C., eds). p. 414 and pp. 434–437. Bethesda, ML: American Physiological Society, 1984.
- [55] J. Chorowski, J.M. Zurada, "Extracting rules from neural networks as decision diagrams", *IEEE Trans. Neural Networks*, Vol. 99, pp. 1–12, 2011.
- [56] J. P. Freyer, P. L. Schor, A. G. Saponara, "Partial purification of a protein growth inhibitor from multicellular spheroids", *Biochem. Biophys. Res. Commun*, Vol. 152, pp. 463–468, 1988.
- [57] J. P. Freyer, R. M. Sutherland, "Regulation of growth saturation and development of necrosis in emt6/ro multicellular spheroids by the glucose and oxygen supply", *Cancer Research*, Vol. 46, pp. 3513–3520, 1986. [PubMed: 3708583]
- [58] P. Gerlee, A. R. Anderson, "A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: the emergence of the glycolytic phenotype", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 250, No. 4, pp.705–722. 2008.
- [59] K. O. Hicks, Y. Fleming, B. G. Siim, C. J. Koch, W. R. Wilson, "Extravascular diffusion of tirapazamine: effect of metabolic consumption assessed using the multicellular layer model", *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 42, pp. 641–649, 1998.
- [60] A.R. Anderson, "A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion", *Mathematical Medicine and Biology*, Vol. 22, No. 2, pp.163–86, 2005 Jun 1
- [61] S. Walenta, S. Snyder, Z. Haroon, R. Braun, K. Amin, D. Brizel, W. Mueller-Klieser, B. Chance, M. Dewhirst, "Tissue gradients of energy metabolites mirror oxygen tension gradients in a rat mammary carcinoma model", *International*
- [37] E. Bavafaye-Haghighi, MJ Yazdanpanah, B. Kalaghchi, H. Soltanian-Zadeh, "Multiscale cancer modeling: In the line of fast simulation and chemotherapy", *Mathematical and Computer Modelling*, Vol. 49, No. 7, pp. 1449–64, 2009.
- [۳۸] ایرانمنش ف، نظری م، "مدل سازی پدیده رشد تومور فاقد رگ با رویکرد مدل ساختاری با استفاده از روش المان محدود"، *مهندسی مکانیک مدرس*. دوره ۱۷، شماره ۳، خرداد ۱۳۹۶، صفحه ۱۱۵–۱۲۲
- [۳۹] پورحسن زاده ف، سبزویشان س ح، علیزاده ع م، عصمتی ا، چمنی ر. "مدل رشد تومور جامد بدون رگ بر اساس چرخه سلولی با استفاده از اتوماتای سلولی". *مجله مدل سازی پیشرفته ریاضی*. شماره ۶، دوره ۲، صفحه ۵۵–۷۴. ۱۳۹۵
- [40] F. Pourhasanzade, SH Sabzpushan, AM Alizadeh, E. Esmati, "An agent-based model of avascular tumor growth: Immune response tendency to prevent cancer development", *SIMULATION*, 2017, p. 0037549717699072.
- [41] M. Ghaemi, A. Shahrokhi., "Combination of The Cellular Potts Model and Lattice Gas Cellular Automata For Simulating The Avascular Cancer Growth", *ACRI'06 Proceedings of the 7th international conference on Cellular Automata for Research and Industry*, pp. 297–303, 2006, DOI: 10.1007/11861201_35
- [۴۲] روغنی یزدی، نقوی، حسینی مدل سازی و شبیه سازی فرآیند رشد عروقی تومور، فصلنامه مهندسی پزشکی زیستی، دوره ۹، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۴، صفحه ۱۴۳–۱۶۱
- [43] F. Hosseini, N. Naghavi, "Two dimensional mathematical model of tumor angiogenesis: coupling of avascular growth and vascularization", *Iranian Journal of Medical Physics*, Vol. 12, No. 3, pp. 145–66, 2015.
- [44] F. Hosseini, N. Naghavi, "Modelling Tumor-induced Angiogenesis: Combination of Stochastic Sprout Spacing and Sprout Progression", *Journal of Biomedical Physics and Engineering*. 2016 May 2.
- [45] N. Naghavi, FS Hosseini, M. Sardarabadi, H. Kalani, "Simulation of tumor induced angiogenesis using an analytical adaptive modeling including dynamic sprouting and blood flow modeling", *Microvascular research*. Vol. 107, pp. 51–64, 2016.
- [46] M. Sefidgar, M. Soltani, K. Raahemifar, M. Sadeghi, H. Bazmara, M. Bazargan, MM. Naeenian, "Numerical modeling of drug delivery in a dynamic solid tumor microvasculature", *Microvascular research*, Vol. 99, pp. 43–56, 2015.
- [47] N. Kazmi, M.A. Hossain, R.M. Phillips, M.A. Al-Mamun, R. Bass, "Avascular tumour growth dynamics and the constraints of protein binding for drug transportation", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 313, pp. 142–52, 2012 Nov 21.
- [48] T. Alarcon, H.M. Byrne, P. K. Maini, "A multiple scale model for tumor growth", *Simulation*, Vol. 3, pp. 440–475, 2004.
- [49] S. H. Dairkee, S. H. Deng, M. R. Stampfer, R. M. Waldman, and H. S. Smith, "Selective cell culture

- [64] D.M. Brizel, T. Schroeder, R.L. Scher, S. Walenta, R.W. Clough, M.W. Dewhirst, W. Mueller-Klieser, "Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer", *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Vol. 51, No. 2, 2001 Oct 1.
- [62] S. Li, Z. Han, Y. Ma, R. Song, T. Pei, T. Zheng, J. Wang, D. Xu, X. Fang, H. Jiang, L. Liu, "Hydroxytyrosol inhibits cholangiocarcinoma tumor growth: an in vivo and in vitro study", *Oncology reports*, Vol. 31, No. 1, pp. 145-52, 2014 Jan 1.
- [63] B. Ribba, T. Alarcon, K. Marron, P.K. Maini, and Z. Agur, "The Use of Hybrid Cellular Automaton Models for Improving Cancer Therapy", *In Cellular Automata*, Vol. 3305, pp. 444-453, 2004.