

Modeling of tumor growth by considering immune system cells and extracellular matrix in 2 dimensions by using cellular automata and game theory

S. Mazdeyasna¹, A.H. Jafari^{2*}

¹M.Sc Student, Faculty of biomedical Engineering, Islamic Azad University, science and Research Branch
mazdeyasna_siavash@yahoo.co.uk

²Assistant Professor, Faculty of biomedical Engineering, Islamic Azad University, science and Research Branch
amir-h-jafari@rcstim.ir

Abstract

In this paper, two models are introduced based on cellular automata and the game theory to study behavior, growth, development and morphology of cancerous cells by assuming nutrition supplies, extracellular matrix, and immune cells. A two-dimensional cellular automaton combine with game theory is considered as the structure of model. The cellular automata modeling framework can be an efficient approach to a number of biological problems; and game theory aims to help us to understand situations in which decision-makers interact such as competitive activity.

In the first model, we consider different oxygen supplies to study the growth and invasion of cancerous cell. The results of our simulation are validated by the results of other articles. The results show that the number of cancerous cells is easily changed by changing amount of oxygen supplies, but invasive distance of tumor cells is not easily affected by this factor. Furthermore the results of this model are not linear, that could show the improvement of the model. In addition, this model has the ability of producing metastasis, as it is shown. In the second model, the interaction between immune cells and cancerous cells are considered. Two-dimensional cellular automata and game theory are used for this purpose. In this model the behavior of cellular automata is determined by the game theory. The rules of cellular automata are determined by game theory table, so each element of the system could make a decision separately.

Keywords: cancer model, cellular automata, game theory, immune system, extracellular matrix.

* Corresponding author

Address: Amir Homayun Jafari, Faculty of biomedical Engineering, Islamic Azad University, science and Research Branch, Tehran, Iran
Tel: +98 21 66466383
Fax: +98 21 66466383
E-mail: amir-h-jafari@rcstim.ir

مدلسازی رشد سرطان با توجه به تاثیرات سلول های سیستم ایمنی و ماتریکس خارج سلولی در فضای دو بعدی و با بکارگیری اتوماتای سلولی و تئوری بازی ها

سیاوش مزدیسنا^۱، امیر همایون جعفری^{۲*}

^۱ کارشناس ارشد مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

mazdeyasna_siavash@yahoo.co.uk

^{۲*} استادیار گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

amir-h-jafari@rcstim.ir

چکیده

در این مقاله با در نظر گرفتن مواد غذایی، ماتریکس خارج سلولی و سلول های سیستم ایمنی بعنوان پارامتر های تاثیر گذار در نحوه رشد، گسترش و مورفولوژی بافت سرطانی به بررسی مدلی بر اساس اتوماتای سلولی و تئوری بازی ها در زمینه رشد سرطان پرداخته ایم. اتوماتای سلولی در بررسی مسائل زیستی از اهمیت زیادی برخوردار است و تئوری بازی ها در شناختن تعامل میان عنصر های تصمیم گیرنده حائز اهمیت می باشد.

در این تحقیق برای بررسی رفتار و گسترش سلول های سرطانی دو مدل را مطرح می نماییم. در مدل اول هدف ما از ارائه مدل بررسی نحوه رشد و گسترش سلول های سرطانی با توجه به مواد غذایی (اکسیژن) موجود در بافت می باشد. در نهایت جهت اعتبارسنجی مدل، نتایج شبیه سازی ها را با نتایج مقالات دیگر مقایسه نموده ایم. در نتایج ملاحظه خواهید نمود که میزان مواد غذایی (اکسیژن) تاثیر قابل ملاحظه ای در تعداد سلول های سرطانی ایجاد شده دارد، ولی این تاثیر در رابطه با تهاجم سلول های سرطانی به مراتب کمتر می باشد. لازم به ذکر می باشد که نتایج مدل پیشنهادی از جواب های خطی فاصله گرفته است که این بیانگر بهبود نتایج مدل می باشد، همان گونه که در نتایج قابل ملاحظه می باشد این مدل قابلیت ایجاد متاستاز را نیز پوشش می دهد. در مدل دوم نحوه عملکرد متقابل سلول های سرطانی و سلول های سیستم ایمنی مورد بررسی قرار گرفته است و برای این منظور از اتوماتای سلولی و تئوری بازی ها استفاده نموده ایم. بر اساس اتوماتای سلولی دو بعدی مدلی ارائه می شود که نحوه عملکرد اتوماتای سلولی توسط تئوری بازیها تعیین می گردد. در واقع قوانین اتوماتای سلولی بر اساس جدول تئوری بازی ها تعیین می شود و هر یک از عناصر سیستم بصورت جداگانه از قابلیت تصمیم گیری برخوردار می باشند.

کلیدواژگان: مدلسازی سرطان، اتوماتای سلولی، تئوری بازی ها، سیستم ایمنی، ماتریکس خارج سلولی.

عهده دار مکاتبات

نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده مهندسی پزشکی

تلفن: ۰۲۱۶۶۴۶۶۳۸۳، دورنگار: ۰۲۱۶۶۴۶۶۳۸۳، پیام نگار: amir-h-jafari@rcstim.ir

۱- مقدمه

خارج سلولی^۱، مدل اشاره شده در مدل‌سازی رشد سرطان در دو بعد با استفاده از اتوماتای سلولی بصورت شعاعی^۲ و شاخه دار^۳ [۹] را با در نظر گرفتن اکسیژن به عنوان مواد غذایی، شبیه سازی نموده و مورد بررسی قرار داده ایم، برای این منظور از روش های مبتنی بر اتوماتای سلولی استفاده نموده ایم، در ادامه مدلی را برای در نظر گرفتن نحوه تقابلات سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی مطرح نموده ایم و برای بررسی نحوه واکنش متقابل این عناصر (سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی)، از روش های مبتنی بر تئوری بازی ها استفاده نموده ایم.

ساختار موارد اشاره شده در این مقاله به ترتیب زیر می باشد: در بخش بعد به مروری بر کار های گذشته می پردازیم، در بخش سوم بیولوژی مسئله را مطرح نموده، در بخش چهارم ساختار مدل های پیشنهادی و نحوه شبیه سازی این مدل ها را مطرح می نماییم. نتایج مدل ها در بخش ۵ مورد بررسی قرار می گیرد و بحث و نتیجه گیری در بخش ۶ مطرح می گردد.

۲- مروری بر کار های گذشته

در چند دهه اخیر انقلابی در رابطه با دانسته های مربوط به بیولوژی سرطان صورت پذیرفته است [۱۰]، تغییرات ژنتیکی که به تومور بدخیم ختم می گردد شناسایی شده است [۱۱ و ۱۲] و مکانیزم هایی که در تهاجم تومور نقش دارند مشخص شده است [۱۳ و ۱۴]. شیوه های محاسباتی مدل‌سازی رشد سرطان با استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی [۱۵ و ۱۶] و معادلات دیفرانسیل جزئی [۱۷ و ۱۸] مورد بررسی قرار گرفته است و بتازگی روش های مفهومی به روش های محاسباتی قبلی اضافه شده است.

اتوماتای سلولی نخستین بار توسط Neumann و Ulam معرفی گردید [۱۹]، مدل های بر پایه اتوماتای سلولی به صورت گسترده ای در مدل‌سازی حوزه زمان-مکان سیستم های زیستی مورد استفاده قرار گرفته است [۲۰]، استفاده از اتوماتای سلولی در رابطه با مدل‌سازی سرطان نخستین بار توسط Duchtig و Vogelsaenger و در رابطه با تاثیرات

مدلسازی کلاسیک سیستم های بیولوژیکی با استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی^۱ و معادلات دیفرانسیل جزئی^۲ به بررسی و شبیه سازی سیستم های زیستی می پردازد [۱]. استفاده از سیستم های رایج، محدودیت های قابل توجهی را در مدل‌سازی ایجاد می نماید. یکی از محدودیت های رایج در تحقیقات ریاضی برای دستیابی به یک مدل مناسب، پیچیدگی های زیستی است که در موارد مربوط به فیزیولوژی، زیست مولکولی و ژنتیک این مسئله مشهود تر می باشد [۲]. پیچیدگی ها می توانند در ابعاد و اندازه های مختلفی از جمله ژن، مولکول، سلول، بافت، ارگان و بدن مورد بحث و بررسی قرار گیرند [۳].

در این مقاله ما بر اساس روش های مبتنی بر اتوماتای سلولی به مدل‌سازی نحوه رشد و گسترش سلول های سرطانی می پردازیم، و با استفاده از تئوری بازی ها نحوه تقابل و تعامل سلول های سرطانی و سیستم ایمنی را مورد بررسی قرار می دهیم. استفاده از مدل های الهام گرفته از ساختار فیزیولوژیکی^۳ یکی از روش های موجود برای فائق آمدن بر مشکل ذکر شده می باشد [۴ و ۵].

علت ایجاد بسیاری از بیماری ها این است که سلول های تخصصی، توانایی انجام وظیفه تعیین شده را ندارند. ولی این اختلاف عملکرد در سرطان یک مرحله پیشرفته تر می باشد، علاوه بر اینکه سلول های سرطانی در حفظ فعالیت ویژه خود ناتوانند، به خود نیز ضربه وارد می کنند، سلول های سرطانی برای زنده ماندن با سلول های طبیعی رقابت می کنند و از انتخاب طبیعی^۴ و قدرت تغییرات ناگهانی در موارد ژنتیکی برای تکرار مسیر تکاملی خود استفاده می کنند [۶]. در حالت عادی نرخ تولید سلول های جدید متناسب با نرخ از بین رفتن سلول ها می باشد، ولی این نرخ در سلول های سرطانی بیش از میزان احتیاج می باشد که این امر موجب به خطر انداختن حیات دیگر سلول ها می شود [۷] بنابراین بعلاوه آسیب وارده به مکانیسم های تنظیم کننده طبیعی، این سلول ها بطور غیر قابل کنترل رشد می نمایند [۸].

در این مقاله با توجه به در نظر گرفتن تاثیرات ماتریکس

¹ ODE
⁵ Extra Cellular Matrix

² PDE
⁶ radially symmetric structures

³ Physiologically-Structured
⁷ branch-like structures

⁴ Natural Selection

هرچند ما در این تحقیق ژنتیک سلولی را مورد بررسی قرار نداده و به بررسی رخدادهای در مقیاس سلولها و تعاملات آنها پرداخته ایم. زمانی که DNA یک سلول تغییر می‌کند، عملکرد سلول مذکور با سلولهای سالم اطراف خود تفاوت می‌یابد و دیگر فعالیت‌های سلولهای طبیعی بدن را انجام نمی‌دهد و بعلاوه آسیب وارده به مکانیسم‌های تنظیم‌کننده طبیعی، این سلولها بطور غیر قابل کنترل رشد می‌نمایند [۸]، این عملکرد موجب تغییر در نرخ تکثیر به مرگ سلولهای سرطانی نسبت به سلولهای بافت نرمال می‌گردد [۴۰-۴۱]. رشد سرطان اغلب به صورت طبیعی توسط سیستم ایمنی میزبان و یا با توجه به یک عامل خارجی مانند شیمی درمانی، متوقف می‌شود [۴۲]. رفتار تومورهای سرطانی با توجه به در نظر گرفتن مقادیر اولیه می‌تواند سه نوع نتیجه تهاجم بافت سرطانی، همزیستی و حذف تومور سرطانی را به همراه داشته باشد [۳۷]. رشد و توسعه تومور یک پروسه بسیار پیچیده می‌باشد که در آن تعاملات بسیاری نقش بازی می‌نمایند از جمله گریز از پاسخ سیستم ایمنی میزبان [۴۳]، فرسایش^۱ ایجاد شده توسط ماتریکس خارج سلولی [۴۴] و ایجاد رگ [۴۵]. نحوه گسترش فضایی مواد غذایی نقش تعیین‌کننده‌ای را در نحوه رشد تومور ایفا می‌نماید [۴۶-۴۸].

تهاجم تومور و ایجاد متاستاز از موانع و مصائب اصلی در رابطه با ارائه راه‌حلی برای درمان تومورهای سرطانی به شمار می‌رود. متاستاز یک پروسه پیچیده چندمرحله‌ای می‌باشد که نیازمند تعامل بین سلولهای مهاجم و ماتریکس خارج سلولی می‌باشد [۴۹]. در سیر تغییرات نئوپلازی^{۱۲} پوست همراه با رخدادهای ویژه مورفولوژیک سلولهای سرطانی، ترکیبات سطح سلول و ماتریکس خارج سلولی نیز تغییر می‌یابند. این تغییرات در بسیاری موارد پیش‌سازهای مناسبی برای تهاجم سلولهای سرطانی به لایه‌های زیرین و متاستازهای دور دست می‌باشند [۵۰]. ماتریکس متالوپروتئینازها^{۱۳} در هضم پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی نگهدارنده سلولها و افزایش رفتار متاستازی تومورهای بدخیم انسانی نقش مهمی دارد [۵۱].

رادیوتراپی پیشنهاد گردید [۲۱]. اتوماتای سلولی در زمینه مدل‌سازی تومورهای سرطانی در مواردی از قبیل مدل نمودن رشد تومورهای یکپارچه [۲۲]، در پیدایش فنوتیپ گلیکوتیک^{۱۴} [۲۳]، بررسی رشد تومور یکپارچه با توجه به درمان و در حالت فاقد وجود عروق خونی [۲۴]، در مدل‌سازی و تشریح دینامیک دو بعدی سلولهای سرطانی کروی در محیط آزمایشگاهی [۲۵]، بررسی پاسخ سلول به رادیوتراپی با دوزهای مختلف [۲۶] و پیش‌بینی رفتار تومورهای تهاجمی [۲۷] مورد استفاده قرار گرفته است.

تئوری بازیها توسط Neumann و Morgenstern به عنوان مدلی برای بررسی تعامل دو و یا تعداد بیشتری عنصر که رفتاری منطقی دارند مطرح شد [۲۸]. هدف تئوری بازیها کمک به ما در درک وضعیت تعامل میان تصمیم‌گیرنده‌ها، مانند وضعیت رقابتی بین بازیگرها که طبق مجموعه‌ای از قوانین به رقابت با یکدیگر می‌پردازند، می‌باشد [۲۹]. تئوری بازیها بصورت کلاسیک در زمینه اقتصاد مورد استفاده قرار گرفته است [۳۰] و Tomlinson برای اولین بار از این روش در زمینه مدل‌سازی سرطان به صورت فرضی^۹ و برای مدل نمودن تعامل میان سلولهای سرطانی استفاده نمود است [۳۱]. تئوری بازیها در رابطه با بیولوژی بصورت تکاملی [۳۲ و ۳۳]، ارتباط فنوتیپ-ژنوتیپ^{۱۱} تومور مغزی [۳۴]، استراتژیهای بقا برای نوعی قارچ و در ارتباط با ماکروفاژ [۳۵]، در زمینه تحلیل موارد مربوط به جهش، تهاجم و پیشرفت سرطان در مراحل اولیه، [۳۶]، استراتژیهای درمانی تومور [۳۷] و مطالعه پیدایش تهاجم در تومورها و پیشنهاد روش‌های درمانی [۳۸] مورد استفاده قرار گرفته است.

۳- بیولوژی

بطور خلاصه می‌توانیم بگوییم که سرطان یک بیماری ژنتیکی می‌باشد. اگرچه سرطان بیماری بسیار پیچیده‌ای است و عوامل محیطی و غیر ژنتیکی نیز در بسیاری از مراحل آن نقش بازی می‌کنند، اما بیشترین کمک در فهم سرطان حاصل پیشرفت مطالعات بیولوژی مولکولی است [۳۹]،

⁸Glycolytic Phenotype
¹¹ Degradation

⁹ Hypothesis
¹²Neoplasia

¹⁰ Genotype-Phenotype
¹³Matrix Metalloproteinases (MMPs)

۴- مدلسازی

در ابتدا در این بخش می خواهیم نحوه رشد و گسترش تومور سرطانی را مورد بررسی قرار دهیم و تاثیر ماتریکس خارج سلولی را مورد بحث قرار دهیم و در نهایت مدلی را برای نحوه عملکرد متقابل سیستم ایمنی و سلول های سرطانی مطرح نماییم. در این قسمت در جستجوی روابط کمی و محاسباتی برای ایجاد مدل هستیم و مدل های مبتنی بر اتوماتای سلولی را مورد استفاده قرار داده ایم تا در جهت تکمیل و بسط مدل اشاره شده در مرجع [۹] گام های موثری برداریم. در بخش ۴-۲ نیز بحث های مربوط به عملکرد متقابل سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی را با بکارگیری تئوری بازی ها به عنوان عامل تعیین کننده رفتار اتوماتای سلولی مطرح می نماییم.

۴-۱- مدل رشد سرطان با توجه به در نظر گرفتن

تاثیر ماتریکس خارج سلولی

در این مدل برای شروع مدلسازی ابتدا چهار سلول سرطانی را بعنوان شرایط اولیه را در نظر گرفته ایم. شرایط اولیه میزان مواد غذایی را که در این مدل اکسیژن فرض شده است، بصورت تصادفی در نظر گرفته ایم، اما میزان غلظت مواد غذایی موجود در بافت قابل تنظیم می باشد. قابل ذکر است که بعلت اینکه محل رگ ها در نظر گرفته نشده است، مواد غذایی را بصورت تصادفی پخش نموده ایم. هر سلول سرطانی با توجه به مواد غذایی قرار گرفته در مجاورت آن، قابلیت تکثیر پیدا می کند و برای اجتناب از پیچیدگی مدل تنوع مواد غذایی و نحوه تاثیرات آن را در مدل مورد بررسی قرار نداده ایم. در این مدل حالت بعدی هر سلول با توجه به سلول های همسایه و خود آن سلول مشخص می شود [۵۲] و حالت فضایی بافت مورد نظر حائز اهمیت می باشد. قابل ذکر است که بافت احاطه کننده تومور شامل سلول های گوناگونی از بافت میزبان از جمله فیروبلاست ها، ماکروفاژ ها، عروق خونی و ... می باشد ولی در این مدل ما تنها نقش اکسیژن و ماتریکس خارج سلولی را مورد بررسی قرار می دهیم. برای ساده سازی روابط مربوط به فرسایش

ایجاد شده توسط ماتریکس خارج سلولی را بدون توجه به ویژگی های بافت سرطانی و بر حسب زمان در نظر گرفته شده است. قوانین مربوط به مدلسازی مذکور را با توجه به الگوی نحوه رشد سلول های سرطانی بر اساس میزان اکسیژن موجود در بافت، در نظر گرفته شده است [۹].

مرحله نخست: انتخاب شبکه

برای سلول های سرطانی ca و مواد غذایی nu یک شبکه 150×150 در نظر گرفته شده و A درصد سلول های مرتبط با مواد غذایی نیز بطور تصادفی یک اختیار شده است.

مرحله دوم: بهنگام نمودن عناصر سلول های همسایه

$$p = \text{mod}(k, 2)$$

$$x^{(k)} = [1 + p, 3 + p, 5 + p, \dots, s - 3 + p]$$

$$y^{(k)} = [1 + p, 3 + p, 5 + p, \dots, r - 3 + p]$$

k بیانگر تعداد تکرار ها، r و s ابعاد شبکه که 150 در نظر گرفته شده اند در نتیجه بردار ها موقعیت $x^{(k)}$ و $y^{(k)}$ دارای ابعاد 1×150 می باشند.

مرحله سوم: تنظیم سرعت جابجایی

$v^{(k)}$ ، یک شبکه $r \times s$ می باشد که B درصد عناصر آن بصورت تصادفی یک در نظر گرفته شده و مابقی عناصر شبکه صفر می دباشند (ماتریس مکمل).

$$v_1^{(k)} = 1 - v^{(k)}$$

در نتیجه ماتریس های $v^{(k)}$ و $cv^{(k)}$ که سرعت جابجایی را نشان میدهند 150×150 می باشند.

مرحله چهارم، قوانین نحوه گسترش مواد غذایی:

$$nu^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] =$$

$$nu^{(k-1)}[x^{(k)}, (y^{(k)} + 1)] * v^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] +$$

$$nu^{(k-1)}[(x^{(k)} + 1), y^{(k)}] * cv^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}]$$

$$nu^{(k)}[(x^{(k)} + 1), y^{(k)}] =$$

$$nu^{(k-1)}[(x^{(k)} + 1), (y^{(k)} + 1)] * v^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] +$$

$$nu^{(k-1)}[x^{(k)}, y^{(k)}] * cv^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}]$$

$$nu^{(k)}[x^{(k)}, (y^{(k)} + 1)] =$$

$$nu^{(k-1)}[x^{(k)}, y^{(k)}] * v^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] +$$

$$nu^{(k-1)}[(x^{(k)} + 1), (y^{(k)} + 1)] * cv^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}]$$

همچنین • و ○ عملگرهای مورفولوژیک بسته و باز می باشند که در ضمیمه آورده شده است.

مرحله هفتم: بر آورده شدن شرط پایان

در این مرحله در صورت برآورده نشدن شرط پایان (تکرار تا k مرتبه)، مواد غذایی نواحی سرطانی را صفر نموده و به مرحله دوم باز می گردیم.

۴-۲- مدل رشد سرطان با در نظر گرفتن

عملکرد متقابل سیستم ایمنی

در این بخش با استفاده از اتوماتای سلولی و تئوری بازی ها بدنبال تعریف مدلی برای بررسی عملکرد متقابل سلول های سرطانی و سلول های سیستم ایمنی هستیم. در این بخش الگویی را برای نحوه رشد سلول های سرطانی با توجه به دیفیوژن اکسیژن تعریف می نمایم و سپس با توجه به روشی بر پایه تئوری بازی ها، قوانین اتوماتای سلولی را برای هر یک از سلول های سالم و سرطانی تعیین می نمایم.

نحوه گسترش مواد غذایی در این مدل بر اساس روابط دیفیوژن می باشد [۵۳]. در رابطه ۶ نحوه گسترش مواد غذایی را ملاحظه می نمایم.

$$\frac{\partial N(\vec{x}, t)}{\partial t} = D \nabla^2 N(\vec{x}, t) - f_{(p,m)}(\vec{x}) \quad (7)$$

که در این رابطه $N(\vec{x}, t)$ نشان دهنده مواد غذایی در محل و در زمان t ، D ثابت دیفیوژن و $f_{(p,m)}(\vec{x})$ میزان مصرف مواد غذایی توسط سلول های سرطانی تکثیر شونده می باشد. ضریب D بگونه ای تنظیم شده است که بیانگر میزان دیفیوژن اکسیژن باشد [۵۴].

نحوه تکثیر سلول های سرطانی در غیاب سلول های سیستم ایمنی نیز با توجه به اکسیژن موجود در سلول های مجاور می باشد، به منظور حفظ شدن حالت کروی گسترش سلول ها، همسایگی را در گام های زوج و فرد تغییر می دهیم. این همسایگی در گام های زوج و فرد به صورت ساده یا قطری در نظر گرفته می شود [۲۳]. این تغییر همسایگی در شکل ۴-۱ نشان داده شده است.

$$\begin{aligned} nu^{(k)}[(x^{(k)} + 1), (y^{(k)} + 1)] = \\ nu^{(k-1)}[(x^{(k)} + 1), y^{(k)}] * v^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] + \\ nu^{(k-1)}[x^{(k)}, (y^{(k)} + 1)] * cv^{(k)}[x^{(k)}, y^{(k)}] \quad (3) \end{aligned}$$

در روابط فوق منظور از عملگر "*" که ضرب آرایه در آرایه عناصر ماتریس می باشد. شبکه $nu^{(k)}$ بصورت یک ماتریس 150×150 می باشد.

مرحله پنجم: ایجاد خوشه های پیوسته برای ایجاد سلول های سرطانی

در این مرحله ca با توجه به قوانین اتوماتای سلولی و در نظر گرفتن تاثیر مواد غذایی بر اساس معادله (۴) تنظیم می گردد. ca بصورت یک ماتریس باینری نمایش داده می شود که نشان دهنده سلول های میزبان (۰) و یا سلول های سرطانی (۱) می باشد. در واقع سلول های سرطانی ایجاد شده تابعی از مواد غذایی همسایگی مور^۱ مطابق رابطه (۳) می باشد.

(۴)

$$\begin{aligned} ca^{(k)}[i, j] = f(nu^{(k)}[t, j] + nu^{(k)}[t + 1, j] \\ + nu^{(k)}[t - 1, j] + nu^{(k)}[t, j + 1] \\ + nu^{(k)}[t, j - 1] + nu^{(k)}[i - 1, j - 1] \\ + nu^{(k)}[t + 1, j + 1], ca^{(k)}[t \pm 1, j \pm 1]) \end{aligned}$$

حال اگر $ca^{(k)}$ عددی بزرگتر از یک باشد، این ناحیه سلول های سرطانی جدید را تشکیل می دهد که این سلول ها به تومور ایجاد شده در حالت قبل اضافه می گردد.

مرحله ششم: تاثیر ماتریکس خارج سلولی

عناصر ساختاری st به صورت زیر در نظر گرفته شده است. که با توجه به بافت قابل تنظیم می باشد.

$$st = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (5)$$

تاثیر فرسایشی ماتریکس خارج سلولی به صورت رابطه ۶ می باشد که می تواند در فواصل زمانی خاصی به سیستم اعمال گردد.

$$ca^{(k)} = (ca^{(k)} * st) \circ \quad (6)$$

¹⁴ Moore neighborhood

در اولین نگاه می توان فهمید که بهترین پیامد را در یک حرکت همزمان، $pa1b1$ برای سلول های سرطانی به ارمغان می آورد، بنابراین خواهیم داشت:

$$pa1b1 > pa1b2, pa2b1, pa2b2 \quad (۸)$$

در فاز اول تکثیر، سلول آسیب پذیری بسیاری دارد و در این مرحله مرگ سلولی^{۱۷} رخ می دهد [۵۵]. بنابراین رابطه ۹ را در نظر می گیریم که در واقع بیانگر این نکته می باشد که زمانی که سلول سرطانی در حال تکثیر می باشد، آسیب وارده به سلول های سرطانی از جانب سلول های سیستم ایمنی بیشتر از حالت سکون می باشد.

$$pa1b2 < pa2b1, pa2b2 \quad (۹)$$

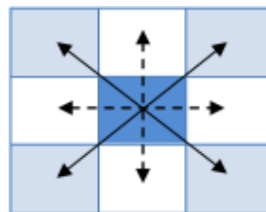
در ادامه با توجه به آسیب پذیری سلول در حال تکثیر [۵۵] می توان نتیجه گرفت که سلول در حالت سکون مقاومت بیشتری دارد و می توان رابطه ۱۰ را در نظر گرفت که استراتژی سکون-جابجایی آسیب بیشتری را برای سلول های سرطانی به همراه می آورد.

$$pa2b2 > pa2b1 \quad (۱۰)$$

با توجه به روابط مذکور این پیامد ها را بر اساس نسبت سلول های سرطانی به سلول های سیستم ایمنی تعیین گردیده اند. بر اساس نتایج حاصله از بازی، قانون مربوط به اتوماتای سلولی بر روی هر یک از سلول های سرطانی و سلول های ایمنی اعمال می نماییم و در واقع هر یک از سلول های سرطانی در زمان مواجهه با سلول های سیستم ایمنی به صورت منفرد قابلیت تصمیم گیری و واکنش دارد.

۵- نتایج

در این بخش با توجه به شبیه سازی مدل های مذکور به بررسی نتایج مدل های اشاره شده در بخش قبلی می پردازیم. در شکل ۵-۱ جمعیت سلولی تومور سرطانی با توجه به میزان اکسیژن موجود در بافت نمایش داده شده است.



شکل ۴-۱ نحوه در نظر گرفتن همسایگی اتوماتای سلولی، سلول های سرطانی در زمان عدم حضور سلول های ایمنی. نحوه در نظر گرفتن همسایگی در گام های زوج بصورت ساده (خط چین) و در گام های فرد بصورت قطری (خط) می باشد.

نحوه جابجایی سلول های سیستم ایمنی نیز از اطراف محدوده تعیین شده به سمت مرکز شبکه (محل پیدایش تومور سرطانی) می باشد. به منظور در نظر گرفتن تقابل سلول های سرطانی و سلول های سیستم ایمنی از تئوری بازی ها بهره گرفته ایم و عملکرد این عناصر (سلول های سرطانی و سلول های ایمنی) بر اساس جدول ۱ تنظیم می گیرد، همان طور که در جدول مربوطه مشاهده می نمایید، عناصر بازیگر در این مدل، سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی می باشد که پیامد^{۱۵} بازیکن های مربوط به سلول سرطانی در جدول مشخص شده است، استراتژی های عملکردی سلول های سرطانی به صورت تکثیر و سکون^{۱۶} در نظر گرفته شده و استراتژی های سلول های سیستم ایمنی بصورت جابجایی این سلول ها و عملکرد فعال این سلول ها تعریف گردید است.

جدول ۱- جدول تئوری بازی ها، برای در نظر گرفتن عملکرد متقابل سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی که پیامد های مربوط به سلول های سرطانی را به صورت $pa1b1$ ، $pa1b2$ ، $pa2b1$ و $pa2b2$ نشان داده ایم.

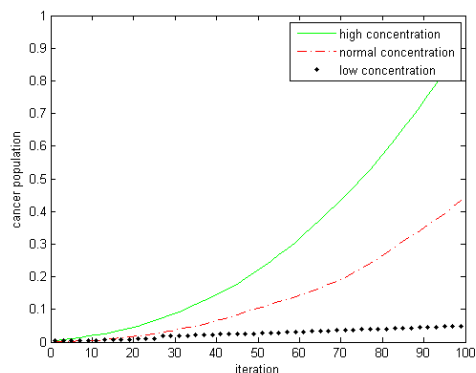
		استراتژی های بازیکن دوم (سلول های سیستم ایمنی)	
		عملکرد فعال	جابجایی
استراتژی های بازیکن اول (سلولهایسرطانی)	تکثیر	Pa1b1	Pa1b2
	سکون	Pa2b1	Pa2b2

¹⁵pay-off

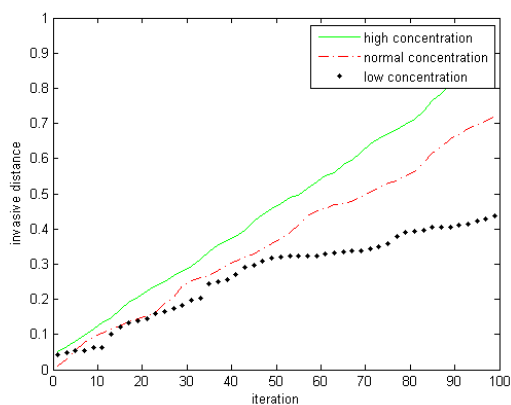
¹⁶Quisient

¹⁷Apoptosis

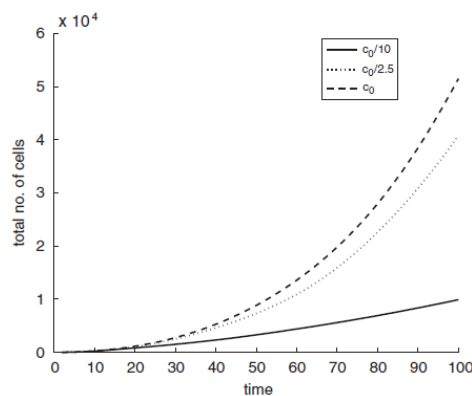
میزان افزایش جمعیت سلول های سرطانی با غلظت زیاد (خط پر)، غلظت نرمال (خط چین) و غلظت کم (نقطه) در نمودارها نشان داده شده است. حالت غلظت کم حالت کمبود اکسیژن^{۱۸} می باشد. در نمودار شکل ۵-۲ میزان گسترش و تهاجم سلول های سرطانی^{۱۹} بر اساس غلظت اکسیژن مورد بررسی قرار گرفته است. منظور از میزان گسترش یا تهاجم بافت حد اکثر فاصله بافت از مرکز شبکه می باشد (محل پیدایش تومور سرطانی).



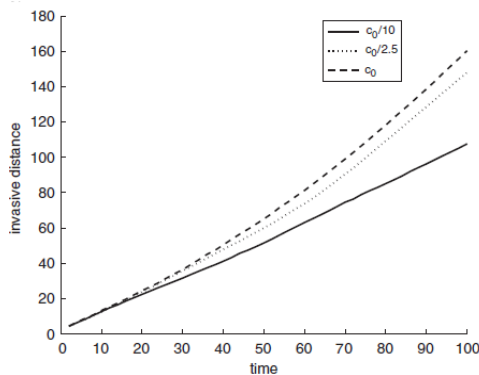
شکل ۵-۱ الف) نمودار جمعیت سلول های سرطانی بر اساس غلظت اکسیژن برای مدل ۱.



شکل ۵-۲ الف) نمودار تهاجم سلول های سرطانی برای مدل ۱.

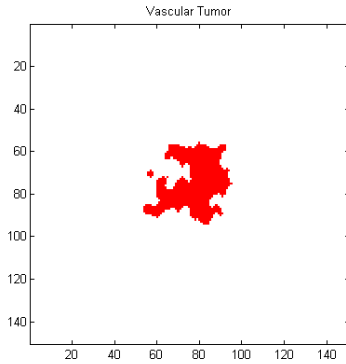


شکل ۵-۱ ب) نمودار جمعیت سلول های سرطانی مدل بر اساس غلظت اکسیژن C_0 موجود [۲۲].



شکل ۵-۲ ب) نمودار تهاجم سلول های سرطانی برای مدل ارائه در مرجع [۲۲].

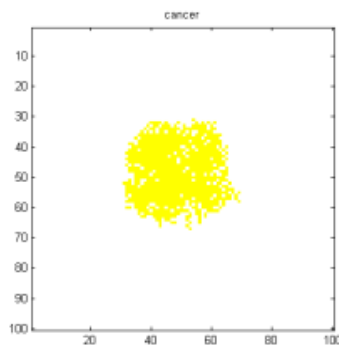
در نمودار شکل ۵-۱ الف) نتایج شبیه سازی مدل رشد سرطان با توجه به مواد غذایی که در اینجا محدود به اکسیژن می باشد مورد بررسی قرار داده ایم و شبیه سازی را ۱۰ بار تکرار نموده و میانگین جمعیت سلولی میانگین را در شکل ۵-۱ الف) نشان داده ایم، برای اعتبار سنجی نتایج این مدل از مرجع [۲۲] استفاده نموده ایم، که نتایج مذکور را در شکل ۵-۱ ب) ملاحظه می نمایید. با مقایسه شکل های ۵-۱ الف) و ب) حساسیت به غلظت اکسیژن و رشد نمایی مشاهده می شود.



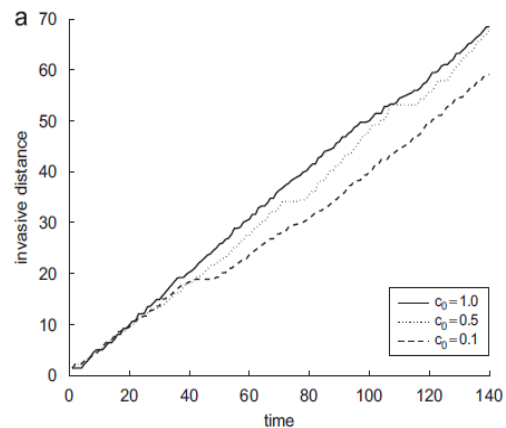
شکل ۳-۵ نمایشی از بافت سرطانی با در نظر گرفتن ماتریکس خارج سلولی.

در شکل ۳-۵ یک نمونه از تصویر دو بعدی از بافت سرطان را که توسط مدل مذکور شبیه سازی شده است به نمایش گذاشته ایم، در این شکل همان طور که می بینید یک بافت از توده سرطانی جدا شده است و متاستاز اتفاق افتاده است و می توان به این نکته توجه نمود که اضافه نمودن تاثیرات ماتریکس خارج سلولی احتمال رخداد متاستاز را به مدل پیشنهادی اعمال نموده است که بیانگر نقش موثر ماتریکس خارج سلولی در رخداد متاستاز می باشد [۴۹-۵۱]. در واقع متاستاز یک پروسه پیچیده چندمرحله ای می باشد که نیازمند تعامل بین سلول های مهاجم و ماتریکس خارج سلولی می باشد [۴۹].

نتایج شبیه سازی مربوط به مدل رفتار متقابل سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی را با توجه به اتوماتای سلولی و تئوری بازی ها در شکل ۴-۵ ملاحظه می نمایید.



شکل ۴-۵ (الف) تصویر بافت سرطانی به ازای سلول های سیستم ایمنی به غلظت k_1 بعد از ۵۰۰ بار تکرار در مدل ۲.



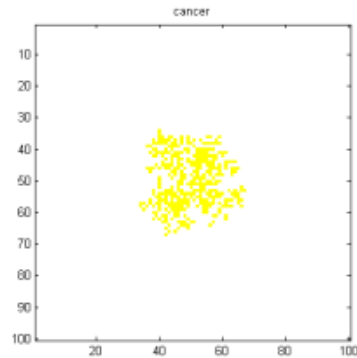
شکل ۲-۵ (ج) نمودار تهاجم سلول های سرطانی برای مدل ارائه در مرجع [۲۳].

میزان گسترش سلول های سرطانی غیر خطی است و به نتایج مرجع [۲۳] نزدیکتر است. مدل [۲۳] که یکسال بعد از مدل [۲۲] در سال ۲۰۰۹ و با در نظر گرفتن تاثیرات ماتریکس خارج سلولی منتشر شد را در شکل ۲-۵ (ج) مشاهده می نمایید. در نمودار های شکل ۲-۵ (ج) نتایج از جواب های خطی فاصله گرفته است. لازم به ذکر است که جواب های مدل پیشنهادی در بخش ۴-۱ این مقاله نیز خطی نبوده که این بیانگر اصلاح ایجاد شده در مدل [۲۳] نیز می باشد.

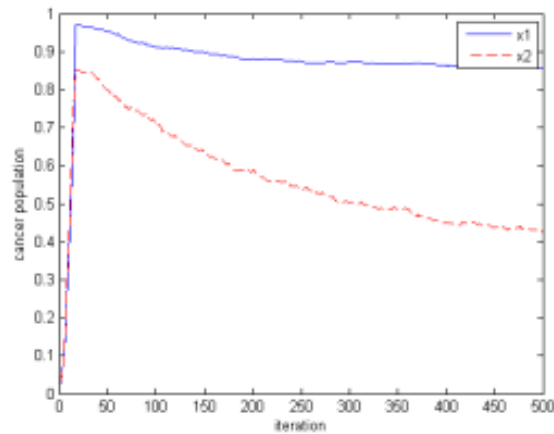
در شکل های ۱-۵ و ۲-۵ افزایش رشد تومور و تهاجم بافت سرطانی با در نظر گرفتن افزایش اکسیژن مشهود می باشد ولی همان طور که در مدل های ارائه شده در مرجع [۲۲ و ۲۳] مطرح می شود نکته قابل توجه در این نمودارها میزان حساسیت پارامتر های ذکر شده به میزان اکسیژن می باشد که همان طور که در شکل های ۱-۵ و ۲-۵ مشهود می باشد افزایش مواد غذایی باعث تاثیر زیادی در جمعیت سلول های سرطانی دارد ولی در مورد تهاجم بافت سرطانی این حساسیت به مراتب کمتر می باشد و رفتار غیرخطی و پیچیده تری دارد.

سرطانی می باشند و در نهایت در نمودار خط پر (آبی رنگ) به حالت همزیستی رسیده ایم و در نمودار خط چین (قرمز رنگ) سلول های سیستم ایمنی قادر به کاهش سلول های سرطانی می باشند که در شبیه سازی های مربوطه تعداد سلول های سیستم ایمنی را افزایش داده ایم. در حالتی که میزان سلول های سیستم ایمنی را افزایش داده ایم نتایج نشان دهنده کاهش سلول های سرطانی می باشد و همان طور که در شکل ۵-۴ (ب) ملاحظه می نمایم فروپاشی تومور سرطانی مشهود می باشد در حالی که در شکل ۵-۴ (الف) تصویر بافت تصاویر مربوط به بافت سرطانی نشان دهنده باقی ماندن توده سرطانی می باشد. تصاویر مربوط به بافت سرطانی برای هر دو حالت مربوط به لحظه پایانی و در گام پانصدم شبیه سازی می باشد.

رفتار تومور های سرطانی با توجه به در نظر گرفتن مقادیر اولیه می تواند سه نوع نتیجه را به همراه داشته باشد: (نوع اول) افزایش تکثیر سلول های سرطانی که به نابودی سلول های بافت میزبان منجر می گردد، (نوع دوم) به یک حالت پایداری بین سلول های سرطانی و بافت نرمال رسیده ایم که این حالت همزیستی به تشکیل تومور خوش خیم منجر می گیرد و (نوع سوم) که در این حالت سلول های سرطانی توسط مواردی از قبیل سیستم ایمنی حذف میگردند [۳۷]. که مدل های پیشنهاد شده در بخش ۴-۱ که نتایج آن ها را در شکل ۵-۱ (الف) و ۵-۲ (ب) ملاحظه می نمایم نتایج مربوط به نوع اول را نتیجه داده اند. حتی در رابطه با فاز اولیه رفتار تومور مدل پیشنهادی در بخش ۴-۲ نیز این نتیجه را ملاحظه می نمایم، در حالی که مدل های پیشنهادی در بخش ۴-۲ با توجه به مقادیر سلول های ایمنی موجود می توانند نتایج نوع دوم و سوم را نتیجه دهند و در نمودار شکل ۵-۴ (ج) مشاهده می نمایم که نمودار خط پر به حالت همزیستی منجر گردید و نتایج نوع دوم را به همراه داشت و در نمودار خط چین که تعداد سلول های سیستم ایمنی را زیاد نمودیم، نتایج نوع سوم که مربوط به حذف سلول های تومور می شود را مشاهده می نمایم.



شکل ۵-۴ (ب) تصویر بافت سرطانی به ازای سلول های سیستم ایمنی به غلظت k_2 بعد از ۵۰۰ بار تکرار در مدل.



شکل ۵-۴ (ج) جمعیت سلول های تومور سرطانی مدل ۲ به ازای دو مقدار متفاوت سلول سیستم ایمنی.

در قسمت (ج) این شکل، نمودار جمعیت سلول های سرطانی را مشاهده می نمایم. در نمودار مربوطه می توان دو فاز عملکردی برای سلول های سرطانی قائل شد، در فاز اول این سلول ها بصورت گسترده ای رشد می نمایند و این عملکرد نشان دهنده تاخیر در پاسخ دهی سیستم ایمنی می باشد و در این مرحله مواد غذایی مورد نیاز نقش تعیین کننده ای در رشد تومور دارند [۵۶] که از طریق دیفیوژن در اختیار تومور قرار می گیرد [۵۷] و در ادامه که سلول های سیستم ایمنی وارد عمل می شوند، همان گونه که در شکل ملاحظه می نمایم، سیستم ایمنی قادر به کنترل تهاجم سلول های

۶- بحث و نتیجه گیری

به نظر می رسد با افزایش پیچیدگی عملکرد سیستم به خصوص در رابطه با سیستم ها و مدل های زیستی، استفاده از مدل های مبتنی بر اتوماتای سلولی عملکرد موثرتری را نسبت به روش های کلاسیک از خود نشان می دهند. در نتیجه ما قادر به جمع بندی قوانین در حوزه زمان و مکان می باشیم. همان طور که در شبیه سازی ها نشان داده شده است از اتوماتای سلولی دو بعدی برای بدست آوردن نحوه رشد و گسترش تومورهای سرطانی استفاده شده است و بدین منظور غلظت مواد غذایی در دسترس و نحوه تاثیر ماتریکس خارج سلولی مورد بررسی قرار گرفته اند. در این مقاله نحوه کنترل بافت سرطانی نیز مطرح شده است.

در این مقاله همان گونه که در نتایج بحث گردید، تاثیر اکسیژن با در نظر گرفتن ماتریکس خارج سلولی، در نحوه رشد و گسترش تومورهای سرطانی شبیه سازی نمودیم. لازم به ذکر است که نتایج مدل پیشنهادی نه تنها نتایج کمی مقالات دیگر [۲۲ و ۲۳] را پوشش می دهد بلکه از نظر کیفی نیز بهبودی در جواب ها مشاهده شد و حتی می تواند احتمال رخداد متاستاز و جدا شدن یک بافت سرطانی را در جواب ها ارائه دهد. لازم به ذکر می باشد که در مدل ۱ (که بنا به فرض مدل سلول های ایمنی واکنش نشان نداده اند) و با اتوماتای سلولی احتمال ایجاد متاستاز در جواب ها مشاهده شد. البته ما ادعا نمی کنیم که در این مدل نحوه ایجاد متاستاز بصورت مفصل و با جزئیات شبیه سازی شده است. بلکه مدل پیشنهادی قادر به ایجاد این پدیده می باشد، در حالی که این پدیده در مدل های مشابه دیده نشده است.

در ادامه می توان پیشنهاد داد که با تغییر عناصر ساختاری ماتریس st و یا زمان اعمال این ماتریس، نحوه تاثیر ماتریکس خارج سلولی را با توجه پروتئین های موثر تغییر داد و بهینه نمود. در این مدل تنها به ارائه مدلی برای در نظر گرفتن خاصیت فرسایشی ماتریکس خارج سلولی بسنده نموده ایم.

در رابطه با قوانین اتوماتای سلولی که نشان دهنده الگوی رفتاری تومور می باشد نیز مواردی می تواند به جهت تکمیل مدل مورد بحث تغییر نماید. یکی از این موارد همسایگی

سلولی در اتوماتای سلولی می باشد که در این مدل تنها سلول های مجاور را در هر مرحله برای تعیین چگونگی رشد مورد توجه قرار دادیم. می توان بعد همسایگی را گسترش داده و ضرائب کمتری از سلول های دورتر را نیز به مدل اضافه نماییم و یا می توان قوانین مربوط به رشد را یکسان در نظر نگرفت. برای مثال می توان تومور سرطانی را ترکیبی از دو نوع فنوتیپ مانند مرجع [۱۴] در نظر گرفت مانند. در مدل مربوطه قوانین اتوماتای سلولی را تکمیل نمود. ولی در این مقاله تاثیر اکسیژن و ماتریکس خارج سلولی مورد توجه قرار گرفته است و از ارائه پارامتر های دیگر که پیچیدگی مدل را همراه خواهد داشت، پرهیز شده است.

در مدل ۲ با استفاده از تئوری بازی ها و اتوماتای سلولی شبیه سازی ها صورت گرفته است (برای مدلسازی عملکرد متقابل سلول های سرطانی و سلول های ایمنی). در این مدل چگونگی عملکرد اتوماتای سلولی توسط تئوری بازی ها تنظیم می گردد.

در این مقاله نتایج مربوط به عملکرد متقابل سلول های سیستم ایمنی و سلول های سرطانی محدود به همزیستی و فروپاشی بافت سرطانی می باشد که می تواند با تغییر و بسط نحوه استفاده از تئوری بازی ها، تصمیمات اتخاذ شده تغییر نمایند و در نتیجه تنوع رفتاری در سیستم ایجاد نمود.

۷- ضمیمه

عملگر مورفولوژیک بسته A توسط $B (A \bullet B)$ و عملگر مورفولوژیک باز A توسط $B (A \circ B)$ به صورت زیر تعریف می شوند [۵۸].

$$(A)_z = \{w | w = a + z, \text{ for } a \in A\}$$

$$\bar{B} = \{w | w = -b \text{ for } b \in B\}$$

$$A \oplus B = \{z | (\bar{B})_z \cap A \neq \emptyset\}$$

$$A \ominus B = \{z | (\bar{B})_z \subset A\}$$

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B$$

$$A \bullet B = (A \oplus B) \ominus B$$

مراجع

- [20] Deutsch, A., Dormann, S., Cellular Automaton Modeling of Biological Pattern Formation, Birkhäuser, Boston, 2005.
- [21] Duchting, W., Vogelsaenger, T., Analysis, forecasting and control of three-dimensional tumor growth and treatment. *J. Med. Syst*, 1984, 8, 461-475.
- [22] Gerlee, P., Anderson, A.R.A., An evolutionary hybrid cellular automaton model of solid tumour growth, *Journal of Theoretical Biology*, 2007, 246, 583-603.
- [23] Gerlee, P., Anderson, A.R.A., A hybrid cellular automaton model of clonal evolution in cancer: The emergence of the glycolytic phenotype, *Journal of Theoretical Biology*, 2008 250, 705-722.
- [24] Reis, E.A., Santos, L.B.L., Pinho, S.T.R.; A cellular automata model for avascular solid tumor growth under the effect of therapy, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2009, 388, 1303-1314.
- [25] Piotrowska, M.J., Angus, S.D., A quantitative cellular automaton model of in vitro multicellular spheroid tumour growth, *Journal of Theoretical Biology*, Volume 258, Issue 2, 2009, 165-178.
- [26] Richard, M., Kirkby, K.J., Webb, R.P., Kirkby, N.F., Cellular automaton model of cell response to targeted radiation. *Applied Radiation and Isotopes*, 2009, 67, 443-446.
- [27] Hatzikirou, H., Brusch, L., Schaller, C., Simon, M., Deutsch, A., Prediction of traveling front behavior in a lattice-gas cellular automaton model for tumor invasion, *Comput. Math. Appl*, 2010, v59, 2326-2339.
- [28] von Neumann, J., Morgenstern, O., *Theory of games and economic behavior*, Princeton University Press, Princeton, NJ, 1953.
- [29] Osborne, M. J., *An introduction to Game theory*, Oxford University Press, 2004.
- [30] M. Merston-Gibbons., *An introduction to game-theoretic modelling*, 2nd edn, American Mathematical Society, 2000.
- [31] Tomlinson, I.P.M., Game-theory models of interactions between tumour cells, *Eur. J. Cancer*, 1997, 33, 1495-1500.
- [32] Maynard Smith, J., *Evolution and the theory of games*, Cambridge University Press, Cambridge, 1982.
- [33] Hofbauer, J., Sigmund, K., *Evolutionary games and population dynamics*, Cambridge University Press, Cambridge, 1998.
- [34] Mansury, Y., Diggory, M., Deisboeck, T., Evolutionary game theory in an agent-based brain tumor model: exploring the 'genotype-phenotype' link. *J. Theor. Biol*, 2006, 238, 146-156.
- [35] Hummert, S., Hummert, C., Schröter, A., Hube, B., Schuster, S., Game theoretical modelling of survival strategies of *Candida albicans* inside macrophages. *Journal of Theoretical Biology*, 2010, 264, 312-318.
- [36] Bellomo, N., Delitala, M., From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells. *Physics of Life Reviews*, 2008, Volume 5, Issue 4, 183-206.
- [37] Robert A. Gatenby., Thomas L. Vincent., Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies, *Molecular Cancer Therapeutic*, 2003, 919-927.
- [38] Basanta, D., Hatzikirou, H., Deutsch, A., Studying the emergence of invasiveness in tumours using game theory, *European Physical Journal B*, 2008, 393-397.
- [1] Murray, J.D., *Mathematical Biology*. Springer, New York, 2003.
- [2] Wheng, G., Bhalla, U.S., Iyengar, R., Complexity in biological signaling systems. *Science*, 1999, 284 92-6.
- [3] McCulloch, A.D., Huber, G., Integrative biological modelling in silico, 'In silico' simulation of biological processes. *Novartis Foundation Symposium 247*. Ed Bock G & Goode JA. John Wiley & Sons, London, 2002, 4-19.
- [4] Crampin, E.J., Halstead, M., Hunter, P., Nielsen, P., Noble, D., Smith, N., Tawhai, M., Computational physiology and Physiome project. *Exp. Physiome project. Exp. Physiol*, 2004, 89, 1-26.
- [5] Alarc'on, T., Byrne, H.M., Maini, P.K., A multiple scale model for tumor growth. *SIAM Multiple Modeling and Simulation*, 2004.
- [6] Kasper, Braunwald, Fauci., *Principles of Internal Medicine Harrison's 2005*.
- [7] Malcolm R. Alison., *The Cancer Handbook*, 2004.
- [۸] صفا، ح.ر.، ژنتیک، توارث و سرطان، نشر سنبله، ۱۳۸۳.
- [۹] مزیدینستا، س.، جعفری، ا.ه.، مدل‌سازی رشد سرطان در دو بعد با استفاده از اتوماتای سلولی بصورت شعاعی و شاخه دار. چهاردهمین کنفرانس مهندسی پزشکی ایران، دانشگاه شاهد، ۱۳۸۶، ۲۸۵-۲۹۲.
- [10] Jana L Gevertz, Salvatore Torquato., Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 243, 517-531.
- [11] Hulleman, E., Helin, K., Molecular mechanisms in gliomagenesis. *Adv. Cancer Res*, 2005, 94, 1-27.
- [12] Maher, E.A., Furnari, F.B., Bachoo, R.M., Rowitch, D.H., Louis, D.N., Cavenee, W.K., DePinho, R.A., Malignant glioma: genetics and biology of a grave matter. *Genes Dev*, 2001, 15, 1311-1333.
- [13] Giese, A., Manfred, W., Glioma invasion in the central nervous system. *Neurosurgery*, 1996, 39 (2), 235-252.
- [14] Visted, T., Enger, P.O., Lund-Johansen, M., Bjerkvig, R., Mechanisms of tumor cell invasion and angiogenesis in the central nervous system, *Front. Biosci*, 2003, 8, 289-304.
- [15] Enderling, H., Chaplain, M., Anderson, A., Vaidya, J., A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence, *J. Theor. Biol*, 2007, 264 (2), 245-259.
- [16] Sachs, R., Hlatky, L., P., H., Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment, *Math. comput. Model*, 2001, 33, 1297-1305.
- [17] Anderson, A., Chaplain, M., Newman, E., Steele, R., Thompson, A., Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis, *J. Theoret. Med*, 2000, 2, 129-154.
- [18] Swanson, K. R., Bridge, C., Murray, J. D., Alvord, E. C., Virtual and real brain tumors: using mathematical modeling to quantify glioma growth and invasion, *J Neurol Sci*, 2003, 216 (1), 1-10.
- [19] von Neuman, John, *Theory of self-reproducing automata*, edited and completed by Arthur Burks, University of Illinois Press, 1966.

- [56] Folkman, J., Hochberg, M., Self-regulation of growth in three dimension, *J. Exp. Med*, 1973, 138, 745–753.
- [57] Sutherland, R.M., Cell and environment interactions in tumor microregions: the multicell spheroid model, *Science*, 1988, 240, 177–184.
- [58] Gonzalez, R.C., Woods E.R., Eddins, S.L., *Digital image processing using MATLAB*, 2004, 334-377.
- [۳۹] عرب نجفی، م.، تغییرات ژنتیک سرطان. انتشارات جهاد دانشگاهی، ۱۳۸۵.
- [40] Kleinsmith, L.J., Kerrigan, D., Spangler, S., National cancer institute: Science behind the news—understanding cancer, 2001.
- [41] Weinberg, R.A., How cancer arises, *Scientific American*, 1996, 275 (3), 62.
- [42] Mallet, D.G., de Pillis, L.G., A cellular automata model of tumor-immune system interactions, *Journal of Theoretical Biology*, 2006, 239, 334–350.
- [43] Dunn, G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D., The three Es of cancer immunoediting, *Annu. Rev. Immunol*, 2004, 22, 329–360.
- [44] DeClerck, Y.A., Mercurio, A.M., Stack, M.S., Chapman, H.A., Zutter, M.M., Muschel, R.J., Raz, A., Matrisian, L.M., Sloane, B.F., Noel, A., Hendrix, M.J., Coussens, L., Padarathsingh, M., Proteases extracellular matrix and cancer: a workshop of the path b study section, *Am. J. Pathol*, 2004, 164 (4), 1131–1139.
- [45] Folkman, J., Angiogenesis. *Annu. Rev. Med*, 2006, 57, 1–18.
- [46] Alarcón, T., Byrne, H.M., Maini, P.K., A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment, *J. Theor. Biol*, 2003, 225, 257-274.
- [47] Deutsch, A., Dormann, S., Modelling of avascular tumour growth with a hybrid cellular automaton, *In Silico Biol*, 2002, 2, 1-14.
- [48] Patel, A.A., Gawlinski, E.T., Lemieux, S.K., Gatenby, R.A.: A cellular automaton model of early tumour growth and invasion: The effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumour metabolism. *J. theor. Biol.* 213 (2001) 315-331.
- [49] Stetler-Stevenson WG, Liotta LA, Kleiner DE Jr., Extracellular matrix 6: role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *The FASEB Journal*, Vol 7, 1434-1441.
- [۵۰] عرب، م. ر.، احمدی، ح.، سرگلزایی اول، ف.، کریمی، م.، شهریار، م.، شناسایی قند های انتهایی D-GAL و دی ساکارید Gal/GalNac در کارسینومهای سلول بارال و سنگفرشی پوست. *مجله طبیب شرق*، ۱۳۸۶، ۵۳-۵۹.
- [۵۱] صادقی، م.، همتی، س.، افزایش غلظت پلاسمایی و میزان MMP-9 فعال در بیماران متاستازی سرطان پستان و ارتباط آن با وجود آلل T در پروموتور این ژن. *مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران*، ۱۳۸۸، ۵۱-۴۴.
- [52] Bandini, S., Mauri, G., Serra, R., cellular automata: from a theoretical parallel computational model to its application to complex systems, *parallel compute*, 2001, 27, 539-553.
- [53] Ferreira Jr., S.C., Martins, M.L., Vilela, M.J., Reaction-diffusion model for the growth of avascular tumor, *Phys. Rev. E*, 2002, 65, 021907.
- [54] Grote, J., Susskind, R., Vaupel, P., Oxygen diffusivity in tumor tissue (ds-carcinosarcoma) under temperature conditions within the range of 20–40 degrees C. *Pflugers Arch.* 1977, 372, 37–42.
- [55] Vaskivuo, T.E., Stenback, F., Karhumaa, P., Risteli, J., Dunkel, L., Tapanainen, J.S., Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium, *Mol Cell Endocrinol*, 2000 165, 75–83.